



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 297 405 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 213/24 C 07 D 257:04
C 07 D 213/89 A 61 K 31/41
C 07 D 233/64 A 61 K 31/44
C 07 D 401/06 A 61 K 31/18

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

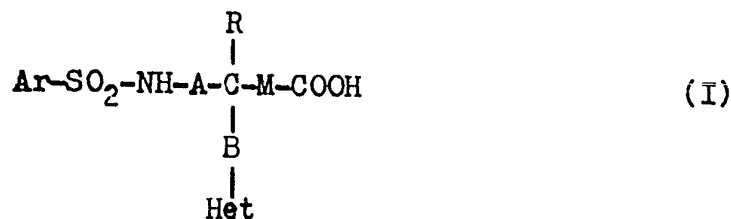
(21)	DD C 07 D / 342 101 2	(22)	26.06.90	(44)	09.01.92
(31)	373,125	(32)	28.06.89	(33)	US

(71)	siehe (73)
(72)	Bhagwat, Shripad S., IN; Main, Alan J., GB; Rouriquez, Herman R., US
(73)	CIBA-GEIGY AG, Basel, CH

(54) (Arylsulfonamido- und pyridyl- oder imidazolyl-)substituierte Carboxylsäuren und Derivate davon

(55) (Arylsulfonamido- und pyridyl- oder imidazolyl-)substituierte Carbonsäuren; Esterderivate; Amidderivate; Inhibitor von Thromboxan-Synthetase; Rezeptorantagonist von Thromboxan A₂; Rezeptorantagonist von Prostaglandin H₂

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, worin A, B, M, R, Ar und Het wie in der speziellen Beschreibung definiert sind, und pharmazeutisch verträgliche Ester- und Amid-Derivate davon; N-Oxide davon, Tetrazol-Derivate davon und Salze davon. Diese Verbindungen haben wertvolle pharmakologische Wirkungen, speziell als Inhibitoren von Thromboxan-Synthetase und als Rezeptorantagonisten von Thromboxan A₂ und Prostaglandin H₂. Sie werden in an sich bekannter Weise dargestellt. Formel

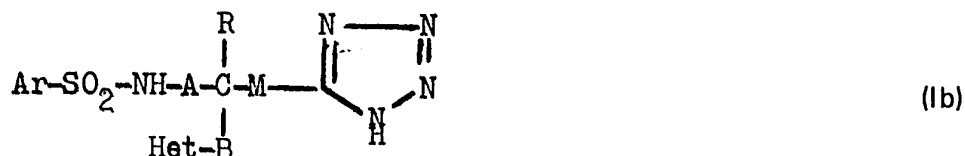


Patentansprüche:

1. Ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I



worin A ein niederes Alkylen repräsentiert; B repräsentiert Sauerstoff, Schwefel, niederes Alkylen, niederes, durch Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl unterbrochenes Alkylen, (Oxy-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Thio)-niederes Alkylen, niederes Alkenylen, Phenylen oder eine direkte Bindung; M repräsentiert niederes Alkylen, niederes, durch Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl unterbrochenes Alkylen, (Oxy-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Thio)-niederes Alkylen, niederes Alkenylen oder eine direkte Bindung; oder eines von A, B und M repräsentiert niederes Alkylidenylen, und die anderen beiden repräsentieren unabhängig voneinander niederes Alkylen; R repräsentiert Wasserstoff, wenn nicht A, B oder M niederes Alkylidenylen ist, in welchem Falle R die zweite Bindung zum benachbarten, ungesättigten Alkylidenylen-Kohlenstoffatom darstellt; Het repräsentiert Imidazol-1-yl, Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl; Ar repräsentiert carbocyclisches oder heterocyclisches Aryl; pharmazeutisch verträglichen Ester oder Amid-Derivate davon; N-Oxide der genannten Verbindungen, in denen Het wahlweise substituiertes Pyridyl darstellt; und Salze davon; und der Tetrazol-Derivate davon mit der Formel Ib



worin Ar, A, R, B, M und Het die oben in Formel I definierte Bedeutung haben; N-Oxide der genannten Verbindungen, in denen Het wahlweise substituiertes Pyridyl repräsentiert; und Salze davon, bestehend

(a) in der Kondensierung einer Sulfonsäure der Formel XI



in der Ar die oben definierte Bedeutung hat, oder eines reaktionsfähigen Derivats davon mit einem Amin der Formel XII



worin A, B, M, Het und R die oben definierten Bedeutungen haben und die Carboxyl-Gruppe in freier oder geschützter Form vorliegt; oder

(b) in der Kondensation einer Verbindung der Formel XIII



worin Ar, R, A, B, Het die oben definierten Bedeutungen haben, mit einem Wittig-Reagens zu einer entsprechenden Verbindung der Formel I, in der M niederes Alkenylen repräsentiert, oder
(c) für Verbindungen der Formel I, in der M eine direkte Bindung repräsentiert und R Wasserstoff, in der Hydrolyse und Decarboxylierung eines Diesters einer Verbindung der Formel XIV



worin Ar, A, B und Het die oben definierten Bedeutungen haben und CO-R₂ verestertes Carboxy repräsentiert; oder

(d) für Verbindungen der Formel I, in der B niederes Alkylen und Het Imidazol-1-yl, wahlweise durch niederes Alkyl substituiert, repräsentiert, in der Kondensation einer Verbindung der Formel XV



worin Ar, A, R und M die oben definierten Bedeutungen haben, B repräsentiert niederes Alkylen, Carboxy liegt in freier oder geschützter Form vor, Ar-SO₂-NH liegt in freier oder geschützter Form vor, und Z reaktiv verestertes Hydroxy repräsentiert, mit Imidazol oder durch niederes Alkyl substituiertes Imidazol; oder

(e) für Verbindungen der Formel I, in der Het wahlweise durch niederes Alkyl substituiertes Pyrid-3-yl darstellt und B O, S, Oxy-niederes Alkylen oder Thio-niederes Alkylen darstellt, in der Kondensation einer Verbindung der Formel XV, in der Z Hydroxy oder reaktiv verestertes Hydroxy darstellt, Carboxy in freier oder geschützter Form und Ar-SO₂-NH ebenfalls in freier oder geschützter Form vorliegt, mit wahlweise durch niederes Alkyl substituiertem 3-Hydroxy- bzw. 3-Mercapto-pyridin; oder

(f) für Verbindungen der Formel I, in der Het wahlweise durch niederes Alkyl substituiertes Pyrid-3-yl, B niederes Alkenylen darstellt, in der Kondensation eines Aldehyds, in dem in Formel XV B-Z zusammen Formyl-niederes Alkylen bildet, mit einem Wittig-Reagens, abgeleitet von einem reaktiven Derivat von 3-Hydroxymethyl-pyridin, wahlweise durch niederes Alkyl substituiert; oder

(g) für Verbindungen der Formel I, in der Het wahlweise durch niederes Alkyl substituiertes Pyrid-3-yl und B niederes Alkenylen darstellt, in der Kondensation eines Alkens, in dem in Formel XV B-Z zusammen terminales niederes Alkenyl repräsentieren, mit einem reaktiven Derivat von 3-Hydroxy-pyridin oder niederes Alkyl substituiertem 3-Hydroxy-pyridin unter Bedingungen der Heck-Reaktion; oder

(h) in der Umwandlung einer Verbindung der Formel XVI in eine Verbindung der Erfindung



worin Ar, R, A, B, Het und M die oben definierten Bedeutungen haben und Y eine Gruppe ist, die von Carboxy oder derivatisiertem Carboxy verschieden und in dieses umwandelbar ist; oder

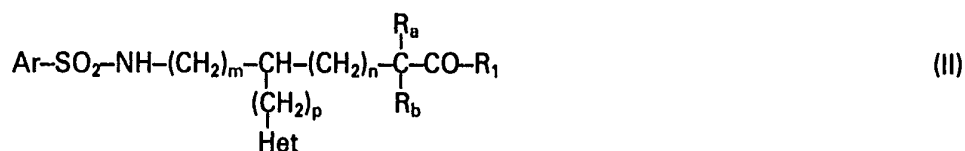
(i) für Verbindungen der Erfindung, in denen in Formel I COOH durch Tetrazol-5-yl ersetzt ist (= Verbindungen der Formel Ib), in der Kondensation einer Verbindung der Formel XVI, in der Ar, R, A, B und M die oben definierten Bedeutungen haben und Y Cyan darstellt, mit Stickstoffwasserstoffsäure oder einer Verbindung, die als Quelle für Stickstoffwasserstoffsäure dienen kann; und wenn notwendig, in der Durchführung eines der obigen Verfahren mit Ausgangsmaterialien in geschützter Form und anschließender Entfernung der Schutzgruppen aus dem resultierenden Produkt; und wenn notwendig, in der Überführung einer freien Verbindung in ein Salz oder eines resultierenden Salzes in eine freie Verbindung oder in ein anderes Salz; und wenn gewünscht, in der Trennung eines Isomerengemischs oder Racemates, das erhalten wurde, in die einzelnen Isomeren, oder beim Racemat, wenn gewünscht, in die optischen Antipoden.

2. Ein Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ia



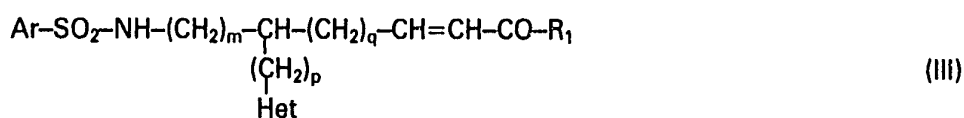
worin A niederes Alkylen darstellt; B repräsentiert Sauerstoff, Schwefel, (Oxy-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Thio)-niederes Alkylen, niederes Alkylen, niederes Alkenylen, Phenylen oder eine direkte Bindung; M repräsentiert niederes Alkylen, niederes, durch Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl unterbrochenes Alkylen, (Oxy-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Thio)-niederes Alkylen, niederes Alkenylen oder eine direkte Bindung; Het repräsentiert Imidazol-1-yl, Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl; Ar repräsentiert carbocyclisches oder heterocyclisches Aryl; pharmazeutisch verträglicher Ester und Amid-Derivaten davon; N-Oxide der genannten Verbindung, in denen Het wahlweise substituiertes Pyridyl darstellt; und Salzen davon.

3. Ein Verfahren gemäß Anspruch 2 zur Herstellung der Verbindungen der Formel II



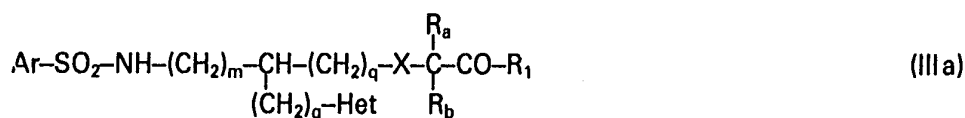
worin Ar carbocyclisches Aryl darstellt; Het repräsentiert Imidazol-1-yl, Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl; m repräsentiert eine ganze Zahl von 1 bis 5 einschließlich; n repräsentiert 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 4 einschließlich; p repräsentiert 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 5 einschließlich; CO-R₁ repräsentiert Carboxy oder derivatisiertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids; R_a und R_b repräsentieren unabhängig voneinander Wasserstoff oder niederes Alkyl; N-Oxide der genannten Verbindungen, in denen Het wahlweise substituiertes Pyridyl darstellt; und pharmazeutisch verträglichen Salzen davon.

4. Ein Verfahren gemäß Anspruch 3 zur Herstellung der Verbindungen der Formel II, in der R_a, R_b, Ar und Het die in Anspruch 3 definierte Bedeutung haben; m repräsentiert die Zahlen 2, 3 oder 4; n repräsentiert die Zahlen 1, 2 oder 3; p repräsentiert die Zahlen 1, 2 oder 3; CO-R₁ repräsentiert Carboxy oder derivatisiertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids; und pharmazeutisch verträglichen Salze davon.
5. Ein Verfahren gemäß Anspruch 3 zur Herstellung der Verbindungen der Formel II, in denen m 4, n 1 und p 3 repräsentiert.
6. Ein Verfahren gemäß Anspruch 2 zur Herstellung der Verbindungen der Formel III,



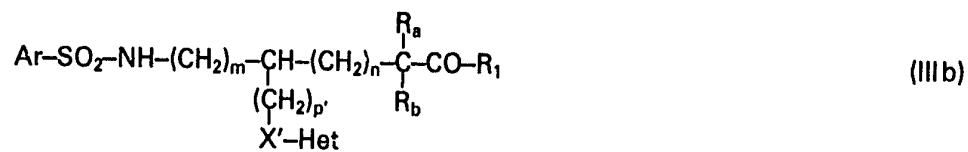
worin Ar carbocyclisches Aryl darstellt; Het repräsentiert Imidazol-1-yl, Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl; m repräsentiert eine ganze Zahl von 1 bis 5 einschließlich; q repräsentiert 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 3 einschließlich; p repräsentiert 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 5 einschließlich; CO-R₁ repräsentiert Carboxy oder derivatisiertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids; N-Oxide der genannten Verbindungen, in denen Het wahlweise substituiertes Pyridyl darstellt; und Salze davon.

7. Ein Verfahren gemäß Anspruch 6 zur Herstellung der Verbindungen der Formel III, worin m die Zahlen 2, 3 oder 4 repräsentiert; q repräsentiert 0 oder 1; p repräsentiert die Zahlen 1, 2 oder 3; Ar und Het haben die in Anspruch 6 definierten Bedeutungen; CO-R₁ repräsentiert Carboxy oder derivatisiertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids; und pharmazeutisch verträglichen Salze davon.
8. Ein Verfahren gemäß Anspruch 2 zur Herstellung der Verbindungen der Formel III a



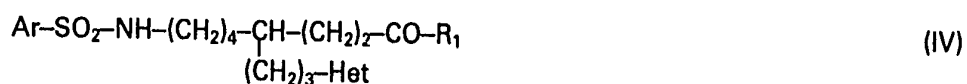
worin Ar carbocyclisches Aryl darstellt; Het repräsentiert Imidazol-1-, Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl; X repräsentiert Sauerstoff oder Schwefel; m repräsentiert eine ganze Zahl von 1 bis 5; q repräsentiert eine ganze Zahl von 1 bis 3; p repräsentiert 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 5; CO-R₁ repräsentiert Carboxy oder derivatisiertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids; R_a und R_b repräsentieren unabhängig voneinander Wasserstoff oder niederes Alkyl; N-Oxide der genannten Verbindungen, in denen Het wahlweise substituiertes Pyridyl darstellt; und Salze davon.

9. Ein Verfahren gemäß Anspruch 8 zur Herstellung der Verbindungen der Formel III a, in denen m die Zahlen 2, 3 oder 4, q die Zahlen 0 oder 1 und p die Zahlen 1, 2 oder 3 repräsentiert; Ar, Het, X, R_a und R_b haben die in Anspruch 8 definierten Bedeutungen; CO-R₁ repräsentiert Carboxy oder derivatisiertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids; und pharmazeutisch verträglichen Salze davon.
10. Ein Verfahren gemäß Anspruch 2 zur Herstellung der Verbindungen der Formel III b



worin Ar carbocyclisches Aryl darstellt; Het repräsentiert Pyrid-3-yl, Imidazol-1-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Pyrid-3-yl oder Imidazol-1-yl; X' repräsentiert Sauerstoff oder Schwefel; m repräsentiert eine ganze Zahl von 1 bis 5; n repräsentiert 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 4; p' repräsentiert 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 4; CO-R₁ repräsentiert Carboxy oder derivatisiertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids; R_a und R_b repräsentieren unabhängig voneinander Wasserstoff oder niederes Alkyl; N-Oxide der genannten Verbindungen, in denen Het wahlweise substituiertes Pyridyl repräsentiert; und pharmazeutisch verträglichen Salze davon.

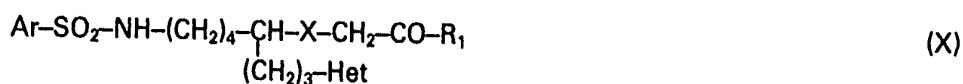
11. Ein Verfahren gemäß Anspruch 10 zur Herstellung der Verbindungen der Formel III b, in denen m die Zahlen 2, 3 oder 4, n die Zahlen 1, 2 oder 3 und p' 0 oder die Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt; Ar, Het, X', R_a und R_b haben die oben definierten Bedeutungen; CO-R₁ repräsentiert Carboxy oder derivatisiertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids; und pharmazeutisch verträglichen Salze davon.
12. Ein Verfahren gemäß Anspruch 10 zur Herstellung der Verbindungen der Formel III b, in der m 4, n 1 und p' 2 darstellt.
13. Ein Verfahren gemäß Anspruch 3 zur Herstellung der Verbindungen der Formel IV



worin Ar carbocyclisches Aryl darstellt; CO-R₁ repräsentiert Carboxy oder derivatisiertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids; Het repräsentiert Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl oder die Pyridyl-N-oxide davon; und Salze davon.

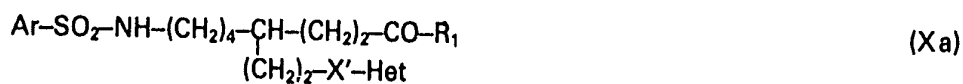
14. Ein Verfahren gemäß Anspruch 13 zur Herstellung der Verbindungen der Formel IV, in denen Ar 1- oder 2-Naphthyl, Phenyl oder durch einen oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, niederes Alkyl-(thio-, -sulfinyl oder -sulfonyl), niederes Alkoxy, niederes Alkyl, Nitro, Azido, Amino, Cyan, Carboxy und niederes Alkoxy-carbonyl, substituiertes Phenyl darstellt; Het repräsentiert Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Pyrid-3-yl oder die N-Oxide davon; CO-R₁ repräsentiert Carboxy, verestertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters, oder CO-R₁ repräsentiert Carbamoyl; und pharmazeutisch verträglichen Salze davon.
15. Ein Verfahren gemäß Anspruch 13 zur Herstellung der Verbindungen der Formel IV, in der Ar 2-Naphthyl, Phenyl oder durch niederes Alkyl, Halogen, Cyan oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl darstellt; Het repräsentiert Pyrid-3-yl; R₁ repräsentiert Hydroxy, niederes Alkoxy oder Amino; und pharmazeutisch verträglichen Salze davon.

16. Ein Verfahren gemäß Anspruch 13 zur Herstellung der Verbindungen der Formel IV, in der Ar Phenyl, Chlorphenyl, Fluorphenyl, TolyI oder Trifluormethylphenyl darstellt; Het repräsentiert Pyrid-3-yl; R₁ repräsentiert Hydroxy oder niederes Alkoxy; und pharmazeutisch verträglichen Salze davon.
17. Ein Verfahren gemäß Anspruch 8 zur Herstellung der Verbindungen der Formel X



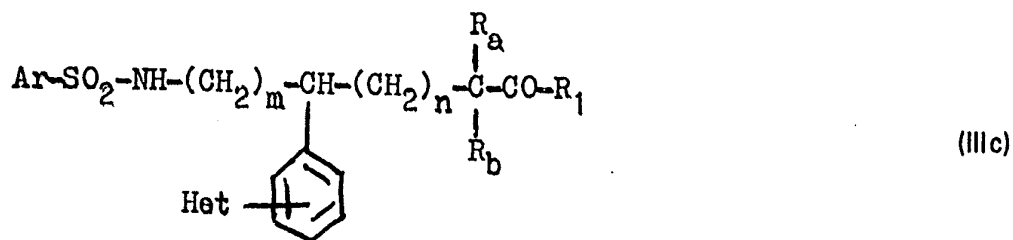
worin Ar carbocyclisches Aryl darstellt; CO-R₁ repräsentiert Carboxy oder derivatisiertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids; Het repräsentiert Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl oder die Pyridyl-N-oxide davon; X repräsentiert Sauerstoff oder Schwefel; und pharmazeutisch verträglichen Salze davon.

18. Ein Verfahren gemäß Anspruch 17 zur Herstellung der Verbindungen der Formel X, in der Ar 1- oder 2-Naphthyl, Phenyl oder durch einen oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, niederes Alkyl-(thio, -sulfinyl oder -sulfonyl), niederes Alkoxy, niederes Alkyl, Nitro, Azido, Amino, Cyan, Carboxy und niederes Alkoxy-carbonyl, substituiertes Phenyl darstellt; Het repräsentiert Pyrid-3-yl oder Pyrid-3-yl-N-oxid; X repräsentiert Sauerstoff oder Schwefel; CO-R₁ repräsentiert Carboxy, verestertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Carbamoyl; und pharmazeutisch verträglichen Salze davon.
19. Ein Verfahren gemäß Anspruch 17 zur Herstellung der Verbindungen der Formel X, in der Ar Phenyl, Chlorphenyl, Fluorphenyl, TolyI oder Trifluormethylphenyl darstellt; Het repräsentiert Pyrid-3-yl; R₁ repräsentiert Hydroxy oder niederes Alkoxy; X repräsentiert Sauerstoff oder Schwefel; und pharmazeutisch verträglichen Salze davon.
20. Ein Verfahren gemäß Anspruch 10 zur Herstellung der Verbindungen der Formel X, in der X Schwefel darstellt.
21. Ein Verfahren gemäß Anspruch 10 zur Herstellung der Verbindungen der Formel Xa



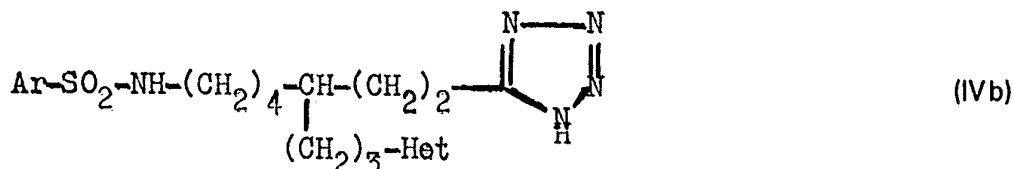
worin Ar carbocyclisches Aryl darstellt; CO-R₁ repräsentiert Carboxy oder derivatisiertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids; Het repräsentiert Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Pyrid-3-yl, oder die N-Oxide davon; X' repräsentiert Sauerstoff oder Schwefel; und Salze davon.

22. Ein Verfahren gemäß Anspruch 21 zur Herstellung der Verbindungen der Formel Xa, in denen Ar 1- oder 2-Naphthyl, Phenyl oder durch einen oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy-, niederes Alkyl-(thio, -sulfinyl, oder -sulfonyl), niederes Alkoxy, niederes Alkyl, Nitro, Azido, Amino, Cyan, Carboxy oder niederes Alkoxy-carbonyl, substituiertes Phenyl darstellt; Het repräsentiert Pyrid-3-yl oder Pyrid-3-yl-N-oxid; X' repräsentiert Sauerstoff oder Schwefel; CO-R₁ repräsentiert Carboxy, verestertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Carbamoyl; und pharmazeutisch verträglichen Salze davon.
23. Ein Verfahren gemäß Anspruch 21 zur Herstellung der Verbindungen der Formel Xa, in der Ar 2-Naphthyl, Phenyl oder durch niederes Alkyl, Halogen, Cyan oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl darstellt; Het repräsentiert Pyrid-3-yl; X' repräsentiert Sauerstoff oder Schwefel; R₁ repräsentiert Hydroxy, niederes Alkoxy oder Amino; und pharmazeutisch verträglichen Salze davon.
24. Ein Verfahren gemäß Anspruch 21 zur Herstellung der Verbindungen der Formel Xa, in denen Ar Phenyl, Chlorphenyl, Fluorphenyl, TolyI oder Trifluormethylphenyl darstellt; Het repräsentiert Pyrid-3-yl; R₁ repräsentiert Hydroxy oder niederes Alkoxy; X' repräsentiert Sauerstoff oder Schwefel; und pharmazeutisch verträglichen Salze davon.
25. Ein Verfahren gemäß Anspruch 24 zur Herstellung der Verbindungen der Formel Xa, in denen X' Sauerstoff darstellt.
26. Ein Verfahren gemäß Anspruch 2 zur Herstellung der Verbindungen der Formel IIIc, in denen Ar carbocyclisches Aryl darstellt;



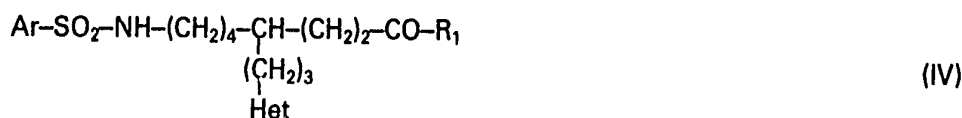
Het ist in m- oder p-Stellung lokalisiert und repräsentiert Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Pyrid-3-yl; m repräsentiert eine ganze Zahl von 1 bis 5; n repräsentiert 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 4; CO-R₁ repräsentiert Carboxy oder derivatisiertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids; R_a und R_b repräsentieren unabhängig voneinander Wasserstoff oder niederes Alkyl; und Salze davon.

27. Ein Verfahren gemäß Anspruch 26 zur Herstellung der Verbindungen der Formel IIIc, in denen m 4, n 1 ist; Ar repräsentiert 2-Naphthyl, Phenyl oder durch niederes Alkyl, Halogen, Cyan oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl; Het repräsentiert Pyrid-3-yl; CO-R₁ repräsentiert Carboxy, niederes Alkoxy-carbonyl oder Carbamoyl; R_a und R_b repräsentieren Wasserstoff; und pharmazeutisch verträglichen Salze davon.
28. Ein Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, in der eines von A, B und M niederes Alkylidenen darstellt und die anderen bei den niederes Alkylen; Ar repräsentiert carbocyclisches Aryl; Het repräsentiert Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Pyrid-3-yl; R repräsentiert die zweite Bindung zum benachbarten, ungesättigten Alkylidenen-Kohlenstoffatom; pharmazeutisch verträglichen Ester und Amid-Derivate davon; und Salze davon.
29. Ein Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung der Verbindungen der Formel Ib, in der R Wasserstoff ist und A niederes Alkylen darstellt; B repräsentiert Sauerstoff, Schwefel, (Oxy-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Thio)-niederes Alkylen, niederes Alkylen, niederes Alkenylen, Phenylen oder eine direkte Bindung; M repräsentiert niederes Alkylen, durch Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl unterbrochenes niederes Alkylen, (Oxy-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Thio)-niederes Alkylen, niederes Alkenylen oder eine direkte Bindung; Het repräsentiert Imidazol-1-yl, Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl; Ar repräsentiert carbocyclisches oder heterocyclisches Aryl, die N-Oxide der genannten Verbindungen, in denen Het wahlweise substituiertes Pyridyl darstellt; und Salze davon.
30. Ein Verfahren gemäß Anspruch 29 zur Herstellung der Verbindungen der Formel IV b



worin Ar 1- oder 2-Naphthyl, Phenyl oder durch einen oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, niederes Alkyl-(thio-, -sulfinyl oder -sulfonyl), niederes Alkoxy, niederes Alkyl, Nitro, Azido, Amino, Cy_α, Carboxy oder niedere Alkoxy-carbonyl, substituiertes Phenyl darstellt; und Het repräsentiert Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Pyrid-3-yl oder die N-Oxide davon; und pharmazeutisch verträglicher Salze davon.

31. Ein Verfahren gemäß Anspruch 30 zur Herstellung der Verbindungen der Formel IVb, worin Ar Phenyl, Chlorphenyl, Fluorphenyl, Toly oder Trifluormethylphenyl darstellt; Het repräsentiert Pyrid-3-yl; und pharmazeutisch verträglicher Salze davon.
32. Ein Verfahren gemäß Anspruch 3 zur Herstellung der Verbindungen der Formel IV



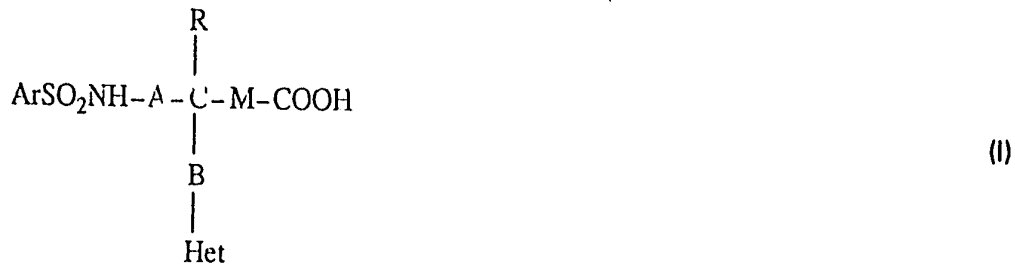
worin Ar carbocyclisches Aryl darstellt; CO-R₁ repräsentiert Carboxy oder derivatisiertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids; Het repräsentiert Imidazol-1-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl; und Salze davon.

33. Ein Verfahren gemäß Anspruch 32 zur Herstellung der Verbindungen der Formel IV, in der Ar Phenyl, Chlorphenyl, Fluorphenyl, TolyI oder Trifluormethylphenyl darstellt; Het repräsentiert Imidazol-1-yl; R₁ repräsentiert Hydroxy oder niederes Alkoxy; und pharmazeutisch verträglicher Salze davon.
34. Ein Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung der Verbindungen der Formel Ic

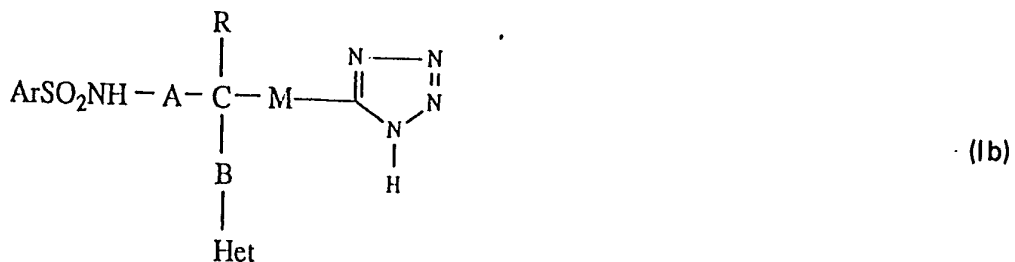


- worin A niederes Alkylen darstellt; B repräsentiert Sauerstoff, Schwefel, niederes Alkylen, durch Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl unterbrochenes Alkylen, (Oxy-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Thio)-niederes Alkylen, niederes Alkenylen, Phenylen oder eine direkte Bindung; M repräsentiert niederes Alkylen, durch Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl unterbrochenes niederes Alkylen, (Oxy-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Thio)-niederes Alkylen, niederes Alkenylen oder eine direkte Bindung; oder eines von A, B und M repräsentiert niederes Alkylidenylen und die anderen beiden repräsentieren niederes Alkylen; R repräsentiert Wasserstoff, wenn nicht A, B oder M niederes Alkylidenylen darstellen, in welchem Falle R die zweite Bindung zum benachbarten, ungesättigten Alkylidenylen-Kohlenstoffatom repräsentiert; Het repräsentiert Imidazol-1-yl, Pyrid-3-yl, durch niederes Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl, Pyrid-3-yl-N-oxid oder durch niederes Alkyl substituiertes Pyrid-3-yl-N-oxid; Ar repräsentiert 1- oder 2-Naphthyl, Phenyl, oder durch einen oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, niederes Alkyl-(thio-, sulfinyl oder -sulfonyl), niederes Alkoxy, niederes Alkyl, Nitro, Azido, Amino, Cyan, Carboxy, niederes Alkoxy-carbonyl und Carbamoyl, substituiertes Phenyl; oder Thienyl, Pyridyl, Chinolyl oder Isochinolyl, von denen jedes unsubstituiert oder substituiert an einem Ringkohlenstoffatom sein kein und zwar durch niederes Alkyl, niederes Alkoxy oder Halogen; und W repräsentiert Carboxy, niederes Alkoxy-carbonyl, niederes Alkanoyloxy, niederes Alkoxy-carbonyl, Bis(niederes Alkyl)amino-niederes Alkoxy-carbonyl, Bicyclo[2.2.1]heptyloxycarbonyl-methoxycarbonyl Carbamoyl, N-niederes Alkyl-carbamoyl oder Tetrazol-5-yl; und Salze davon.
35. Ein Verfahren gemäß Anspruch 34 zur Herstellung der Verbindungen der Formel Ic, in der A niederes Alkylen darstellt; B repräsentiert Sauerstoff, niederes Alkylen, Oxy-niederes Alkylen, in dem der Sauerstoff an die Het-Gruppe gebunden ist, niederes Alkenylen, Phenylen oder eine direkte Bindung; M repräsentiert niederes Alkylen, (Oxy- oder Thio)-niederes Alkylen, in dem der Sauerstoff oder Schwefel an das zentrale Kohlenstoffatom gebunden ist, niederes Alkenylen oder eine direkte Bindung; oder M repräsentiert niederes Alkylidenylen und A und B repräsentieren unabhängig voneinander niederes Alkylen; R repräsentiert Wasserstoff, wenn M kein niederes Alkylidenylen darstellt, in welchem Falle R die zweite Bindung zu dem benachbarten, ungesättigten Alkylidenylen-Kohlenstoffatom darstellt; Het repräsentiert Imidazol-1-yl, Pyrid-3-yl, durch niederes Alkyl substituiertes Pyrid-3-yl oder Pyrid-3-yl-N-oxid; Ar repräsentiert 1- oder 2-Naphthyl, Phenyl, durch einen oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Trifluormethyl, niederes Alkylsulfonyl, niederes Alkoxy, niederes Alkyl, Nitro, Amino und Carboxy; Pyridyl, Chinolyl oder Isochinolyl; und W repräsentiert Carboxy, niederes Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl oder Tetrazol-5-yl; und Salze davon.
36. Ein Verfahren gemäß Anspruch 13 zur Herstellung von 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon.
37. Ein Verfahren gemäß Anspruch 13 zur Herstellung von 8-(p-Fluor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon.
38. Ein Verfahren gemäß Anspruch 6 zur Herstellung von 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]oct-2-ensäure oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon.
39. Ein Verfahren gemäß Anspruch 10 zur Herstellung von 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[2-(pyrid-3-yl)ethyl]octansäure oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon.
40. Ein Verfahren gemäß Anspruch 3 zur Herstellung von 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-2-methyl-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon.
41. Ein Verfahren gemäß Anspruch 17 zur Herstellung von 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]-3-thia-octansäure oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon.

42. Ein Verfahren gemäß Anspruch 32 zur Herstellung von 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(imidazol-1-yl)propyl]octansäure oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon.
 43. Ein Verfahren gemäß Anspruch 30 zur Herstellung von 5-[7-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-3-[3-(pyrid-3-yl)propyl]heptyl]-1 H-tetrazol oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon.
 44. Verbindung der Formel I

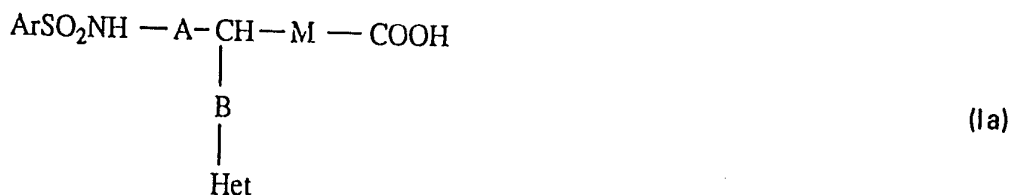


worin A niederes Alkylen bedeutet; B Sauerstoff, Schwefel, niederes Alkylen, niederes, durch Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl unterbrochenes Alkylen, (Oxy-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Thio)-niederes Alkylen, niederes Alkenylen, Phenylen oder eine direkte Bindung bedeutet; M niederes Alkylen, niederes, durch Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl unterbrochenes Alkylen, (Oxy-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Thio)-niederes Alkylen, niederes Alkenylen oder eine direkte Bindung bedeutet; oder eines von A, B und M bedeutet niederes Alkylidenylen und die anderen beiden bedeuten unabhängig voneinander niederes Alkylen; R bedeutet Wasserstoff, wenn nicht A, B oder M niederes Alkylidenylen ist, in welchem Falle R die zweite Bindung zum benachbarten, ungesättigten Alkylidenylen-Kohlenstoffatom darstellt; Het Imidazol-1-yl, Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl bedeutet; Ar carbocyclisches oder heterocyclisches Aryl bedeutet; pharmazeutisch verträgliche Ester oder Amid-Derivate davon; N-Oxide der genannten Verbindungen, worin Het gegebenenfalls substituiertes Pyridyl darstellt; und Salze davon; und die Tetrazol-Derivate davon mit der Formel Ib



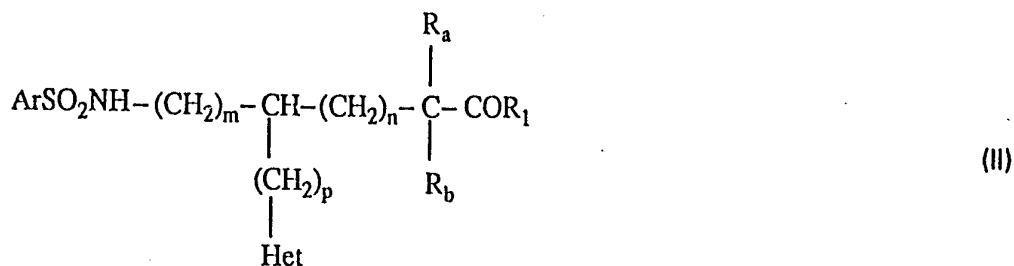
worin Ar, A, R, B, M und Het die in Formel I definierte Bedeutung haben; N-Oxide der genannten Verbindungen, worin Het gegebenenfalls substituiertes Pyridyl bedeutet; und Salze davon.

45. Verbindungen nach Anspruch 44 der Formel Ia



worin A niederes Alkylen bedeutet; B Sauerstoff, Schwefel, (Oxy-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Thio)-niederes Alkylen, niederes Alkylen, niederes Alkenylen, Phenylen oder eine direkte Bindung bedeutet; M niederes Alkylen, niederes durch Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl unterbrochenes Alkylen, (Oxy-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Thio)-niederes Alkylen, niederes Alkenylen oder eine direkte Bindung bedeutet; Het Imidazol-1-yl, Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl bedeutet; Ar carbocyclisches oder heterocyclisches Aryl bedeutet; pharmazeutisch verträgliche Ester und Amid-Derivate davon; N-Oxide der genannten Verbindungen, worin Het gegebenenfalls substituiertes Pyridyl darstellt; und Salze davon.

46. Verbindungen nach Anspruch 45 der Formel II

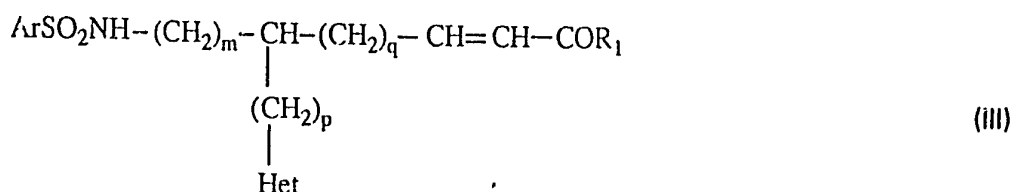


worin Ar carbocyclisches Aryl darstellt; Het Imidazol-1-yl, Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl bedeutet; m eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich 5 ist; n 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich 4 ist; p 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich 5 ist; COR₁ Carboxy oder derivatisiertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids bedeutet; R_a und R_b unabhängig voneinander Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeuten; N-Oxide der genannten Verbindungen, worin Het gegebenenfalls substituiertes Pyridyl darstellt; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

47. Verbindungen nach Anspruch 46 der Formel II, worin R_a, R_b, Ar und Het die in Anspruch 5 definierte Bedeutung haben; m die ganzen Zahlen 2, 3 oder 4 darstellt; n die Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt; p die Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt; COR₁ Carboxy oder derivatisiertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids bedeutet; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

48. Verbindungen nach Anspruch 46 der Formel II, worin m 4, n 1 und p 3 ist.

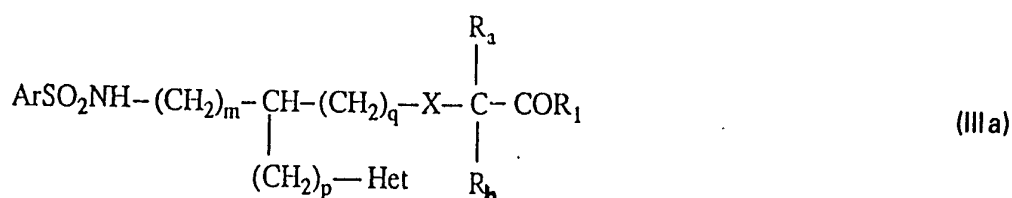
49. Verbindungen nach Anspruch 45 der Formel III



worin Ar carbocyclisches Aryl darstellt; Het Imidazol-1-yl, Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl bedeutet; m eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich 5 ist; q 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich 3 ist; p 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich 5 ist; COR₁ Carboxy oder derivatisiertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids bedeutet; N-Oxide der genannten Verbindungen, worin Het gegebenenfalls substituiertes Pyridyl darstellt; und Salze davon.

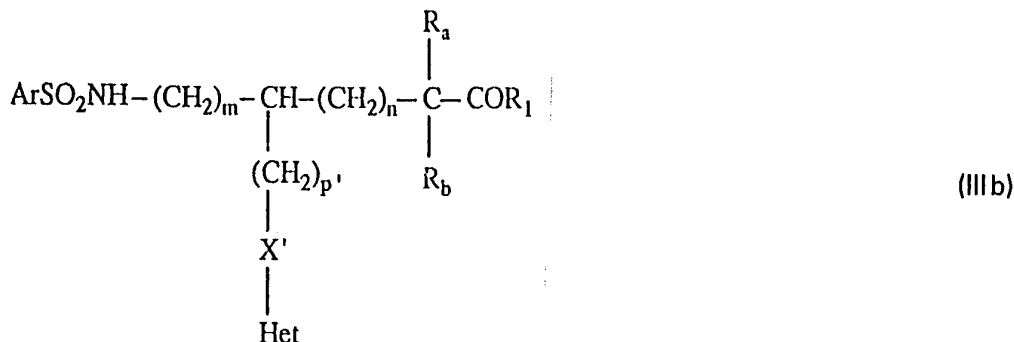
50. Verbindungen nach Anspruch 49 der Formel III, worin m die ganzen Zahlen 2, 3 oder 4 bedeutet; q 0 oder 1 ist; p die Zahlen 1, 2 oder 3 bedeutet; Ar und Het die in Anspruch 49 definierten Bedeutungen haben; COR₁ Carboxy oder derivatisiertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids bedeutet; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

51. Verbindungen nach Anspruch 45 der Formel III a

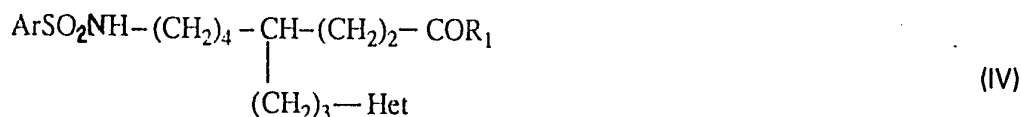


worin Ar carbocyclisches Aryl darstellt; Het Imidazol-1-, Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl bedeutet; X Sauerstoff oder Schwefel bedeutet; m eine ganze Zahl von 1 bis 5 ist; q eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist; p 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 5 ist; COR₁ Carboxy oder derivatisiertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids bedeutet; R_a und R_b unabhängig voneinander Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeuten; N-Oxide der genannten Verbindungen, worin Het gegebenenfalls substituiertes Pyridyl darstellt; und Salze davon.

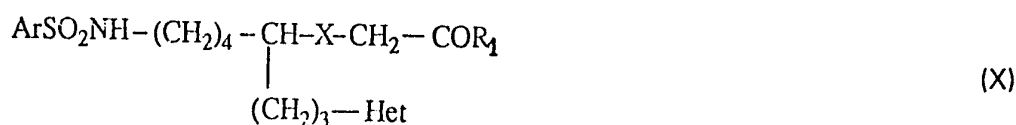
52. Verbindungen nach Anspruch 51 der Formel IIIa, worin m die ganzen Zahlen 2, 3 oder 4 bedeutet; q die Zahlen 0 oder 1 und p die ganzen Zahlen 1, 2 oder 3 bedeuten; Ar, Het, X, R_a und R_b die in Anspruch 51 definierten Bedeutungen haben; COR₁ Carboxy oder derivatisiertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids bedeutet; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.
53. Verbindungen nach Anspruch 45 der Formel III b



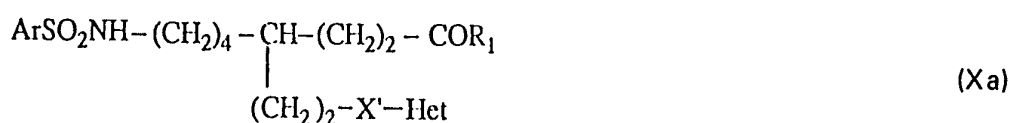
- worin Ar carbocyclisches Aryl darstellt; Het Pyrid-3-yl, Imidazol-1-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Pyrid-3-yl oder Imidazol-1-yl bedeutet; X' Sauerstoff oder Schwefel bedeutet; m eine ganze Zahl von 1 bis 5 ist; n 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist; p' 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist; COR₁ Carboxy oder derivatisiertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids bedeutet; R_a und R_b unabhängig voneinander Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeuten; N-Oxide der genannten Verbindungen, worin Het gegebenenfalls substituiertes Pyridyl bedeutet; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.
54. Verbindungen nach Anspruch 53 der Formel III b, worin m die ganzen Zahlen 2, 3 oder 4, n die ganzen Zahlen 1, 2 oder 3 und p' 0 oder die ganzen Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt; Ar, Het, X', R_a und R_b die oben definierten Bedeutungen haben; COR₁ Carboxy oder derivatisiertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids bedeutet; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.
55. Verbindungen nach Anspruch 53 der Formel III b, worin m 4, n 1 und p' 2 ist.
56. Verbindungen nach Anspruch 46 der Formel IV



- worin Ar carbocyclisches Aryl darstellt; COR₁ Carboxy oder derivatisiertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids bedeutet; Het Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl oder die Pyridyl-N-oxide davon bedeutet; und Salze davon.
57. Verbindungen nach Anspruch 56 der Formel IV, worin Ar 1- oder 2-Naphthyl, Phenyl oder durch einen oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, niederes Alkyl-, (thio-, -sulfinyl oder -sulfonyl), niederes Alkoxy, niederes Alkyl, Nitro, Amido, Amino, Cyan, Carboxy und niederes Alkoxy-carbonyl, substituiertes Phenyl darstellt; Het Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Pyrid-3-yl oder die N-Oxide davon bedeutet; COR₁ Carboxy, verestertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters bedeutet; oder CO-R₁ Carbamoyl darstellt; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.
58. Verbindungen nach Anspruch 56 der Formel IV, worin Ar 2-Naphthyl, Phenyl oder durch niederes Alkyl, Halogen, Cyan oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl darstellt; Het Pyrid-3-yl bedeutet; R₁ Hydroxy, niederes Alkoxy oder Amino darstellt; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.
59. Verbindungen nach Anspruch 56 der Formel IV, worin Ar Phenyl, Chlorphenyl, Fluorphenyl, Tolyll oder Trifluormethylphenyl darstellt; Het Pyrid-3-yl bedeutet; R₁ Hydroxy oder niederes Alkoxy darstellt; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.
60. Verbindungen nach Anspruch 51 der Formel X

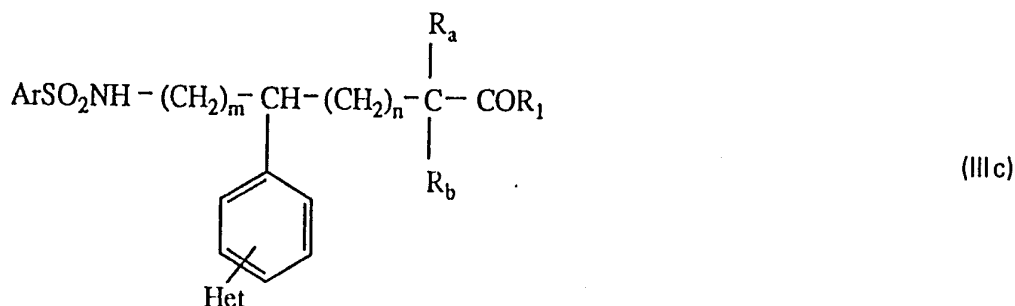


- worin Ar carbocyclisches Aryl darstellt; COR₁ Carboxy oder derivatisiertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids bedeutet; Het Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl oder die Pyridyl-N-oxide davon bedeutet; X Sauerstoff oder Schwefel darstellt; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.
61. Verbindungen nach Anspruch 60 der Formel X, worin Ar 1- oder 2-Naphthyl, Phenyl oder durch einen oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, niederes Alkyl-(thio, -sulfinyl oder -sulfonyl), niederes Alkoxy, niederes Alkyl, Nitro, Azido, Amino, Cyan, Carboxy und niederes Alkoxy-carbonyl, substituiertes Phenyl darstellt; Het Pyrid-3-yl oder Pyrid-3-yl-N-oxid bedeutet; X Sauerstoff oder Schwefel darstellt; COR₁ Carboxy, verestertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Carbamoyl bedeutet; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.
 62. Verbindungen nach Anspruch 60 der Formel X, worin Ar Phenyl, Chlorphenyl, Fluorphenyl, Toly oder Trifluormethylphenyl darstellt; Het Pyrid-3-yl bedeutet; R₁ Hydroxy oder niederes Alkoxy darstellt; X Sauerstoff oder Schwefel bedeutet; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.
 63. Verbindungen nach Anspruch 62 der Formel X, worin X Schwefel ist.
 64. Verbindungen nach Anspruch 53 der Formel Xa



worin Ar carbocyclisches Aryl darstellt; COR₁ Carboxy oder derivatisiertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids bedeutet; Het Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Pyrid-3-yl, oder die N-Oxide davon darstellt; X' Sauerstoff oder Schwefel bedeutet; und Salze davon.

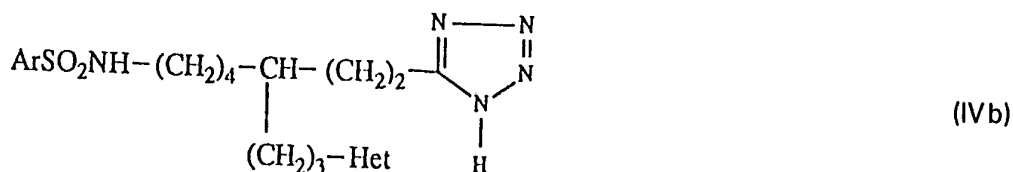
65. Verbindungen nach Anspruch 64 der Formel Xa, worin Ar 1- oder 2-Naphthyl, Phenyl oder durch einen oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, niederes Alkyl-(thio, sulfanyl, oder -sulfonyl), niederes Alkoxy, niederes Alkyl, Nitro, Azido, Amino, Cyan, Carboxy oder niederes Alkoxy-carbonyl, substituiertes Phenyl darstellt; Het Pyrid-3-yl oder Pyrid-3-yl-N-oxid bedeutet; X' Sauerstoff oder Schwefel darstellt; COR₁ Carboxy, verestertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Carbamoyl bedeutet; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.
66. Verbindungen nach Anspruch 64 der Formel Xa, worin Ar 2-Naphthyl, Phenyl oder durch niederes Alkyl, Halogen, Cyan oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl darstellt; Het Pyrid-3-yl bedeutet; X' Sauerstoff oder Schwefel darstellt; R₁ Hydroxy, niederes Alkoxy oder Amino bedeutet; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.
67. Verbindungen nach Anspruch 64 der Formel Xa, worin Ar Phenyl, Chlorphenyl, Fluorphenyl, Toly oder Trifluormethylphenyl darstellt; Het Pyrid-3-yl bedeutet; R₁ Hydroxy oder niederes Alkoxy darstellt; X' Sauerstoff oder Schwefel bedeutet; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.
68. Verbindungen nach Anspruch 67 der Formel Xa, worin X' Sauerstoff ist.
69. Verbindungen nach Anspruch 45 der Formel III c



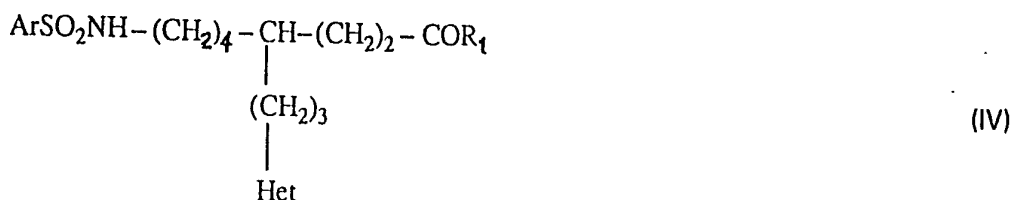
worin Ar carbocyclisches Aryl darstellt; Het in m- oder p-Stellung ist und Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Pyrid-3-yl darstellt; m eine ganze Zahl von 1 bis 5 ist; n 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist; COR₁ Carboxy oder derivatisiertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids bedeutet; R_a und R_b unabhängig voneinander Wasserstoff oder niederes Alkyl darstellen; und Salze davon.

70. Verbindungen nach Anspruch 69 der Formel III c, worin m 4 und n 1 ist; Ar 2-Naphthyl, Phenyl oder durch niederes Alkyl, Halogen, Cyan oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl bedeutet; Het Pyrid-3-yl ist; COR₁ Carboxy, niederes Alkoxy-carbonyl oder Carbamoyl bedeutet; R_a und R_b Wasserstoff darstellen; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

71. Verbindungen nach Anspruch 44 der Formel I, worin eines von A, B und M niederes Alkylidenen darstellt und die anderen beiden niederes Alkylen; Ar carbocyclisches Aryl ist; Het Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Pyrid-3-yl ist; R die zweite Bindung zum benachbarten, ungesättigten Alkylidenen-Kohlenstoffatom bedeutet; pharmazeutisch verträgliche Ester und Amid-Derivate davon; und Salze davon.
72. Verbindungen nach Anspruch 44 der Formel Ib, worin R Wasserstoff ist und A niederes Alkylen darstellt; B Sauerstoff, Schwefel, (Oxy-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Thio)-niederes Alkylen, niederes Alkylen, niederes Alkenylen, Phenylen oder eine direkte Bindung bedeutet; M niederes Alkylen, durch Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl unterbrochenes niederes Alkylen, (Oxy-, Sulfinyl- Sulfonyl- oder Thio)-niederes Alkylen, niederes Alkenylen oder eine direkte Bindung darstellt; Het Imidazol-1-yl, Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl bedeutet; Ar carbocyclisches oder heterocyclisches Aryl darstellt; die N-Oxide der genannten Verbindungen, worin Het gegebenenfalls substituiertes Pyridyl darstellt; und Salze davon.
73. Verbindungen nach Anspruch 72 der Formel IVb



- worin Ar 1- oder 2-Naphthyl, Phenyl oder durch einen oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, niederes Alkyl-(thio-, -sulfinyl oder -sulfonyl), niederes Alkoxy, niederes Alkyl, Nitro, Amido, Amino, Cyan, Carboxy oder niederes Alkoxy-carbonyl, substituiertes Phenyl darstellt; und Het Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Pyrid-3-yl oder die N-Oxide davon darstellt; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.
74. Verbindungen nach Anspruch 73 der Formel IVb, worin Ar Phenyl, Chlorphenyl, Fluorphenyl, Toly oder Trifluormethylphenyl darstellt; Het Pyrid-3-yl ist; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.
75. Verbindungen nach Anspruch 46 der Formel IV



- worin Ar carbocyclisches Aryl darstellt; COR₁ Carboxy oder derivatisiertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids bedeutet; Het Imidazol-1-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl darstellt; und Salze davon.
76. Verbindungen nach Anspruch 75 der Formel IV, worin Ar Phenyl, Chlorphenyl, Fluorphenyl, Toly oder Trifluormethylphenyl darstellt; Het Imidazol-1-yl ist; R₁ Hydroxy oder niederes Alkoxy bedeutet; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.
77. Verbindungen nach Anspruch 44 der Formel Ic



worin A niederes Alkylen darstellt; B Sauerstoff, Schwefel, niederes Alkylen, durch Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl unterbrochenes Alkylen, (Oxy-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Thio)-niederes Alkylen, niederes Alkenylen, Phenylen oder eine direkte Bindung bedeutet; M niederes Alkylen, durch Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl unterbrochenes niederes Alkylen, (Oxy-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Thio)-niederes Alkylen, niederes Alkenylen oder eine direkte Bindung darstellt; oder eines von A, B und M niederes Alkylidenen bedeutet und die anderen

- beiden niederes Alkylen bedeuten; R Wasserstoff ist, wenn nicht A, B oder M niederes Alkylidenen darstellen, in welchem Falle R die zweite Bindung zum benachbarten, ungesättigten Alkylidenen-Kohlenstoffatom bedeutet; Het Imidazol-1-yl, Pyrid-3-yl, durch niederes Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl, Pyrid-3-yl-N-oxid oder durch niederes Alkyl substituiertes Pyrid-3-yl-N-oxid bedeutet; Ar 1- oder 2-Naphthyl, Phenyl darstellt oder durch einen oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, niederes Alkyl-(thio-, -sulfinyl oder -sulfonyl), niederes Alkoxy, niederes Alkyl, Nitro, Azido, Amino, Cyan, Carboxy, niederes Alkoxyacetal und Carbamoyl, substituiertes Phenyl bedeutet; oder Thienyl, Pyridyl, Chinolyl oder Isochinolyl ist, von denen jedes unsubstituiert oder substituiert an einem Ringkohlenstoffatom sein kann, und zwar durch niederes Alkyl, niederes Alkoxy oder Halogen; und W Carboxy, niederes Alkoxyacetal, niederes Alkanoyloxy-niederes Alkoxyacetal, Di(niederes Alkylamino)-niederes Alkoxyacetal, Bicyclo[2,2,1]heptyloxyacetalmethoxyacetal, Carbamoyl, Mono-niederes Alkylcarbamoyl oder Tetrazol-5-yl; und Salze davon.
78. Verbindungen nach Anspruch 77 der Formel Ic, worin A niederes Alkylen darstellt; B Sauerstoff, niederes Alkylen, Oxy-niederes Alkylen, worin der Sauerstoff an die Het-Gruppe gebunden ist, niederes Alkenen, Phenylen oder eine direkte Bindung bedeutet; M niederes Alkylen, (Oxy- oder Thio)-niederes Alkylen, worin der Sauerstoff oder Schwefel an das zentrale Kohlenstoffatom gebunden ist, niederes Alkenen oder eine direkte Bindung darstellt; oder M niederes Alkylidenen bedeutet und A und B unabhängig voneinander niederes Alkylen bedeuten; R Wasserstoff ist, wenn M kein niederes Alkylidenen darstellt, in welchem Falle R die zweite Bindung zu dem benachbarten, ungesättigten Alkylidenen-Kohlenstoffatom darstellt; Het Imidazol-1-yl, Pyrid-3-yl, durch niederes Alkyl substituiertes Pyrid-3-yl oder Pyrid-3-yl-N-oxid darstellt; Ar 1- oder 2-Naphthyl, Phenyl, durch einen oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Trifluormethyl, niederes Alkylsulfonyl, niederes Alkoxy, niederes Alkyl, Nitro, Amino und Carboxy bedeutet; Pyridyl, Chinolyl oder Isochinolyl ist und W Carboxy, niederes Alkoxyacetal, Carbamoyl oder Tetrazol-5-yl bedeutet; und Salze davon.
79. 8-(p-Chlorphenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure nach Anspruch 56 oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.
80. 8-(p-Fluorphenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure nach Anspruch 56 oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.
81. 8-(p-Chlorphenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]oct-2-ensäure nach Anspruch 49 oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.
82. 8-(p-Chlorphenylsulfonamido)-4-[2-(pyrid-3-yl)ethyl]octansäure nach Anspruch 53 oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.
83. 8-(p-Chlorphenylsulfonamido)-2-methyl-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure nach Anspruch 46 oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.
84. 8-(p-Chlorphenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]-3-thiooctansäure nach Anspruch 60 oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.
85. 8-(p-Chlorphenylsulfonamido)-4-[3-(imidazol-1-yl)propyl]octansäure nach Anspruch 75 oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.
86. 5-[7-(p-Chlorphenylsulfonamido)-3-[3-(pyrid-3-yl)propyl]heptyl]-1H-tetrazol nach Anspruch 73 oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.
87. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 44 bis 86, in Beimischung oder zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch geeigneten Trägern.
88. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend eine Verbindung nach Anspruch 58 oder 66, in Beimischung oder zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch geeigneten Trägern.
89. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 44 bis 86 und eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus thrombolytischen Mitteln, Angiotensin umwandelnden Enzyminhibitoren; Calcium-Kanal-Blockern, Anticoagulantien und Serotonin-2-Rezeptorantagonisten, in Beimischung oder zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch geeigneten Trägern.
90. Verbindung nach einem der Ansprüche 44 bis 86 zur Verwendung in einem therapeutischen Verfahren bei der Behandlung von Menschen und Tieren.
91. Verbindung nach einem der Ansprüche 44 bis 86 als Inhibitor der Thromboxan-Synthese bei Menschen und Tieren.
92. Verbindung nach einem der Ansprüche 44 bis 86 als Mittel zur Behandlung oder Prophylaxe peripherer vasculärer Störungen, von Thrombose, Athereosklerose, Gehirnfarkten,

Myocardinfarkten oder coronarer Reckklusion nach Angioplastik, nach Coronarbeipaßoperation oder nach thrombolytischer Therapie.

93. Verbindung nach einem der Ansprüche 44 bis 86 als Mittel zur Erhöhung der therapeutischen Wirksamkeit von thrombolytischen Mitteln, Angiotensin umwandelnden Enzyminhibitoren, Calcium-Kanal-Blockern, Antikoagulantien oder Serotonin-2-Rezeptorantagonisten.
94. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 44 bis 86 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung.
95. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 44 bis 86 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung für die Behandlung oder Prophylaxe okklusiver vascularer Bedingungen.

Hierzu 2 Seiten Formeln

(Arylsulfonamido- und pyridyl- oder imidazolyl)-substituierte Carbonsäuren und Derivate davon

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin A ein niederes Alkylen darstellt; B repräsentiert Sauerstoff, Schwefel, niederes Alkylen, durch Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl unterbrochenes Alkylen (Oxy-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Thio)-niederes Alkylen, niederes Alkenylen, Phenylen oder eine direkte Bindung; M repräsentiert niederes Alkylen, niederes, durch Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl unterbrochenes Alkylen (Oxy-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Thio)-niederes Alkylen, niederes Alkenylen oder eine direkte Bindung; oder eines von A, B und M repräsentieren niederes Alkylidenylen und die anderen beiden unabhängig voneinander niederes Alkylen; R repräsentiert Wasserstoff, wenn nicht A, B oder M niederes Alkylidenylen repräsentieren, in welchem Falle R die zweite Bindung zu dem benachbarten, ungesättigten Kohlenstoffatom darstellt; Het repräsentiert Imidazol-1-yl, Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl; Ar repräsentiert carbo- oder heterocyclisches Aryl; pharmazeutisch verträgliche Ester- oder Amid-Derivate davon; N-Oxide der genannten Verbindung, worin Het wahlweise substituiertes Pyridyl ist; und Salze davon; sowie die Tetrazol-Derivate davon mit der Formel Ib, worin Ar, A, R, B, M und Het die für Formel I oben definierte Bedeutung haben; N-Oxide der genannten Verbindungen, worin Het ein wahlweise substituiertes Pyridyl ist;



und Salze davon; Verfahren zur Herstellung der genannten Verbindungen; pharmazeutische Zusammensetzungen mit den genannten Verbindungen; und die Verwendung der genannten Verbindungen als pharmazeutische Mittel oder zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen.

Die hier verwendeten allgemeinen Definitionen haben im Rahmen der vorliegenden Erfindung folgende Bedeutung.

Der Term „niedere“, wenn er sich wie vor- und nachstehend auf organische Gruppen, Radikale bzw. Verbindungen bezieht, definiert solche mit bis zu einschließlich 7, vorzugsweise mit bis einschließlich 4, am vorteilhaftesten mit ein, zwei oder drei Kohlenstoffatomen.

Ein niederes Alkyl enthält vorzugsweise 1-4 Kohlenstoffatome und repräsentiert zum Beispiel Ethyl, Propyl, Butyl oder vorteilhaft Methyl.

Niederes Alkoxy enthält vorzugsweise 1-4 Kohlenstoffatome und repräsentiert zum Beispiel Ethoxy, Propoxy oder vorteilhaft Methoxy.

Niederes Alkoxy-carbonyl enthält vorzugsweise 1-4 Kohlenstoffatome; im Alkoxy-Teil und ist zum Beispiel Methoxy-carbonyl, Propoxy-carbonyl, Isopropoxy-carbonyl oder vorteilhaft Ethoxy-carbonyl.

Niederes Alkylen, das geradkettig oder verzweigt sein kann, repräsentiert C₁-C₇-Alkylen, vorzugsweise C₁-C₅-Alkylen, insbesondere Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen oder Pentylen. (Oxy-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Thio)-niederes Alkylen für die Gruppe M repräsentiert solche, in denen zum Beispiel in Formel I oder Ib das Sauerstoff- oder Schwefel-Ende an den mittleren Kohlenstoff gebunden ist; für Gruppe B repräsentiert der genannte Begriff solche, in denen das Sauerstoff- oder Schwefel-Ende an den mittleren Kohlenstoff oder an die Gruppe Het gebunden ist, am günstigsten ist das Sauerstoff- oder Schwefel-Ende an die Gruppe Het gebunden.

Niederes Alkenylen, das geradkettig oder verzweigt sein kann, repräsentiert C₂-C₇-Alkenylen, vorzugsweise Ethenylen, Propenylen, 1- oder 2-Butenylen oder 1- oder 2-Pentylen.

Niederes Alkylidenen repräsentiert gerades oder verzweigt-kettiges C₁-C₇-Alkylidenen, vorzugsweise geradkettiges Ethylidenen, Propylidenen, Butylidenen, in denen die Doppelbindung an das zentrale Kohlenstoffatom in Formel I gebunden ist (and R repräsentiert eine Bindung zum terminalen Kohlenstoffatom der Alkylidenen-Gruppierung).

Phenylen repräsentiert o-, m- oder p-Phenylen, vorzugsweise m- oder p-Phenylen.

Halogen ist vorzugsweise Fluor oder Chlor, es kann aber auch Brom und Iod darstellen.

Carbocyclisches Aryl repräsentiert vorzugsweise 1- oder 2-Naphthyl oder Phenyl oder durch 1-3, vorzugsweise 1 oder 2 Substituenten substituiertes 1- oder 2-Naphthyl, wobei die Substituenten ausgewählt werden aus Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, niederem Alkylthio-, -sulfinyl oder -sulfonyl, niederem Alkoxy, niederem Alkyl, Nitro, Azido, Amino, Cyan, Carboxy oder Carbonsäurederivaten in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids, zum Beispiel niederem Alkoxy-carbonyl oder Carbamoyl. Weiter bevorzugt sind Phenyl oder substituiertes Phenyl, vorteilhaft in p-Stellung, und zwar durch niederes Alkyl, Halogen, Cyan oder Trifluormethyl.

Heterocyclisches Aryl repräsentiert vorzugsweise Thienyl, Pyridyl, Chinolyl, Isochinolyl, wahlweise (an einem Ringkohlenstoffatom) zum Beispiel durch niederes Alkyl, niederes Alkoxy oder Halogen substituiert. Thienyl repräsentiert vorzugsweise 2- oder 3-Thienyl. Pyridyl repräsentiert vorzugsweise 3-Pyridyl. Isochinolyl repräsentiert vorzugsweise 5- oder 8-Isochinolyl, speziell 5-Isochinolyl. Chinolyl repräsentiert vorzugsweise 8-Chinolyl.

Imidazolyl oder Pyridyl, substituiert durch niederes Alkyl, repräsentiert eines der genannten Radikale, an einem Ringkohlenstoffatom vorzugsweise durch C₁-C₃-Alkyl, vorteilhaft Methyl.

Verestertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters repräsentiert vorteilhafterweise einen Vordrogenester, der durch Solvolyse oder unter physiologischen Bedingungen in die freie Carbonsäure umgewandelt werden kann, zum Beispiel ein niederes Alkoxy-carbonyl; (Amino-, niedere Mono- oder Dialkylamino)substituiertes niederes Alkoxy-carbonyl; carboxy-substituiertes niederes Alkoxy-carbonyl, zum Beispiel α -carboxy-substituiertes niederes Alkoxy-carbonyl; niederes Alkoxy-carbonyl-substituiertes niederes Alkoxy-carbonyl, zum Beispiel niederes α -alkoxy-carbonyl-substituiertes niederes Alkoxy-carbonyl; aryl-substituiertes niederes Alkoxy-carbonyl, zum Beispiel wahlweise substituiertes Benzoyloxy-carbonyl oder Pyridylmethoxy-carbonyl; (hydroxy, niederes Alkanoyloxy-substituiertes oder niederes Alkoxy)-substituiertes niederes Alkoxy-carbonyl, zum Beispiel Pivaloyloxy-methoxy-carbonyl; (hydroxy-, niederes Alkanoyloxy- oder niederes Alkoxy)-substituiertes niederes Alkoxy-methoxy-carbonyl; bicycloalkoxy-carbonyl-substituiertes niederes Alkoxy-carbonyl, zum Beispiel bicyclo(2.2.1)heptyloxy-carbonyl-substituiertes niederes Alkoxy-carbonyl, speziell bicyclo(2.2.1)-heptyloxy-carbonyl-substituiertes Methoxy-carbonyl wie Bornyloxy-carbonyl-methoxy-carbonyl; 3-Phthalidylloxy-carbonyl; (niederes Alkyl, niederes Alkoxy, halogen)-substituiertes 3-Phthalidylloxy-carbonyl; niederes Alkoxy-carbonyloxy-niederes-alkoxy-carbonyl, zum Beispiel 1-(Methoxy- oder Ethoxy-carbonyloxy)ethoxy-carbonyl; Aryloxy-carbonyl, zum Beispiel Phenoxy-carbonyl oder 3-Pyridylloxy-carbonyl.

Bevorzugt als Vordrogenester sind zum Beispiel niedere Alkyl-, Pivaloyloxy-methyl-, 2-Dimethylamino-ethyl- und Bornyloxy-carbonylmethylester. Niedere Alkylester sind zum Beispiel der Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Isobutyl- und Neopentylester und speziell der Methyl- und der Ethylester.

Besonders bevorzugt als Vordrogenester sind die niederen Alkylester.

Carboxy, derivatisiert in Form eines pharmazeutisch verträglichen Amida, repräsentieren vorzugsweise einfache primäre, sekundäre und tertiäre Amide und Amide, abgeleitet von Aminosäuren wie Glycin, Alanin und ähnlichen.

Sekundäre und tertiäre Amide sind jene, in denen Carboxy, derivatisiert in Form eines pharmazeutisch verträglichen Amids, vorzugsweise niederes Mono- und Dialkylcarbamoyl repräsentieren, zum Beispiel N-Methyl-, N-Ethyl-, N,N-Dimethyl- und N,N-Diethylcarbamoyl.

Bevorzugte pharmazeutisch verträgliche Amide sind jene, worin Carboxy, derivatisiert als ein Amid, Carbamoyl oder niederes Mono- oder Dialkylcarbamoyl repräsentiert.

Besonders bevorzugte pharmazeutisch verträgliche Amide sind Carbamoyl oder niederes Monoalkylcarbamoyl.

Ein N-Oxid repräsentiert Pyridyl-N-oxid oder durch niederes Alkyl substituiertes Pyridyl-N-oxid.

Salze sind vorzugsweise pharmazeutisch verträgliche Salze. Pharmazeutisch verträgliche Salze sind vorzugsweise Metall- oder Ammoniumsalze der genannten Verbindungen der Formel I mit einer freien Carboxyl-Gruppe, insbesondere Alkali- oder Erdalkalimetallsalze, zum Beispiel das Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalz; oder vorteilhaft leicht kristallisierende Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen, wie niederen Mono-, Di- oder Tri(alkyl, cycloalkyl oder hydroxyalkyl)-aminen, niedere Alkylendiamine oder niedere Mono-, Bi- oder Tri(hydroxyalkyl)amine, zum Beispiel Methylamin, Diethylamin, Triethylamin, Dicyclohexylamin, Triethanolamin, Ethylendiamin oder Tris(hydroxymethyl)methylamin. Die genannten Verbindungen der Formel I bilden Säureadditionssalze mit vorzugsweise pharmazeutisch verträglichen anorganischen und organischen Säuren wie starken Mineralsäuren, zum Beispiel Halogenwasserstoffsäuren wie Chlor- oder Bromwasserstoffsäure; Schwefel-, Phosphor-, Salpeter- oder Perchlorsäure; aliphatischen oder aromatischen Carbon- oder Sulfonsäuren, zum Beispiel Ameisen-, Essig-, Propion-, Bernstein-, Glycol-, Milch-, Äpfel-, Wein-, Glucon-, Citronen-, Ascorbin-, Malein-, Fumar-, Brenztrauben-, Phenyllessig-, Benzoe-, 4-Amino-benzoe-, Anthranil-, 4-Hydroxy-benzoe-, Salicyl-, 4-Aminosalicyl-, „pamoic“ (?), Nicotin-, Methansulfon-, Ethansulfon-, Hydroxyethansulfon-, Benzensulfon-, p-Toluensulfon-, Naphthalensulfon-, Sulfanil- oder Cyclohexylsulfanilsäure.

Zum Zwecke der Isolierung oder Reinigung ist es auch möglich, pharmazeutisch unverträgliche Salze zu verwenden.

Therapeutisch werden jedoch nur pharmazeutisch verträgliche Salze, die ungiftig sind, verwendet, und sie sind deshalb bevorzugt.

Die Verbindungen der Erfindung zeigen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Sie sind zum Beispiel nützlich als Inhibitoren von Thrombose-Synthetase wie auch als Thromboxan A₂- und Prostaglandin H₂-Rezeptorantagonisten bei Säugetieren. Die Verbindungen der Erfindung sind so zum Beispiel besonders geeignet zur Unterdrückung der biologischen Wirkungen des endogenen Thromboxans A₂, zum Beispiel zur Inhibition der Vasoconstriction und Plättchenaggregation bei Säugetieren. Durch selektiv inhibierende Thromboxan-Synthetase-Wirkung und blockierende Thromboxan-Rezeptor-Wirkung bei Säugetieren sind die Verbindungen der Erfindung geeignet zur Behandlung von Störungen, die auf Thromboxan-Synthetase-Inhibition und Thromboxan-Rezeptorantagonist-Wirkung bei Säugetieren beruhen, in erster Linie cardiovasculäre Störungen wie Thrombose, Atherosklerose, Cerebralinfarktionen (Schlaganfälle), myocardiäre Infarktionen (Herzattacken) und andere gefäßverschließende Bedingungen. Die neuen Verbindungen der Erfindung sind wirksam in In-vitro- und In-vivo-Testsystemen, die Thromboxan-Rezeptorantagonist-Wirkung und Thromboxan-Synthetase-Inhibitorwirkung anzeigen.

Die oben zitierten Eigenschaften sind sowohl in In-vitro- als auch in In-vivo-Tests demonstrierbar, am besten unter Verwendung von Säugetieren, zum Beispiel Meerschweinchen, Ratten, Hunde, Affen, Kaninchen oder isolierten Organen, Geweben und Blutpräparationen davon wie auch mit Menschenblut-(zum Beispiel Plättchen)Präparationen. Die genannten Verbindungen können in vivo in Form von Lösungen verabreicht werden, vorzugsweise in wäßrigen Lösungen, und in vivo entweder enteral oder parenteral, vorteilhaft oral oder intravenös, zum Beispiel in Gelatinekapseln, als Stärkesuspensionen oder in wäßrigen Lösungen. Die Dosierung in vitro kann zwischen etwa 10^{-6} und 10^{-9} molarer Konzentration rangieren, vorzugsweise zwischen etwa 10^{-7} und 10^{-9} molarer Konzentration. Die Dosierung in vivo kann rangieren zwischen etwa 0,01 und 100 mg/kg/Tag, vorzugsweise zwischen etwa 0,1 und 50 mg/kg/Tag, am besten zwischen etwa 1 und 30 mg/kg/Tag, abhängig von der Verbindung und vom Verabreichungsweg.

Die In-vivo-Inhibition des Thromboxan-Synthetaseenzym kann gezeigt werden analog der Methode von Sun, Biochem. Biophys. Res. Comm. 74, 1432, (1977); das Testverfahren geht wie folgt: 14 C-Arachidonsäure wird mit einem Enzym inkubiert, bestehend aus solubilisierter und partiell gereinigter Prostaglandincyclo-oxygenase aus Schafsamenbläschen und einer rohen, mikrosomalen Zubereitung von Thromboxan-Synthetase aus lysierten menschlichen Blutplättchen. Die Testverbindung (gelöst in Pufferlösung oder, wenn nötig in einer geringen Menge Ethanol) wird zu dem Inkubationsmedium gegeben. Am Ende der Inkubationszeit (30 Minuten) ist Prostaglandin E₂ (PGE₂) zu einem Gemisch aus Prostaglandin F₂α und F₂β (PGF₂α + β) durch Zugabe von Natriumborhydrid reduziert. Die radioaktiven Produkte und überschüssiges Substrat werden mit Ethylacetat extrahiert; der Extrakt wird zur Trockne eingedampft; der Rückstand wird in Aceton gelöst, auf Dünnschichtplatten getropft und mit dem Lösungsmittel Toluol/Aceton/Eisessig (100:100:3 v/v/v) chromatographiert. Die radioaktiven Zonen werden lokalisiert; die dem Thromboxan B₂ (TxB₂) und PGF₂α + β entsprechenden werden in Flüssigkeitsszintillationsflaschen übergeführt und gezählt. Das Zahlenverhältnis für TxB₂/PGF₂α + β wird für jede Konzentration der Testverbindung berechnet, und die IC₅₀-Werte werden graphisch als Konzentration der Testverbindung bestimmt, bei der das Verhältnis von TxB₂/PGF₂α + β auf 50% des Kontrollwertes verringert ist.

Der In-vitro-Antagonismus der Thromboxan-Rezeptorwirkung kann zum Beispiel gezeigt werden wie von Le Breton et al. in Proc. Nat. Acad. Sci. 76, 4097 (1979).

Die Inhibition der Thromboxan-A₂-Rezeptorwirkung kann bestimmt werden durch Messen der Inhibition der U-46619-induzierten Blutplättchenaggregation aspirinierter, gewaschener menschlicher Blutplättchen und in menschlichem blutplättchenreichem Plasma. U-46619 ist (15S)-Hydroxy-11α,9α-epoxymethano-prosta-(5Z,13E)-diensäure, ein Thromboxan-A₂-Rezeptorantagonist, wie von Di Minno et al., Thromb. Haemost. 45, 103 (1981), beschrieben. Anzeichen der günstigen Wirkungen, zum Beispiel bei okklusiven kardiovaskulären Störungen, sind die Inhibition verschiedener, experimentell induzierter

Blutplättchenaggregationen durch die Verbindungen der Erfindung, zum Beispiel der durch Kollagen oder U-46619 induzierten Blutplättchenaggregation. Diese Inhibition der Blutplättchenaggregation wird durch auf dem Gebiet bekannte Methoden bestimmt, zum Beispiel in vitro in Gegenwart einer Verbindung der Erfindung in menschlichem, plättchenreichem Plasma oder durch Messung der Aggregationsinhibition, die im Plasma zu sehen ist, erhalten aus einem Säugetier, dem vorher eine Verbindung der Erfindung, zum Beispiel oral oder intravenös, verabreicht wurde, im Vergleich mit Kontrollen. Die Blutplättchenaggregation wird in einem Born-Aggregometer gemessen, und ein plättchenreiches Plasma wird aus venösem Blut, zum Beispiel wie in Br. J. Haematol. 43, 637 (1979) beschrieben, zubereitet. Geeignete Testtiere waren anästhesierte Ratten oder Meerschweine und unanästhesierte Kaninchen oder Cyanomolgus-Affen.

Zum Beispiel kann die Wirkung der Verbindungen der Erfindung bei der Inhibition der Blutplättchenaggregation und bei der Verringerung des Plasmaeivels an Thromboxan wie folgt bestimmt werden:

Anästhesierte Ratten oder Meerschweinchen wurde entweder die Testverbindung oder der Träger oral als Maisstärkesuspension verabreicht. Blut wurde nach 15 Minuten bis 1 Stunde entnommen, von dem ein kleiner Teil bei 37°C inkubiert wurde, gefolgt von einer Radioimmununtersuchung, um den Thromboxan B₂-Spiegel des Serums zu bestimmen. Der Hauptteil des Plasmas wird verarbeitet, um das Plasma abzutrennen, das wie vorstehend erwähnt einer U-46619- oder Kollagen-induzierten Blutplättchenaggregationsuntersuchung unterworfen wurde.

Der Einfluß auf die Plasmalevels von Thromboxan und Prostaglandin kann auch in vivo bestimmt werden nach Verabreichung an Ratten auf folgende Weise (wie adaptiert von den Verfahren von Tai et al. in Anal. Biochem. 87, 343 [1978] und von Salmon in Prostaglandins 15, 383 [1978]):

Ratten wurden dosierte Mengen Träger oder Testdroge verabreicht und intravenös mit Ionophor A 23187 (0,5 mg/kg) zwei Stunden später injiziert. Zwei Minuten nach der Ionophor-Injektion wurde Blut zur Analyse entnommen. Ein einzelnes Aliquot jeder Plasmaprobe wird auf Thromboxan B₁ untersucht, ein weiteres auf 6-Keto-PGF_{1α}, die stabilen Stoffwechselprodukte von Thromboxan A₂ und Prostacyclin (PGI₂), und zwar durch Radioimmununtersuchung.

Der Einfluß der Verbindungen der Erfindung auf die Potenzierung thrombolytischer Mittel wie TPA und die Vermeidung post-thrombolytischer Reokklusion kann an anästhesierten, in offenen Käfigen gehaltenen Hunden demonstriert werden, in denen intracoronar Thrombi in der Herzkranzarterie durch elektrisch induzierte Beschädigung der inneren Oberfläche erzeugt werden, die 30 Minuten später mit Gewebefibrinolyseaktivator (TPA, 10 µg/kg/min für 30 oder 60 Minuten) aufgelöst wurden. Die Hunde wurden 15 Minuten vorher vor TPA durch i. v. Injektion oder i. v. Infusion der Testverbindung behandelt. Die Abnahme der zur Perfusion erforderlichen Zeit im Vergleich zu TPA allein wird beobachtet. Eine Verringerung der effektiven Dosis TPA wird ebenfalls beobachtet.

Der Lungeneinfluß der Verbindungen der Erfindung kann zum Beispiel durch Messen der Inhibition der Bronchoconstriction gezeigt werden, die durch Arachidonsäure bei anästhesierten Meerschweinchen induziert wird, wie in Br. J. Pharmacol. 30, 283-307 (1967) beschrieben wird.

Die Verbindungen der Erfindung modulieren wegen ihrer Inhibition des Enzyms Thromboxan-Synthetase die Arachidonsäure-Kaskade. Sie reduzieren nicht nur das Niveau des synthetisierten und verfügbaren endogenen Thromboxan A₂, das Agonist des Thromboxan-A₂-Rezeptors ist, es kann auch das Niveau des endogenen Prostacyclins anheben; das ist günstig, zum Beispiel unter bestimmten kardiovaskulären Bedingungen, durch Inhibition der Blutplättchenaggregation und auch wegen der Vasodilation. Weiter inhibiert die Thromboxan A₂-Rezeptor-blockierende Wirkung der Verbindungen der Erfindung das noch verfügbare endogene Thromboxan A₂ wie auch das Prostaglandin H₂ wegen der Anregung ihrer biologischen Wirkung, zum Beispiel wegen der Blutplättchenaggregation und Vasodilation.

Die Verbindungen der Erfindung sind also besonders nützlich wenn sie allein oder kombiniert an Säugetiere zur Behandlung

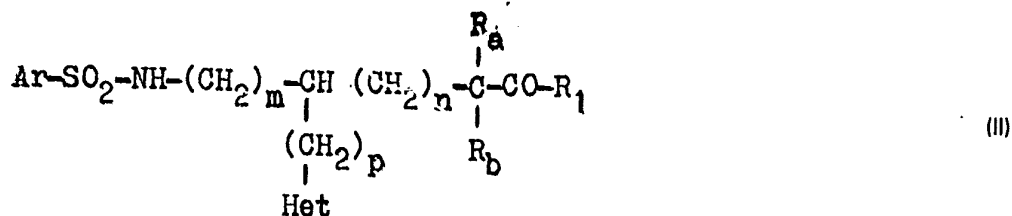
oder Vorbeugung von Bedingungen oder Syndromen verabreicht werden, in denen die Wirkung von endogenem Thromboxan beteiligt ist. Das sind besonders cardiovasuläre Störungen, in erster Linie occlusive vasculäre Bedingungen mit Blutplättchenaggregation wie periphere Gefäßkrankungen, Thrombose, Atherosklerose, cerebrale Infarkte (Schlaganfall) und primär Myocardinfarkte (Herzattacken), wie auch Angina (stabil und instabil) und Hochdruck, zum Beispiel durch Schwangerschaft induzierter Hochdruck. Die Verbindungen der Erfindung können auch verwendet werden zur Vorbeugung von Reocclusion, verbunden mit angioplastischer und Coronar-Bypaß-Chirurgie, und als Hilfsmittel bei der Vorbeugung post-thrombolytischer Reocclusion, die auftritt nach der Behandlung mit thrombolytischen Mitteln wie Alteplase (auch TPA oder Gewebefibrinolyse-aktivator genannt), Urokinase, Streptokinase, anisoylierte Plasminogenstreptokinase-Aktivator-Komplex (APSAC, Anistreplase) und verwandten Verbindungen, und zur Steigerung der thrombolytischen Wirkung der genannten thrombolytischen Mittel. Die Verbindungen der Erfindung können weiter verwendet werden zur Behandlung von Atmungsstörungen wie Bronchialasthma; in Verbindung mit Transplantat- und Immunsuppressivtherapie, zum Beispiel mit Cyclosporin zur Minimierung der cyclosporin-induzierten Nephrotoxizität; zur Verbesserung der Nierenfunktion, zum Beispiel bei Lupusnephritis und diabetischer Nephropathie; zur Vorbeugung oder Verringerung von Blutplättchenverlust während extrakorporaler Zirkulation; in Verbindung mit anderen cardiovasculären Mitteln, zum Beispiel Angiotensinkonvertierenden Enzym-Inhibitoren, Serotonin-2-Inhibitoren, Calciumkanalblockern, Betablockern und Antikoagulantien (wie Hirudin, Desulfatohirudin und Heparin) zur Erhöhung ihrer cardiovasculären Wirkung; und zur Minimierung von Nebenwirkungen (zum Beispiel anaphylactoide Reaktion), induziert durch Protamin, zum Beispiel, wenn Protamin zur Umkehr des Antikoagulant-Effektes von Heparin verwendet wird.

Eine besondere Verkörperung der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel Ia



worin A ein niederes Alkyl darstellt; B repräsentiert Sauerstoff, Schwefel, (Oxy-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Thio)niederes Alkyl, niederes Alkenyl, niederes Alkenyl, Phenyl oder eine direkte Bindung; M repräsentiert niederes Alkyl, durch Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl unterbrochenes niederes Alkyl, (Oxy-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Thio)niederes Alkyl, niederes Alkenyl oder eine direkte Bindung; Het repräsentiert Imidazol-1-yl, Pyrid-3-yl, oder durch niederes Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl oder Pyridyl-3-yl; Ar repräsentiert carbocyclisches oder heterocyclisches Aryl; pharmazeutisch verträgliche Ester- oder Amid-Derivate davon; N-Oxide der genannten Verbindungen, worin Het wahlweise substituiertes Pyridyl darstellt; und Salze davon.

Eine weitere bevorzugte Verbindung der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel II



worin Ar carbocyclisches Aryl darstellt; Het repräsentiert Imidazol-1-yl, Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl; m repräsentiert eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich 5; n repräsentiert 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich 5; p repräsentiert 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich 5; CO-R₁ repräsentiert Carboxy oder ein davon abgeleitetes Derivat in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids; R_a und R_b repräsentieren unabhängig voneinander Wasserstoff oder niederes Alkyl; N-Oxide der genannten Verbindungen, worin Het wahlweise substituiertes Pyridyl repräsentiert; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Andererseits sind Verbindungen der Formel II bevorzugt, worin R_a, R_b, Ar und Het die oben definierte Bedeutung haben; m repräsentiert die ganzen Zahlen 2, 3 oder 4; n repräsentiert die Zahlen 1, 2 oder 3; p repräsentiert die Zahlen 1, 2 oder 3; CO-R₁ repräsentiert Carboxy oder davon abgeleitete Derivate in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

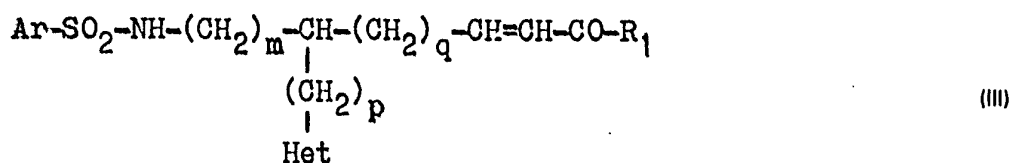
Weiter bevorzugt sind die oben erwähnten Verbindungen, in denen in Formel II die Summe von m und n (m + n) 4, 5 oder 6 ist; und die Summe von n und p (n + p) ist 3, 4, 5 oder 6. Am besten ist die Summe von m und n 5 und die von n und p ist 4.

Illustrative Verkörperungen betreffen die obigen Verbindungen, in denen in Formel II

- (a) m 1, n 4 und p 0 repräsentiert;
- (b) m 2, n 3 und p 1 repräsentiert;
- (c) m 3, n 2 und p 2 repräsentiert;
- (d) m 4, n 1 und p 3 repräsentiert;
- (e) m 5, n 0 und p 4 repräsentiert.

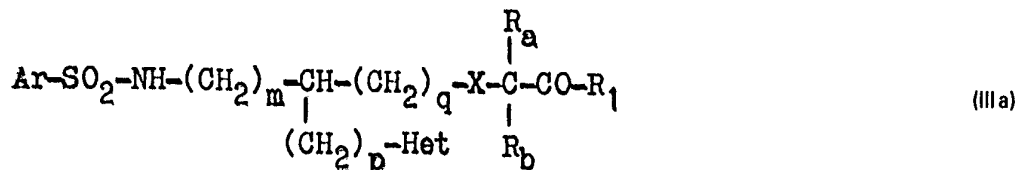
Andererseits sind die Verbindungen bevorzugt, die durch die Gruppen (b), (c) und (d) repräsentiert werden. Besonders bevorzugt sind die der Gruppe (d).

Eine weitere Verkörperung der Erfindung betrifft die Verbindungen der Formel III



worin Ar carbocyclisches Aryl darstellt; Het repräsentiert Imidazol-1-yl, Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl; m repräsentiert eine Zahl von 1 bis einschließlich 5; q repräsentiert 0 oder eine Zahl von 1 bis einschließlich 3; p repräsentiert 0 oder eine Zahl von 1 bis einschließlich 5; CO-R₁ repräsentiert Carboxy oder ein davon abgeleitetes Derivat in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids; N-Oxide der genannten Verbindungen, in denen ein wahlweise substituiertes Pyridyl repräsentiert; und Salze davon.

Eine weitere Verkörperung der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel IIIa



worin Ar carbocyclisches Aryl darstellt; Het repräsentiert Imidazol-1-yl, Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl; X repräsentiert Sauerstoff oder Schwefel; m repräsentiert eine Zahl von 1 bis 5; q repräsentiert 0 oder eine Zahl von 1 bis 3; p repräsentiert 0 oder eine Zahl von 1 bis 5; CO-R₁ repräsentiert Carboxy oder ein davon abgeleitetes Derivat in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids; R_a und R_b repräsentieren unabhängig voneinander Wasserstoff oder niederes Alkyl; N-Oxide der genannten Verbindungen, worin Het wahlweise substituiertes Pyridyl darstellt; und Salze davon.

Andererseits sind die genannten Verbindungen der Formeln III und IIIa bevorzugt, in denen m die Zahlen 2, 3 oder 4 darstellt; q repräsentiert 0 oder die Zahl 1; p repräsentiert die Zahlen 1, 2 oder 3; Ar, Het, X, R_a und R_b haben die vorstehend definierte Bedeutung; CO-R₁ repräsentiert Carboxy oder ein davon abgeleitetes Derivat in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Weiter bevorzugt sind die oben zitierten Verbindungen, in denen in den Formeln III und IIIa die Summe von m und q (m + q) 3, 4 oder 5 und die Summe von p und q (p + q) 2, 3 oder 4 ist. Am besten ist die Summe von m und q 4 und die von p und q 3.

Illustrative Verkörperungen betreffen die obigen Verbindungen, in denen in den Formeln III und IIIa

(a) m 1, q 3 und p 0 repräsentiert

(b) m 2, q 2 und p 1 repräsentiert;

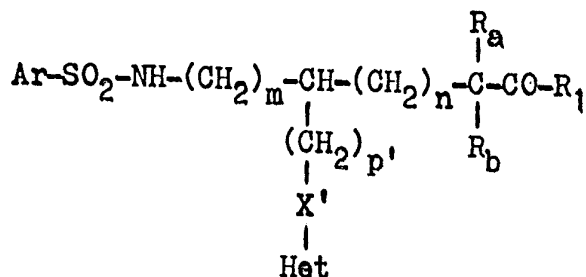
(c) m 3, q 1 und p 2 repräsentiert;

(d) m 4, q 0 und p 3 repräsentiert;

(e) m 5, q 0 und p 4 repräsentiert.

Besonders bevorzugt sind die durch Gruppe (d) repräsentierten.

Eine weitere Verkörperung der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel IIIb



worin Ar carbocyclisches Aryl darstellt; Het repräsentiert Pyrid-3-yl, Imidazol-1-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl; X' repräsentiert Sauerstoff oder Schwefel; m repräsentiert eine Zahl von 1 bis 5; n repräsentiert 0 oder eine Zahl von 1 bis 4; p' repräsentiert 0 oder eine Zahl von 1 bis 4; CO-R₁ repräsentiert Carboxy oder ein davon abgeleitetes Derivat in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids; R_a und R_b repräsentieren unabhängig voneinander Wasserstoff oder niederes Alkyl; N-Oxide der genannten Verbindungen, in denen Het wahlweise substituiertes Pyridyl darstellt; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Andererseits sind die genannten Verbindungen der Formel IIIb bevorzugt, in denen m die Zahl 2, 3 oder 4, n die Zahl 1, 2 oder 3, p' 0 oder die Zahl 1, 2 oder 3; Ar, Het, X', R_a und R_b die oben definierten Bedeutungen haben; CO-R₁ repräsentiert Carboxy oder ein davon abgeleitetes Derivat in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids; und ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

Weiter bevorzugt sind die oben zitierten Verbindungen, in denen in Formel IIIb die Summe von m und n (m + n) 4, 5 oder 6, und die Summe von p' und n (p' + n) 2, 3 oder 4 ist. Am besten ist die Summe von m und n 5 und die von p' und n 3.

Illustrative Verkörperungen betreffen die obigen Verbindungen, in denen in Formel III b

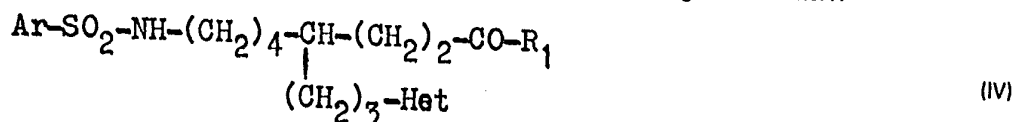
- (a) m 1, n 4 und p' 0 repräsentiert;
- (b) m 2, n 3 und p' 0 repräsentiert;
- (c) m 3, n 2 und p' 1 repräsentiert;
- (d) m 4, n 1 und p' 2 repräsentiert;
- (e) m 5, n 0 und p' 3 repräsentiert;
- (f) m 3, n 2 und p' 0 repräsentiert.

Besonders bevorzugt ist jene der Gruppe (d).

In all den obigen Verbindungsarten sind freie Carbonsäuren und Ester, zum Beispiel die Verbindungen der Formeln II, III, III a und III b, in denen CO-R₁ Carboxy oder verestertes Carboxy in Form pharmazeutisch verträglicher Ester darstellt, bevorzugt. Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen, in denen CO-R₁ Carbamoyl repräsentiert.

Weiter sind Verbindungen, in denen Het Pyridyl oder durch niederes Alkyl substituiertes Pyridyl darstellt, bevorzugt.

Eine besondere Verkörperung der Verbindungen der Formel II sind die Verbindungen der Formel IV



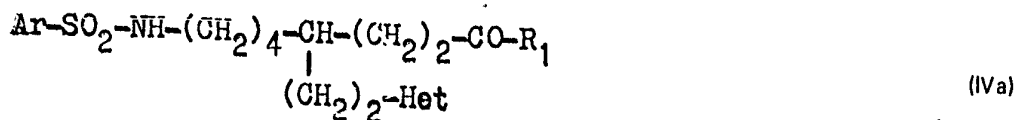
worin Ar carbocyclisches Aryl darstellt; CO-R₁ repräsentiert Carboxy oder davon abgeleitete Derivate in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids; Het repräsentiert Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl oder Pyridin-N-oxide davon; und Salze davon.

Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel IV, in denen Ar 1- oder 2-Naphthyl, Phenyl oder durch einen oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, niederes Alkylthio, -sulfinyl oder -sulfonyl, niederes Alkoxy, niederes Alkyl, Nitro, Azido, Amino, Cyan, Carboxy und niederes Alkoxy-carbonyl, subst. Phenyl darstellt; Het repräsentiert Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Pyrid-3-yl oder die N-Oxide davon; CO-R₁ repräsentiert Carboxy, verestertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters, oder CO-R₁ repräsentiert Carbamoyl; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Weiter bevorzugt sind die genannten Verbindungen der Formel IV, in denen Ar 2-Naphthyl, Phenyl oder durch niederes Alkyl, Halogen, Cyan oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl darstellen; Het repräsentiert Pyrid-3-yl; R₁ repräsentiert Hydroxy, niederes Alkoxy oder Amino; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel IV, in denen Ar Phenyl, Chlorphenyl, Fluorphenyl, TolyI oder Trifluormethylphenyl darstellt; Het repräsentiert Pyrid-3-yl; R₁ repräsentiert Hydroxy oder niederes Alkoxy; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Eine weitere besondere Verkörperung der Verbindungen der Formel II betrifft die Verbindungen der Formel IV a

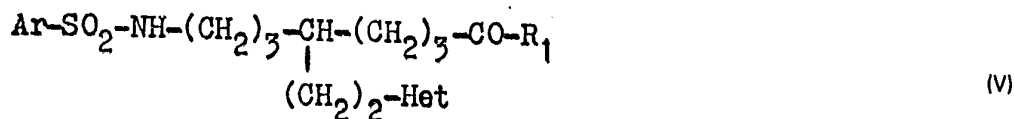


worin Ar carbocyclisches Aryl darstellt; CO-R₁ repräsentiert Carboxy oder ein davon abgeleitetes Derivat in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids; Het repräsentiert Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl, oder die N-Oxide davon; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel IV a, in denen Ar 1- oder 2-Naphthyl, Phenyl oder durch einen oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, niederes Alkylthio, -sulfinyl oder -sulfonyl, niederes Alkoxy, niederes Alkyl, Nitro, Azido, Amino, Cyan, Carboxy und niederes Alkoxy-carbonyl, substituiertes Phenyl darstellt; Het repräsentiert Pyrid-3-yl oder Pyrid-3-yl-N-oxid; CO-R₁ repräsentiert Carboxy, verestertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Carbamoyl; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Weiter bevorzugt sind die genannten Verbindungen der Formel IV a, worin Ar 2-Naphthyl, Phenyl oder durch niederes Alkyl, Halogen, Cyan oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl darstellt; Het repräsentiert Pyrid-3-yl; R₁ repräsentiert Hydroxy, niederes Alkoxy oder Amino; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon. Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel IV a, in denen Ar Phenyl, Chlorphenyl, Fluorphenyl, TolyI oder Trifluormethylphenyl darstellt; Het repräsentiert Pyrid-3-yl; R₁ repräsentiert Hydroxy oder niederes Alkoxy; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Eine weitere besondere Verkörperung der Formel II betrifft die Verbindungen der Formel V



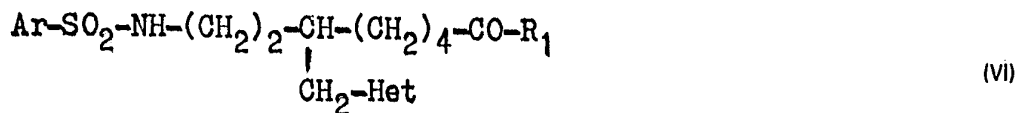
worin Ar carbocyclisches Aryl darstellt; CO-R₁ repräsentiert Carboxy oder davon abgeleitetes Derivat in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids; Het repräsentiert Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl oder die Pyridin-N-oxide davon; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel V, in denen Ar 1- oder 2-Naphthyl, Phenyl oder durch einen oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, niederes Alkylthio, -sulfinyl oder -sulfonyl, niederes Alkoxy, niederes Alkyl, Nitro, Azido, Amino, Cyan, Carboxy oder niederes Alkoxy-carbonyl, substituiertes Phenyl darstellt; Het repräsentiert Pyrid-3-yl oder Pyrid-3-yl-N-oxid; CO-R₁ repräsentiert Carboxy, verestertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Carbamoyl; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Weiter bevorzugt sind die genannten Verbindungen der Formel V, in denen Ar 2-Naphthyl, Phenyl oder durch niederes Alkyl, Halogen, Cyan oder Trifluormethyl subst. Phenyl darstellt; Het repräsentiert Pyrid-3-yl; R₁ repräsentiert Hydroxy, niederes Alkoxy oder Amino; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel V, in denen Ar Phenyl, Chlorphenyl, Fluorphenyl, Toly oder Trifluormethylphenyl darstellt; Het repräsentiert Pyrid-3-yl; R₁ repräsentiert Hydroxy oder niederes Alkoxy; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Eine weitere besondere Verkörperung der Verbindungen der Formel II betrifft die Verbindungen der Formel VI

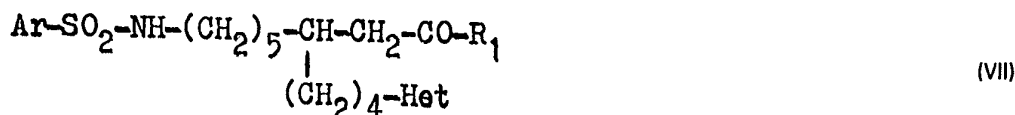


worin Ar carbocyclisches Aryl darstellt; CO-R₁ repräsentiert Carboxy oder von Carboxy abgeleitetes Derivat in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids; Het repräsentiert Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl, oder Pyridin-N-oxide davon; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon. Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel VI, in der Ar 1- oder 2-Naphthyl, Phenyl oder durch einen oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, niederes Alkylthio, -sulfinyl oder -sulfonyl, niederes Alkoxy, niederes Alkyl, Nitro, Azido, Amino, Cyan, Carboxy und niederes Alkoxy-carbonyl, substituiertes Phenyl repräsentiert; Het repräsentiert Pyrid-3-yl oder Pyrid-3-yl-N-oxid; CO-R₁ repräsentiert Carboxy, verestertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters, oder Carbamoyl; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Weiter bevorzugt sind die genannten Verbindungen der Formel VI, in denen Ar 2-Naphthyl, Phenyl oder durch niederes Alkyl, Cyan oder Halogen oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl darstellt; Het repräsentiert Pyrid-3-yl; R₁ repräsentiert Hydroxy, niederes Alkoxy oder Amino; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel VI, in denen Ar Phenyl, Chlorphenyl, Fluorphenyl, Toly oder Trifluormethylphenyl darstellt; Het repräsentiert Pyrid-3-yl; R₁ repräsentiert Hydroxy oder niederes Alkoxy; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Eine weitere besondere Verkörperung der Verbindungen der Formel II betrifft die Verbindungen der Formel VII



worin Ar carbocyclisches Aryl darstellt; CO-R₁ repräsentiert Carboxy oder ein davon abgeleitetes Derivat in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids; Het repräsentiert Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl, oder die Pyridin-N-oxide davon; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon. Bevorzugte Verbindungen der Formel VII sind die, in denen Ar 1- oder 2-Naphthyl, Phenyl oder durch einen oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, niederes Alkylthio, -sulfinyl oder -sulfonyl, niederes Alkoxy, niederes Alkyl, Nitro, Azido, Amino, Cyan, Carboxy und niederes Alkoxy-carbonyl, substituiertes Phenyl darstellt; Het repräsentiert Pyrid-3-yl oder Pyrid-3-yl-N-oxid; CO-R₁ repräsentiert Carboxy, verestertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Carbamoyl; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Weiter bevorzugt sind die genannten Verbindungen der Formel VII, worin Ar 2-Naphthyl, Phenyl oder durch niederes Alkyl, Halogen, Cyan oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl darstellt; Het repräsentiert Pyrid-3-yl; R₁ repräsentiert Hydroxy, niederes Alkoxy oder Amino; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon. Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel VII, worin Ar Phenyl, Chlorphenyl, Fluorphenyl, Toly oder Trifluormethylphenyl darstellt; Het repräsentiert Pyrid-3-yl; R₁ repräsentiert Hydroxy oder niederes Alkoxy; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Eine weitere besondere Verkörperung der Verbindungen der Formel Ia betrifft die Verbindungen der Formel VIII



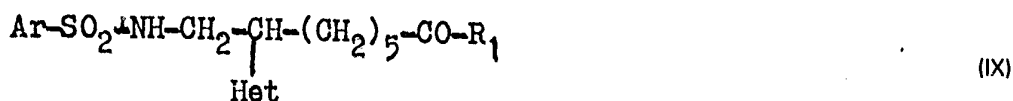
worin Ar carbocyclisches Aryl darstellt; CO-R₁ repräsentiert Carboxy oder derivatisiertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids; Het repräsentiert Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl, oder Pyridin-N-oxide davon; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel VIII, worin Ar 1- oder 2-Naphthyl, Phenyl oder durch einen oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, niederes Alkylthio, -sulfinyl oder -sulfonyl, niederes Alkoxy, niederes Alkyl, Nitro, Azido, Amino, Cyan, Carboxy und niederes Alkoxy-carbonyl, substituiertes Phenyl darstellt; Het repräsentiert Pyrid-3-yl oder Pyrid-3-yl-N-oxid; CO-R₁ repräsentiert Carboxy, verestertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters, oder Carbamoyl; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Weiter bevorzugt sind die genannten Verbindungen der Formel VIII, in denen Ar 2-Naphthyl, Phenyl oder durch niederes Alkyl, Cyan oder Halogen oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl darstellt; Het repräsentiert Pyrid-3-yl; R₁ repräsentiert Hydroxy, niederes Alkoxy oder Amino; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel VIII, in denen Ar Phenyl, Chlorphenyl, Fluorphenyl, Toly oder Trifluormethylphenyl darstellt; Het repräsentiert Pyrid-3-yl; R₁ repräsentiert Hydroxy oder niederes Alkoxy; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Eine weitere besondere Verkörperung der Verbindungen der Formel II betrifft die Verbindungen der Formel IX



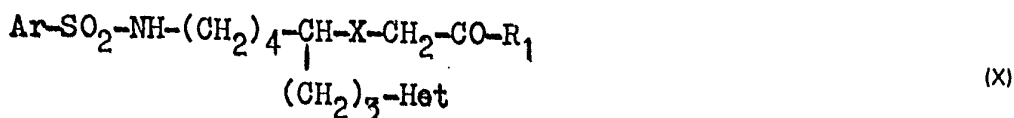
worin Ar carbocyclisches Aryl darstellt; CO-R₁ repräsentiert Carboxy oder derivatisiertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids; Het repräsentiert Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl, oder die Pyridin-N-oxide davon; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel IX, in der Ar 1- oder 2-Naphthyl, Phenyl oder durch einen oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, niederes Alkylthio, -sulfinyl oder -sulfonyl, niederes Alkoxy, niederes Alkyl, Nitro, Azido, Amino, Cyan, Carboxy und niederes Alkoxy-carbonyl, substituiertes Phenyl darstellt; Het repräsentiert Pyrid-3-yl oder Pyrid-3-yl-N-oxid; CO-R₁ repräsentiert Carboxy, verestertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Carbamoyl; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Weiter bevorzugt sind die genannten Verbindungen der Formel IX, in denen Ar 2-Naphthyl, Phenyl oder durch niederes Alkyl, Halogen, Cyan oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl darstellt; Het repräsentiert Pyrid-3-yl; R₁ repräsentiert Hydroxy, niederes Alkoxy oder Amino; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel IX, in denen Ar Phenyl, Chlorphenyl, Fluorphenyl, Toly oder Trifluormethylphenyl darstellt; Het repräsentiert Pyrid-3-yl; R₁ repräsentiert Hydroxy oder niederes Alkoxy; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Eine besondere Verkörperung der Verbindungen der Formel IIIa betrifft die Verbindungen der Formel X



worin Ar carbocyclisches Aryl darstellt; CO-R₁ repräsentiert Carboxy oder derivatisiertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids; Het repräsentiert Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl oder die Pyridin-N-oxide davon; X repräsentiert Sauerstoff oder Schwefel; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel X, in der Ar 1- oder 2-Naphthyl, Phenyl oder durch einen oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, niederes Alkylthio, -sulfinyl oder -sulfonyl, niederes Alkoxy, niederes Alkyl, Nitro, Azido, Amino, Cyan, Carboxy und niederes Alkoxy-carbonyl, substituiertes Phenyl darstellt; Het repräsentiert Pyrid-3-yl oder das N-Oxid davon; X repräsentiert Sauerstoff oder Schwefel; CO-R₁ repräsentiert Carboxy, verestertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters, oder Carbamoyl; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

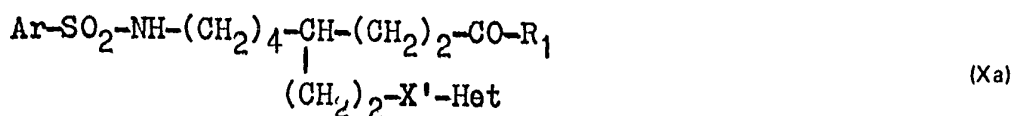
Weiter bevorzugt sind die genannten Verbindungen der Formel X, in der Ar 2-Naphthyl, Phenyl oder durch niederes Alkyl, Halogen oder Cyan oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl darstellt; Het repräsentiert Pyrid-3-yl; X repräsentiert Sauerstoff oder Schwefel; R₁ repräsentiert Hydroxy, niederes Alkoxy oder Amino; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel X, in denen Ar Phenyl, Chlorphenyl, Fluorphenyl, Toly oder Trifluormethylphenyl darstellt; Het repräsentiert Pyrid-3-yl; R₁ repräsentiert Hydroxy oder niederes Alkoxy; X repräsentiert Sauerstoff oder Schwefel; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Eine weitere besondere Verkörperung davon betrifft die Verbindungen der Formel X, in der X Sauerstoff repräsentiert.

Eine weitere spezifische Verkörperung betrifft die Verbindungen der Formel X, in der X Schwefel darstellt.

Eine besondere Verkörperung der Verbindungen der Formel IIIb betrifft die Verbindungen der Formel Xa



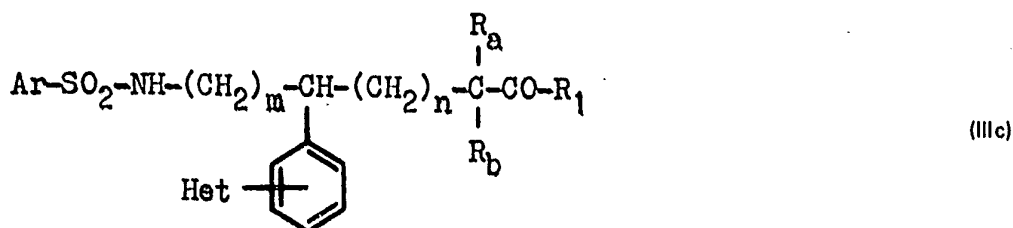
worin Ar carbocyclisches Aryl darstellt; CO-R₁ repräsentiert Carboxy oder derivatisiertes Carboxy in Form pharmazeutisch verträglicher Ester oder Amide; Het repräsentiert Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Pyrid-3-yl oder N-Oxide davon; X' repräsentiert Sauerstoff oder Schwefel; und Salze davon.

Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel Xa, in der Ar 1- oder 2-Naphthyl, Phenyl oder durch einen oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, niederes Alkylthio, -sulfinyl oder -sulfonyl, niederes Alkoxy, niederes Alkyl, Nitro, Azido, Amino, Cyan, Carboxy und niederes Alkoxy-carbonyl, substituiertes Phenyl darstellt; Het repräsentiert Pyrid-3-yl oder N-Oxid davon; X' repräsentiert Sauerstoff oder Schwefel; CO-R₁ repräsentiert Carboxy, verestertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Carbamoyl; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Weiter bevorzugt sind die genannten Verbindungen der Formel Xa, in denen Ar 2-Naphthyl, Phenyl oder durch niederes Alkyl, Halogen, Cyan oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl darstellt; Het repräsentiert Pyrid-3-yl; X' repräsentiert Sauerstoff oder Schwefel; R₁ repräsentiert Hydroxy, niederes Alkoxy oder Amino; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel Xa, in der Ar Phenyl, Chlorphenyl, Fluorphenyl, Toly oder Trifluormethylphenyl darstellt; Het repräsentiert Pyrid-3-yl; R₁ repräsentiert Hydroxy oder niederes Alkoxy; X' repräsentiert Sauerstoff oder Schwefel; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Eine spezifische Verkörperung davon betrifft die Verbindungen der Formel Xa, in der X' Sauerstoff repräsentiert. Eine weitere spezifische Verkörperung betrifft die Verbindungen der Formel Xa, in der X' Schwefel repräsentiert. Eine weitere besondere Verkörperung der Erfindung betrifft die Verbindungen der Formel IIIc



worin Ar carbocyclisches Aryl darstellt; Het ist in m- oder p-Stellung lokalisiert und repräsentiert Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Pyrid-3-yl; m ist eine Zahl von 1 bis 5; n ist eine Zahl von 1 bis 4 oder 0; CO-R₁ repräsentiert Carboxy oder derivatisiertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids; R_a und R_b repräsentieren unabhängig voneinander Wasserstoff oder niederes Alkyl; und Salze davon.

Bevorzugt sind wiederum die genannten Verbindungen der Formel IIIc, in der m die Zahlen 2, 3 oder 4 darstellt; n repräsentiert die Zahlen 1, 2 oder 3; Het, CO-R₁, R_a und R_b haben die oben definierte Bedeutung; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon. Besonders bevorzugt sind die genannten Verbindungen, in denen die Summe von m und n 3, 4 oder 5 ist, am besten 5.

Am bevorzugtesten sind Verbindungen der Formel IIIc, in der m 4 und n 1 ist; Ar repräsentiert 2-Naphthyl, Phenyl oder durch niederes Alkyl, Halogen, Cyan oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl; Het repräsentiert Pyrid-3-yl; CO-R₁ repräsentiert Carboxy, niederes Alkoxycarbonyl oder Carbamoyl; R_a und R_b repräsentieren Wasserstoff; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon. Besonders bevorzugt sind die genannten Verbindungen, in denen Ar Phenyl, Chlorphenyl, Fluorphenyl, Toly oder Trifluormethylphenyl ist.

Eine andere besondere Verkörperung der Erfindung betrifft die Verbindungen der Formel I, in der eines von A, B und M niederes Alkylidenylen und die anderen beiden niederes Alkylen darstellen; Ar repräsentiert carbocyclisches Aryl; Het repräsentiert Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Pyrid-3-yl; R repräsentiert die zweite Bindung zum benachbarten ungesättigten Kohlenstoffatom des Alkylidenylens; pharmazeutisch verträgliche Ester- und Amid-Derivate davon; und Salze davon.

Bevorzugt sind die genannten Verbindungen, in denen die Alkylidenylen- oder Alkylen-Kette in A, B und M 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat. Besonders bevorzugt sind die genannten Verbindungen, in denen A 4 Kohlenstoffatome in der Kette, B 3 Kohlenstoffatome in der Kette und M 2 Kohlenstoffatome in der Kette hat. Weiter bevorzugt sind die genannten Verbindungen, in denen A Alkylidenylen und B und M niederes Alkylen repräsentiert.

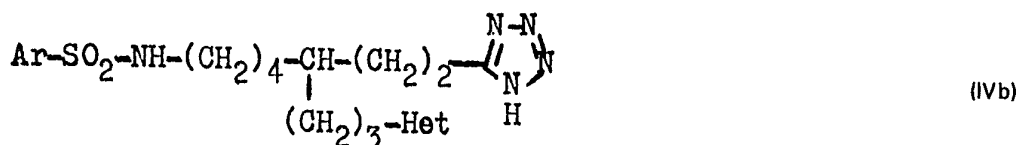
Eine weitere Verkörperung der Erfindung bilden die Tetrazol-Derivate der Formel Ib



worin Ar, A, R, B, M und Het die oben für Formel I angegebene Bedeutung haben; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon. Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel Ib, in der R Wasserstoff darstellt; A repräsentiert niederes Alkylen; B repräsentiert Sauerstoff, Schwefel, Oxy-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Thio-niederes Alkylen, niederes Alkylen, niederes Alkenylen, Phenylen oder eine direkte Bindung; M repräsentiert niederes Alkylen, durch Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl, Oxy-, Sulfinyl, Sulfonyl- oder Thio-niederes Alkylen unterbrochen, niederes Alkenylen oder eine direkte Bindung; Het repräsentiert Imidazol-1-yl, Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl; Ar repräsentiert carbo- oder heterocyclisches Aryl; die N-Oxide der genannten Verbindungen, in denen Het ein wahlweise substituiertes Pyridyl darstellt; und Salze davon.

Ähnlich betrifft die Erfindung Tetrazole, die den weiter oben definierten Verbindungen durch die Strukturformel entsprechen, in denen jedoch die terminale Gruppierung (COOH oder CO-R₁) durch Tetrazol-5-yl ersetzt ist.

Zum Beispiel betrifft eine besondere Verkörperung davon Verbindungen der Formel IVb



worin Ar und Het die oben für Verbindungen der Formel IV definierte Bedeutung haben; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel IVb, in denen Ar 1- oder 2-Naphthyl, Phenyl oder durch einen oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, niederes Alkylthio, -sulfinyl oder -sulfonyl, niederes Alkoxy, niederes Alkyl, Nitro, Azido, Amino, Cyan, Carboxy oder niederes Alkoxycarbonyl, substituiertes Phenyl darstellt; und Het repräsentiert Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Pyrid-3-yl oder die N-Oxide davon; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

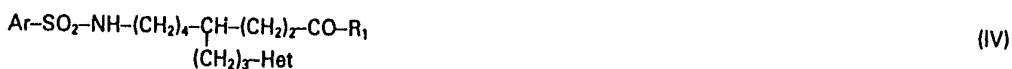
Weiter bevorzugt sind die genannten Verbindungen der Formel IVb, in denen Ar 2-Naphthyl, Phenyl oder durch niederes Alkyl, Halogen, Cyan oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl darstellt; und Het repräsentiert Pyrid-3-yl; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel IVb, in denen Ar Phenyl, Chlorphenyl, Fluorphenyl, Toly oder Trifluormethylphenyl darstellt; Het repräsentiert Pyrid-3-yl; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Besondere Verkörperungen der Erfindung betreffen Verbindungen der Erfindung, zum Beispiel der Formeln I, Ia, Ib, II, III, IIIa, IIIb und Derivaten, in denen Het wahlweise substituiertes Pyrid-3-yl und wahlweise substituiertes Imidazol-1-yl darstellt.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch die entsprechenden Imidazol-1-yl-Verbindungen, die alle den obigen pyridyl-substituierten Verkörperungen der Formeln IV bis Xb analog sind, in denen jedoch Het Imidazol-1-yl oder durch niedriges Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl darstellt, mit anderen Gruppen, die die schon definierte Bedeutung haben.

Zum Beispiel betrifft eine besondere Verkörperung der Erfindung Verbindungen der Formel IV



in der Ar carbocyclisches Aryl darstellt; CO-R₁ repräsentiert Carboxy oder derivatisiertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids; Het repräsentiert Imidazol-1-yl oder durch niederes Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl; und Salze davon.

Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel IV, in der Ar 1- oder 2-Naphthyl, Phenyl oder durch einen oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, niederes Alkylthio, -sulfinyl oder -sulfonyl, niederes Alkoxy, niederes Alkyl, Nitro, Azido, Amino, Cyan, Carboxy und niederes Alkoxy-carbonyl, substituiertes Phenyl darstellt; Het repräsentiert Imidazol-1-yl; CO-R₁ repräsentiert Carboxy, verestertes Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Ester oder Carbamoyl; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Weiter bevorzugt sind die genannten Verbindungen der Formel IV, in der Ar 2-Naphthyl, Phenyl oder durch niederes Alkyl, Halogen, Cyan, oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl darstellt; Het repräsentiert Imidazol-1-yl; R₁ repräsentiert Hydroxy, niederes Alkoxy oder Amino; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel IV, in der Ar Phenyl, Chlorphenyl, Fluorphenyl, Toly oder Trifluormethylphenyl darstellt; Het repräsentiert Imidazol-1-yl; R₁ repräsentiert Hydroxy oder niederes Alkoxy; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Eine weitere Verkörperung der Erfindung betrifft die Verbindungen der Formel Ic



worin A niederes Alkyl darstellt; B repräsentiert Sauerstoff, Schwefel, niederes Alkyl, durch Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl unterbrochenes Alkyl, niederes Oxy-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Thio-Alkyl, niederes Alkenyl, Phenyl oder eine direkte Bindung; M repräsentiert niederes Alkyl, durch Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl unterbrochenes Alkyl, niederes Oxy-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Thio-Alkyl, niederes Alkenyl oder eine direkte Bindung; oder eines von A, B und M repräsentiert niederes Alkylidenyl, und die anderen beiden sind unabhängig voneinander niederes Alkyl; R repräsentiert Wasserstoff, wenn nicht A, B oder M niederes Alkylidenyl darstellen, in welchem Falle R die zweite Bindung zum benachbarten Alkylidenyl-ungesättigten Kohlenstoffatom darstellt; Het repräsentiert Imidazol-1-yl, Pyrid-3-yl oder durch niederes Alkyl, substituiertes Imidazol-1-yl oder Pyrid-3-yl, Pyrid-3-yl-N-oxid oder Pyrid-3-yl-N-oxid, substituiertes Phenyl; Ar repräsentiert 1- oder 2-Naphthyl, Phenyl oder durch einen oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, niederes Alkylthio, -sulfinyl oder -sulfonyl, niederes Alkoxy, niederes Alkyl, Nitro, Azido, Amino, Cyan, Carboxy, niederes Alkoxy-carbonyl und Carbamoyl subst. Phenyl; oder Thienyl, Pyridyl, Chinolyl oder Isochinolyl, jedes unsubstituiert oder an einem Ringatom durch niederes Alkyl, niederes Alkoxy oder Halogen substituiert; und W repräsentiert Carboxy, niederes Alkoxy-carbonyl, niederes Alkanoyloxy-niederes Alkoxy-carbonyl, Bis(niederes Alkyl)amino-niederes Alkoxy-carbonyl, Bicyclo(2.2.1)heptyloxy-carbonyl-methoxy-carbonyl, Carbamoyl, niederes Alkyl-carbamoyl oder Tetrazol-5-yl; und Salze davon.

Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel Ic, in denen A niederes Alkyl darstellt; B repräsentiert Sauerstoff, niederes Alkyl, Oxy-niederes Alkyl, worin der Sauerstoff an die Het-Gruppe gebunden ist, niederes Alkyl, Phenyl oder eine direkte Bindung; M repräsentiert niederes Alkyl, Oxy- oder Thio-niederes Alkyl, worin der Sauerstoff oder Schwefel an den zentralen Kohlenstoff gebunden ist, niederes Alkenyl oder eine direkte Bindung; oder M repräsentiert niederes Alkylidenyl und A und B sind unabhängig voneinander niederes Alkyl; R repräsentiert Wasserstoff, wenn M nicht niederes Alkylidenyl ist, in welchem Falle R die zweite Bindung zum benachbarten, ungesättigten Alkylidenyl-Kohlenstoffatom darstellt; Het repräsentiert Imidazol-1-yl, Pyrid-3-yl, durch niederes Alkyl substituiertes Pyrid-3-yl oder Pyrid-3-yl-N-oxid; Ar repräsentiert 1- oder 2-Naphthyl, Phenyl, durch einen oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Trifluormethyl, niederes Alkylsulfonyl, niederes Alkoxy, niederes Alkyl, Nitro, Amino und Carboxy, substituiertes Phenyl darstellt; Pyridyl, Chinolyl oder Isochinolyl; und W repräsentiert Carboxy, niederes Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl oder Tetrazol-5-yl; und Salze davon.

Alle oben als bevorzugt genannten Verbindungen der Erfindung und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze werden in den Beispielen beschrieben.

Die Verbindungen gemäß der Erfindung und ihre Derivate können zum Beispiel durch die folgenden Verfahren dargestellt werden:

(a) Kondensieren einer Sulfonsäure der Formel XI



in der Ar die oben definierte Bedeutung hat, oder eines reaktiven funktionellen Derivates davon mit einem Amin der Formel XII



in der A, B, M, Het und R die oben definierte Bedeutung haben und die Carboxy-Gruppe in freier oder geschützter Form vorliegt; oder

(h) Kondensieren einer Verbindung der Formel XIII



worin Ar, R, A, B und Het die oben definierte Bedeutung haben, mit einem Wittig-Reagenz zu einer der Formel I entsprechenden Verbindung, in der M ein niederes Alkenylen darstellt; oder

(c) für Verbindungen der Formel I, in der M eine direkte Bindung und R Wasserstoff darstellt, durch Hydrolysieren und Decarboxylieren eines Diesters einer Verbindung der Formel XIV



worin Ar, A, B und Het die oben definierte Bedeutung haben, und CO-R₂ verestertes Carboxy darstellt; oder

(d) für Verbindungen der Formel I, in der B niederes Alkylen und Het wahlweise durch niederes Alkyl substituiertes Imidazol-1-yl darstellt, durch Kondensieren einer Verbindung der Formel XV



worin Ar, A, R und M die oben definierte Bedeutung haben, B repräsentiert niederes Alkylen, Carboxy und Ar-SO₂-NH liegen in freier oder geschützter Form vor, und Z repräsentiert reaktiv verestertes Hydroxy, mit Imidazol oder durch niederes Alkyl substituiertem Imidazol; oder

(e) für Verbindungen der Formel I, worin Het wahlweise durch niederes Alkyl substituiertes Pyrid-3-yl und B O, S, Oxy-niederes Alkylen oder Thio-niederes Alkylen darstellt, durch Kondensieren einer Verbindung der Formel XV, in der Z Hydroxy oder reaktiv verestertes Hydroxy ist und Carboxy in freier oder geschützter Form vorliegt wie auch Ar-SO₂-NH, mit wahlweise durch niederes Alkyl substituiertem 3-Hydroxy-pyridin oder 3-Mercapto-pyridin; oder

(f) für Verbindungen der Formel I, in denen Het wahlweise durch niederes Alkyl substituiertes Pyrid-3-yl und B niederes Alkenylen darstellt, durch Kondensieren eines Aldehyds, in dem in Formel XV B und Z zusammen Formyl-niederes Alkylen darstellen, mit einem Wittig-Reagenz, abgeleitet von einem reaktionsfähigen, wahlweise durch niederes Alkyl substituiertem Derivat von 3-Hydroxymethyl-pyridin; oder

(g) für Verbindungen der Formel I, in der Het wahlweise durch niederes Alkyl substituiertes Pyrid-3-yl und B niederes Alkylen darstellt, durch Kondensieren eines Alkylens, in dem in Formel XV B und Z zusammen ein terminales niederes Alkenyl darstellen, mit einem durch niederes Alkyl substituierten, reaktionsfähigen Derivat von 3-Hydroxy-pyridin oder von unsubstituiertem 3-Hydroxy-pyridin unter den Bedingungen einer Heck-Reaktion; oder

(h) durch Überführen in eine Verbindung der Erfindung, ausgehend von einer Verbindung der Formel XVI



in der Ar, R, A, B, Het und M die oben definierte Bedeutung haben, und Y ist eine von Carboxy oder derivatisiertem Carboxy verschiedene Gruppe, die in diese überführbar ist; oder

(i) für Verbindungen der Erfindung, in denen in Formel I COOH durch Tetrazol-5-yl ersetzt ist (= Verbindungen der Formel Ib), durch Kondensieren einer Verbindung der Formel XVI, in der Ar, R, A, B und M die oben definierte Bedeutung haben und Y Cyan darstellt, mit Hydrazinsäure oder einer Verbindung, die als Quelle für Hydrazinsäure dienen kann; und wenn notwendig, Ausführen jedes der obigen Verfahren mit Ausgangsmaterialien in geschützter Form und anschließender Entfernung der Schutzgruppen aus dem erhaltenen Produkt; und wenn notwendig, Umwandeln der erhaltenen Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I; und wenn notwendig, Umwandeln einer erhaltenen freien Verbindung in ein Salz oder eines erhaltenen Salzes in eine freie Verbindung oder in ein anderes Salz; und wenn gewünscht, Trennen eines Gemischs von Isomeren oder eines Racemates in einzelne Isomere oder Racemate und, wenn gewünscht, Spaltung des Racemates in die optischen Antipoden.

Die Darstellung gemäß Verfahren (a) erfolgt unter Verwendung einer bekannten Methodologie zur Darstellung eines Sulfonamids aus einem Amin durch Umsetzen vorzugsweise des entsprechenden Arylsulfonylhalogenids, am besten des Chlorids, in Gegenwart einer Base wie einem tertiären Amin, zum Beispiel Triethylamin, 4-Dimethylamino-pyridin Pyridin und ähnlichen, mit einem Amin der Formel XII.

Die Arylsulfonylhalogenide sind den Fachleuten entweder bekannt oder können von ihnen nach bekannten Methoden dargestellt werden.

In einer Verbindung der Formel XII liegt die Carboxy-Gruppe vorwiegend in geschützter Form vor, wie einem pharmazeutisch verträglichen Ester oder Amid oder als Tetrazol-Derivat, wie oben definiert.

Die Ausgangsmaterialien der Formel XII, insbesondere wo Het wahlweise substituiertes Pyrid-3-yl darstellt, zum Beispiel Ester davon, werden nach für den besonderen Verbindungstyp geeigneten Reaktionsfolgen dargestellt. Die folgenden sind illustrativ für solche Verfahren und können auf die anderen Verbindungen der Erfindung, die zu Beispiel verschiedene Kettenlängen haben, adaptiert werden.

Ein illustrativer Ausgangsester einer Verbindung der Formel XII, geeignet zur Darstellung einer Verbindung der Formel IV, kann wie folgt dargestellt werden:

Ein Malonsäure-di-niederer-Alkylester, zum Beispiel Diethylmalonat, wird mit einem 3-(Pyrid-3-yl)propylhalogenid wie dem Bromid kondensiert, um den [3-(Pyrid-3-yl)propyl]malonsäure-di-niederer-alkylester zu erhalten. Dieser wird unter basischen Bedingungen, zum Beispiel in Gegenwart einer starken Base wie Natriumhydrid mit zum Beispiel 1-Brom-4-chlor-butan kondensiert, um den entsprechenden 4-Chlor-butyl-substituierten Malonsäurediester zu erhalten, der seinerseits mit Natriumazid (am besten in Gegenwart von Natriumiodid und einem Kronenether) umgesetzt wird, um zum Beispiel (4-Azido-butyl)[3-(pyrid-3-yl)propyl]malonsäurediethylester zu erhalten. Reduktion des Azids mit zum Beispiel Triphenylphosphin ergibt (4-Amino-butyl)[3-(pyrid-3-yl)propyl]malonsäure-di-niederer-alkylester. Der Malonsäureester wird dann hydrolysiert und decarboxyliert mit zum Beispiel Salzsäure, um eine Verbindung der Formel XII zu erhalten, in der A 1,4-Butylen, B 1,3-Propylen, M eine direkte Bindung und Het Pyrid-3-yl darstellt. Das obige Amin wird dann geschützt, zum Beispiel als t-BOC (=N-1-Butoxycarbonyl)-Derivat gemäß Standardverfahren, in einen Ester umgewandelt, zum Beispiel einen niederen Alkylester, und zu dem entsprechenden Carbaldehyd, zum Beispiel mit Lithiumaluminiumhydrid, reduziert. Wittig-Reaktion, zum Beispiel mit einem Triphenylphosphoranyliden-essigsäure-niederer-alkylester oder mit Triethylphosphonoacetat, gefolgt von Hydrolyse ergibt das entsprechende Ausgangsmaterial der Formel XII, in der A 1,4-Butylen, B 1,3-Propylen, Het Pyrid-3-yl und M Ethylen darstellt, zum Beispiel als Methylester davon (der als Ausgangsmaterial zur Darstellung einer Verbindung der Formel III verwendet werden kann, in der $m = 4$, $p = 3$ und $q = 0$ ist oder ein Derivat davon).

Reduktion des α,β -ungesättigten Esters nach bekannten Methoden, zum Beispiel mit Natriumborhydrid in Gegenwart von Cobalt(II)-chlorid ergibt das Ausgangsamin der Formel XII, in der A 1,4-Butylen, B 1,3-Propylen, Het Pyrid-3-yl und M Ethylen darstellt, zum Beispiel als Methylester, der als Ausgangsmaterial zur Darstellung einer Verbindung der Formel IV dienen kann. Ein illustrativer Ausgangsester für eine Verbindung der Formel XII in racemischer oder optisch aktiver Form, geeignet zur Darstellung einer Verbindung der Formel IV, kann auch dargestellt werden wie folgt:

ϵ -Caprolacton wird zur 6-Hydroxy-hexansäure hydrolysiert, die, zum Beispiel als Tri-niederer-alkylsilylether, geschützt wird, und die resultierende Säure (als reaktives Derivat) wird zu einem optisch aktiven Amid umgewandelt durch Behandlung zum Beispiel mit optisch aktivem 4-Benzyl-oxazolidin-2-on in Gegenwart einer starken Base (wie Butyllithium). Alkylierung des Oxazolidinon-Derivats mit Allylbromid ergibt nach Reinigung und Reduktion mit Lithiumborhydrid zum Beispiel optisch aktives 2-Allyl-6-(tri-niederer-alkylsilyloxy)hexanol, das in das entsprechende Iodid umgewandelt wird. Das Iodid wird zum Beispiel mit tert-Butylacetat in Gegenwart einer starken Base wie Lithiumdiisopropylamid kondensiert, um den optisch aktiven 8-(Tri-niederer-alkylsilyloxy)-4-allyl-octansäure-tert-butylester zu erhalten. Kondensation mit 3-Brom-pyridin unter den Bedingungen der Heck-Reaktion und Abspaltung der Schutzgruppe ergibt den optisch aktiven 8-Hydroxy-4-[3-(pyrid-3-yl)prop-2-enyl]octansäure-tert-butylester, der in 8-Amino-4-[3-(pyrid-3-yl)prop-2-enyl]octansäure-tert-butylester umgewandelt werden kann (um die entsprechende Verbindung der Formel Ia darzustellen, worin B 1,3-(Prop-2-enyl) darstellt, nach bekannter Methodologie und wie hier illustriert). Alternativ wird der Alkohol zuerst hydriert und dann in 8-Amino-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure-tert-butylester umgewandelt.

Alternativ kann ein illustrativer Ausgangsester der Formel XII, geeignet zur Darstellung einer Verbindung der Formel IV, auch wie folgt dargestellt werden:

Ein niederer Alkylester von 2-Oxo-cyclopentancarbonsäure wird mit Allylbromid alkyliert, um einen niederen Alkylester von 1-(Prop-2-enyl)-2-oxo-cyclopentancarbonsäure zu ergeben. Behandlung mit wasserfreiem Ammoniak ergibt den Ester von 5-Carboxy-oct-7-en-säureamid. Behandlung mit Thionylchlorid ergibt den Ester von 5-Carboxy-oct-7-enitril. Der Ester wird reduziert, zum Beispiel mit Natriumborhydrid, zu dem entsprechenden Alkohol. Ein reaktiver Ester davon, zum Beispiel der Methansulfonylester, wird umgesetzt mit einem Malonsäure-diester, und der erhaltene Malonsäureester wird decarboxyliert, um den Ester von 4-(3-Cyan-propyl)-6-heptensäure zu ergeben, der dann mit 3-Brom-pyridin unter den Bedingungen der Heck-Reaktion umgesetzt wird, um den Ester von 4-(3-Cyan-propyl)-7-(pyrid-3-yl)hept-6-ensäure zu erhalten, der unter bekannten Bedingungen hydriert wird, zum Beispiel in ethanolischem Ammoniak mit Rhodium auf Kohle als Katalysator, zu dem Ester von 8-Amino-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure. Alternativ kann ein illustrierter Ester der Formel XII, geeignet zur Darstellung einer Verbindung der Formel IV, auch wie folgt dargestellt werden:

Ein niederer Alkylester von 2-Oxo-cyclopentancarbonsäure wird mit Allylbromid alkyliert, um den niederen Alkylester von 1-(Prop-2-enyl)-2-oxo-cyclopentancarbonsäure zu erhalten. Behandlung mit Thionylchlorid ergibt den Ester von 5-Carboxy-oct-7-enitril. Der Ester wird reduziert, zum Beispiel mit Natriumborhydrid, zu dem entsprechenden Alkohol. Ein reaktiver Ester davon, zum Beispiel der Methansulfonylester, wird mit einem Malonsäurediester umgesetzt, und der resultierende Malonsäureester wird decarboxyliert, um den Ester von 4-(3-Cyan-propyl)-hept-6-ensäure zu ergeben, der dann unter den Bedingungen der Heck-Reaktion mit 3-Brom-pyridin umgesetzt wird, um den Ester der 4-(3-Cyan-propyl)-7-(pyrid-3-yl)hept-6-ensäure zu erhalten, die unter bekannten Bedingungen, zum Beispiel in ethanolischem Ammoniak mit Rhodium-auf-Kohle als Katalysator, hydriert wird zu dem Ester von 8-Amino-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure.

Alternativ kann ein niederer Alkylester von 2-Oxo-cyclopentancarbonsäure zum Beispiel mit Propargylbromid kondensiert werden, um den niederen Alkylester von 1-(Prop-2-ynyl)-2-oxo-cyclopentancarbonsäure zu ergeben, der dann wie bereits oben beschrieben, umgesetzt wird, um den entsprechenden Ester von 4-(3-Cyan-propyl)hept-6-ensäure zu ergeben, der dann mit 3-Brom-pyridin unter den Bedingungen einer modifizierten Heck-Reaktion, wie von D. E. Ames et al., Synthesis 1981, 364, beschrieben, umgesetzt wird, um den Ester von 4-(3-Cyan-propyl)-7-(pyrid-3-yl)hept-6-ensäure zu ergeben, der unter bekannten Bedingungen, zum Beispiel in Gegenwart von Palladium-Kohle, hydriert wird, zu dem niederen Alkylester von 8-Amino-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure.

Ein Ausgangsmaterial der Formel XII, in dem B Sauerstoff oder Oxy-niederes Alkyl und Het Pyrid-3-yl darstellt, kann dargestellt werden durch Kondensation eines Alkohol-Zwischenproduktes mit 3-Hydroxy-pyridin in Gegenwart von Triphenylphosphin und Azodicarbonsäurediethylester. Zum Beispiel wird 7-Cyan-5-hydroxy-heptansäureethylester mit 3-Hydroxy-pyridin in Gegenwart von Triphenylphosphin und Azodicarbonsäurediethylester kondensiert, um 7-Cyan-5-(pyrid-3-yloxy)heptansäureester zu erhalten, der zu dem entsprechenden Amin der Formel XII reduziert wird, in der A und M $(CH_2)_3$ repräsentiert, B repräsentiert Sauerstoff und Het Pyrid-3-yl.

Ein illustrativer Ausgangsester einer Verbindung der Formel XII, geeignet zur Darstellung einer Verbindung der Formel V, kann wie folgt dargestellt werden:

5,6-Dihydro-2H-pyran-2-on wird mit Vinylolithium in Gegenwart eines Kupfer(I)-salzes umgesetzt, um 4-Ethenyl-tetrahydro-2H-pyran-2-on zu erhalten, das mit 3-Brom-pyridin unter den Bedingungen einer Heck-Reaktion (J. Org. Chem. 43, 2952 (1978)), zum Beispiel in Gegenwart von $Pd(OAc)_2$ und Tris(o-tolyl)phosphin umgesetzt wird, um 4-[2-(Pyrid-3-yl)ethenyl]tetrahydro-2H-pyran-2-on zu erhalten. Das Lacton wird zum entsprechenden Lactol reduziert, zum Beispiel mit Diisobutylaluminiumhydrid, das unter Wittig-Bedingungen mit zum Beispiel Triphenylphosphoranylidenessigsäuremethylester kondensiert, um 7-Hydroxy-5-[2-(pyrid-3-yl)ethenyl]hept-2-ensäuremethylester zu erhalten. Die beiden Doppelbindungen werden dann hydriert, zum Beispiel unter Verwendung von Wasserstoff in Gegenwart von Palladium-Kohle als Katalysator, um 7-Hydroxy-5-[2-(pyrid-3-yl)ethyl]heptansäuremethylester zu erhalten. Der Alkohol wird in ein reaktives Zwischenprodukt umgewandelt, zum Beispiel das Mesyl-Derivat, mit zum Beispiel Natriumcyanid, um das Nitril zu erhalten, das zum Methylester desamins der Formel XII reduziert wird, in der Het Pyrid-3-yl, A und M 1,3-Propylen und B Ethylen darstellt.

Ein illustrativer Ausgangsester einer Verbindung der Formel XII, geeignet zur Darstellung einer Verbindung der Formel VI, kann wie folgt dargestellt werden:

Wittig-Kondensation von Pyridin-3-carbaldehyd mit zum Beispiel 5-Carboxy-pentyl-triphenylphosphoniumbromid ergibt 7-(Pyrid-3-yl)hept-6-ensäure, die zum Beispiel in den Methylester umgewandelt werden kann. Umsetzen mit N-Brom-succinimid, gefolgt von Natriumhydrid ergibt das Epoxid 2-(Pyrid-3-yl)-3-(4-methoxy-carbonyl-butyl)oxiran. Umlagerung mit einer Lewis- oder Protonensäure, zum Beispiel Zinkiodid oder p-Toluensulfonsäure, ergibt das Keton, 7-(Pyrid-3-yl)-6-oxo-heptansäuremethylester. Kondensation vom Wittig-Typ zum Beispiel mit Cyanmethylphosphonsäurediethylester und Hydrierung ergibt den Methylester desamins der Formel XII, in der Het Pyrid-3-yl, A Ethylen, B Methylen und M 1,4-Butylen darstellt.

Ein illustratives Ausgangsmaterial in Form eines Ester einer Verbindung der Formel XII, geeignet zur Darstellung einer Verbindung der Formel VII, kann wie folgt dargestellt werden:

3-Oxo-hept-6-ensäuremethylester wird dargestellt zum Beispiel durch Kondensation von Acetoessigsäuremethylester mit Allylbromid in Gegenwart von Natriumhydrid. Kondensation mit 3-Brom-pyridin unter den Bedingungen einer Heck-Kondensation ergibt 7-(Pyrid-3-yl)-3-oxo-hept-6-ensäuremethylester. Kondensation davon mit zum Beispiel 4-Iod-butyronitril in Gegenwart von Natriumhydrid führt zu 2-(3-Cyan-propyl)-7-(pyrid-3-yl)-3-oxo-hept-6-ensäuremethylester. Decarboxylierung davon, zum Beispiel mit Natriumchlorid in Dimethyl-Diäthyl-Äther/Wasser ergibt 10-(Pyrid-3-yl)-6-oxo-dec-9-enitril. Dieses wird einer Kondensation vom Wittig-Typ mit Triethyl-phosphonoacetat unterworfen, gefolgt von Hydrierung zum Beispiel an Raney-Nickel als Katalysator zum Beispiel in Methanol/Ammoniak zu 7-(Pyrid-3-yl)-3-(5-amino-pentyl)-hept-2-ensäureethylester. Weitere Hydrierung an Pd/C-Katalysator ergibt das Amin der Formel XII, in dem Het Pyrid-3-yl, A 1,5-Pentylen, B 1,4-Butylen und M Methylen darstellt, als Ethylester.

Ein illustrativer Ausgangsester einer Verbindung der Formel XII, geeignet zur Darstellung einer Verbindung der Formel VIII, kann wie folgt dargestellt werden:

Malonsäurediethylester wird alkyliert, zum Beispiel mit (5-Brom-pent-1-en, zu Pent-4-enyl)malonsäurediethylester. Dieser wird mit 3-Brom-pyridin unter den Bedingungen der Heck-Kondensation umgesetzt zu [5-(Pyrid-3-yl)pent-4-enyl]malonsäurediethylester. Das Olefin wird in Gegenwart zum Beispiel von Palladium-Katalysator hydriert, und das resultierende substituierte Malonat wird wieder alkyliert zum Beispiel mit 6-Brom-capronitril zu [5-(Pyrid-3-yl)pentyl] (5-cyan-pentyl)malonsäurediethylester. Das Nitril wird zum Amin reduziert, zum Beispiel mit Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel und Ammoniak, um [5-(Pyrid-3-yl)pentyl] (6-amino-hexyl)malonsäurediethylester zu erhalten, der hydrolysiert und decarboxyliert wird, zum Beispiel mit Salzsäure, um das Amin der Formel XII zu ergeben, in dem Het Pyrid-3-yl, A 1,6-Hexylen, B 1,5-Pentylen und M eine direkte Bindung darstellt, das dann, zum Beispiel mit ethanolischer Salzsäure, den Ethylester ergibt.

Ein illustrativer Ausgangsester einer Verbindung der Formel XII, geeignet zur Darstellung einer Verbindung der Formel IX, kann wie folgt dargestellt werden:

Pyrid-3-ylacetonitril wird, zum Beispiel mit 6-Brom-hexansäure-methylester, alkyliert. Das resultierende Nitril wird reduziert, zum Beispiel durch Hydrierung, zu dem Methylester desamins der Formel XII, in der Het Pyrid-3-yl, A Methylen, B eine direkte Bindung und M 1,5-Pentylen darstellt.

Ein illustrativer Ausgangsester einer Verbindung der Formel XII, geeignet zur Darstellung einer Verbindung der Formel III, kann dargestellt werden, wie bereits oben beschrieben, aus dem geeigneten Aldehyd durch Kondensation, zum Beispiel mit Triphenylphosphoranylidenessigsäuremethylester oder mit Triethyl-phosphonoacetat. Zum Beispiel wird die ω -Aminosäure, erhalten durch Reduktion, Hydrolyse und Decarboxylierung von (4-Azido-butyl)[3-(pyrid-3-yl)propyl]malonsäurediethylester und geschützt zum Beispiel als N-tert-Butoxycarbonyl-Derivat, in den Ethylester übergeführt und, zum Beispiel mit Diisobutylaluminiumhydrid, zum Aldehyd reduziert. Der Aldehyd wird dann, zum Beispiel mit Triphenylphosphoranylidenessigsäureethylester kondensiert und selektiv mit Säure von der N-Schutzgruppe befreit, um ein Zwischenprodukt der Formel XII zu erhalten, in der Het Pyrid-3-yl, A 1,4-Butylen, B 1,3-Propylen und M Ethylen darstellt, als Ethylester.

Ein illustrativer Ausgangsester einer Verbindung der Formel XII, geeignet zur Darstellung einer Verbindung der Formel III a, kann wie folgt dargestellt werden:

Geschütztes Hex-5-enol, zum Beispiel der Tetrahydropyranylether, wird durch Behandeln mit m-Chlor-perbenzoesäure in das Epoxid umgewandelt. Das Epoxid wird mit Lithiumacetylid geöffnet, um 1-Tetrahydropyran-5-yl-5-hydroxy-oct-7-in zu erhalten. Behandlung mit 3-Brom-pyridin unter den Bedingungen einer modifizierten Heck-Reaktion ergibt 1-Tetrahydropyran-5-yl-5-hydroxy-8-(pyrid-3-yl)oct-7-in, das hydriert wird, zum Beispiel in Gegenwart von Palladium-Kohle, zu 1-Tetrahydropyran-5-yl-5-hydroxy-8-(pyrid-3-yl)octan, das seinerseits zum 5-O-Tosyl-Derivat umgewandelt wird, das zum Beispiel mit Thioessigsäureethylester in Gegenwart einer Base zu 1-Tetrahydropyran-5-yl-5-(ethoxycarbonylmethylthio)-8-(pyrid-3-yl)octan kondensiert wird. Die Tetrahydropyran-Schutzgruppe wird unter Standardbedingungen entfernt, und der Alkohol

wird unter Standardbedingungen, zum Beispiel über ein Mesylat, in das Amin der Formel XII übergeführt, in der Het Pyrid-3-yl, A 1,4-Butylen, B 1,3-Propylen und M Thiomethyln darstellt. Ähnlicherweise werden die Zwischenprodukte, in denen M zum Beispiel Oxymethylen darstellt, unter Verwendung von Hydroxyessigsäureethylester anstelle von Mercaptoessigsäureethylester.

Ein Ausgangsmaterial, als ein Ester der Säure der Formel XII, in der A und M niederes Alkylen und B Phenylen darstellt, geeignet zur Darstellung zum Beispiel einer illustrativen Verbindung der Formel IIIc, in der m 4, n 2, R_a und R_b Wasserstoff und Het m-(Pyrid-3-yl) darstellt, kann wie folgt dargestellt werden:

3-(Trifluormethylsulfonyloxy)pyridin wird mit m-(Trifluormethyl-sulfonyloxy)phenylessigsäureethylester in Gegenwart von Hexamethyldistannan, Lithiumchlorid und Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium kondensiert, um m-(Pyrid-3-yl)phenylessigsäureethylester zu erhalten. Das Produkt wird mit 1-Brom-4-chlor-butan zu dem α-(4-Chlor-butyl)-substituierten Phenylessigsäureethylester. Der Ester wird dann zu dem Aldehyd reduziert, der zum Beispiel mit Triphenylphosphoranyliden-essigsäuremethylester kondensiert wird. Der α,β-ungesättigte Ester wird zu 8-Chlor-4-[m-(pyrid-3-yl)phenyl]octansäuremethylester gesättigt, der in 8-Amino-4-[m-(pyrid-3-yl)phenyl]octansäuremethylester umgewandelt wird gemäß einer hier schon beschriebenen Methodologie. Ein illustrativer Ausgangsester einer Verbindung der Formel XII, geeignet zur Darstellung einer Verbindung der Formel III b, in der m 3, n 2, p' O, R_a und R_b Wasserstoff und Het Pyrid-3-yl darstellt, kann wie folgt dargestellt werden:

Hex-5-ensäure wird zuerst mit zum Beispiel m-Chlor-perbenzoesäure in das entsprechende Epoxid übergeführt, dann mit Diazomethan zum Methyl ester verestert, der dann mit Acetonitril in Gegenwart von Lithiumdiisopropylamid (LDA) kondensiert wird zu 7-Cyan-5-hydroxy-heptansäuremethylester. Kondensation mit 3-Hydroxy-pyridin in Gegenwart von Triphenylphosphin und Reduktion des Nitrils ergibt 8-Amino-5-(pyrid-3-yl)octansäuremethylester.

Die Darstellung gemäß Verfahren (b) erfolgte nach bekannten Methoden zur Verlängerung der Kohlenstoffkette, zum Beispiel durch Kondensieren des Aldehyds der Formel XIII in einer Reaktion vom Wittig-Typ mit einem terminalen Triphenylphosphoranyliden oder Di-niederes alkylphosphono-Derivat eines niederen Alkansäureesters, zum Beispiel mit einem Tri-niederen alkylphosphono-niederes alkanooat oder einem niederen-Alkyl(triphenylphosphoranyliden)-niederes alkanooat, um eine entsprechende Verbindung der Formel I oder ein Derivat davon zu ergeben, in der M niederes Alkylen darstellt. In einer spezielleren Verkörperung der Erfindung wird ein Carbaldehyd der Formel XVII dargestellt,



in der Ar, m, p, q die oben, zum Beispiel in Formel III, definierte Bedeutung haben, in einer Wittig-Reaktion mit einem Tri-niederes-alkylester von Phosphonoessigsäure oder einem niederen Alkylester von (Triphenylphosphoranyliden)essigsäure zu einer entsprechenden Verbindung der Formel III, in der CO-R₁ derivatisiertes Carboxy in Form eines Esters darstellt, und Umwandlung einer so erhaltenen Verbindung in eine andere Verbindung der Erfindung, zum Beispiel durch Hydrierung, um zum Beispiel die entsprechende Verbindung der Erfindung zu erhalten, in der in Formel I M niederes Alkylen darstellt, besonders in Formel II, zu erhalten. Die Ausgangscarbaldehyde können zum Beispiel durch Reduktion eines entsprechenden Carbonsäurederivates, zum Beispiel eines Esters, Lactons oder Säurechlorids unter bekannten Bedingungen und wie hier schon gezeigt, dargestellt werden. Zum Beispiel kann zur Darstellung einer Verbindung der Formel III, in der m, 4, q 0 und p 3 ist, der entsprechende Ausgangsaldehyd der Formel XV wie folgt dargestellt werden:

(4-Amino-butyl)[3-(pyrid-3-yl)propyl]malonsäurediethylester, dessen Darstellung oben unter Verfahren (a) zur Darstellung einer Verbindung der Formel IV beschrieben wurde, wird mit einem reaktiven funktionellen Derivat einer Sulfonsäure der Formel XI, zum Beispiel einem Arylsulfonylchlorid, in Gegenwart einer Base, zum Beispiel wie in Verfahren (a) beschrieben, behandelt. Der resultierende Malonsäureester wird dann hydrolysiert und decarboxyliert, zum Beispiel mit Salzsäure, um 6-(Arylsulfonamido)-2-[3-(pyrid-3-yl)propyl]hexansäure zu erhalten, die ihrerseits zum Beispiel mit Thionylchlorid in Gegenwart eines niederen Alkohols umgesetzt wird, um den entsprechenden niederen Alkylester zu erhalten. Dessen Behandlung mit einem Reduktionsmittel, zum Beispiel Diisobutylaluminiumhydrid, ergibt bei niedriger Temperatur das entsprechende 6-(Arylsulfonamido)-2-[3-(pyrid-3-yl)propyl]hexanal.

Das Kettenverlängerungsverfahren (b) ist besonders geeignet zur Darstellung von Verbindungen der Formeln IV und IV a. Die Decarboxylierung gemäß Verfahren (c) wird nach bekannten Methoden durchgeführt wie zur Decarboxylierung von Malonsäuren beschrieben, zum Beispiel durch Behandlung mit einer starken Säure, zum Beispiel Salzsäure, vorteilhaft in Essigsäure bei erhöhter Temperatur oder wie nachstehend hier beschrieben. Das Ausgangsmaterial, disubstituierte Malonsäure-Derivate, wird generell durch aufeinanderfolgende doppelte Alkylierung eines Malonsäurediesters dargestellt, gefolgt von weiteren geeigneten Umwandlungen entsprechend bekannten Methoden und hier illustriert.

Ein illustratives Ausgangsmaterial der Formel XIV, zum Beispiel geeignet zur Darstellung einer Verbindung der Formel VIII, kann wie folgt dargestellt werden:

Ein Amin, zum Beispiel [5-(Pyrid-3-yl)pentyl](6-amino-hexyl)malonsäurediethylester, dessen Darstellung unter Verfahren (a) beschrieben wurde, wird mit einem geeigneten Derivat einer Sulfonsäure der Formel XI, zum Beispiel einem Arylsulfonylhalogenid, unter Standardbedingungen in Gegenwart einer Base zu dem entsprechenden Arylsulfonamid-substituierten Malonester umgesetzt.

Die Kondensation gemäß Verfahren (a) mit wahlweise substituiertem Imidazol kann nach bekannten N-Alkylierungsverfahren entweder für sich oder in Gegenwart einer Base, zum Beispiel Triethylamin oder Pyridin, in einem inerten Lösungsmittel wie Acetonitril oder Dimethylformamid bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und nahe dem Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt werden.

Eine reaktive veresterte Hydroxygruppe stellt, wie hier schon erwähnt, eine Austrittsgruppe dar, besonders mit einer starken Säure, speziell Salzsäure, Bromwasserstoffsäure oder Iodwasserstoffsäure oder Schwefelsäure oder mit einer starken organischen Säure, speziell einer starken organischen Sulfonsäure, wie einer aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäure, zum Beispiel Methansulfonsäure, p-Toluensulfonsäure oder 4-Brom-phenylsulfonsäure. Die genannten reaktiv veresterten Hydroxy-Gruppen sind insbesondere Halogen, zum Beispiel Chlor, Brom oder Iod oder aliphatisch oder aromatisch substituiertes Sulfonyloxy, zum Beispiel Methylsulfonyloxy, Phenylsulfonyloxy oder p-Toluensulfonyloxy (Tosyloxy).

In einer Verbindung der Formel XV liegt die Carboxy-Gruppe vorzugsweise in geschützter Form vor, so als pharmazeutisch verträglicher Ester oder Amid oder als Tetrazol-Derivat wie oben definiert.

Die Ausgangsmaterialien der Formel XV, in der Carboxy als CO-R₁-Gruppe geschützt ist, die veresterte Carboxy darstellt, werden dargestellt aus dem entsprechenden Alkohol (Z ist Hydroxy) durch Umwandlung in ein reaktiv verestertes Derivat, zum Beispiel, wo Z Halogen darstellt (zum Beispiel Brom oder Iod), Arylsulfonyloxy oder Alkylsulfonyloxy unter bekannten Bedingungen. Die Hydroxyester-Vorstufen können ihrerseits zum Beispiel durch Ringöffnung geeignet substituierter Lactone dargestellt werden.

Ein repräsentatives Ausgangsmaterial der Formel



in der CO-R₁ verestertes Carboxy, Z Methylsulfonyloxy, m 4, n 2, p 2 darstellt, das geeignet ist zur Darstellung einer entsprechenden Verbindung der Formel IV a, in der Het Imidazol-1-yl ist, kann wie folgt dargestellt werden:

4-(p-Methoxy-phenyl)butanol wird durch Reduktion mit Natrium und Ammoniak, gefolgt von saurer Hydrolyse in 4-(4-Hydroxy-butyl)-cyclohex-3-enon übergeführt. Die Doppelbindung wird durch Hydrierung reduziert, und das Keton wird unter den Bedingungen der Baeyer-Villiger-Reaktion zur Lacton-Bildung oxydiert, zum Beispiel mit m-Chlor-perbenzoesäure, zum ε-Caprolacton-Derivat 4-(4-Hydroxy-butyl)-6-hexanolacton. Der Alkohol wird dann durch Standardverfahren, zum Beispiel über das Mesylat-Derivat, in das Azid übergeführt, das, zum Beispiel durch Hydrierung, zu dem entsprechenden Amin reduziert wird, das dann mit einem Arylsulfonylhalogenid (wie in Verfahren a) kondensiert wird, um das entsprechende 4-[4-(Arylsulfonylamido)butyl]-6-hexanolacton zu erhalten. Der Lacton-Ring wird mit wässriger Base zur Hydroxysäure geöffnet, die ihrerseits mit einem Alkohol verestert wird, zum Beispiel in Gegenwart von Thionylchlorid, und der resultierende Hydroxyester wird dann in das oben zitierte Methansulfonyloxy-Derivat der Formel XV a umgewandelt. Alternativ wird das Lacton direkt geöffnet mit Trimethylsilyliodid in Ethanol zum Iodester der Formel XV a, in der R₁ Ethoxy und Z Iod darstellt. Ein weiteres repräsentatives Ausgangsmaterial der Formel XV a, in der CO-R₁ verestertes Carboxy, Z Iod, m 4, n 2, p 3 darstellt, das zur Darstellung einer Verbindung der Formel IV geeignet ist, in der Het Imidazol-1-yl (eine Verbindung der Formel IV c) darstellt, kann zum Beispiel wie folgt dargestellt werden:

2-Ethoxycarbonyl-cyclopentanon wird in Gegenwart einer Base (zum Beispiel Kaliumcarbonat) mit 3-Tetrahydropyranloxy-1-brom-propan zu 2-Ethoxycarbonyl-2-[3-(tetrahydropyranloxy)propyl]-cyclopentanon alkyliert. Öffnung des Cyclopentanon-Ringes mit Ammoniak-Gas ergibt 5-Ethoxycarbonyl-5-[3-(tetrahydropyranloxy)propyl]valeramid. Die Ester- und Amid-Funktionen werden dann, zum Beispiel mit Lithiumaluminiumhydrid, zu 6-Amino-2-[3-(tetrahydropyranloxy)propyl]hexanol reduziert, das mit einem Arylsulfonylhalogenid umgesetzt wird, um das entsprechende 6-Arylsulfonylamino-2-[3-(tetrahydropyranloxy)propyl]hexanol zu erhalten. Die Hydroxy-Funktion wird in ein reaktives Derivat umgewandelt, zum Beispiel das Iod-Derivat, und dieses wird, zum Beispiel mit tert-Butylacetat, in Gegenwart einer starken Base wie LDA kondensiert, um den tert-Butylester von 8-Arylsulfonylamido-4-[3-(tetrahydropyranloxy)propyl]octansäure zu erhalten. Entfernung der Tetrahydropyranyl-Schutzgruppe und Umwandlung des Alkohols in die Iod-Verbindung (über den Methansulfonylester) liefert das entsprechende Ester-Zwischenprodukt der Formel XV a, in der Z Iod, m 4, n 2 und p 3 darstellt. Die als Ausgangsmaterialien zur Kondensation mit einer Verbindung der Formel XV verwendeten Imidazole sind bekannt und werden nach bekannten Methoden dargestellt.

In den Zwischenprodukten zum Beispiel der Formel XV a kann die -SO₂-NH-Gruppe in Form eines N-Acyl-Derivats, zum Beispiel des tert-Butyloxycarbonyl-Derivats, vor der Kondensation mit dem Imidazol geschützt sein.

Die Kondensation gemäß Verfahren (c) wird ausgeführt zum Beispiel durch Umsetzung einer Verbindung der Formel XV, in der Z Hydroxy darstellt und die Carboxy-Gruppe vorzugsweise verestert ist, mit 3-Hydroxy-pyridin, wahlweise durch niederes Alkyl substituiert, in Gegenwart von Triphenylphosphin und Azodicarbonyldiethylester in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid.

Alternativ kann die Kondensation gemäß Verfahren (c) zum Beispiel durchgeführt werden durch Umsetzung einer Verbindung der Formel XV oder XV a, in der Z reaktiv verestertes Hydroxy darstellt und die Carboxy-Gruppe vorzugsweise verestert und -SO₂-NH- geschützt sein kann, mit zum Beispiel einem Alkalimetallsalz von wahlweise substituiertem 3-Hydroxy-pyridin oder 3-Mercapto-pyridin in einem inerten, polaren Lösungsmittel.

Die Ausgangsmaterialien einschließlich Verbindungen der Formel XV und XV a und geschützter Formen davon werden dargestellt nach hier beschriebenen Methoden, zum Beispiel im Verfahren (d), oder nach bekannten Verfahren.

Die Kondensation gemäß Verfahren (f) wird ausgeführt nach bekannten Methoden für eine Wittig-Kondensation, zum Beispiel durch Kondensieren eines durch die Formel XV definierten Aldehyds mit zum Beispiel

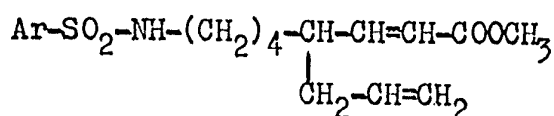
(3-Pyridylmethyl)triphenylphosphoran, dargestellt durch Umsetzung von (Pyrid-3-ylmethyl)triphenylphosphoniumhalogenid mit einer starken wasserfreien Base wie Butyllithium oder Kalium-tert-butylat.

Der Ausgangsaldehyd kann durch Swern-Oxydation des entsprechenden Alkohols der Formel XV (zum Beispiel mit Dimethylsulfoxid/Oxalylchlorid) dargestellt werden.

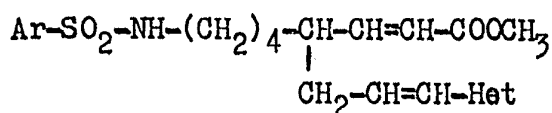
Das Verfahren gemäß Verfahren (g) kann unter bekannten Bedingungen für eine Heck-Kondensation eines Alkens mit einem Arylhalogenid, wie hier beschrieben, durchgeführt werden.

Ein illustratives Ausgangsmaterial kann wie folgt dargestellt werden:

Der Ethylester von 2-Oxo-cyclopentan-1-carbonsäure wird mit Allylbromid zu 2-Allyl-2-ethoxycarbonyl-cyclopentanon alkyliert, das seinerseits mit Ammoniak 5-Ethoxycarbonyl-oct-7-en-säureamid liefert. Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid ergibt 5-Hydroxymethyl-oct-7-enylamin. Kondensation mit dem geeigneten Arylsulfonylhalogenid ergibt N-Arylsulfonyl-5-hydroxymethyl-oct-7-enylamin, das zum entsprechenden Aldehyd oxydiert wird. Der Aldehyd wird dann in seiner Wittig-Reaktion, zum Beispiel mit Methyl-(triphenylphosphoranlyden)acetat, kondensiert zu einer Verbindung der Formel



die dann kondensiert wird zum Beispiel mit wahlweise durch niederes Alkyl substituiertem 3-Brom-pyridin unter den Bedingungen der Heck-Reaktion, um eine Verbindung zu erhalten mit der Formel



worin Ar die früher definierte Bedeutung hat und Het wahlweise durch niederes Alkyl substituiertes Pyrid-3-yl darstellt. Hydrierung der Doppelbindungen ergibt die entsprechende Verbindung der Formel III, in der m4, q0 und p3 ist, und/oder entsprechende Verbindungen der Formel IV.

Verfahren (h) besteht in der Umwandlung der Gruppe Y zu Carboxy oder derivatisiertem Carboxy in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids, und wird nach bekannten Methoden ausgeführt. Beispiele umwandelbarer Gruppen Y sind Hydroxymethyl, Formyl, Cyan oder Halogenmethyl.

Verfahren (i) wird durchgeführt nach bekannten Methoden zur Darstellung von Tetrazolen, zum Beispiel beschrieben bei Barton et al., *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 4, S. 407-409 (1979), vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran und bei einer erhöhten Temperatur von etwa 50 bis 200°C, wahlweise in Gegenwart von Säure.

Quellen für Hydrazinsäure sind zum Beispiel ein Metall- oder Ammoniumsalz davon oder ein metallorganisches Derivat, zum Beispiel Tributylzinnazid.

Das Nitril-Ausgangsmaterial wird vorzugsweise aus dem entsprechenden primären Amid einer Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einem Dehydratisierungsmittel wie Trifluoressigsäureanhydrid in Gegenwart von Pyridin oder Thionylchlorid in Dimethylformamid.

Die Amide der Verbindungen der Formel I können dargestellt werden zum Beispiel durch Umwandlung der entsprechenden Carbonsäure zum Säurehalogenid und anschließende Behandlung mit dem entsprechenden Amin, zum Beispiel mit Ammoniak, zu den primären Amiden. Alternativ können die Amide dargestellt werden durch Aminolyse der entsprechenden niederen Alkylester.

Eine reaktiv veresterte Hydroxy-Gruppe in jedem der oben erwähnten Verfahren ist durch starke Säure, besonders durch eine starke anorganische Säure wie Halogenwasserstoffsäure, speziell Salzsäure, Bromwasserstoffsäure oder Iodwasserstoffsäure oder Schwefelsäure oder durch starke organische Säure, speziell eine starke organische Sulfonsäure wie eine aliphatische oder aromatische Sulfonsäure, zum Beispiel Methansulfonsäure, p-Toluensulfonsäure oder 4-Brom-phenylsulfonsäure, veresterte Hydroxy-Gruppe. Die genannte reaktiv veresterte Hydroxy-Gruppe ist speziell Halogen, zum Beispiel Chlor, Brom oder Iod oder aliphatisch oder aromatisch substituiertes Sulfonyloxy, zum Beispiel Phenylsulfonyloxy oder p-Toluensulfonyloxy (Tosyloxy). In Ausgangsverbindungen und Zwischenprodukten, die in hier beschriebener Weise in Verbindungen der Erfindung umgewandelt werden, sind die anwesenden funktionellen Gruppen wie Carbonyl (Formyl oder Keto), Carboxy, Amino, Hydroxy, Mercapto, wahlweise durch konventionelle Schutzgruppen geschützt, die in der präparativen organischen Chemie üblich sind. Geschützte Carbonyl-, Carboxy-, Amino-, Hydroxy- und Mercapto-Gruppen sind jene, die unter milden Bedingungen in freie Carbonyl-, Carboxy-, Amino-, Hydroxy- und Mercapto-Gruppen umgewandelt werden, ohne daß das übrige Molekülgerüst zerstört wird oder andere unerwünschte Nebenreaktionen stattfinden. Bekannte Schutzgruppen, die diese Bedingungen erfüllen, und ihre Einführung und Entfernung worden beschrieben, zum Beispiel bei J. F. McOmie, „Protective Groups in Organic Chemistry“, Plenum Press, London, New York 1973, T. W. Groene, „Protective Groups in Organic Synthesis“, Wiley, New York 1984, und auch in „The Peptides“, Vol. I, Schroeder und Luebke, Academic Press, London, New York 1965.

Die Verbindungen der Erfindung, die erhalten wurden, können durch konventionelle Methoden ineinander umgewandelt werden. So können zum Beispiel die resultierenden Ester mit wäßrigen Alkalien hydrolysiert werden, zum Beispiel mit Alkalimetallcarbonaten oder -hydroxiden. Die resultierenden freien Säuren können verestert werden, zum Beispiel den genannten unsubstituierten oder substituierten Alkanolen oder reaktiv veresterten Derivaten davon wie Alkylhalogeniden oder Diazoalkanen. Die Verbindungen der Erfindung, wie sie freie Säuren sind, werden auch in Metall- oder Ammoniumsalze in herkömmlicher Weise umgewandelt. Die Grundverbindungen der Erfindung können also in konventioneller Weise in Säureadditionssalze umgewandelt werden.

Jede resultierende freie Säure oder Base kann in entsprechende Metall-, Ammonium- oder Säureadditionssalze umgewandelt werden, durch Umsetzen mit einer äquivalenten Menge der entsprechenden Base, des basischen Salzes, der Säure oder Ionenaustauschzubereitung.

Im Hinblick auf die enge Verwandtschaft zwischen freien Verbindungen und ihren Salzen, wenn immer eine Verbindung der Erfindung oder ein Zwischenprodukt erwähnt wird, ist auch ein entsprechendes Salz gemeint, wird als solches geliefert wie es unter den Umständen möglich oder geeignet ist.

Die Verbindung, einschließlich ihrer Salze, können auch in Form ihrer Hydrate erhalten werden oder sie umfassen andere zur Kristallisation verwendete Lösungsmittel.

Die Verbindungen der Erfindung, die eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten, können in die entsprechenden gesättigten Verbindungen der Erfindung umgewandelt werden. Solche Umwandlungen können zum Beispiel durch katalytische Hydrierung in Gegenwart eines Katalysators wie Rhodium, Nickel oder Platin in polarem Medium unter Verwendung bekannter Verfahren, wie in den Beispielen illustriert, durchgeführt werden.

In Abhängigkeit von der Wahl der Ausgangsmaterialien und Methoden können die neuen Verbindungen in Form eines der möglichen Isomeren oder Gemischen davon, zum Beispiel als im wesentlichen reine geometrische (Z oder E, cis oder trans) Isomeren, optischen Isomeren (Antipoden), Racematen oder Gemischen davon vorliegen kann. Die vorgenannten möglichen Isomeren oder Gemische davon liegen innerhalb des Rahmens der Erfindung.

In dem Fall, daß Gemische aus geometrischen oder optischen Isomeren der oben genannten Verbindungen erhalten werden, können diese in die einzelnen Isomeren getrennt werden durch Methoden, die ihrerseits bekannt sind, zum Beispiel durch fraktionierte Destillation, Kristallisation und/oder Chromatographie. Racemische Produkte können ähnlich in die optischen Antipoden getrennt werden, zum Beispiel durch Trennen ihrer diastereomeren Salze, zum Beispiel für Basen durch fraktionierte Kristallisation von d- oder l-(Tartarat, Mandelat oder Camphersulfonat)-Salzen oder für saure Verbindungen durch fraktionierte Kristallisation von Salzen mit d- oder l-(α -Methyl-benzylamin, Cinchonidin, Cinchonin, Chinin, Chinidin, Ephedrin, Dehydroabietylamin, Brucin oder Strychnin)-salzen.

Die oben erwähnten Reaktionen wurden nach Standardmethoden in Gegenwart oder Abwesenheit von Verdünnungsmitteln, vorzugsweise solchen, die gegenüber den Reagenzien inert sind und Lösungsmittel für diese sind, von Katalysatoren, alkalisch

oder sauer, die die genannten oder andere Agentien kondensieren, und/oder einer inerten Atmosphäre bei niederen Temperaturen, Raumtemperatur oder erhöhten Temperaturen, vorzugsweise nahe dem Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels und bei atmosphärischem oder höheren Druck durchgeführt.

Die Erfindung umfaßt weiter jede Variante des genannten Verfahrens, in dem ein Zwischenprodukt, erhältlich auf jeder beliebigen Stufe des Verfahrens, als Ausgangsmaterial verwendet wird, und jeder verbleibende Schritt wird ausgeführt oder das Verfahren wird auf jeder beliebigen Stufe unterbrochen, oder in dem das unter den Reaktionsbedingungen gebildete Ausgangsmaterial oder in dem die Reaktionskomponenten in Form ihrer Salze oder optisch reinen Antipoden verwendet werden.

Vorteilhaft sollten jene Ausgangsmaterialien in den genannten Reaktionen verwendet werden, die zur Bildung von Verbindungen führen, die oben als bevorzugt angegeben wurden.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung von Verbindung der Erfindung zur Darstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen, speziell pharmazeutischer Zusammensetzungen mit Thromboxan-suppressiver, das heißt Thromboxan-Synthetase inhibierender und Thromboxan-Rezeptor blockierender Wirkung, die geeignet sind bei der Behandlung oder Vorbeugung thromboxan-abhängiger Bedingungen oder Syndrome in Säugetieren.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der Erfindung sind die, die für enterale, oral oder rectal, transdermale und parenterale Verabreichung (einschließlich Infusion) bei Säugetieren, einschließlich des Menschen zur Behandlung oder Vorbeugung von Bedingungen oder Syndromen geeignet sind, und verantwortlich für die Unterdrückung der Thromboxan-Wirkung, wie okklusive vasculare Bedingungen, die eine wirksame, die Thromboxan-Wirkung unterdrückende Menge einer Verbindung der Erfindung in Verbindung mit einem oder mehreren pharmazeutisch verträglichen Trägern umfassen.

Die pharmakologisch wirksamen Verbindungen der Erfindung sind nützlich bei der Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen, die eine wirksame Menge davon in Verbindung oder unter Zumischung von Auszügen oder Trägern, geeignet entweder für enterale oder parenterale Anwendung umfassen. Bevorzugt sind Tabletten und Gelatinekapseln, die einen Wirkstoff umfassen zusammen a) mit Gleitmitteln, zum Beispiel Siliciumdioxid, Talkum, Stearinsäure, ihren Magnesium- oder Calciumsalzen und/oder Polyethylenglycol; b) Verdünnern, zum Beispiel Lactose, Dextrose, Saccharose, Mannitol, Sorbitol, Cellulose und/oder Glycin; und für Tabletten auch c) Bindemittel, zum Beispiel Magnesiumaluminiumsilicat, Stärkepaste, Gelatine, Tragacanth; Methylcellulose, Natrium-carboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon; wenn erwünscht d) Disintegrantien, zum Beispiel Stärke, Agar, Alginsäure oder ihr Natriumsalz, oder Schaummischungen; und/oder e) Absorbentien, Farbstoffe, Duft- und Geschmacksstoffe. Injizierbare Zusammensetzungen sind bevorzugt wäßrige, isotonische Lösungen oder Suspensionen und Suppositorien sind am vorteilhaftesten zubereitet aus Fettemulsionen oder Suspensionen.

Die genannten Zusammensetzungen können sterilisiert werden und/oder Hilfsstoffe enthalten, wie Stabilisatoren, Konservierungs-, Befeuchtungs- oder Emulgiermittel, Lösungsförderer, Salze zur Regulierung des osmotischen Druckes und/oder Puffer. Zusätzlich kann die Zusammensetzung auch andere therapeutisch wertvolle Substanzen enthalten. Die genannten Zusammensetzungen werden nach konventionellen Misch-, Granulier- oder Überzugsmethoden hergestellt und etwa 0,1-75%, vorzugsweise etwa 1-50% des Wirkstoffes enthalten.

Geeignete Formulierungen zur transdermalen Verabreichung umfassen eine wirksame Menge einer Verbindung der Erfindung mit Träger. Vorteilhafte Träger sind absorbierbare, pharmakologisch verträgliche Lösungsmittel zur Unterstützung der Passage durch die Haut des Wirtes. Charakteristisch ist, das transdermale Vorrichtungen die Form einer Bandage haben, bestehend aus einer Unterlage, einem Reservoir mit der Verbindung, wahlweise mit Trägern, wahlweise einer geschwindigkeitssteuernden Barriere, die die Verbindung zur Haut des Wirtes in kontrollierter und vorherbestimmter Geschwindigkeit über eine längere Periode liefert, und einem Hilfsmittel zur Sicherung der Vorrichtung auf der Haut.

Die Dosierung der verabreichten wirksamen Verbindung hängt ab von der Art des warmblütigen Tieres (Säugetier), vom Körpergewicht, vom Alter und individueller Verfassung und von der Verabreichungsform.

Der Wirkstoff wird in einer die wirksame Thromboxan-Aktivität unterdrückenden Dosis, zum Beispiel zwischen etwa 0,01-25 mg/kg/Tag, vorzugsweise zwischen etwa 0,5-10 mg/kg/Tag oral, zwischen etwa 0,1-5 mg/kg/Stunde durch Infusion und zwischen 0,1-1 mg/kg/ intravenös, verabreicht.

Eine Einheitsdosis zur oralen Verabreichung an einer Säugetier von etwa 50-70 kg kann vorteilhafterweise zwischen etwa 25 und 250 mg/kg des Wirkstoffes enthalten.

Die pharmazeutischen Formulierungen enthalten eine wirksame, die Thromboxan-Aktivität unterdrückende Menge einer Verbindung der Erfindung, wie oben definiert, allein oder in Verbindung mit anderen, therapeutischen Mitteln, ausgewählt aus zum Beispiel einem thrombolytischen Mittel, einem Angiotensin umwandelnden Enzyminhibitor, einem Calcium-Kanal-Blocker, einem Antikoagulans, einem Serotonin-2-Antagonisten oder einem Immunosuppressiven Mittel in einer therapeutisch wirksamen Dosis. Solche therapeutischen Mittel wie auch ihre wirksamen Dosen sind Fachleuten wohlbekannt.

Illustrative thrombolytische Mittel sind zum Beispiel TPA, Urokinase, Streptokinase, APSAC; illustrative Angiotensin umwandelnde Enzyminhibitoren sind zum Beispiel Captopril, Enalapril, Enalaprilat, Quinapril, Ramipril, Cilazapril, Delapril, Fosenopril, Zofenopril, Indolapril, Lisinopril, Moveltripril, Perindopril, Spriapril, Pentopril, Pivopril, Benazepril, Benazeprilat, Libenzapril; illustrative Calcium-Kanal-Blocker sind zum Beispiel Diltiazem, Nifedipin, Nisoldipin, Verapamil und Isradipin; illustrative Serotonin-2-Antagonisten sind zum Beispiel Ketanserin, Cinanserin, Irindalon; illustrative Antikoagulantien sind Heparin, Hirudin und Derivate davon, wie Desulfatohirudin; und illustrative immunosuppressive Mittel sind zum Beispiel Cyclosporin und verwandte Verbindungen.

Die Erfindung betrifft weiter die Behandlung von Säugetieren, einschließlich des Menschen, unter Verwendung einer Verbindung der Erfindung, vorzugsweise in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung, entweder allein oder in Verbindung mit anderen therapeutischen Mitteln wie hier illustriert.

Insbesondere betrifft die Erfindung:

- (a) eine Methode zur Unterdrückung der Thromboxan-Wirkung bei Säugetieren, bestehend in der Verabreichung einer wirksamen Menge einer Thromboxan-suppressiven Verbindung der Erfindung an Säugetiere bei Bedarf;
- (b) eine Methode zur Inhibierung der Thromboxan-Synthese in Säugetieren, bestehend in der Verabreichung einer wirksamen, Thromboxan-Synthetase inhibierenden Verbindung der Erfindung bei Bedarf an einem Säugetier;
- (c) eine Methode zur Blockierung der Thromboxan-Rezeptorwirkung in Säugetieren, bestehend in der Verabreichung einer wirksamen, die Thromboxan-Rezeptor-blockierenden Menge einer Verbindung der Erfindung an Säugetieren bei Bedarf;
- (d) eine Methode zur Inhibierung der Blutplättchenaggregation in Säugetieren, bestehend in der Verabreichung einer wirksamen, die Plättchenaggregation inhibierenden Menge einer Verbindung der Erfindung an ein Säugetier bei Bedarf;

(e) eine Methode zur Behandlung und Vorbeugung der Thromboxan-abhängigen Bedingungen oder Syndrome bei Säugetieren, bestehend in der Verabreichung einer wirksamen, die Thromboxan-Aktivität unterdrückenden Menge einer Verbindung der Erfindung an ein Säugetier bei Bedarf. Thromboxan-abhängige Bedingungen und Syndrome sind zum Beispiel Myocard-Infarkte (Herzattacken); Gehirnfarkte (Schlaganfälle); Angina (stabil oder instabil); Bluthochdruck, wie durch Schwangerschaft bewirkter Hochdruck (zum Beispiel Toxämie, Präeklampsie); Nierenstörungen (zum Beispiel Lupus-Nephritis, diabetische Nephropathie und Cyclosporin-induzierte Nephrotoxizität); periphere vasculare Störungen (zum Beispiel venöse oder arterielle Verschlussbedingungen); vasculare, zum Beispiel coronare Reocclusion nach thrombolytischer Therapie, Beipäßoperation oder Angioplastik; Allograftrejektion wie in Herztransplantation; und Lungenstörungen wie Bronchokonstriktion wie bei Bronchialasthma; oder Blutplättchenverlust während extrakorporaler Zirkulation.

Ein besonderer Aspekt umfaßt eine Methode zur Behandlung oder Vorbeugung okklusiver vasculärer Bedingungen, bestehend in peripheren vasculären Störungen, Thrombose, Atherosklerose, Gehirn- und Myocard-Infarkte und coronare Reocclusion nach Angioplastik, nach Coronarbeipäßoperation oder nach thrombolytischer Therapie, die die Verabreichung einer wirksamen Menge einer Verbindung der Erfindung im Bedarfsfall an ein Säugetier umfaßt.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft die Behandlung von Störungen und Syndromen, wie sie hier beschrieben wurden, die die Verabreichung der Verbindungen der Erfindung in Verbindung mit anderen therapeutischen Mitteln an Säugetieren umfaßt, um die therapeutische Wirksamkeit solcher anderen therapeutischen Mittel zu erhöhen.

Zum Beispiel können die Verbindungen der Erfindung an Säugetieren verabreicht werden, um die Wirkung thrombolytischer Mittel (zum Beispiel TPA, Urokinase, Streptokinase, Anistreplase und ähnliche), zu erhöhen, zum Beispiel durch Verringern ihrer erforderlichen Dosis und der erforderlichen Zeit zur Erreichung einer Reperfusion bei Myocard-Infarkt, und auch, um einem Auftreten von Reocclusion nach Behandlung mit den genannten thrombolytischen Mitteln vorzubeugen oder zu verhindern. So liefert die vorliegende Erfindung eine Methode zur Behandlung von Myocard-Infarkt und Kranzgefäßverschluss bei Säugetieren, bestehend in der Verabreichung, in Verbindung mit einem der genannten thrombolytischen Mittel, einer Verbindung der Erfindung, die dazu dient, die zur Lösung von Blutgerinnseln benötigten Dosen an thrombolytischen Mitteln sowie die dazu erforderliche Zeit zu verringern, um einer Reocclusion, die auf Thrombolysen folgt, mit dem thrombolytischen Mittel vorzubeugen, und die Blutgefäße längere Zeit frei zu halten.

Die Verbindungen der Erfindung können auch an Säugetieren in Dosen verabreicht werden, die im wesentlichen antihypertensive Aktivität vermeiden, um den antihypertensiven Effekt von Angiotensin, das Enzyminhibitoren umwandelt, wie sie zum Beispiel vorstehend zitiert wurden, zu erhöhen.

Ähnlich können die Verbindungen der Erfindung auch an Säugetieren verabreicht werden, um cardiovasculäre Wirkungen, zum Beispiel antianginale Wirkungen von Calcium-Kanal-Blockern (zum Beispiel Diltiazem, Nifedipin, Nisoldipin, Verapamil, Isradipin) bei der Behandlung von myocardialen Infarkten zu erhöhen.

Weiter ist illustrativ für die Erfindung, daß die Verbindungen der Erfindung auch an Säugetiere verabreicht werden können, um den Effekt von Anticoagulantien, zum Beispiel Heparin, Hirudin, Desulfatohirudin und Derivaten davon, zu erhöhen, um die Perfusion bei occlusiven vasculären Störungen zu verbessern.

Illustrativ für die Erfindung ist, daß die Verbindungen der Erfindung weiterhin an Säugetieren verabreicht werden können, um die Antiblutplättchenwirkungen von Serotonin-2-Rezeptorantagonisten (zum Beispiel Ketanserin, Cinanserin, Irindalon) bei der Behandlung occlusiver, vasculärer Störungen zu erhöhen.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung besteht in einer Methode zur Verbesserung der Cyclosporin-induzierten Nephrotoxizität durch Verabreichung an Säugetiere, wobei die Cyclosporin-Therapie durch eine wirksame, thromboxan-unterdrückende Menge einer Verbindung der Erfindung unterstützt wird.

In den oben zitierten Behandlungsmethoden in Verbindung mit anderen Wirkstoffen kann eine Verbindung der Erfindung gleichzeitig, vor oder nach dem anderen Wirkstoff verabreicht werden, entweder auf dem gleichen oder einem anderen Verabreichungsweg oder zusammen in der gleichen Formulierung, in einer die Thromboxan-Wirkung unterdrückenden Menge. Die folgenden Beispiele sind zur Illustration der Erfindung gedacht und nicht als ihre Einschränkung. Temperaturen sind in Centigrad angegeben. Wenn nichts anderes gesagt wird, werden alle Eindampfungen unter vermindertem Druck vorgenommen, vorzugsweise zwischen etwa 15 und 100 mg Hg (= 20–133 mbar). Die Struktur der Endprodukte, Zwischenprodukte und Ausgangsmaterialien wird durch analytische Standardmethoden bestätigt, zum Beispiel Mikroanalyse und spektroskopische Eigenschaften (zum Beispiel MS, IR, NMR). Wenn nichts anderes angegeben ist, wurde die Chromatographie an Silicagel vorgenommen. Flash-Chromatographie bedeutet Mitteldruck-Säulenchromatographie nach Still et al., J. Org. Chem. 43, 2928 (1978).

Beispiel 1: Eine Lösung aus 23,0 g (43,8 mmol) [4-(p-Chlor-phenylsulfonamido)butyl][3-(pyrid-3-yl)propyl]malonsäurediethylester, 400 ml 6 n Salzsäure und 400 ml Essigsäure wurde 36 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und auf pH 5 eingestellt. Die wäßrige Schicht wurde mit Chloroform (4 × 100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Schichten zur Trockne eingedampft. Das Öl wurde in heißem Ethanol aufgenommen und mit Kohle behandelt. Die Lösung wurde auf etwa 100 ml eingeeengt, unter Rückfluß erhitzt und langsam mit Wasser versetzt, bis die ersten Anzeichen einer Trübung erscheinen. Dann ließ man die Lösung langsam abkühlen, wobei 6-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-2-[3-(pyrid-3-yl)propyl]hexansäure, F. 139–141 °C, auskristallisierte.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt dargestellt:

Eine Lösung aus 32,53 g (0,24 mol) 3-(Pyrid-3-yl)propan-1-ol in 176 ml 48%iger Bromwasserstoffsäure wurde 24 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft, der Rückstand in 500 ml Isopropanol aufgenommen und erneut eingedampft. Das Eindampfverfahren wurde noch einmal wiederholt. Das resultierende Produkt wurde dann in heißem Isopropanol aufgenommen, mit Kohle behandelt und filtriert. Das Filtrat wurde langsam abgekühlt und ergab 3-(Pyrid-3-yl)propylbromid, F. 103–105 °C.

Zu einer Lösung von 48 ml (0,37 mol) Malonsäurediethylester in 960 ml Ethanol wurden 14,03 g (0,61 mol) Natriummetall gegeben, das Gemisch wurde bis zur völligen Auflösung des Metalls gerührt. Die Lösung wurde unter Rückfluß erhitzt, schnell mit einer Lösung aus 80,04 g (0,28 mol) 3-(Pyrid-3-yl)propylbromid-hydrobromid in 960 ml Ethanol versetzt, und das Gemisch wurde 10 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft, der Rückstand in 400 ml 1 n wäßriger Salzsäure aufgenommen und mit 400 ml Hexan gewaschen. Die wäßrige Phase wurde auf pH 8 unter Verwendung von Natriumbicarbonat eingestellt. Das Gemisch wurde dann mit Methylenchlorid (3 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen

Extrakte wurden getrocknet (MgSO_4), filtriert und zur Trockne eingedampft und ergaben [3-(Pyrid-3-yl)propyl]malonsäurediethylester als Öl.

Zu einer Lösung aus 63,34 g (0,23 mol) [3-(Pyrid-3-yl)propyl]malonsäurediethylester in 1,1 Liter Dimethylformamid wurden 9,91 g (0,25 mol) Natriumhydrid als 60%ige Dispersion in Öl portionsweise zugegeben. Nach 0,5 stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurden 28mal (0,23 mol) 1-Brom-4-chlor-butan zugegeben, dann wurde für 10 Stunden auf 60°C erhitzt. Dann wurden 68,23 g (0,46 mol) Natriumiodid zugesetzt, gefolgt von 44,44 g (0,68 mol) Natriumazid und 9,0 g des Kronenethers (18-Crown-6). Das Reaktionsgemisch wurde dann für 15 Stunden auf 60°C erhitzt, dann abgekühlt und auf Eis gegossen. Das Gemisch wurde mit Ether (4× 500 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden dann mit 1 n Salzsäure (1× 200 ml, 2× 100 ml) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Extrakte wurden durch Zugabe von festem Natriumbicarbonat auf pH 8 eingestellt und dann mit Ether (3× 300 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser (3× 100 ml) und Salzlösung (1× 300 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und zur Trockne eingedampft und ergaben [4-Azido-butyl][3-(pyrid-3-yl)propyl]malonsäurediethylester als Öl.

Zu einer Lösung aus 42,59 g (0,11 mol) (4-Azido-butyl)[3-(pyrid-3-yl)propyl]malonsäurediethylester in 270 ml THF und 3,1 ml Wasser wurden 29 g (0,11 mol) Triphenylphosphin gegeben, die Lösung wurde 48 Stunden lang gut gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, der Rückstand der Flash-Chromatographie unterworfen, es ergab sich (4-Amino-butyl)[3-(pyrid-3-yl)propyl]malonsäurediethylester als Öl.

Eine Lösung aus 15,0 g (42,8 mmol) (4-Amino-butyl)[3-(pyrid-3-yl)propyl]malonsäurediethylester in 115 ml Methylenchlorid wurde auf 0°C gekühlt und mit 0,1 g 4-Dimethylamino-pyridin versetzt, gefolgt von 8,4 ml (60 mmol) Triethylamin und 10,12 g (46,5 mmol) p-Chlor-phenylsulfonchlorid. Die Lösung wurde 48 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und dann mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert und eingedampft und ergab [4-(p-Chlor-phenylsulfonamido)butyl][3-(pyrid-3-yl)propyl]malonsäurediethylester als Öl.

Beispiel 2: Zu einer Lösung von 2,53 g (5,9 mmol) 6-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-2-[3-(pyrid-3-yl)propyl]hexansäure in 150 ml Ethanol wurden langsam 1,5mal (20,5 mmol) Thionylchlorid gegeben, das Reaktionsgemisch dann 8 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, der Rückstand unter Verwendung 1 n wässriger Natriumhydroxid-Lösung auf pH 8 eingestellt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, der Rückstand in Ether aufgenommen und mit 0,5 n HCl (3× 20 ml) extrahiert. Die wässrigen Extrakte wurden vereinigt und mit Ether gewaschen. Die wässrige Phase wurde auf pH 8 eingestellt und dann mit Methylenchlorid (3× 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (MgSO_4) und eingedampft und ergaben ein Öl, das dann durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von Ether als Eluens gereinigt wurde und 6-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-2-[3-(pyrid-3-yl)propyl]hexansäureethylester als Öl ergab.

Beispiel 3: Zu einer Lösung von 3,08 g (7,5 mmol) 6-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-2-[3-(pyrid-3-yl)propyl]hexanal in 40 ml Chloroform wurden 2,88 g (8,4 mmol) Triphenylphosphoranyliden-essigsäuremethylester gegeben und dann 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, der Rückstand in Ether aufgenommen und mit 0,5 n HCl (3× 20 ml) extrahiert. Die wässrigen Extrakte wurden vereinigt und mit Ether gewaschen. Die wässrige Phase wurde auf pH 8 eingestellt und dann mit Methylenchlorid (3× 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (MgSO_4), filtriert und dann zu einem Ambra-farbenen Öl eingedampft. Dieses wurde unter Verwendung von Ethylacetat/Hexan (7:3) als Eluens durch Flash-Chromatographie gereinigt und ergab 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]oct-2-ensäuremethylester als Öl.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt dargestellt:

Eine Lösung aus 3,5 g (7,7 mmol) 6-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-2-[3-(pyrid-3-yl)propyl]hexansäureethylester (Beispiel 2) in 105 ml Methylenchlorid wurde auf -78°C gekühlt und langsam mit einer 1,53 ml Lösung Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol versetzt. Die Lösung wurde für 10 Minuten bei -78°C gerührt und dann langsam mit 10,8 ml Methanol versetzt. Die Lösung wurde dann auf 0°C erwärmt durch Entfernen des Kühlbades, dann mit 350 ml Ether versetzt, gefolgt von 10,8 ml gesättigter Salzlösung und 7,7 g feingepulvertem, wasserfreiem Natriumsulfat. Die erhaltene Suspension wurde über Nacht bei Raumtemperatur stark gerührt. Die Salze wurden abfiltriert und mit Methylenchlorid gewaschen (10× 20 ml). Das Filtrat ergab nach dem Eindampfen 6-(p-Chlor-phenyl-sulfonamido)-2-[3-(pyrid-3-yl)propyl]hexanal.

Beispiel 4: a) Zu einer Lösung von 3,27 g (7 mmol) 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]oct-2-ensäuremethylester (Beispiel 3) in 32 ml Methanol wurden 0,446 g (1,87 mmol) Cobalt(II)-chlorid-hexahydrat gegeben. Die Lösung wurde in einem Eisbad gekühlt und in kleinen Portionen mit 0,573 g (15 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Während der Zugabe des Natriumborhydrids erfolgte eine stürmische Gasentwicklung und die Bildung eines schwarzen Niederschlages. Nach Beendigung der Zugabe wurde das Eisbad entfernt und das Gemisch 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Der schwarze Niederschlag wurde abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden eingedampft, der Rückstand in einem Gemisch aus 30 ml Methylenchlorid und 150 ml Ether suspendiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, die wässrige Phase mit Ether extrahiert (2× 50 ml). Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (MgSO_4), filtriert und dann Lösungsmittel eingedampft. Der Rückstand wurde der Flash-Chromatographie an Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat/Hexan (3:2) als Eluens unterworfen und ergab 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäuremethylester, F. 81–82°C.

b) Ähnlich dargestellt wurde 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäureethylester.

Beispiel 5: a) Zu einer Lösung aus 2,62 g (5,6 mmol) 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäuremethylester in 14 ml Dioxan wurden 11,6 ml 1 n NaOH (11,6 mmol) gegeben und dann für 2 Stunden auf 60°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand in Wasser gelöst. Der pH der wässrigen Lösung wurde unter Verwendung von 2 n wässriger HCl auf 5,0 eingestellt. Das resultierende Gemisch wurde mit Methylenchlorid extrahiert (3× 20 ml). Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (MgSO_4), filtriert und eingedampft und ergaben ein Öl. Kristallisation aus Ether ergab 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure, F. 114–116°C.

b) Ähnlich wurde 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]oct-2-ensäure, F. ca. 75°C, durch Hydrolyse von 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]oct-2-ensäuremethylester aus Beispiel 3 dargestellt.

Beispiel 6: Im wesentlichen entsprechend den in den vorstehenden Beispielen beschriebenen Verfahren wurden dargestellt:

- (a) 8-(β -Naphthylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure, F. 103–104°C;
- (b) 8-(*p*-Trifluormethyl-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure, F. 138–140°C;
- (c) 8-Phenylsulfonamido-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure;
- (d) 8-(3,4-Dichlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure;
- (e) 8-(Methoxy-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure;
- (f) 8-(*p*-Tolylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure, F. 94–96°C;
- (g) 8-(*p*-Carboxy-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure;
- (h) 8-(*p*-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(4-methyl-pyrid-3-yl)propyl]octansäure, F. 61–71°C;
- (i) 8-(*p*-Fluor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure, F. 90–92°C;
- (j) 8-(*p*-Methylsulfonyl-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure, F. 109–112°C;
- (k) 8-(*p*-Cyan-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure.

Beispiel 7: Zu einer Lösung von 0,1 g (0,22 mmol) 8-(*p*-Chlorphenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure (Beispiel 5a) in 10 ml Methylenchlorid wurden 50 mg (0,23 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure gegeben, die resultierende Lösung wurde 18 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der verbleibende Rückstand durch Chromatographie gereinigt, er ergab ein klares Öl. Kristallisation aus Ether ergab 8-(*p*-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure, F. 55–57°C.

Beispiel 8: Zu einer Lösung aus 0,127 g (9,045 mmol) 8-Amino-5-[2-(pyrid-3-yl)ethyl]octansäuremethylester in 5 ml Methylenchlorid wurden einige Kristalle 4-Dimethylamino-pyridin, gefolgt von 0,1 ml (0,7 mmol) Triethylamin und 0,112 g *p*-Chlor-phenylsulfonylechlorid, gegeben, die Lösung wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 10 ml Methylenchlorid verdünnt und mit wässriger, gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert und eingedampft und ergab ein Öl, das durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt wurde und 8-(*p*-Chlor-phenylsulfonamido)-5-[2-(pyrid-3-yl)ethyl]octansäuremethylester aus Öl ergab.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt dargestellt:

Ein Stickstoffstrom wurde durch ein Gemisch aus 19,6 ml (41,2 mmol) 2,1 im Vinylolithium in Tetrahydrofuran und 21 ml Toluol geleitet, um das Tetrahydrofuran abzdampfen. Die resultierende blaßgelbe Suspension wurde mit 21 ml Ether verdünnt und auf -78°C gekühlt. Zu dieser Lösung wurden 1,87 g (20,9 mmol) Kupfer(I)-cyanid gegeben, das Reaktionsgemisch dann für 2 Minuten auf 0°C erwärmt. Die resultierende graue Suspension wurde auf -78°C gekühlt und mit 0,9 ml (10,4 mmol) 5,6-Dihydro-2H-pyran-2-on versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten lang bei -78°C und 15 Minuten bei -20°C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung beendet und dann wurde 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt, von unlöslichen Salzen abfiltriert und mit Wasser gewaschen (1 \times 20 ml), dann mit Ether (2 \times 20 ml). Die Schichten wurden getrennt, die wässrige Phase wurde mit Ether extrahiert (2 \times 30 ml). Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (MgSO_4), filtriert und eingedampft und ergaben ein gelbes Öl, das durch Flash-Chromatographie gereinigt wurde und 4-Ethenyl-tetrahydro-2H-pyran-2-on als blaßgelbes Öl ergab.

Zu einer Lösung aus 0,879 g (7 mmol) 4-Ethenyl-tetrahydro-2H-pyran-2-on in 5 ml Triethylamin und 5 ml Acetonitril wurden 0,081 g (0,36 mmol) Palladium(II)-acetat gegeben, gefolgt von 0,659 g (2,5 mmol) Tris-(*o*-Tolyl)phosphin und 0,76 ml (7,9 mmol) 3-Brom-pyridin, und das Gemisch wurde für 20 Stunden in einem verschlossenen Rohr auf 125°C erhitzt. Dann wurde abgekühlt, mit Methylenchlorid verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert und eingedampft zu einem rötlichen Öl, das unter Verwendung von Ethylacetat einer Flash-Chromatographie unterworfen wurde, dabei wurde 4-[2-(Pyrid-3-yl)ethenyl]tetrahydro-2H-pyran-2-on als Öl erhalten.

Eine Lösung aus 1,01 g (5 mmol) 4-[2-(Pyrid-3-yl)ethenyl]tetrahydro-2H-pyran-2-on in 23 ml Methylenchlorid wurde auf -78°C gekühlt und mit 3,3 ml (5 mmol) 1,53 ml Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol versetzt. Die Lösung wurde auf 0°C erwärmt und 2 Stunden lang gerührt. Die Reaktion wurde mit 2,5 ml Methanol unterbrochen, das Gemisch durch eine kurze Silicagel-Säule filtriert und mit Methanol (10 \times 10 ml) eluiert. Das Filtrat wurde eingedampft und ergab 4-[2-(Pyrid-3-yl)ethenyl]-2-hydroxy-tetrahydro-2H-pyran.

Zu einer Lösung von 0,993 g (4,8 mmol) 4-[2-(Pyrid-3-yl)ethenyl]-2-hydroxy-tetrahydro-2H-pyran in 12 ml Methylenchlorid wurden 1,36 g (5,4 mmol) (Triphenylphosphoranyliden)essigsäuremethylester gegeben, das Gemisch wurde dann für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, der Rückstand in Ether aufgenommen, und die Mischung wurde filtriert, um ausgefallenes Triphenylphosphinoxid zu entfernen. Das Filtrat wurde mit 1 n wässriger Salzsäure extrahiert (1 \times 10 ml, 2 \times 5 ml). Die vereinigten wässrigen Extrakte wurden mit Ether gewaschen, auf pH 8 eingestellt und mit Methylenchlorid extrahiert (3 \times 20 ml). Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (MgSO_4), filtriert und eingedampft und ergaben 7-Hydroxy-5-[2-(pyrid-3-yl)ethenyl]hept-2-ensäuremethylester.

Eine Lösung aus 1,75 g 7-Hydroxy-5-[2-(pyrid-3-yl)ethenyl]hept-2-ensäuremethylester in 50 ml Ethanol wurde an 0,35 g 10%iger Palladium-Kohle bei 3 Atmosphären (= 3,4 bar) Druck und Raumtemperatur 21 Stunden lang hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und mit Ethanol gewaschen (4 \times 10 ml). Das Filtrat wurde zu einem gelben Öl eingedampft, das nach Chromatographie 7-Hydroxy-5-[2-(pyrid-3-yl)ethyl]heptansäuremethylester ergab.

Eine Lösung aus 0,8 g (3,0 mmol) 7-Hydroxy-5-[2-(pyrid-3-yl)ethyl]heptansäuremethylester in 3 ml Methylenchlorid wurde auf 0°C gekühlt und mit 0,52 ml (3,7 mmol) Triethylamin versetzt, gefolgt von 0,26 ml (3,3 mmol) Methylsulfonylchlorid. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 Minuten bei 0°C gerührt und dann mit 1,65 g (25 mmol) fein gepulverten Kaliumcyanid versetzt, gefolgt von 15 ml Dimethylsulfoxid. Nach 30 Minuten langem Rühren wurde das Kühlbad entfernt und für weitere 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in gesättigte, wässrige Ammoniumchlorid-Lösung gegossen und dann mit Ethylacetat (3 \times 70 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (4 \times 60 ml), Salzlösung (60 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO_4), filtriert und eingedampft und ergaben ein Öl, das nach Reinigung durch Flash-Chromatographie den gewünschten 7-Cyan-5-[2-(pyrid-3-yl)ethyl]heptansäuremethylester und das Mesylat des Ausgangsalkohols lieferte. Das Mesylat wurde den Cyanid-Substitutionsbedingungen wie oben beschrieben unterworfen und ergab zusätzlichen 7-Cyan-5-[2-(pyrid-3-yl)ethyl]heptansäuremethylester.

Zu einer Lösung aus 0,1 g (0,37 mmol) 7-Cyan-5-[2-(pyrid-3-yl)ethyl]heptansäuremethylester in 20 ml ammoniak-gesättigten

Methanols wurden 0,15 ml Raney-Nickel gegeben, das Gemisch wurde bei 3 Atmosphären (= 3,04 bar) Druck an Wasserstoff und Raumtemperatur 4 Stunden lang hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und mit Methanol (4 × 20 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde eingedampft und ergab 8-Amino-5-[2-(pyrid-3-yl)ethyl]octansäuremethylester.

Beispiel 9: Ein Gemisch aus 0,083 g (0,18 mmol) 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-5-[2-(pyrid-3-yl)ethyl]octansäuremethylester (Beispiel 8), 2 ml Dioxan und 0,4 ml (0,4 mmol) 1 n wäßrigem Natriumhydroxid wurde für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und auf pH 5 eingestellt. Das wäßrige Gemisch wurde dann mit Methylenchlorid (4 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄), filtriert und eingedampft und ergaben ein Öl, das aus Ether zu 8-(p-Chlorphenylsulfonamido)-5-[2-(pyrid-3-yl)ethyl]octansäure, F. 83–85°C, umkristallisiert wurde.

Beispiel 10: Im wesentlichen gemäß den in den Beispielen 8 und 9 beschriebenen Verfahren wurden dargestellt:

- (a) 8-(β-Naphthylsulfonamido)-5-[2-(pyrid-3-yl)ethyl]octansäure;
- (b) 8-(p-Trifluormethyl-phenylsulfonamido)-5-[2-(pyrid-3-yl)-ethyl]octansäure;
- (c) 8-Phenylsulfonamido-5-[2-(pyrid-3-yl)ethyl]octansäure;
- (d) 8-(p-Fluor-phenylsulfonamido)-5-[2-(pyrid-3-yl)ethyl]octansäure.

Beispiel 11: 8-Amino-6-(pyrid-3-ylmethyl)octansäuremethylester (0,5 g) wurde in 50 ml Methylenchlorid und 3 ml Triethylamin gelöst. Zu dieser Lösung wurde tropfenweise eine Lösung von 0,5 g p-Chlor-phenylsulfonylchlorid in 10 ml Methylenchlorid gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel wurde abgedampft und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Silicagel unter Verwendung von Methylenchlorid als Lösungsmittel gereinigt und ergab 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-6-(pyrid-3-ylmethyl)octansäuremethylester als Öl.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt dargestellt:

Zu einer Suspension aus 69 g 5-Carboxy-pentyl-triphenylphosphoniumbromid in einem Gemisch aus 125 ml DMSO und 250 ml THF, gekühlt auf 20°C, wurden 130 ml einer 2,4 m Lösung von n-Butyllithium innerhalb von 30 Minuten zugetropft. Nach 45 Minuten langem Rühren wurde eine Lösung aus 10,7 g Pyridin-3-carbaldehyd in 25 ml THF zugetropft, dann wurde die Lösung 1 Stunde lang gerührt und mit Wasser und Ethylacetat versetzt. Die wäßrige Schicht wurde abgetrennt, auf pH 6 angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Der Ethylacetat-Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt und ergab 7-(Pyrid-3-yl)hept-6-ensäure, die durch Kochen in methanolischer Salzsäure in 7-(Pyrid-3-yl)hept-6-ensäuremethylester umgewandelt wird.

11 g 7-(Pyrid-3-yl)hept-6-ensäuremethylester wurden in einer Mischung aus 100 ml Aceton und 50 ml Wasser gelöst, die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und mit 13,5 g N-Brom-succinimid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 2 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 250 ml Wasser verdünnt, mit Ethylacetat extrahiert und dann mit 1 n wäßriger HCl. Die wäßrige Schicht wurde basisch gemacht mit wäßrigem Ammoniumhydroxid und mit Ethylacetat extrahiert. Der Ethylacetat-Extrakt wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeengt und ergab 6-Brom-7-hydroxy-7-(pyrid-3-yl)heptansäuremethylester.

16,3 g 6-Brom-7-hydroxy-7-(pyrid-3-yl)heptansäuremethylester wurden in 200 ml THF gelöst und mit 4,5 g 50%igem Natriumhydrids in Mineralöl portionsweise versetzt. Nach 3stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat verdünnt, filtriert und eingeengt und ergab ein Rohprodukt, das durch Säulenchromatographie an Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat als Eluenz weiter gereinigt wurde und 2-(Pyrid-3-yl)-3-(4-methoxycarbonyl-butyl)oxiran ergab.

Die obige Verbindung (5 g) wurde in 100 ml Toluol gelöst, mit 200 mg p-Toluensulfonsäuremonohydrat versetzt und dann 8 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Wasser versetzt und mit Natriumbicarbonat neutralisiert. Das Produkt wurde dann mit Ethylacetat extrahiert, der Extrakt über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt und ergab ein Rohprodukt, das durch Säulenchromatographie an Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat als Eluenz gereinigt wurde und 7-(Pyrid-3-yl)-6-oxo-heptansäuremethylester ergab.

Eine Lösung der obigen Verbindung (0,7 g) in 5 ml Toluol wurde tropfenweise zu einer Lösung eines Reagenzes, dargestellt aus 0,2 g 50%igen Natriumhydrids in Mineralöl und 0,7 g Cyanmethylphosphonsäurediethylester in Toluol, gegeben. Nach 3 Stunden langem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetat-Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt und ergab ein Rohprodukt, das durch Säulenchromatographie an Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat als Eluenz weiter gereinigt wurde, wobei 7-(Pyrid-3-yl)-6-cyanmethyl-heptansäuremethylester erhalten wurde.

Die obige Verbindung (0,6 g) wurde in 70 ml Methanol, gesättigt mit Ammoniak-Gas, gelöst, mit aktiviertem Raney-Nickelkatalysator versetzt, dann wurde das Gemisch 6 Stunden lang bei 3 Atmosphären (= 3,04 bar) Druck hydriert. Der Katalysator wurde dann abfiltriert und das Methanol abgedampft, wobei ein Rohprodukt erhalten wurde, das direkt in 50 ml Methanol gelöst, mit 0,7 g 10%iger Palladium-Kohle versetzt und weiter bei 3 Atmosphären (= 3,04 bar) hydriert wurde (8 Stunden). Der Katalysator wurde abfiltriert, das Lösungsmittel abgedampft, und es ergab sich 8-Amino-6-(pyrid-3-ylmethyl)octansäuremethylester als Öl.

Beispiel 12: 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-6-(pyrid-3-ylmethyl)octansäuremethylester aus Beispiel 11 (0,3 g) wurde in 10 ml Methanol gelöst, mit 20 ml 1 n wäßriger NaOH versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Methanol wurde abgedampft, Wasser zugegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die wäßrige Schicht wurde bis pH 6,1 angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Der Ethylacetat-Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt und ergab 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-6-(pyrid-3-ylmethyl)octansäure, NMR (CDCl₃): δ 7,7 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 2,9 (m, 2H).

Beispiel 13: Im wesentlichen nach den in den Beispielen 11 und 12 beschriebenen Verfahren wurden dargestellt:

- (a) 8-(β-Naphthylsulfonamido)-6-(pyrid-3-ylmethyl)octansäure;
- (b) 8-(p-Trifluormethyl-phenylsulfonamido)-6-(pyrid-3-ylmethyl)octansäure;
- (c) 8-Phenylsulfonamido-6-(pyrid-3-ylmethyl)octansäure;
- (d) 8-(p-Fluor-phenylsulfonamido)-6-(pyrid-3-ylmethyl)octansäure.

Beispiel 14: Zu einer Lösung aus 1,0g 8-Amino-3-[4-(pyrid-3-yl)butyl]octansäureethylester in 100ml Methylenchlorid wurden 3g Triethylamin gegeben, gefolgt von tropfenweiser Zugabe von 1,5g p-Chlor-phenylsulfonylchlorid in 15ml Methylenchlorid. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und dann direkt durch Chromatographie an Silicagel unter Verwendung von 25% Ethylacetat in Methylenchlorid als Eluenz gereinigt, es ergab sich 8-(p-Chlorphenylsulfonylamido)-3-[4-(pyrid-3-yl)butyl]octansäureethylester. Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt dargestellt:

Acetessigsäuremethylester (34,8g) wurde tropfenweise zu einer Suspension von 16,2g 50%igen Natriumhydrids in Mineralöl in 750ml wasserfreien Tetrahydrofurans, gekühlt auf 0°C, gegeben. Zu dieser Lösung wurden 141 ml einer 2,3m Lösung von n-Butyllithium in Hexan innerhalb von 40 Minuten bei einer Temperatur von 0°C zugetropft. Zu dieser Lösung wurden dann 36g einer Lösung von Allylbromid in 150ml THF gegeben. Nach 10 Minuten wurde das Reaktionsgemisch in ein Gemisch aus 60ml konzentrierter wäßriger HCl, 150ml Wasser und 500ml Ether gegossen. Die Etherschicht wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft und ergab 3-Oxo-hept-6-ensäuremethylester.

Die obige Verbindung (36g) wurde mit 40g 3-Brom-pyridin, 1,8g Tris-(o-tolyl)phosphin, 0,67g Palladiumacetat, 150ml Triethylamin und 300ml Acetonitril gemischt und 20 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf Raumtemperatur gekühlt, eingedampft und der so erhaltene Rückstand zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt. Die Ethylacetat-Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft und ergab ein Rohprodukt, das durch Chromatographie an Silicagel unter Verwendung von Ether als Eluenz weiter gereinigt wurde, wobei 7-(Pyrid-3-yl)-3-oxo-hept-6-ensäuremethylester erhalten wurde.

Eine Lösung der obigen Verbindung (23,3g) in 50ml Dimethylformamid (DMF) wurde tropfenweise zu einer Mischung aus 5,5g 50%igen Natriumhydrids in Mineralöl in 500ml DMF unterhalb von 25°C gegeben. Nach 30 Minuten wurden 19,4g 4-Iodbutyronitril in 50ml DMF zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 18 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde in 2000ml kalter, verdünnter Salzlösung gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetat-Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem Rohprodukt eingeeengt, das durch Chromatographie an 500g Silicagel unter Verwendung von Ether als Eluenz gereinigt wurde und 2-(3-Cyan-propyl)-7-(pyrid-3-yl)-3-oxohept-6-ensäuremethylester ergab.

Die obige Verbindung (8,1 g) wurde in einem Gemisch aus 75ml Dimethylsulfoxid und 2,5ml Wasser gelöst und mit 5g Natriumchlorid versetzt. Die Lösung wurde 14 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 200ml Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetat-Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem Rohprodukt eingeeengt, das durch Chromatographie an Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat/Hexan (7:3) als Eluenz weiter gereinigt wurde, wobei das decarboxylierte Produkt, 10-(Pyrid-3-yl)-6-oxo-dec-9-ennitril, erhalten wurde.

Eine Lösung von 6,05g der obigen Verbindung in 30ml Toluol wurde zu einem Reagenz gegeben, das durch Versetzen einer Lösung aus 6,7g Triethyl-phosphonoacetat mit 1,5g 50%igem Natriumhydrid in 130ml Toluol dargestellt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde 72 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, in Wasser gegossen, mit Essigsäure auf pH 6 eingestellt und dann mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetat-Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem Rohprodukt eingeeengt, das durch Chromatographie an Silicagel unter Verwendung von Ether als Eluenz weiter gereinigt wurde und 10-(Pyrid-3-yl)-6-ethoxycarbonylmethylen-dec-9-ennitril ergab.

Zu einer Lösung des obigen Produktes (5,2g) in 150ml Ethylacetat wurden 0,8g 10%iges Palladium-auf-Kohle gegeben, und das Gemisch wurde 4 Stunden lang bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, die Ethylacetat-Lösung eingedampft, es ergab sich 10-(Pyrid-3-yl)-6-ethoxycarbonylmethylen-decannitril.

Eine Lösung der obigen Verbindung (5,0g) in 150ml Methanol wurde mit Ammoniak-Gas gesättigt und bei 3 Atmosphären (3,04bar) Wasserstoffdruck an Raney-Nickel als Katalysator hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und die Methanol-Lösung zur Trockne eingedampft, es ergab sich 7-(Pyrid-3-yl)-3-(5-amino-pentyl)-hept-2-ensäureethylester, auch 8-Amino-3-[4-(pyrid-3-yl)butyl]-oct-2-ensäureethylester genannt.

Zu einer Lösung von 2,0g der obigen Verbindung in 50ml Methanol wurden 2g 10%iger Palladium-Kohle gegeben, und das Gemisch wurde dann 120 Stunden lang bei 3 Atmosphären (= 3,04bar) Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und die Methanol-Lösung eingedampft, sie ergab 7-(Pyrid-3-yl)-3-(5-amino-pentyl)hoptansäureethylester, auch 8-Amino-3-[4-pyrid-3-yl]butyl]-octansäureethylester genannt.

Beispiel 15: Eine Lösung aus 0,7g 8-(p-Chlor-phenylsulfonylamido)-3-[4-(pyrid-3-yl)butyl]octansäureethylester (Beispiel 14) in einer Mischung aus 50ml Methanol und 100ml 1n wäßriger NaOH wurde 18 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann eingeeengt, um den Methanol zu entfernen. Das Produkt wurde mit verdünnter wäßriger Salzsäure neutralisiert, die wäßrige Lösung mit Ethylacetat extrahiert. Der Ethylacetat-Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt und ergab 8-(p-Chlor-phenylsulfonylamido)-3-[4-(pyrid-3-yl)butyl]octansäure, NMR (CDCl₃): δ 7,77 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 2,9 (t, 2H), 2,6 (m, 2H).

Beispiel 16: Dargestellt im wesentlichen nach den in den Beispielen 14 und 15 beschriebenen Verfahren wurden:

- 8-(β-Naphthylsulfonylamido)-3-[4-(pyrid-3-yl)butyl]octansäure,
- 8-(p-Trifluormethyl-phenylsulfonylamido)-3-[4-(pyrid-3-yl)-butyl]octansäure,
- 8-Phenylsulfonylamido-3-[4-(pyrid-3-yl)butyl]octansäure,
- 8-(p-Fluor-phenylsulfonylamido)-3-[4-(pyrid-3-yl)butyl]octansäure.

Beispiel 17: 7-Amino-6-(pyrid-3-yl)heptansäuremethylester-hydrochlorid (8,0g) wurde in 200ml Ethylacetat suspendiert, mit 15ml Triethylamin versetzt, dann wurde eine Lösung aus 10g 4-Chlorphenylsulfonylchlorid in 100ml Ethylacetat innerhalb 30 Minuten zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde dann 2 Stunden lang gerührt, mit 1n wäßrigem Natriumhydroxid extrahiert, mit gesättigter wäßriger Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde an Florisil (= aktiviertes Magnesiumsilicat) chromatographiert, mit Ethylacetat eluiert und ergab 7-(p-Chlor-phenylsulfonylamido)-6-(pyrid-3-yl)-heptansäuremethylester als Öl.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt dargestellt:

Zu einer Suspension aus 8,6g Natriumhydrid (50%ige Dispersion in Mineralöl) in 200ml Dimethylformamid wurde eine Lösung von 17,7g Pyrid-3-ylacetoneitril in 15ml Dimethylformamid innerhalb einer halben Stunde zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, dann auf -20°C gekühlt, bevor es mit 30g 5-Brom-valeriansäuremethylester versetzt wurde.

Das Reaktionsgemisch wurde dann auf Raumtemperatur erwärmt (innerhalb mehrerer Stunden) und 18 Stunden lang stehengelassen. Dann wurde es in 300 ml Eiswasser gegossen und mit 300 ml Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit 3 Portionen von jeweils 75 ml 1 n Salzsäure gewaschen, die wäßrige Lösung mit wäßrigem Ammoniak neutralisiert und mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft und ergab 6-Cyan-6-(pyrid-3-yl)hexansäuremethylester.

Eine Lösung aus 17,0 g der obigen Verbindung in 100 ml Methanol und 30 ml Ethylacetat, gesättigt mit HCl-Gas, wurde über 1,5 g 10%igen Palladiums auf Kohle bei 3 Atmosphären (= 3,04 bar) Druck und Raumtemperatur bis zum Ende der Wasserstoffaufnahme hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde dann filtriert und eingedampft, der Rückstand wurde mit Ethylacetat behandelt und ergab 7-Amino-6-(pyrid-3-yl)heptansäuremethylester-hydrochlorid.

Beispiel 18: Eine Lösung aus 8 g 7-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-6-(pyrid-3-yl)heptansäuremethylester in 100 ml Methanol und 100 ml 1 n wäßriger Natriumhydroxid-Lösung wurde 24 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, dann eingedampft, um das Methanol zu entfernen, und mit 1 n Salzsäure angesäuert. Das Gemisch wurde dann mit Ethylacetat extrahiert, der Extrakt über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft, der Rückstand wurde mit einer gesättigten Lösung von HCl in Ethylacetat behandelt und ergab 7-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-6-(pyrid-3-yl)heptansäure-hydrochlorid, F. 169–172°C.

Beispiel 19: Dargestellt im wesentlichen gemäß den in den Beispielen 17 und 18 beschriebenen Verfahren und ausgehend von geeigneten Ausgangsmaterialien wurden folgende Verbindungen dargestellt:

- (a) 8-Phenylsulfonamido-7-(pyrid-3-yl)octansäure, F. 158–160°C;
- (b) 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-7-(pyrid-3-yl)octansäure-hydrochlorid, F. 107–110°C;
- (c) 8-(1-Naphthylsulfonamido)-7-(pyrid-3-yl)octansäure-hydrochlorid, F. 186–189°C;
- (d) 9-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-8-(pyrid-3-yl)nonansäure-hydrochlorid, F. 98–102°C;
- (e) 8-(2-Naphthylsulfonamido)-7-(pyrid-3-yl)octansäure-hydrochlorid, F. 157–160°C;
- (f) 8-(3,4-Dichlor-phenylsulfonamido)-7-(pyrid-3-yl)octansäurehydrochlorid, F. 152–154°C;
- (g) 7-(2-Naphthylsulfonamido)-6-(pyrid-3-yl)heptansäure-hydrochlorid, F. 124–127°C;
- (h) 7-(Isochinolin-5-ylsulfonamido)-6-(pyrid-3-yl)heptansäure, F. 167°C (Zers.);
- (i) 8-(p-Methoxy-phenylsulfonamido)-7-(pyrid-3-yl)octansäurehydrochlorid, F. 144–146°C;
- (j) 6-(2-Naphthylsulfonamido)-5-(pyrid-3-yl)hexansäure-hydrochlorid, F. 88–91°C;
- (k) 6-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-5-(pyrid-3-yl)hexansäurehydrochlorid, F. 100–103°C;
- (l) 8-(p-Methoxy-phenylsulfonamido)-7-(pyrid-3-yl)octansäurehydrochlorid, F. 152–154°C;
- (m) 8-(p-Nitro-phenylsulfonamido)-7-(pyrid-3-yl)octansäurehydrochlorid, F. 155–158°C;
- (n) 8-(Pyrid-3-ylsulfonamido)-7-(pyrid-3-yl)octansäure, F. 105–107°C;
- (o) 8-(p-Amino-phenylsulfonamido)-7-(pyrid-3-yl)octansäure, F. 134–137°C;
- (p) 8-(p-Carboxy-phenylsulfonamido)-7-(pyrid-3-yl)octansäure, F. 154–156°C;
- (q) 8-(p-Trifluormethyl-phenylsulfonamido)-7-(pyrid-3-yl)octansäure-hydrochlorid, F. 110–113°C;
- (r) 8-(o-(Tolyl)sulfonamido)-7-(pyrid-3-yl)octansäure, F. 135–139°C;
- (s) 8-Phenylsulfonamido-7-(pyrid-3-yl)octansäureamid, F. 106–108°C, aus dem Methylester (Beispiel 19t) durch Behandeln mit Ammoniak in Methanol unter Druck;
- (t) 8-Phenylsulfonamido-7-(pyrid-3-yl)octansäuremethylesterhydrochlorid, F. 110–112°C;
- (u) 8-(p-Fluor-phenylsulfonamido)-7-(pyrid-3-yl)octansäure;
- (v) 7-(Chinolin-8-ylsulfonamido)-6-(pyrid-3-yl)heptansäure, F. 193–196°C.

Beispiel 20: Eine Lösung aus 1,4 g 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-2-[5-(pyrid-3-yl)pentyl]-2-ethoxycarbonyl-octansäureethylester in 50 ml 6 n HCl und 10 ml Essigsäure wurde 23 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, danach wurde zu einem Öl eingedampft. Dieses wurde mit Wasser versetzt, mit festem Natriumbicarbonat auf pH 6,4 gebracht und mit Ethylacetat extrahiert. Der Ethylacetat-Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem Rohprodukt eingeeengt, das durch Chromatographie an Silicagel (1. Ethylacetat als Eluent, 2. präparative Dünnschichtchromatographie mit Ethylacetat/Essigsäure 99,5:0,5) weiter gereinigt wurde und 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-2-[5-(pyrid-3-yl)pentyl]octansäure als Öl ergab. NMR(CDCl₃): δ 7,77 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,55 (t, 2H).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt dargestellt:

Zu 300 ml Ethanol wurden 5 g Natrium-Kugeln gegeben, und nachdem sich eine klare Lösung gebildet hatte, wurden 32,1 g Malonsäurediethylester in einer Portion zugegeben, und nach 1 Stunde bei Raumtemperatur wurden 15 g 5-Brom-pent-1-en zugesetzt und das Ganze für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand unter Hochvakuum destilliert, es wurde (Pent-4-enyl)malonsäurediethylester erhalten.

Die obige Verbindung (16,0 g) wurde mit 15,8 g 3-Brom-pyridin, 0,6 g Tris(o-tolyl)phosphin, 0,45 g Palladiumacetat, 50 ml Triethylamin und 75 ml Acetonitril gemischt und für 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit Ether/Wasser extrahiert. Die Ether-Schicht wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem Rohprodukt eingeeengt, das durch Chromatographie an Silicagel unter Verwendung von Ether als Eluent weiter gereinigt wurde, es ergab 7-(Pyrid-3-yl)-2-ethoxycarbonyl-hept-6-ensäureethylester. Die obige Verbindung (14 g) wurde in 100 ml Ethylacetat gelöst, mit 0,8 g 10%iger Palladium-Kohle versetzt und bei 3 Atmosphären (= 3,04 bar) Druck für 6 Stunden hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, die Ethylacetat-Lösung eingedampft, es ergab sich 7-(Pyrid-3-yl)-2-ethoxycarbonyl-heptansäureethylester.

Die obige Verbindung (6 g) wurde tropfenweise zu einer Suspension von 1 g Natriumhydrid in 20 ml DMF gegeben. Nach Beendigung der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 45 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt und mit 3,6 g 6-Brom-capronitril versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, in Eiswasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Der Ethylacetat-Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt und ergab 7-(Pyrid-3-yl)-2-ethoxycarbonyl-2-(5-cyan-pentyl)heptansäureethylester.

Die obige Verbindung (4 g) wurde in 75 ml mit Ammoniak-Gas gesättigtem Methanol gelöst, mit aktiviertem Raney-Nickel versetzt und in einer Wasserstoffatmosphäre bei 3 Atmosphären (= 3,04 bar) 20 Stunden lang hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, die Methanol-Lösung eingedampft zu einem Rückstand, der in Ethylacetat aufgenommen wurde. Die Lösung des resultierenden Amins wurde mit 5 ml Triethylamin und 3 g 4-Chlor-phenylsulfonylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde

zu einem Rückstand eingedampft, der durch Chromatographie an Silicagel unter Verwendung von Ether/Hexan (7:3) als Eluenz gereinigt wurde und 7-(Pyrid-3-yl)-2-ethoxycarbonyl-2-[6-(p-chlor-phenylsulfonamido)hexyl]heptansäureethylester ergab, auch 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-2-[5-(pyrid-3-yl)pentyl]-2-ethoxycarbonyl-octansäureethylester genannt.

Beispiel 21: Dargestellt im wesentlichen wie in Beispiel 20 beschrieben, mit 5-Brom-valeronitril an Stelle von 6-Brom-capronitril, wurden:

(a) 7-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-2-[5-(pyrid-3-yl)pentyl]heptansäure, NMR (CDCl₃): δ 7,75 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,57 (t, 2H);

(b) 7-(2-Naphthylsulfonamido)-2-[5-(pyrid-3-yl)pentyl]heptansäure, NMR (CDCl₃): δ 7,53 (m, 3H), 2,9 (t, 3H), 2,55 (t, 2H).

Beispiel 22: (a) Zu einer Lösung aus 0,15 g rohen (+)-4(R)-8-Amino-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure-tert-butylester in 1 ml Methylenchlorid wurden 0,15 ml Triethylamin gegeben, gefolgt von 0,106 g (0,5 mol) p-Chlor-phenylsulfonylchlorid und einer katalytischen Menge 4-Dimethylamino-pyridin. Das Reaktionsgemisch wurde 48 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 50 ml Ether verdünnt. Die organische Lösung wurde zweimal mit 15 ml Wasser, 15 ml Salzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und zu einem Öl eingedampft, das der Flash-Chromatographie unter Verwendung von Ethylacetat/Petrolether (4:6) unterworfen wurde und (+)-4(R)-8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure-tert-butylester ergab; NMR (CDCl₃): δ 7,9 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 1,45 (s, 9H).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt dargestellt:

Zu einer Lösung aus 20 ml (0,18 mol) ϵ -Caprolacton in 100 ml Methanol wurden 36 ml 5n wässriger Natriumhydroxid-Lösung gegeben und die resultierende Mischung 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand in 200 ml Ethanol aufgenommen. Der Niederschlag wurde gesammelt und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde in 50 ml Ethanol suspendiert und mit 300 ml Ether versetzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit dem vorherigen Niederschlag vereinigt und ergab das Natrium-Salz von 6-Hydroxy-hexansäure.

Das oben dargestellte Natrium-Salz wurde in 200 ml Dimethylformamid suspendiert und mit 14,1 g (0,21 mmol) Imidazol, gefolgt von 56,5 g (0,37 mmol tert-Butyldimethylsilylchlorid, versetzt. Das Gemisch wurde 52 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, dann in 100 ml Wasser gegossen und dreimal mit je 300 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden dreimal mit 500 ml Wasser, 300 ml Salzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft und ergaben ein blaßbraunes Öl, identifiziert als 6-tert-Butyldimethylsilyloxy-hexansäure-tert-butylidimethylsilylester.

Der obige Silylester wurde in 600 ml Methanol und 200 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit einer Lösung aus 77,65 g (0,56 mmol) Kaliumcarbonat in 200 ml Wasser versetzt. Es wurde ein Zweiphasensystem erhalten, das durch Zugabe von 750 ml eines 3:1:1-Gemisches aus Methanol, Tetrahydrofuran und Wasser homogenisiert wurde. Nach 1stündigem Rühren wurde das Gemisch auf etwa 1/4 eingeeengt, dann auf Eis gegossen und durch Zugabe wässriger Natriumdihydrogenphosphat-Lösung auf pH 6,3 gebracht. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 500 ml Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit 500 ml Salzlösung gewaschen. Dann wurde getrocknet, filtriert und eingedampft zu einem blaßgelben Öl, identifiziert als 6-tert-Butyldimethylsilyloxy-hexansäure. IR (CH₂Cl₂): 1709, 1096 cm⁻¹.

Zu einer Lösung aus 2,71 g (11 mmol) 6-tert-Butyldimethylsilyloxy-hexansäure in 20 ml Toluol wurden 2,0 ml Oxalylchlorid gegeben. Das Gemisch wurde 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt und dann im Vakuum eingedampft und ergab das Säurechlorid als blaßgelbes Öl.

Zu einer Lösung aus 1,95 g (11 mmol) (-)-(S)-4-Benzyl-oxazolidin-2-on in 20 ml abs. Tetrahydrofuran wurden bei -78°C 4,4 ml (11 mmol) einer 2,5 m Lösung von n-Butyllithium in Hexan zugetropft, und das resultierende Gemisch wurde 15 Minuten lang bei -78°C gerührt. Dann wurde das oben dargestellte Säurechlorid als Lösung in 5 ml abs. Tetrahydrofuran zugegeben. Das Kühlbad wurde entfernt, das Reaktionsgemisch 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 50 ml gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 200 ml Ether extrahiert, die resultierende organische Schicht wurde mit 50 ml Wasser und 50 ml Salzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und zu einem blaßgelben Öl eingedampft. Säulenchromatographie unter Verwendung von Ethylacetat/Petrolether (15:85) ergab ein dickes, klares, farbloses Öl, das als (+)-(4S)-3-[1-Oxo-6-(tert-butylidimethylsilyloxy)hexyl]-4-benzyl-oxazolidin-2-on identifiziert wurde; $[\alpha]_D^{25} +48,13^\circ\text{C}$ (12 mg/ml; Methylenchlorid).

Zu einer Lösung von 1,2 ml (8,5 mmol) Diisopropylamin in 25 ml abs. Tetrahydrofuran bei 0°C wurden 2,8 ml (7,1 mmol) einer 2,5 m Lösung von n-Butyllithium in Hexan zugetropft. Das Gemisch wurde bei 0°C gerührt und dann auf -78°C abgekühlt. Eine Lösung von 2,88 g (7,1 mmol) (+)-(4S)-3-[1-Oxo-6-(tert-butylidimethylsilyloxy)hexyl]-4-benzyl-oxazolidin-2-on in 5 ml abs. Tetrahydrofuran wurde zu dem Reaktionsgemisch zugegeben, das dann 30 Minuten lang bei -78°C gerührt wurde. Dann wurden 3,1 ml (36,15 mmol) Allylbromid schnell zugegeben, das Gemisch wurde in ein Bad von -10°C gebracht und für 2 Stunden gerührt. Dann wurde mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und mit 200 ml Ether extrahiert. Die organische Schicht wurde mit 50 ml Wasser und 50 ml Salzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft zu einem blaßgelben Öl, das durch Chromatographie gereinigt wurde und (+)-3-[1-Oxo-2(R)Allyl-6-(tert-butylidimethylsilyloxy)hexyl]-4(S)-benzyl-oxazolidin-2-on als klares, farbloses Öl. $[\alpha]_D^{25} +52,37^\circ\text{C}$ (8,98 mg/ml; Methylenchlorid).

Zu einer Lösung von 0,1 g (0,225 mmol) (+)-3-[1-Oxo-2(R)-Allyl-6-(tert-butylidimethylsilyloxy)hexyl]-4(S)-benzyl-oxazolidin-2-on in 1 ml abs. Tetrahydrofuran wurden bei 0°C 0,16 ml einer 2,5 m Lösung von Lithiumborhydrid in Tetrahydrofuran zugegeben, dann wurde das Gemisch für 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung beendet, der pH unter Verwendung von 1 n Salzsäure auf 6,0 eingestellt und dann das Gemisch mit 100 ml Ether extrahiert. Die organische Schicht wurde mit 25 ml Wasser und 25 ml Salzlösung gewaschen, dann getrocknet, filtriert und zu einem Öl eingedampft, das durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von Ethylacetat/Petrolether (1:9) gereinigt wurde und (-)-2(R)-Allyl-6-tert-butylidimethylsilyloxy-hexan-1-ol ergab; $[\alpha]_D^{25} -2,38^\circ\text{C}$ (7,5 mg/ml; Methylenchlorid). Eine Lösung von 0,59 g (2,16 mmol) (-)-2(R)-Allyl-6-tert-butylidimethylsilyloxy-hexan-1-ol in 10 ml trockenem Methylenchlorid wurde auf 0°C gekühlt und mit 2 ml Triethylamin, gefolgt von tropfenweiser Zugabe von 0,25 ml Methansulfonylchlorid, versetzt. Das Kühlbad wurde entfernt, das Reaktionsgemisch 2 Stunden lang gerührt, dann mit 100 ml Ether verdünnt und zweimal mit 50 ml Wasser und 50 ml Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde dann getrocknet, filtriert und eingedampft zu einem hell amberfarbenen Öl, das das Mesyl-Derivat darstellt.

Das rohe Mesylat wurde in 10 ml Aceton unter Stickstoff gelöst, mit 4 Tropfen Pyridin und anschließend 2 g Natriumiodid versetzt. Das Gemisch wurde für 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt, dann wurde das Gemisch mit 100 ml Ether verdünnt, mit 50 ml Wasser, 50 ml 10%iger wässriger Natriumthiosulfat-Lösung und 50 ml Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde

dann getrocknet, filtriert und zu einem hell amberfarbenen Öl eingedampft, das unter Verwendung von Ethylacetat/Petrolether (3:7) chromatographiert wurde und (+)-5(S)-Allyl-6-iod-1-tert-butylidimethylsilyloxy-hexan als klares, farbloses Öl ergab; $[\alpha]_D^{25} +2,34^\circ\text{C}$ (9,8 mg/ml; Methylenchlorid).

Zu einer Lösung aus 0,66 ml (4,0 mmol) Isopropyl-cyclohexylamin in 2,5 ml abs. Tetrahydrofuran wurden bei 0°C 1,2 ml (3,0 mmol) einer 2,5 M Lösung n-Butyllithium in Hexan zugegeben. Das Gemisch wurde für 15 Minuten bei 0°C gerührt und dann auf -78°C heruntergekühlt; 0,4 ml (3,0 mmol) tert-Butylacetat wurden zugegeben, dann das Gemisch für 30 Minuten bei -78°C gerührt. Dann wurde eine Lösung aus 0,58 g (1,5 mmol) (+)-5(S)-Allyl-6-iod-1-tert-butylidimethylsilyloxy-hexan in 2,5 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) und 1 ml abs. Tetrahydrofuran zugegeben, das Reaktionsgefäß wurde in ein Bad von -25°C gebracht. Das Reaktionsgemisch konnte sich dann auf 0°C erwärmen in dem Bad, dann wurde die Reaktion durch Zugabe von 15 ml gesättigter wäßriger Ammoniumchlorid-Lösung beendet. Das Gemisch wurde mit 150 ml Ether extrahiert, die organische Schicht wurde zweimal mit 50 ml Wasser und 50 ml Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde dann getrocknet, filtriert und zu einem Öl eingedampft, das unter Verwendung von Ethylacetat/Petrolether (3:7) chromatographiert wurde und (+)-4(S)-8-tert-Butylidimethylsilyloxy-4-allyl-octansäure-tert-butylester ergab. MS: 371, 315.

Zu einer Lösung von 0,37 g (1,0 mmol) (+)-4(S)-8-tert-Butylidimethylsilyloxy-4-allyl-octansäure-tert-butylester in 1 ml Triethylamin und 1 ml Acetonitril wurden 0,014 g Palladium(II)-acetat gegeben, gefolgt von 0,105 g (0,25 mmol) Tris(o-tolyl)phosphin und 0,12 g (1,25 mmol) 3-Brom-pyridin. Das Gemisch wurde dann für 36 Stunden auf 125°C erhitzt. Dann wurde mit 100 ml Ether verdünnt und mit 15 ml Wasser und 15 ml Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet, filtriert und zu einem amberfarbenen Öl eingedampft, das unter Verwendung von Ether/Hexan (3:7) chromatographiert wurde und (+)-4(S)-8-tert-Butylidimethylsilyloxy-4-[3-(pyrid-3-yl)prop-2-enyl]octansäure-tert-butylester ergab; NMR(CDCl_3): δ 6,27 (m, 2H), 3,5 (t, 2H).

Zu einer Lösung von 0,381 g (+)-4(S)-8-tert-Butylidimethylsilyloxy-4-[3-(pyrid-3-yl)prop-2-enyl]octansäure-tert-butylester in 15 ml Ethylacetat wurden 50 mg 10%iger Palladium-Kohle gegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur und 3 Atmosphären (= 3,04 bar) Druck 18 Stunden lang hydriert. Das Gemisch wurde dann filtriert, eingedampft und unter Verwendung von Ether/Hexan (4:6) chromatographiert und ergab (+)-4(R)-8-tert-Butylidimethylsilyloxy-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure-tert-butylester als farbloses Öl; IR (CH_2Cl_2): 1722, 1461 cm^{-1} .

Zu einem Rundkolben mit 0,32 g (0,7 mmol) (+)-4(R)-8-tert-Butylidimethylsilyloxy-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure-tert-butylester wurden 4 ml einer 1 M Lösung von Tetrakis(n-butyl)ammoniumfluorid in Tetrahydrofuran gegeben, dann wurde die resultierende Lösung für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit 10 ml gesättigter wäßriger Ammoniumchlorid-Lösung unterbrochen, das Gemisch dann mit 75 ml Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde mit 10 ml Wasser, 10 ml Salzlösung gewaschen, filtriert und eingedampft und ergab ein blaßgelbes Öl, das unter Verwendung von Ethylacetat/Petrolether (8:2) chromatographiert und (+)-4(R)-8-Hydroxy-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure-tert-butylester als klares farbloses Öl lieferte. $[\alpha]_D^{25} + 2,2^\circ\text{C}$ (15 mg/ml; Methylenchlorid).

Zu einer Lösung von 0,225 g (0,67 mmol) (+)-4(R)-8-Hydroxy-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure-tert-butylester in 1 ml wasserfreiem Methylenchlorid wurden 0,5 ml Triethylamin versetzt. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und mit 0,077 ml (1,0 mmol) Methylsulfonylchlorid versetzt. Das Gemisch wurde für 2 Stunden gerührt, mit 75 ml Ether verdünnt und zweimal mit 5 ml Wasser und 5 ml Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet, filtriert und eingedampft zu einem gelben Öl, das als 8-O-Mesyl-Derivat identifiziert und als solches verwendet wurde.

Zu einer Lösung des obigen Mesylats in 1 ml absolutem Dimethylformamid wurden 0,13 g (2,0 mmol) Natriumazid gegeben, und das Gemisch wurde für 15 Stunden bei Raumtemperatur und für 3 Stunden bei 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 100 ml Ether verdünnt und zweimal mit 10 ml Wasser und 10 ml Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet, filtriert und eingedampft und ergab 0,2 g eines Öls, das unter Verwendung von Ethylacetat/Petrolether (3:7) chromatographiert wurde und (+)-4(R)-8-Azido-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure-tert-butylester als klares farbloses Öl ergab; IR (CH_2Cl_2): 2099, 1722 cm^{-1} .

Zu einer Lösung von 0,169 g (0,469 mmol) (+)-4(R)-8-Azido-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure-tert-butylester in 1,2 ml Tetrahydrofuran wurden 0,135 g Triphenylphosphin und 0,020 ml Wasser gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 18 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Zusätzlich 0,01 g Triphenylphosphin und ein Tropfen Wasser wurden zugegeben, und das Gemisch wurde für weitere 6 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, der Rückstand unter Verwendung von Ethylacetat zur Entfernung von Triphenylphosphin und Triphenylphosphinoxid chromatographiert. Das Produkt wurde dann unter Verwendung von Methanol/Triethylamin (10:1) eluiert und ergab (+)-4(R)-8-Amino-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure-tert-butylester.

(b) Ähnlich dargestellt wurde (-)-4(S)-8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure-tert-butylester.

(c) Ähnlich dargestellt wurde 6-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-2-[3-(pyrid-3-yl)propyl]hexansäuremethylester.

Das Ausgangsmaterial für die Verbindung von Beispiel 22(c) wurde auch wie folgt dargestellt:

Trockenes, gepulvertes Kaliumcarbonat (1944 g) wurde zu 11,54 Liter Aceton gegeben, gefolgt von 1,0 kg 2-Oxo-cyclopentan-1-carbonsäuremethylester. Innerhalb von 10 Minuten wurde Allylbromid (936,2 g) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren 5 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde eingedampft und der Rückstand unter vermindertem Druck zu 1-Allyl-2-oxo-cyclopentan-1-carbonsäuremethylester destilliert. Kp. 0,45 66–68 $^\circ\text{C}$ (= 0,60 mbar).

1-Allyl-2-oxo-cyclopentan-1-carbonsäuremethylester (1,1 kg) wurde zu 1100 ml Methanol gegeben, das vorher bei Eisbadtemperatur mit Ammoniak-Gas gesättigt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde zuerst bei Eisbadtemperatur und dann über Nacht bei Raumtemperatur unter konstanter Einleitung von Ammoniak gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne eingedampft und ergab das Ausgangsmaterial und ein Gemisch aus 5-Methoxycarbonyl-oct-7-ensäureamid und 5-Methoxycarbonyl-oct-7-ensäuremethylester. Der Rückstand wurde unter vermindertem Druck zu einer Mischung des Diesters und des Esteramids destilliert. Ein Teil (25 g) wurde innerhalb von 40 Minuten zu 23,6 g Thionylchlorid getropft, das Gemisch wurde für 30 Minuten auf 80°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne eingedampft (im Wasserstrahlvakuum) und unter Hochvakuum zu 5-Methoxycarbonyl-oct-7-ensäurenitril destilliert.

Ein Gemisch aus 23,5 g 5-Methoxycarbonyl-oct-7-ensäurenitril, 20,07 g 3-Brom-pyridin und 0,79 g Tris(o-tolyl)phosphin in 200 ml Acetonitril/Triethylamin (2:1) wurde unter Stickstoff 0,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Palladiumacetat (0,27 g) wurde zugesetzt, das Gemisch 40 Stunden lang unter Rückfluß gerührt. Weitere 0,13 g Palladiumacetat wurden zugesetzt und das Reaktionsgemisch 20 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Die Ethylacetat-Lösungen wurden mit Wasser gewaschen und dann mit 3 N Salzsäure.

Der saure Extrakt wurde mit Ethylacetat gewaschen, mit wäßrigem Ammoniak auf pH 8–9 gebracht und wieder mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet und zur Trockne eingedampft zu 5-Methoxycarbonyl-8-(pyrid-3-yl)-oct-7-ensäurenitril. Ein Gemisch aus 8,7 g 5-Methoxycarbonyl-8-(pyrid-3-yl)oct-7-ensäurenitril und 4,35 g 5%igen Rhodium-auf-Aluminiumoxid in 87 ml Methanol (gesättigt mit 7,4 n Ammoniak) wurde etwa 6 Stunden lang bei Raumtemperatur hydriert. Zusätzlicher Katalysator wurde zugegeben, wenn erforderlich. Das Reaktionsgemisch wurde dann aufgearbeitet und ergab 6-Amino-2-[3-(pyrid-3-yl)propyl]hexansäuremethylester.

Beispiel 23: (a) Zu einer Lösung von 0,136 g (0,26 mmol) (+)-4(R)-8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure-tert-butylester in 1 ml Methanol wurden 0,6 ml 1 n Natriumhydroxid-Lösung gegeben, dann wurde die Lösung 52 Stunden lang auf 60°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 15 ml Wasser verdünnt und mit 10 ml Ether gewaschen. Die wäßrige Schicht wurde mit 1 n Salzsäure auf pH 5,5 gebracht, der weiße Niederschlag wurde mit dreimal 50 ml Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und zu einem Öl eingedampft, das mit 15 ml Ether behandelt wurde. Der resultierende farblose Feststoff wurde im Vakuum getrocknet und ergab (+)-4(R)-8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure; $[\alpha]_D^{25} + 0,59^\circ\text{C}$ (10 mg/ml; Methylchlorid). (b) Ähnlich dargestellt wurde (–)-4(S)-8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure; NMR (CDCl_3): δ 7,83 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 2,3 (t, 2H).

(c) Ähnlich dargestellt wurde rac-8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure, F. 114–116°C (von Beispiel 5 a).

Beispiel 24: Ein Gemisch aus 0,313 g 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure und 10 ml Thionylchlorid wurde für 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt, überschüssiges Thionylchlorid wurde abgedampft. Der Rückstand wurde in 20 ml Methylchlorid aufgenommen, die Lösung wurde im Eisbad gekühlt, anschließend 1 Stunde lang Ammoniak eingeleitet. Die Suspension wurde für 2 Stunden unter Ammoniak gerührt, das Reaktionsgemisch mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und zu einem bernsteinfarbenen Öl eingedampft. Flash-Säulenchromatographie unter Verwendung von Ethylacetat/Methanol (9:1) als Eluenz ergibt ein Öl, das aus Ether zu einem 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäureamid, F. 100–102°C, kristallisierte.

Beispiel 25: Zu einer Lösung aus 0,312 g 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäuremethylester (Beispiel 4 a) in 5 ml Isopropanol wurde eine Lösung einer katalytischen Menge Natriumhydrid in 1 ml Isopropanol gegeben. Das Gemisch wurde für 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt und dann eingedampft. Der Rückstand wurde in Methylchlorid aufgelöst, die Lösung mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet, filtriert und zu einem klaren Öl eingedampft, das durch Flash-Säulenchromatographie unter Verwendung von Ethylacetat/Hexan (2:3) als Eluenz gereinigt wurde und 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäureisopropylester als klares Öl ergab.

Beispiel 26: Zu einer Lösung aus 0,378 g 2,2-Dimethyl-propanol in 3 ml Tetrahydrofuran wurden 0,003 ml einer 2,5 ml Lösung von n-Butyllithium in Hexan gegeben. Zu dieser Lösung wurden 0,332 g 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäuremethylester gegeben, das Gemisch für 20 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 3 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung beendet. Es wurde mit Methylchlorid (3 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet, filtriert und zur Trockne zu einem klaren Öl eingedampft, das durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt wurde und 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure-2,2-dimethyl-propylester als blaßgelbes Öl ergab.

Beispiel 27: a) Die Behandlung von 8-Amino-3-[4-(pyrid-3-yl)butyl]oct-2-ensäureethylester (siehe Beispiel 14) mit p-Chlorphenylsulfonylchlorid gemäß dem Verfahren von Beispiel 14 ergab 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-3-[4-(pyrid-3-yl)butyl]oct-2-ensäureethylester.

b) Die Hydrolyse von 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-3-[4-(pyrid-3-yl)butyl]oct-2-ensäureethylester gemäß Beispiel 5 ergab 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-3-[4-(pyrid-3-yl)butyl]oct-2-ensäure; NMR (CDCl_3): δ 7,77 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 2,9 (t, 2H), 2,6 (t, 2H), 2,2 (d, 2H).

Beispiel 28: Zu einer Lösung von 0,218 g 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-(2-methylsulfonyloxy-ethyl)octansäuremethylester in 2 ml Dimethylformamid wurden 0,101 g Imidazol gegeben, dann wurde die Lösung für 8 Stunden auf 100°C erhitzt. Das Gemisch wurde in Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen (2 × 20 ml), getrocknet, filtriert und zu einem bernsteinfarbenen Öl eingedampft, das durch präparative Dünnschichtchromatographie unter Verwendung von Ethylacetat als Eluenz gereinigt wurde und 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[2-(imidazol-1-yl)ethyl]octansäuremethylester als gelbes Öl ergab.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt dargestellt:

75 ml Ammoniak wurden in einer Flasche bei –40°C verflüssigt und mit einer Lösung von 5 g (28 mmol) p-(4-Hydroxy-butyl)anisol in 25 ml Ethanol versetzt. Innerhalb einer Stunde wurden 2,76 g (0,12 mmol) Natrium in kleinen Stücken zugegeben. Die blaue Lösung wurde dann 10 Minuten lang bei –40°C gerührt, während dieser Zeit entfärbte sich die Lösung unter Bildung eines weißen Niederschlages. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 5,88 g festen Ammoniumchlorides, gefolgt von 25 ml Wasser, beendet. Das Lösungsmittel wurde unter einem Stickstoffstrom abgedampft, dann wurde in Salzlösung gegossen und mit Ether extrahiert (4 × 100 ml). Die organischen Extrakte wurden vereinigt, getrocknet, filtriert und eingedampft und ergaben 1-Methoxy-4-(4-hydroxy-butyl)cyclohexa-1,4-dien als Öl.

Eine Suspension von 4,76 g 1-Methoxy-4-(4-hydroxy-butyl)cyclohexa-1,4-dien in 75 ml 1 n Schwefelsäure wurde für 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit Methylchlorid extrahiert (2 × 40 ml). Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigtem Natriumbicarbonat gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und eingedampft und ergaben 4-(4-Hydroxy-butyl)cyclohex-3-1-on als Öl.

Zu einer Lösung von 4,63 g 4-(4-Hydroxy-butyl)cyclohex-3-en-1-on in 130 ml Aceton wurden 0,46 g 10%iger Palladium-Kohle gegeben und die Suspension wurde dann bei 3 Atmosphären (= 3,04 bar) für 3 Stunden hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde zur Trockne eingedampft und 4-(4-Hydroxy-butyl)cyclohexanon als Öl erhalten.

Zu einer Lösung aus 4,47 g 4-(4-Hydroxy-butyl)cyclohexanon in 80 ml Methylchlorid wurden 6,81 g 80–85%iger m-Chlor-

perbenzoesäure gegeben, dann wurde das Gemisch für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wäßriger Natriumsulfit-Lösung beendet. Das Gemisch wurde dann auf eine 10%ige wäßrige Natriumbicarbonat-Lösung gegossen, die Schichten wurden getrennt. Die organische Phase wurde getrocknet, filtriert und eingedampft und ergab 4-(4-Hydroxy-butyl)- ϵ -caprolacton als klares Öl.

Zu einer Lösung von 3,53 g 4-(4-Hydroxy-butyl)- ϵ -caprolacton in 14 ml Methylenchlorid und 14 ml Tetrahydrofuran wurden 4,24 g p-Chlor-phenylsulfonamid, gefolgt von 7,44 g Triphenylphosphin gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 0,4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann unter Kühlung mit 6,1 ml Azodicarbonsäuredimethylester langsam versetzt. Nach der Zugabe wurde das Kühlbad entfernt und die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne eingedampft und ergab 4-[4-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-butyl]- ϵ -caprolacton.

Der obige Rückstand wurde in 100 ml Methanol und 60 ml 2 n Natriumhydroxid-Lösung gelöst. Nach Rühren bei Raumtemperatur über Nacht wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Der weiße Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser (3 \times 50 ml) gewaschen. Die vereinigte wäßrige Schicht wurde mit Ether und Ethylacetat (1:1,3 \times 50 ml) gewaschen. Dann wurde die wäßrige Phase bis pH 5 angesäuert und mit Methylenchlorid gewaschen (3 \times 50 ml). Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser, Salzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft und ergaben 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-(2-hydroxy-ethyl)octansäure als Öl.

Das obige Produkt (3,55 g) wurde in 80 ml Methanol gelöst und tropfenweise mit 1,4 ml Thionylchlorid versetzt. Nach 2 Stunden wurde das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert (1 \times 300 ml, 2 \times 100 ml). Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet, filtriert und eingedampft und ergaben ein Öl, das durch Flash-Chromatographie an Silicagel gereinigt wurde, um ein gelbes Öl zu erhalten, das als 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-(2-hydroxy-ethyl)octansäuremethylester identifiziert wurde.

Eine Lösung von 0,174 g 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-(2-hydroxy-ethyl)octansäuremethylester in 2 ml Methylenchlorid wurde auf 0°C gekühlt und mit 0,1 ml Triethylamin versetzt, gefolgt von 0,042 ml Methylenchlorid. Nach 1 Stunde wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, die organische Schicht wurde getrocknet, filtriert und eingedampft und ergab 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-(2-hydroxyethyl)octansäuremethylester als Öl.

Beispiel 29: Eine Lösung von 0,117 g 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[2-(imidazol-1-yl)ethyl]octansäuremethylester in 3 ml Methanol wurde mit 0,55 ml 1 n wäßriger Natriumhydroxid-Lösung gemischt. Das Gemisch wurde 4 Stunden lang auf 50°C erhitzt. Dann wurde mit 0,55 ml 1 n Salzsäure neutralisiert und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde mit Methylenchlorid behandelt und die organische Schicht zur Trockne eingedampft. Das gelbe Öl wurde mit Ether behandelt, was zu 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[2-(imidazol-1-yl)ethyl]octansäure als kristallinen Feststoff führte; NMR (CDCl₃): δ 7,82 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 4,15 (m, 2H), 2,35 (t, 2H).

Beispiel 30: Zu einer Lösung von 1,2 g 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-(2-hydroxy-ethyl)octansäuremethylester (Beispiel 28) in 12 ml Methylenchlorid wurden 1,14 g Triphenylphosphin gegeben, gefolgt von 0,336 g 3-Hydroxy-pyridin. Nach 1 Stunde wurde das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand der Flash-Chromatographie unterworfen und ergab 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[2-(pyrid-3-yloxy)ethyl]octansäuremethylester, F. 57–58°C.

Beispiel 31: Zu einer Lösung von 0,815 g 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[2-(pyrid-3-yloxy)ethyl]octansäuremethylester in 13 ml Dioxan wurden 3,5 ml 1 n wäßriger Natriumhydroxid-Lösung gegeben. Die Lösung wurde für 60 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann wurde das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, die Lösung auf pH 6,5 eingestellt und mit Methylenchlorid extrahiert (3 \times 20 ml). Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet, filtriert und eingedampft und ergaben ein Öl, das aus Ether umkristallisiert wurde und 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[2-(pyrid-3-yloxy)ethyl]octansäure, F. 77–79°C, ergab. Zwei weitere Umkristallisierungen aus Acetonitril steigerten den Schmelzpunkt auf 89–91°C.

Beispiel 32: Zu einer Suspension von 0,545 g (Pyrid-3-ylmethyl)-triphenylphosphoniumchlorid in 6 ml Tetrahydrofuran wurden langsam 1,6 ml 1,6 M Kalium-tert-butylat-Lösung in Tetrahydrofuran gegeben und das Gemisch für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung von 0,454 g 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-(formylmethyl)octansäuremethylester in 1 ml Tetrahydrofuran wurde langsam zugesetzt und dann für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung gegossen und mit Ethylacetat extrahiert (3 \times 15 ml). Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet, filtriert und eingedampft zu einem dunklen Rückstand, der durch Flash-Chromatographie gereinigt wurde und ein hell bernsteinfarbenes Öl, 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)prop-2-enyl]octansäuremethylester, ergab. Das Produkt ist ein Gemisch der cis- und trans-Isomeren, wobei das cis-Isomere die Hauptkomponente darstellt. Das obige Produkt wurde in 5 ml Methylenchlorid in einer Kristallisationsschale gelöst, und die Lösung wurde 5 Stunden lang mit UV-Licht bestrahlt. Die organische Schicht wurde mit Methylenchlorid verdünnt und mit wäßriger Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt und ergab ein klares Öl, identifiziert als etwa 1:1-Gemisch des cis- und trans-Isomeren. Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt dargestellt:

Eine Lösung von 0,47 ml Dimethylsulfoxid in 19 ml Methylenchlorid wurde auf –70°C gekühlt und langsam mit 0,41 ml Oxalylchlorid versetzt. Die Lösung wurde für 15 Minuten bei –70°C gerührt, und eine Lösung von 0,38 g 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-(2-hydroxy-ethyl)octansäuremethylester (Beispiel 28) in 1 ml Methylenchlorid wurde langsam zugesetzt. Die Lösung wurde bei –60°C für 15 Minuten gerührt und mit 1,9 ml Triethylamin versetzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt, mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung versetzt, die organische Phase wurde getrocknet, filtriert und eingedampft zu einem gelben Öl. Dieses Öl wurde in Ether aufgenommen und mit gesättigtem Natriumbicarbonat gewaschen. Die Etherschicht wurde getrocknet, filtriert und eingedampft und ergab 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-(formylmethyl)octansäuremethylester.

Beispiel 33: Ein Gemisch aus 0,097 g 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)prop-2-enyl]octansäuremethylester in 1 ml Dioxan und 0,45 ml 1 n wäßriger Natriumhydroxid-Lösung wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit 0,45 ml 1 n Salzsäure angesäuert und dann eingedampft. Der Rückstand wurde mit Methylenchlorid behandelt, die organische Phase wurde getrocknet, filtriert und zu einem hell bernsteinfarbenen Öl eingedampft. Das Öl wurde in 1 ml tert-

Butanol gelöst und mit 1 Äquivalent Kalium-tert-butylat in Tetrahydrofuran versetzt. Das Gemisch wurde gefriergetrocknet, um das Kaliumsalz von 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)prop-2-enyl]octansäure zu erhalten, Kalium-8-(p-chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)prop-2-enyl]octanoat, als etwa 1:1-Gemisch des cis- und trans-Isomeren.

Beispiel 34: (a) Zu einer Lösung von 34 mg 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)prop-2-enyl]octansäure in 2 ml Ethanol wurden 5 mg 10%iger Palladium-Kohle gegeben. Das Gemisch wurde bei 1 Atmosphäre (= 1,01 bar) Wasserstoff-Druck 48 Stunden lang bei Raumtemperatur hydriert. Dann wurde das Gemisch filtriert, gewaschen und zu einem Öl eingedampft, das durch präparative Dünnschichtchromatographie unter Verwendung von Petrolether/Ethylacetat/Essigsäure (80:18:2) als Lösungsmittel gereinigt wurde und 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]-octansäure aus Beispiel 5 a ergab. (b) Ähnlich dargestellt gemäß den in den Beispielen 32, 33 und 34 a beschriebenen Verfahren wurde 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(4-methyl-pyrid-3-yl)propyl]octansäure, F. 61–71°C.

Beispiel 35: a) Zu einer Lösung von 0,34 g 8-Amino-2,2-dimethyl-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäuremethylester in 5 ml absoluten Methylenchlorids wurde eine katalytische Menge 4-Dimethylaminopyridin gegeben, gefolgt von 0,2 ml Triethylamin, das Gemisch wurde auf 0°C abgekühlt; 0,208 g (0,96 mmol) p-Chlor-phenylsulfonylchlorid wurden zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 48 Stunden gerührt, dann mit Methylenchlorid verdünnt und mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung, Wasser und Salzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet, filtriert und eingedampft zu einem bernsteinfarbenen Öl, das durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von Ethylacetat/Hexan (1:1) gereinigt wurde und 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-2,2-dimethyl-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäuremethylester ergab; IR (CH₂Cl₂): 3381, 1729, 1164 cm⁻¹; NMR (CDCl₃): δ 3,57 (s, 3H), 2,9 (q, 2H), 2,53 (q, 2H), 1,12 (s, 6H).

b) Ähnlich dargestellt wurde 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-2-methyl-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäuremethylester. Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt dargestellt:

Zu einer Lösung von 8,77 g (47 mmol) 4-(4-Hydroxy-butyl)-ε-caprolacton (Beispiel 28) in 52 ml absolutem Dimethylformamid wurden 6,16 g (90 mmol) Imidazol gegeben, gefolgt von 11,1 g (71 mmol) tert-Butyldimethylsilylchlorid (97%ige Reinheit), dann wurde das Gemisch für 16 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser gegossen und zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden zweimal mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und zu einem Öl eingeeengt, das durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von Hexan/Ether (3:2) gereinigt wurde und 4-(4-tert-Butyldimethylsilyloxy-butyl)-ε-caprolacton als Öl ergab; NMR (CDCl₃): δ 4–4,3 (m, 2H), 3,6 (t, 2H), 0,88 (s, 9H).

Zu einer Lösung von 14,3 ml (0,1 mol) Diisopropylamin in 170 ml absoluten Tetrahydrofurans wurden tropfenweise 37 ml (93 mmol) einer 2,5 m Lösung von n-Butyllithium in Hexan versetzt. Die Lösung wurde für 15 Minuten gerührt und dann mit 13,86 g (46,1 mmol) 4-(4-tert-Butyldimethylsilyloxy-butyl)-ε-caprolacton in 68 ml absolutem Tetrahydrofuran langsam versetzt. Die gelbe Lösung wurde für 0,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und schnell mit 19 ml (0,3 mol) Methyljodid versetzt. Die exotherme Reaktion wurde durch Kühlung mit einem Wasserbad kontrolliert. Das Reaktionsgemisch wurde für 3 Stunden gerührt und mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung versetzt, um die Reaktion zu beenden. Das Gemisch wurde mit Ether extrahiert, die organischen Schichten wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet, filtriert, eingeeengt und durch Chromatographie unter Verwendung von Hexan/Ether (3:2) als Eluenz gereinigt und ergab 2-Methyl-4-(4-tert-butylidimethylsilyloxy-butyl)-ε-caprolacton; NMR (CDCl₃): δ 4–4,4 (m, 2H), 3,6 (t, 2H), 1,2 (d, 3H), 0,88 (s, 9H). Dieses wurde in ähnlicher Weise wie unten für das 2,2-Dimethyl-Analogon beschrieben in 8-Amino-2-methyl-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäuremethylester umgewandelt.

Zu einer Lösung von 10 ml (65 mmol) Diisopropylamin in 120 ml absoluten Tetrahydrofurans wurden 26 ml einer 2,5 m Lösung von n-Butyllithium in Hexan gegeben, und das Gemisch wurde für 15 Minuten gerührt. Zu dieser Lösung wurde langsam eine Lösung von 10,11 g (32 mmol) 2-Methyl-4-(4-tert-butylidimethylsilyloxybutyl)-ε-caprolacton in 48 ml absoluten Tetrahydrofurans gegeben. Das Gemisch wurde für 35 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und schnell mit 14,0 ml (0,22 mol) Methyljodid versetzt, während das Gefäß in einem Wasserbad gekühlt wurde. Nach 3,5 Stunden langem Rühren wurde die Reaktion mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung beendet und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeeengt zu einem bernsteinfarbenen Öl, das durch Chromatographie an Silicagel unter Verwendung von Hexan/Ether (3:2) als Eluenz zu einem noch nicht sauberen Produkt gereinigt wurde. Weitere Reinigung durch eine zweite Silicagel-Chromatographie unter Verwendung von Hexan/Ether (4:1) als Eluenz ergab 2,2-Dimethyl-4-(4-tert-butylidimethylsilyloxy-butyl)-ε-caprolacton; NMR (CDCl₃): δ 4,32 (t, 2H), 3,6 (t, 2H), 1,3 (d, 6H), 0,88 (s, 9H).

Zu einer Lösung von 2,35 g (7,2 mmol) 2,2-Dimethyl-4-(4-tert-butylidimethylsilyloxy-butyl)-ε-caprolacton in 22 ml Methanol wurden 0,386 g (7,2 mmol) Natriummethylat gegeben, das Gemisch wurde für 2,5 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung beendet und zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, dann mit Salzlösung, getrocknet, filtriert und eingedampft und ergaben 2,2-Dimethyl-4-(2-hydroxyethyl)-8-(tert-butylidimethylsilyloxy)octansäuremethylester als Öl; NMR (CDCl₃): δ 3,67 (s, 3H), 3,55–3,65 (m, 4H), 1,18 (s, 6H), 0,89 (s, 9H).

Zu einer Lösung von 3,4 ml (48 mmol) Dimethylsulfoxid in 140 ml absoluten Methylenchlorids wurden bei –78°C 3,0 ml (35 mmol) Oxalylchlorid getropft. Die Lösung wurde für 15 Minuten gerührt und langsam mit einer Lösung von 2,57 g (7,1 mmol) 2,2-Dimethyl-4-(2-hydroxyethyl)-8-(tert-butylidimethylsilyloxy)octansäuremethylester in 20 ml absoluten Methylenchlorids versetzt. Die Lösung wurde für 15 Minuten bei –60°C gerührt und mit 15 ml (0,11 mol) Triethylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und mit Methylenchlorid verdünnt. Die organische Schicht wurde mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonat-Lösung, Wasser und Salzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet, filtriert und zur Trockne eingedampft. Das Öl wurde in Ether gelöst und dann mit Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet, filtriert und eingeeengt zu 2,2-Dimethyl-4-formylmethyl-8-(tert-butylidimethylsilyloxy)octansäuremethylester; NMR (CDCl₃): δ 9,8 (t, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,2 (s, 6H), 0,89 (s, 9H).

Zu einer Lösung von 8,8 g (22,6 mmol) (Pyrid-3-ylmethyl)triphenylphosphoniumchlorid in 40 ml absoluten Tetrahydrofurans wurden bei 0°C langsam 9,0 ml (22,5 mmol) einer 2,5 m n-Butyllithium-Lösung in Hexan zugegeben. Nach 0,5 Stunden langem Rühren der resultierenden tiefroten Lösung bei Raumtemperatur wurde langsam eine Lösung von 3,23 g (9 mmol) 2,2-Dimethyl-4-formylmethyl-8-(tert-butylidimethylsilyloxy)octansäuremethylester in 10 ml absoluten Tetrahydrofurans zugesetzt und dann für 16 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung beendet und dann dreimal mit Ether extrahiert.

Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Ether aufgenommen und der resultierende Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand durch Silicagel-Chromatographie unter Verwendung von Hexan/Ether (1:1) gereinigt, es ergab 2,2-Dimethyl-4-[3-(pyrid-3-yl)prop-2-enyl]-8-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)octansäuremethylester; NMR (CDCl₃): δ 5,7–6,4 (m, 2H), 3,63 und 3,60 (2s, 3H), 1,2 und 1,15 (2s, 6H).

Zu einer Lösung von 1,83 g 2,2-Dimethyl-4-[3-(pyrid-3-yl)prop-2-enyl]-8-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)octansäuremethylester in 50 ml Ethanol wurden 0,18 g 10%iger Palladium-Kohle gegeben. Das Gemisch wurde 7,5 Stunden lang bei 3 Atmosphären (= 3,04 bar) in einer Parr-Apparatur hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und mit Ethanol gewaschen. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, es ergab sich 2,2-Dimethyl-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]-8-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)octansäuremethylester als Öl; NMR (CDCl₃): δ 3,58 (s, 3H), 3,55 (t, 2H), 2,57 (t, 2H), 1,13 (s, 6H).

Zu einer Lösung von 1,85 g (4,2 mmol) 2,2-Dimethyl-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]-8-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)octansäuremethylester in 2 ml absolutem Tetrahydrofuran wurden 4,8 ml (4,8 mmol) einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran gegeben, das Gemisch für 1 Stunde gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung beendet, das Gemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Silicagel-Chromatographie unter Verwendung von Ethylacetat/Hexan (4:1) als Eluenz gereinigt und ergab 2,2-Dimethyl-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]-8-hydroxy-octansäuremethylester als Öl; NMR (CDCl₃): δ 3,59 (s, 3H), 3,6 (m, 2H), 2,58 (t, 2H), 1,21 (s, 6H).

Zu einer Lösung von 1,28 g (4 mmol) 2,2-Dimethyl-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]-8-hydroxy-octansäuremethylester in 20 ml Methylchlorid wurden bei 0°C 0,9 ml (6,5 mmol) Triethylamin gegeben, gefolgt von 0,4 ml (5,2 mmol) Methylsulfonylchlorid. Nach 1 Stunde wurde das Reaktionsgemisch mit Methylchlorid verdünnt und mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, dann mit Wasser und Salzsäure. Die organische Phase wurde getrocknet, filtriert und eingedampft und ergab 8-Methylsulfonyloxy-2,2-dimethyl-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäuremethylester als Öl.

Der rohe, oben dargestellte Ester wurde in 20 ml absolutes Tetrahydrofuran gelöst und mit 0,61 g (9,4 mmol) Natriumazid versetzt, das Gemisch wurde für 16 Stunden auf 60°C erhitzt, dann abgekühlt, in Wasser gegossen und dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert, eingeeengt und ergaben 8-Azido-2,2-dimethyl-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäuremethylester als Öl. Das rohe Azid wurde in 7 ml absoluten Tetrahydrofurans gelöst (1,29 g), dann wurden 0,82 g (3,1 mmol) Triphenylphosphin, 2 Siedesteine und 0,08 ml (4,4 mmol) Wasser zugegeben. Die Lösung wurde 14 Stunden lang gerührt. Weitere 0,82 g Triphenylphosphin und 0,08 ml Wasser wurden zugegeben und das Gemisch für weitere 5 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeeengt und dann durch Silicagel-Chromatographie unter Verwendung von zunächst Ethylacetat zur Entfernung nichtpolarer Verunreinigungen und von Triphenylphosphinoxid gereinigt. Dann wurde das Eluenz gewechselt zu Methanol/Triethylamin (9:1), um 8-Amino-2,2-dimethyl-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäuremethylester als Öl zu erhalten; NMR (CDCl₃): δ 3,59 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 2,54 (t, 2H), 1,13 (s, 6H).

Beispiel 36: a) Zu einer Lösung von 0,357 g (0,72 mmol) 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-2,2-dimethyl-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]-octansäuremethylester in 30 ml Methanol wurden 2,4 ml (2,4 mmol) 1 n wässriger Natriumhydroxid-Lösung gegeben, dann wurde 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Ether gewaschen. Die wässrige Phase wurde auf pH 6,0 gebracht (mit 1 n Salzsäure). Das resultierende Gemisch wurde dreimal mit Methylchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und zur Trockne eingedampft. Die resultierende 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-2,2-dimethyl-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure (F. 114–115°C) wurde in Methanol gelöst und mit 1 Äquivalent methanolischer Natriumhydroxid-Lösung behandelt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, der resultierende Schaum wurde mit Hexan behandelt, was einen weißen Feststoff ergab, der im Vakuum getrocknet wurde und das Natriumsalz lieferte; NMR (D₂O): δ 2,93 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 1,15 (s, 6H).

b) Ähnlich dargestellt wurde das Natriumsalz von 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-2-methyl-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure, Natrium-8-(p-chlor-phenylsulfonamido)-2-methyl-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]-octanoat; ¹H-NMR (CD₃OD): δ 7,8 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,6 (t, 2H), 2,32 (m, 1H), 1,05 (d, 3H).

Beispiel 37: Zu einer Lösung von 0,219 g 8-Amino-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]-3-thia-octansäureethylester in 1,5 ml Methylchlorid wurden einige Kristalle 4-Dimethylamino-pyridin, gefolgt von 60 ml Triethylamin und 0,068 g p-Chlor-phenylsulfonylchlorid, zugegeben. Das Gemisch wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Ether verdünnt und mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen. Die Ether-Schicht wurde getrocknet, filtriert und zu einem bernsteinfarbenen Öl eingedampft, das unter Verwendung von Ethylacetat/Hexan (3:2) chromatographiert wurde und 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]-3-thia-octansäureethylester als Öl ergab; NMR (CDCl₃): δ 8,0 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 3,15 (s, 2H); er stellt die Verbindung der Formel X dar, worin X Schwefel, Ar p-Chlor-phenyl, Het Pyrid-3-yl und R₁ Ethoxy darstellt.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt dargestellt:

Zu einer Lösung von 8,5 g Hex-5-en-1-ol in 100 ml Tetrahydrofuran wurden 14 ml Dihydropyran gegeben, gefolgt von 0,5 g p-Toluensulfonylchlorid. Das Gemisch wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Ether verdünnt. Das Gemisch wurde dann mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Das resultierende Öl wurde an Silicagel unter Verwendung von Hexan/Ether (18:1) als Eluenz chromatographiert und ergab 6-(Tetrahydropyran-2-yloxy)hex-1-en; NMR (CDCl₃): δ 3,85 (m, 1H), 4,6 (brs, 1H).

Zu einer Lösung von 11,57 g 6-(Tetrahydropyran-2-yloxy)hex-1-en in 200 ml Methylchlorid wurden 10,8 g m-Chlorperbenzoesäure zugegeben, das Gemisch wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe gesättigter wässriger Natriumbicarbonat-Lösung, gefolgt von gesättigter Natriumsulfit-Lösung, beendet. Die organische Phase wurde getrocknet, filtriert und zu einem klaren Öl eingedampft, das durch Chromatographie an Silicagel unter Verwendung von Hexan/Ether (4:1) als Eluenz gereinigt wurde und 1,2-Epoxy-6-(tetrahydropyran-2-yloxy)hexan ergab; IR (CH₂Cl₂): 1450, 1135, 1033 cm⁻¹.

Zu einer Lösung von 9,95 g (50 mmol) 1,2-Epoxy-6-(tetrahydropyran-2-yloxy)hexan in 50 ml Dimethylsulfoxid wurden 5,2 g (51 mmol) eines 90%igen Lithiumacetylid-Ethylendiamin-Komplexes gegeben, und die resultierende Mischung wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde bei 0°C unter Verwendung von 100 ml gesättigter

Ammoniumchlorid-Lösung und 100 ml Salzlösung beendet. Die Mischung wurde dreimal mit 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet, filtriert und eingedampft zu einem bernsteinfarbenen Öl, das durch Chromatographie an Silicagel unter Verwendung von Hexan/Ether (7:3) als Eluenz gereinigt wurde und 4-Hydroxy-8-(tetrahydropyran-2-yloxy)oct-1-in ergab; IR (CH_2Cl_2): 3584, 3304, 2114 cm^{-1} .

Ein Gemisch von 5,84 g (25,8 mmol) 4-Hydroxy-8-(tetrahydropyran-2-yloxy)oct-1-in, 4,7 ml Diethylamin, 10 ml (100 mmol) 3-Brom-pyridin, 0,032 g Kupfer(I)-iodid und 0,187 g Bis-(triphenylphosphin)-palladium(III)-chlorid wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand in Ether aufgenommen. Die Etherschicht wurde mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonat-Lösung, Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und zu einem bernsteinfarbenen Öl eingedampft, das durch Chromatographie unter Verwendung von Ether als Eluenz gereinigt wurde und 1-(Pyrid-3-yl)-4-hydroxy-8-(tetrahydropyran-2-yloxy)oct-1-in ergab; NMR (CDCl_3): δ 4,6 (brs, 1 H), 2,6 (d, 2 H).

Ein Gemisch von 7,36 g (24 mmol) 1-(Pyrid-3-yl)-4-hydroxy-8-(tetrahydropyran-2-yloxy)oct-1-in, 100 ml Ethanol und 0,74 g 10%iger Palladium-Kohle wurde in einer Parr-Apparatur bei 3 Atmosphären (= 3,04 bar) Druck und Raumtemperatur hydriert (8 Stunden). Der Katalysator wurde abfiltriert und mit Ethanol gewaschen. Das vereinigte Filtrat wurde eingedampft und ergab 5-Hydroxy-8-(pyrid-3-yl)-1-(tetrahydropyran-2-yloxy)octan; NMR (CDCl_3): δ 4,4 (brs, 1 H), 2,67 (t, 2 H).

Zu einer Lösung von 0,405 g (1,3 mmol) 5-Hydroxy-8-(pyrid-3-yl)-1-(tetrahydropyran-2-yloxy)octan in 8 ml Methylenchlorid wurden einige Kristalle 4-Dimethylamino-pyridin gegeben, gefolgt von 0,5 ml (3,6 mmol) Triethylamin und 0,5 g (2,6 mmol) p-Toluensulfonylchlorid. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Ether verdünnt. Die Etherschicht wurde mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft zu einem bernsteinfarbenen Öl, das durch Chromatographie an Silicagel unter Verwendung von Ether/Ethylacetat gereinigt wurde (4:1) und 5-Tosyloxy-8-(pyrid-3-yl)-1-(tetrahydropyran-2-yloxy)octan ergab; NMR (CDCl_3): δ 7,9 (d, 2 H), 7,4 (d, 2 H), 2,45 (s, 3 H).

Zu einer Lösung von 0,125 ml (1,1 mmol) 2-Mercapto-essigsäureethylester in 2,4 ml Dimethylformamid wurden 0,68 ml (1,1 mmol) 1,61 m Kalium-tert-butylat in Tetrahydrofuran gegeben. Die Lösung wurde für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann mit einer Lösung von 0,402 g (0,87 mmol) 5-Tosyloxy-8-(pyrid-3-yl)-1-(tetrahydropyran-2-yloxy)octan in 1 ml Dimethylformamid versetzt. Das Gemisch wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, in Wasser gegossen und dann mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und zu einem orangefarbenen Öl eingedampft, das durch präparative Dünnschichtchromatographie unter Verwendung von Ether/Hexan (4:1) als Eluenz gereinigt wurde und 8-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]-3-thia-octansäureethylester ergab; IR (CH_2Cl_2): 1729, 1134 cm^{-1} .

Zu einer Lösung von 0,241 g (0,59 mmol) 8-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]-3-thia-octansäureethylester in 1 ml 1 n Salzsäure wurde 1 ml 1 n Salzsäure gegeben. Nach 1 stündigem Rühren bei Raumtemperatur zeigt die Dünnschichtchromatographie vollständige Umwandlung an. Weitere 0,35 ml 6 n Salzsäure wurden zugegeben, und das Gemisch wurde eine weitere Stunde gerührt. Dann wurde der pH-Wert auf 8,0 eingestellt und die resultierende Lösung mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und zu einem gelben Öl eingedampft, das durch präparative Dünnschichtchromatographie an Silicagel unter Verwendung von Ether/Ethylacetat (4:1) als Eluenz gereinigt wurde und 8-Hydroxy-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]-3-thia-octansäureethylester ergab; IR (CH_2Cl_2): 3679, 1730 cm^{-1} .

Eine Lösung von 0,094 g (0,29 mmol) 8-Hydroxy-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]-3-thia-octansäureethylester in 1,5 ml Methylenchlorid wurde auf 0°C gekühlt und dann mit 0,1 ml Triethylamin versetzt, gefolgt von 0,027 ml Methylsulfonylchlorid. Das Reaktionsgemisch wurde für 1 Stunde bei 0°C gerührt und mit Ether verdünnt. Die Etherschicht wurde mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung, Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft und ergab 8-Methylsulfonyloxy-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]-3-thiaoctansäureethylester; NMR (CDCl_3): δ 3,2 (s, 2 H), 3,1 (s, 3 H).

Ein Gemisch von 0,12 g (0,3 mmol) 8-Methylsulfonyloxy-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]-3-thia-octansäureethylester, 1,5 ml Dimethylformamid und 0,062 g (0,95 mmol) Natriumazid wurde für 18 Stunden auf 60°C erhitzt. Das Gemisch wurde dann in Wasser gegossen und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Salzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft und ergab 8-Azido-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]-3-thiaoctansäureethylester; IR (CH_2Cl_2): 2099, 1732 cm^{-1} .

Zu einer Lösung von 0,1 g (0,28 mmol) 8-Azido-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]-3-thia-octansäureethylester in 0,7 ml Tetrahydrofuran wurden 0,082 g Triphenylphosphin gegeben, gefolgt von 0,01 ml Wasser. Das Gemisch wurde für 52 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann eingedampft zu 8-Amino-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]-3-thia-octansäureethylester; NMR (CDCl_3): δ 4,2 (q, 2 H), 3,2 (s, 2 H).

Beispiel 38: Ähnlich dem in Beispiel 37 beschriebenen Verfahren wurde 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]-3-oxa-octansäuremethylester dargestellt.

Das Zwischenprodukt 8-Hydroxy-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]-3-oxa-octansäuremethylester wurde wie folgt dargestellt:

Zu einer Lösung von 4,17 g (13,8 mmol) 5-Hydroxy-8-(pyrid-3-yl)-1-(tetrahydropyran-2-yloxy)octan (Beispiel 37) in 30 ml absolutem Dimethylformamid wurden 17 ml (27,6 mmol) einer 1,61 m Lösung von Kalium-tert-butylat in Tetrahydrofuran gegeben, und die resultierende rote Lösung wurde für 0,5 Stunden gerührt. Dann wurde das Gemisch auf 10°C gekühlt und mit 4,9 g (30,4 mmol) Natriumbromacetat versetzt, gefolgt von 40 ml absoluten Dimethylformamids, und das Reaktionsgemisch wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann mit Ether und Wasser verdünnt. Die Etherschicht wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit 1 n wässriger Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt. Die resultierende Lösung wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die wässrige Phase wiederum auf pH 6,5 gebracht und erneut extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeengt und ergaben 8-Hydroxy-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]-3-oxa-octansäure.

Die oben erhaltene Säure wurde in 50 ml Methanol gelöst und mit 1 ml Thionylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und eingeengt, um den Methanol zu entfernen. Der Rückstand wurde in 10 ml Wasser aufgenommen, der pH der Lösung auf 7,0 mit 1 n wässriger Natriumhydroxid-Lösung eingestellt. Das resultierende Gemisch wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft und ergab 8-Hydroxy-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]-3-oxa-octansäuremethylester.

Der Alkohol wurde dann gemäß der in Beispiel 37 beschriebenen Methodologie in das Endprodukt umgewandelt.

Beispiel 39: a) ein Gemisch von 0,07 g (0,14 mmol) 8-(p-Chlorphenylsulfonamino)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]-3-thiooctansäureethylester, 1 ml Dioxan und 0,3 ml 1 n wäßriger Natriumhydroxid-Lösung wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand in 0,5 ml Wasser und 0,3 ml Salzsäure aufgenommen. Das ausgefallene Produkt wurde dreimal mit Methylchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte getrocknet, filtriert und eingedampft zu 65 mg eines Öls, das, aus Ether umkristallisiert, 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]-3-thiooctansäure ergab. F. 78–80°C.
b) Ähnlich dargestellt wurde 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]-3-oxa-octansäure, F. 101–104°.

Beispiel 40: Zu einer Lösung von 0,32 g (0,57 mmol) tert-Butyl-8-(p-chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-iod-propyl]octanoat in 3 ml absoluten Tetrahydrofurans wurden 0,116 g (1,7 mmol) Imidazol gegeben, das Gemisch wurde dann mit Ethylacetat unter Rückfluß erhitzt und mit Wasser und Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet, filtriert, eingeeengt und dann der Chromatographie unter Verwendung von Ethylacetat als Eluenz unterworfen, es ergab sich 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(imidazol-1-yl)propyl]octansäure-tert-butylester; IR (rein): 1718, 1164 cm⁻¹; NMR (CDCl₃): δ 7,5 (br, 1H), 7,1 (s, 1H), 6,9 (s, 1H), 4,2 (t, 2H).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt dargestellt:

Ein Gemisch von 2,0 g (12,8 mmol) 2-Oxo-cyclopentancarbonsäureethylester, 5,71 g (25,6 mmol) 1-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-3-brom-propan, 7,08 g (52,2 mmol) gepulvertes Kaliumcarbonat und 60 ml Aceton wurde unter Stickstoff und Rühren für 8 Stunden auf 60°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt, filtriert und eingedampft zu einer orangegelben Flüssigkeit, die durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von Ethylacetat/Hexan (1:9) gereinigt wurde und 2-[3-(Tetrahydropyran-2-yloxy)propyl]-2-ethoxycarbonyl-cyclopentan ergab; IR (rein): 1750, 1724 cm⁻¹.

Ein Gemisch von 0,5 g (1,67 mmol) 2-[3-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-2-ethoxycarbonyl-cyclopentanon und 5 ml Ethanol wurde in einem dickwandigen Rohr bei 5°C mit Ammoniak-Gas gesättigt. Das Rohr wurde verschlossen und für 17 Stunden auf 80°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und dann eingedampft. Das resultierende Öl wurde unter Verwendung von Ethylacetat/Hexan (4:1) + 1%iger wäßriger Ammoniak-Lösung chromatographiert und ergab 5-Ethoxycarbonyl-5-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)propyl]valeriansäureamid; IR (rein): 3413, 3349, 1727, 1668 cm⁻¹.

Eine Lösung von 1,0 g (3,17 mmol) 5-Ethoxycarbonyl-5-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)propyl]valeriansäureamid in 5 ml Tetrahydrofuran wurde tropfenweise zu einer Suspension von 0,481 g (12,68 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 2,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt, in einem Eisbad gekühlt, und durch Zugabe von 0,5 ml Wasser, 0,5 ml 15%iger wäßriger Natriumhydroxid-Lösung, gefolgt von 1,5 ml Wasser wurde die Reaktion beendet. Das Gemisch wurde für 15 Minuten gerührt und filtriert, gewaschen und dann eingedampft und ergab 6-Amino-2-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-propyl]hexan-1-ol.

Behandlung des obigen Amins mit p-Chlor-phenylsulfonchlorid in Gegenwart von Triethylamin bei Raumtemperatur über Nacht in Methylchlorid/Tetrahydrofuran ergab nach chromatographischer Reinigung unter Verwendung von Ethylacetat/Hexan (1:1) 6-(p-Chlorphenylsulfonamido)-2-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)propyl]hexan-1-ol; IR (rein): 3679, 3617, 1336, 1164 cm⁻¹.

Behandlung des obigen Alkohols mit Methylsulfonchlorid und Triethylamin in Methylchlorid bei Raumtemperatur ergab 6-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-2-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)propyl]-1-(methylsulfonyloxy)hexan; NMR (CDCl₃): δ 3,0 (s, 3H), 4,0 (d, 2H), 5,4 (t, 1H).

Zu 1,17 g des obigen Mesylats wurden 20 ml Aceton, 3,37 g (22,5 mmol) Natriumiodid und sechs Tropfen Pyridin gegeben, das Gemisch wurde für 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde in Ether aufgenommen und mit 10%iger Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen, dann mit Wasser und Salzlösung. Die organische Schicht wurde getrocknet, filtriert und eingeeengt zu einem bernsteinfarbenen Öl, das unter Verwendung von Ethylacetat/Hexan (1:4) chromatographiert wurde; es ergab sich 6-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-2-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)propyl]-1-iod-hexan; NMR (CDCl₃): δ 3,3 (s, 2H).

Zu einer Lösung von 0,11 ml Cyclohexyl-isopropylamin (0,68 mmol) in 1 ml absoluten Tetrahydrofurans bei 0°C wurden 0,23 ml (0,57 mmol) einer 2,5 m Lösung von n-Butyllithium in Hexan zugetropft. Das Gemisch wurde für 15 Minuten bei 0°C gerührt, dann auf -78° abgekühlt und mit 0,077 ml (0,57 mmol) tert-Butylacetat versetzt und bei -78°C für 0,5 Stunden gerührt. Dann wurde eine Lösung von 0,12 g (0,22 mmol) 6-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-2-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)propyl]-1-iod-hexan in 0,5 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid zugegeben, gefolgt von 1 ml absoluten Tetrahydrofurans. Die Reaktionstemperatur stieg auf -23°C, dann wurde innerhalb einer Stunde auf 0°C erwärmt. Durch Zugabe von 5 ml einer gesättigten wäßrigen Ammoniumchlorid-Lösung wurde die Reaktion beendet, dann wurde mit Ether extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser (3 × 25 ml) und Salzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeeengt zu einem gelben Öl, das unter Verwendung von Ethylacetat/Hexan (3:7) chromatographiert wurde und 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)propyl]octansäure-tert-butylester ergab; NMR (CDCl₃): δ 2,2 (t, 2H), 1,6 (s, 9H); IR (rein): 1721 cm⁻¹.

Zu einer Lösung von 0,453 g 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)propyl]octansäure-tert-butylester in 7 ml Tetrahydrofuran wurden 5 ml 1 n Salzsäure gegeben, die Lösung wurde für 18 Stunden gerührt, mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert, wobei ein gelbes Öl erhalten wurde, das unter Verwendung von Ethylacetat/Hexan als Eluenz an Silicagel chromatographiert wurde und 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(hydroxy-propyl)octansäure-tert-butylester ergab; NMR (CDCl₃): δ 3,65 (m, 2H), 3,0 (q, 2H), 2,2 (t, 2H).

Analog zu dem Verfahren in einer früheren Stufe oben wurde 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(hydroxy-propyl)octansäure-tert-butylester zunächst mit Methansulfonchlorid und dann mit Natriumiodid behandelt, es ergab sich, nach Reinigung durch Chromatographie unter Verwendung von Ethylacetat/Hexan (1:4) als Eluenz, 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-iod-propyl]octansäure-tert-butylester; IR (CH₂Cl₂): 1722, 1164 cm⁻¹; NMR (CDCl₃): δ 3,2 (t, 2H), 3,0 (q, 2H), 2,2 (t, 2H).

Beispiel 41: (a) Zu einer Lösung von 0,17 g (0,34 mmol) 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(imidazol-1-yl)propyl]octansäure-tert-butylester in 5 ml Methylchlorid wurde 1 ml Trifluoressigsäure gegeben, und die Lösung wurde für 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, der Rückstand in 5 ml Wasser aufgenommen, der pH der Lösung auf 6,5 mit 1 n wäßrigem Natriumhydroxid eingestellt, und die wäßrige Lösung dann zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und zu einem gelben Öl eingeeengt. Das Produkt wurde fünf Mal mit jeweils 2 ml Ether behandelt und schließlich getrocknet und ergab 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(imidazol-1-yl)propyl]octansäure, F. 136–138°C.

Ähnlich dargestellt wurden gemäß den Beispielen 40 und 41 a:

- (b) 8-(β -Naphthylsulfonamido)-4-[3-(imidazol-1-yl)propyl]octansäure;
- (c) 8-(p-Trifluormethyl-phenylsulfonamido)-4-[3-(imidazol-1-yl)propyl]octansäure;
- (d) 8-Phenylsulfonamido-4-[3-(imidazol-1-yl)propyl]octansäure;
- (e) 8-(3,4-Dichlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(imidazol-1-yl)propyl]octansäure;
- (f) 8-(p-Methoxy-phenylsulfonamido)-4-[3-(imidazol-1-yl)propyl]octansäure;
- (g) 8-(p-Toluensulfonamido)-4-[3-(imidazol-1-yl)propyl]octansäure;
- (h) 8-(p-Carboxy-phenylsulfonamido)-4-[3-(imidazol-1-yl)propyl]octansäure;
- (i) 8-(p-Fluor-phenylsulfonamido)-4-[3-(imidazol-1-yl)propyl]octansäure.

Beispiel 42: Gemäß dem in den vorstehenden Beispielen beschriebenen Verfahren wurde 7-Amino-3-[3-(pyrid-3-yl)propyl]heptansäureethylester mit p-Chlor-phenylsulfonchlorid in Gegenwart von Triethylamin behandelt, um nach der Reinigung durch Chromatographie unter Verwendung von Ethylacetat/Hexan (1:1) 7-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-3-[3-(pyrid-3-yl)propyl]heptansäureethylester zu ergeben; NMR (CDCl₃): δ 7,8 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 6,0 (t, 1H), 2,9 (q, 2H). Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt dargestellt:

Eine Lösung von 1,62 ml (22,73 mmol) Dimethylsulfoxid in 60 ml trockenem Methylenchlorid wurde auf -78°C gekühlt und tropfenweise mit 1,44 ml (16,53 mmol) Oxalylchlorid versetzt. Das Gemisch wurde für 0,5 Stunden bei -78°C gerührt und mit einer Lösung von 1,0 g (3,31 mmol) 1-(Pyrid-3-yl)-4-hydroxy-8-(tetrahydropyran-2-yloxy)octan (= 5-Hydroxy-8-(pyrid-3-yl)-1-(tetrahydropyran-2-yloxy)octan, siehe Beispiel 37) in 15 ml trockenem Methylenchlorid versetzt und für 10 Minuten bei -78°C gerührt, dann auf -30°C erwärmt, für 15 Minuten bei dieser Temperatur gehalten, dann wurde die Reaktion durch Zugabe von 6,9 ml Triethylamin beendet. Das Kältebad wurde entfernt, und das Reaktionsgemisch konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen. Es wurde mit 150 ml Methylenchlorid extrahiert, mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet, filtriert, eingeengt und unter Verwendung von Ethylacetat/Hexan (3:2) chromatographiert und ergab 1-(Pyrid-3-yl)-4-oxo-8-(tetrahydropyran-2-yloxy)octan; NMR (CDCl₃): δ 2,6 (t, 2H), 2,4 (t, 4H).

Zu einer Lösung von 5,74 ml (93,33 mmol) 0,58 m Lösung von Kaliumhexamethyldisilazan in Toluol wurde tropfenweise eine Lösung von Triethylphosphonoacetat gegeben, was zu einer gelatinösen gelben Mischung führte. Dieses Gemisch wurde für 25 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, mit einer Lösung von 0,5 g (1,66 mmol) 1-(Pyrid-3-yl)-4-oxo-8-(tetrahydropyran-2-yloxy)octan in 3 ml Toluol versetzt, anschließend wurde für 15 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt, die Reaktion wurde mit 5 ml gesättigter wäßriger Ammoniumchlorid-Lösung beendet und das Gemisch zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, dann mit Salzlösung, dann getrocknet, filtriert und eingeengt zu einem braunen Öl, das durch Chromatographie unter Verwendung von Ethylacetat/Hexan (1:1) gereinigt wurde und 3-[3-(Pyrid-3-yl)propyl]-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)hept-2-ensäureethylester als Gemisch der Cis-/trans-Isomeren ergab; NMR (CDCl₃): δ 5,7 (s, 1H), 4,2 (q, 2H), 1,3 (t, 3H).

Eine Lösung von 1,385 g 3-[3-(Pyrid-3-yl)propyl]-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)hept-2-ensäureethylester in 30 ml Ethylacetat wurde in einer Parr-Apparatur bei 3 Atmosphären (= 3,04 bar) Druck und Raumtemperatur in Gegenwart von 5%igem Pd/C-Katalysator 13 Stunden lang hydriert und ergab 3-[3-(Pyrid-3-yl)propyl]-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)heptansäureethylester; NMR (CDCl₃): δ 2,2 (ddd, 2H).

Die Behandlung mit 12 ml 1 n Salzsäure in Tetrahydrofuran für 3 Stunden bei Raumtemperatur ergab 7-Hydroxy-3-[3-(pyrid-3-yl)propyl]heptansäureethylester; IR (rein): 3616, 1725 cm⁻¹. Das Produkt wurde durch Chromatographie unter Verwendung von Ethylacetat als Eluent gereinigt.

7-Hydroxy-3-[3-(pyrid-3-yl)propyl]heptansäureethylester wurde über das Azid, unter Verwendung von Verfahren analog den in dem Beispiel 22a beschriebenen, in 7-Amino-3-[3-(pyrid-3-yl)propyl]heptansäureethylester umgewandelt; NMR (CDCl₃): δ 3,3 (q, 2H).

Beispiel 43: Hydrolyse von 7-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-3-[3-(pyrid-3-yl)propyl]heptansäureethylester in 3 ml Methanol mit 5,2 ml (5,2 mmol) 1 n wäßriger Natriumhydroxid-Lösung gemäß dem in den vorstehenden Beispielen beschriebenen Verfahren ergab 7-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-3-[3-(pyrid-3-yl)propyl]heptansäure, F. 95–97°C.

Beispiel 44: Ein Gemisch von 0,528 g 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäurenitril und 1,04 ml Tributylzinnazid in 5 ml Tetrahydrofuran wurde für 64 Stunden auf 120°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und nach Flashchromatographie an Silicagel unter Verwendung von Methylenchlorid/Hexan/Methanol/Essigsäure (45:25:5:0,8) als Eluent ergab sich ein Öl, das durch präparative Dünnschichtchromatographie nochmals unter Verwendung von Methylenchlorid/Hexan/Methanol/Essigsäure (45:25:5:0,8) als Eluent zu einem Öl gereinigt wurde, das mit Ether und Hexan behandelt wurde und 5-[7-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-3-[3-(pyrid-3-yl)propyl]heptyl]-1H-tetrazol-hemihydrat, F. 56–81°C, ergab.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt dargestellt:

Ein Gemisch von 1,44 g 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäureamid (Beispiel 24) und 0,25 ml Pyridin in 5,8 ml Dioxan wurde auf 0°C gekühlt und innerhalb einer Stunde mit 0,51 ml Trifluoressigsäure versetzt. Das Gemisch wurde dann für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion durch Zugabe einer gesättigten wäßrigen Natriumbicarbonat-Lösung wurde mit Methylenchlorid extrahiert (2 \times 20 ml). Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet, filtriert und eingedampft und ergaben 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäurenitril.

Beispiel 45: (a) Zu einer Lösung von 0,144 g (0,44 mmol) 8-Amino-4-[3-(pyrid-3-yl)phenyl]octansäuremethylester in 2 ml Methylenchlorid wurde eine katalytische Menge (0,02 g) 4-Dimethylaminopyridin gegeben, gefolgt von 0,08 ml (0,57 mmol) Triethylamin und 0,098 g (0,5 mmol) p-Fluor-phenylsulfonsäurechlorid. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt, mit Methylenchlorid verdünnt, mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung, Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft zu einem grünlichen Öl, das durch Chromatographie unter Verwendung von Ethylacetat/Hexan (3:2) als Eluent gereinigt wurde und 8-(p-Fluor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)phenyl]octansäuremethylester als Öl ergab; NMR (CDCl₃): δ 3,63 (s, 3H), 2,9 (q, 2H), 8,95 (d, 1H), 8,67 (dd, 2H).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt dargestellt:

Eine Lösung von 2,52 g (14 mmol) m-Hydroxy-phenylessigsäureethylester in 36 ml Methylenchlorid wurde auf 0°C abgekühlt und mit 5,0 g (14 mmol) N-Phenyl-bis(trifluormethansulfonimid) (= N-Phenyltriflimid) versetzt, gefolgt von 2,1 ml (15 mmol)

Triethylamin. Die Lösung wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, mit Methylenchlorid verdünnt und dann mit 1 n wäßriger Natriumhydroxid-Lösung und halbgesättigter Kaliumcarbonat-Lösung gewaschen.

Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert und eingedampft und ergab m-(Trifluormethylsulfonyloxy)phenyllessigsäureethylester als Öl; IR (CH_2Cl_2): 1734, 1421, 1220, 1141 cm^{-1} .

3-(Trifluormethylsulfonyloxy)pyridin wurde ähnlich aus 3-Hydroxy-pyridin dargestellt; IR (CH_2Cl_2): 1428, 1219, 1139 cm^{-1} .

Zu einer Lösung von 2,04 g (6,5 mmol) m-(Trifluormethylsulfonyloxy)phenyllessigsäureethylester in 33 ml Dioxan wurden 1,33 (6,5 mmol) ml Hexamethyldizinn gegeben, gefolgt von 1,49 g (6,6 mmol) 3-(Trifluormethylsulfonyloxy)pyridin 0,827 g (19,5 mmol) Lithiumchlorid und 0,15 g (0,13 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(O). Das Gemisch wurde dann für 62 Stunden auf 90°C erhitzt, mit Ether verdünnt und mit 10%igem wäßrigen Ammoniak, Wasser und Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet, filtriert, eingedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von Ether/Hexan (1:1) als Eluent gereinigt und ergab m-(Pyrid-3-yl)phenyllessigsäureethylester; IR (CH_2Cl_2): 1731 cm^{-1} .

Zu einer Lösung von 0,363 g (1,5 mmol) m-(Pyrid-3-yl)phenyllessigsäureethylester in 5,4 ml trockenen Dimethylformamid wurden bei 5°C 1,56 ml einer 1 m Lösung von Natriumhexamethyldisilazid in Tetrahydrofuran gegeben. Die organische Schicht wurde zur Trockne eingedampft, die resultierende orangefarbene Lösung für 10 Minuten gerührt und schnell mit 0,54 ml (4,7 mmol) 1-Brom-4-chlor-butan versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 2 Stunden bei 5°C gerührt, dann in Wasser gegossen und dreimal mit Ether extrahiert. Die organische Schicht wurde zur Trockne eingedampft, das resultierende Öl wurde durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von Ether/Hexan (1:1) gereinigt, es ergab sich 6-Chlor-2-[m-(pyrid-3-yl)phenyl]hexansäureethylester; IR (CH_2Cl_2): 1728, 1278, 1184, 1165, 1023 cm^{-1} .

Zu einer Lösung von 0,54 g (1,6 mmol) 6-Chlor-2-[m-(pyrid-3-yl)phenyl]hexansäureethylester in 10 ml Methylenchlorid wurden bei -78°C langsam 2,2 ml (3,4 mmol) einer 1,5 m Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Hexan gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 5 Minuten bei -78°C gerührt, mit 1,6 ml Methanol, gefolgt von 50 ml Ether, versetzt. Das Gemisch wurde auf 0°C erwärmt, und 1,6 ml Salzlösung und 1,11 g fein gepulvertes Natriumsulfat wurden zugesetzt. Das Gemisch wurde gerührt und dann filtriert. Der Filterkuchen wurde mit Methylenchlorid gewaschen, die vereinigten organischen Schichten wurden eingedampft und ergaben 6-Chlor-2-[m-(pyrid-3-yl)phenyl]hexanal als Öl; IR (CH_2Cl_2): 1724, 1682 cm^{-1} .

Zu einer Lösung von 0,55 g (1,9 mmol) 6-Chlor-2-[m-(pyrid-3-yl)phenyl]hexanal in 10 ml Methylenchlorid wurden 0,66 g (1,9 mmol) Triphenylphosphoranilidensäuremethylester gegeben, das Gemisch wurde für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, der Rückstand durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von Ethylacetat/Hexan (3:7) gereinigt, und es ergab sich 8-Chlor-4-[m-(pyrid-3-yl)phenyl]oct-2-ensäuremethylester; IR (CH_2Cl_2): 1718, 1280, 896 cm^{-1} .

Zu einem Gemisch von 0,422 g (1,2 mmol) 8-Chlor-4-[m-(pyrid-3-yl)phenyl]oct-2-ensäuremethylester, 0,097 g (0,41 mmol) Cobalt(II)-chlorid und 8 ml Methanol wurden bei 0°C langsam 0,105 g (2,8 mmol) Natriumborhydrid gegeben. Die resultierende schwarze Suspension wurde für 30 Minuten bei 0°C gerührt, durch aktiviertes Magnesiumsilicat (Florisil) filtriert und der Filterkuchen mehrmals mit Methanol gewaschen. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und hinterließ 8-Chlor-4-[m-(pyrid-3-yl)phenyl]octansäuremethylester; IR (CH_2Cl_2): 1732 cm^{-1} .

Die Behandlung von 8-Chlor-4-[m-(pyrid-3-yl)phenyl]octansäuremethylester mit Natriumazid und Natriumiodid gemäß den vorstehenden Beispielen (wie Beispiel 1) ergab 8-Azido-4-[m-(pyrid-3-yl)phenyl]octansäuremethylester als Öl; IR (CH_2Cl_2): 2099, 1732 cm^{-1} .

Reduktion des Azides mit Triphenylphosphin in Tetrahydrofuran gemäß den vorstehenden Beispielen ergab 8-Amino-4-[m-(pyrid-3-yl)phenyl]octansäuremethylester; IR (CH_2Cl_2): 1732 cm^{-1} .

(b) Ähnlich dargestellt wurde 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[m-(pyrid-3-yl)phenyl]octansäuremethylester.

(c) Ähnlich dargestellt wurde 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[p-(pyrid-3-yl)phenyl]octansäuremethylester.

(d) Ähnlich dargestellt wurde 8-(p-Fluor-phenylsulfonamido)-4-[p-(pyrid-3-yl)phenyl]octansäuremethylester.

Beispiel 46: (a) Ähnlich zu dem in den vorstehenden Beispielen beschriebenen Verfahren wurde 8-(p-Fluor-phenylsulfonamido)-4-[m-(pyrid-3-yl)phenyl]octansäuremethylester zu 8-(p-Fluor-phenylsulfonamido)-4-[m-(pyrid-3-yl)phenyl]octansäure, F. 61-63°C, hydrolysiert.

(b) Ähnlich dargestellt wurde 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[m-(pyrid-3-yl)phenyl]octansäure, F. 157-158°C.

(c) Ähnlich wurde dargestellt 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[p-(pyrid-3-yl)phenyl]octansäure; NMR (CDCl_3): δ 7,76 (d, 2H), 7,2 (d, 2H), 2,2 (t, 2H), 2,6 (m, 1H).

(d) Ähnlich dargestellt wurde 8-(p-Fluor-phenylsulfonamido)-4-[p-(pyrid-3-yl)phenyl]octansäure.

Beispiel 47: Zu einer Lösung von 2200 g rohen 8-Amino-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäureethylesters in 28,8 Liter Dichlormethan wurden 1377 g Triethylamin gegeben. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und innerhalb von 45 Minuten mit einer Lösung von 1435 g p-Chlor-phenylsulfonylchlorid in 14,3 Liter Dichlormethan bei einer Temperatur unter 5°C versetzt. Das Reaktionsgemisch erwärmte sich über Nacht auf Raumtemperatur, wurde dann 3mal mit 15 Liter wäßriger Natriumbicarbonat-Lösung und dann Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft und ergab 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäureethylester (Verbindung von Beispiel 4b) als Öl.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt dargestellt:

Thionylchlorid (1,125 Liter, 1,335 kg, 15,42 mol) wurde auf 0°C gekühlt und innerhalb von 2 Stunden mit Dimethylformamid (1,199 Liter, 1,132 kg, 15,50 mol) tropfenweise bei einer Temperatur unter 10°C versetzt. Nach beendeter Reaktion wurde innerhalb von 2 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt, mit 5-Methoxycarbonyl-oct-7-ensäureamid (siehe Beispiel 22c, 2,671 kg, 13,42 mol) innerhalb von 3 Stunden versetzt, für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit dem Material eines ähnlichen Ansatzes vereinigt und dann mit Ether (35 Liter) verdünnt. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und mit 8 kg Eis und 12 Liter Wasser vermischt. Das Gemisch wurde für 30 Minuten gerührt und dann mit wäßrigem Ammoniak (12 Liter, 2,5 m) alkalisch gemacht. Die Schichten wurden getrennt, die organische Phase wurde mit Wasser (12 Liter) und Salzlösung (12 Liter) gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat (7,5 kg) getrocknet. Dann wurde filtriert und zu einem rohen Öl eingedampft, das erneut in Diethylether (24 Liter) gelöst wurde; diese Lösung wurde für mehrere Stunden über 7 kg Silicagel gerührt. Nach Filtrieren und Eindampfen ergab sich ein partiell gereinigtes Material, das dann destilliert wurde und 5-Methoxycarbonyl-oct-7-ensäurenitril, Kp. 118-120°C/0,15 mm Hg (= 0,20 mbar), ergab.

Innerhalb von etwa 3 Stunden wurde Methanol (4136 ml) zu einem Gemisch von 2054 g 5-Methoxycarbonyl-oct-7-ensäurenitril, 1286 g Natriumborhydrid und 20,5 Liter 1,2-Dimethoxy-ethan bei 75°C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 3,5 Stunden

auf 95°C erhitzt, bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und in einem Eisbad auf 8°C gekühlt. Dann wurde langsam Wasser (21,0 Liter) zugegeben, das Gemisch nochmals für 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Ethylacetat (2× 20 Liter) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, getrocknet über Natriumsulfat und zur Trockne eingedampft (bei 65–70°C/3 mm Hg = 4,00 mbar). Der Rückstand wurde destilliert und ergab 6-Hydroxy-5-allyl-hexansäurenitril, Kp. 113–116°C/0,8 mm Hg (= 1,07 mbar).

Zu einer Lösung von 2679 g 6-Hydroxy-5-allyl-hexansäurenitril in 25 Liter Methylenchlorid wurden 2681 ml Triethylamin gegeben. Das Gemisch wurde auf –10°C in einem Eis-Salz-Bad gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 2103 g Methansulfonylchlorid in 2 Litern Methylenchlorid innerhalb von 3 Stunden bei einer Temperatur von unter –5°C versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde für 3 Stunden in einem Eis-Salz-Bad, anschließend über Nacht bei 10°C gerührt. Das Gemisch wurde mit Wasser, gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung, Wasser und dann Salzlösung gewaschen, getrocknet (über Natriumsulfat), zur Trockne eingedampft und bei 45°C/3 mm Hg (= 4,00 mbar) getrocknet, es ergab sich 6-Methylsulfonyloxy-5-allyl-hexansäurenitril.

Eine Lösung von 5410 g Malonsäurediethylester in 2000 ml Tetrahydrofuran wurde zu einem Gemisch von 1351 g 60%igem Natriumhydrid in Mineralöl in 36 ml (?) Tetrahydrofuran innerhalb von 4 Stunden bei einer Temperatur unter 26°C zugegeben, das Gemisch wurde für 0,5 Stunden gerührt. Eine Lösung von 3705 g 6-Methylsulfonyloxy-5-allyl-hexansäurenitril in 200 ml Tetrahydrofuran wurde schnell zugegeben, das Gemisch für 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt und konnte über Nacht abkühlen, dann wurde mit Eisessig (etwa 1 Liter) auf pH 7 neutralisiert und zur Trockne eingedampft. Eine Lösung des Rückstandes in 30 Litern Ether wurde nacheinander mit Wasser, gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung, Wasser und Salzlösung gewaschen und zur Trockne eingedampft. Das Mineralöl wurde in einem Scheidetrichter abgetrennt, das verbleibende Produkt wurde dreimal mit Heptan gewaschen, bei 80°C/0,01 mm Hg (= 0,013 mbar) eingeeengt und bei 150°C zur Entfernung des Malonsäurediethylesters destilliert, es wurde (5-Cyan-2-allyl-pentyl)malonsäurediethylester erhalten.

Der obige Malonester (2169 g) wurde zu einer Lösung von 622,9 g Lithiumchlorid in einem Gemisch aus 10845 ml Dimethylformamid und 1085 ml Wasser gegeben. Das Gemisch wurde für 27 Stunden unter Rückfluß erhitzt und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, dann in 22 Liter Eis/Wasser gegossen, mit Ether extrahiert, der Extrakt wurde dann mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung, Wasser und Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand ergab nach Destillation 4-(3-Cyan-propyl)hept-6-ensäureethylester, Kp. 136–138°C/0,2 mm Hg (= 0,27 mbar). Ein Gemisch von 1300 g 4-(3-Cyan-propyl)hept-6-ensäureethylester, 6397 ml Acetonitril, 3190 ml Triethylamin und 920,9 g 3-Brom-pyridin wurde entgast, dann unter Rückfluß erhitzt, mit Palladium(II)-acetat-Katalysator (13 g) und 36,42 g Tris(o-tolyl)phosphin versetzt und über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Zusätzlicher Katalysator (13 g) wurde zugegeben und das Gemisch erneut 7 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Weiterer Katalysator (6,5 g) wurde zugesetzt und nochmals über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, mit 6 Litern Methylenchlorid verdünnt und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Ether und Wasser verteilt, die Ether-Schicht abgetrennt und die wäßrige Schicht noch zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten Ether-Extrakte wurden mit 2× 8 Litern in Salzsäure extrahiert. Der saure Extrakt wurde abgekühlt und mit 1200 ml konz. wäßrigem Ammoniak auf pH 10 gebracht und mit Ether (3× 8 Liter) extrahiert. Der Ether-Extrakt wurde über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft und ergab 4-(3-Cyan-propyl)-7-(pyrid-3-yl)-hept-6-ensäureethylester.

Eine Lösung von 125 g 4-(3-Cyan-propyl)-7-(pyrid-3-yl)hept-6-ensäureethylester in 825 ml 9,53%iger ethanolischer Ammoniak-Lösung wurde zu einer Aufschlämmung von 62,5 g 5%iger Rhodium/Kohle (50% Wassergehalt) in 300 ml 9,53%iger ethanolischer Ammoniak-Lösung gegeben. Das Gemisch wurde bei etwa 3 Atmosphären Druck (50 psi = 3,45 bar) bis zur theoretischen Wasserstoffaufnahme (4 mol) zur Sättigung der Nitril- und der Doppelbindung hydriert (etwa 12 Stunden). Der Katalysator wurde dann abfiltriert, mit Methylenchlorid und Ethanol gewaschen, das Filtrat wurde zu einem Rückstand eingedampft, der in Toluol wieder gelöst wurde. Eindampfen zur Trockne ergab 8-Amino-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäureethylester.

Beispiel 48 Eine Lösung von 130,15 g Natriummethylat in 2,4 Litern Methanol wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 5469 g 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäureethylester in 52,3 Litern Methanol gegeben. Das Gemisch wurde für 40 Stunden unter Stickstoff gerührt, mit Eisessig (145,5 g) versetzt und dann bei 60°C und 3 mm Hg (= 4,00 mbar) zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in 40 Litern Ethylacetat gelöst, die Lösung mit verdünnter Natriumbicarbonat-Lösung und dann 5%iger Natriumbisulfat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, mit Kohle behandelt und eingedampft, es ergab sich rohes 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäureethylester (Verbindung von Beispiel 4a).

Beispiel 49 Ein Gemisch von 3046 g 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäureethylester, 10 Litern Acetonitril und 6701 ml 2 m Lithiumhydroxid-Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann mit 20 Litern Wasser verdünnt, mit Essigsäure (1 Liter) auf pH 5,5 eingestellt und mit zusätzlichem Wasser (12 Liter) versetzt. Das ausgefallene Produkt wurde gesammelt und in 50 Litern Wasser resuspendiert. Die Suspension wurde gerührt, der Niederschlag gesammelt, mit Wasser gewaschen und für 48 Stunden bei 60°C/3 mm Hg (= 4,00 bar) getrocknet. Das Produkt wurde zweimal aus Ethylacetat und einmal aus Acetonitril umkristallisiert und erbrachte 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure, F. 116,5–118°C.

Beispiel 50 a) 8-Amino-5-(pyrid-3-yloxy)octansäureethylester wurde mit p-Chlor-phenylsulfonylchlorid gemäß der vorher beschriebenen Methodologie kondensiert und ergab 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-5-(pyrid-3-yloxy)octansäureethylester, der durch Chromatographie an Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat/Hexan (7:3) als Eluent gereinigt wurde; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,26 (br, 1H), 8,20 (br, 4H), 5,23 (t, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,08 (q, 2H).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt dargestellt:

Zu einer Lösung von Kalium-hexamethyldisilazid (66 ml, 60 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (140 ml) wurde bei –70°C langsam 5-Oxo-hexansäure (36 ml, 30 mmol) gegeben, die resultierende gelbe Suspension wurde für 1 Stunde bei –70°C gerührt und langsam mit Bromacetonitril (2,2 ml, 32 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 1 Stunde bei –70°C und dann für 0,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 1 n wäßriger Salzsäure (100 ml) beendet, die wäßrige Schicht zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden getrocknet, filtriert und eingedampft und ergaben ein dunkles Öl, das durch Chromatographie an Silicagel unter Verwendung von Ether/Hexan (9:1) mit

1% Essigsäure als Eluenz gereinigt wurde und 7-Cyan-5-oxo-heptansäure als Öl ergab.

Die obige Säure wurde bei 0°C in 20 ml Methylenchlorid gelöst, mit einer überschüssigen Lösung von Diazomethan in Ether versetzt und für 0,25 Stunden gerührt. Überschüssiges Diazomethan wurde durch einige Tropfen Essigsäure zerstört, die organische Schicht wurde mit gesättigter wässriger Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft und ergab 7-Cyan-5-oxo-heptansäuremethylester als Öl; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 3,63 (s, 3H), 2,78 (t, 2H), 2,55 (m, 4H), 2,33 (t, 2H), 1,91 (q, 2H).

Zu einer Lösung von 7-Cyan-5-oxo-heptansäuremethylester (1,32 g, 7,2 mmol) in 30 ml Ethanol wurde bei 0°C Natriumborhydrid (0,28 g, 7,3 mmol) in kleinen Portionen zugegeben. Die Lösung erwärmte sich auf Raumtemperatur und wurde für 1 Stunde gerührt, sie wurde unter Verwendung gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung beendet und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und ergaben nach Rotationsverdampfung ein Öl, das als 7-Cyan-5-hydroxy-heptansäureethylester identifiziert wurde; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 4,1 (q, 2H), 3,67 (m, 1H), 2,45 (q, 2H), 2,33 (t, 2H), 1,4–1,9 (m, 6H) (t, 3H).

Zu einer Mischung von Triphenylphosphin (2,42 g, 9,2 mmol) und 3-Hydroxy-pyridin (0,7 g, 7,3 mmol) in Methylenchlorid (20 ml) wurde der oben erhaltene 7-Cyan-5-hydroxy-heptansäureethylester gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 5 Minuten gerührt und dann tropfenweise mit Azodicarbonsäurediethylester (1,0 ml, 6,3 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt, das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand an Silicagel unter Verwendung von Ether als Eluenz chromatographiert und ergab ein bernsteinfarbenes Öl, das in 10 ml Ether gelöst, auf 0°C abgekühlt und vom ausgefallenen Triphenylphosphinoxid abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde zu rohem 7-Cyan-5-(pyrid-3-yloxy)heptansäureethylester eingedampft; IR (CH₂Cl₂): 2239, 1729, 1576, 1229, 1167, 1120 cm⁻¹.

Eine Lösung des rohen 7-Cyan-5-(pyrid-3-yloxy)heptansäureethylesters (1,74 g) in 50 ml mit Ammoniak gesättigten Methanols wurde für 5 Stunden bei 3 Atmosphären Wasserstoffdruck unter Verwendung von Raney-Nickel (1,0 ml wässrige Suspension) als Katalysator hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Das Filtrat wurde eingedampft, der Rückstand durch ein Silicagel-Bett unter Verwendung von Ether als Eluenz filtriert, um verbliebenes Triphenylphosphinoxid zu entfernen. Die Verbindung wurde aus dem Silicagel unter Verwendung von Methanol/Triethylamin (95:5) eluiert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels ergab sich 8-Amino-5-(pyrid-3-yloxy)octansäureethylester; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,28 (br, 1H), 8,19 (br, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,08 (q, 2H).

b) 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-5-(pyrid-3-yloxy)octansäureethylester wurde mit 1 n wässriger Natriumhydroxid-Lösung und Dioxan hydrolysiert, und das Produkt wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie an Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat/Hexan (4:1) mit 1% Essigsäure als Eluenz gereinigt und ergab 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-5-(pyrid-3-yloxy)octansäure; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,16 (brs, 1H), 8,08 (d, 1H), 4,39 (m, 1H), 2,86 (t, 2H).

Beispiel 51 Eine Lösung von 2,9 g (5 mmol) 8-[N-(p-Chlor-phenylsulfonyl)-N-tert-butoxycarbonyl-amino]-4-[2-(pyrid-3-yloxy)ethyl]octansäureethylester in 30 ml Trifluoressigsäure wurde bei Raumtemperatur gerührt und nach Beendigung der Reaktion (18 Stunden) zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Methylenchlorid gelöst, die Lösung mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde an Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat/Methylenchlorid (1:1) als Eluenz chromatographiert und ergab 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[2-(pyrid-3-yloxy)ethyl]octansäureethylester.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt dargestellt:

4-(4-Hydroxy-butyl)-ε-caprolacton (siehe Beispiel 28) wurde, entsprechend der dort beschriebenen Methodologie, zuerst in 4-(4-Azido-butyl)-ε-caprolacton umgewandelt, das dann in Ethylacetat unter Verwendung von 5%iger Palladium-Kohle als Katalysator zu dem Amin hydriert wurde, das seinerseits in 4-[4-(p-Chlor-phenylsulfonamido)butyl]-ε-caprolacton, F. 90–93°C, umgewandelt wurde.

Zu einer Lösung von 3,60 g (10 mmol) des Lactons in 36,0 ml Methylenchlorid wurden bei 0°C unter einer inerten Atmosphäre 4,40 g (22 mmol) Iodtrimethylsilan zugetropft. Nach 20 Stunden bei Raumtemperatur wurde auf 0°C abgekühlt und 2,52 g (55 mmol) absoluter Ethanol wurde innerhalb von 15 Minuten zugetropft. Nach 24 Stunden bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit kalter 10%iger wässriger Lösung von Na₂SO₃ gewaschen, getrocknet und eingedampft, es ergab sich 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-(2-iod-ethyl)octansäureethylester.

Zu einer Lösung von 2,6 g (5 mmol) 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-(2-iod-ethyl)octansäureethylester in 30 ml Tetrahydrofuran wurden 1,63 g (7,5 mmol) Di-tert-butylcarbonat und eine katalytische Menge 4-Dimethylamino-pyridin gegeben. Nach 18 Stunden bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand in Ethylacetat gelöst, die Lösung mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung und Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde an Silicagel unter Verwendung von Ether/Methylenchlorid (1:40) als Eluenz chromatographiert und ergab 8-[N-(p-Chlor-phenylsulfonyl)-N-(tert-butoxycarbonyl)amino]-4-(2-iod-ethyl)octansäureethylester.

Zu einer Lösung von 3,1 g (5 mmol) 8-[N-(p-Chlor-phenylsulfonyl)-N-(tert-butoxycarbonyl)amino]-4-(2-iod-ethyl)octansäureethylester in 10 ml Dimethylformamid wurde bei 0°C und unter einer inerten Atmosphäre eine Lösung von 0,62 g (6,5 mmol) 3-Hydroxy-pyridin und 0,73 g Kalium-tert-butylat in 20 ml Dimethylformamid tropfenweise zugegeben. Nach 24 Stunden bei Raumtemperatur wurde zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Ethylacetat gelöst, die Lösung mit kalter, 5%iger wässriger Na₂CO₃-Lösung und Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft und ergab 8-[N-(p-Chlor-phenylsulfonyl)-N-(tert-butoxycarbonyl)amino]-4-[2-(pyrid-3-yloxy)ethyl]octansäure.

Beispiel 52 Zu einer Lösung von 1,3 g (2,7 mmol) 8-(p-Chlorphenylsulfonamido)-4-[2-(pyrid-3-yloxy)ethyl]octansäureethylester in 8,1 ml Acetonitril wurden 2,7 ml (5,4 mmol) 2 m LiOH-Lösung in Wasser gegeben. Nach 18 Stunden bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit 9,5 ml Wasser verdünnt und zur Entfernung geringer Mengen unlöslichen Materials filtriert. Das Filtrat wurde mit 0,36 g (5,94 mmol) Essigsäure angesäuert und im Eisbad gerührt. Nach 2 Stunden wurde der Feststoff abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Umkristallisieren aus Acetonitril ergab die reine Verbindung von Beispiel 31, nämlich 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[2-(pyrid-3-yloxy)ethyl]octansäure, F. 86–88°C; weiteres Umkristallisieren ergab 89–91°C. Die Verbindung bildet ein Kaliumsalz als Hydrat (mit 1,5 Mol Wasser).

Beispiel 53 Darstellung von 1 000 Kapseln, die jeweils 50mg Wirkstoff enthalten:

Bestandteil:

8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octansäure	50,0g
Lactose	167,0g
modifizierte Stärke	80,0g
Magnesiumstearat	3,0g

Verfahren:

Alle pulverförmigen Substanzen wurden durch ein Sieb mit 0,6mm weiten Öffnungen gegeben. Dann wurde die Arznei in einen geeigneten Mischer gegeben und zuerst mit dem Magnesiumstearat, dann mit der Lactose und Stärke bis zur Homogenität gemischt. Nr. 2 harte Gelatinekapseln wurden mit 300mg der genannten Mischung unter Verwendung einer Kapsel-Füllmaschine gefüllt.

Analog können Kapseln hergestellt werden, die die weiteren hier offengelegten und in Beispielen angegebenen Verbindungen enthalten, zum Beispiel 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[2-(pyrid-3-yloxy)ethyl]octansäure.

Beispiel 54 Darstellung einer injizierbaren Formulierung mit 10mg Wirkstoff pro 5ml Lösung:

Bestandteil:

Natrium-8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[3-(pyrid-3-yl)propyl]octanoat	10,0g
Propylparaben	0,5g
Wasser zur Injektion q. s.	5000,0ml

Wirkstoff und Konservierungsmittel wurden in 3500ml Wasser zur Injektion gelöst, die Lösung wurde bis 5000ml verdünnt. Die Lösung wurde durch ein steriles Filter gegeben und in Injektionsampullen unter sterilen Bedingungen gefüllt, so daß jede Ampulle 5ml der Lösung enthielt.

Analog kann eine injizierbare Formulierung dargestellt werden, die die anderen hier offengelegten und in Beispielen angegebenen Verbindungen enthalten, zum Beispiel 8-(p-Chlor-phenylsulfonamido)-4-[2-(pyrid-3-yloxy)ethyl]octansäure.

Chemische Formeln

