



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 29 802 T2** 2006.11.02

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 144 348 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 29 802.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/FR99/02240**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 943 016.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2000/017133**

(86) PCT-Anmeldetag: **21.09.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **30.03.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **17.10.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **08.02.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **02.11.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07C 323/25** (2006.01)

C07C 327/30 (2006.01)

C07D 213/64 (2006.01)

C07D 317/64 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

9811758 21.09.1998 FR

(73) Patentinhaber:

**Institut National de la Santé et de la Recherche
Médicale (INSERM), Paris, FR; Bioprojet, Paris, FR**

(74) Vertreter:

**TER MEER STEINMEISTER & Partner GbR
Patentanwälte, 81679 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**DANVY, Denis, F-76190 Yvetot, FR; MONTEIL,
Thierry, F-76690 Saint Georges sur Fontaine, FR;
PLAQUEVENT, Jean-Christophe, F-76960
Notre-Dame de Bondeville, FR; DUHAMEL, Pierre,
F-76130 Mont-Saint-Aignan, FR; DUHAMEL,
Lucette, F-76130 Mont-Saint-Aignan, FR; NOEL,
Nadine, F-68480 Moernach, FR; GROS, Claude,
F-75015 Paris, FR; CHAMARD, Olivier, F-93600
Aulnay Sous Bois, FR; SCHWARTZ, Jean-Charles,
F-75014 Paris, FR; LECOMTE, Jeanne-Marie,
F-75003 Paris, FR**

(54) Bezeichnung: **LTA4 HYDROLASE-HEMMER**

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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die nachfolgend definierten Verbindungen, welche eine Klasse von Arzneimitteln bilden, die überwiegend eine antiinflammatorische Wirkung entfalten und/oder durch Inhibierung der LTA₄ (Leukotrien A₄)-Hydrolase, ein Enzym, welches für die Biosynthese von Leukotrien LTB₄, einem wichtigen pro-inflammatorischen Mediator, verantwortlich sind, wirken.

[0002] Sie betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen.

[0003] Die LTA₄-Hydrolase (EC 3.3.2.6.) ist ein Enzym, welches insbesondere in den Neutrophilen vorliegt, von denen in jüngster Zeit gezeigt werden konnte (Funck et coll., P.N.A.S., 89 (1989): 667), daß die Sequenz jener einer Metallopeptidase von Zink, der Aminopeptidase M (Malfroy et al., B.B.R.C., 161 (1989): 236) ähnlich ist. Im Einklang mit dem Vorschlag von Malfroy et al. wurde erkannt, daß die LTA₄-Hydrolase ein Zinkatom aufweist, welches für ihre katalytische Aktivität essentiell ist, eine Aktivität vom Aminopeptidase-Typ und eine Empfindlichkeit gegenüber der Wirkung bestimmter Metallopeptidase-Inhibitoren (Heggstrom et coll., B.B.R.C., 173 (1990): 431; Minami et coll., B.B.R.C., 173 (1990): 620).

[0004] Die Inhibierung der LTA₄-Hydrolase dient der Vorbeugung der Bildung von LTB₄, einem Mediator, der verantwortlich ist für die Haftung der Neutrophilen an endothelialen Zellen und ihren Chemotaktismus. Er scheint bei der Ätiologie oder der Symptomatologie einer Vielzahl von Entzündungszuständen und Erkrankungen, wie rheumatoider Arthritis, chronischen Darmentzündungen, Multipler Sklerose, Gicht und Psoriasis, beteiligt zu sein. Bei diesen Prozessen scheint LTB₄ synergistisch mit anderen Stoffwechselprodukten der Arachidonsäure zusammenzuwirken, die durch 5-Lipoxygenase oder Cyclo-oxygenasen gebildet werden und von denen bekannt ist, daß ihre Inhibierung zu anti-inflammatorischen Effekten führt.

[0005] Bestimmte inhibierende Verbindungen der LTA₄-Hydrolase wurden bereits beschrieben, insbesondere in den Patentanmeldungen WO 94/00420, WO 96/11192, WO 96/10999 und WO 96/27585.

[0006] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Schaffung neuer Verbindungen, die dazu geeignet sind, die LTA₄-Hydrolase zu inhibieren.

[0007] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Schaffung von Verbindungen, die als Arzneimittel verwendet werden können.

[0008] Demzufolge betrifft die Erfindung die Verbindungen der nachfolgend definierten Formel (I).

[0009] Sie betrifft weiterhin pharmazeutische Zubereitungen, welche mindestens eine solche Verbindung enthalten.

[0010] Ein weiterer Gegenstand betrifft die Verwendung der Verbindungen der Formel (I), wie sie in dem Anspruch 39 definiert sind, als Arzneimittel, die als Inhibitoren der Aktivität der LTA₄-Hydrolase wirken, insbesondere als antiinflammatorische Mittel, antiarthritische Mittel, Antipsoriasismittel, Leberschutzmittel, antimitotische Mittel oder Mittel zur Behandlung einer Überproduktion von LTB₄, die insbesondere durch einen Cyclooxygenase-Inhibitor induziert wird.

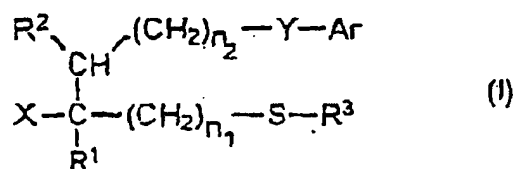
[0011] Die Erfinder haben gezeigt, daß die Verbindungen der Formel (I) oder ihre mit therapeutisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren gebildeten Salze oder ihre Stereoisomeren eine inhibierende Wirkung auf die LTH₄-Hydrolase ausüben.

[0012] Die erfindungsgemäßen Verbindungen (I) besitzen weiterhin eine gute biologische Verfügbarkeit.

[0013] Die vorliegende Erfindung beschreibt eine Reihe von Verbindungen, die dazu in der Lage sind, die LTA₄-Hydrolase in starkem Maße zu inhibieren.

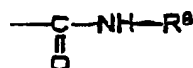
[0014] Diese Verbindungen besitzen weiterhin eine biologische Wirkung, wie sie nachfolgend erläutert werden wird und aufgrund derer sie therapeutisch interessant sind.

[0015] Die erfindungsgemäßen Verbindungen entsprechen der nachfolgenden Formel (I):

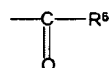


in der:

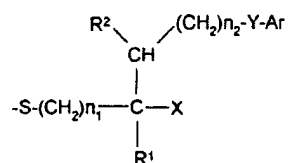
- X -NH₂ bedeutet;
- R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus den folgenden Gruppen:
 - i) dem Wasserstoffatom,
 - ii) einer Alkylgruppe mit gerader oder verzweigter Kette enthaltend 1 bis 6 Kohlenstoffatome;
- n₁ einen Wert von 1 bis 4 besitzt,
- n₂ einen Wert von 0 bis 10 besitzt,
- R³ aus den folgenden Gruppen ausgewählt ist:
 - i) dem Wasserstoffatom
 - ii)



iii)



iv)

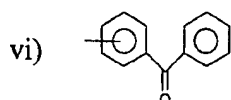
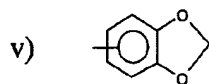
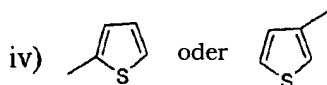
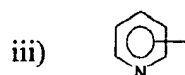
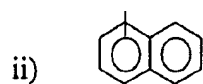


- Y ausgewählt ist aus den folgenden Gruppen:

- i) -O
- ii) -CH₂-
- iii) -S-
- iv) -OCH₂-
- v) -SCH₂-

- Ar ausgewählt ist aus den folgenden Gruppen:

- i) eine Phenylgruppe, die nichtsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert ist mit Substituenten ausgewählt aus Halogenatomen und den Gruppen CF₃, Niedrigalkyl Niedrigalkoxy, NH₂, NO₂, CN, OH, CO₂H, OPh, OCH₂Ph, SMe, SEt, Ph, CH₂Ph und NHCOR⁷, worin R⁷ eine Niedrigalkylgruppe darstellt,



– R^6 eine Niedrigalkylgruppe oder eine Phenylgruppe bedeutet; mit Ausnahme der Verbindungen der Formel I, in der:

X $-NH_2$ bedeutet, R^1 und R^2 jeweils ein Wasserstoffatom darstellen, $n_1 = 1$, $n_2 = 0$,

Y eine Gruppe $-OCH_2-$ oder $-SCH_2-$ bedeutet, Ar eine Phenylgruppe darstellt und

R^3 ein Wasserstoffatom oder die entsprechenden Reste iv) bedeutet.

[0016] Unter einer Niedrigalkylgruppe versteht man eine Alkylgruppe mit gerader oder verzweigter Kette, die 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl und deren verzweigte Isomeren.

[0017] Unter einer Niedrigalkoxygruppe versteht man eine Alkoxygruppe, die eine gerade oder verzweigte Kette mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen aufweist, wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentoxy, Hexoxy und deren verzweigte Isomeren.

[0018] Die Halogenatome sind vorzugsweise aus Chlor und Fluor ausgewählt.

[0019] Wenn eine Bindung durch eine Bindung eines Rings dargestellt ist, weist dies darauf hin, daß die Bindung an jedes in diesem Ring verfügbare Atom gebunden sein kann.

[0020] Die Erfindung betrifft weiterhin die Stereoisomeren der Verbindungen der Formel (I), was die diastereoisomeren und enantiomeren Formen umfaßt.

[0021] Die Erfindung erstreckt sich weiterhin auf die therapeutisch annehmbaren Salze dieser Verbindungen sowie die Salze ihrer Stereoisomeren, welche die diastereoisomeren und enantiomeren Formen einschließt.

[0022] Unter therapeutisch annehmbaren Salzen versteht man ein Salz, das weder die chemische Struktur noch die pharmakologischen Wirkungen der erfindungsgemäßen Verbindungen verändert. Solche Salze schließen anorganische und organische Anionen ein, wie das Hydrochlorid, Hydrobromid, Acetat, Trifluoracetat, Maleat, Fumarat und Oxalat, die dem Fachmann gut bekannt sind. Diese Salze werden in üblicher Weise durch Neutralisation der Verbindungen der Formel (I) mit der gewünschten Säure hergestellt.

[0023] Von den Verbindungen der oben angegebenen allgemeinen Formel (I) sind jene bevorzugt, bei denen X HN_2 und/oder R^3 ein Wasserstoffatom bedeuten.

[0024] Bei dieser Gruppe sind die Verbindungen der Formel (I), worin X NH_2 und R^3 ein Wasserstoffatom bedeuten, besonders bevorzugt.

[0025] Die Verbindungen der Formel (I), bei denen R^1 ein Wasserstoffatom darstellt, bilden eine erfindungsgemäß besonders bevorzugte Untergruppe.

[0026] Die Verbindungen der Formel (I), worin R^1 von Wasserstoff verschieden ist, stellen eine weitere erfindungsgemäße Untergruppe dar.

[0027] Eine Untergruppe der oben genannten Verbindungen wird durch die Verbindungen gebildet, bei denen n_1 1 bedeutet.

[0028] Eine weitere Untergruppe wird durch die Verbindungen gebildet, bei denen n_1 von 1 verschieden ist.

[0029] Im Einklang mit der Erfindung bedeutet R^2 vorzugsweise ein Wasserstoffatom.

[0030] Eine weitere Untergruppe der erfindungsgemäßen Verbindungen wird durch die Verbindungen gestellt, bei denen R^2 von Wasserstoff verschieden ist, wobei in diesem Fall R^2 vorzugsweise eine Methylgruppe bedeutet.

[0031] Eine weitere Untergruppe der erfindungsgemäßen Verbindungen wird durch jene gebildet, bei denen n_2 Null bedeutet. Bei diesen Verbindungen bedeutet Y vorzugsweise -O-, -S-, -OCH₂- oder -SCH₂-.

[0032] Eine weitere Unterklasse wird durch die Verbindungen gebildet, bei denen n_2 von 1 bis 4, vorzugsweise von 2 bis 4, variiert, wobei die Verbindungen besonders bevorzugt sind, bei denen n_2 den Wert 3 besitzt.

[0033] Eine weitere Gruppe von erfindungsgemäßen Verbindungen wird durch jene definiert, bei denen n_2 größer ist als 4.

[0034] Im Hinblick auf das Symbol Y sind jene Verbindungen erfindungsgemäß besonders bevorzugt, bei denen diese Gruppe ein Sauerstoff darstellt.

[0035] Weitere Untergruppen können dadurch definiert werden, daß Y eine Gruppe -CH₂-, ein Schwefelatom, eine Gruppe -OCH₂- oder -SCH₂- bedeutet.

[0036] Ar bedeutet vorzugsweise eine nichtsubstituierte oder substituierte Phenylgruppe, noch bevorzugter eine Phenylgruppe, die durch einen der oben genannten Substituenten einfach substituiert ist.

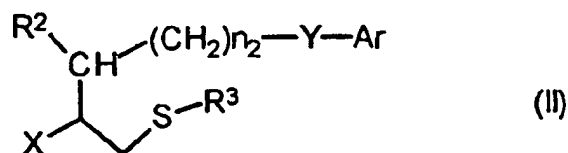
[0037] Wenn Ar eine substituierte Phenylgruppe darstellt, werden der oder die Substituenten) vorzugsweise aus Halogenatomen, Gruppen CF₃, Niedrigalkylgruppen, O(Niedrigalkyl)-gruppen und Gruppen der Formel NO₂, CN, CO₂H, OPh, OCH₂Ph, Ph und CH₂Ph ausgewählt, wobei die Halogenatome sowie die Niedrigalkylgruppen und die O(Niedrigalkyl)-gruppen besonders bevorzugt sind.

[0038] Die Verbindungen, bei denen Ar eine einfach oder mehrfach durch -OPh, -OCH₂Ph, -Ph oder -CH₂Ph substituierte Phenylgruppe darstellt, bilden eine weitere Untergruppe der Erfindung.

[0039] Weitere Unterklassen sind dadurch definiert, daß Ar eine Naphthyl-, Pyridinyl- oder Benzodioxazol-gruppe darstellt.

[0040] Bei sämtlichen oben angesprochenen Unterfamilien können die nicht präzisierten Substituenten entsprechend ihren jeweiligen allgemeinen Definitionen variieren.

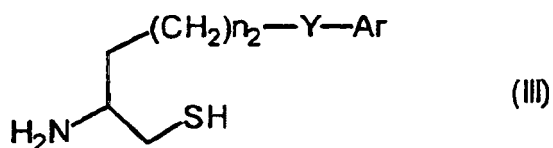
[0041] Eine Gruppe von erfindungsgemäß besonders bevorzugten Verbindungen umfaßt die Verbindungen der folgenden Formel (II):



in der X, R^2 , R^3 , Y, Ar und n_2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

[0042] Die oben für die Verbindungen der Formel (I) angegebenen Bevorzugungen treffen auch auf die Verbindungen der Formel (II) zu.

[0043] Eine weiterhin besonders bevorzugte Gruppe umfaßt die Verbindungen der nachfolgenden Formel (III):



in der Y, Ar und n_2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

[0044] Die für die Verbindungen der Formel (I) im Hinblick auf die Symbole Y und Ar angegebenen bevorzugten Ausführungsformen treffen auch auf die Verbindungen der Formel (III) zu.

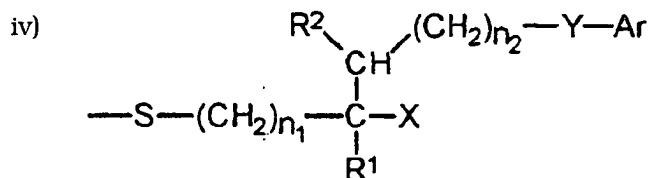
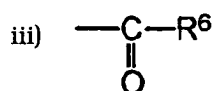
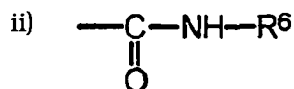
[0045] Die Verbindungen der Formeln (II) und (III), bei denen n_2 den Wert 3 besitzt, Y ein Sauerstoffatom darstellt und Ar eine nichtsubstituierte oder wie oben angegeben substituierte Phenylgruppe bedeutet, wobei gegebenenfalls R^2 eine Methylgruppe darstellt und R^3 den oben angegebenen Rest iv), sind erfindungsgemäß besonders bevorzugt.

[0046] Beispiele für erfindungsgemäße Verbindungen sind:

- (S)-2-Amino-3-phenoxy-1-propanthiol, Hydrochlorid
- (S)-2-Amino-3-benzyloxy-1-propanthiol, Hydrochlorid
- (R)-2-Amino-3-benzyloxy-1-propanthiol, Hydrochlorid
- (2S,3R)-2-Amino-3-methyl-3-benzyloxy-1-propanthiol, Hydrochlorid
- (2R,3S)-2-Amino-3-methyl-3-benzyloxy-1-propanthiol, Hydrochlorid
- (S)-2-Amino-3-benzylthio-1-propanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-7-phenyl-1-heptanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-2-methyl-6-phenoxy-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (S)-2-Amino-3-(4-benzylphenoxy)-1-propanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-4-phenyl-1-butanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-phenoxy-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-7-phenoxy-1-heptanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-7-(4-methoxyphenoxy)-1-heptanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4-methoxyphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4-methylphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(3-methylphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(3-methoxyphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4-chlorphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4-bromphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4-fluorphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(2-methoxyphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-phenylthio-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(3,4-dioxymethylenphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4-ethoxyphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4-ethylphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-5-phenyl-1-pentanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-4-phenoxy-1-butanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-phenyl-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-4-phenylthio-1-butanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(2,6-dimethylphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-4-benzylthio-1-butanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-5-phenoxy-1-pentanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(2-methylphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4-phenoxyphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4-carboxyphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4-cyanophenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- [2(R,S)-3(R,S)]-2-Amino-3-methyl-6-phenoxy-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4-phenylphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4-benzyloxyphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(2-naphthyloxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(1-naphthyloxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-8-phenoxy-1-octanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-9-phenoxy-1-nonanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(3-trifluormethylphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid

- (R,S)-2-Amino-6-(3-fluorophenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(2,4-difluorophenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(2-fluorophenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-pentafluorophenoxy-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4-nitrophenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-8-phenyl-1-octanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(3,5-dimethoxyphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4-butoxyphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4,5-dichlorophenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(2-pyridoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(3-cyanophenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-5-(4-benzylphenoxy)-1-pentanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(3-chlorophenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-7-(4-cyanophenoxy)-1-heptanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-5-(4-cyanophenoxy)-1-pentanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(3-ethylphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4-trifluormethylphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-7-(4-benzylphenoxy)-1-heptanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4-benzylphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-5-(3-ethylphenoxy)-1-pentanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-5-(4-methylphenoxy)-1-pentanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4-acetamidophenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4-iodophenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4-propoxyphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-5-(4-benzoylphenoxy)-1-pentanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-5-(4-ethoxyphenoxy)-1-pentanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-7-(4-ethoxyphenoxy)-1-heptanthiol, Hydrochlorid
- (+)-2-Amino-6-(4-ethoxyphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (–)-2-Amino-6-(4-ethoxyphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (+)-2-Amino-6-phenoxy-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (–)-2-Amino-6-phenoxy-1-hexanthiol, Hydrochlorid.

[0047] Die Verbindungen der Formeln (I) und (II), wie sie oben definiert worden sind, worin X = NH₂ bedeutet und/oder R³ von Wasserstoff verschieden ist, das heißt, die aus den folgenden Gruppen ausgewählt sind



sind bevorzugt und besonders bevorzugt, wenn R³ die oben angegebene Gruppe iv) bedeutet.

[0048] Erfindungsgemäße Beispiele hierfür sind:

- 1,1-Dithiobis(2-(R,S)-amino-6-phenoxyhexan), Dihydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-phenoxy-1-S-acetylthiohexan, Hydrobromid
- 1,1-Dithiobis(2-(+)-amino-6-phenoxyhexan), Dihydrochlorid (Isomeres A)
- 1,1-Dithiobis(2-(–)-amino-6-phenoxyhexan), Dihydrochlorid (Isomeres B)
- 1,1-Dithiobis(2-(R,S)-amino-6-(4-ethoxyphenoxy)-1-hexan), Dihydrochlorid
- 1,1-Dithiobis(2-(+)-amino-6-(4-ethoxyphenoxy)-1-hexan), Dihydrochlorid (Isomeres A)
- 1,1-Dithiobis(2-(–)-amino-6-(4-ethoxyphenoxy)-1-hexan), Dihydrochlorid (Isomeres B)
- 1,1-Dithiobis(2-(R,S)-amino-6-(4-acetamidophenoxy)-1-hexan), Dihydrochlorid

– 1,1-Dithiobis(2-(R,S)-amino-6-(4-cyanophenoxy)-1-hexan, Dihydrochlorid.

[0049] Man erhält die erfindungsgemäßen Verbindungen ausgehend von leicht zugänglichen Ausgangsmaterialien mit Hilfe eines der nachfolgend angegebenen Verfahren.

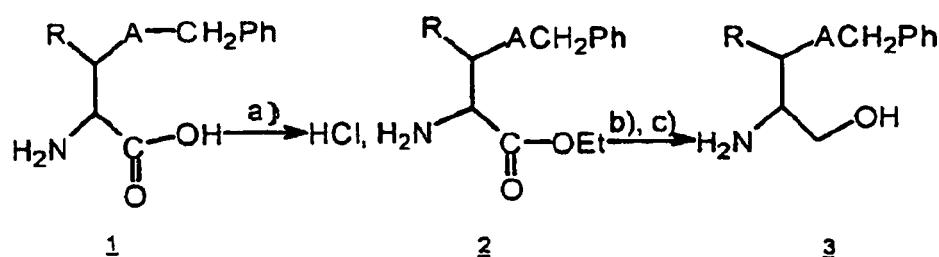
[0050] Die nachfolgend beschriebenen Reaktionsschemata erläutern die Verfahren, welche für die Herstellung der Verbindungen der Formel (I) angewandt werden können, unter Hinweis auf die Ausgangsprodukte, die Zwischenprodukte sowie die Synthesebedingungen.

[0051] Die in der vorliegenden Beschreibung verwendeten Abkürzungen besitzen die folgenden Bedeutungen:

Ac:	Acetyl
Bn:	Benzyl
DCC:	Dicyclohexylcarbodiimid
DEAD:	Azodicarbonsäurediethylester
DIAD:	Azodicarbonsäurediisopropylester
DMF:	Dimethylformamid
DPPA:	Diphenylphosphrylazid
Et:	Ethyl
EtOH:	Ethylalkohol
Et ₂ O:	Ethylether
HOBt:	Hydroxybenzotriazol
LAH:	Lithiumaluminiumhydrid
Me:	Methyl
Ms:	Methansulfonyl
n.Bu:	n-Butyl
NBu ₄ F:	Tetrabutylammoniumfluorid
NEt ₃ :	Triethylamin
n.Pr:	n-Propyl
Pd/C:	Palladium-auf-Kohlenstoff
Ph:	Phenyl
tBu:	tert.-Butyl
TFA:	Trifluoressigsäure
THF:	Tetrahydrofuran
Ts:	p-Toluolsulfonyl

[0052] Die Schemata 1 bis 3 beschreiben die Herstellung von substituierten Aminoalkoholen.

Schema 1



R = H, Me

A = O, S

a) SOCl₂, EtOH, Rückfluß

b) NEt₃, Et₂O, CHCl₃

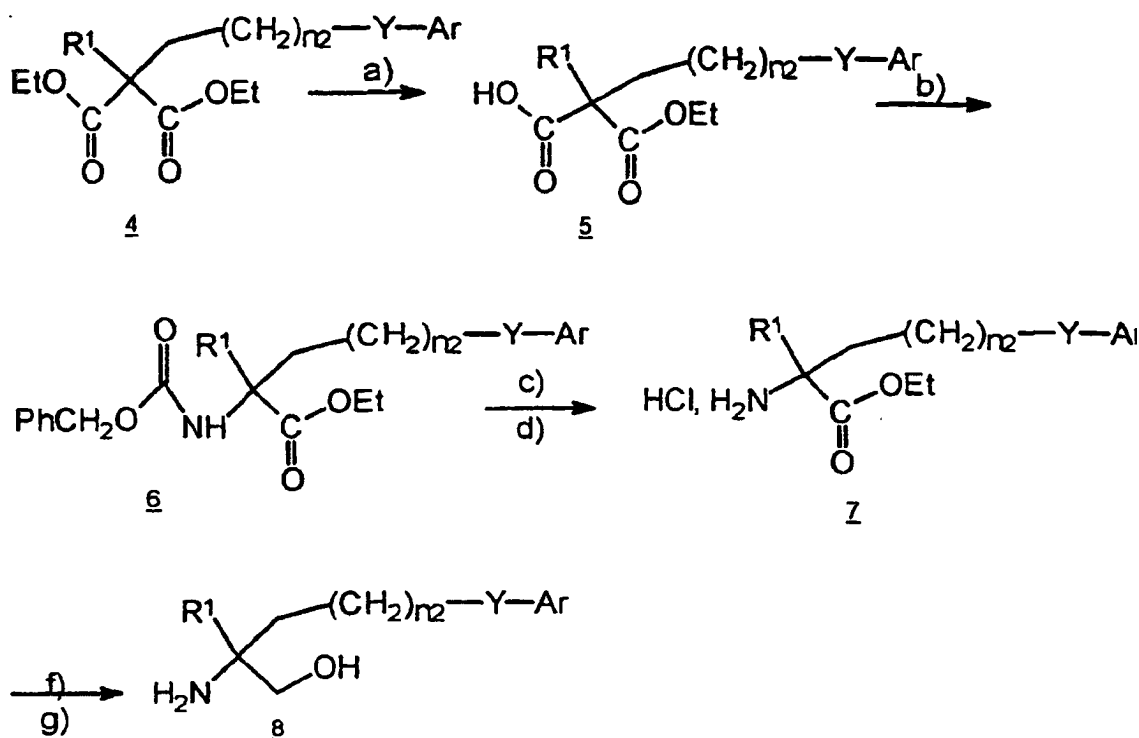
c) LAH, Et₂O

[0053] Das Schema 1 beschreibt eine Methode zur Herstellung der Verbindungen der Formel 3 ausgehend von im Handel erhältlichen Aminosäuren.

[0054] Die Verbindungen 2 können leicht durch Verestern der Aminosäure 1 in Gegenwart von Thionylchlorid und EtOH erhalten werden. Man erhält den Aminoalkohol 3 in 2 Stufen nach der Freisetzung des Amins mit

NEt₃ und anschließende Reduktion mit LAH in Et₂O bei Raumtemperatur.

Schema 2



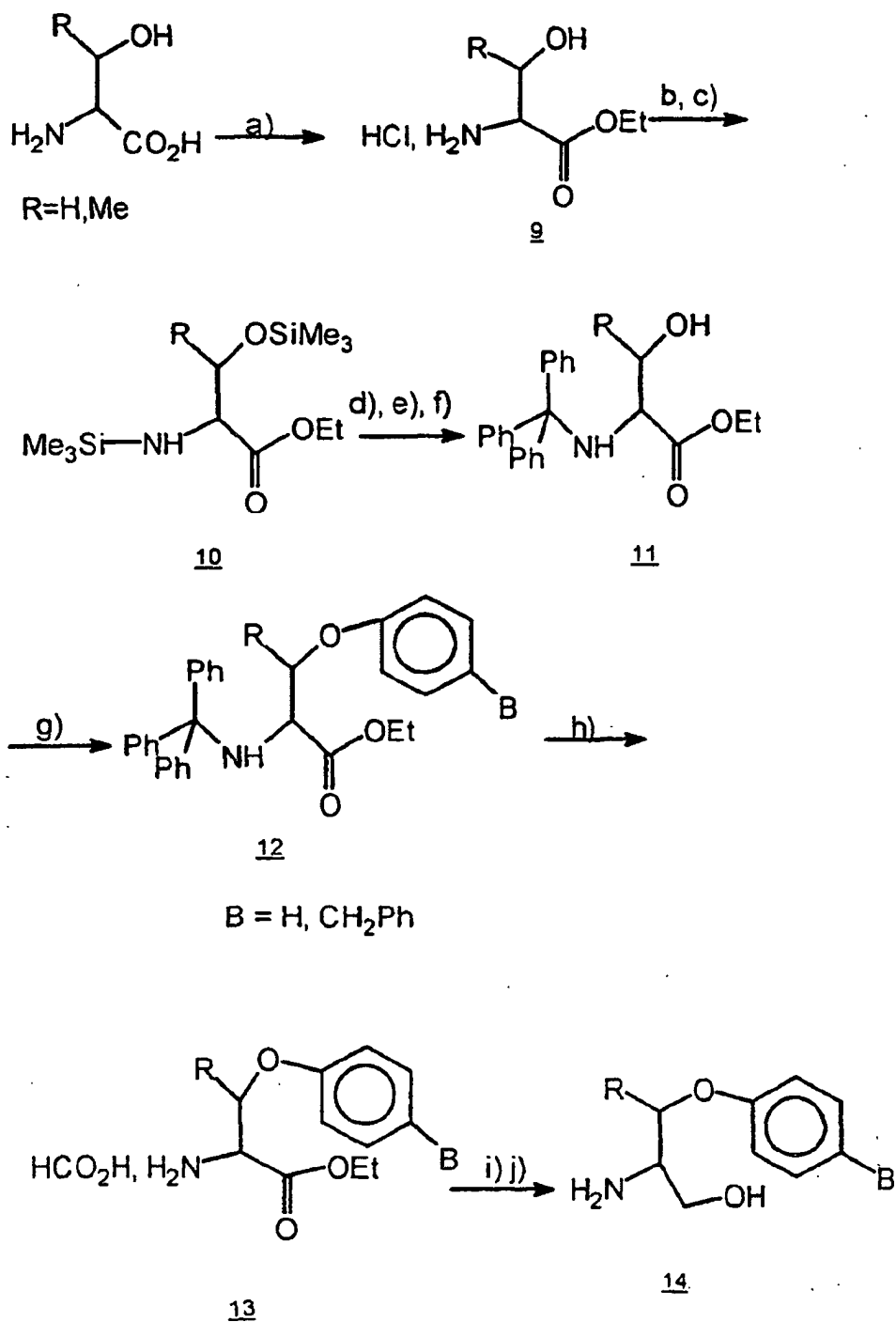
R¹, n₂, Y und Ar besitzen die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen.

- a) KOH, EtOH, 0 °C
- b) DPPA, NEt₃, Toluol, Benzylalkohol, 80 °C
- c) H₂, Pd/C, EtOH
- d) HCl 3N
- f) NEt₃, Et₂O, CHCl₃
- g) LAH, Et₂O

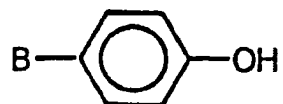
[0055] Man erhält die Malonsäureester der Formel 4 durch Alkylieren eines Malonsäureesters mit den entsprechenden Brom- oder Chlorderivaten in Gegenwart von Natriumethylat in Ethanol am Rückfluß. Eine einfache Verseifung mit Hilfe einer KOH-Lösung in EtOH führt zu den Verbindungen 5, welche man der Einwirkung einer Curtius-Reaktion in Gegenwart von DPPA, NEt₃ und Benzylalkohol in Toluol über Nacht bei 80 °C unterwirft.

[0056] Man spaltet die Benzyloxycarbonylfunktion durch katalytische Hydrierung in Ethanol mit Hilfe von Pd/C ab und erhält die Aminoester 7. Man erhält die Aminoalkohole 8 nach dem Schema 1.

Schema 3



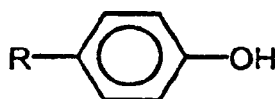
- a) SOCl_2 , EtOH, Rückfluß
 b) NEt_3 , Et_2O , CHCl_3
 c) Me_3SiCl , NEt_3
 d) MeOH
 e) $\text{Et}_3\text{N}/(\text{Ph})_3\text{CCl}$
 f) NBu_4F 1M/THF
 g) PPh_3 , DEAD oder DIAD,



h) HCO_2H

- i) wäßrige NaHCO_3
j) LAH, Et_2O

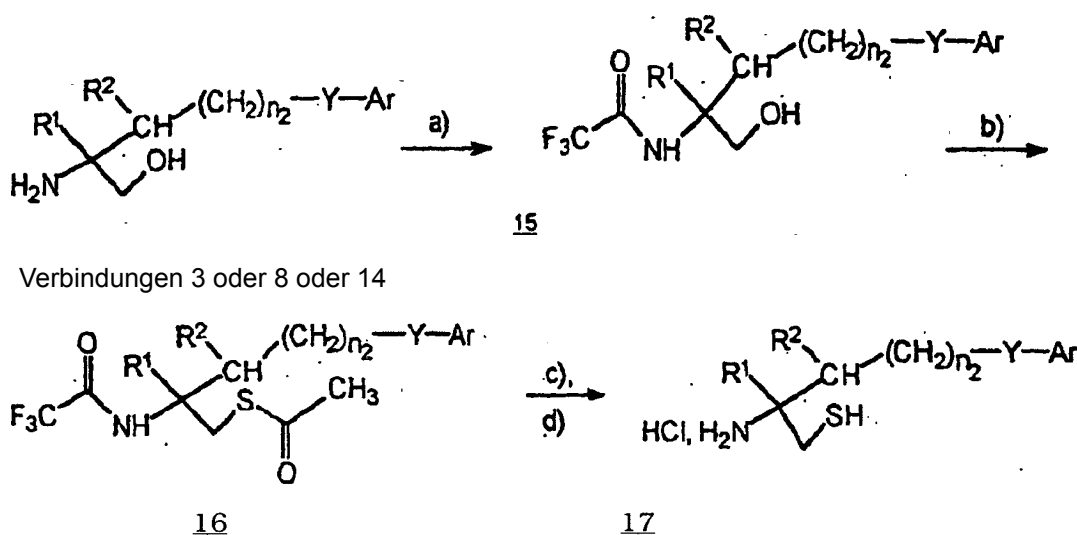
[0057] Man verestert Serin oder Threonin in Gegenwart von Thionylchlorid und EtOH. Das erhaltene Hydrochlorid des Aminoesters 9 wird mit Triethylamin und dann Trimethylsilylchlorid in Gegenwart von NEt_3 behandelt zur Bildung der Verbindung 10. Man spaltet die Gruppe der Aminofunktion mit Hilfe von wasserefreiem MeOH ab und schützt sie erneut durch Umsetzen mit Tritylchlorid. Anschließend setzt man die Hydroxyfunktion mit Hilfe von Tetrabutylammoniumfluorid frei und erhält die Verbindung 11. Man substituiert die Hydroxyfunktion der Verbindung 11 nach einer Reaktion des Mitsunobu-Typs mit einem Phenolderivat der Formel



und erhält die Verbindung 12. Man erhält die Verbindungen 14 durch Abspalten der Schutzgruppe mit Hilfe von Ameisensäure gefolgt von einer Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid.

[0058] Das Schema 4 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung der der Formel (I) entsprechenden Verbindungen 17.

Schema 4



Verbindungen 3 oder 8 oder 14

- a) Trifluoracetylhydrazid, Pyridin, 0 °C
b) PPh_3 , DEAD oder DIAD, CH_3COSH , THF
c) NaOH, EtOH, H_2O , 50 °C
d) HCl 3N

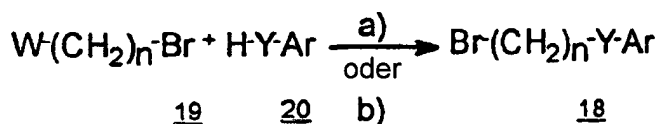
[0059] Man schützt die Aminofunktion der Verbindungen 3, 8 oder 14 mit Hilfe von Trifluoracetylhydrazid in Pyridin bei 0 °C. Anschließend unterwirft man die Verbindungen 15 einer Reaktion vom Mitsunobu-Typ in Gegenwart von PPh_3 , DEAD (oder DIAD) und Thioessigsäure unter Bildung der Verbindungen 16. Schließlich erhält man die Verbindungen 17 durch Abspalten der Schutzgruppe bei 50 °C in basischem Medium unter einer inerten Atmosphäre, gefolgt von einem Ansäuern mit einer wäßrigen Chlorwasserstoffsäurelösung.

[0060] Für die Synthese der Verbindungen 30 der Formel (I) kann man ein Verfahren anwenden, welches über die Mercaptosäure-Derivate 28 führt.

[0061] Man bereitet die Mercaptosäure-Derivate 28 ausgehend von den monosubstituierten Malonsäureestern 23, die man ausgehend von im Handel erhältlichen Halogeniden oder von Halogeniden 18 oder ausgehend von aktiviertem Alkohol 22 (Mesylat, Tosylat) erhält.

[0062] Die Schemata 5 und 6 beschreiben die Herstellung von nicht im Handel erhältlichen Halogeniden 18 und aktivierten Alkoholen 22.

Schema 5



W = Cl, Br

n variiert von 3 bis 11

Y = O, S

Ar besitzt die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen

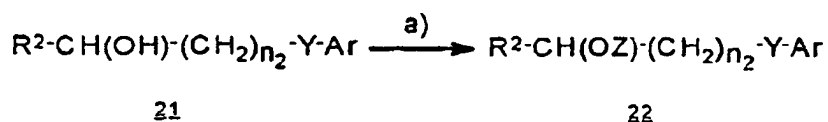
a) NaOH 9N, Rückfluß

b) K₂CO₃, DMF, Raumtemperatur

[0063] Man kann die Verbindungen 18 in zweierlei Weise erhalten: durch Behandeln in 9N Natriumhydroxid-lösung am Rückfluß in Gegenwart von THF oder durch Verwendung von pulverförmigem K₂CO₃ in DMF bei Raumtemperatur.

Schema 6

[0064] Für die Synthese der aktivierten Alkohole 22 der Formel R²-CH(OZ)-(CH₂)_{n₂}-Y-Ar (Z = Ms, Ts), worin R², n₂, Y und Ar die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen, verfährt man wie folgt:

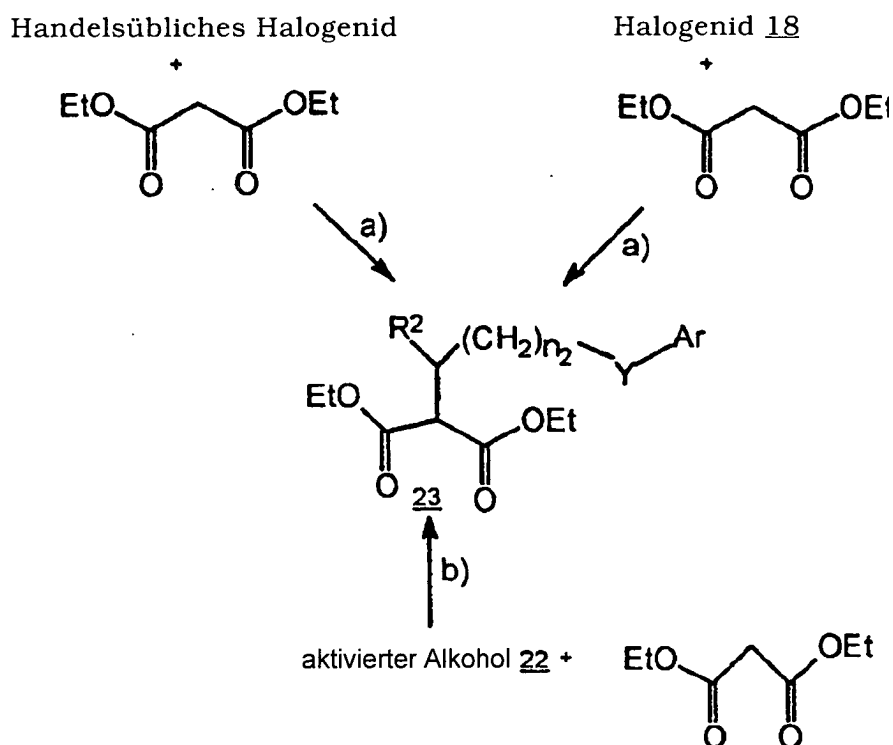


Z = Ms, Ts

a) MsCl oder TsCl, CH₂Cl₂, Raumtemperatur

[0065] Das Schema 7 beschreibt die Synthese der einfach substituierten Malonsäureester 23, die man durch Umsetzen eines im Handel erhältlichen Halogenids, eines Halogenids 18 oder eines aktivierten Alkohols 22 mit Malonsäurediethylester erhält.

Schema 7



R^2 , n_2 , Y und Ar besitzen die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen.

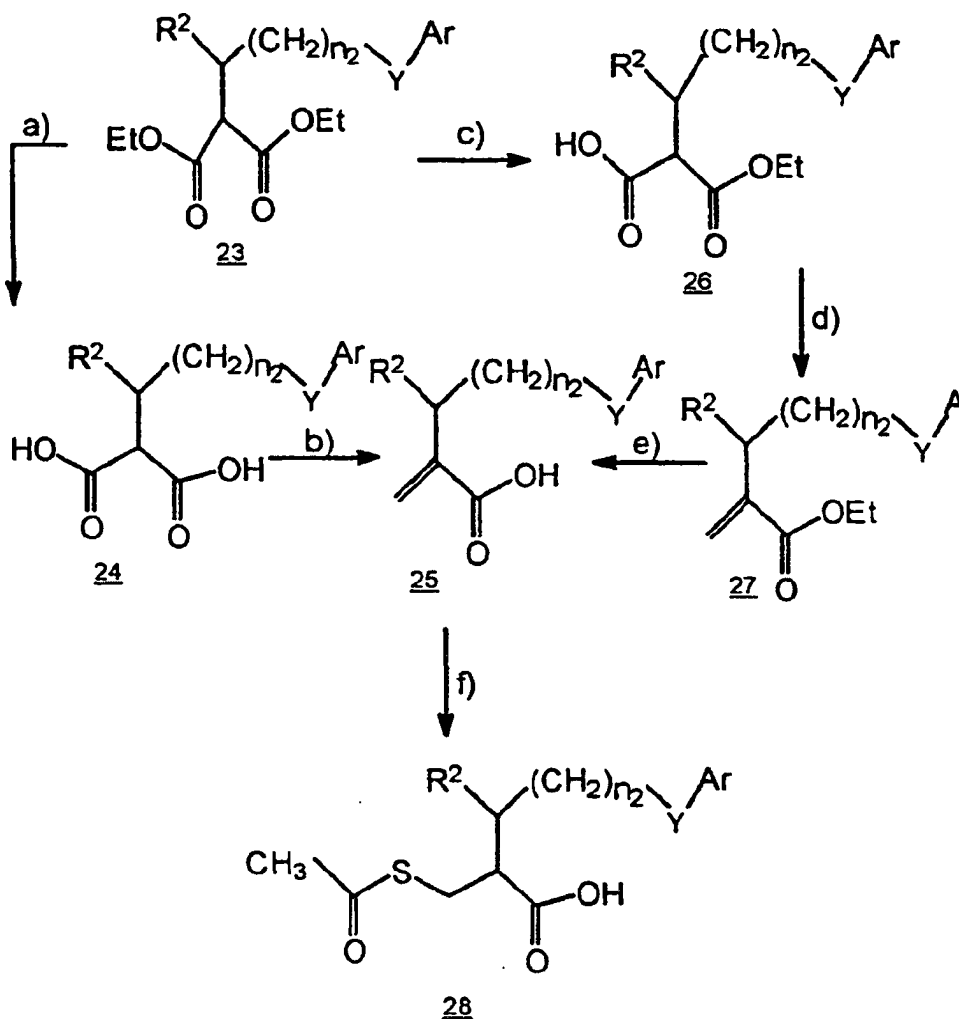
a) NaOEt 1,7 M in EtOH, Rückfluß

b) CsF, DMF, 60 °C

[0066] Man erhält die Malonsäureester 23 entweder ausgehend von handelsüblichen Halogeniden oder ausgehend von den Halogeniden 18 durch Umsetzen mit Malonsäurediethylester in Gegenwart von Natriumethylat in Ethanol am Rückfluß oder ausgehend von den aktivierten Alkoholen 22 durch Umsetzung mit Malonsäurediethylester in Gegenwart von Cäsiumfluorid in DMF bei 60 °C.

[0067] Man wandelt die Malonsäureester 23 gemäß dem Schema 8 in die Mercaptosäurederivate 28 um.

Schema 8



R^2 , n_2 , Y und Ar besitzen die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen

a) NaOH 6N, Rückfluß

b) Paraformaldehyd, $HNEt_2$, AcOEt

c) KOH, EtOH 0 °C

d) Formol 37 %, $HNEt_2$

e) NaOH 2N, Aceton, H_2O

f) CH_3COSH , 70 °C

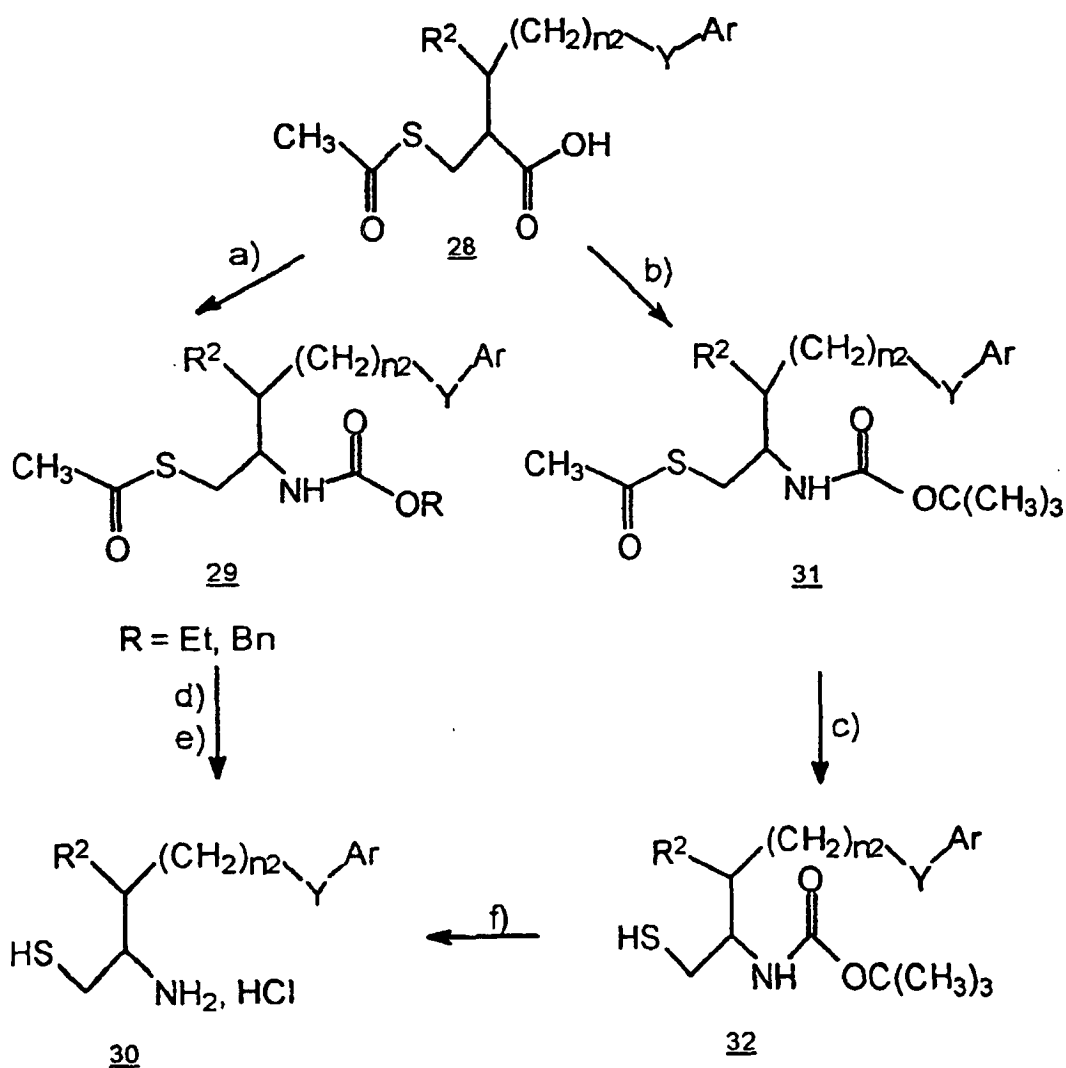
[0068] Man erhält die Acrylsäuren 25 auf zwei Wegen:

- Einen zweistufigen Weg über die Disäuren 24, die man durch Verseifen mit 6N Natriumhydroxidlösung am Rückfluß und eine Mannich-Reaktion in Gegenwart von Paraformaldehyd und Diethylamin in Ethylacetat am Rückfluß erhält;
- einen dreistufigen Weg über eine Monosäure 26, die man durch einfache Verseifung in ethanolischer Kaliumhydroxidlösung bei 0 °C, gefolgt von einer Mannich-Reaktion, welche zu dem Acrylester 27 führt, gefolgt von einer Verseifung mit 2N Natriumhydroxidlösung in einer Aceton/Wasser-Mischung.

[0069] Man erhält die Derivate 28 durch eine Michael-Addition der Thioessigsäure an die Acrylsäuren 25 bei 70 °C.

[0070] Die Derivate 28 werden gemäß dem Schema 9 in die Mercaptoaminderivate 30 umgewandelt.

Schema 9



a) DPPA, NEt_3 , Toluol, ROH, 80 °C

$\text{R} = \text{Et, Bn}$

b) DPPA, NEt_3 , tBuOH, Rückfluß

c) NaOH 2N, MeOH, inerte Atmosphäre

d) NaOH 10N, EtOH, Rückfluß, inerte Atmosphäre

e) HCl 3N

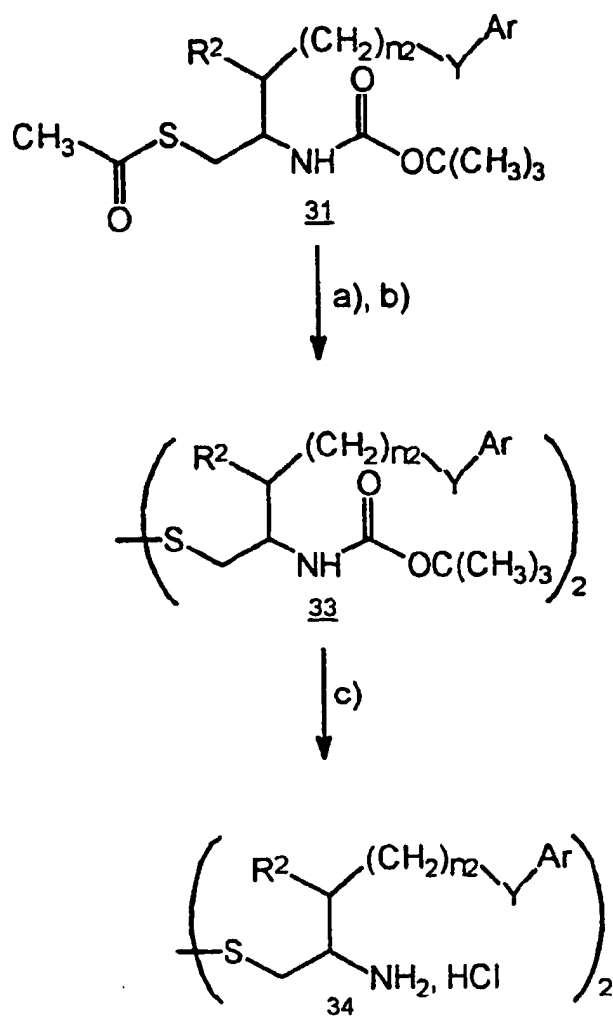
f) HCl Gas, MeOH, -10 °C

[0071] Man erhält die Aminothiole der Formel 30 auf zwei Wegen:

- Einen stufenigen Weg, welcher darin besteht, die Säuren 28 einer Curtius-Reaktion mit Hilfe von DPPA, NEt_3 in Toluol und einem Alkohol, wie Ethanol oder Benzylalkohol, über Nacht bei 80 °C zu unterwerfen. Anschließend spaltet man die Schutzgruppen der Carbonate 29 mit einer 10N Natriumhydroxidlösung in Gegenwart von Ethanol am Rückfluß während 2 Stunden unter einer inerten Atmosphäre ab. Nach dem Ansäuern mit 3N HCl erhält man die Aminothiole 30;
- einen dreistufigen Weg, bei dem die Curtius-Reaktion in tBuOH am Rückfluß durchgeführt wird zur Bildung des Carbamid-tert.-butylesters 31. Anschließend wird die Thioester-Funktion mit einer wäßrigen Natriumhydroxidlösung in Gegenwart von MeOH verseift zur Bildung der Derivate 32. Die tert.-Butoxycarbonyl-Schutzgruppe wird anschließend durch eine Lösung von gasförmigem HCl in MeOH bei -10 °C abgespalten. Man erhält in dieser Weise die Aminothiole 30.

Schema 10

[0072] Das Schema 10 verdeutlicht die Herstellung der der Formel (I) entsprechenden Disulfide 34 ausgehend von den in dem Schema 9 beschriebenen Carbonaten 31.



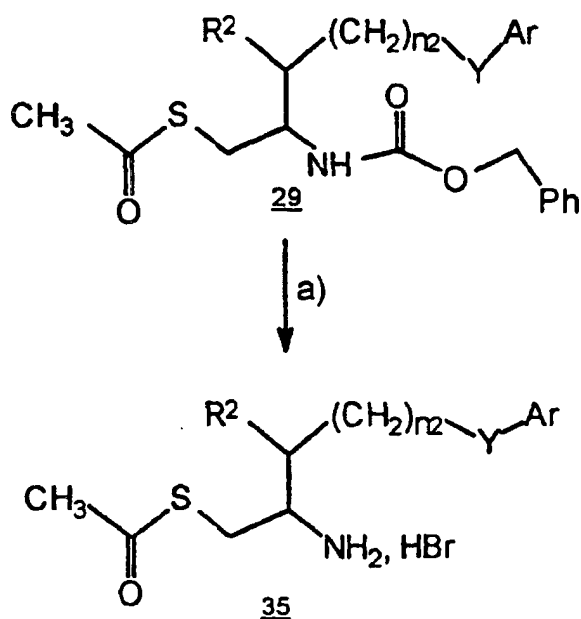
[0073] R^2 , n_2 , Y und Ar besitzen die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen

- a) NaOH 1N, EtOH
- b) I_2 , EtOH
- c) HCl Gas, MeOH, -10°C

[0074] Man unterwirft die Carbamate 31 der Einwirkung von 1N Natriumhydroxid in Ethanol und dann der Einwirkung einer 0,3 M Lösung von Iod in Ethanol zur Bildung der N-geschützten Disulfide 33. Diese tert.-Butoxycarbonyl-Schutzgruppe wird anschließend mit einer Lösung von gasförmigem HCl in MeOH bei -10°C abgespalten und man erhält in dieser Weise die Disulfide 34.

Schema 11

[0075] Das Schema 11 verdeutlicht die Herstellung der der Formel (I) entsprechenden S-Acetyl-Verbindungen 35 ausgehend von den in dem Schema 9 beschriebenen Carbamaten 29.



[0076] R^2 , n_2 , Y und Ar besitzen die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen
a) HBr 30 %/AcOH

[0077] Die Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe wird mit einer 30 %-igen Lösung von gasförmigem HBr in Essigsäure bei Raumtemperatur abgespalten und führt zu den Derivaten 35.

[0078] Die Erfinder haben gezeigt, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen (I) inhibierende Wirkungen gegenüber der LTA_4 -Hydrolase ausüben.

[0079] Sie besitzen eine interessante therapeutische Wirkung insbesondere im Hinblick auf antiinflammatorische Behandlungen.

[0080] Sie besitzen weiterhin eine interessante Antiarthritis-Wirkung.

[0081] Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen weiterhin Antipsoriasis-Wirkungen.

[0082] Schließlich haben die Erfinder gezeigt, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen einer Erhöhung der Gewebespiegel an LTB_4 , die durch Cyclooxygenase-Inhibitoren induziert wird, verhindern.

[0083] Sie sind weiterhin nützlich zur Verhinderung bestimmter sekundärer proinflammatorischer paradoxaler Nebenwirkungen der Cyclooxygenase-Inhibitoren.

[0084] Schließlich können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch auf dem Gebiet des Leberschutzes und einer antimitotischen Wirkung eingesetzt werden, da LTB_4 der endogene Ligand des Rezeptors darstellt, der eine Proliferation von Peroxisomen induziert.

[0085] Die Erfindung betrifft daher auch die Verwendung der Verbindungen der Formel (I) als Arzneimittel, welche eine inhibierende Wirkung auf die Aktivität der LTA_4 -Hydrolase ausüben, insbesondere eine antiinflammatorische oder Antiarthritis-Wirkung.

[0086] Sie betrifft weiterhin die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Antipsoriasis-Arzneimittel.

[0087] Sie betrifft weiterhin ihre Verwendung als Leberschutz- oder antimitotische Arzneimittel.

[0088] Sie betrifft weiterhin die Verwendung solcher Verbindungen als Arzneimittel zur Behandlung einer Überproduktion von LTB_4 , welche insbesondere durch Cyclooxygenase-Inhibitoren induziert wird.

[0089] Sie betrifft weiterhin die Verwendung der Verbindungen (I) für die Herstellung von Arzneimitteln zur Inhibierung der Aktivität der LTA_4 -Hydrolase.

[0090] Sie betrifft weiterhin ihre Verwendung für die Herstellung von Arzneimitteln für die oben angegebenen Behandlungen.

[0091] Die Verbindungen der Formel (I) können in einem physiologisch annehmbaren Trägermaterial oder Hilfsstoff verabreicht werden.

[0092] Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin pharmazeutische Zubereitungen, die eine therapeutisch wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Forme (I) in Kombination mit einem physiologisch annehmbaren Trägermaterial oder Hilfsstoffe enthalten.

[0093] Die erfindungsgemäßen Verbindungen (I) können auch in Kombination mit Cyclooxygenase-Inhibitoren verwendet werden.

[0094] Die Erfindung betrifft weiterhin Arzneimittel oder pharmazeutische Zubereitungen, welche eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung (I) und eine therapeutisch wirksame Menge einer Cyclooxygenase-inhibierenden Verbindung, gegebenenfalls in Kombination mit einem physiologisch annehmbaren Trägermaterial oder Hilfsstoff enthalten.

[0095] Erfindungsgemäß geeignete Cyclooxygenase-Inhibitoren sind Aspirin (Acetylsalicylsäure), Ibuprofen und Diclofenac.

[0096] Die erfindungsgemäßen Arzneimittel oder pharmazeutischen Zubereitungen können mit Vorteil auf lokalem Wege über die Haut oder okularem Wege, auf parenteralem Wege oder auf oralem Wege, welchletzterer bevorzugt ist, verabreicht werden.

[0097] Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Behandlung der Inhibierung der Aktivität der LTA₄-Hydrolase beim Menschen.

[0098] Sie betrifft weiterhin ein solches Verfahren für die oben angegebenen Behandlungen.

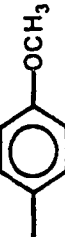
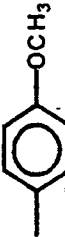
[0099] Sie betrifft weiterhin ein Verfahren zur Behandlung einer Überproduktion von LTB₄, welche insbesondere durch Cyclooxygenase-Inhibitoren verursacht ist.

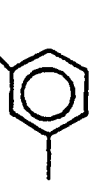
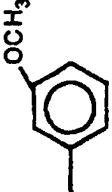
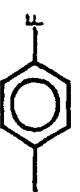
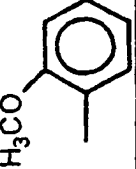
[0100] Weitere Vorteil und Einzelheiten der vorliegenden Erfindung ergeben sich aus den folgenden Beispielen der Herstellung der Verbindungen der Formel (I), die der Erläuterung dienen, sowie den nachfolgend angegebenen Ergebnissen der biologischen Untersuchung.

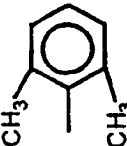
BEISPIELE

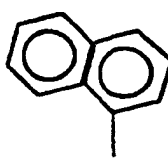
[0101] Die nachfolgende Tabelle faßt Beispiele von Verbindungen der Formel (I) zusammen:

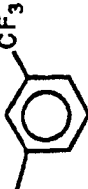
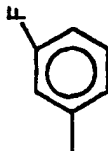
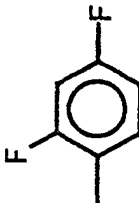
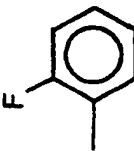
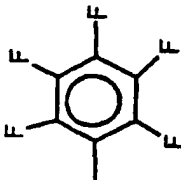
Zusammenfassende Tabelle von Beispielen von Verbindungen der Formel (I)

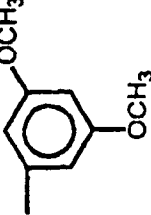
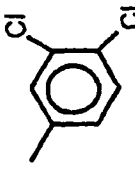
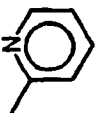
Bsp.	Konfiguration	X	R ¹	n ₁	R ²	n ₂	Y	Ar	R ³
22	(S)	-NH ₂	-H	1	-H	0	-O-	-Ph	-H
23	(S)	-NH ₂	-H	1	-H	0	-SCH ₃	-Ph	-H
24	(S)	-NH ₂	-H	1	-H	0	-OCH ₃	-Ph	-H
25	(R)	-NH ₂	-H	1	-H	0	-OCH ₃	-Ph	-H
26	(2S,3R)	-NH ₂	-H	1	-CH ₃	0	-OCH ₃	-Ph	-H
27	(2R,3S)	-NH ₂	-H	1	-CH ₃	0	-OCH ₃	-Ph	-H
28	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-CH ₃	-Ph	-H
29	(RS)	-NH ₂	-CH ₃	1	-H	3	-O-		-H
30	(S)	-NH ₂	-H	1	-H	0	-O-		-H
155	(R,S)	-NH ₂	-H	1	-H	0	-CH ₃	-Ph	-H
156	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-	-Ph	-H
157	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	4	-O-	-Ph	-H
158	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	4	-O-		-H
159	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H
160	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H

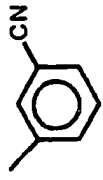
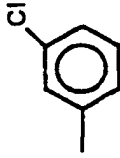
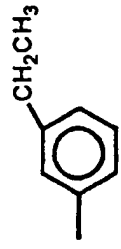
Bsp.	Konfiguration	X	R ¹	n ₁	R ²	n ₂	Y	Ar	R ³
161	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H
162	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H
163	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H
164	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H
165	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H
166	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H
167	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-S-	-Ph	-H

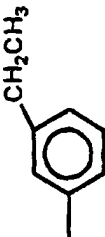
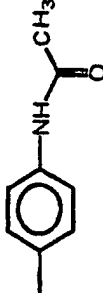
Bsp.	Konfiguration	X	R ¹	n ₁	R ²	n ₂	Y	Ar	R ³
168	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H
169	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H
170	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H
171	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	1	-CH ₂ -	-Ph	-H
172	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	1	-O-	-Ph	-H
173	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	2	-CH ₂ -	-Ph	-H
174	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	1	-S-	-Ph	-H
175	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H
176	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	1	-SCH ₂ -	-Ph	-H
177	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	2	-O-	-Ph	-H
178	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H

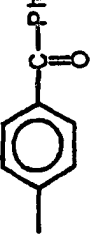
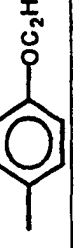
Bsp.	Configuration	X	R ¹	n ₁	R ²	n ₂	Y	Ar	R ³
179	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H
180	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H
183	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H
184	(RS)	-NH ₂	-H	1	-CH ₃	3	-O-	-Ph	-H
185	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H
186	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H
187	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H
188	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H

Bsp.	Konfiguration	X	R'	n ₁	R ²	n ₂	Y	Ar	R ³
189	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	5	-O-	-Ph	-H
190	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	6	-O-	-Ph	-H
191	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H
192	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H
193	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H
194	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H
195	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H

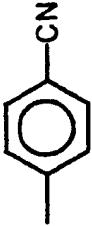
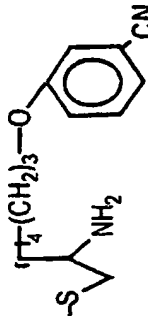
Bsp.	Configuration	X	R ¹	n ₁	R ²	n ₂	Y	Ar	R ³
196	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H
197	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	4	-CH ₂ -	-Ph	-H
198	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H
199	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H
200	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H
201	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H

Bsp.	Konfiguration	X	R ¹	n ₁	R ²	n ₂	Y	Ar	R ³
202	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H
203	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	2	-O-		-H
204	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H
205	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	4	-O-		-H
206	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	2	-O-		-H
207	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H

Bsp.	Konfiguration	X	R ¹	n ₁	R ²	n ₂	Y	Ar	R ³
208	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H
209	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	4	-O-		-H
210	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H
211	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	2	-O-		-H
212	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	2	-O-		-H
213	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H
214	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H

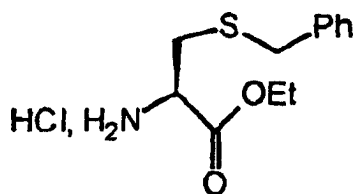
Bsp.	Konfiguration	X	R ¹	n ₁	R ²	D ₂	Y	Ar	R ³
215	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H
216	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	2	-O-		-H
217	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	2	-O-		-H
218	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	4	-O-		-H
223	(+)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H
224	(-)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		-H
225	(+)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-	-Ph	-H
226	(-)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-	-Ph	-H

Bsp.	Configuration (RS, RS)	X	R ¹	n ₁	R ²	n ₂	Y	Ar	R ³
229	(RS, RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-	-Ph	
230	(+)-Isomeres A	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-	-Ph	
231	(-)-Isomeres B								
232	(RS, RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		
233	(+)-Isomeres A								
234	(-)-Isomeres B								
235	(RS, RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		

Bsp.	Konfiguration	X	R ¹	n ₁	R ²	n ₂	Y	Ar	R ³
236	(RS, RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-		
238	(RS)	-NH ₂	-H	1	-H	3	-O-	-Ph	

[0102] In den folgenden Beispielen besitzen die für die NMR-Daten angegebenen Abkürzungen die folgenden Bedeutungen: s = Singulett, d = Doublett, t = Triplett, q = Quadruplett, m = Multipllett.

Beispiel 1



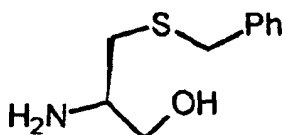
[0103] Man gibt zu einer Suspension von 5 g (23,6 mMol) (S)-S-Benzylcystein in 50 ml auf 0 °C abgekühltem EtOH 4,7 g Thionylchlorid.

[0104] Man erhitzt anschließend während 3 Stunden zum Sieden am Rückfluß, engt dann in einem Rotationsverdampfer ein und nimmt den Rückstand mit 50 ml Et₂O auf.

[0105] Man filtriert, wäscht den Niederschlag mit Et₂O und trocknet im Vakuum. Man erhält 6,37 g eines weißen Feststoffs (98 %).

[0106] Das ¹H-NMR-Spektrum bei 200 MHz steht im Einklang mit der Struktur.

Beispiel 2

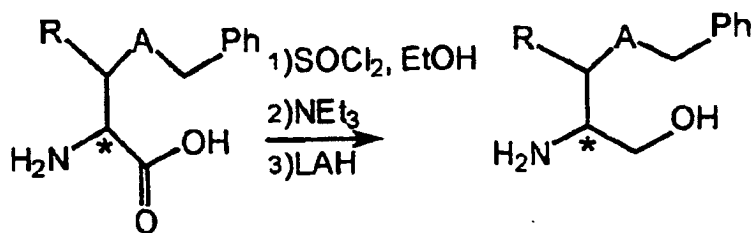


[0107] Man gibt zu einer Suspension von 5,6 g (20,25 mMol) das Produkt von Beispiel 1 bei 0 °C eine Lösung von 2,45 g (24,2 mMol) NEt₃ in 75 ml Et₂O. Man rührt während 2 Stunden bei 0 °C, filtriert und dampft das Filtrat zur Trockne ein. Man erhält 2,7 g (11,3 mMol) des freien Aminoesters, welchen man mit 7 ml wasserfreiem Et₂O aufnimmt und bei 0 °C zu einer Suspension von 0,52 g (13,7 mMol) LAH in 36 ml wasserfreiem Et₂O zugeibt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur und hydrolysiert dann nacheinander mit 0,5 ml Wasser, 0,5 ml 15 %-iger Natriumhydroxidlösung und 1,5 ml Wasser.

[0108] Man rührt während 2 Stunden bei Raumtemperatur, filtriert, spült den Niederschlag mit Et₂O und engt das Filtrat im Vakuum ein. Man erhält in dieser Weise 1,64 g (8,3 mMol) des Aminoalkohols in Form eines Öls.

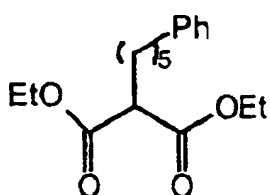
[0109] Man bereitet die Verbindungen der Beispiele 3 bis 6 mit Hilfe der gleichen Reaktionsfolge.

Tabelle 1



Bsp. Nr.	Produkt	Absolute Konfiguration *
3		(S)
4		(R)
5		(S)
6		(R)

Beispiel 7



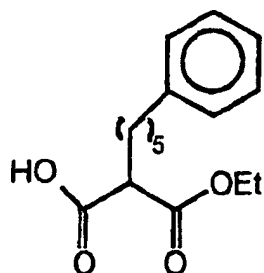
[0110] Man gibt eine Lösung von Natriumethylat, welches man ausgehend von 12 g (300 mMol) Natrium in 306 ml EtOH hergestellt hat, zu einer Mischung aus 141 g (881,15 mMol) Malonsäurediethylester und 38,4 g (210 mMol) 5-Phenyl-1-chlorpentan. Man erhitzt während 4 Stunden zum Sieden am Rückfluß.

[0111] Man engt im Vakuum ein, nimmt den Rückstand mit Wasser auf und extrahiert mit Et₂O.

[0112] Man wäscht die Etherphase 3-mal mit Wasser, trocknet über MgSO₄, filtriert und engt ein. Man entfernt den überschüssigen Malonsäurediethylester durch Destillation im Vakuum.

[0113] Man erhält 57,2 g (Ausbeute 98 %) eines gelben Öls.

Beispiel 8

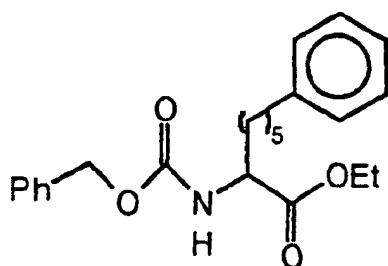


[0114] Man gibt zu einer Lösung von 12,25 g (40 mMol) des Diesters von Beispiel 7 in 21 ml EtOH bei 0 °C eine Lösung von 2,7 g (40,9 mMol) Kaliumhydroxid in 58 ml EtOH.

[0115] Man rührt über Nacht bei 0 °C.

[0116] Man engt die Medien anschließend ein, nimmt den Rückstand mit 100 ml Wasser auf und wäscht mit Et₂O (2-mal 30 ml). Man kühlt die wäßrige Phase ab und säuert mit einer konzentrierten Chlorwasserstoffsäurelösung an. Man extrahiert die wäßrige Phase mit Ether (2-mal 40 ml), vereinigt die Etherphasen, trocknet sie über MgSO₄, filtriert und engt ein. Man erhält in dieser Weise 9,8 g (Ausbeute 88 %) eines stark viskosen gelben Öls.

Beispiel 9

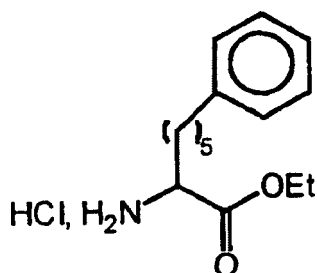


[0117] Man gibt zu einer Lösung von 9,8 g der Monosäure des Beispiels 8 in 36 ml Toluol tropfenweise 10,34 g (37,53 mMol) DPPA und dann 3,77 g (37,32 mMol) NEt₃. Man erhitzt während 1 Stunde auf 80 °C, bringt auf Raumtemperatur und gibt 4,75 g (43,98 mMol) Benzylalkohol zu und erhitzt über Nacht auf 80 °C. Man wäscht die Toluolphase nacheinander mit Wasser (1-mal 10 ml), mit einer wäßrigen gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung (1-mal 10 ml) und Wasser (1-mal 5 ml). Man trocknet die organische Phase über MgSO₄, filtriert und engt im Vakuum ein.

[0118] Man erhält in dieser Weise 13,1 g des rohen Produkts.

[0119] Man reinigt dieses durch Blitzchromatographie über Siliciumdioxid mit einer Ethylether/Petrolether-Mischung (3/7) als Elutionsmittel. Man erhält 8,1 g des Carbamats (21 mMol; Ausbeute = 61 %).

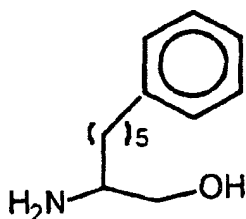
Beispiel 10



[0120] Man löst 8,1 g (21 mMol) des Carbamats von Beispiel 9 in 60 ml EtOH, gibt anschließend 200 mg 10 % Pd/C zu und hydriert bei einem Druck von etwa 1 bar über Nacht bei Raumtemperatur. Man filtriert die Suspension über Celit und dampft zur Trockne ein. Man nimmt den öligen Rückstand mit einer wäßrigen konzen-

trierte HCl-Lösung auf, wäscht die saure wäßrige Phase mit Et₂O (2-mal 20 ml), dampft die wäßrige Phase zur Trockne ein und trocknet den Rückstand im Vakuum über P₂O₅ bis zur Gewichtskonstanz. Man erhält in dieser Weise 5,4 g (Ausbeute 90 %) eines weißen Feststoffs.

Beispiel 11

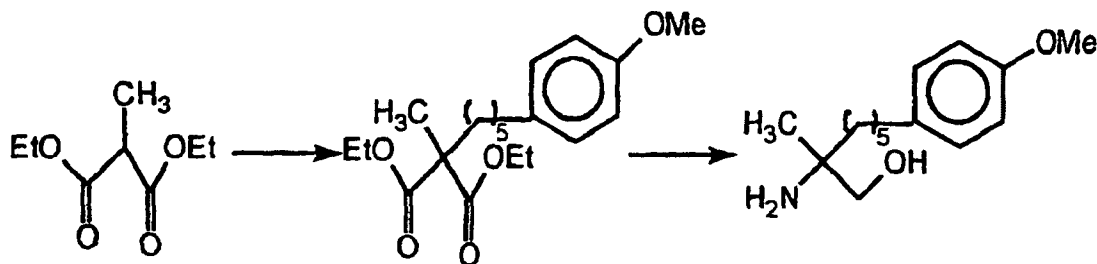


[0121] Man reduziert das Produkt von Beispiel 10 nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren zu dem Aminoalkohol 11. Ausbeute = 84 %.

Beispiel 12

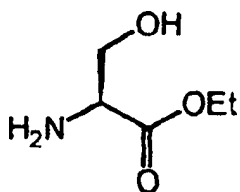
[0122] Man bereitet die Verbindung des Beispiels 12 in gleicher Weise wie in Beispiel 11 beschrieben.

Tabelle 2



Bsp. Nr.	Ausgangsprodukt	Hergestellter Aminoalkohol
12	 Bsp. 31	

Beispiel 13

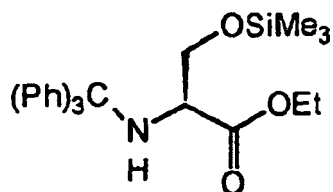


[0123] Man kühlt eine Lösung von 16,9 g (100 mMol) des nach dem in Beispiel 1, jedoch ausgehend von Serin, beschriebenen Verfahren erhaltenen Serinsäureethylester, Hydrochlorids in 150 ml Chloroform auf 0 – 5 °C ab, gibt 500 ml Et₂O und 10,2 g (100 mMol) Triethylamin zu.

[0124] Man rührt während 2 Stunden bei 0 °C, filtriert und dampft zur Trockne ein.

[0125] Man erhält 11,98 g eines farblosen Öls (90 %).

Beispiel 4



[0126] Man löst die 11,98 g (90 mMol) des Produkts von Beispiel 13 in 155 ml CH_2Cl_2 und gibt unter einer inerten Atmosphäre 22,78 g (209,68 mMol) Trimethylsilylchlorid zu.

[0127] Man erhitzt während 20 Minuten zum Sieden am Rückfluß, bringt dann auf Raumtemperatur, gibt 21,2 g (209,90 mMol) Triethylamin in 60 ml CH_2Cl_2 zu und erhitzt dann während 45 Minuten zum Sieden am Rückfluß.

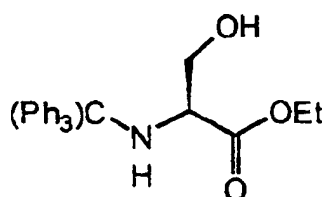
[0128] Man kühlt anschließend auf 0 °C und gibt eine Lösung von 5,4 ml (135 mMol) wasserfreies Methanol in 22 ml CH_2Cl_2 zu. Man läßt die Temperatur auf Raumtemperatur ansteigen und gibt nacheinander 9,1 g (90 mMol) NEt_3 und 25 g (90 mMol) Tritylchlorid zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur.

[0129] Man engt im Vakuum ein, nimmt mit 200 ml Et_2O auf und wäscht mit Wasser (einmal 30 ml).

[0130] Man trocknet über MgSO_4 , filtriert und engt im Vakuum ein.

[0131] Man erhält 38,8 g der gewünschten Verbindung.

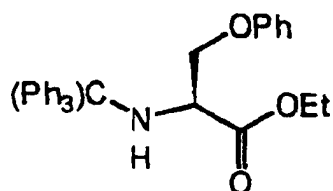
Beispiel 15



[0132] Man gibt zu einer Lösung von 38,8 g des Produkts von Beispiel 14 in 53 ml THF bei Raumtemperatur 50 ml einer einmolaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid (NBu_4F) in THF und rührt während 10 Minuten bei Raumtemperatur. [0141] Anschließend gibt man 500 ml Et_2O zu und wäscht die organische Phase nacheinander mit einer wäßrigen gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung (2-mal 60 ml) und dann mit einer wäßrigen gesättigten Natriumthiosulfatlösung (2-mal 60 ml). Man trocknet die organische Phase über MgSO_4 , filtriert und engt im Vakuum ein. Man reinigt den erhaltenen öligen Rückstand durch Blitzchromatographie unter Verwendung einer Petrolether/ Et_2O -Mischung (1/1) und von Et_2O als Elutionsmittel.

[0133] Man erhält 29,31 g (78 mMol) der gewünschten Verbindung.

Beispiel 16

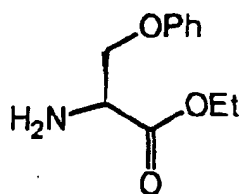


[0134] Man gibt zu einer Lösung von 19,85 g (52,59 mMol) des Aminoesters von Beispiel 15 in 300 ml Toluol nacheinander 14,75 g (56,23 mMol) Triphenylphosphin und 7,2 g (76,5 mMol) Phenol. Man rührt das Reaktionsmedium heftig während 5 Minuten und gibt dann 11,37 g (56,2 mMol) Azodicarbonsäurediisopropylester zu.

[0135] Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur, filtriert das Reaktionsmedium und dampft zur Trockne ein. Man reinigt den öligen Rückstand durch Blitzchromatographie unter Verwendung einer Ether/Petrolether-Mi-

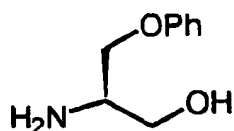
schung (5/95) als Elutionsmittel und erhält in dieser Weise 15,43 g (34 mMol) des gewünschten Verbindung.

Beispiel 17



[0136] Man rührt 7,6 g (16,7 mMol) des Aminoesters von Beispiel 16 heftig während 5 Stunden bei Raumtemperatur in Gegenwart von 104 ml Ameisensäure. Anschließend dampft man das Reaktionsmedium zur Trockne ein und erhält einen weißen Feststoff, den man mit 100 ml Wasser aufnimmt. Man wäscht die wäßrige Phase mit Et₂O (3-mal 20 ml) und stellt dann mit Natriumhydrogencarbonat alkalisch. Man extrahiert die wäßrige basische Phase anschließend mit Ethylacetat (3-mal 20 ml), trocknet die organische Phase über MgSO₄, filtriert, engt im Vakuum ein und erhält 2,1 g (10,1 mMol) der gewünschten Verbindung.

Beispiel 18

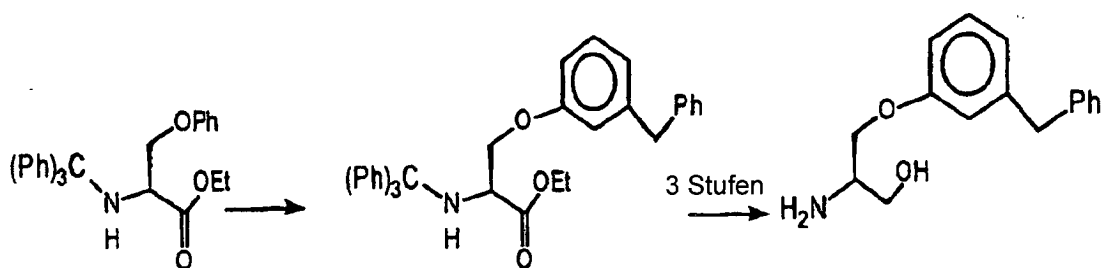


[0137] Man nimmt die 2,1 g (10,1 mMol) des Aminoesters von Beispiel 17 mit 4 ml wasserfreiem Et₂O auf und gibt bei 0 °C zu einer Suspension von 0,46 g (12,1 mMol) LAH in 30 ml wasserfreiem Et₂O. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur und hydrolysiert nacheinander mit 0,3 ml Wasser, 0,3 ml 15 %-iger Natriumhydroxidlösung und 0,9 ml Wasser. Man rührt während 2 Stunden bei Raumtemperatur, filtriert, spült den Niederschlag mit Et₂O und engt das Filtrat im Vakuum ein. Man erhält in dieser Weise 1,35 g (8,1 mMol) des Aminoalkohols in Form eines Öls.

Beispiel 19

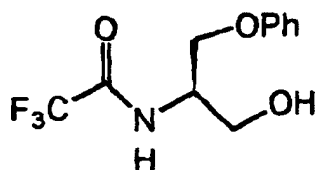
[0138] Man bereitet die Verbindung des Beispiels 19 in gleicher Weise wie in Beispiel 18 beschrieben.

Tabelle 3



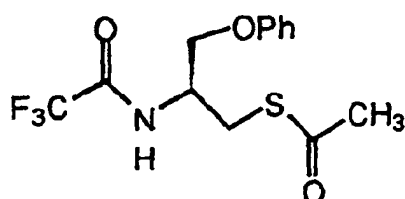
Bsp. Nr.	Ausgangssphenol	Hergestellter Aminoalkohol
19		

Beispiel 20



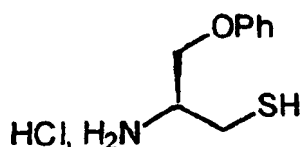
[0139] Man gibt zu einer Lösung von 2,65 g (15,85 mMol) des Aminoalkohols 18 in 10 ml Pyridin bei 0 °C 2,6 g (15,85 mMol) Trifluoracetylimidazol. Nach dem Rühren während 30 Minuten bei 0 °C säuert man das Reaktionsmedium mit 10 %-iger wäßriger Phosphonsäure an und extrahiert die wäßrige Phase mit Et₂O (2-mal 15 ml). Man wäscht die vereinigten Etherphasen mit 10 %-iger H₃PO₄ (1-mal 10 ml) und trocknet dann über MgSO₄. Man filtriert, engt im Vakuum ein und reinigt das rohe Produkt blitzchromatographisch unter Verwendung einer Et₂O/Petrolether-Mischung (1/1) als Elutionsmittel. Man erhält in dieser Weise 2,31 g (8,77 mMol) des erwarteten Produkts.

Beispiel 21



[0140] Man gibt zu 3,45 g (13,15 mMol) Triphenylphosphin in Lösung in 32 ml THF bei 0 °C 2,3 g (13,2 mMol) DEAD. Man rührt während 30 Minuten bei 0 °C (bis zum Auftreten eines weißen Niederschlags). Dann gibt man bei dieser Temperatur eine Lösung von 1 g (13,14 mMol) Thioessigsäure und 2,31 g (8,77 mMol) des in Beispiel 20 erhaltenen Alkohols in 16 ml THF zu. Man rührt während 2 Stunden bei 0 °C und läßt dann das Reaktionsmedium sich auf Raumtemperatur erwärmen. Nach dem Rühren über Nacht dampft man zur Trockne ein, nimmt den Rückstand mit 100 ml Et₂O auf und wäscht die organische Phase anschließend mit einer wäßrigen gesättigten NaHCO₃-Lösung (3-mal 15 ml). Man trocknet die Etherphase über MgSO₄, filtriert und engt im Vakuum ein. Man nimmt den Rückstand mit 60 ml einer AcOEt/Petrolether-Mischung (1/1) auf und rührt während 1 Stunde bei 0 °C. Man filtriert, dampft das Filtrat im Vakuum ein und erhält 4,92 g des rohen Produkts, welches blitzchromatographisch unter Verwendung einer Ether/Petrolether-Mischung (2/8) als Elutionsmittel gereinigt wird. Man gewinnt in dieser Weise 1,6 g (4,95 mMol) des erwarteten Produkts.

Beispiel 22



[0141] Man gibt zu 1,6 g (4,95 mMol) des in Beispiel 21 erhaltenen Produkts unter Argon 35 ml einer 2N Natriumhydroxidlösung (Wasser/Ethanol 1/1). Man erhitzt das Reaktionsmedium während 2 Stunden auf 50 °C, bringt auf Raumtemperatur und entfernt den EtOH im Vakuum. Man kühlt das Reaktionsmedium auf 5 °C ab und säuert unter Argon mit Hilfe von 6N HCl an. Man wäscht die saure wäßrige Phase mit Et₂O (2-mal 10 ml) und engt im Vakuum ein. Man extrahiert den festen Rückstand mit Chloroform am Rückfluß. Nach der Filtration dampft man die Chloroformphasen zur Trockne ein und erhält einen weißen Feststoff, den man durch Verreiben in 10 ml wasserfreiem Et₂O reinigt. Nach dem Filtrieren trocknet man den Feststoff im Exsikkator über P₂O₅.

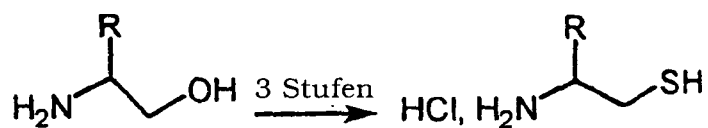
[0142] Man erhält 0,73 g (3,3 mMol) des Aminothio-Hydrochlorids.

¹H-NMR (200 MHz, D₂O) : 7,35 bis 7,15 (m, 2H); 7,0 bis 6,8 (m, 3H); 4,60 (s, 4H); 4,3 bis 4,0 (m, 2H); 3,75 bis 3,55 (m, 1H); 3,0 bis 2,7 (m, 2H).

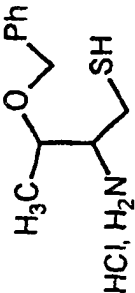
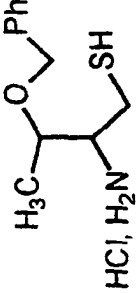
F = 150 °C

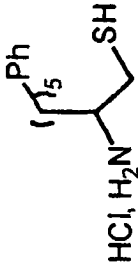
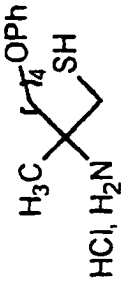
[0143] Man bereitet die Verbindungen der Beispiele 23 bis 30 ausgehend von den entsprechenden Aminoalkoholen nach der gleichen Reaktionsweise, wie sie in Beispiel 22 beschrieben ist.

Tabelle 4



Bsp. Nr. (Konf.)	Verbindung	Ausgangsprodukt	Analysen
23 (S)	 HCl, H ₂ N	Bsp. 2	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,45 (m, 3H) ; 7,4 – 7,1 (m, 5H) ; 3,65 (s, 2H) ; 3,5 – 3,3 (m, 1H) ; 3,05 – 2,65 (m, 4H) ; 0,95 (t, 1H, J = 7,4 Hz)
24 (S)	 HCl, H ₂ N	Bsp. 3	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,45 (m, 3H) ; 7,4 – 7,15 (m, 5H) ; 4,65 – 4,45 (m, 2H) ; 3,8 – 3,65 (m, 2H) ; 3,6 – 3,4 (m, 1H) ; 3,05 – 2,7 (m, 2H) ; 1,9 (t, 1H, J = 7,4 Hz)
25 (R)	 HCl, H ₂ N	Bsp. 4	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,45 (m, 3H) ; 7,4 – 7,15 (m, 5H) ; 4,65 – 4,45 (m, 2H) ; 3,8 – 3,65 (m, 2H) ; 3,6 – 3,4 (m, 1H) ; 3,05 – 2,7 (m, 2H) ; 1,9 (t, 1H, J = 7,4 Hz)

Bsp. Nr. (Konf.)	Verbindung	Ausgangsprodukt	Analysen
26 (2S, 3R)	 HCl, H₂N	Bsp. 5	¹ H-NMR (200 MHz, D ₂ O) : 7,25 (s, 5H) ; 4,6 (s, 4H) ; 4,55 u. 4,35 (AB, 2H, Japp. = 7,5 Hz) ; 3,8 – 3,6 (m, 1H) ; 3,25 – 3,1 (m, 1H) ; 2,9 – 2,55 (m, 2H) ; 1,1 (d, 3H, J = 6,7 Hz). [α] _D = -32,7° (c = 1,17, MeOH, 26°C)
27 (2S, 3R)	 HCl, H₂N	Bsp. 6	¹ H-NMR (200 MHz, D ₂ O) : 7,25 (s, 5H) ; 4,6 (s, 4H) ; 4,55 u. 4,35 (AB, 2H, Japp. = 7,5 Hz) ; 3,8 – 3,6 (m, 1H) ; 3,25 – 3,1 (m, 1H) ; 2,9 – 2,55 (m, 2H) ; 1,1 (d, 3H, J = 6,7 Hz). [α] _D = +33,2° (c = 1,26, MeOH, 26°C)

Bsp. Nr. (Konf.)	Verbindung	Ausgangsprodukt	Analysen
28 (RS)	 HCl, H₂N	Bsp. 11	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,4 (m, 3H) ; 7,35 – 7,05 (m, 5H) ; 3,45 – 3,2 (m, 1H) ; 3,0 – 2,7 (m, 2H) ; 2,55 (t, 2H, J = 7,3 Hz) ; 1,95 (t, 1H, J = 7,4 Hz) ; 1,9 – 1,2 (m, 8H) ¹³ C-NMR (50 MHz, D ₂ O) : 145,6 ; 131,2 ; 131,1 ; 128,4 ; 55,6 ; 37,9 ; 33,4 ; 30,9 ; 28,5 ; 27,1
29 (RS)	 HCl, H₂N	Bsp. 12	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,45 (breites s, 3H) ; 7,3 – 7,15 (m, 3H) ; 7,0 – 6,75 (m, 2H) ; 3,9 (t, 2H, J = 6,7 Hz) ; 2,95 – 3,7 (m, 2H) ; 2,0 – 1,65 (m, 5H) ; 1,65 – 1,3 (m, 2H) ; 1,45 (s, 3H)

Bsp. Nr. (Konf.)	Verbindung	Ausgangsprodukt	Analysen
30 (S)	 HCl, H ₂ N	Bsp. 19	¹ H-NMR (200 MHz, DMSO) : 8,6 (breites s, 3H); 7,35 – 7,05 (m, 2H) ; 7,0 – 6,8 (m, 2H) ; 4,15 (t, 2H, J = 6,7 Hz) ; 3,85 (s, 2H) ; 3,6 – 3,4 (m, 1H) ; 3,15 (t, 1H, J = 7,4 Hz) ; 3,0 – 2,75 (m, 2H)

Beispiel 31 (Methode a)



[0144] Man beschickt einen Kolben mit 17,41 g (185,25 mMol) Phenol, 14,5 ml THF und 62 ml 0N NaOH.

[0145] Man gibt dann tropfenweise 40 g (185,25 mMol) 1,4-Dibrombutan zu.

[0146] Man rührt und erhitzt während 45 Minuten zum Sieden am Rückfluß.

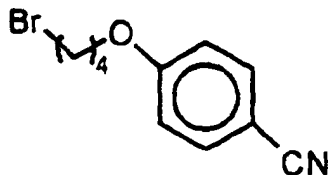
[0147] Nach dem Abkühlen verdünnt man mit 50 ml Wasser und extrahiert mit 100 ml Et₂O. Man wäscht die organische Phase mit 30 ml Wasser, trocknet über MgSO₄, filtriert und engt ein.

[0148] Man destilliert den öligen Rückstand an einem Radial-Schieberpumpenvakuum.

[0149] Man gewinnt die Fraktion, die bei 80–105 °C/1 mmHg destilliert.

[0150] Man erhält 15,96 g (37 %) eines farblosen Öls.

Beispiel 32 (Methode b)



[0151] Man beschickt einen Kolben nacheinander mit 5 g (41,97 mMol) 4-Cyanophenol, 45,3 g (209,87 mMol) 1,4-Dibrombutan, 28,96 g (209,85 mMol) pulverförmiges Kaliumcarbonat und 50 ml wasserfreiem DMF.

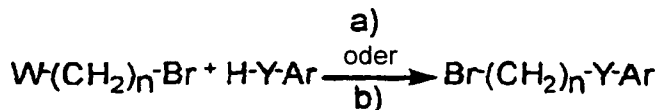
[0152] Man rührt während 20 Stunden bei Raumtemperatur.

[0153] Man filtriert und nimmt das Filtrat mit 300 ml Ethylacetat auf.

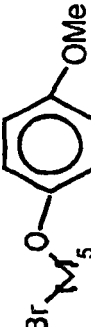
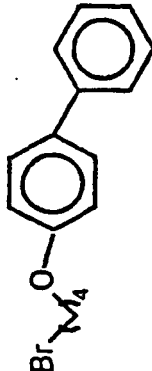
[0154] Man wäscht die organische Phase mit einer wäßrigen gesättigten NaCl-Lösung (3-mal 100 ml), trocknet über MgSO_4 , filtriert und engt ein. Man erhält 54,4 g eines Öls, welches man im Radial-Schieberpumpenvakuum destilliert. Man gewinnt die Fraktion, die bei 100–110 °C/1 mmHg destilliert.

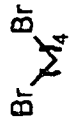
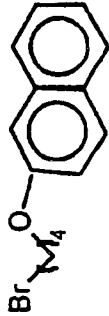
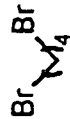
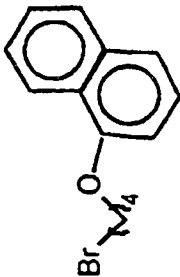
[0155] Man erhält 9,6 g (90 %) eines farblosen Öls.

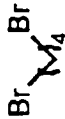
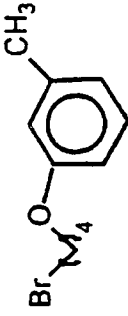
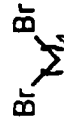
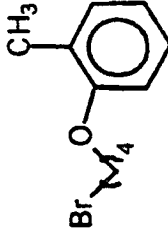
[0156] Man stellt die Verbindungen der Beispiele 33 bis 81 nach einer der oben beschriebenen Methoden (a oder b) her.

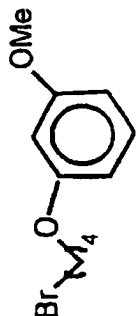
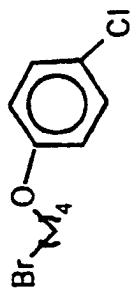
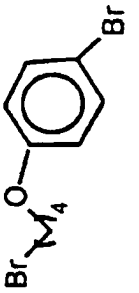
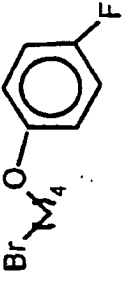


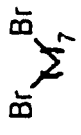
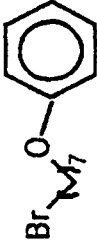
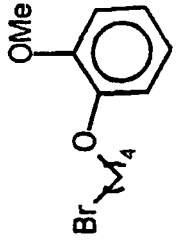
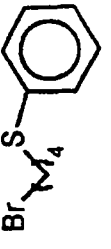
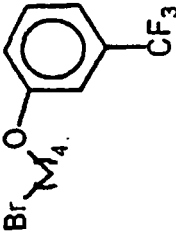
[0157] W = Cl, Br; n variiert von 3 bis 11; Y = O, S; Ar besitzt die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen.

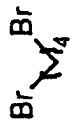
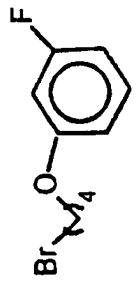
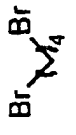
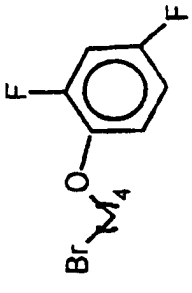
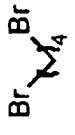
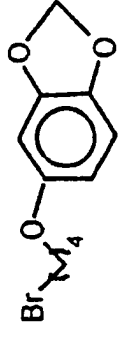
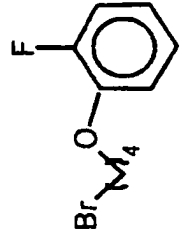
Bsp. Nr.	Ausgangsprodukt	Methode	Endprodukt
33		a	
34		a	
35		a	
36		a	

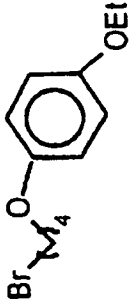
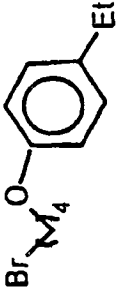
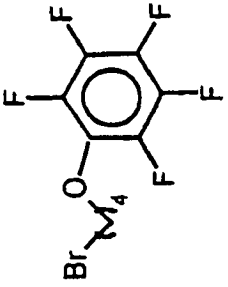
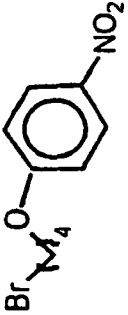
Bsp. Nr.	Ausgangsprodukt	Methode	Endprodukt
37		a	
38		a	
39		b	

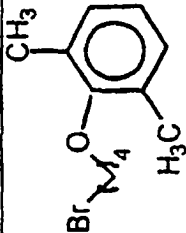
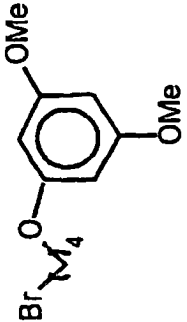
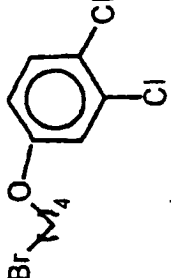
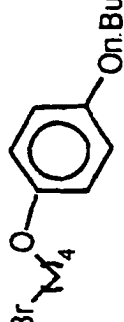
Bsp. Nr.	Ausgangsprodukt	Methode	Endprodukt
40		a	
41		a	
42		a	
43		a	
44		a	

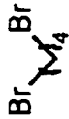
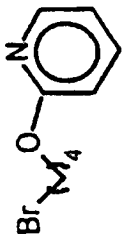
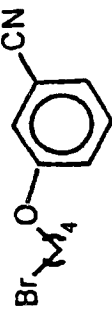
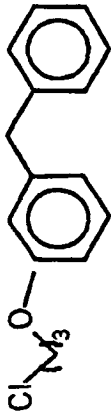
Bsp. Nr.	Ausgangsprodukt	Methode	Endprodukt
45		a	
46		a	
47		a	
48		a	

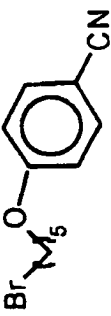
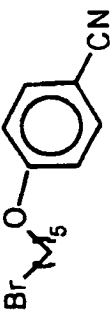
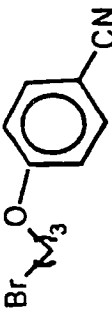
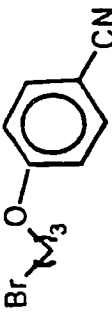
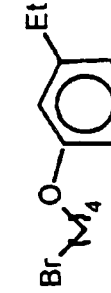
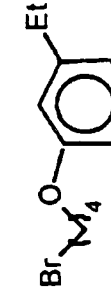
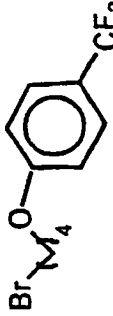
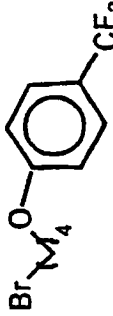
Bsp. Nr.	Ausgangsprodukt	Methode	Endprodukt
49		a	
50		a	
51		a	
52		a	

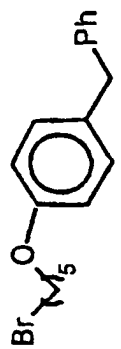
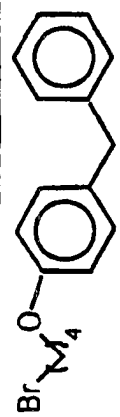
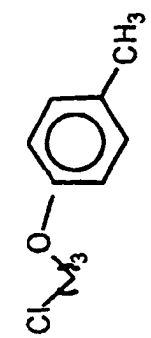
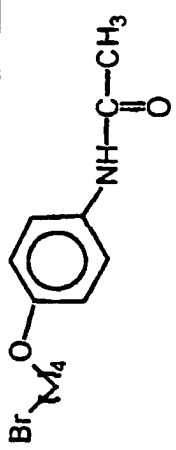
Bsp. Nr.	Ausgangsprodukt	Methode	Endprodukt
53		a	
54		a	
55		a	
56		b	

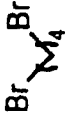
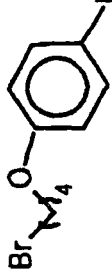
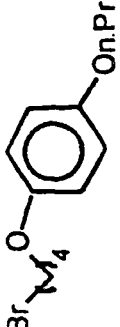
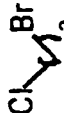
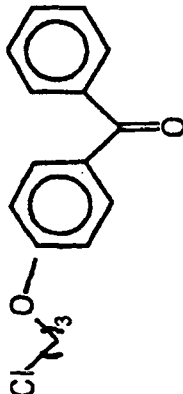
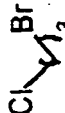
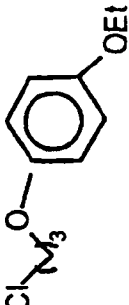
Bsp. Nr.	Ausgangsprodukt	Methode	Endprodukt
57		b	
58		b	
59		b	
60		b	

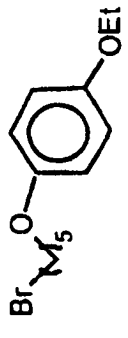
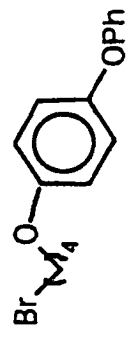
Bsp. Nr.	Ausgangsprodukt	Methode	Endprodukt
61		b	
62		b	
63		a	
64		a	

Bsp. Nr.	Ausgangsprodukt	Methode	Endprodukt
65		b	
66		b	
67		b	
68		a	

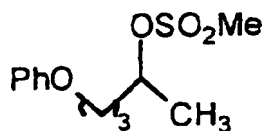
Bsp. Nr.	Ausgangsprodukt	Methode	Endprodukt
69		b	
70		b	
71		b	
72		b	

Bsp. Nr.	Ausgangsprodukt	Methode	Endprodukt
73		b	
74		b	
75		b	
76		b	

Bsp. Nr.	Ausgangsprodukt	Methode	Endprodukt
77		b	
78		b	
79		b	
80		b	

Bsp. Nr.	Ausgangsprodukt	Methode	Endprodukt
81		b	
82		a	

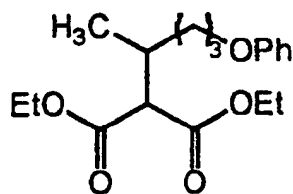
Beispiel 83



[0158] Man gibt zu einer Lösung von 4,57 g (25,35 mMol) 4-Phenoxy-2-butanol in 30 ml CH_2Cl_2 bei 0 °C 3,07 g (30,29 mMol) Triethylamin. Dann gibt man tropfenweise 3,47 g (30,29 mMol) Mesylchlorid zu und rührt während 4 Stunden bei Raumtemperatur.

[0159] Man wäscht die organische Phase mit 10 ml 1,2N HCl, trocknet über MgSO_4 , filtriert, engt im Vakuum ein und erhält 6,5 g (Ausbeute 99 %) eines öligen Rückstands.

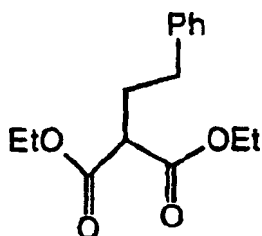
Beispiel 84



[0160] Man beschickt einen Kolben nacheinander unter einer inerten Atmosphäre mit 12,1 g (75,48 mMol) Malonsäurediethylester, 11,46 g (75,48 mMol) Cäsiumfluorid und 100 ml wasserfreiem DMF. Man rührt während 1 Stunde bei Raumtemperatur, gibt dann eine Lösung von 6,5 g (25,16 mMol) des gemäß Beispiel 83 hergestellten Mesylats in 25 ml wasserfreiem DMF zu und erhitzt während 24 Stunden auf 60 °C.

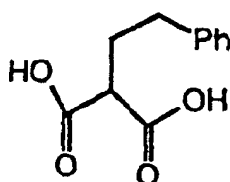
[0161] Man verdünnt mit 100 ml Ethylacetat, wäscht mit Wasser (3-mal 30 ml), mit einer wässrigen gesättigten NaHCO_3 -Lösung, trocknet die organische Phase über MgSO_4 , filtriert und engt ein. Man erhält 21,4 g eines Rückstands, den man im Radial-Schieberpumpenvakuum destilliert zur Entfernung von überschüssigem DMF und Malonsäurediethylester. Man chromatographiert den Rückstand (6,4 g) über Siliciumdioxid (Elutionsmittel: Ether/Petrolether 10/90) und erhält 2,82 g (Ausbeute 35 %) des erwarteten Malonsäureesters.

Beispiel 85



[0162] Man bereitet das Produkt des Beispiels 85 ausgehend von Malonsäurediethylester und 2-Brom-ethylphenyl nach dem in Beispiel 7 beschriebenen Verfahren. Ausbeute = 85 %, gelbes Öl

Beispiel 86



[0163] Man verdünnt 6,02 g (22,78 mMol) des Malonsäurediesters von Beispiel 84 mit 26 ml Wasser und gibt 2,25 g (56,2 mMol) Natriumhydroxidplättchen zu.

[0164] Man rührt und erhitzt während 1 Stunde 30 Minuten zum Sieden am Rückfluß.

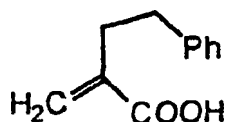
[0165] Man verdünnt mit Wasser und wäscht mit Et_2O (1-mal 15 ml).

[0166] Man kühlt die wässrige Phase ab und säuert sie mit einer wässrigen konzentrierten Chlorwasserstoffsäurelösung bis zu einem pH-Wert von 1 an.

[0167] Man extrahiert mit Et_2O (2-mal 25 ml), vereinigt die Etherphasen, trocknet sie über MgSO_4 , filtriert und engt sie ein.

[0168] Man erhält 4,1 g (86 %) eines weißen Feststoffs.

Beispiel 87



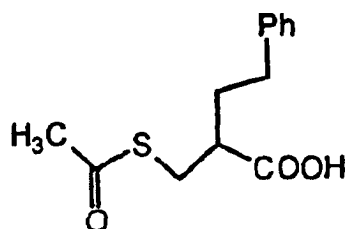
[0169] Man gibt zu einer Lösung von 4,1 g (19,7 mMol) der Malonsäure des Beispiels 86 in 20 ml AcOEt 1,44 g (19,7 mMol) Diethylamin und dann 0,99 g (33 mMol) Paraformaldehyd.

[0170] Man erhitzt während 30 Minuten zum Sieden am Rückfluß.

[0171] Anschließend kühlt man die Lösung mit Hilfe eines Eis/Wasser-Bads ab, verdünnt mit 10 ml Wasser und säuert dann mit einer 3N HCl-Lösung bis zu einem pH-Wert von 1 an. Man entfernt die wäßrige Phase, wäscht die organische Phase mit Wasser (einmal 10 ml), trocknet über MgSO_4 , filtriert und engt ein.

[0172] Man erhält 3,23 g (93 %) eines weißen Feststoffs.

Beispiel 88

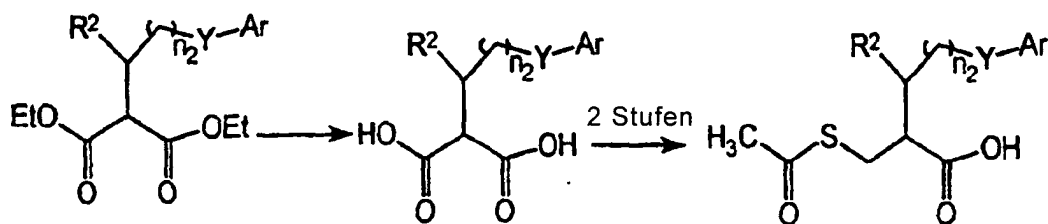


[0173] Man erhitzt die Acrylsäure des Beispiels 87 zusammen mit 2,23 g (29,34 mMol) Thioessigsäure über Nacht auf 70 °C.

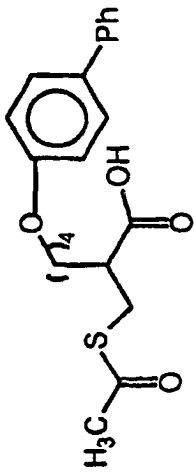
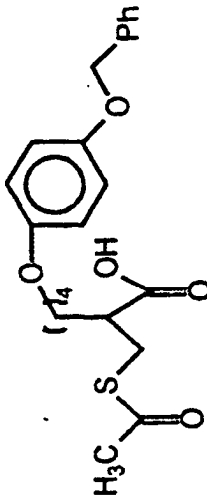
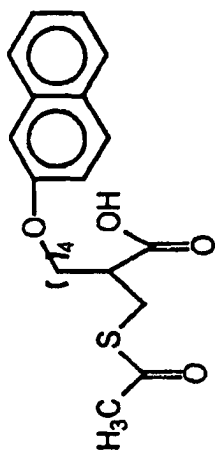
[0174] Man verdünnt die Lösung mit 10 ml Et_2O und engt im Vakuum ein.

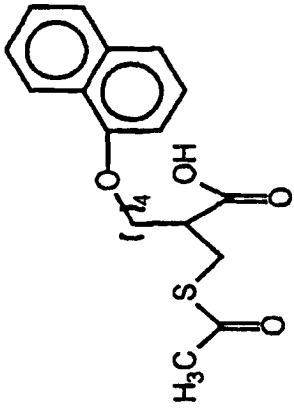
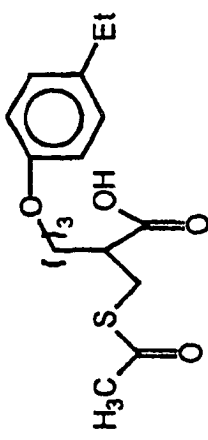
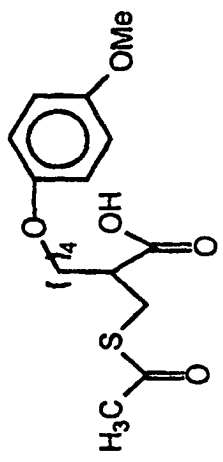
[0175] Man erhält in dieser Weise 4,6 g (99 %) der gewünschten Säure.

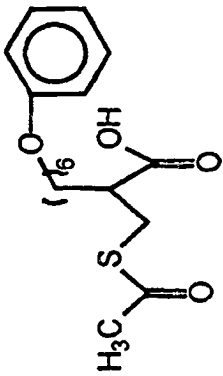
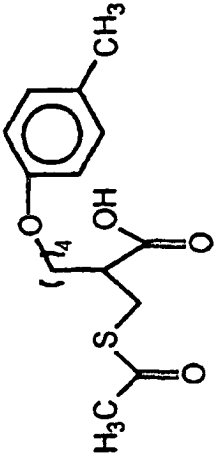
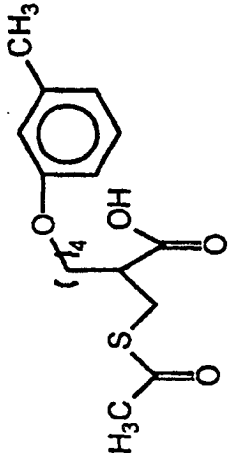
[0176] Man bereitet die Verbindungen der Beispiele 89 bis 145 nach der gleichen Verfahrensweise, wie sie für das Beispiel 88 beschrieben worden ist:

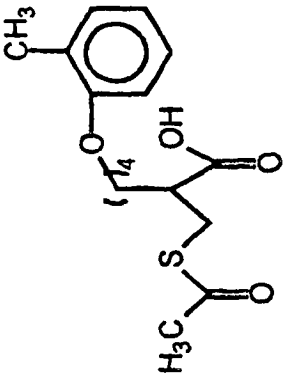
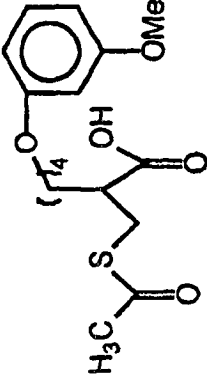
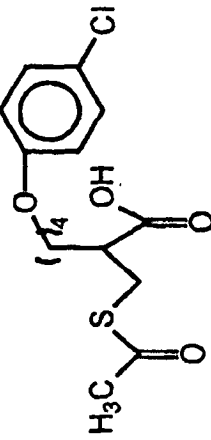


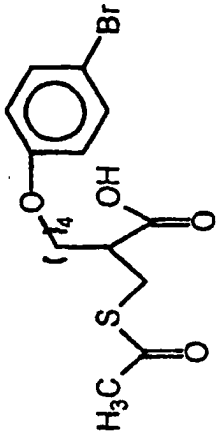
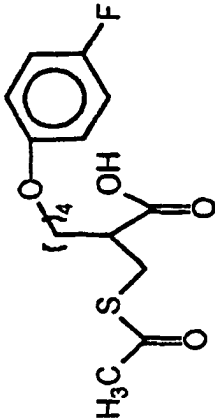
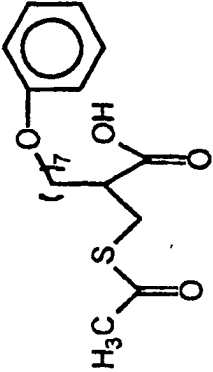
Bsp. Nr.	Ausgangsprodukt	Hergestellte Säure
89	Bsp. 31	
90	Bsp. 84	
91	Bsp. 33	
92	Bsp. 34	

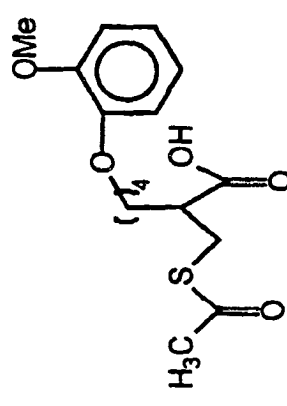
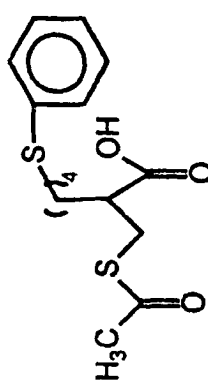
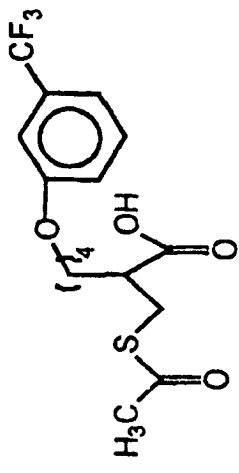
Bsp. Nr.	Ausgangsprodukt	Hergestellte Säure
93	Bsp. 35	
94	Bsp. 36	
95	Bsp. 37	

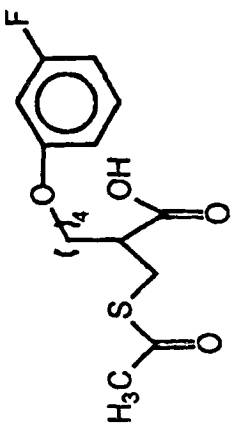
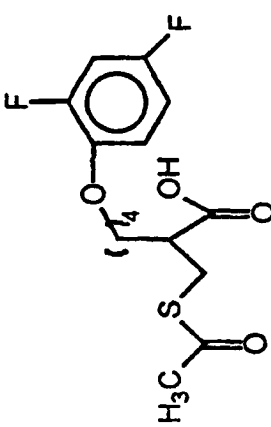
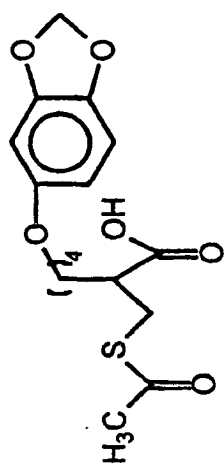
Bsp. Nr.	Ausgangsprodukt	Hergestellte Säure
96	Bsp. 38	
97	Bsp. 39	
98	Bsp. 40	

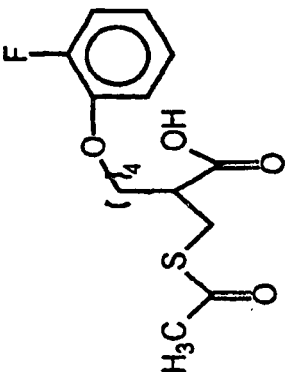
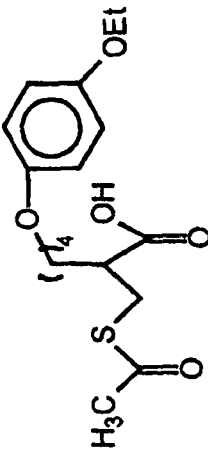
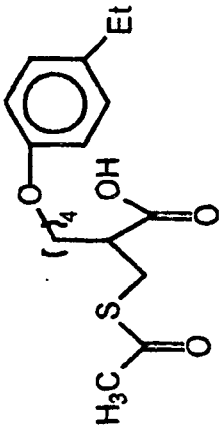
Bsp. Nr.	Ausgangsprodukt	Hergestellte Säure
99	Bsp. 41	
100	Bsp. 42	
101	Bsp. 43	

Bsp. Nr.	Ausgangsprodukt	Hergestellte Säure
102	Bsp. 44	
103	Bsp. 45	
104	Bsp. 46	

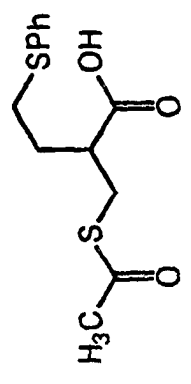
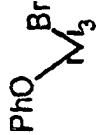
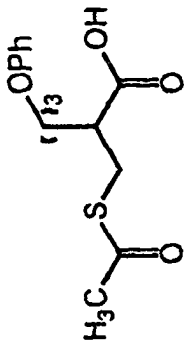
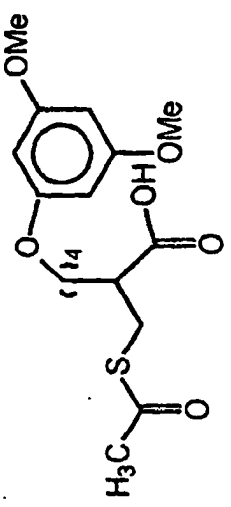
Bsp. Nr.	Ausgangprodukt	Hergestellte Säure
105	Bsp. 47	
106	Bsp. 48	
107	Bsp. 49	

Bsp. Nr.	Ausgangsprodukt	Hergestellte Säure
108	Bsp. 50	
109	Bsp. 51	
110	Bsp. 52	

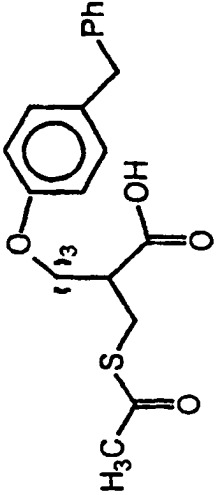
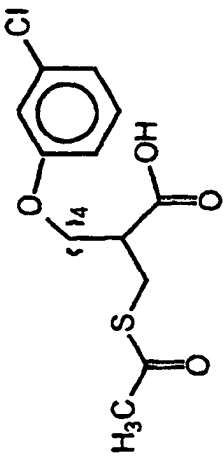
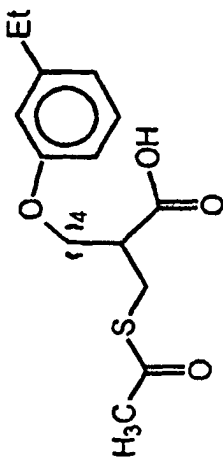
Bsp. Nr.	Ausgangsprodukt	Hergestellte Säure
111	Bsp. 53	
112	Bsp. 54	
113	Bsp. 55	

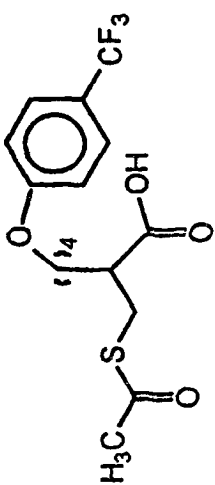
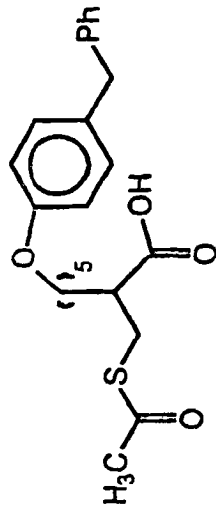
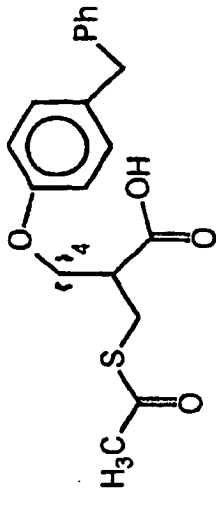
Bsp. Nr.	Ausgangsprodukt	Hergestellte Säure
114	Bsp. 56	
115	Bsp. 57	
116	Bsp. 58	

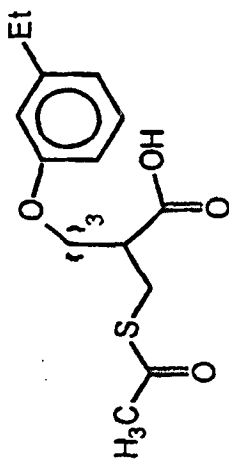
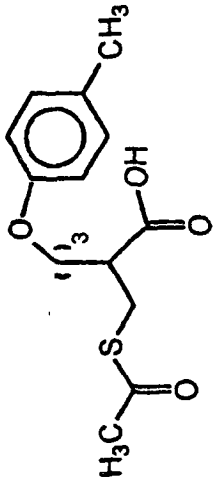
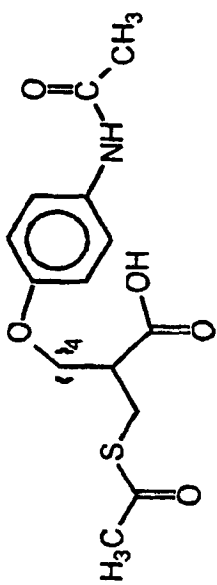
Bsp. Nr.	Ausgangsprodukt	Hergestellte Säure
117	Bsp. 59	
118	Bsp. 60	
119		

Bsp. Nr.	Ausgangsprodukt	Hergestellte Säure
120		
121		
122	Bsp. 62	

Bsp. Nr.	Ausgangsprodukt	Hergestellte Säure
123	Bsp. 63	 <chem>CC(=O)SCC(C(=O)O)COc1cc(Cl)cc(Cl)c1</chem>
124	Bsp. 64	 <chem>CC(=O)SCC(C(=O)O)COc1ccc(CCCCCCCCC)cc1</chem>
125	Bsp. 65	 <chem>CC(=O)SCC(C(=O)O)COc1ccccn1</chem>

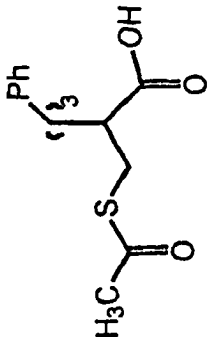
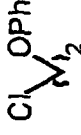
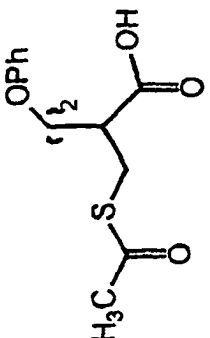
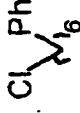
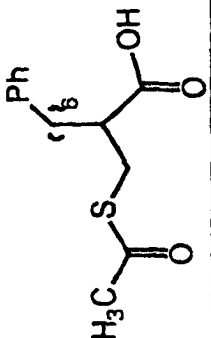
Bsp. Nr.	Ausgangsprodukt	Hergestellte Säure
126	Bsp. 67	
127	Bsp. 68	
128	Bsp. 71	

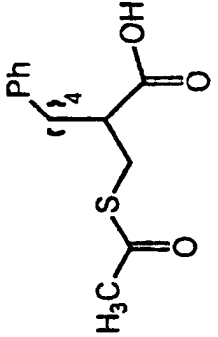
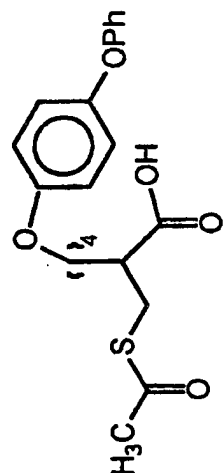
Bsp. Nr.	Ausgangsprodukt	Hergestellte Säure
129	Bsp. 72	
130	Bsp. 73	
131	Bsp. 74	

Bsp. Nr.	Ausgangsprodukt	Hergestellte Säure
132	Bsp. 39	
133	Bsp. 75	
134	Bsp. 76	

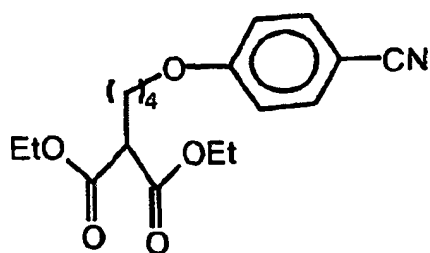
Bsp. Nr.	Ausgangsprodukt	Hergestellte Säure
135	Bsp. 77	
136	Bsp. 78	
137	Bsp. 79	

Bsp. Nr.	Ausgangsprodukt	Hergestellte Säure
138	Bsp. 80	
139	Bsp. 81	
140	Bsp. 61	

Bsp. Nr.	Ausgangsprodukt	Hergestellte Säure
141		
142		
143		

Bsp. Nr.	Ausgangsprodukt	Hergestellte Säure
144		
145	Bsp. 82	

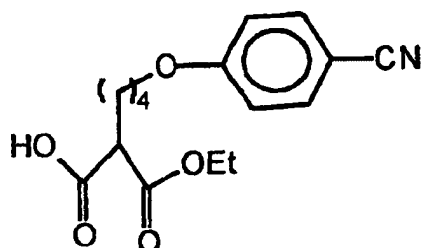
Beispiel 146



[0177] Man bereitet den Malonsäurediester des Beispiels 146 ausgehend von Malonsäurediethylester und dem Bromderivat des Beispiels 32 nach dem Verfahren, wie es in Beispiel 7 beschrieben worden ist.

Ausbeute : 81 %, gelber Feststoff.

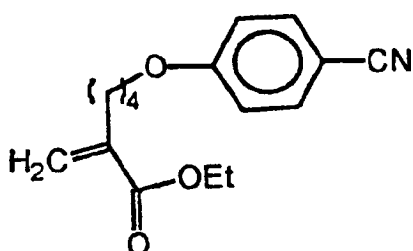
Beispiel 147



[0178] Man verseift eine Estergruppe des Diesters von Beispiel 146 nach der Verfahrensweise, die in Beispiel 8 beschrieben ist.

Ausbeute : 90 %, viskoses gelbes Öl.

Beispiel 148



[0179] Man beschickt einen Kolben mit 8,45 g (27,70 mMol) der Säure des Beispiels 147 in Lösung in 50 ml CH_2Cl_2 und kühlt die Lösung mit Hilfe eines Eis/Wasser-Bads ab.

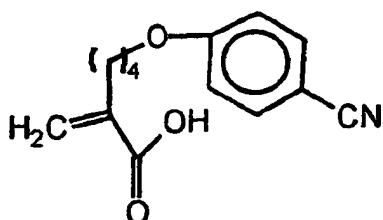
[0180] Man gibt 2,02 g (27,67 mMol) Diethylamin und 2,8 ml einer wäßrigen 37 %-igen Formaldehydlösung zu.

[0181] Man läßt die Temperatur auf Raumtemperatur ansteigen und rührt über Nacht.

[0182] Man wäscht die organische Phase mit einer 1N HCl-Lösung (2-mal 20 ml), trocknet über MgSO_4 , filtriert und engt ein.

[0183] Man erhält 7,26 g (76 %) eines gelben Feststoffs.

Beispiel 149



[0184] Man verdünnt 7,2 g (26,37 mMol) des Esters von Beispiel 148 mit 29 ml Aceton und 9 ml Wasser. Man kühlt auf etwa 5 °C ab und gibt 32 ml 1N NaOH zu.

[0185] Man läßt die Temperatur auf Raumtemperatur ansteigen und erhitzt dann während 6 Stunden zum Sieden am Rückfluß.

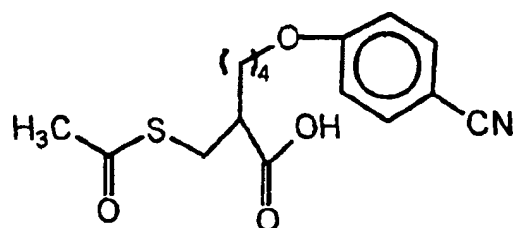
[0186] Man engt im Vakuum ein wäscht die zurückbleibende wäßrige Phase mit Ethylether (2-mal 20 ml).

[0187] Man kühlt die wäßrige Phase ab und säuert mit einer 3N HCl-Lösung bis zu einem pH-Wert von 1 an. Man filtriert den erhaltenen Niederschlag ab, wäscht ihn mit Wasser (1-mal 20 ml) und trocknet ihn im Vakuum

über P_2O_5 bis zur Gewichtskonstanz.

[0188] Man erhält 4,05 g (63 %) eines weißen Feststoffs.

Beispiel 150

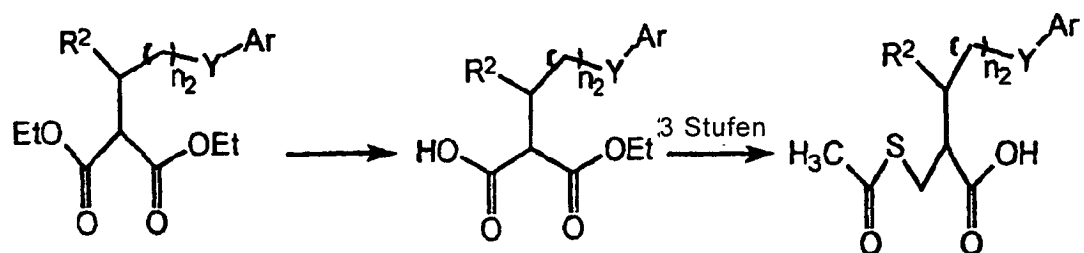


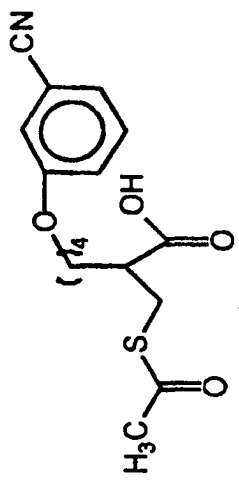
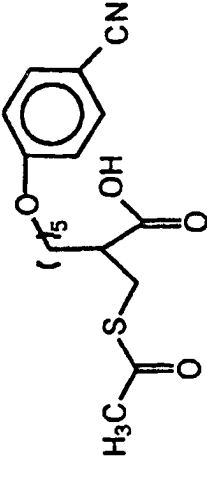
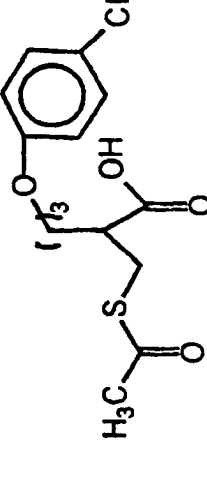
[0189] Man erhitzt 4,05 g (16,59 mMol) der Säure des Beispiels 149 und 2,02 g (26,55 mMol) Thioessigsäure über Nacht auf 70 °C.

[0190] Man verdünnt mit 20 ml Ethylether und engt im Vakuum ein. Man chromatographiert den Rückstand über Siliciumdioxid (Elutionsmittel 60/40 Ethylether/Petrolether).

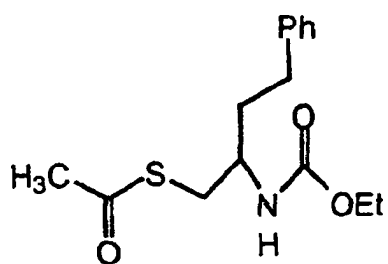
[0191] Man erhält 2,04 g (38 %) des gewünschten Produkts.

[0192] Man bereitet die Verbindungen der Beispiele 151 bis 153 nach der in Beispiel 150 beschriebenen Weise:



Bsp. Nr.	Ausgangsprodukt	Hergestellte Säure
151	Bsp. 66	
152	Bsp. 69	
153	Bsp. 70	

Beispiel 154



[0193] Man gibt zu 2,5 g (10 mMol) der Säure des Beispiels 88 in Lösung in 10 ml Toluol tropfenweise 2,9 g

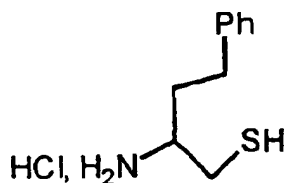
(10,53 mMol) DPPA und 1,06 g (10,47 mMol) Triethylamin. Man erhitzt die Mischung während 1 Stunde auf 80 °C, läßt auf Raumtemperatur abkühlen und gibt 0,73 ml (12,5 mMol) Ethanol zu und erhitzt über Nacht auf 80 °C.

[0194] Man verdünnt mit 20 ml Toluol und wäscht nacheinander mit Wasser (1-mal 10 ml), einer wäßrigen gesättigten NaHCO_3 -Lösung (1-mal 10 ml) und Wasser (1-mal 10 ml).

[0195] Man trocknet die organische Phase über MgSO_4 , filtriert und engt ein.

[0196] Man erhält 3,1 g eines öligen Rückstands, den man über Siliciumdioxid chromatographiert (Elutionsmittel : Ether/Petrolether 3/7). Man erhält 1,5 g (Ausbeute 50 %) eines weißen Feststoffs.

Beispiel 155



[0197] Man gibt zu 0,92 g (3,1 mMol) des Produkts von Beispiel 154 unter einer inerten Atmosphäre 3 ml einer wäßrigen 10N Natriumhydroxidlösung und 0,3 ml EtOH.

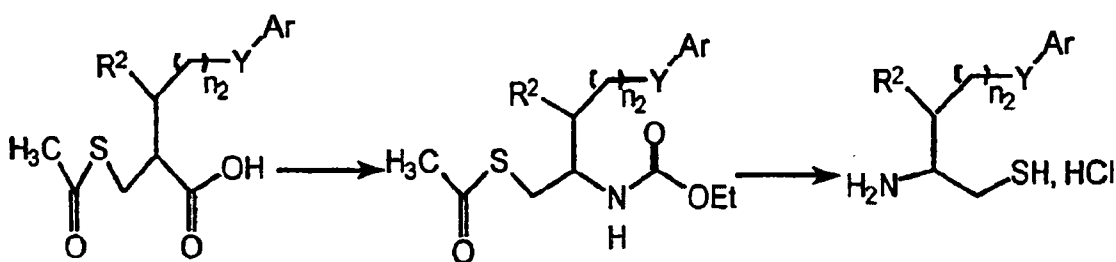
[0198] Man erhitzt während 1 Stunde 30 Minuten zum Sieden am Rückfluß.

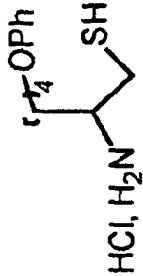
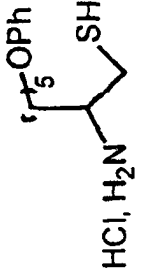
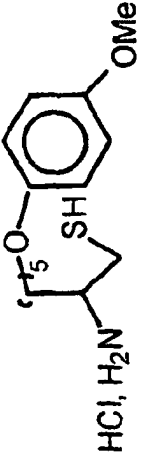
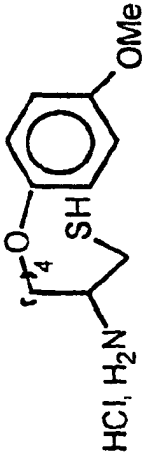
[0199] Man kühlt auf 0 °C ab und säuert tropfenweise mit einer 1N HCl-Lösung bis zu einem pH-Wert von 1 an. Man wäscht mit Ether (2-mal 10 ml) und dampft die wäßrige Phase zur Trockne ein. Man trocknet den festen Rückstand im Vakuum über P_2O_5 und extrahiert dann mit CHCl_3 am Rückfluß (2-mal 20 ml).

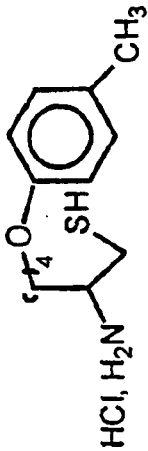
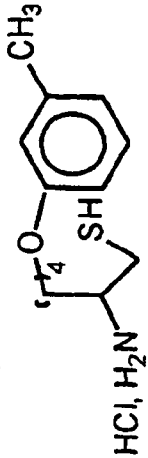
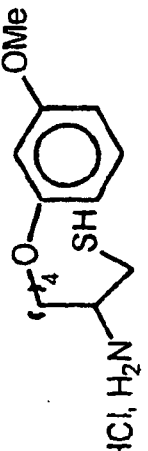
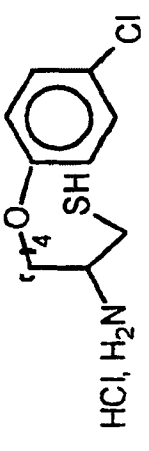
[0200] Man vereinigt die organischen Phasen und engt sie im Vakuum ein. Anschließend verreibt man den Rückstand mit 10 ml wasserfreiem Ether. Man filtriert, wäscht den Niederschlag mit Ether (10 ml), trocknet im Vakuum und erhält 0,37 g (Ausbeute : 50 %) des gewünschten Produkts.

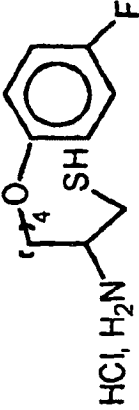
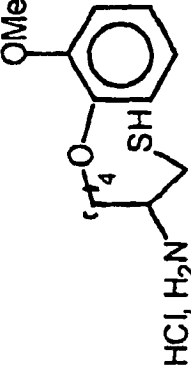
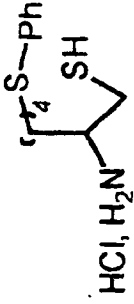
$^1\text{H-NMR}$ 200 MHz, D_2O) : 7,4 bis 7,0 (m, 5H); 4,65 (s, 4H); 3,4 bis 3,15 (m, 1H); 3,0 bis 2,5 (m, 4H); 2,05 bis 1,7 (m, 2H).

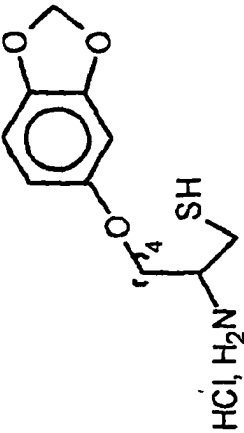
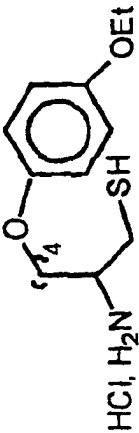
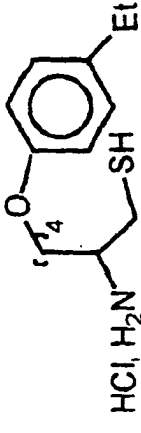
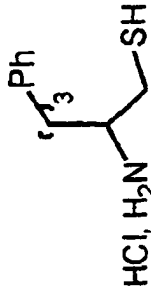
[0201] Man bereitet die Verbindungen der Beispiele 156 bis 180 nach dem gleichen Verfahren, wie es in Beispiel 155 beschrieben ist.

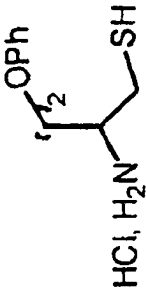
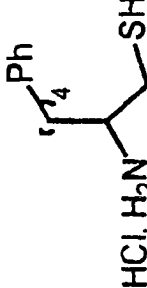
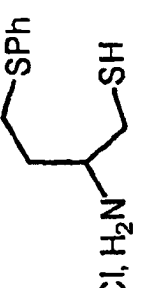
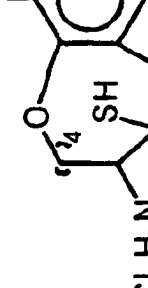


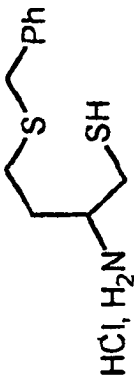
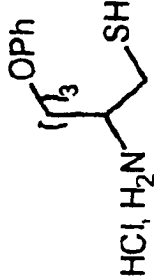
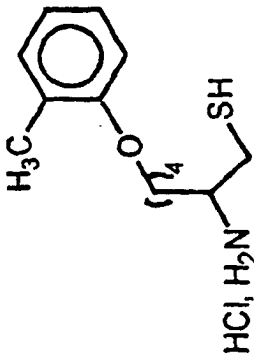
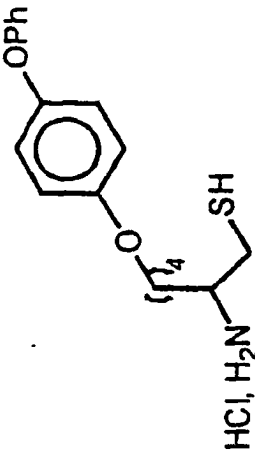
Bsp. Nr. (Konf.)	Verbindung	Ausgangsprodukt	Analysen
156 (RS)	 HCl, H₂N	89	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,5 (s, 3H) ; 7,4 bis 7,15 (m, 2H) ; 7,0 bis 6,75 (m, 3H) ; 3,95 (t, 2H, J = 6 Hz) ; 3,5 bis 3,25 (m, 1H) ; 3,05 bis 2,7 (m, 2H) ; 2,0 (t, 1H, J = 9 Hz) ; 2,05 bis 1,4 (m, 6H).
157 (RS)	 HCl, H₂N	91	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,5 (s, 3H) ; 7,35 bis 7,15 (m, 2H) ; 7,0 bis 6,75 (m, 3H) ; 3,9 (t, 2H, J = 6 Hz) ; 3,5 bis 3,25 (m, 1H) ; 3,05 bis 2,7 (m, 2H) ; 2,0 (t, 1H, J = 9 Hz) ; 2,1 bis 1,3 (m, 8H).
158 (RS)	 HCl, H₂N	92	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,5 (s, 3H) ; 6,95 bis 6,75 (m, 4H) ; 3,9 (t, 2H, J = 6 Hz) ; 3,75 (s, 3H) ; 3,5 bis 3,2 (m, 1H) ; 3,05 bis 2,75 (m, 2H) ; 2,0 (t, 1H, J = 8,8 Hz) ; 2 bis 1,3 (m, 8H)
159 (RS)	 HCl, H₂N	98	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,5 (s, 3H) ; 6,9 bis 6,7 (m, 4H) ; 3,9 (t, 2H, J = 6 Hz) ; 3,75 (s, 3H) ; 3,5 bis 3,25 (m, 1H) ; 3,05 bis 2,75 (m, 2H) ; 2,0 (t, 1H, J = 8 Hz) ; 2,0 bis 1,4 (m, 6H)

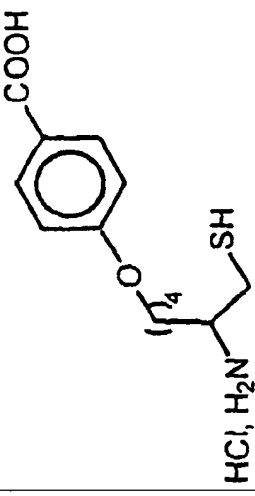
Bsp. Nr. (Konf.)	Verbindung	Ausgangsprodukt	Analysen
160 (RS)	 HCl, H ₂ N	98	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,5 (s, 3H) ; 7,05 und 6,75 (AB, 4H, J = 8 Hz) ; 3,9 (t, 2H, J = 6 Hz) ; 3,5 bis 3,25 (m, 1H) ; 3,05 bis 2,75 (m, 2H) ; 2,2 (s, 3H) ; 2,0 (t, 1H, J = 8 Hz) ; 2,0 bis 1,4 (m, 6H)
161 (RS)	 HCl, H ₂ N	100	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,5 (s, 3H) ; 7,25 bis 7,05 (m, 1H) ; 6,85 bis 6,55 (m, 3H) ; 3,9 (t, 2H, J = 6 Hz) ; 3,55 bis 3,25 (m, 1H) ; 3,1 bis 2,65 (m, 2H) ; 2,25 (s, 3H) ; 2 (t, 1H, J = 8 Hz) ; 2,0 bis 1,4 (m, 6H)
162 (RS)	 HCl, H ₂ N	103	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,5 (s, 3H) ; 7,3 bis 7,0 (m, 1H) ; 6,65 bis 6,25 (m, 3H) ; 3,9 (t, 2H, J = 6 Hz) ; 3,75 (s, 3H) ; 3,55 bis 3,25 (m, 1H) ; 3,1 bis 2,65 (m, 2H) ; 2,0 (t, 1H, J = 8 Hz) ; 2,05 bis 1,35 (m, 6H)
163 (RS)	 HCl, H ₂ N	104	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,5 (m, 3H) ; 7,15 und 6,65 (AB, 4H, J = 7,2 Hz) ; 3,8 (m, 2H) ; 3,5 bis 3,2 (m, 1H) ; 3,1 bis 2,6 (m, 2H) ; 2,1 bis 1,15 (m, 7H)

Bsp. Nr. (Konf.)	Verbindung	Ausgangsprodukt	Analysen
164 (RS)	 HCl, H ₂ N	105	¹ H-NMR (200 MHz, DMSO-d ₆) : 8,25 (m, 3H) ; 7,4 und 6,85 (AB, 4H, J = 8 Hz) ; 3,85 (t, 2H, J = 6,4 Hz) ; 3,3 bis 3,05 (m, 1H) ; 3,0 bis 2,85 (m, 1H) ; 2,85 bis 2,65 (m, 2H) ; 1,85 bis 1,3 (m, 6H)
165 (RS)	 HCl, H ₂ N	106	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,4 (m, 3H) ; 7,1 bis 6,65 (m, 4H) ; 3,75 (t, 2H, J = 4 Hz) ; 3,5 bis 3,25 (m, 1H) ; 3,1 bis 2,65 (m, 2H) ; 1,9 (t, 1H, J = 8 Hz) ; 2,10 bis 1,35 (m, 7H)
166 (RS)	 HCl, H ₂ N	108	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,45 (s, 3H) ; 7,1 bis 6,6 (m, 4H) ; 3,95 (t, 2H, J = 6 Hz) ; 3,8 (s, 3H) ; 3,55 bis 3,25 (m, 1H) ; 3,15 bis 2,7 (m, 2H) ; 2,25 bis 1,4 (m, 7H)
167 (RS)	 HCl, H ₂ N	109	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,5 (s, 3H) ; 7,4 bis 7,05 (m, 5H) ; 3,45 bis 3,2 (m, 1H) ; 3,05 bis 2,65 (m, 4H) ; 1,95 (t, 1H, J = 8,8 Hz) ; 1,9 bis 1,35 (m, 6H)

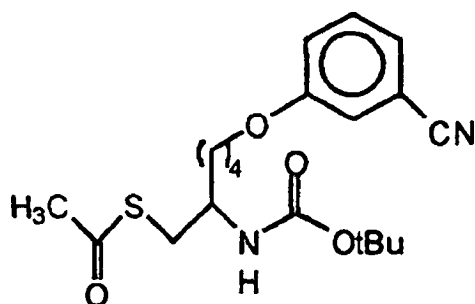
Bsp. Nr. (Konf.)	Verbindung	Ausgangsprodukt	Analysen
168 (RS)	 HCl, H ₂ N	113	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,4 (m, 3H) ; 6,65 (d, 1H, J = 8 Hz) ; 6,45 (s, 1H) ; 6,25 (d, 1H, J = 8 Hz) ; 5,8 (s, 2H) ; 3,9 bis 3,75 (m, 2H) ; 3,5 bis 3,3 (m, 1H) ; 3,05 bis 2,7 (m, 2H) ; 2,0 bis 1,35 (m, 7H)
169 (RS)	 HCl, H ₂ N	115	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,45 (s, 3H) ; 6,9 bis 6,65 (m, 4H) ; 3,95 (q, 2H, J = 7 Hz) ; 3,85 (t, 2H, J = 6 Hz) ; 3,5 bis 3,3 (m, 1H) ; 3,05 bis 2,7 (m, 2H) ; 2,0 (t, 1H, J = 8 Hz) ; 2,0 bis 1,45 (m, 6H) ; 1,35 (t, 2H, J = 7 Hz)
170 (RS)	 HCl, H ₂ N	116	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,5 (s, 3H) ; 7,1 und 6,8 (AB, 4H, J = 8 Hz) ; 3,9 (t, 2H, J = 7 Hz) ; 3,55 bis 3,25 (m, 1H) ; 3,05 bis 2,7 (m, 2H) ; 2,6 (q, 2H, J = 7 Hz) ; 2,0 (t, 1H, J = 8 Hz) ; 2,0 bis 1,4 (m, 6H) ; 1,2 (t, 3H, J = 7 Hz)
171 (RS)	 HCl, H ₂ N	141	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,45 (m, 3H) ; 7,35 bis 7,05 (m, 5H) ; 3,45 bis 3,25 (m, 1H) ; 3,0 bis 2,5 (m, 4H) ; 1,9 (t, 1H, J = 8 Hz) ; 2,0 bis 1,55 (m, 4H)

Bsp. Nr. (Konf.)	Verbindung	Ausgangsprodukt	Analysen
172 (RS)	 HCl, H₂N	142	¹ H-NMR (200 MHz, D ₂ O) : 7,45 bis 7,2 (m, 2H) ; 7,0 bis 6,85 (m, 3H) ; 4,6 (s, 4H) ; 4,05 (t, 2H, J = 6 Hz) ; 3,65 bis 3,5 (m, 1H) ; 3,0 bis 2,65 (m, 2H) ; 2,2 bis 2,0 (m, 2H)
173 (RS)	 HCl, H₂N	144	¹ H-NMR (D ₂ O, 200 MHz) : 7,2 bis 7,0 (m, 5H) ; 4,6 (s, 2H) ; 3,2 (q, 2H, J = 4,6 Hz) ; 2,75 bis 2,65 (m, 1H) ; 2,6 bis 2,5 (m, 1H) ; 2,5 (t, 2H, J = 7,5 Hz) ; 1,6 bis 1,4 (m, 4H) ; 1,25 bis 1,2 (m, 2H)
174 (RS)	 HCl, H₂N	120	¹ H-NMR (200 MHz, D ₂ O) : 7,35 bis 7,0 (m, 5H) ; 4,6 (s, 4H) ; 3,45 bis 3,3 (m, 1H) ; 2,8 (t, 2H, J = 6,5 Hz) ; 2,75 bis 2,45 (m, 2H) ; 1,9 bis 1,7 (m, 2H)
175 (RS)	 HCl, H₂N	140	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,55 (s, 3H) ; 7 bis 6,8 (m, 3H) ; 3,8 bis 2,65 (m, 2H) ; 3,45 bis 3,25 (m, 1H) ; 3,0 bis 2,75 (m, 2H) ; 2,2 (s, 6H) ; 1,95 (t, 1H, J = 8,0 Hz) ; 2,0 bis 1,5 (m, 6H)

Bsp. Nr. (Konf.)	Verbindung	Ausgangsprodukt	Analysen
176 (RS)	 HCl, H₂N⁺	119	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,4 (s, 3H) ; 7,35 bis 7,1 (m, 5H) ; 3,65 (s, 2H) ; 3,65 bis 3,55 (m, 1H) ; 2,95 bis 2,4 (m, 4H) ; 2,25 bis 2 (m, 2H) ; 1,95 (t, 1H, J = 7,5 Hz)
177 (RS)	 HCl, H₂N⁺	121	¹ H-NMR (200 MHz, D ₂ O) : 7,3 bis 7,1 (m, 2H) ; 7,0 bis 6,75 (m, 3H) ; 4,65 (s, 4H) ; 3,8 (t, 2H, J = 4 Hz) ; 3,4 bis 3,2 (m, 1H) ; 2,9 bis 2,5 (m, 2H) ; 1,85 bis 1,6 (m, 4H)
178 (RS)	 HCl, H₂N⁺	102	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,5 (s, 3H) ; 7,2 bis 7,0 (m, 2H) ; 6,9 bis 6,7 (m, 2H) ; 3,95 (t, 2H, J = 6 Hz) ; 2,5 bis 3,25 (m, 1H) ; 3,1 bis 2,7 (m, 2H) ; 2,2 (s, 3H) ; 2,0 (t, 1H, J = 8 Hz) ; 2,0 bis 1,4 (m, 6H)
179 (RS)	 HCl, H₂N⁺	145	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,5 (s, 3H) ; 7,5 bis 6,5 (m, 9H) ; 3,9 (t, 2H, J = 6 Hz) ; 3,55 bis 3,25 (m, 1H) ; 3,15 bis 2,65 (m, 2H) ; 2,0 (t, 1H, J = 8 Hz) ; 2,05 bis 1,3 (m, 6H)

Bsp. Nr. (Konf.)	Verbindung	Ausgangsprodukt	Analysen
180 (RS)	 HCl, H₂N	150	¹ H-NMR (200 MHz, DMSO-d ₆) : 12,6 (breites s, 1H) ; 8,4 (breites s, 3H) ; 7,9 und 7,0 (AB, 4H, J _{app.} = 9 Hz) ; 4,0 (t, 2H, J = 6,7 Hz) ; 3,55 bis 2,5 (m, 4H) ; 2,0 bis 1,2 (m, 6H).

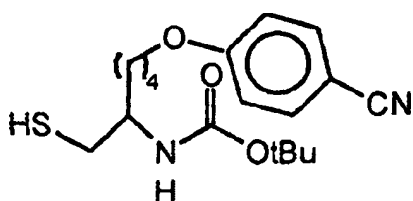
Beispiel 181



[0202] Man gibt zu 2,04 g (6,35 mMol) der Säure des Beispiels 150 in Lösung in 16 ml tBuOH nacheinander 1,74 g (6,35 mMol) DPPA und dann 0,64 g (6,35 mMol) Triethylamin. Man erhitzt über Nacht zum Sieden am Rückfluß und engt dann das Reaktionsmedium im Vakuum ein. Man nimmt den Rückstand mit 40 ml Ethylacetat auf und wäscht ihn nacheinander mit Wasser (1-mal 10 ml), einer wäßrigen gesättigten NaHCO_3 -Lösung (2-mal 10 ml) und dann mit Wasser (1-mal 10 ml).

[0203] Man trocknet die organische Phase über MgSO_4 , filtriert und engt im Vakuum ein. Man erhält einen öligen Rückstand, den man durch Blitzchromatographie über Siliciumdioxid unter Verwendung einer Ether/Petrolether-Mischung (4/7) und dann von Ether als Elutionsmittel reinigt. Man erhält 1,6 g (Ausbeute 64 %) eines öligen Rückstands.

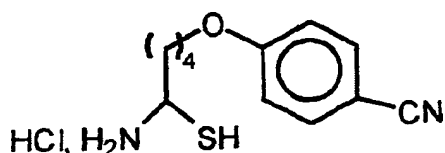
Beispiel 182



[0204] Man gibt zu 1,6 g (4,08 mMol) des Thioesters von Beispiel 181 unter einer inerten Atmosphäre in Lösung in 10 ml MeOH 4,9 ml einer wäßrigen 1N Natriumhydroxidlösung. Man rührt während 45 Minuten bei Raumtemperatur und engt das Reaktionsmedium dann im Vakuum ein.

[0205] Man nimmt den Rückstand mit Ether (30 ml) auf und wäscht ihn nacheinander mit Wasser (1-mal 8 ml) und dann mit einer wäßrigen 1N Chlorwasserstoffsäurelösung (1-mal 8 ml). Man trocknet die Etherphase über MgSO_4 , filtriert und dampft zur Trockne ein. Man reinigt den öligen Rückstand blitzchromatographisch über Siliciumdioxid unter Verwendung einer Ether/Petrolether-Mischung (1/1) als Elutionsmittel. Man erhält 0,87 g (Ausbeute 60,8 %) der gewünschten Verbindung in Form eines gelben Öls.

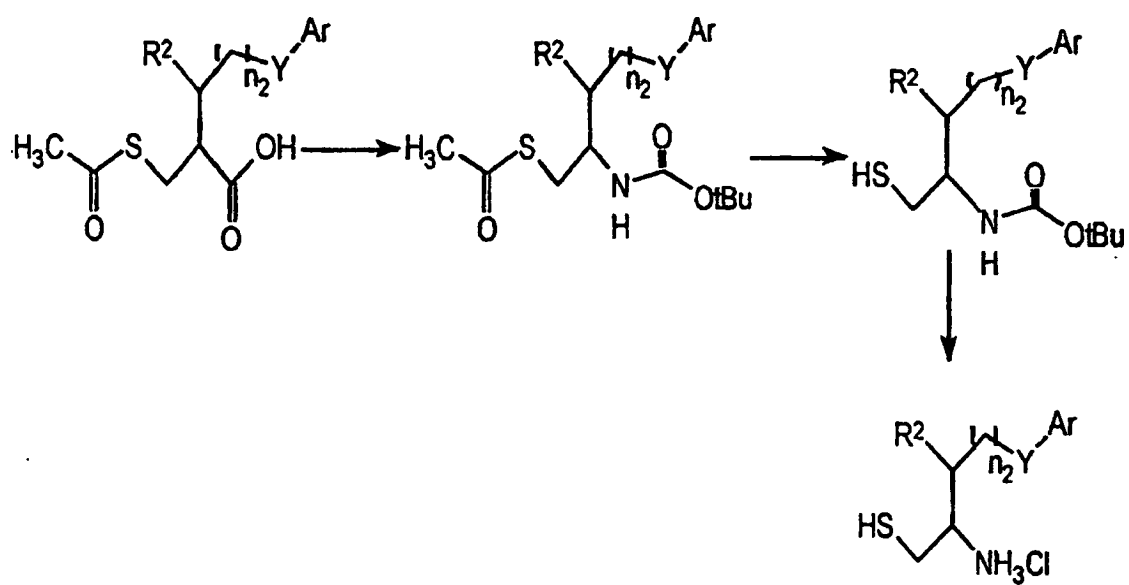
Beispiel 183

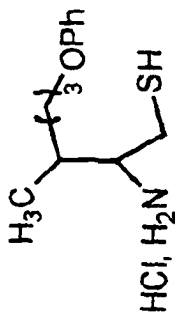
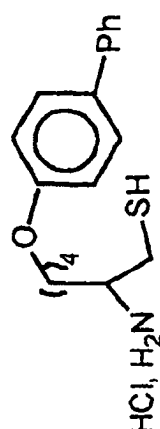
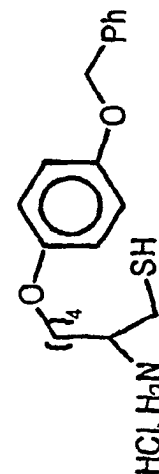
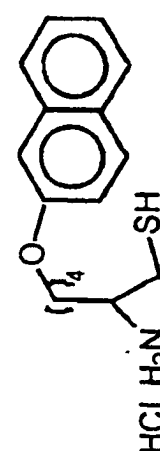


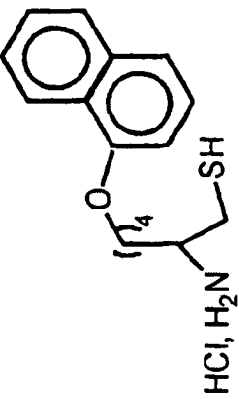
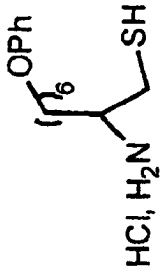
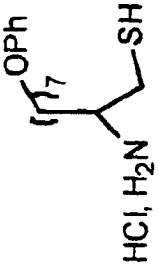
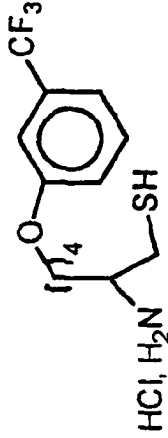
[0206] Man kühlt eine Lösung von 0,87 g (2,48 mMol) der Verbindung des Beispiels 182 in 8 ml MeOH mit Hilfe eines Aceton/Kohlendioxideis-Bads auf -50°C ab. Anschließend gibt man gasförmiges HCl auf die Oberfläche des Reaktionsmediums in der Weise, daß die Temperatur nicht über -10°C ansteigt. Nachdem diese Zugabe nicht mehr exotherm ist, bringt man auf Raumtemperatur und engt das Reaktionsmedium im Vakuum ein. Man erhält 0,66 g eines weißen Feststoffs, den man im Vakuum über P_2O_5 trocknet.

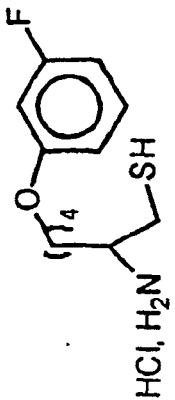
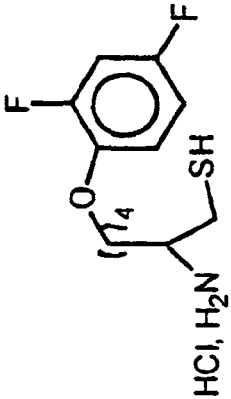
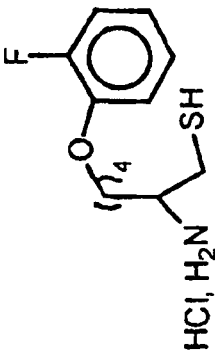
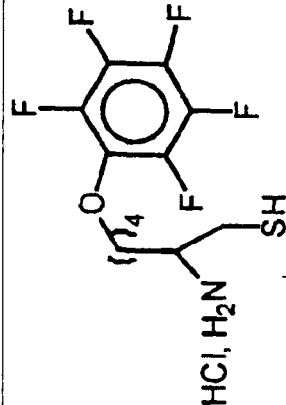
[0207] Man verreibt den Feststoff anschließend in 10 ml wasserfreiem Et_2O , filtriert, wäscht den Feststoff mit 10 ml Et_2O und trocknet ihn im Exsikkator. Man erhält 0,58 g (Ausbeute 81,5 %) des erwarteten Produkts.
 $^1\text{H-NMR}$ 200 MHz, CDCl_3) : 8,5 (s, 3H); 7,5 und 6,85 (AB, 4H, Japp. = 8 Hz); 3,95 (t, 2H, J = 6,5 Hz); 3,5 bis 3,35 (m, 1H); 3,05 bis 2,7 (m, 2H); 2,1 bis 1,4 (m, 6H); 1,9 (t, 1H, J = 8 Hz).

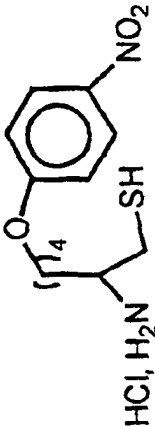
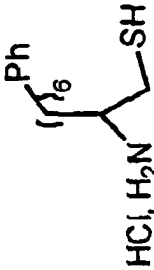
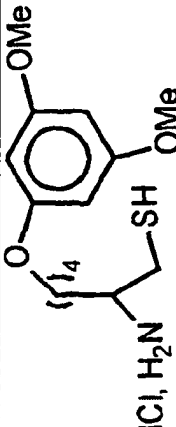
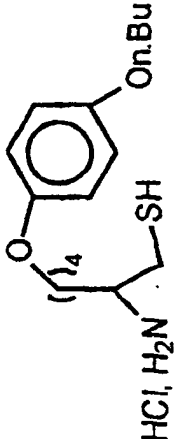
[0208] Man stellt die Verbindungen der Beispiele 184 bis 218 nach der in Beispiel 183 beschriebenen Weise her.

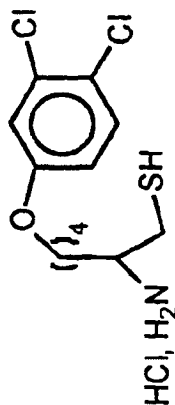
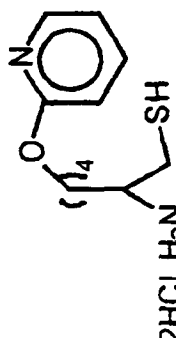
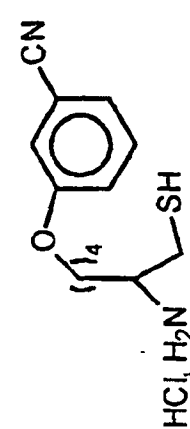
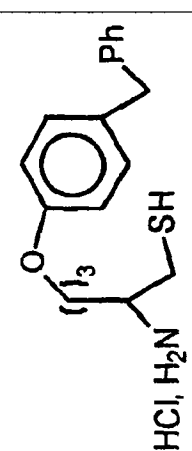


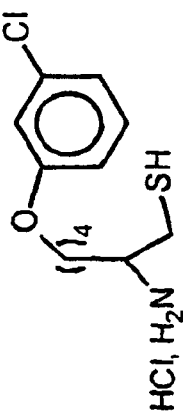
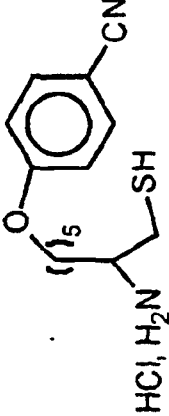
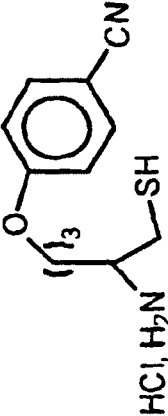
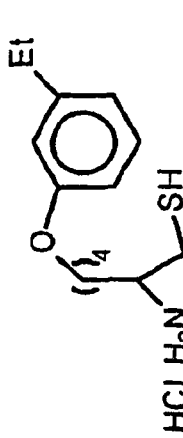
Bsp. Nr. (Konf.)	Verbindung	Ausgangsprodukt	Analysen
184 (RS)	 HCl, H₂N	Bsp. 90	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,5 (m, 3H) ; 7,4 bis 7,15 (m, 2H) ; 7,0 bis 6,75 (m, 3H) ; 4,05 bis 3,8 (m, 2H) ; 3,35 bis 3,10 (m, 1H) ; 3,0 bis 2,7 (m, 2H) ; 2,25 bis 1,3 (m, 7H) ; 1,2 bis 0,9 (m, 3H)
185 (RS)	 HCl, H₂N	Bsp. 93	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,5 (s, 3H) ; 7,55 bis 7,2 (m, 7H) ; 7,0 bis 6,85 (m, 2H) ; 4,05 bis 3,9 (m, 2H) ; 3,5 bis 3,3 (m, 1H) ; 3,05 bis 2,75 (m, 2H) ; 2,05 bis 1,5 (m, 7H)
186 (RS)	 HCl, H₂N	Bsp. 94	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,5 (s, 3H) ; 7,45 bis 7,2 (m, 5H) ; 6,95 bis 6,7 (m, 4H) ; 4,95 (s, 2H) ; 3,85 (t, 2H, J = 4 Hz) ; 3,5 bis 3,25 (m, 1H) ; 3,0 bis 2,7 (m, 2H) ; 2,05 bis 1,4 (m, 7H)
187 (RS)	 HCl, H₂N	Bsp. 95	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,5 (s, 3H) ; 7,8 bis 7,55 (m, 3H) ; 7,5 bis 7,0 (m, 4H) ; 3,9 (t, 2H, J = 4 Hz) ; 3,5 bis 3,25 (m, 1H) ; 3,0 bis 2,7 (m, 2H) ; 2,1 bis 1,4 (m, 7H)

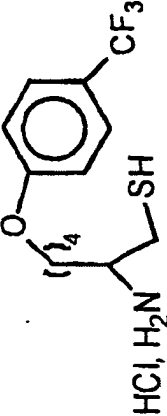
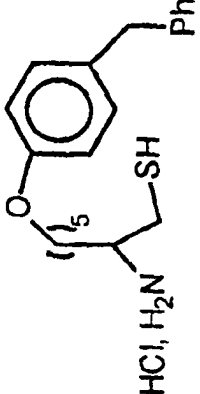
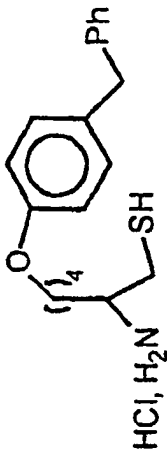
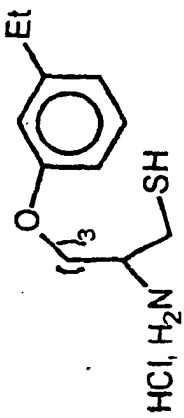
Bsp. Nr. (Konf.)	Verbindung	Ausgangsprodukt	Analysen
188 (RS)	 HCl, H₂N	Bsp. 96	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,5 (s, 3H) ; 8,3 bis 8,15 (m, 1H) ; 7,8 bis 7,65 (m, 1H) ; 7,6 bis 7,2 (m, 4H) ; 6,7 (d, 1H, J = 6,6 Hz) ; 4 (t, 2H, J = 4 Hz) ; 3,45 bis 3,2 (m, 1H) ; 3,0 bis 2,65 (m, 2H) ; 2,1 bis 1,5 (m, 7H)
189 (RS)	 HCl, H₂N	Bsp. 99	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,5 (s, 3H) ; 7,4 bis 7,1 (m, 2H) ; 7,05 bis 6,7 (m, 3H) ; 3,9 (t, 2H, J = 6 Hz) ; 3,5 bis 3,2 (m, 1H) ; 3,05 bis 2,5 (m, 2H) ; 2,0 (t, 1H, J = 8 Hz) ; 2,0 bis 1,1 (m, 10H)
190 (RS)	 HCl, H₂N	Bsp. 107	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,5 (s, 3H) ; 7,35 bis 7,15 (m, 2H) ; 7,0 bis 6,75 (m, 3H) ; 3,9 (t, 2H, J = 6 Hz) ; 3,45 bis 3,2 (m, 1H) ; 3,05 bis 2,7 (m, 2H) ; 2,0 (t, 1H, J = 8 Hz) ; 1,95 bis 1,15 (m, 12H)
191 (RS)	 HCl, H₂N	Bsp. 110	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,5 (s, 3H) ; 7,5 bis 6,85 (m, 4H) ; 3,9 (t, 2H, J = 6 Hz) ; 3,55 bis 3,25 (m, 1H) ; 3,15 bis 2,7 (m, 2H) ; 2,0 (t, 1H, J = 8 Hz) ; 2,0 bis 1,4 (m, 6H)

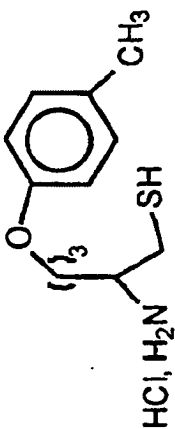
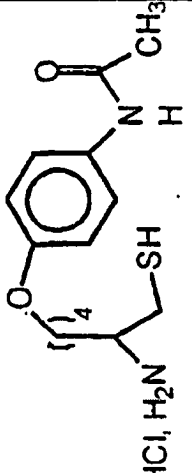
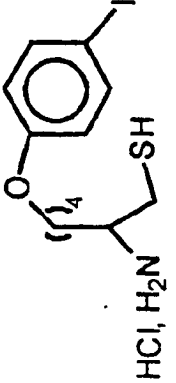
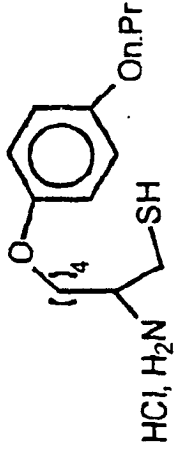
Bsp. Nr. (Konf.)	Verbindung	Ausgangsprodukt	Analysen
192 (RS)	 HCl, H₂N	Bsp. 111	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,5 (s, 3H) ; 7,4 bis 7,0 (m, 1H) ; 6,8 bis 6,4 (m, 3H) ; 3,8 (t, 2H, J = 6 Hz) ; 3,55 bis 3,2 (m, 1H) ; 3,1 bis 2,65 (m, 2H) ; 2,1 bis 1,2 (m, 7H)
193 (RS)	 HCl, H₂N	Bsp. 112	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,5 (s, 3H) ; 6,95 bis 6,65 (m, 3H) ; 3,9 (t, 2H, J = 6,5 Hz) ; 3,5 bis 3,35 (m, 1H) ; 3,0 bis 2,75 (m, 2H) ; 2,05 bis 1,5 (m, 7H)
194 (RS)	 HCl, H₂N	Bsp. 114	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,5 (s, 3H) ; 7,1 bis 6,7 (m, 4H) ; 3,95 (t, 2H, J = 6 Hz) ; 3,55 bis 3,25 (m, 1H) ; 3,1 bis 2,65 (m, 2H) ; 2,0 (t, 1H, J = 8 Hz) ; 2,0 bis 1,4 (m, 6H)
195 (RS)	 HCl, H₂N	Bsp. 117	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,5 (s, 3H) ; 4,15 (t, 2H, J = 6 Hz) ; 3,6 bis 3,3 (m, 1H) ; 3,1 bis 2,7 (m, 2H) ; 2,0 (t, 1H, J = 8 Hz) ; 2,0 bis 1,45 (m, 6H)

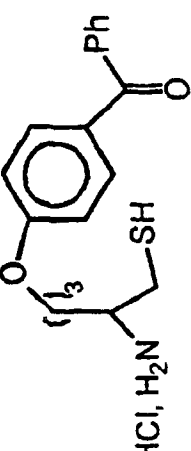
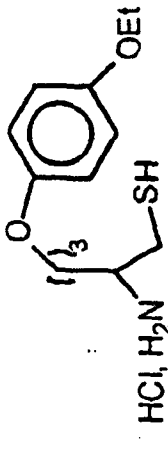
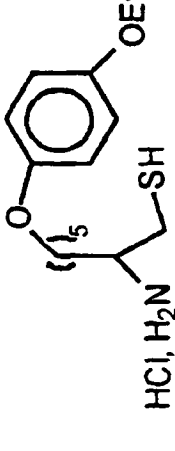
Bsp. Nr. (Konf.)	Verbindung	Ausgangsprodukt	Analysen
196 (RS)	 HCl, H₂N	Bsp. 118	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,5 (s, 3H) ; 8,1 und 6,85 (AB, 4H, J = 8,8 Hz) ; 3,95 (t, 2H, J = 6 Hz) ; 3,5 bis 3,35 (m, 1H) ; 3,05 bis 2,7 (m, 2H) ; 2,05 bis 1,45 (m, 7H)
197 (RS)	 HCl, H₂N	Bsp. 143	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,4 (breites s, 3H) ; 7,35 bis 7,05 (m, 5H) ; 3,45 bis 3,2 (m, 1H) ; 3,05 bis 2,7 (m, 2H) ; 2,55 (t, 2H, J = 7,4 Hz) ; 1,95 (t, 1H, J = 8 Hz) ; 1,95 bis 1,15 (m, 10H)
198 (RS)	 HCl, H₂N	Bsp. 122	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,5 (breites s, 3H) ; 6,05 (s, 3H) ; 3,9 (t, 2H, J = 7,4 Hz) ; 3,7 (s, 6H) ; 3,5 bis 3,3 (m, 1H) ; 3,05 bis 2,75 (m, 2H) ; 2,05 bis 1,5 (m, 7H)
199 (RS)	 HCl, H₂N	Bsp. 124	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃) : 8,5 (breites s, 3H) ; 6,8 (s, 4H) ; 3,85 (t, 4H, J = 6,7 Hz) ; 3,45 bis 3,25 (m, 1H) ; 3,05 bis 2,7 (m, 2H) ; 2,05 bis 1,3 (m, 11H) ; 0,9 (t, 3H, J = 7 Hz)

Bsp. Nr. (Konf.)	Verbindung	Ausgangsprodukt	Analysen
200 (RS)	 HCl, H₂N	Bsp. 123	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 200 MHz) : 8,45 (breites s, 3H) ; 7,35 bis 7,2 (m, 1H) ; 7,0 bis 6,9 (m, 1H) ; 6,8 bis 6,6 (m, 1H) ; 3,85 (t, 2H, J = 6,7 Hz) ; 3,5 bis 3,25 (m, 1H) ; 3,05 bis 2,75 (m, 2H) ; 2,05 bis 1,4 (m, 7H)
201 (RS)	 2HCl, H₂N	Bsp. 125	¹ H-NMR (D ₂ O, 200 MHz) : 7,8 bis 7,45 (m, 2H) ; 6,75 bis 6,45 (m, 2H) ; 3,9 (t, 2H, J = 6,7 Hz) ; 3,3 bis 3,05 (m, 1H) ; 2,8 bis 2,35 (m, 2H) ; 1,8 bis 1,05 (m, 6H)
202 (RS)	 HCl, H₂N	Bsp. 151	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 200 MHz) : 8,5 (breites s, 3H) ; 7,4 bis 7,0 (m, 4H) ; 3,95 (t, 2H, J = 6,7 Hz) ; 3,65 bis 3,3 (m, 1H) ; 3,1 bis 2,75 (m, 2H) ; 2,05 (t, 1H, J = 7,4 Hz) ; 2,15 bis 1,4 (m, 6H)
203 (RS)	 HCl, H₂N	Bsp. 126	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 200 MHz) : 8,55 (breites s, 3H) ; 7,4 bis 7,1 (m, 5H) ; 7,05 und 6,8 (AB, 4H, J = 8,4 Hz) ; 4,05 bis 3,8 (m, 2H) ; 3,6 bis 3,35 (m, 1H) ; 3,1 bis 2,6 (m, 2H) ; 2,15 bis 1,55 (m, 5H)

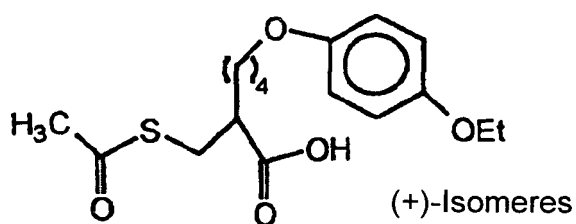
Bsp. Nr. (Konf.)	Verbindung	Ausgangsprodukt	Analysen
204 (RS)	 HCl, H₂N	Bsp. 127	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 200 MHz) : 8,5 (breites s, 3H) ; 7,3 bis 7,05 (m, 1H) ; 7,0 und 6,65 (m, 3H) ; 3,9 (t, 2H, J = 6,7 Hz) ; 3,55 bis 3,25 (m, 1H) ; 3,1 bis 2,6 (m, 2H) ; 2,0 (t, 1H, J = 8,4 Hz) ; 2,0 bis 1,4 (m, 6H)
205 (RS)	 HCl, H₂N	Bsp. 152	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 200 MHz) : 8,5 (breites s, 3H) ; 7,55 und 6,9 (AB, 4H, Japp = 9,6 Hz) ; 3,95 (t, 2H, J = 6 Hz) ; 3,5 bis 3,25 (m, 1H) ; 3,05 bis 2,7 (m, 2H) ; 2,0 (t, 1H, J = 7,4 Hz) ; 1,95 bis 1,3 (m, 8H)
206 (RS)	 HCl, H₂N	Bsp. 153	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 200 MHz) : 8,55 (breites s, 3H) ; 7,5 und 6,85 (AB, 4H, Japp = 7,4 Hz) ; 4,15 bis 3,8 (m, 2H) ; 3,7 bis 3,35 (m, 1H) ; 3,15 bis 2,7 (m, 2H) ; 2,2 bis 1,75 (m, 5H)
207 (RS)	 HCl, H₂N	Bsp. 128	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 200 MHz) : 8,5 (breites s, 3H) ; 7,25 bis 7,1 (m, 1H) ; 6,8 bis 6,6 (m, 3H) ; 3,9 (t, 2H, J = 6,7 Hz) ; 3,5 bis 3,25 (m, 1H) ; 3,05 bis 2,7 (m, 2H) ; 2,6 (q, 2H, J = 7,4 Hz) ; 2,05 bis 1,5 (m, 7H) ; 1,2 (t, 3H, J = 6,7 Hz)

Bsp. Nr. (Konf.)	Verbindung	Ausgangsprodukt	Analysen
208 (RS)	 HCl, H ₂ N	Bsp. 129	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 200 MHz) : 8,5 (breites s, 3H) ; 7,5 und 6,9 (AB, 4H, Japp = 7,4 Hz) ; 3,95 (t, 2H, J = 6,7 Hz) ; 3,5 bis 3,25 (m, 1H) ; 3,1 bis 2,7 (m, 2H) ; 2,1 bis 1,5 (m, 7H)
209 (RS)	 HCl, H ₂ N	Bsp. 130	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 200 MHz) : 8,5 (breites s, 3H) ; 7,3 bis 7,0 (m, 7H) ; 6,85 bis 6,7 (m, 2H) ; 3,95 bis 3,75 (m, 4H) ; 3,5 bis 3,3 (m, 1H) ; 3,0 bis 2,75 (m, 2H) ; 2,05 bis 1,35 (m, 9H)
210 (RS)	 HCl, H ₂ N	Bsp. 131	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 200 MHz) : 8,45 (breites s, 3H) ; 7,3 bis 7,0 (m, 7H) ; 6,85 bis 6,71 (m, 2H) ; 4,0 bis 3,75 (m, 4H) ; 3,45 bis 3,25 (m, 1H) ; 3,0 bis 2,7 (m, 2H) ; 2,05 bis 1,40 (m, 7H)
211 (RS)	 HCl, H ₂ N	Bsp. 132	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 200 MHz) : 8,45 (breites s, 3H) ; 7,2 bis 7,1 (m, 1H) ; 6,8 bis 6,65 (m, 3H) ; 3,9 (t, 2H, J = 6,7 Hz) ; 3,5 bis 2,25 (m, 1H) ; 3,1 bis 2,7 (m, 2H) ; 2,55 (q, 2H, J = 7,4 Hz) ; 2,05 bis 1,5 (m, 9H) ; 1,15 (t, 3H, J = 6,7 Hz)

Bsp. Nr. (Konf.)	Verbindung	Ausgangsprodukt	Analysen
212 (RS)	 HCl, H₂N	Bsp. 133	(CDCl ₃ , 200 MHz) : 8,5 (s, 3H) ; 7,05 und 6,75 (AB, 4H, Japp = 7,4 Hz) ; 4,05 bis 3,8 (m, 2H) ; 3,65 bis 3,35 (m, 1H) ; 3,1 bis 2,75 (m, 2H) ; 2,2 (s, 3H) ; 2,15 bis 1,75 (m, 5H)
213 (RS)	 HCl, H₂N	Bsp. 134	(DMSO-d ₆ , 200 MHz) : 9,9 (s, 1H) ; 8,45 bis 7,75 (m, 4H) ; 7,45 und 6,85 (AB, 4H, Japp = 8,4 Hz) ; 3,9 (t, 2H, J = 6,7 Hz) ; 3,3 bis 3,0 (m, 1H) ; 3,0 bis 2,65 (m, 2H) ; 1,95 (s, 3H) ; 1,8 bis 1,3 (m, 6H)
214 (RS)	 HCl, H₂N	Bsp. 135	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 200 MHz) : 8,1 (s, 3H) ; 7,5 und 6,65 (AB, 4H, Japp = 8,4 Hz) ; 3,9 (t, 2H, J = 6,7 Hz) ; 3,3 bis 3,1 (m, 1H) ; 2,9 bis 2,65 (m, 3H) ; 1,8 bis 1,3 (m, 6H)
215 (RS)	 HCl, H₂N	Bsp. 136	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 200 MHz) : 8,5 (breites s, 3H) ; 6,8 (s, 4H) ; 3,95 bis 3,75 (m, 4H) ; 3,5 bis 3,3 (m, 1H) ; 3,0 bis 2,75 (m, 2H) ; 2,05 bis 1,5 (m, 9H) ; 0,9 (t, 3H, J = 7,4 Hz)

Bsp. Nr. (Konf.)	Verbindung	Ausgangsprodukt	Analysen
216 (RS)	 <chem>O=C(c1ccc(OCCCN)cc1)c2ccccc2</chem> $\text{HCl, H}_2\text{N}$	Bsp. 137	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) : 8,5 (breites s, 3H) ; 7,85 bis 7,25 (m, 7H) ; 7,0 bis 6,65 (m, 2H) ; 4,15 bis 3,9 (m, 2H) ; 3,6 bis 3,4 (m, 1H) ; 3,1 bis 2,5 (m, 2H) ; 2,2 bis 1,7 (m, 5H)
217 (RS)	 <chem>CCOC1=CC=C(OC2CCCN)C=C1</chem> $\text{HCl, H}_2\text{N}$	Bsp. 138	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) : 8,5 (breites s, 3H) ; 6,75 (s, 4H) ; 3,95 (q, 2H, $J = 6,7$ Hz) ; 4,0 bis 3,8 (m, 2H) ; 3,6 bis 3,35 (m, 1H) ; 3,05 bis 2,75 (m, 2H) ; 2,05 (t, 1H, $J = 8,2$ Hz) ; 2,1 bis 1,75 (m, 4H) ; 1,35 (t, 3H, $J = 6,7$ Hz)
218 (RS)	 <chem>CCOC1=CC=C(OC2CCCN)C=C1</chem> $\text{HCl, H}_2\text{N}$	Bsp. 139	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) : 8,5 (breites s, 3H) ; 6,75 (s, 4H) ; 3,9 (q, 2H, $J = 6,7$ Hz) ; 3,85 (t, 2H, $J = 6,7$ Hz) ; 3,5 bis 3,25 (m, 1H) ; 3,0 bis 2,7 (m, 2H) ; 2,0 (t, 1H, $J = 8,2$ Hz) ; 1,95 bis 1,35 (m, 8H) ; 1,35 (t, 3H, $J = 6,7$ Hz)

Beispiel 219



[0209] Man gibt zu einer Lösung von 20 g (58,82 mMol) der racemischen Säure des Beispiels 115 in 200 ml Ethylether eine Lösung von 9,70 g (58,82 mMol) (1R, 2S)-(-)-Ephedrin in 50 ml Ethylether. Man setzt das Rühren während 18 Stunden bei Raumtemperatur fort.

[0210] Man filtriert und wäscht das Salz mit 100 ml Ethylether. Nach dem Trocknen im Vakuum erhält man 15,01 g (50 %) eines weißen Salzes.

$[\alpha]_D^{20} = -1,3^\circ$ ($c = 1,5$ in CHCl_3).

[0211] Man kristallisiert dieses Salz anschließend durch Auflösen in 40 ml Dichlormethan und 300 ml Ethylether bei Raumtemperatur um. Man setzt das Rühren über Nacht bei Raumtemperatur fort.

[0212] Man filtriert, wäscht mit Ethylether und trocknet im Vakuum. Man erhält 6,84 g (86 %) des Salzes.

$[\alpha]_D^{21} = +4,7^\circ$ ($c = 1,2$ in CHCl_3).

[0213] Man wiederholt das Umkristallisieren weitere 5 Mal bis zum Erzielen eines stabilen Drehwerts.

[0214] Die Gesamtausbeute der 6 Umkristallisationsvorgänge beträgt 33 %.

Drehwert des Endsalzes : $[\alpha]_D^{21} = +7,8^\circ$ ($c = 1,2$ in CHCl_3).

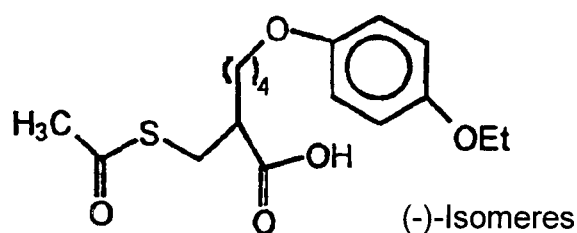
[0215] Man gibt zu einer Lösung von 5,1 g (10,1 mMol) des optisch reinen (+)-Salzes in 30 ml Dichlormethan bei etwa 5°C eine 1N HCl-Lösung bis zu einem pH-Wert von 1. Man wäscht die organische Phase mit 10 ml Wasser, trocknet über MgSO_4 , filtriert, engt im Vakuum ein und erhält in dieser Weise 3,26 g (95 %) eines weißen Feststoffs.

$F = +64^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_D^{22} = +26,3^\circ$ ($c = 1,4$ in CHCl_3).

[0216] Gesamtausbeute der optischen Aufspaltung : 16 %.

Beispiel 220



[0217] Man spaltet die racemische Säure des Beispiels 115 mit (1S, 2R)-(+)-Ephedrin in Ethylether auf, wie in Beispiel 119 beschrieben.

Ausbeute : 63 %.

$[\alpha]_D^{22} = +1,1^\circ$ ($c = 1,2$ in CHCl_3).

[0218] Man kristallisiert das Salz anschließend 5-mal aus einer Mischung aus Dichlormethan und Ethylether nach der in Beispiel 119 beschriebenen Verfahrensweise um.

[0219] Gesamtausbeute der 5 Umkristallisationsvorgänge : 36 %. Drehwert des Endsalzes : $[\alpha]_D^{21} = -7,8^\circ$ ($c = 1,2$ in CHCl_3).

[0220] Man setzt die Säure anschließend wie in Beispiel 219 beschrieben frei.

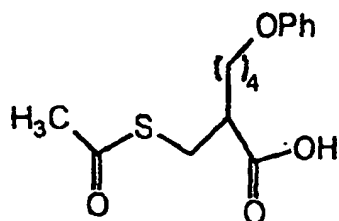
Ausbeute : 97 %.

$F : +64^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_D^{22} = -26,2^\circ$ ($c = 1,4$ in CHCl_3).

[0221] Gesamtausbeute der optischen Aufspaltung : 22 %.

Beispiel 221



(+) - Isomeres

[0222] Man erhält das (+)-Isomere nach der gleichen Reaktionsweise wie sie in Beispiel 219 beschrieben ist, jedoch ausgehend von der racemischen Säure des Beispiels 89 und von (1R, 2S)-(-)-Ephedrin.

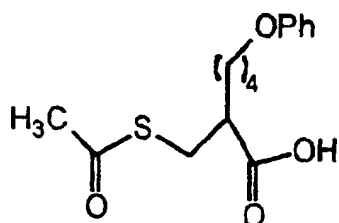
[0223] Drehwert des nach der Aufspaltungsstufe erhaltenen Salzes : $[\alpha]_D^{21} = -5,6^\circ$ ($c = 1,2$ in CHCl_3).

[0224] Drehwert des nach 6 Umkristallisationsvorgängen erhaltenen Salzes
 $[\alpha]_D^{21} = +6,1^\circ$ ($c = 1,2$ in CHCl_3).

[0225] Drehwert der freigesetzten Säure : $[\alpha]_D^{21} = +26,4^\circ$ ($c = 1,2$ in CHCl_3). Schmelzpunkt der (+)-Säure : $< 50^\circ\text{C}$.

Gesamtausbeute der optischen Aufspaltung : 12 %.

Beispiel 222



(-) - Isomeres

[0226] Man erhält das (-)-Isomere nach der in Beispiel 220 beschriebenen Verfahrensweise, jedoch ausgehend von der racemischen Säure des Beispiels 89 und von (1S, 2R)-(+)-Ephedrin.

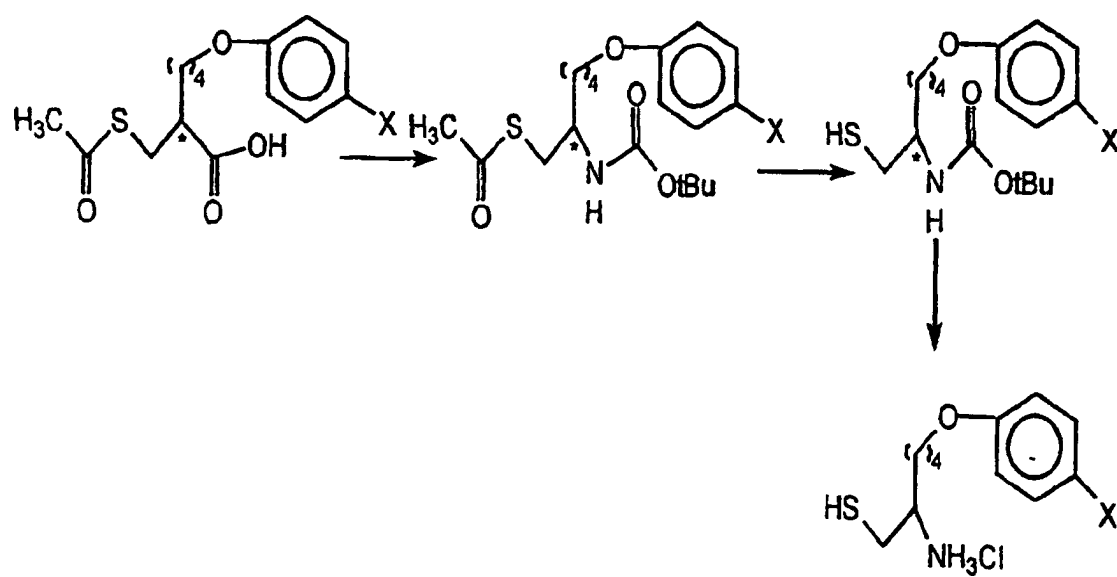
[0227] Drehwert des nach der Stufe der optischen Aufspaltung erhaltenen Salzes
 $[\alpha]_D^{21} = +6,1^\circ$ ($c = 1,2$ in CHCl_3).

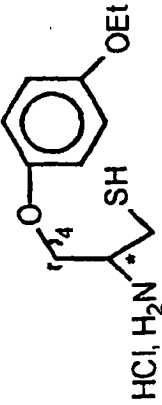
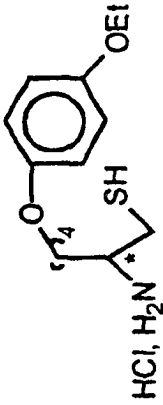
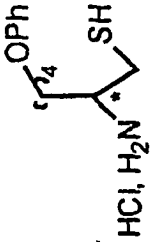
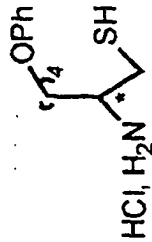
[0228] Drehwert des Salzes nach 8 Umkristallisationsvorgängen
 $[\alpha]_D^{21} = -8,3^\circ$ ($c = 1,2$ in CHCl_3).

[0229] Drehwert der freigesetzten Säure : $[\alpha]_D^{21} = -29,6^\circ$ ($c = 1,2$ in CHCl_3). Schmelzpunkt der (-)-Säure : $< 50^\circ\text{C}$.

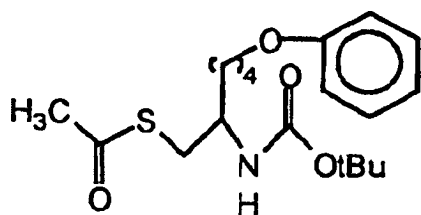
Gesamtausbeute der optischen Aufspaltung : 10 %.

[0230] Man bereitet die Verbindungen der Beispiele 223 bis 226 nach der in Beispiel 183 beschriebenen Verfahrensweise.



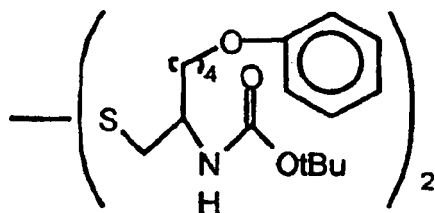
Bsp. Nr. (Isomeres)	Verbindung	Ausgangsprodukt	$[\alpha]_D$	F (°C)
223 (+)	 HCl, H ₂ N ⁺	Bsp. 219	$[\alpha]_D^{24} = +4,7^\circ$ (C = 1 in CHCl ₃)	128
224 (-)	 HCl, H ₂ N ⁺	Bsp. 220	$[\alpha]_D^{24} = -4,5^\circ$ (C = 1 in CHCl ₃)	129
225 (+)	 HCl, H ₂ N ⁺	Bsp. 221	$[\alpha]_D^{22} = +3,8^\circ$ (C = 1,1 in CHCl ₃)	98
226 (-)	 HCl, H ₂ N ⁺	Bsp. 222	$[\alpha]_D^{22} = -4,5^\circ$ (C = 1,1 in CHCl ₃)	100

Beispiel 227



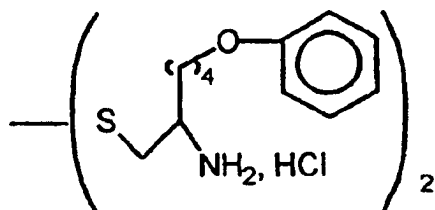
[0231] Man behandelt die Säure des Beispiels 89 mit DPPA, NEt₃ und tert.-Butylalkohol nach der in Beispiel 181 beschriebenen Verfahrensweise.

Beispiel 228



[0232] Man gibt zu einer Lösung von 2,05 g (5,58 mMol) des Carbamats von Beispiel 227 in 10 ml EtOH bei 0 °C 11,1 ml 1N NaOH, rührt über Nacht bei Raumtemperatur, gibt 10 ml einer 0,3 M Iodlösung in Ethanol zu, verdampft die Lösungsmittel und nimmt mit 50 ml Et₂O auf. Man wäscht mit Wasser (1-mal 20 ml), mit einer wäßrigen gesättigten Natriumthiosulfatlösung (2-mal 20 ml) und einer wäßrigen gesättigten NaCl-Lösung (1-mal 15 ml). Man trocknet über MgSO₄, filtriert und engt ein. Man erhält 1,85 g eines weißen Feststoffs, den man über Siliciumdioxid chromatographiert (Elutionsmittel: Ether/Petrolether 2/8). Man erhält 1,5 g (Ausbeute 84 %) eines weißen Feststoffs.

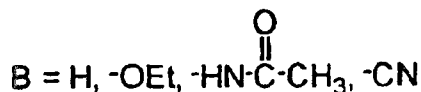
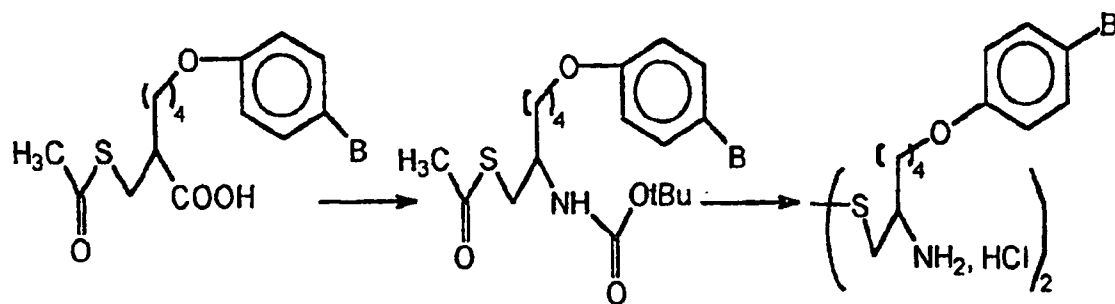
Beispiel 229



[0233] Man behandelt das Carbamat des Beispiels 228 mit gasförmigem HCl in MeOH nach der Verfahrensweise von Beispiel 183.

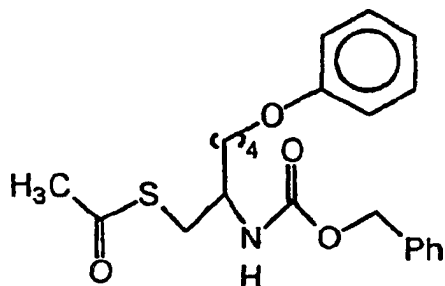
¹H-NMR DMSO-d₆, 200 MHz) : 8,3 (breites s, 3H); 7,35 bis 7,1 (m, 2H); 7,0 bis 6,75 (m, 3H); 3,9 (t, 2H, J = 5 Hz); 3,6 bis 3,5 (m, 1H); 3,2 bis 2,95 (m, 2H); 1,95 bis 1,35 (m, 6H).

[0234] Man bereitet die Verbindungen der Beispiele 230 bis 236 nach dem in Beispiel 229 beschriebenen Verfahren.



Bsp. Nr.	Konfiguration	B	Ausgangsprodukt	$[\alpha]_D$
230	(+)-Isomeres A	H	Bsp. 222	+29,8° (c = 0,4 ; CHCl ₃)
231	(-)-Isomeres B	H	Bsp. 221	-29,5° (c = 0,4 ; CHCl ₃)
232	(RS, RS)	OEt	Bsp. 115	/
233	(+)-Isomeres A	OEt	Bsp. 220	+28,4° (c = 0,3 ; CHCl ₃)
234	(-)-Isomeres B	OEt	Bsp. 219	-28,9° (c = 0,4 ; CHCl ₃)
235	(RS, RS)	NH-C(=O)-CH ₃	Bsp. 134	/
236	(RS, RS)	CN	Bsp. 150	/

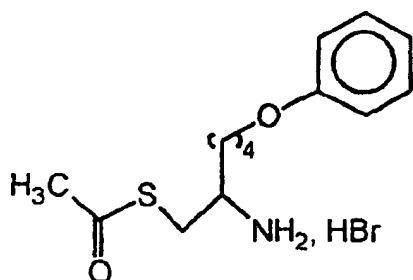
Beispiel 237



[0235] Man behandelt die Säure des Beispiels 89 mit DPPA, NEt₃ und Benzylalkohol nach dem in Beispiel 9

beschriebenen Verfahren.

Beispiel 238



[0236] Man löst 0,5 g (1,24 mMol) des Carbamats von Beispiel 230 in 6 ml einer 30 %-igen Lösung von Bromwasserstoffsäure in Essigsäure. Man rührt während 15 Minuten bei Raumtemperatur und dampft dann zur Trockne ein. Nach dem Verreiben in Ethylether trocknet man den öligen Rückstand im Vakuum über P_2O_5 .

[0237] Man erhält 0,3 g (70 %) eines Öls.

1H -NMR $CDCl_3$, 200 MHz) : 8,2 (breites s, 3H); 7,3 bis 7,15 (m, 2H); 6,95 bis 6,75 (m, 3H); 3,9 (t, 5 Hz, 2H); 3,65 bis 3,05 (m, 3H); 2,3 (s, 3H); 2,2 bis 1,5 (m, 6H).

BIOLOGISCHE AKTIVITÄT

Biologische Untersuchungen der erfindungsgemäßen Verbindungen

1) Inhibierung der Amino-peptidase-Aktivität von rekombinanter LTA_4 -Hydrolase

[0238] Man untersucht die Verbindungen unter Verwendung von rekombinanter menschlicher LTA_4 -Hydrolase (Minami et coll., FEBS Letters, 229 (1988), 270). Die durch E. coli JM109 exprimierte LTA_4 -Hydrolase wird im wesentlichen nach Minami et coll. (J. Biol. Chem., 262 (1987), 13873) gereinigt.

[0239] Man bestimmt die Inhibierung der Amino-peptidase-Aktivität des Enzyms mit Hilfe einer fluorimetrischen Methode auf Mikroplatten mit 96 Nöpfchen. Man bewirkt eine Vorinkubierung des rekombinanten Enzyms (0,5 μ g in 50 μ l Tris-HCl-Puffer 50 mM, pH = 7,4) während 10 Minuten bei 37 °C in Gegenwart des Inhibitors und von Dithiothreit (DTT, 10^{-5} M). Man gibt das Substrat Alanyl-Amid-Methylcoumarin (Ala-AMC, 25 μ M Tris-HCl 50 mM, pH = 7,4) zu und setzt die Inkubation während 15 Minuten bei 37 °C fort. Man mißt die Freisetzung von AMC fluorimetrisch.

[0240] Zur Bewertung der Spezifität der erfindungsgemäßen Verbindungen werden einige Verbindungen auch im Hinblick auf ihre Fähigkeit untersucht, die Aktivität der Membran-Amino-peptidase M (EC 3.4.11.2) zu inhibieren. Man führt den gleichen Test mit 0,1 μ g Amino-peptidase M (Pierce, USA) durch.

[0241] Die erhaltenen typischen Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle I angegeben:

Tabelle I

INHIBIERUNG DER LTA_4 -HYDROLASE IN YITRO

Verbindung Nr.	Inhibierung der Amino-peptida- se-Aktivität der LTA_4 -Hydrolase, Ki	Inhibierung der Amino-peptidase M Ki
23	62 nM	-
172	15 nM	-
173	33 nM	0,2 μ M

2) Inhibierung der Biosynthese von LTB₄ in vitro

[0242] Man mißt die Biosynthese von LTB₄ im vollständigen menschlichen Blut in Gegenwart der erfindungsgemäßen Inhibitoren der LTA₄-Hydrolase. Man führt eine Präinkubierung einer 50 µl-Probe von über Natriumheparinat entnommenem Blut während 10 Minuten bei 37 °C in Gegenwart des Inhibitors (Tris-HCl 50 mM, NaCl 0,15 M, DTT 10⁻⁵M, pH 7,4) durch.

[0243] Das LTA₄-Substrat wurde unmittelbar davor durch alkalische Hydrolyse des LTA₄-Methylesters (Cayman Chemical Co., USA) hergestellt. Nach einer Inkubation während 10 Minuten in Gegenwart von LTA₄ (1 µM in Tris-HCl 50 mM, NaCl 0,15 M, RSA, 0,5 %, pH 7,4) unterbricht man die Reaktion durch Verdünnen auf das 20-fache in einem 0,1M Kaliumphosphatpuffer (0,1M, NaN₂, 1,5 mM, NaCl 0,4 M, EDTA 1 mM, RSA 0,1 %, pH 7,4–4 °C).

[0244] Man bestimmt die LTB₄ durch Enzymimmunoassay (Cayman Chemical Co., USA).

[0245] Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle II zusammengefaßt.

Tabelle II

INHIBIERUNG DER BIOSYNTHESE VON LTB₄ IN VITRO

Verbindung Nr.	Inhibierung der Aktivität der LTA ₄ -Hydrolase in menschlichem Vollblut Ki
172	190 nM
173	200 nM

[0246] 3) Inhibierung der Biosynthese von LTB₄ ex vivo

[0247] Man suspendiert die erfindungsgemäßen Inhibitoren der LTA₄-Hydrolase in Methylcellulose 1,25 % und verabreicht sie auf oralem Wege in einer Dosis von 10 mg/kg an Mäuse. Dreißig Minuten später tötet man die Mäuse und entnimmt das Blut über Lithiumheparinat. Das Blut wird dann wie oben angegeben während 10 Minuten bei 37°C in Gegenwart von LTA₄ inkubiert und das gebildete LTB₄ durch Enzymimmunoassay bestimmt.

[0248] Die erhaltenen Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle III angegeben:

[0249]

Tabelle III

INHIBIERUNG DER BIOSYNTHESE VON LTB₄ EX VIVO

Verbindung Nr.	Inhibierung %
24	28
177	68

4) Antünflamatorische Wirkung

a) Durch Zymosan in der Pfote von Mäusen verursachtes Ödem

[0250] Zymosan ist ein Polysaccharid der Zellmembran von Hefe. Wenn man es in Pfote von Tieren injiziert, verursacht es eine lokale Entzündungsreaktion in Form eines Ödems. Eine Stunde nach der Verabreichung des zu prüfenden Inhibitors in einer Dosis von 30 mg/kg auf oralem Wege an Mäuse injiziert man 25 µl Zymosan (0,05 % in 0,15M NaCl) in die linke hintere Pfote und 25 µl physiologisches Serum in die rechte Pfote als

Kontrolle. Man tötet das Tier 4 Stunden später, schneidet die Pfoten am Knöchel ab und wiegt sie zur Bestimmung des entwickelten Ödems.

[0251] Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle IV angegeben:

Tabelle IV

INHIBIERENDE WIRKUNG AUF DIE ENTWICKLUNG EINES DURCH ZYMOSAN VERURSACHTEN ÖDEMS

Verbindung Nr.	Inhibierung %
156	35

b) Durch Carrageenin verursachte Entzündung bei dem Lufttaschenmodell an der Maus

[0252] Man bildet Lufttaschen bei Mäusen nach der Methode von Dawson et coll. (Int. J. Tiss. React., XIII (1991), 171). Am Tag J injiziert man 5 ml Luft auf subkutanem Wege in den Rücken der Maus. Am Tag J + 3 ergänzt man die Tasche durch erneutes Injizieren von 3 ml Luft. Am Tag J + 6 verabreicht man entweder einen Cyclooxygenase-Inhibitor (Indomethacin, 5 mg/kg) oder einen erfindungsgemäßen Inhibitor der LTA₄-Hydrolase (25 mg/kg) oder beide Wirkstoffe in Kombination auf oralem Wege. Nach 1 Stunde injiziert man 1 ml 1%-iges Carrageenin in die Lufttasche, tötet die Tiere 4 Stunden nach der Injektion des Carrageenins, wäscht die Lufttasche mit 1 ml eines 50 mM Kaliumphosphatpuffers (NaCl 0,15 M, pH = 7,4). Man gewinnt das Exsudat, zentrifugiert es während 5 Minuten bei 10.000 g und bestimmt das LTB₄ durch Enzymimmunoassay in der überstehenden Flüssigkeit.

[0253] Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle V angegeben:

[0254]

Tabelle V

INHIBIERUNG DER BIOSYNTHESE VON LTB₄ IN DEM MODELL DER LUFTTASCHE AN DER MAUS (Entzündung durch Carrageenin)

Behandlung	% LTB ₄ , bezogen auf die entzündungsfreie Kontrolle
Carrageenin	+ 87 %
Carrageenin + Indomethacin	+ 516 %
Carrageenin + Verbindung Nr. 156	- 24 %
Carrageenin + Indomethacin + Verbindung Nr. 156	- 28 %

c) Antiarthritis-Wirkung

[0255] Man induziert eine Kollagenarthritis an der Ratte "Dark Aganti" nach dem Verfahren von Kamada et coll. (Jpn J. Pharmacol., 74 (1997): 313). Man verabreicht die Inhibitoren der LTA₄-Hydrolase in "vorbeugender" Weise (Beginn einen Tag nach der Verabreichung von Kollagen) oder in heilender Weise (beim Auftreten der ersten pathologischen Manifestationen oder 15 Tage nach der Verabreichung von Kollagen). Die in der Tabelle VI angegebenen Ergebnisse zeigen die Wirkung der Verbindung Nr. 229, die 2-mal pro Tag auf intraperitonealem Wege in einer Dosis von 10 mg/kg verabreicht worden ist, auf die Arthritisbewertung am 23. Tag nach der Verabreichung von Kollagen. Der Effekt wird mit dem von Indomethacin (1,5 mg/kg p.o.) verglichen.

[0256] Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle VI angegeben:

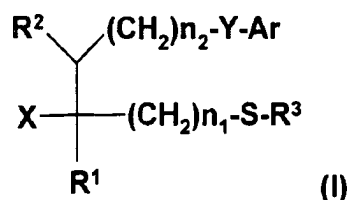
Tabelle VI

Behandlung	Bewertung
Trägermaterial	$3,1 \pm 0,90$
Verbindung 229 (Heilwirkung)	$0,38 \pm 0,19$
Verbindung 229 (vorbeugende Wirkung)	0
Indomethacin (Heilwirkung)	$1,35 \pm 0,61$

[0257] Weiterhin besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen, und insbesondere die Verbindungen der Formeln (II) und (III), eine biologische Verfügbarkeit, die besser ist als jene von den aus dem Stand der Technik, insbesondere dem Dokument WO 94/00420, bekannten Verbindungen.

Patentansprüche

1. Verbindungen der folgenden Formel (I):



in der:

– X -NH₂ bedeutet;

– R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus den folgenden Gruppen:

i) dem Wasserstoffatom,

ii) einer Alkylgruppe mit gerader oder verzweigter Kette enthaltend 1 bis 6 Kohlenstoffatome;

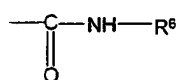
– n₁ einen Wert von 1 bis 4 besitzt,

– n₂ einen Wert von 0 bis 10 besitzt,

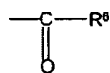
– R³ aus den folgenden Gruppen ausgewählt ist:

i) dem Wasserstoffatom

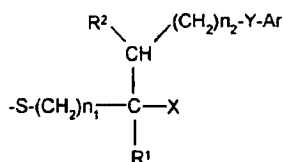
ii)



iii)



iv)



– Y ausgewählt ist aus den folgenden Gruppen:

i) -O-

ii) -CH₂-

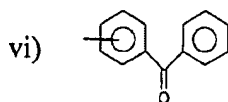
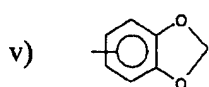
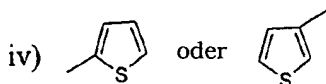
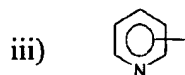
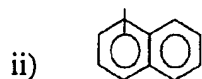
iii) -S-

iv) -OCH₂-

v) $-\text{SCH}_2-$

– Ar ausgewählt ist aus den folgenden Gruppen:

i) eine Phenylgruppe, die nichtsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert ist mit Substituenten ausgewählt aus Halogenatomen und den Gruppen CF_3 , Alkyl mit gerader oder verzweigter Kette enthaltend 1 bis 6 Kohlenstoffatome, Alkoxy mit gerader oder verzweigter Kette enthaltend 1 bis 6 Kohlenstoffatome, NH_2 , NO_2 , CN , OH , CO_2H , OPh , OCH_2Ph , SMe , SEt , Ph , CH_2Ph und NHCOR^7 , worin R^7 eine Alkylgruppe mit gerader oder verzweigter Kette enthaltend 1 bis 6 Kohlenstoffatome, darstellt,

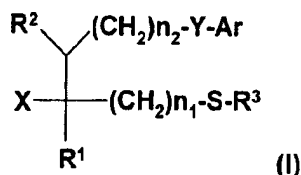


– R^6 eine Alkylgruppe mit gerader oder verzweigter Kette enthaltend 1 bis 6 Kohlenstoffatome oder eine Phenylgruppe bedeutet;

mit Ausnahme der Verbindungen der Formel I, in der $\text{X}-\text{NH}_2$ bedeutet, R^1 und R^2 jeweils ein Wasserstoffatom darstellen, $n_1 = 1$, $n_2 = 0$, Y eine Gruppe $-\text{OCH}_2-$ oder $-\text{SCH}_2-$ bedeutet, Ar eine Phenylgruppe darstellt und R^3 ein Wasserstoffatom oder die entsprechenden Reste iv) bedeutet,

sowie deren Isomere, Diastereoisomere und Enantiomere und deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I):



in der:

– $\text{X}-\text{NH}_2$ bedeutet;

– R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus den folgenden Gruppen:

i) dem Wasserstoffatom,

ii) einer Alkylgruppe mit gerader oder verzweigter Kette enthaltend 1 bis 6 Kohlenstoffatome,

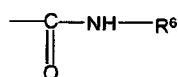
– n_1 einen Wert von 1 bis 4 besitzt

– n_2 einen Wert von 0 bis 10 besitzt

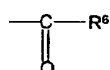
– R^3 ausgewählt ist aus den folgenden Gruppen:

i) dem Wasserstoffatom

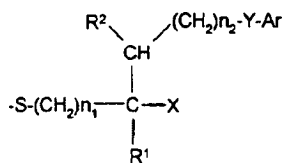
ii)



iii)

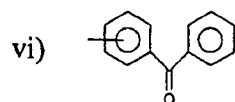
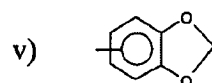
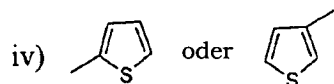
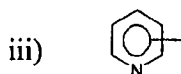
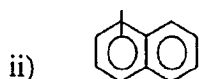


iv)



– Ar ausgewählt ist aus den folgenden Gruppen:

i) einer Phenylgruppe, die nicht substituiert ist oder einfach oder mehrfach substituiert ist mit Substituenten ausgewählt aus Halogenatomen und den Gruppen CF_3 , Alkyl mit gerader oder verzweigter Kette enthaltend 1 bis 6 Kohlenstoffatome, Alkoxy mit gerader oder verzweigter Kette enthaltend 1 bis 6 Kohlenstoffatome, NH_2 , NO_2 , CN , OH , CO_2H , OPh , OCH_2Ph , SMe , SEt , Ph , CH_2Ph und NHCOR^7 , worin R^7 eine Alkylgruppe mit gerader oder verzweigter Kette enthaltend 1 bis 6 Kohlenstoffatome darstellt,



– R^6 eine Alkylgruppe mit gerader oder verzweigter Kette enthaltend 1 bis 6 Kohlenstoffatome oder eine Phenylgruppe bedeutet

und Y ausgewählt ist aus

i) -O-

ii) $-\text{CH}_2-$

iii) -S-

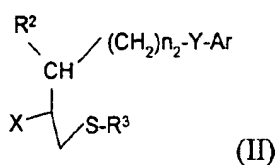
3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 ein Wasserstoffatom bedeutet.

4. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 von Wasserstoff verschieden ist.

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß n_1 1 bedeutet.

6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß n_1 von 1 verschieden ist.

7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie der folgenden Formel (II) entsprechen:



in der X, R², R³, Y, Ar und n₂ die in Anspruch 1 oder 2 angegebenen Bedeutungen besitzen.

8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß X NH₂ bedeutet.

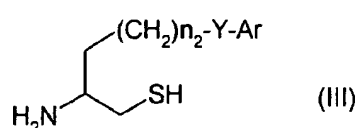
9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß R³ ein Wasserstoffatom bedeutet.

10. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß R² von dem Wasserstoffatom verschieden ist.

11. Verbindungen nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß R² eine Methylgruppe bedeutet.

12. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß R² ein Wasserstoffatom bedeutet.

13. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß sie der folgenden Formel (III) entsprechen:



in der Y, Ar und n₂ die in Anspruch 1 oder 2 angegebenen Bedeutungen besitzen.

14. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß n₂ Null bedeutet.

15. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß n₂ einen Wert von 1 bis 4 besitzt.

16. Verbindungen nach Anspruch 15, worin n₂ den Wert von 2 bis 4 besitzt.

17. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß n₂ 3 bedeutet.

18. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß n₂ größer ist als 4.

19. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß Y ein Sauerstoffatom bedeutet.

20. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß Y -CH₂- bedeutet.

21. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß Y ein Schwefelatom bedeutet.

22. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 und 3 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß Y -OCH₂- oder -SCH₂- bedeutet.

23. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß n₂ Null bedeutet und Y ausgewählt ist aus -O-, -S-, -OCH₂- und -SCH₂-.

24. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß Ar eine nichtsubstituierte Phenylgruppe bedeutet.

25. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß Ar eine substituierte Phenylgruppe bedeutet.

26. Verbindungen nach Anspruch 25, worin Ar eine monosubstituierte Phenylgruppe bedeutet.

27. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß Ar eine Phenylgruppe bedeutet, die einfach oder mehrfach substituiert ist durch eine Gruppe ausgewählt aus Halogenatomen, CF₃, Alkyl mit gerader oder verzweigter Kette enthaltend 1 bis 6 Kohlenstoffatome, O(Alkyl mit gerader oder

verzweigter Kette enthaltend 1 bis 6 Kohlenstoffatome), NO₂, CN, CO₂H, OPh, OCH₂Ph, Ph und CH₂Ph.

28. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß Ar eine Phenylgruppe bedeutet, die einfach oder mehrfach substituiert ist durch ein Halogenatom, eine Alkylgruppe mit gerader oder verzweigter Kette enthaltend 1 bis 6 Kohlenstoffatome oder -O(Alkyl mit gerader oder verzweigter Kette enthaltend 1 bis 6 Kohlenstoffatome).

29. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß Ar eine Phenylgruppe bedeutet, die durch eine Gruppe -OPh, -OCH₂Ph, -Ph oder -CH₂Ph substituiert ist.

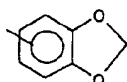
30. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß Ar eine Naphthylgruppe bedeutet.

31. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet,



bedeutet.

32. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß Ar die Gruppe



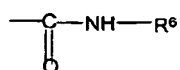
bedeutet.

33. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie ausgewählt sind aus:

- (S)-2-Amino-3-phenoxy-1-propanthiol, Hydrochlorid
- (S)-2-Amino-3-benzyloxy-1-propanthiol, Hydrochlorid
- (R)-2-Amino-3-benzyloxy-1-propanthiol, Hydrochlorid
- (2S,3R)-2-Amino-3-methyl-3-benzyloxy-1-propanthiol, Hydrochlorid
- (2R,3S)-2-Amino-3-methyl-3-benzyloxy-1-propanthiol, Hydrochlorid
- (S)-2-Amino-3-benzylthio-1-propanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-7-phenyl-1-heptanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-2-methyl-6-phenoxy-1-hexanthiol, Hydrochlorid daß Ar die Gruppe
- (S)-2-Amino-3-(4-benzylphenoxy)-1-propanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-4-phenyl-1-butanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-phenoxy-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-7-phenoxy-1-heptanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-7-(4-methoxyphenoxy)-1-heptanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4-methoxyphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4-methylphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(3-methylphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(3-methoxyphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4-chlorphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4-bromphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4-fluorphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(2-methoxyphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-phenylthio-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(3,4-dioxymethylenphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4-ethoxyphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4-ethylphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-5-phenyl-1-pentanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-4-phenoxy-1-butanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-phenyl-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-4-phenylthio-1-butanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(2,6-dimethylphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-4-benzylthio-1-butanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-5-phenoxy-1-pentanthiol, Hydrochlorid

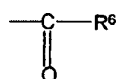
- (R,S)-2-Amino-6-(2-methylphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4-phenoxyphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4-carboxyphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4-cyanophenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- [2(R,S)-3(R,S)]-2-Amino-3-methyl-6-phenoxy-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4-phenylphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4-benzoyloxyphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(2-naphthyloxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(1-naphthyloxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-8-phenoxy-1-octanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-9-phenoxy-1-nonanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(3-trifluormethylphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(3-fluorophenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(2,4-difluorophenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(2-fluorophenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-pentafluorophenoxy-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4-nitrophenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-8-phenyl-1-octanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(3,5-dimethoxyphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4-butoxyphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4,5-dichlorophenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(2-pyridoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(3-cyanophenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-5-(4-benzylphenoxy)-1-pentanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(3-chlorophenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-7-(4-cyanophenoxy)-1-heptanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-5-(4-cyanophenoxy)-1-pentanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(3-ethylphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4-trifluormethylphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-7-(4-benzylphenoxy)-1-heptanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4-benzylphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-5-(3-ethylphenoxy)-1-pentanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-5-(4-methylphenoxy)-1-pentanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4-acetamidophenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4-iodophenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-(4-propoxyphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-5-(4-benzoylphenoxy)-1-pentanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-5-(4-ethoxyphenoxy)-1-pentanthiol, Hydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-7-(4-ethoxyphenoxy)-1-heptanthiol, Hydrochlorid
- (+)-2-Amino-6-(4-ethoxyphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (–)-2-Amino-6-(4-ethoxyphenoxy)-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (+)-2-Amino-6-phenoxy-1-hexanthiol, Hydrochlorid
- (–)-2-Amino-6-phenoxy-1-hexanthiol, Hydrochlorid.

34. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, 10, 11, 12, 14 bis 32 und 33, dadurch gekennzeichnet, daß R^6 die Gruppe



bedeutet, worin R^6 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzt.

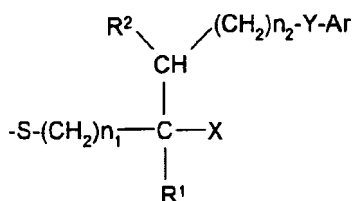
35. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, 10, 11, 12, 14 bis 32 und 33, dadurch gekennzeichnet, daß R^6 die Gruppe



bedeutet, worin R^6 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzt

36. Verbindungen nach einem der Ansprüche 8, 10, 11, 12, 14 bis 32 und 33, dadurch gekennzeichnet, daß

R³ die Gruppe



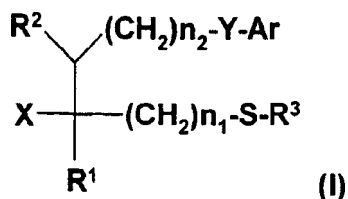
bedeutet.

37. Verbindungen nach einem der Ansprüche 34 bis 36, dadurch gekennzeichnet, daß sie ausgewählt sind aus:

- 1,1-Dithiobis(2-(R,S)-amino-6-phenoxyhexan), Dihydrochlorid
- (R,S)-2-Amino-6-phenoxy-1-S-acetylthiohexan, Hydrobromid
- 1,1-Dithiobis(2-(+)-amino-6-phenoxyhexan), Dihydrochlorid (Isomeres A)
- 1,1-Dithiobis(2-(-)-amino-6-phenoxyhexan), Dihydrochlorid (Isomeres B)
- 1,1-Dithiobis(2-(R,S)-amino-6-(4-ethoxyphenoxy)-1-hexan), Dihydrochlorid
- 1,1-Dithiobis(2-(+)-amino-6-(4-ethoxyphenoxy)-1-hexan), Dihydrochlorid (Isomeres A)
- 1,1-Dithiobis(2-(-)-amino-6-(4-ethoxyphenoxy)-1-hexan), Dihydrochlorid (Isomeres B)
- 1,1-Dithiobis(2-(R,S)-amino-6-(4-acetamidophenoxy)-1-hexan), Dihydrochlorid
- 1,1-Dithiobis(2-(R,S)-amino-6-(4-cyanophenoxy)-1-hexan), Dihydrochlorid.

38. Pharmazeutische Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 37 in Kombination mit einem physiologisch annehmbaren Trägermaterial oder Hilfsstoff enthält.

39. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I)

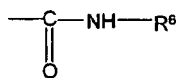


in der:

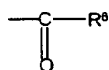
- X -NH₂ bedeutet;
- R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus den folgenden Gruppen:
 - i) dem Wasserstoffatom,
 - ii) einer Alkylgruppe mit gerader oder verzweigter Kette enthaltend 1 bis 6 Kohlenstoffatome;
 - n₁ einen Wert von 1 bis 4 besitzt,
 - n₂ einen Wert von 0 bis 10 besitzt,
 - R³ aus den folgenden Gruppen ausgewählt ist:

i) dem Wasserstoffatom

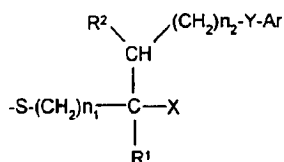
ii)



iii)



iv)

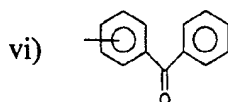
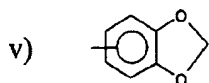
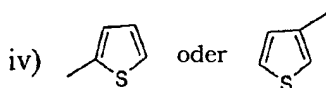
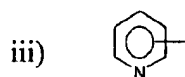
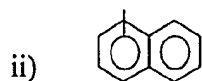


– Y ausgewählt ist aus den folgenden Gruppen:

- i) -O-
- ii) -CH₂-
- iii) -S-
- iv) -OCH₂-
- v) -SCH₂-

– Ar ausgewählt ist aus den folgenden Gruppen:

i) eine Phenylgruppe, die nichtsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert ist mit Substituenten ausgewählt aus Halogenatomen und den Gruppen CF₃, Alkyl mit gerader oder verzweigter Kette enthaltend 1 bis 6 Kohlenstoffatome, Alkoxy mit gerader oder verzweigter Kette enthaltend 1 bis 6 Kohlenstoffatome, NH₂, NO₂, CN, OH, CO₂H, OPh, OCH₂Ph, SMe, SEt, Ph, CH₂Ph und NHCOR⁷, worin R⁷ eine Alkylgruppe mit gerader oder verzweigter Kette enthaltend 1 bis 6 Kohlenstoffatome darstellt,



– R⁶ eine Alkylgruppe mit gerader oder verzweigter Kette enthaltend 1 bis 6 Kohlenstoffatome oder eine Phenylgruppe bedeutet, für die Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibierung der Aktivität von LTA₄.

40. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 39 für die Herstellung eines Arzneimittels für eine antiinflammatorische Behandlung.

41. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 39 für die Herstellung eines Arzneimittels für eine antiarthritische Behandlung.

42. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 39 für die Herstellung eines Arzneimittels für eine Antipsoriasis-Behandlung.

43. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 39 für die Herstellung eines Arzneimittels für eine Leberschutz-Behandlung.

44. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 39 für die Herstellung eines Arzneimittels für eine antimetastatische Behandlung.

45. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 39 für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer insbesondere durch einen Cyclooxygenase-Inhibitor induzierten Überproduktion von LTB₄.

46. Pharmazeutische Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 39 und eine therapeutisch wirksame Menge eines Cyclooxygenase-Inhibitors umfaßt.

47. Zubereitung nach Anspruch 46, enthaltend zusätzlich ein physiologisch annehmbares Trägermaterial oder Hilfsmittel.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen