



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 02 554 T2** 2005.12.29

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 275 641 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 02 554.0**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 291 747.0**

(96) Europäischer Anmeldetag: **11.07.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **15.01.2003**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **12.01.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.12.2005**

(51) Int Cl.7: **C07C 311/19**

C07D 295/08, C07D 413/04, C07D 417/04,

A61K 31/18, A61K 31/40, A61K 31/445,

A61K 31/495, A61K 31/535

(30) Unionspriorität:

0109339 13.07.2001 FR

(73) Patentinhaber:

Les Laboratoires Servier, Courbevoie, FR

(74) Vertreter:

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

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**Lavielle, Gilbert, 78170 La Celle Saint Cloud, FR;
Dubuffet, Thierry, 76210 Bolbec, FR; Cimetiere,
Bernard, 75020 Paris, FR; Verbeuren, Tony, 78540
Vernouillet, FR; Simonet, Serge, 78700 Conflans
Sainte Honorine, FR; Vayssettes-Courchay,
Christine, 91430 Igny, FR**

(54) Bezeichnung: **Benzolsulfonamidderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen**

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 neue Benzolsulfonamidderivate, das Verfahren zu ihrer Herstellung und sie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen.

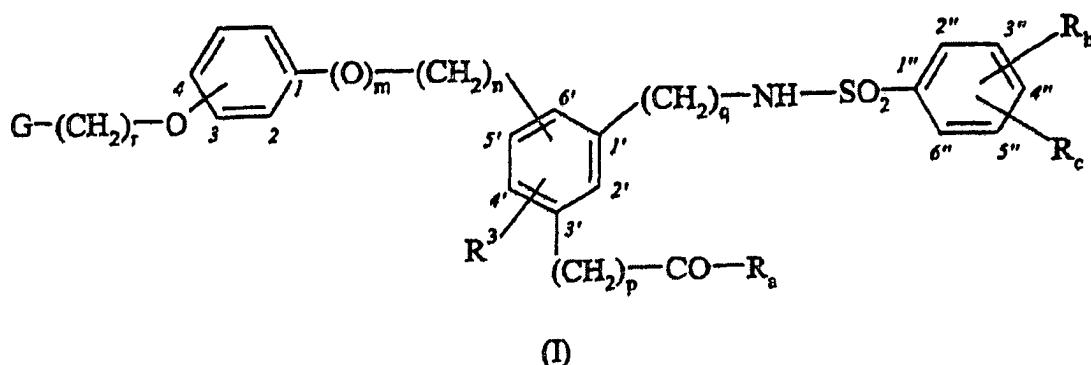
[0002] Verbindungen mit einer Benzolsulfonamidkette wurden in der Anmeldung EP 864561 bezüglich ihres NO-Donor-Charakters und als Antagonisten der Thromboxan A₂-Rezeptoren (TXA₂) sowie in den Anmeldungen EP 648741 oder WO 9406761 im Hinblick auf ihre alleinigen antagonistischen Wirkungen gegenüber den TXA₂-Rezeptoren beschrieben.

[0003] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung besitzen eine originelle Struktur, welche ihnen einen antagonistischen Charakter gegenüber den Rezeptoren des TXA₂ und antagonistische Wirkungen gegenüber den serotoninergischen Rezeptoren 5HT₂ verleiht.

[0004] Die Blutplättchenaggregation und die Gefäßkrämpfe spielen eine essentielle Rolle bei der Ätiologie und der Entwicklung von athero-thrombotischen kardiovaskulären Erkrankungen. TXA₂, das Stoffwechselprodukt der Arachidonsäure, und Serotonin (5HT), ein Neurotransmitter, sind starke gefäßverengende Mittel und können die Aktivierung der Blutplättchen induzieren oder verstärken, was zu deren Aggregation führt. Die gefäßverengenden und proaggregierenden Wirkungen von TXA₂ erfolgen über Membranrezeptoren, die als TP-Rezeptoren bezeichnet werden (Medicinal Research Reviews, 11, 5 (1991), S. 503), während die Wirkungen von Serotonin über die Rezeptoren 5HT₁ oder 5HT₂ erfolgen (T. I. P. S., 121 (1991), S. 223). Forschungsstrategien, die entwickelt worden sind, um Mittel zu finden, welche die Produktion und/oder Aktivierung von TXA₂ blockieren, haben zu der Entwicklung von selektiven Antagonisten für die Rezeptoren TP, von Inhibitoren der TXA₂-Synthase oder von gemischten Wirkstoffen geführt, welche beide Wirkungen entfalten (Medicinal Research Reviews, loc. cit., T. I. P. S., 121 (1991), 158). Serotonin wirkt, ebenso wie TXA₂, durch Stimulieren der Blutplättchen und Gefäßverengungen und seine Wirkung erfolgt verstärkt bei athero-thrombotischen Erkrankungen.

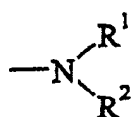
[0005] Die Konzeption von Verbindungen, die sowohl gegen Prozesse gerichtet sind, die eine Beteiligung von Thromboxan umfassen, als auch jene, bei denen Serotonin beteiligt ist, ist für den Kliniker von großer Bedeutung. Solche Produkte besitzen den Vorteil, daß sie einen vollständigeren Schutz ermöglichen, der gleichzeitig gegen die Aktivierung der Blutplättchen führt und den Gefäßkrämpfen entgegenwirkt. Sie können daher nützlich sein bei der Behandlung von Krankheitszuständen, die mit einer gesteigerten Aktivität von TXA₂ und von 5-HT verknüpft sind, insbesondere bei der Behandlung von athero-thrombotischen kardiovaskulären Erkrankungen, wie Myokardinfarkt, Angina pectoris, Gehirngefäßvorfällen oder Schlaganfällen, der Raynaudschen Krankheit oder schließlich Asthma, Bronchospasmen sowie auch Migräne und Venenerkrankungen.

[0006] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verbindungen der Formel (I):



in der

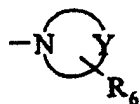
– G eine Gruppe der Formel bedeutet:



in der R¹ und R² unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Cycloalkyl-, gegebenenfalls substituierte Aryl-, gegebenenfalls substituierte Arylalkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, gegebenenfalls substituierte Heteroaryl- oder gegebenenfalls substituierte Heteroarylalkyl-gruppe bedeuten,

oder

R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom eine Heterocycloalkylgruppe der Formel



mit 5 bis 7 Kettengliedern bilden, in der Y ein Stickstoff- oder Sauerstoffatom oder eine Gruppe CH₂ bedeutet und R₆ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, gegebenenfalls substituierte Aryl-, gegebenenfalls substituierte Arylalkyl-, gegebenenfalls substituierte Arylcarbonyl-, gegebenenfalls substituierte Arylcarbonylalkyl-, gegebenenfalls substituierte Diarylalkyl-, gegebenenfalls substituierte Diarylalkenyl-, gegebenenfalls substituierte Heteroaryl-, gegebenenfalls substituierte Heteroarylalkyl-, gegebenenfalls substituierte Heteroarylcarbonyl- oder gegebenenfalls substituierte Heteroarylcarbonylalkylgruppe darstellt,

– R³ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeutet,

– R_a eine Hydroxy-, Alkoxy-, gegebenenfalls substituierte Aryloxy-, gegebenenfalls substituierte Arylalkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, gegebenenfalls substituierte Arylamino- oder gegebenenfalls substituierte Arylalkylamino-gruppe bedeutet,

– R_b und R_c, die gleichartig oder verschieden sind, ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Alkylgruppe, eine Alkoxygruppe, eine Hydroxygruppe oder eine Trihalogenalkylgruppe bedeuten,

– m eine ganze Zahl zwischen 0 und 1 einschließlich bedeutet,

– n und q gleichartige oder verschiedenartige ganze Zahlen zwischen 0 und 6 einschließlich bedeuten,

– p und r gleichartige oder verschiedenartige ganze Zahlen zwischen 1 und 6 einschließlich bedeuten, deren Enantiomere und Diastereoisomere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base,

mit der Maßgabe, daß:

– der Begriff Alkyl eine geradkettige oder verzweigte Kette mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

– der Begriff Alkoxy eine geradkettige oder verzweigte Alkyl-oxy-gruppe bedeutet, die 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält,

– der Begriff Trihalogenalkyl eine Kohlenstoffkette bedeutet, die 1 bis 3 Kohlenstoffatome und 1 bis 3 gleichartige oder verschiedenartige Halogenatome enthält,

– der Begriff Alkenyl eine Kette mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, die 1 bis 3 Doppelbindungen enthält, bedeutet,

– der Begriff Cycloalkyl eine gesättigte cyclische Gruppe bedeutet, die 3 bis 8 Kohlenstoffatome enthält,

– der Begriff Aryl eine Phenyl- oder Naphthylgruppe bedeutet,

– der Begriff Heteroaryl eine aromatische monocyclische oder bicyclische Gruppe, bei der mindestens einer der Ringe aromatisch ist, bedeutet, die 5 bis 11 Kettenglieder und 1 bis 5 Heteroatome ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält,

– die Begriffe Diarylalkyl und Diarylalkenyl Alkyl- bzw. Alkenylgruppen bedeuten, wie sie oben definiert worden sind, die durch zwei gleichartige oder verschiedene Arylgruppen, wie sie oben definiert worden sind, substituiert sind,

– der Begriff "substituiert" bezogen auf die Begriffe Phenyl, Aryl, Arylalkyl, Arylcarbonyl, Arylcarbonylalkyl, Diarylalkyl, Diarylalkenyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heteroarylcarbonyl, Heteroarylcarbonylalkyl, Arylamino und Arylalkylamino bedeutet, daß die betreffenden Gruppen am aromatischen Rest durch einen oder zwei gleichartige oder verschiedenartige Substituenten substituiert sind, ausgewählt aus Halogenatomen und Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxy-, Cyano-, Nitro-, (gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte) Aminogruppen und Gruppen -C(O)R_d, worin R_d eine Gruppe bedeutet ausgewählt aus Hydroxy, Alkoxy und Amino mit der Maßgabe, daß die Heteroaryl- und Heteroarylalkylgruppen zusätzlich am nicht-aromatischen Rest der Heteroarylgruppe durch eine Oxogruppe substituiert sein können.

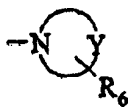
[0007] Als pharmazeutisch annehmbare Säuren kann man in nicht einschränkender Weise nennen: Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Milchsäure, Brenztraubensäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Glutarsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Citronensäure, Ascorbinsäure, Ethansulfonsäure, Camphersäure, etc. ...

[0008] Als pharmazeutisch annehmbare Basen kann man in nicht einschränkender Weise nennen: Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Triethylamin, tert.-Butylamin, etc. ...

[0009] Die bevorzugten Verbindungen der Formel (I) sind jene, bei denen gleichzeitig oder unabhängig voneinander der Wert von p 2 beträgt, der Wert von q 2 beträgt, der Substituent R³ ein Wasserstoffatom bedeutet, der Substituent R_a eine Hydroxygruppe darstellt, der Substituent R_b ein Halogenatom bedeutet und der Sub-

stituent R_c ein Wasserstoffatom darstellt.

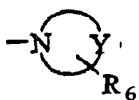
[0010] Eine besonders vorteilhafte Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verbindungen der Formel (I), bei denen p und q jeweils 2 bedeutet, R_a eine Hydroxygruppe darstellt, R^3 und R_c jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten, R_b ein Halogenatom darstellt und G eine Amino-, Dialkylamino- oder Arylalkylaminogruppe oder eine Heterocycloalkylgruppe der Formel



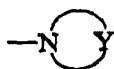
in der Y ein Stickstoffatom, ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe CH_2 bedeutet und R_6 ein Wasserstoffatom darstellt, bedeutet, wobei die Arylgruppen gegebenenfalls substituiert sind und die Heteroarylgruppe gegebenenfalls substituiert ist.

[0011] Bei den bevorzugten Verbindungen der Formel (I) steht G für eine Dialkylaminogruppe.

[0012] Weitere bevorzugte Verbindungen der Formel (I) sind jene, bei denen G eine substituierte Heterocycloalkylgruppe darstellt:



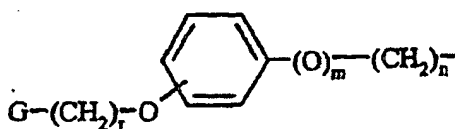
in der:



eine Gruppe mit 5 oder 6 Kettengliedern bedeutet, wie: Pyrrolyl, Morpholino, Piperidyl oder Piperazinyl, • und R_6 , welches an einem Kohlenstoff- oder Stickstoffatom der Heterocycloalkylgruppe gebunden ist, ein Wasserstoffatom, einen gegebenenfalls durch ein Halogenatom substituierten Phenylsubstituenten oder eine Heteroarylgruppe mit 9 Kettengliedern, welche ein bis zwei Heteroatome ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält und gegebenenfalls durch ein Halogenatom substituiert ist, bedeutet.

[0013] Die bevorzugten Verbindungen der Formel (I) sind jene, bei denen die gegebenenfalls substituierte Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch ein Halogenatom substituierte Benzisoxazolylgruppe oder eine gegebenenfalls durch ein Halogenatom substituierte Benzisothiazolylgruppe bedeutet.

[0014] In vorteilhafter Weise betrifft die Erfindung die Verbindungen der Formel (I), bei denen gemeinsam oder unabhängig voneinander der Substituent $G-(CH_2)_r-O-$ an eines der beiden Kohlenstoffatome 2 oder 4 der Phenylgruppe gebunden ist, der Substituent



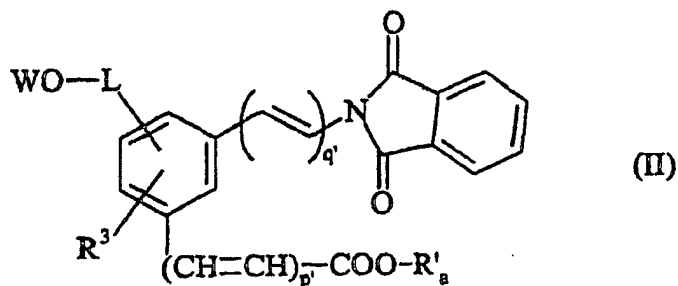
an das Kohlenstoffatom 5' der Phenylgruppe gebunden ist und R_b an das Atom 4'' der Phenylgruppe gebunden ist.

[0015] Von den bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen kann man nennen:

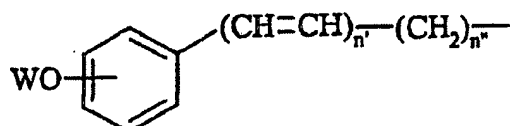
- 3-[3-(2-[[4-Chlorphenyl]-sulfonyl]-amino)-ethyl)-5-(2-[3-(dimethylamino-propoxy)]-phenyl)-ethyl)-phenyl]-propansäure,
- 3-[3-(2-[[4-Chlorphenyl]-sulfonyl]-amino)-ethyl)-5-(2-[2-[2-(1-pyrrolidiny)]-ethoxy]-phenyl)-ethyl)-phenyl]-propansäure,
- 3-[3-(2-[[4-Chlorphenyl]-sulfonyl]-anilino)-ethyl)-5-(2-[2-[2-(4-morpholiny)]-ethoxy]-phenyl)-ethyl)-phenyl]-propansäure.

[0016] Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), welches dadurch gekennzeichnet ist, daß:

① wenn man die Verbindungen der Formel (I) herstellen will, bei denen $m = 0$ bedeutet und n von 1 verschieden ist, man als Ausgangsprodukt eine Verbindung der Formel (II) verwendet:

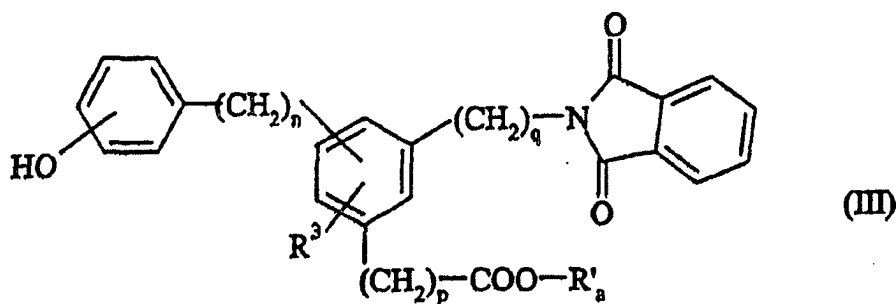


in der R^3 die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzt, R'_a eine geradkettige oder verzweigte (C_1 - C_6)-Alkylgruppe darstellt, WO-L eine Gruppe der Formel bedeutet:



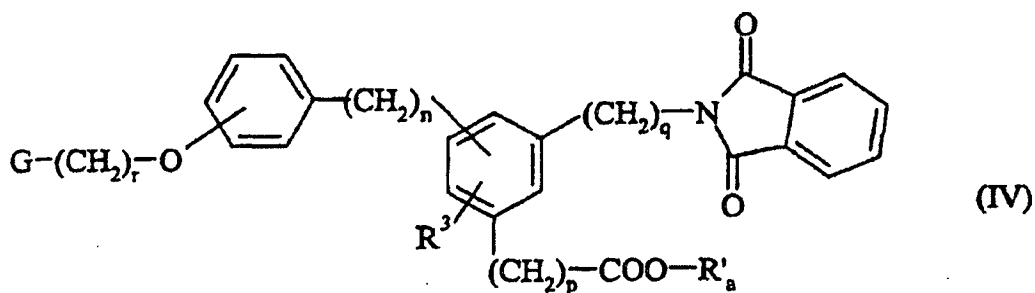
worin W ein Wasserstoffatom oder eine Benzylgruppe darstellt, p' und q' ganze Zahlen zwischen 0 und 3 bedeuten, $n' + n''$ eine ganze Zahl zwischen 0 und 3 bedeuten, wobei, wenn n' 0 bedeutet, n'' 0, 2 oder 3 darstellt,

– welche katalytisch reduziert wird, so daß man nach der Debenzylierung, wenn W eine Benzylgruppe darstellt, die Verbindung der Formel (III) erhält:



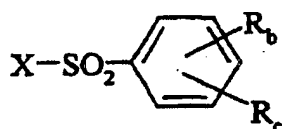
in der R^3 , n , p und q die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen und R'_a eine geradkettige oder verzweigte (C_1 - C_6)-Alkylgruppe darstellt,

– welche in basischem Medium mit einem Halogenid der Formel kondensiert wird: $G-(CH_2)_r-X$, in der X ein Halogenatom bedeutet, zur Bildung der Verbindung der Formel (IV):



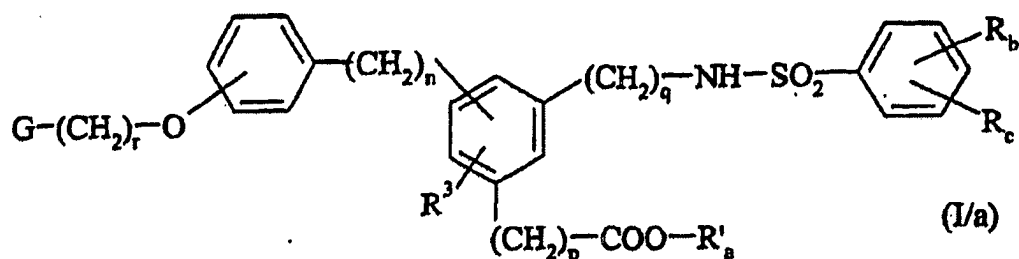
in der G, R^3 , n , p , q und r die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen und R'_a eine geradkettige oder verzweigte (C_1 - C_6)-Alkylgruppe bedeutet,

– von der die Schutzgruppe durch Abspalten der Phthalimidogruppe in Gegenwart von Hydrazin entfernt wird zur Bildung des entsprechendenamins, welches seinerseits mit einem gegebenenfalls substituierten Benzolsulfonylchlorid der Formel umgesetzt wird:



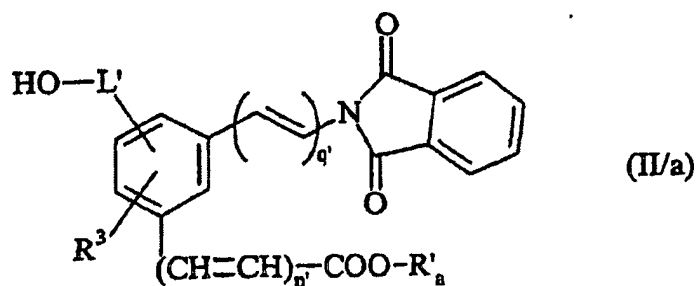
in der R_b und R_c die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen und X ein Halogenatom darstellt,

zur Bildung der Verbindung der Formel (I/a), einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (I):



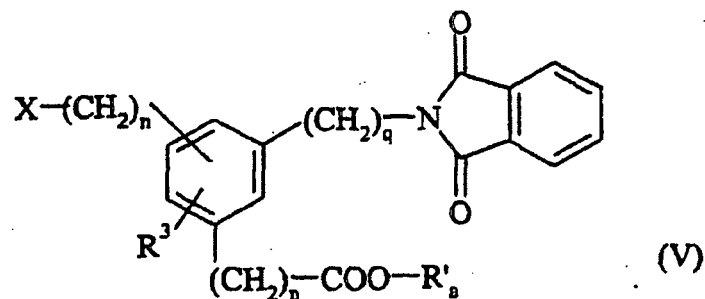
in der G, R_b , R_c , R^3 , r, n, p und q die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen und R'_a eine geradkettige oder verzweigte (C_1 - C_6)-Alkylgruppe darstellt,

② wenn man die Verbindungen der Formel (I) herstellen will, bei der $m = 1$ oder $m = 0$ und $n = 1$ bedeuten, man als Ausgangsprodukt eine Verbindung der Formel (II/a) verwendet:



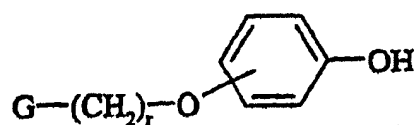
in der R^3 die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzt, R'_a eine geradkettige oder verzweigte (C_1 - C_6)-Alkylgruppe bedeutet, HO-L' eine Gruppe der Formel darstellt: HO-(CH_2) $_n$ -, q' und p' ganze Zahlen zwischen 0 und 3 bedeuten und n eine ganze Zahl zwischen 0 und 6 darstellt,

– welche katalytisch hydriert und halogeniert wird zur Bildung der Verbindung der Formel (V):

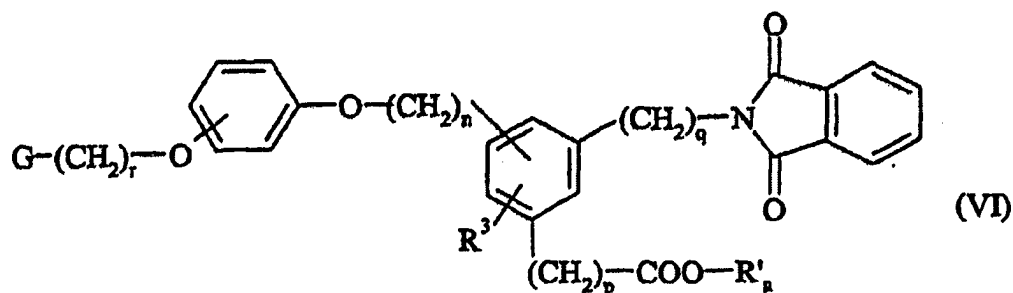


in der R^3 , n, p und q die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen, R'_a eine geradkettige oder verzweigte (C_1 - C_6)-Alkylgruppe bedeutet und X ein Halogenatom darstellt, welche Verbindung der Formel (V) man:

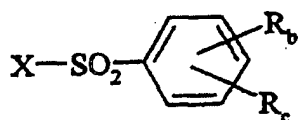
– entweder, wenn $m = 1$ bedeutet, einem nucleophilen Angriff mit einer Verbindung der Formel unterworfen wird:



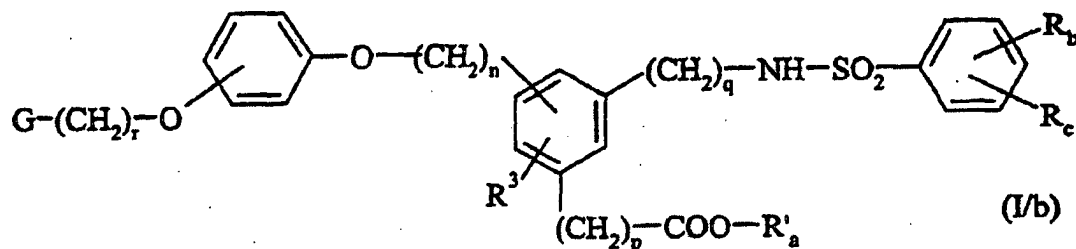
zur Bildung der Verbindung der Formel (VI):



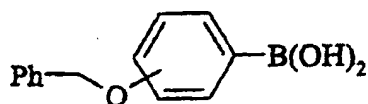
in der G, R³, n, p, q und r die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen und R'_a eine geradkettige oder verzweigte (C₁-C₆)-Alkylgruppe darstellt,
 – von welcher die Schutzgruppe durch Abspalten der Phthalimidogruppe in Gegenwart von Hydrazin entfernt wird zur Bildung des entsprechendenamins, welches seinerseits mit einem gegebenenfalls substituierten Benzolsulfonylhalogenid der Formel umgesetzt wird:



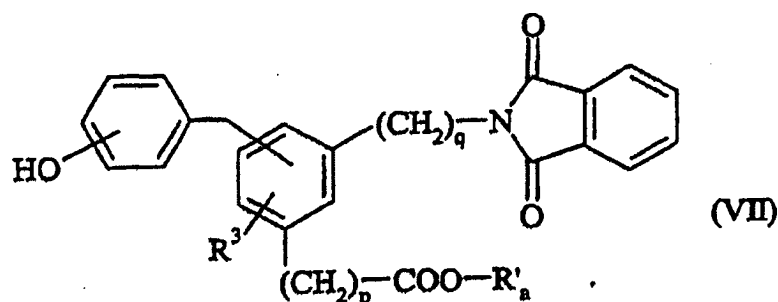
in der X ein Halogenatom bedeutet, zur Bildung der Verbindung der Formel (I/b), einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (I):



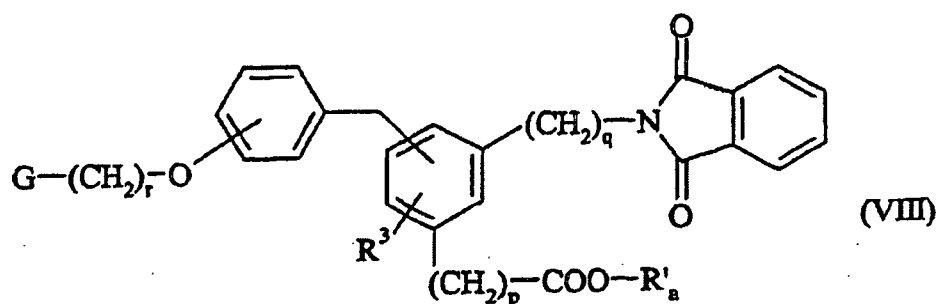
in der G, R_b, R_c, R³, n, p, q und r die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen und R'_a eine geradkettige oder verzweigte (C₁-C₆)-Alkylgruppe bedeutet,
 – oder, wenn m = 0 und n = 1 bedeuten, der Einwirkung einer Verbindung der Formel



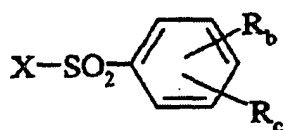
unterworfen wird, so daß man nach der Debenzylierung die Verbindung der Formel (VII) erhält:



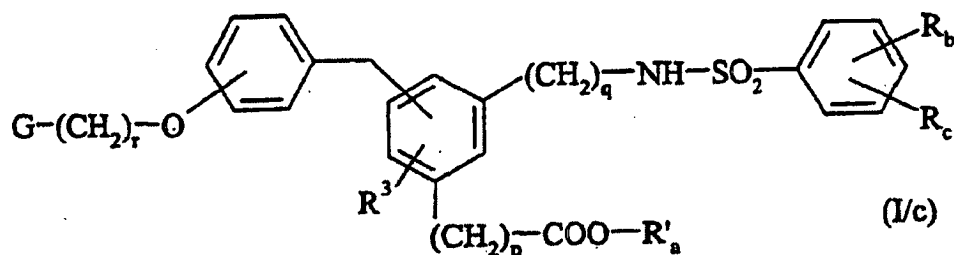
in der R³, p und q die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen und R'_a eine geradkettige oder verzweigte (C₁-C₆)-Alkylgruppe darstellt,
 – welche in basischem Medium mit einem Halogenid der Formel kondensiert wird: G-(CH₂)_r-X, in der X ein Halogenatom bedeutet, zur Bildung der Verbindung der Formel (VIII):



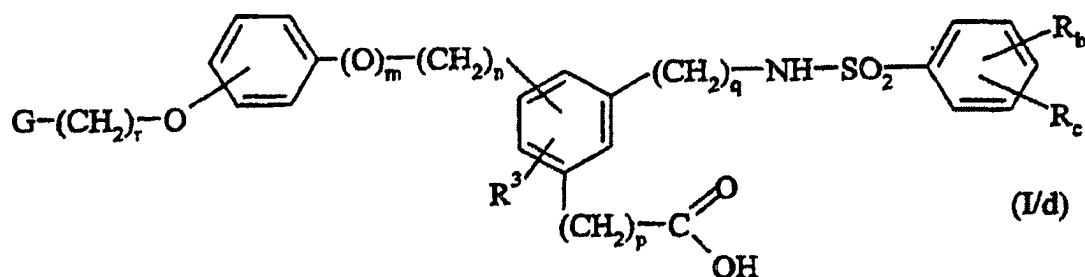
in der G, R³, p, q und r die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen und R'_a eine geradkettige oder verzweigte (C₁-C₆)-Alkylgruppe darstellt,
 – von der die Schutzgruppe durch Abspalten der Phthalimidogruppe in Gegenwart von Hydrazin entfernt wird zur Bildung des entsprechendenamins, welches seinerseits mit einem gegebenenfalls substituierten Benzolsulfonylhalogenid der Formel umgesetzt wird:



zur Bildung der Verbindung der Formel (I/c), einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (I):



in der G, R_b, R_c, R³, p, q und r die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen und R'_a eine geradkettige oder verzweigte (C₁-C₆)-Alkylgruppe darstellt,
 welche Verbindungen der Formeln (I/a), (I/b) oder (I/c) einer Hydrolyse der Esterfunktion in basischem oder saurem Medium in Abhängigkeit von den reaktiven Gruppen, die an dem Molekül vorhanden sind, unterworfen werden können zur Bildung der Verbindung der Formel (I/d):



einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (I), worin G, R_b, R_c, R³, m, n, p, q und r die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen,
 welche Verbindungen der Formeln (I/a), (I/b), (I/c) und (I/d), welche die Gesamtheit der Verbindungen der Formel (I) bilden:

- gegebenenfalls mit Hilfe einer klassischen Reinigungsmethode gereinigt werden können,
- gegebenenfalls mit Hilfe einer klassischen Trennmethode in ihre Stereoisomeren aufgetrennt werden können, und
- man gewünschtenfalls in ihre Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base überführt,

wobei es sich versteht, daß man zu einem beliebigen geeigneten Zeitpunkt des oben beschriebenen Verfahrens die Carbonsäurefunktion verestern kann oder die Carbonsäureesterfunktion zu der entsprechenden Säure hydrolysieren kann, wobei die letztere erneut zum Zwecke der Synthese in einen anderen Ester überführt werden kann.

[0017] Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin pharmazeutische Zubereitungen, welche als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der Formel (I) allein oder in Kombination mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch annehmbaren Trägermaterialien oder Hilfsstoffen enthalten.

[0018] Als erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitungen kann man insbesondere jene nennen, die für die Verabreichung auf oralem, parenteralem oder nasalem Wege geeignet sind, einfache oder dragierte Tabletten, Sublingualtabletten, Gelkapseln, Compressen, Suppositorien, Cremes, Salben, Hautgele, etc. ...

[0019] Die nützliche Dosierung variiert in Abhängigkeit von dem Alter und dem Gewicht des Patienten, der Art und der Schwere der Erkrankung sowie dem Verabreichungsweg. Dieser kann oral, nasal, rektal oder parenteral sein. Ganz allgemein erstreckt sich die Einheitsdosis von 0,1 bis 500 mg für eine Behandlung mit 1 bis 3 Gaben im Verlaufe von 24 Stunden.

[0020] Die folgenden Beispiele verdeutlichen die Erfindung, ohne sie jedoch in irgendeiner Weise einzuschränken. Die Strukturen der beschriebenen Verbindungen wurden mit Hilfe der üblichen spektroskopischen und spektrometrischen Techniken bestätigt.

[0021] Die verwendeten Ausgangsprodukte sind bekannte Produkte oder mit Hilfe bekannter Verfahrensweisen hergestellt worden.

Herstellungsbeispiel A:

(2E)-3-{3-[(E)-2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethenyl]-5-[(E)-2-(2-hydroxyphenyl)-ethenyl]-phenyl}-2-propensäure-tert.-butylester

Stufe a: 3,5-Dibrombenzaldehyd

[0022] Man gibt zu 0,222 Mol 1,3,5-Tribrombenzol in 1,8 Liter Ethylether bei -80°C tropfenweise 0,222 Mol einer Lösung von n-Butyllithium in Hexan. Man rührt das Reaktionsmedium während einer Stunde bei -80°C und gibt dann langsam eine Lösung von 0,222 Mol N,N-Dimethylformamid in 50 ml Ethylether zu. Man hält die Temperatur während einer Stunde bei -80°C und erwärmt dann auf Raumtemperatur. Man setzt das Rühren über Nacht fort, gibt 450 ml 1 N Chlorwasserstoffsäure zu, extrahiert das Reaktionsmedium mit Ether, vereinigt die organischen Phasen und trocknet sie über Magnesiumsulfat. Nach dem Filtrieren und dem Verdampfen des Lösungsmittels reinigt man das rohe Produkt säulenchromatographisch über Siliciumdioxid (Elutionsmittel: Cyclohexan/Ethylacetat: 95/5).

Stufe b: 2-[(E)-2-(3,5-Dibromphenyl)-ethenyl]-phenol

[0023] Man gibt zu 0,237 Mol (2-Hydroxybenzyl)(triphenyl)-phosphoniumbromid in 1,2 Liter THF bei $+5^{\circ}\text{C}$ 0,474 Mol einer Lösung von n-Butyllithium in Hexan. Man hält das Reaktionsmedium während einer Stunde bei $+5^{\circ}\text{C}$ und gibt dann tropfenweise 0,21 Mol der in der vorhergehenden Stufe erhaltenen Verbindung in Lösung in 360 ml THF zu. Man bringt das Reaktionsmedium langsam auf Raumtemperatur, bevor man es hydrolysiert und mit Ethylether extrahiert. Man sammelt die organischen Phasen, trocknet sie über Magnesiumsulfat, filtriert, verdampft die Lösungsmittel und reinigt das rohe Produkt säulenchromatographisch über Siliciumdioxid (Elutionsmittel: Cyclohexan/Ethylacetat: 95/5).

Stufe c: 3-Brom-5-[(E)-2-(2-hydroxyphenyl)-ethenyl]-benzaldehyd

[0024] Man gibt zu 0,172 Mol der in der vorhergehenden Stufe erhaltenen Verbindung in 3 Liter Ethylether bei -80°C langsam 0,378 Mol einer Lösung von n-Butyllithium in Hexan. Man hält das Reaktionsmedium während einer Stunde bei -80°C und gibt dann langsam 0,172 Mol N,N-Dimethylformamid in Lösung in 100 ml Ether zu. Man hält das Reaktionsmedium während einer Stunde bei dieser Temperatur und bringt dann auf $+10^{\circ}\text{C}$, wonach man mit Hilfe einer 1 N Chlorwasserstoffsäurelösung hydrolysiert. Man extrahiert das Medium mit Ethylether, sammelt die organischen Phasen und trocknet sie über Magnesiumsulfat. Nach dem Filtrieren und dem Verdampfen der Lösungsmittel reinigt man das rohe Produkt durch Chromatographie über Siliciumdioxid (Elutionsmittel: Cyclohexan/Ethylacetat: 90/10).

Stufe d: (2E)-3-[3-Brom-5-[(E)-2-(2-hydroxyphenyl)-ethenyl]-phenyl]-2-propensäure-tert.-butylester

[0025] Man gibt zu 0,15 Mol der in der vorhergehenden Stufe erhaltenen Verbindung in 2 Liter Toluol 0,3 Mol Triphenylphosphoranyliden-essigsäure-tert.-butylester. Man erhitzt das Reaktionsmedium während 2 Stunden zum Sieden am Rückfluß, verdampft die Lösungsmittel und reinigt das rohe Produkt säulenchromatographisch über Siliciumdioxid (Elutionsmittel: Cyclohexan/Ethylacetat: 85/15).

Stufe e:

(2E)-3-[3-[(E)-2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethenyl]-5-[(E)-2-(2-hydroxyphenyl)-ethenyl]-phenyl]-2-propensäure-tert.-butylester

[0026] Man gibt zu 2,5 Liter N,N-Dimethylformamid und 10 ml Wasser nacheinander 0,1607 Mol der in der vorhergehenden Stufe erhaltenen Verbindung, 0,016 Mol Palladiumacetat, 0,032 Mol Tris(2-methylphenyl)-phosphin, 0,402 Mol Diisopropylamin und 0,1607 Mol Vinylphthalimid. Man erhitzt das Reaktionsmedium während 3 Stunden zum Sieden am Rückfluß und bringt dann auf Raumtemperatur. Nach der Hydrolyse bringt man das Medium mit einer verdünnten Chlorwasserstoffsäurelösung auf einen pH-Wert von 4 und extrahiert mit Dichlormethan. Man sammelt die organischen Phasen, trocknet sie über Magnesiumsulfat, filtriert, verdampft die Lösungsmittel und reinigt das rohe Produkt chromatographisch über Siliciumdioxid (Elutionsmittel: Cyclohexan/Ethylacetat: 70/30).

Herstellungsbeispiel B: (2E)-3-[3-[(E)-2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethenyl]-5-(hydroxymethyl)-phenyl]-2-propensäure-tert.-butylester

Stufe a: 3,5-Dibrombenzaldehyd

[0027] Man erhält das Produkt nach dem gleichen Verfahren, wie es in dem Herstellungsbeispiel A, Stufe a, beschrieben ist.

Stufe b: (3,5-Dibromphenyl)-methanol

[0028] Man gibt zu 0,3 Mol der in der vorhergehenden Stufe erhaltenen Verbindung in 650 ml Methanol und 200 ml THF portionsweise 0,506 Mol Natriumborhydrid, wobei man die Temperatur bei +30°C hält. Nach dem Rühren während 4 Stunden gibt man 300 ml einer gesättigten NaHCO₃-Lösung zu. Man verdampft die Lösungsmittel, filtriert den erhaltenen Feststoff ab, wäscht ihn mit Wasser und trocknet ihn.

Stufe c: 3-Brom-5-(hydroxymethyl)-benzaldehyd

[0029] Man gibt zu 0,285 Mol der in der vorhergehenden Stufe erhaltenen Verbindung in 2,3 Liter Ether bei -80°C 0,628 Mol n-Butyllithium. Man hält das Reaktionsmedium während 4 Stunden 30 Minuten bei dieser Temperatur. Dann gibt man 22 ml DMF in Lösung in 100 ml Ether bei -80°C zu und hält das Reaktionsmedium während 1 Stunde bei -80°C, bevor man die Temperatur auf +10°C ansteigen läßt. Man gibt dann eine 1 N Chlorwasserstoffsäurelösung bis zu einem sauren pH-Wert zu. Man dekantiert das Medium, extrahiert mit Ethylether, trocknet über Magnesiumsulfat und reinigt das rohe Produkt chromatographisch (Elutionsmittel: Cyclohexan/Ethylacetat: 80/20).

Stufe d: (2E)-3-[3-Brom-5-(hydroxymethyl)-phenyl]-2-propensäure-tert.-butylester

[0030] Man gibt zu 0,175 Mol der in der vorhergehenden Stufe erhaltenen Verbindung in 1,65 Liter Toluol 0,35 Mol Triphenylphosphoranyliden-essigsäure-tert.-butylester und erhitzt das Reaktionsmedium während 3 Stunden zum Sieden am Rückfluß. Man verdampft die Lösungsmittel, nimmt das rohe Produkt mit Isopropylether auf und erhitzt während 1 Stunde zum Sieden am Rückfluß. Nach dem langsamen Abkühlen filtriert man den gebildeten Niederschlag ab, dampft das Filtrat ein und reinigt das rohe Produkt säulenchromatographisch über Siliciumdioxid (Elutionsmittel: Cyclohexan/Ethylacetat: 85/15).

Stufe e: (2E)-3-[3-[(E)-2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethenyl]-5-(hydroxymethyl)-phenyl]-2-propensäure-tert.-butylester

[0031] Die Verfahrensweise ist identisch zu der in dem Herstellungsbeispiel A, Stufe e, angewandten.

Herstellungsbeispiel C:

(2E)-3-{3-[(2E)-3-[2-(Benzyloxy)-phenyl]-2-propenyl]-5-[(E)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-phenyl}-2-propensäure-tert.-butylester

Stufe a: (3,5-Dibrombenzyl)(triphenyl)-phosphoniumbromid

[0032] Man gibt zu 0,20 Mol der in dem Herstellungsbeispiel A, Stufe a, erhaltenen Verbindung in 800 ml Acetonitril portionsweise 0,20 Mol Triphenylphosphin-Hydrobromid. Man erhitzt das Reaktionsmedium während 24 Stunden zum Sieden am Rückfluß, kühlt ab, verdampft das Lösungsmittel, filtriert den Niederschlag ab und trocknet ihn.

Stufe b: [2-(Benzyloxy)-phenyl]-acetaldehyd

[0033] Man gibt zu 0,08 Mol [2-(2-Benzyloxy)-phenyl]-ethanol in 500 ml Tetrahydrofuran 0,104 Mol Hydroxy-1-oxo-benzo[d][1,2]iodoxol-3-on, erhitzt das Reaktionsmedium während 2 Stunden zum Sieden am Rückfluß, kühlt ab, filtriert den Niederschlag ab und dampft das Filtrat ein.

Stufe c: 1-{(2E)-3-[2-(Benzyloxy)-phenyl]-2-propenyl}-3,5-dibrombenzol

[0034] Man gibt zu 0,13 Mol der in der Stufe a erhaltenen Verbindung in 800 ml Tetrahydrofuran portionsweise 0,13 Mol Kalium-tert.-butylat. Man rührt das Reaktionsmedium während 30 Minuten bei Raumtemperatur und gibt dann 0,066 Mol der in der vorhergehenden Stufe erhaltenen Verbindung zu. Nach dem Rühren während 12 Stunden gibt man 150 ml Wasser zu und extrahiert dann mit Dichlormethan. Man sammelt die organischen Phasen, trocknet sie über Magnesiumsulfat und reinigt das Produkt durch Chromatographie über Siliciumdioxid (Elutionsmittel: Cyclohexan/Dichlormethan: 80/20).

Stufe d: (2E)-3-{3-[(2E)-3-[2-(Benzyloxy)-phenyl]-2-propenyl]-5-bromphenyl}-2-propensäure-tert.-butylester

[0035] Die Verfahrensweise ist identisch mit der in dem Herstellungsbeispiel A, Stufe c und d, angewandten.

Stufe e:

(2E)-3-{3-[(2E)-3-[2-(Benzyloxy)-phenyl]-2-propenyl]-5-[(E)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethenyl]-phenyl}-2-propensäure-tert.-butylester

[0036] Die Verfahrensweise ist identisch mit der in dem Herstellungsbeispiel A, Stufe 3, angewandten.

BEISPIEL 1: 3-[3-(2-[[4-Chlorphenyl]-sulfonyl]-amino)-ethyl]-5-(2-[2-(dimethylamino)-ethoxy]-phenyl)-ethyl)-phenyl]-propansäure

Stufe a: 3-{3-(2-[(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-5-[2-(2-hydroxyphenyl)-ethyl]-phenyl)-propan-säure-tert.-butylester

[0037] Man gibt zu 0,048 Mol der in dem Herstellungsbeispiel A, Stufe e, erhaltenen Verbindung in Lösung in 720 ml Ethanol 5 mMol Chlor-tris(triphenylphosphin)-rhodium und erhitzt das Reaktionsmedium während 3 Tagen bei einem Druck von 6 atm Wasserstoff auf +50°C. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur verdampft man die Lösungsmittel und reinigt das Produkt säulenchromatographisch über Siliciumdioxid (Elutionsmittel: Cyclohexan/Ethylacetat: 80/20).

Stufe b:

3-{3-(2-[2-(2-(Dimethylamino)-ethoxy)-phenyl]-ethyl)-5-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-phenyl)-propan-säure-tert.-butylester

[0038] Man gibt zu 0,01 Mol zuvor mit Pentan gewaschenen Natriumhydrids in Suspension in 100 ml Toluol langsam 0,01 Mol der in der vorhergehenden Stufe erhaltenen Verbindung in Lösung in 100 ml Toluol. Man erhitzt das Reaktionsmedium während 30 Minuten zum Sieden am Rückfluß und gibt dann 0,013 Mol 2-Chlor-N,N-dimethylethanamin in Lösung in 40 ml Toluol langsam zu. Man erhitzt weitere 7 Stunden zum Sieden am Rückfluß, kühlt auf Raumtemperatur, hydrolysiert das Reaktionsmedium, gefolgt von einer Extraktion mit Ethylether, sammelt die organischen Phasen, wäscht sie mit einer 1 N Natriumhydroxidlösung und trocknet sie über Magnesiumsulfat.

Stufe c: 3-[3-(2-Aminoethyl)-5-(2-{2-[2-(dimethylamino)-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-phenyl]-propansäure-tert.-butylester

[0039] Man gibt zu 0,01 Mol der in der vorhergehenden Stufe erhaltenen Verbindung in 27 ml Methanol und 4,5 ml Wasser 0,0115 Mol Hydrazin-Monohydrat. Man erhitzt das Medium während 2 Stunden 30 Minuten zum Sieden am Rückfluß und kühlt dann ab. Nach der Zugabe von 91 ml einer 1 N Lösung von Kaliumcarbonat und 75 ml Dichlormethan, dem Dekantieren und einmaliger Extraktion mit Dichlormethan verdampft man die Lösungsmittel. Man reinigt das rohe Produkt säulenchromatographisch über Siliciumdioxid (Elutionsmittel: Dichlormethan/Methanol/Ammoniak: 95/5/0,5).

Stufe d:

3-[3-(2-[[4-Chlorphenyl]-sulfonyl]-amino)-ethyl)-5-(2-{2-[2-(dimethylamino)-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-phenyl]-propansäure-tert.-butylester

[0040] Man gibt zu 0,005 Mol der in der vorhergehenden Stufe erhaltenen Verbindung in 50 ml Dichlormethan 0,005 Mol Triethylamin. Man kühlt das Reaktionsmedium auf +5°C ab und gibt 0,005 Mol 4-Chlorbenzolsulfonylchlorid zu. Man erhitzt das Medium auf Raumtemperatur und rührt dann während 45 Minuten, bevor man hydrolysiert. Nach der Extraktion mit Dichlormethan und dem Trocknen über Magnesiumsulfat verdampft man die Lösungsmittel und verwendet das rohe Produkt ohne weitere Reinigung in der folgenden Stufe.

Stufe e: 3-[3-(2-[[4-Chlorphenyl]-sulfonyl]-amino)-ethyl)-5-(2-{2-[2-(dimethylamino)-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-phenyl]-propansäure

[0041] Man löst 0,004 Mol der in der vorhergehenden Stufe erhaltenen Verbindung in 25 ml Trifluoressigsäure und rührt das Reaktionsmedium während 30 Minuten, worauf man die Trifluoressigsäure verdampft. Man nimmt das rohe Produkt mit einer 2 N Natriumhydroxidlösung auf, extrahiert mit Ethylether, säuert die wäßrige Phase mit Essigsäure auf einen pH-Wert von 4–5 an und extrahiert das Produkt mit Ethylacetat. Man sammelt die organischen Phasen, trocknet sie über Magnesiumsulfat und verdampft das Lösungsmittel.

Mikroelementaranalyse:

	C	H	N	S
% berechnet:	62,30	6,31	5,01	5,73
% gefunden:	61,92	6,43	4,85	5,38

BEISPIEL 2: 3-[3-(2-[[4-Chlorphenyl]-sulfonyl]-amino)-ethyl)-5-(2-{2-[3-(dimethylamino)-propoxy]-phenyl}-ethyl)-phenyl]-propansäure

Stufe a: 3-[3-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-5-[2-(2-hydroxyphenyl)-ethyl]-phenyl]-propansäure-tert.-butylester

[0042] Das experimentelle Verfahren ist identisch mit dem von Beispiel 1, Stufe a.

Stufe b:

3-[3-(2-{2-[3-(Dimethylamino)-propoxy]-phenyl}-ethyl)-5-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-phenyl]-propansäure-tert.-butylester

[0043] Man erhält das erwartete Produkt nach dem in Beispiel 1, Stufe b, beschriebenen Verfahren unter Ersatz des 2-Chlor-N,N-dimethylethanamins durch N-(3-Chlorpropyl)-N,N-dimethylamin.

Stufe c: 3-[3-(2-Aminoethyl)-5-(2-{2-[3-(dimethylamino)-propoxy]-phenyl}-ethyl)-phenyl]-propansäure-tert.-butylester

[0044] Die experimentellen Bedingungen zur Bildung dieses Produkt sind identisch mit jenen, die in dem Beispiel 1, Stufe c, angewandt worden sind.

Stufe d: 3-(3-(2-(2-[3-(Dimethylamino)-propoxy]-phenyl)-ethyl)-5-(2-[(phenylsulfonyl)-amino]-ethyl)-phenyl)-propansäure-tert.-butylester

[0045] Die experimentellen Bedingungen zur Bildung dieses Produkts sind identisch mit jenen, die in dem Beispiel 1, Stufe d, angewandt worden sind.

Stufe e: 3-[3-(2-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-amino)-ethyl)-5-(2-[2-[3-(dimethylamino)-propoxy]-phenyl]-ethyl)-phenyl]-propansäure

[0046] Man löst 0,004 Mol der in der vorhergehenden Stufe erhaltenen Verbindung in 25 ml Trifluoressigsäure, rührt das Reaktionsmedium während 30 Minuten und verdampft dann die Trifluoressigsäure. Man nimmt das rohe Produkt mit einer 2 N Natriumhydroxidlösung auf, extrahiert mit Ethylether, säuert die wässrige Phase mit Essigsäure bis zu einem pH-Wert von 4–5 an und reinigt das Produkt durch Ausfällen, Filtration, Waschen mit Wasser und schließlich Trocknen.

Mikroelementaranalyse:

	C	H	Cl	N	S
% berechnet:	62,87	6,51	6,19	4,89	5,59
% gefunden:	62,76	6,58	6,30	4,81	5,51

BEISPIEL 3: 3-[(2-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-amino)-ethyl)-5-(2-[2-(1-pyrrolidinyl)-ethoxy]-phenyl)-ethyl]-phenyl]-propansäure

Stufe a: 3-[3-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-5-[2-(2-hydroxyphenyl)-ethyl]-phenyl]-propansäure-tert.-butylester

[0047] Das experimentelle Verfahren ist identisch mit dem von Beispiel 1, Stufe a.

Stufe b:

3-[3-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-5-(2-[2-(1-pyrrolidinyl)-ethoxy]-phenyl)-ethyl]-phenyl]-propansäure-tert.-butylester

[0048] Man erhält das erwartete Produkt nach dem in Beispiel 1, Stufe b, beschriebenen Verfahren unter Ersatz des 2-Chlor-N,N-dimethylethanamins durch 1-2-Chlorethyl-pyrrolidin.

Stufe c: 3-[3-(Aminoethyl)-5-(2-[2-(1-pyrrolidinyl)-ethoxy]-phenyl)-ethyl]-phenyl]-propansäure-tert.-butylester

[0049] Die experimentellen Bedingungen zur Bildung dieses Produkt sind identisch mit jenen, die in Beispiel 1, Stufe c, angewandt worden sind.

Stufe d:

3-[3-(2-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-amino)-ethyl)-5-(2-[2-(1-pyrrolidinyl)-ethoxy]-phenyl)-ethyl]-phenyl]-propansäure-tert.-butylester

[0050] Die experimentellen Bedingungen zur Bildung dieses Produkts sind identisch mit den in Beispiel 1, Stufe d, angewandten.

Stufe e: 3-[3-(2-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-amino)-ethyl)-5-(2-[2-(1-pyrrolidinyl)-ethoxy]-phenyl)-ethyl)-phenyl]-propansäure

[0051] Man löst 0,004 Mol der in der vorhergehenden Stufe erhaltenen Verbindung in 25 ml Trifluoressigsäure, rührt das Reaktionsmedium während 30 Minuten und verdampft dann die Trifluoressigsäure. Man nimmt das rohe Produkt mit einer 2 N Natriumhydroxidlösung auf, extrahiert mit Ethylether, säuert die wässrige Phase mit Essigsäure bis zu einem pH-Wert von 4–5 an und extrahiert das Produkt mit Ethylacetat. Man sammelt die organischen Phasen, trocknet sie über Magnesiumsulfat, verdampft das Lösungsmittel und reinigt das Produkt säulenchromatographisch über Siliciumdioxid (Elutionsmittel: Dichlormethan/Methanol/Ammoniak: 90/10/1).

Mikroelementaranalyse:

	C	H	Cl	N	S
% berechnet:	63,63	6,37	6,06	4,79	5,48
% gefunden:	63,30	6,47	6,30	4,83	5,23

BEISPIEL 4: 3-[3-(2-[[4-Chlorphenyl]-sulfonyl]-amino)-ethyl)-5-(2-[2-[2-(4-morpholinyl)-ethoxy]-phenyl]-ethyl)-phenyl]-propansäure

Stufe a: 3-[3-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-5-[2-(2-hydroxyphenyl)-ethyl]-phenyl]-propansäure-tert.-butylester

[0052] Das experimentelle Verfahren ist identisch mit dem von Beispiel 1, Stufe a.

Stufe b:

3-[3-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-5-(2-[2-[2-(4-morpholinyl)-ethoxy]-phenyl]-ethyl)-phenyl]-propansäure-tert.-butylester

[0053] Man erhält das erwartete Produkt nach dem in Beispiel 1, Stufe b, beschriebenen Verfahren unter Ersatz des 2-Chlor-N,N-dimethylethanamins durch 4-(2-Chlorethyl)-morpholin.

Stufe c: 3-[3-(2-Aminoethyl)-5-(2-[2-[2-(4-morpholinyl)-ethoxy]-phenyl]-ethyl)-phenyl]-propansäure-tert.-butylester

[0054] Die experimentellen Bedingungen zur Bildung dieses Produkts sind identisch mit denen, die in Beispiel 1, Stufe c, angewandt worden sind.

Stufe d:

3-[3-(2-[[4-Chlorphenyl]-sulfonyl]-amino)-ethyl)-5-(2-[2-[2-(4-morpholinyl)-ethoxy]-phenyl]-ethyl)-phenyl]-propansäure-tert.-butylester

[0055] Die experimentellen Bedingungen zur Bildung dieses Produkts sind identisch mit den in Beispiel 1, Stufe d, angewandten.

Stufe e: 3-[3-(2-[[4-Chlorphenyl]-sulfonyl]-amino)-ethyl)-5-(2-[2-[2-(4-morpholinyl)-ethoxy]-phenyl]-ethyl)-phenyl]-propansäure

[0056] Man erhält das erwartete Produkt nach der in Beispiel 1, Stufe e, beschriebenen Verfahrensweise.

Mikroelementaranalyse:

	C	H	Cl	N	S
% berechnet:	61,94	6,20	5,90	4,66	5,33
% gefunden:	61,82	6,26	6,21	4,70	5,10

BEISPIEL 5: 3-[3-(2-[[4-Chlorphenyl]-sulfonyl]-amino)-ethyl)-5-(2-[4-[2-(dimethylamino)-ethoxy]-phenyl]-ethyl)-phenyl]-propansäure

Stufe a: 3-[3-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-5-[2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl]-phenyl]-propansäure-tert.-butylester

[0057] Das experimentelle Verfahren ist identisch mit dem von Beispiel 1, Stufe a, wobei man als Wittig-Reagens bei dem Herstellungsbeispiel A, Stufe b, (4-Hydroxybenzyl)(triphenyl)-phosphoniumbromid anstelle von (2-Hydroxybenzyl)(triphenyl)-phosphoniumbromid verwendet.

Stufe b:

3-{3-(2-{4-[2-(Dimethylamino)-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-5-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-phenyl}-propansäure-tert.-butylester

[0058] Man erhält das erwartete Produkt nach dem Beispiel 1, Stufe b, beschriebenen Verfahren.

Stufe c: 3-{3-(2-Aminoethyl)-5-(2-{4-[2-(dimethylamino)-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-phenyl}-propansäure-tert.-butylester

[0059] Die experimentellen Bedingungen zur Bildung des Produkts sind identisch mit denen, die in Beispiel 1, Stufe c, angewandt worden sind.

Stufe d:

3-{3-(2-[[4-Chlorphenyl]-sulfonyl]-amino)-ethyl)-5-(2-{4-[2-(dimethylamino)-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-phenyl}-propansäure-tert.-butylester

[0060] Die experimentellen Bedingungen zur Bildung des Produkts sind identisch mit denen, die in Beispiel 1, Stufe d, angewandt worden sind.

Stufe e: 3-{3-(2-[[4-Chlorphenyl]-sulfonyl]-amino)-ethyl)-5-(2-{4-[2-(dimethylamino)-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-phenyl}-propansäure

[0061] Man erhält das erwartete Produkt nach der gleichen Methode, wie sie in Beispiel 1, Stufe e, beschrieben worden ist, gefolgt von einer säulenchromatographische Reinigung über Siliciumdioxid (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak: 90/10/1).

Mikroelementaranalyse:

	C	H	Cl	N	S
% berechnet:	62,30	6,31	6,34	5,01	5,73
% gefunden:	62,02	6,14	6,08	5,03	5,36

BEISPIEL 6:

3-{3-(2-[[4-Chlorphenyl]-sulfonyl]-amino)-ethyl)-5-[2-(2-{2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-ethoxy}-phenyl)-ethyl]-phenyl}-propansäure

Stufe a: 3-{3-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-5-[2-(2-hydroxyphenyl)-ethyl]-phenyl}-propansäure-tert.-butylester

[0062] Das experimentelle Verfahren ist identisch mit dem von Beispiel 1, Stufe a.

Stufe b:

3-{3-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-5-[2-(2-{2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-ethoxy}-phenyl)-ethyl]-phenyl}-propansäure-tert.-butylester

[0063] Man erhält das erwartete Produkt nach dem in Beispiel 1, Stufe b, beschriebenen Verfahren unter Ersatz des 2-Chlor-N,N-dimethylethanamins durch 1-(2-Chlorethyl)-4-(4-fluorphenyl)-piperazin.

Stufe c: 3-{3-(2-Aminoethyl)-5-[2-(2-{2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-ethoxy}-phenyl)-ethyl]-phenyl}-propansäure-tert.-butylester

[0064] Die experimentellen Bedingungen zur Bildung des Produkts sind identisch mit jenen, die in Beispiel 1, Stufe c, angewandt worden sind.

Stufe d:

3-{3-(2-[[4-Chlorphenyl]-sulfonyl]-amino)-ethyl)-5-[2-(2-{2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-ethoxy}-phenyl)-ethyl]-phenyl}-propansäure-tert.-butylester

[0065] Die experimentellen Bedingungen zur Bildung des Produkts sind identisch mit jenen, die in Beispiel 1,

Stufe d, angewandt worden sind.

Stufe e:

3-{3-(2-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-amino)-ethyl)-5-[2-(2-{3-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-ethoxy}-phenyl)-ethyl]-phenyl}-propansäure

[0066] Man erhält das erwartete Produkt nach der gleichen Methode, die in Beispiel 3, Stufe e, beschrieben worden ist, wobei man bei der Reinigung eine Säulenchromatographie über Siliciumdioxid durchführt unter Verwendung von Dichlormethan/Methanol/Ammoniak: 97/3/0,3 als Elutionsmittel.

Mikroelementaranalyse:

	C	H	Cl	N	S
% berechnet:	64,01	5,95	5,11	6,05	4,62
% gefunden:	63,58	6,17	5,42	5,95	4,31

BEISPIEL 7:

3-{3-(2-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-amino)-ethyl)-5-[2-(2-{3-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy}-phenyl)-ethyl]-phenyl}-propansäure

Stufe a: 3-{3-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-5-[2-(2-hydroxyphenyl)-ethyl]-phenyl}-propansäure-tert.-butylester

[0067] Das experimentelle Verfahren ist identisch mit dem von Beispiel 1, Stufe a.

Stufe b:

3-{3-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-5-[2-(2-{3-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy}-phenyl)-ethyl]-phenyl}-propansäure-tert.-butylester

[0068] Man erhält das erwartete Produkt nach dem in Beispiel 1, Stufe b, beschriebenen Verfahren unter Ersatz des 2-Chlor-N,N-dimethylethanamins durch 1-(3-Chlorpropyl)-4-(4-fluorphenyl)-piperazin.

Stufe c: 3-{3-(2-Aminoethyl)-5-[2-(2-{3-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy}-phenyl)-ethyl]-phenyl}-propansäure-tert.-butylester

[0069] Die experimentellen Bedingungen zur Bildung des Produkts sind identisch mit denen, die in Beispiel 1, Stufe c, angewandt worden sind.

Stufe d:

3-{3-(2-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-amino)-ethyl)-5-[2-(2-{3-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy}-phenyl)-ethyl]-phenyl}-propansäure-tert.-butylester

[0070] Die experimentellen Bedingungen zur Bildung des Produkts sind identisch mit jenen, die in Beispiel 1, Stufe d, angewandt worden sind.

Stufe e:

3-{3-(2-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-amino)-ethyl)-5-[2-(2-{3-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy}-phenyl)-ethyl]-phenyl}-propansäure

[0071] Man erhält das erwartete Produkt nach dem gleichen Verfahren, wie es in Beispiel 1, Stufe e, beschrieben worden ist.

Mikroelementaranalyse:

	C	H	Cl	N	S
% berechnet:	64,44	6,12	5,01	5,93	4,53
% gefunden:	63,49	6,00	5,09	5,84	4,13

BEISPIEL 8: 3-[3-(2-[[4-Chlorphenyl]-sulfonyl]-amino)-ethyl)-5-(2-[2-[4-(dimethylamino)-butoxy]-phenyl]-ethyl)-phenyl]-propansäure

Stufe a: 3-[3-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-5-[2-(2-hydroxyphenyl)-ethyl]-phenyl]-propansäure-tert.-butylester

[0072] Das experimentelle Verfahren ist identisch mit dem von Beispiel 1, Stufe a.

Stufe b:

3-[3-(2-[2-[4-(Dimethylamino)-butoxy]-phenyl]-ethyl)-5-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-phenyl]-propansäure-tert.-butylester

[0073] Man erhält das erwartete Produkt nach dem in Beispiel 1, Stufe b, beschriebenen Verfahren unter Ersatz des 2-Chlor-N,N-dimethylethanamins durch N-(4-Chlorbutyl)-N,N-dimethylamin.

Stufe c: 3-[3-(2-Aminoethyl)-5-(2-[2-[4-(dimethylamino)-butoxy]-phenyl]-ethyl)-phenyl]-propansäure-tert.-butylester

[0074] Die experimentellen Bedingungen zur Bildung des Produkts sind identisch mit jenen, die in Beispiel 1, Stufe c, angewandt worden sind.

Stufe d:

3-[3-(2-[[4-Chlorphenyl]-sulfonyl]-amino)-ethyl)-5-(2-[2-[4-(dimethylamino)-butoxy]-phenyl]-ethyl)-phenyl]-propansäure-tert.-butylester

[0075] Die experimentellen Bedingungen zur Bildung des Produkts sind identisch mit jenen, die in Beispiel 1, Stufe d, angewandt worden sind.

Stufe e: 3-[3-(2-[[4-Chlorphenyl]-sulfonyl]-amino)-ethyl)-5-(2-[2-[4-(dimethylamino)-butoxy]-phenyl]-ethyl)-phenyl]-propansäure

[0076] Man erhält das erwartete Produkt nach der gleichen Methode, wie sie in Beispiel 3, Stufe e, beschrieben ist, wobei man bei der Reinigung durch Säulenchromatographie über Siliciumdioxid mit Dichlormethan/Methanol/Ammoniak (97/3/0,3) eluiert.

Mikroelementaranalyse:

	C	H	Cl	N	S
% berechnet:	63,41	6,69	6,04	4,77	5,46
% gefunden:	63,38	6,96	6,12	4,74	5,21

BEISPIEL 9:

3-[3-(2-[[4-Chlorphenyl]-sulfonyl]-amino)-ethyl)-5-[2-(2-[2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]-ethoxy]-phenyl)-ethyl]-phenyl]-propansäure

Stufe a: 3-[3-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-5-[2-(2-hydroxyphenyl)-ethyl]-phenyl]-propansäure-tert.-butylester

[0077] Das experimentelle Verfahren ist identisch mit dem von Beispiel 1, Stufe a.

Stufe b:

3-[3-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-5-[2-(2-[2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]-ethoxy]-phenyl)-ethyl]-phenyl]-propansäure-tert.-butylester

[0078] Man erhält das erwartete Produkt nach dem in Beispiel 1, Stufe b, beschriebenen Verfahren unter Ersatz des 2-Chlor-N,N-dimethylethanamins durch 3-[1-(2-Chlorethyl)-4-piperidinyl]-6-fluor-1,2-benzisoxazol.

Stufe c:

3-{3-(2-Aminoethyl)-5-[2-(2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny]-ethoxy)-phenyl]-ethyl]-phenyl}-propansäure-tert.-butylester

[0079] Die experimentellen Bedingungen für die Bildung des Produkts sind identisch mit jenen, die in Beispiel 1, Stufe c, angewandt worden sind.

Stufe d:

3-{3-(2-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-amino)-ethyl)-5-[2-(2-[2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny]-ethoxy)-phenyl]-ethyl]-phenyl}-propansäure-tert.-butylester

[0080] Die experimentellen Bedingungen zur Bildung des Produkts sind identisch mit jenen, die in Beispiel 1, Stufe d, angewandt worden sind.

Stufe e:

3-{3-(2-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-amino)-ethyl)-5-[2-(2-[2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny]-ethoxy)-phenyl]-ethyl]-phenyl}-propansäure

[0081] Man löst 0,004 Mol der in der vorhergehenden Stufe erhaltenen Verbindung in 25 ml Trifluoressigsäure und rührt das Reaktionsmedium während 30 Minuten, wonach man die Trifluoressigsäure verdampft. Man nimmt das rohe Produkt mit einer 2 N Natriumhydroxidlösung auf, extrahiert mit Ethylether, säuert die wässrigen Phasen mit Essigsäure auf einen pH-Wert von 4–5 an und extrahiert das Produkt mit Ethylacetat. Man sammelt die organischen Phasen, trocknet sie über Magnesiumsulfat und reinigt das rohe Produkt säulenchromatographisch über Siliciumdioxid (Elutionsmittel: Dichlormethan/Methanol: 95/5).

Mikroelementaranalyse:

	C	H	Cl	N	S
% berechnet:	63,79	5,63	4,83	5,72	4,37
% gefunden:	63,74	5,82	5,04	5,66	4,01

BEISPIEL 10:

3-[3-[2-(2-[2-[4-(1,2-Benzisothiazol-3-yl)-1-piperaziny]-ethoxy)-phenyl]-ethyl]-5-(2-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-amino)-ethyl)-phenyl]-propansäure-Hydrochlorid

Stufe a: 3-{3-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-5-[2-(2-hydroxyphenyl)-ethyl]-phenyl}-propansäure-tert.-butylester

[0082] Das experimentelle Verfahren ist identisch mit jenem von Beispiel 1, Stufe a.

Stufe b:

3-{3-[2-(2-[2-[4-(1,2-Benzisothiazol-3-yl)-1-piperaziny]-ethoxy)-phenyl]-ethyl]-5-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-phenyl}-propansäure-tert.-butylester

[0083] Man erhält das erwartete Produkt nach dem in Beispiel 1, Stufe b, beschriebenen Verfahren unter Ersatz des 2-Chlor-N,N-dimethylethanamins durch 3-[4-(2-Chlorethyl)-4-piperaziny]-1,2-benzisothiazol.

Stufe c:

3-{3-(2-Aminoethyl)-5-[2-(2-[2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperaziny]-ethoxy)-phenyl]-ethyl]-phenyl}-propansäure-tert.-butylester

[0084] Die experimentellen Bedingungen zur Bildung des Produkts sind identisch mit jenen, die in Beispiel 1, Stufe c, angewandt worden sind.

Stufe d:

3-[3-[2-(2-[2-[4-(1,2-Benzisothiazol-3-yl)-1-piperaziny]-ethoxy)-phenyl]-ethyl]-5-(2-[(4-chlorphenyl)-sulfonyl]-amino)-ethyl)-phenyl]-propansäure-tert.-butylester

[0085] Die experimentellen Bedingungen zur Bildung des Produkts sind identisch mit jenen, die in Beispiel 1,

Stufe d, angewandt worden sind.

Stufe e:

3-[3-[2-(2-{2-[4-(1,2-Benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]-ethoxy}-phenyl)-ethyl]-5-(2-[[4-chlorphenyl]-sulfonyl]-amino)-ethyl)-phenyl]-propansäure-Hydrochlorid

[0086] Man löst 0,004 Mol der in der vorhergehenden Stufe erhaltenen Verbindung in 25 ml Trifluoressigsäure und rührt das Reaktionsmedium während 30 Minuten, wonach man die Trifluoressigsäure verdampft. Man nimmt das rohe Produkt mit einer 2 N Natriumhydroxidlösung auf, extrahiert mit Ethylether, säuert die wässrige Phase mit Essigsäure auf einen pH-Wert von 4–5 an, filtriert das erwartete Produkt ab, wäscht es mit Wasser und nimmt es dann mit Dichlormethan auf. Nach der Zugabe eines Äquivalents einer 1 N Chlorwasserstoffsäurelösung in Ethylether filtriert man das ausgefällte Produkt ab.

Mikroelementaranalyse:

	C	H	Cl	N	S
% berechnet:	59,29	5,50	4,61	7,28	8,33
% gefunden:	59,06	5,57	4,70	7,13	7,97

BEISPIEL 11:

3-{3-(2-[[4-Chlorphenyl]-sulfonyl]-amino)-ethyl}-5-[2-(2-{2-(4-(6-fluor-1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperidinyl)-ethoxy}-phenyl)-ethyl]-phenyl}-propansäure

Stufe a: 3-{3-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-5-[2-(2-hydroxyphenyl)-ethyl]-phenyl}-propansäure-tert.-butylester

[0087] Das experimentelle Verfahren ist identisch mit dem von Beispiel 1, Stufe a.

Stufe b:

3-{3-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-5-[2-(2-{2-[4-(6-fluor-1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperidinyl]-ethoxy}-phenyl)-ethyl]-phenyl}-propansäure-tert.-butylester

[0088] Man erhält das erwartete Produkt nach dem in Beispiel 1, Stufe b, beschriebenen Verfahren unter Ersatz des 2-Chlor-N,N-dimethylethanamins durch 3-[1-(2-Chlorethyl)-4-piperidinyl]-6-fluor-1,2-benzisothiazol.

Stufe c:

3-{3-(2-Aminoethyl)-5-[2-(2-{2-[4-(6-fluor-1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperidinyl]-ethoxy}-phenyl)-ethyl]-phenyl}-propansäure-tert.-butylester

[0089] Die experimentellen Bedingungen zur Bildung des Produkts sind identisch mit jenen, die in Beispiel 1, Stufe c, angewandt worden sind.

Stufe d:

3-{3-(2-[[4-Chlorphenyl]-sulfonyl]-amino)-ethyl}-5-[2-(2-{2-[4-(6-fluor-1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperidinyl]-ethoxy}-phenyl)-ethyl]-phenyl}-propansäure-tert.-butylester

[0090] Die experimentellen Bedingungen zur Bildung des Produkts sind identisch mit jenen, die in Beispiel 1, Stufe d, angewandt worden sind.

Stufe e:

3-{3-(2-[[4-Chlorphenyl]-sulfonyl]-amino)-ethyl}-5-[2-(2-{2-[4-(6-fluor-1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperidinyl]-ethoxy}-phenyl)-ethyl]-phenyl}-propansäure

[0091] Man löst 0,004 Mol der in der vorhergehenden Stufe erhaltenen Verbindung in 25 ml Trifluoressigsäure und rührt das Reaktionsmedium während 30 Minuten, wonach man die Trifluoressigsäure verdampft. Man nimmt das rohe Produkt mit einer 2 N Natriumhydroxidlösung auf, extrahiert mit Ethylether, säuert die wässrige Phase mit Essigsäure bis zu einem pH-Wert von 4–5 an, reinigt das rohe Produkt durch Ausfällen und wäscht nach dem Filtrieren mit Ether. Man reinigt das erwartete Produkt säulenchromatographisch über Siliciumdioxid (Elutionsmittel: Dichlormethan/Methanol: 97/3).

Mikroelementaranalyse:

	C	H	Cl	N	S
% berechnet:	62,43	5,51	4,72	5,60	8,55
% gefunden:	62,19	5,60	4,86	5,58	8,08

BEISPIEL 12:

3-[3-[2-(2-{3-[4-(1,2-Benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]-propoxy}-phenyl)-ethyl]-5-(2-[(4-chlorphenyl)-sulfonyl]-amino)-ethyl)-phenyl]-propansäure-Hydrochlorid

Stufe a: 3-[3-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-5-[2-(2-hydroxyphenyl)-ethyl]-phenyl]-propansäure-tert.-butylester

[0092] Das experimentelle Verfahren ist identisch mit jenem von Beispiel 1, Stufe a.

Stufe b:

3-[3-[2-(2-{3-[4-(1,2-Benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]-propoxy}-phenyl)-ethyl]-5-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-phenyl]-propansäure-tert.-butylester

[0093] Man erhält das erwartete Produkt nach dem in Beispiel 1, Stufe b, beschriebenen Verfahren unter Ersatz des 2-Chlor-N,N-dimethylethanamins durch 3-[4-(3-Chlorpropyl)-1-piperazinyl]-1,2-benzisothiazol.

Stufe c:

3-[3-(2-Aminoethyl)-5-[2-(2-{3-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]-propoxy}-phenyl)-ethyl]-phenyl]-propansäure-tert.-butylester

[0094] Die experimentellen Bedingungen zur Bildung des Produkts sind identisch mit jenen, die in Beispiel 1, Stufe c, angewandt worden sind.

Stufe d:

3-[3-[2-(2-{3-[4-(1,2-Benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]-propoxy}-phenyl)-ethyl]-5-(2-[(4-chlorphenyl)-sulfonyl]-amino)-ethyl)-phenyl]-propansäure-tert.-butylester

[0095] Die experimentellen Bedingungen zur Bildung des Produkts sind identisch mit jenen, die in Beispiel 1, Stufe d, angewandt worden sind.

Stufe e:

3-[3-[2-(2-{3-[4-(1,2-Benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]-propoxy}-phenyl)-ethyl]-5-(2-[(4-chlorphenyl)-sulfonyl]-amino)-ethyl)-phenyl]-propansäure-Hydrochlorid

[0096] Man löst 0,004 Mol der in der vorhergehenden Stufe erhaltenen Verbindung in 25 ml Trifluoressigsäure, rührt das Reaktionsmedium während 30 Minuten und verdampft dann die Trifluoressigsäure. Man nimmt das rohe Produkt mit einer 2 N Natriumhydroxidlösung auf, extrahiert mit Ethylether, säuert die wäßrige Phase mit Essigsäure auf einen pH-Wert von 4–5 an, reinigt das rohe Produkt durch Ausfällen und wäscht es nach dem Abfiltrieren mit Ether. Man reinigt das erwartete Produkt säulenchromatographisch über Siliciumdioxid (Elutionsmittel: Dichlormethan/Methanol/Ammoniak: 95/5/0,5). Man nimmt das erwartete Produkt mit Dichlormethan auf, gibt ein Äquivalent einer 1 N Lösung von Chlorwasserstoffsäure in Ether zu, wobei das Produkt ausfällt, welches abfiltriert wird.

Mikroelementaranalyse:

	C	H	Cl	N	S
% berechnet:	59,76	5,66	9,05	7,15	8,18
% gefunden:	59,76	5,67	9,05	6,97	7,54

BEISPIEL 13:

3-{3-(2-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-amino)-ethyl}-5-[2-(2-{3-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]-propoxy}-phenyl)-ethyl]-phenyl}-propansäure

Stufe a: 3-{3-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-5-[2-(2-hydroxyphenyl)-ethyl]-phenyl}-propansäure-tert.-butylester

[0097] Das experimentelle Verfahren ist identisch mit jenem von Beispiel 1, Stufe a.

Stufe b:

3-{3-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-5-[2-(2-{3-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]-propoxy}-phenyl)-ethyl]-phenyl}-propansäure-tert.-butylester

[0098] Man erhält das erwartete Produkt nach dem in Beispiel 1, Stufe b, beschriebenen Verfahren unter Ersatz des 2-Chlor-N,N-dimethylethanamins durch 3-[1-(3-Chlorpropyl)-4-piperidinyl]-6-fluor-1,2-benzisoxazol.

Stufe c:

3-{3-(2-Aminoethyl)-5-[2-(2-{3-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]-propoxy}-phenyl)-ethyl]-phenyl}-propansäure-tert.-butylester

[0099] Die experimentellen Bedingungen zur Bildung des Produkts sind identisch mit jenen, die in Beispiel 1, Stufe c, angewandt worden sind.

Stufe d:

3-{3-(2-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-amino)-ethyl}-5-[2-(2-{3-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]-propoxy}-phenyl)-ethyl]-phenyl}-propansäure-tert.-butylester

[0100] Die experimentellen Bedingungen zur Bildung des Produkts sind identisch mit jenen, die in Beispiel 1, Stufe d, angewandt worden sind.

Stufe e:

3-{3-(2-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-amino)-ethyl}-5-[2-(2-{3-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]-propoxy}-phenyl)-ethyl]-phenyl}-propansäure

[0101] Man erhält das erwartete Produkt nach der gleichen Verfahrensweise, wie sie in Beispiel 8, Stufe e, beschrieben ist, wobei man bei der Reinigung durch Säulenchromatographie über Siliciumdioxid mit Dichlormethan/Methanol/Ammoniak (95/5/0,5) eluiert.

Mikroelementaranalyse:

	C	H	Cl	N	S
% berechnet:	64,20	5,79	4,74	5,62	4,28
% gefunden:	63,89	5,95	4,41	5,46	4,12

BEISPIEL 14: 3-[3-(2-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-amino)-ethyl]-5-({4-[2-(dimethylamino)-ethoxy]-phenoxy}-methyl)-phenyl]-propansäure

Stufe a: 3-[3-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-5-(hydroxymethyl)-phenyl]-propansäure-tert.-butylester

[0102] Man bewirkt die katalytische Hydrierung des Produkts des Herstellungsbeispiels B, Stufe e, unter Anwendung der gleichen experimentellen Bedingungen wie von Beispiel 1, Stufe a.

Stufe b: 3-{3-(Brommethyl)-5-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-phenyl}-propansäure-tert.-butylester

[0103] Man gibt zu 0,052 Mol des in der vorhergehenden Stufe erhaltenen Verbindung in Lösung in 320 ml Dichlormethan 0,063 Mol Triphenylphosphin und dann langsam eine Lösung von 0,063 Mol Kohlenstofftetrabromid in Lösung in 85 ml Dichlormethan, wobei man die Temperatur unterhalb 30°C hält. Man rührt das Medium

während 15 Stunden und dampft dann zur Trockne ein. Man reinigt das rohe Produkt chromatographisch (Elutionsmittel: Cyclohexan/Ethylacetat: 80/20).

Stufe c:

3-{3-({4-[2-(Dimethylamino)-ethoxy]-phenoxy}-methyl)-5-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-phenyl}-propansäure-tert.-butylester

[0104] Man gibt zu 0,0196 Mol Natriumhydrid, welches man zuvor mit Pentan gewaschen hat, in 90 ml Toluol 0,0083 Mol 4-[2-(Dimethylamino)-ethoxy]-phenol in Suspension in 15 ml Toluol. Man erhitzt das Medium während 1 Stunde zum Sieden am Rückfluß und gibt dann 0,0064 Mol der in der vorhergehenden Stufe erhaltenen Verbindung in Lösung in 90 ml Toluol zu. Man hält während weiterer 4 Stunden am Rückfluß, gibt dann Wasser zu, extrahiert mit Ethylether, wäscht die organischen Phasen über 1 N Natriumhydroxidlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Nach dem Filtrieren verwendet man das rohe Produkt ohne weitere Reinigung.

Stufe d: 3-[3-(2-{{(4-Chlorphenyl)-sulfonyl}-amino}-ethyl)-5-({4-[2-(dimethylamino)-ethoxy]-phenoxy}-methyl)-phenyl]-propansäure

[0105] Ausgehend von dem in der obigen Weise synthetisierte Produkt sind die experimentellen Methoden zur Abspaltung der Schutzgruppe des Amins, der Addition von Benzolsulfonylchlorid und schließlich die Hydrolyse des Esters identisch mit jenen, die in Beispiel 1, Stufe c, Stufe d bzw. schließlich Stufe e angewandt worden sind.

Mikroelementaranalyse:

	C	H	Cl	N	S
% berechnet:	59,94	5,93	6,32	4,99	5,71
% gefunden:	59,95	6,04	6,94	4,97	5,43

BEISPIEL 15: 3-[3-(2-{{(4-Chlorphenyl)-sulfonyl}-amino}-ethyl)-5-({2-[2-(dimethylamino)-ethoxy]-phenoxy}-methyl)-phenyl]-propansäure

Stufe a: 3-[3-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-5-(hydroxymethyl)-phenyl]-propansäure-tert.-butylester

[0106] Das experimentelle Verfahren ist identisch mit dem von Beispiel 14, Stufe a.

Stufe b: 3-{3-(Brommethyl)-5-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-phenyl}-propansäure-tert.-butylester

[0107] Das experimentelle Verfahren ist identisch mit jenem von Beispiel 14, Stufe b.

Stufe c:

3-{3-({2-[2-(Dimethylamino)-ethoxy]-phenoxy}-methyl)-5-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-phenyl}-propansäure-tert.-butylester

[0108] Man erhält das erwartete Produkt nach dem in Beispiel 14, Stufe c, beschriebenen Verfahren unter Ersatz des 4-[2-(Dimethylamino)-ethoxy]-phenols durch 2-[2-(Dimethylamino)-ethoxy]-phenol.

Stufe d: 3-[3-(2-{{(4-Chlorphenyl)-sulfonyl}-amino}-ethyl)-5-({2-[2-(dimethylamino)-ethoxy]-phenoxy}-methyl)-phenyl]-propansäure

[0109] Das experimentelle Verfahren ist identisch mit jenem von Beispiel 14, Stufe d.

Mikroelementaranalyse:

	C	H	Cl	N	S
% berechnet:	59,94	5,93	6,32	4,99	5,71
% gefunden:	60,34	6,16	6,77	4,91	5,31

BEISPIEL 16: 3-[3-(2-[[4-Chlorphenyl]-sulfonyl]-amino)-ethyl)-5-({2-[3-(dimethylamino)-propoxy]-phenoxy)-methyl)-phenyl]-propansäure

Stufe a: 3-[3-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl)-5-(hydroxymethyl)-phenyl]-propansäure-tert.-butylester

[0110] Das experimentelle Verfahren ist identisch mit jenem von Beispiel 14, Stufe a.

Stufe b: 3-[3-(Brommethyl)-5-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-phenyl]-propansäure-tert.-butylester

[0111] Das experimentelle Verfahren ist identisch mit jenem von Beispiel 14, Stufe b.

Stufe c:

3-[3-({2-[3-(Dimethylamino)-propoxy]-phenoxy)-methyl)-5-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-phenyl]-propansäure-tert.-butylester

[0112] Man erhält das erwartete Produkt nach dem in Beispiel 14, Stufe c, beschriebenen Verfahren unter Ersatz des 4-[2-(Dimethylamino)-ethoxy]-phenols durch 2-[3-(Dimethylamino)-propoxy]-phenol.

Stufe d: 3-[3-(2-[[4-Chlorphenyl]-sulfonyl]-amino)-ethyl)-5-({2-[3-(dimethylamino)-propoxy]-phenoxy)-methyl)-phenyl]-propansäure

[0113] Das experimentelle Verfahren ist identisch mit jenem von Beispiel 14, Stufe d.

Mikroelementaranalyse:

	C	H	Cl	N	S
% berechnet:	60,56	6,13	6,16	4,87	5,58
% gefunden:	61,57	6,59	6,09	4,62	5,52

BEISPIEL 17: 3-(3-(2-[[4-Chlorphenyl]-sulfonyl]-amino)-ethyl)-5-[2-[3-(dimethylamino)-propoxy]-benzyl]-phenyl)-propansäure-Hydrochlorid

Stufe a: 3-[3-(Brommethyl)-5-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-phenyl]-propansäure-tert.-butylester

[0114] Das experimentelle Verfahren ist identisch mit jenem von Beispiel 14, Stufe b.

Stufe b: 3-[3-[2-(Benzyloxy)-benzyl]-5-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-phenyl]-propansäure-tert.-butylester

[0115] Man gibt zu 0,017 Mol der in der vorhergehenden Stufe erhaltenen Verbindung in Lösung in 130 ml einer Toluol/Ethanol-Mischung (80/50) nacheinander 0,017 Mol 2-Benzyloxyphenylboronsäure, 34 ml einer 2 M Na₂CO₃-Lösung und 0,85 Mol Tetrakis-triphenylphosphin-palladium. Man erhitzt das Reaktionsmedium während 3 Stunden 30 Minuten zum Sieden am Rückfluß und kühlt dann ab. Nach der Zugabe von Wasser und Toluol dekantiert man das Medium und extrahiert 3-mal mit Toluol. Man wäscht die organischen Phasen 2-mal mit einer gesättigten NaCl-Lösung und trocknet dann über Magnesiumsulfat. Nach dem Verdampfen der Lösungsmittel verwendet man das rohe Produkt ohne weitere Reinigung.

Stufe c: 3-[3-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-5-(2-hydroxybenzyl)-phenyl]-propansäure-tert.-butylester

[0116] Man gibt zu 0,0125 Mol der in der vorhergehenden Stufe erhaltenen Verbindung in 90 ml einer Ethanol/THF-Mischung (50/40) 1,4 Gramm Palladiumdihydroxid. Man behandelt das Medium während 2 Stunden bei Raumtemperatur mit Wasserstoff. Dann filtriert man das Medium, verdampft das Lösungsmittel und verwendet das Produkt ohne weitere Reinigung.

Stufe d:

3-{3-{2-[3-(Dimethylamino)-propoxy]-benzyl}-5-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-phenyl}-propansäure-tert.-butylester

[0117] Das experimentelle Verfahren ist identisch mit jenem von Beispiel 2, Stufe b.

Stufe e: 3-(3-(2-[[4-Chlorphenyl]-sulfonyl]-amino)-ethyl)-5-{2-[3-(dimethylamino)-propoxy]-benzyl}-phenyl)-propansäure-Hydrochlorid

[0118] Die Methoden zur Abspaltung der Schutzgruppe des Amins, der Addition von Benzolsulfonylchlorid und schließlich der Hydrolyse des Esters sind identisch mit den experimentellen Bedingungen, die in Beispiel 1, Stufe c, Stufe d bzw. schließlich Stufe e angewandt worden sind.

Mikroelementaranalyse:

	C	H	Cl	N	S
% berechnet:	60,32	6,21	9,21	4,85	5,55
% gefunden:	59,31	6,34	8,88	4,57	5,61

BEISPIEL 18: 3-[3-(2-[[4-Chlorphenyl]-sulfonyl]-amino)-ethyl)-5-(3-{2-[3-(dimethylamino)-propoxy]-phenyl}-propyl)-phenyl]-propansäure

Stufe a:

3-{3-{3-[2-(Benzyloxy)-phenyl]-propyl}-5-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-phenyl}-propansäure-tert.-butylester

[0119] Das experimentelle Verfahren ist identisch mit jenem von Beispiel 1, Stufe a, wobei man anstelle der Verbindung des Herstellungsbeispiels A, Stufe e, von der Verbindung des Herstellungsbeispiels C, Stufe e, ausgeht.

Stufe b: 3-{3-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-5-[3-(2-hydroxyphenyl)-propyl]-phenyl}-propansäure-tert.-butylester

[0120] Man gibt zu 8,40 mMol der in der vorhergehenden Stufe erhaltenen Verbindung in Lösung in 80 ml Ethanol 10% Palladiumhydroxid. Man hydriert das Medium während 2-einhalb Stunden, bevor man das Lösungsmittel verdampft.

Stufe c:

3-{3-(3-{2-[3-(Dimethylamino)-propoxy]-phenyl}-propyl)-5-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-phenyl}-propansäure-tert.-butylester

[0121] Das experimentelle Verfahren ist identisch mit jenem von Beispiel 2, Stufe b, ausgehend von der in der vorhergehenden Stufe erhaltenen Verbindung.

Stufe d: 3-[3-(2-Aminoethyl)-5-(3-{2-[3-(dimethylamino)-propoxy]-phenyl}-propyl)-phenyl]-propansäure-tert.-butylester

[0122] Das experimentelle Verfahren ist identisch mit jenem von Beispiel 1, Stufe c, wobei man von der in der vorhergehenden Stufe hergestellten Verbindung ausgeht.

Stufe e: 3-[3-(2-[[4-Chlorphenyl]-sulfonyl]-amino)-ethyl)-5-(3-{2-[3-(dimethylamino)-propoxy]-phenyl}-propyl)-phenyl]-propansäure

[0123] Die Methoden der Abspaltung der Schutzgruppe des Amins, der Addition von Benzolsulfonylchlorid und schließlich der Hydrolyse des Esters sind identisch mit den experimentellen Methoden, die in Beispiel 1, Stufe c, Stufe d bzw. schließlich Stufe e angewandt worden sind.

Mikroelementaranalyse:

	C	H	Cl	N	S
% berechnet:	63,41	6,69	6,04	4,77	5,46
% gefunden:	62,93	6,69	6,60	4,70	5,35

PHARMAKOLOGISCHE UNTERSUCHUNG

BEISPIEL A: Blutplättchenaggregation beim Menschen

[0124] Man erhält venöses Blut von menschlichen Freiwilligen, die während mindestens 14 Tagen vor der Untersuchung kein Aspirin genommen haben. Man entnimmt das Blut auf Natriumcitrat (0,109 M) (1 Vol. Citrat auf 9 Vol. Blut). Man erhält plättchenreiches Plasma (PRP) nach dem Zentrifugieren während 10 Minuten bei 200 g (20°C). Die Zahl der Plättchen beträgt im Mittel 250000 Blutplättchen/mm³ (PL/mm³). Man bewahrt das PRP bis zum Augenblick des Tests bei Zimmertemperatur auf und verwendet es innerhalb von 2 Stunden nach der Entnahme. Der TXA₂-Agonist, U46619, wird in einer Konzentration von 1 µM verwendet, während 5-Hydroxytryptamin in einer Konzentration von 10 µM eingesetzt wird, wobei die letztere Verbindung in Gegenwart von 0,3 µM Adenosin-diphosphat und 1 µM Adrenalin eingesetzt wird.

[0125] Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren die durch den TXA₂-Agonisten induzierte Blutplättchenaggregation ebenso wie jene, die durch 5-Hydroxytryptamin induziert wird. Beispielsweise betragen die IC₅₀-Werte der Verbindung des Beispiels 2 bei den beiden Untersuchungen 3,3 µM bzw. 0,96 µM.

[0126] Die Werte weisen darauf hin, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen starke gegen die Blutplättchenaggregation gerichtete Verbindungen sind, welche in ausgewogener Weise auf die beiden Aktivierungswege einwirken, nämlich jenen durch TXA₂ und jenen durch Serotonin.

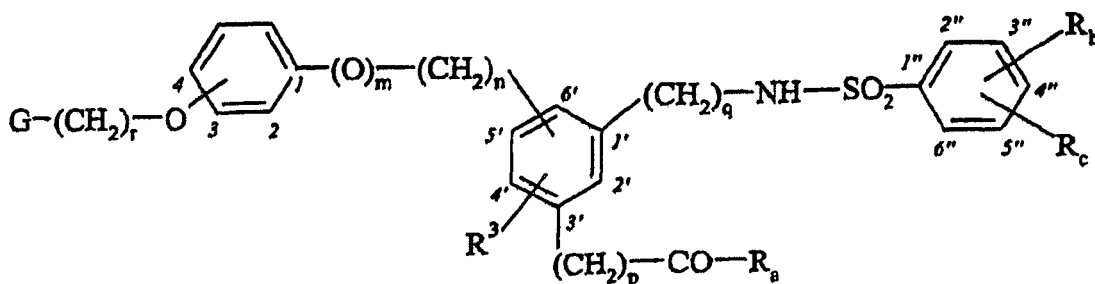
BEISPIEL B: Pharmazeutische Zubereitung

[0127] Bestandteile für die Herstellung von 1000 Tabletten mit einer Wirkstoffdosis von 5 mg:

Verbindung von Beispiel 4	5 g
Hydroxypropylmethylcellulose	2 g
Getreidestärke	10 g
Lactose	100 g
Magnesiumstearat	3 g

Patentansprüche

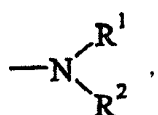
1. Verbindungen der Formel (I):



(I)

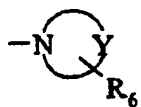
in der

- G eine Gruppe der Formel bedeutet:



in der R¹ und R² unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Cycloalkyl-, gegebenenfalls sub-

stituierte Aryl-, gegebenenfalls substituierte Arylalkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, gegebenenfalls substituierte Heteroaryl- oder gegebenenfalls substituierte Heteroarylalkyl-gruppe bedeuten, oder
 R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom eine Heterocycloalkylgruppe der Formel



mit 5 bis 7 Kettengliedern bilden, in der Y ein Stickstoff- oder Sauerstoffatom oder eine Gruppe CH_2 bedeutet und R_6 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, gegebenenfalls substituierte Aryl-, gegebenenfalls substituierte Arylalkyl-, gegebenenfalls substituierte Arylcarbonyl-, gegebenenfalls substituierte Arylcarbonylalkyl-, gegebenenfalls substituierte Diarylalkyl-, gegebenenfalls substituierte Diarylalkenyl-, gegebenenfalls substituierte Heteroaryl-, gegebenenfalls substituierte Heteroarylalkyl-, gegebenenfalls substituierte Heteroarylcarbonyl- oder gegebenenfalls substituierte Heteroarylcarbonylalkyl-gruppe darstellt,

- R^3 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeutet,
- R_a eine Hydroxy-, Alkoxy-, gegebenenfalls substituierte Aryloxy-, gegebenenfalls substituierte Arylalkyloxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, gegebenenfalls substituierte Arylamino- oder gegebenenfalls substituierte Arylalkylamino-gruppe bedeutet,
- R_b und R_c , die gleichartig oder verschieden sind, ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Alkylgruppe, eine Alkoxygruppe, eine Hydroxygruppe oder eine Trihalogenalkylgruppe bedeuten,
- m eine ganze Zahl zwischen 0 und 1 einschließlich bedeutet,
- n und q gleichartige oder verschiedenartige ganze Zahlen zwischen 0 und 6 einschließlich bedeuten,
- p und r gleichartige oder verschiedenartige ganze Zahlen zwischen 1 und 6 einschließlich bedeuten, deren Enantiomere und Diastereoisomere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base,

mit der Maßgabe, daß:

- der Begriff Alkyl eine geradkettige oder verzweigte Kette mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- der Begriff Alkoxy eine geradkettige oder verzweigte Alkyl-oxy-gruppe bedeutet, die 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält,
- der Begriff Trihalogenalkyl eine Kohlenstoffkette bedeutet, die 1 bis 3 Kohlenstoffatome und 1 bis 3 gleichartige oder verschiedenartige Halogenatome enthält,
- der Begriff Alkenyl eine Kette mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, die 1 bis 3 Doppelbindungen enthält, bedeutet,
- der Begriff Cycloalkyl eine gesättigte cyclische Gruppe bedeutet, die 3 bis 8 Kohlenstoffatome enthält,
- der Begriff Aryl eine Phenyl- oder Naphthylgruppe bedeutet,
- der Begriff Heteroaryl eine aromatische monocyclische oder bicyclische Gruppe, bei der mindestens einer der Ringe aromatisch ist, bedeutet, die 5 bis 11 Kettenglieder und 1 bis 5 Heteroatome ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält,
- die Begriffe Diarylalkyl und Diarylalkenyl Alkyl- bzw. Alkenylgruppen bedeuten, wie sie oben definiert worden sind, die durch zwei gleichartige oder verschiedene Arylgruppen, wie sie oben definiert worden sind, substituiert sind,
- der Begriff "substituiert" bezogen auf die Begriffe Phenyl, Aryl, Arylalkyl, Arylcarbonyl, Arylcarbonylalkyl, Diarylalkyl, Diarylalkenyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heteroarylcarbonyl, Heteroarylcarbonylalkyl, Arylamino und Arylalkylamino bedeutet, daß die betreffenden Gruppen am aromatischen Rest durch einen oder zwei gleichartige oder verschiedenartige Substituenten substituiert sind, ausgewählt aus Halogenatomen und Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxy-, Cyano-, Nitro-, (gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte) Aminogruppen und Gruppen $-C(O)R_d$, worin R_d eine Gruppe bedeutet ausgewählt aus Hydroxy, Alkoxy und Amino mit der Maßgabe, daß die Heteroaryl- und Heteroarylalkylgruppen zusätzlich am nicht-aromatischen Rest der Heteroarylgruppe durch eine Oxogruppe substituiert sein können.

2. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, worin p den Wert 2 besitzt, deren Enantiomere, Diastereoisomere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base.

3. Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 oder 2, worin q den Wert 2 besitzt, deren Enantiomere, Diastereoisomere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base.

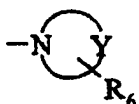
4. Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin R^3 ein Wasserstoffatom bedeutet, deren Enantiomere, Diastereoisomere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base.

5. Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin R_a eine Hydroxygruppe bedeutet, deren Enantiomere, Diastereoisomere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base.

6. Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 5, worin R_b ein Halogenatom bedeutet, deren Enantiomere, Diastereoisomere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base.

7. Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin R_c ein Wasserstoffatom bedeutet, deren Enantiomere, Diastereoisomere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base.

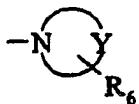
8. Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 7, worin p und q jeweils 2 bedeuten, R_a eine Hydroxygruppe bedeutet, R^3 und R_c jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten, R_b ein Halogenatom bedeutet und G eine Amino-, Dialkylamino-, Arylalkylamino- oder Heterocycloalkylgruppe der Formel:



bedeutet, in der Y ein Stickstoffatom oder ein Sauerstoffatom oder eine CH_2 -Gruppe darstellt und R_6 aus einem Wasserstoffatom, gegebenenfalls substituierten Arylgruppen und gegebenenfalls substituierten Heteroarylgruppen ausgewählt ist, deren Enantiomere, Diastereoisomere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base.

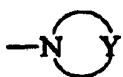
9. Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 8, worin G eine Dialkylaminogruppe bedeutet, deren Enantiomere, Diastereoisomere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base.

10. Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 8, worin G eine substituierte Heterocycloalkylgruppe



bedeutet, in der:

.



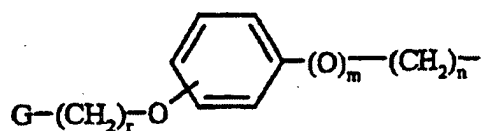
eine Gruppe mit 5 oder 6 Kettengliedern darstellt, wie: eine Pyrrolyl-, Morpholino-, Piperidyl- oder Piperazinyllgruppe,

• und der Substituent R_6 an einem Kohlenstoff- oder Stickstoffatom des Heterocycloalkylrests ein Wasserstoffatom, einen gegebenenfalls durch ein Halogenatom substituierten Phenylsubstituenten oder eine Heteroarylgruppe mit 9 Kettengliedern, die ein bis zwei Heteroatome ausgewählt aus Stickstoff-, Sauerstoff- und Schwefelatomen umfaßt und gegebenenfalls durch ein Halogenatom substituiert ist, darstellt, bedeuten, deren Enantiomere, Diastereoisomere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base.

11. Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 8 oder 10, bei denen die gegebenenfalls substituierte Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch ein Halogenatom substituierte Benzisoxazolylgruppe oder eine gegebenenfalls durch ein Halogenatom substituierte Benzisothiazolylgruppe bedeutet, deren Enantiomere, Diastereoisomere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base.

12. Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 11, worin der Substituent $G-(CH_2)_r-O-$ an eines der beiden Kohlenstoffatome 2 oder 4 der Phenylgruppe gebunden ist, deren Enantiomere, Diastereoisomere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base.

13. Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 12, worin der Substituent



an das Kohlenstoffatom 5' der Phenylgruppe gebunden ist, deren Enantiomere, Diastereoisomere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base.

14. Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 13, worin R_p an das Kohlenstoffatom 4'' der Phenylgruppe gebunden ist, deren Enantiomere, Diastereoisomere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base.

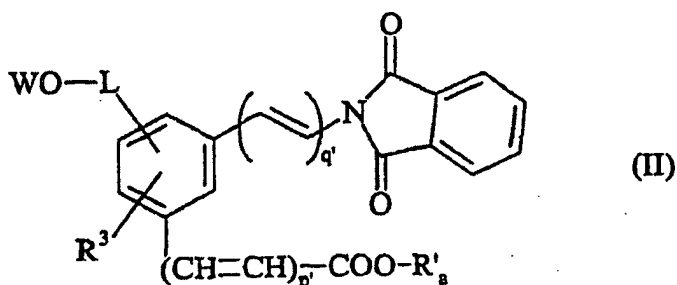
15. Verbindung der Formel (I) nach den Ansprüchen 1 bis 9 und 12 bis 14, nämlich 3-[3-(2-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-amino)-ethyl)-5-(2-{2-[3-(dimethylamino)-propoxy]-phenyl}-ethyl)-phenyl]-propansäure.

16. Verbindungen der Formel (I) nach den Ansprüchen 1 bis 8, 10 und 12 bis 14, nämlich:

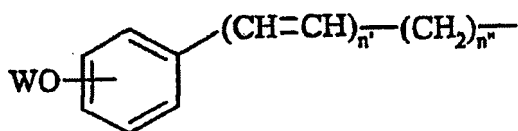
- 3-[3-(2-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-amino)-ethyl)-5-(2-{2-[2-(1-pyrrolidinyloxy)-phenyl]-ethyl)-phenyl]-propansäure und
- 3-[3-(2-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-amino)-ethyl)-5-(2-{2-[2-(4-morpholinoxy)-phenyl]-ethyl)-phenyl]-propansäure.

17. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß:

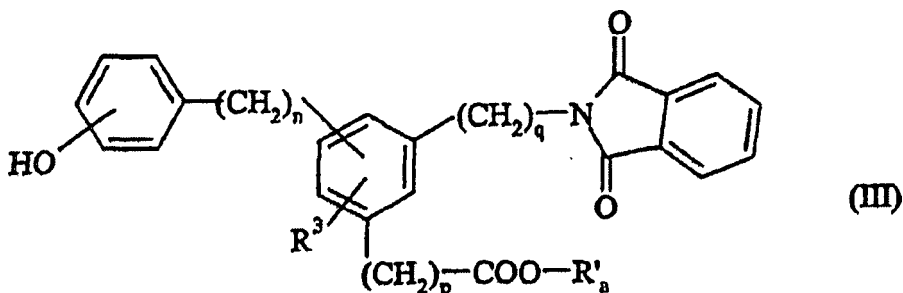
① wenn man die Verbindungen der Formel (I) herstellen will, bei denen $m = 0$ bedeutet und n von 1 verschieden ist, man als Ausgangsprodukt eine Verbindung der Formel (II) verwendet:



in der R^3 die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzt, R'_a eine geradkettige oder verzweigte (C_1 - C_6)-Alkylgruppe darstellt, WO-L eine Gruppe der Formel bedeutet:



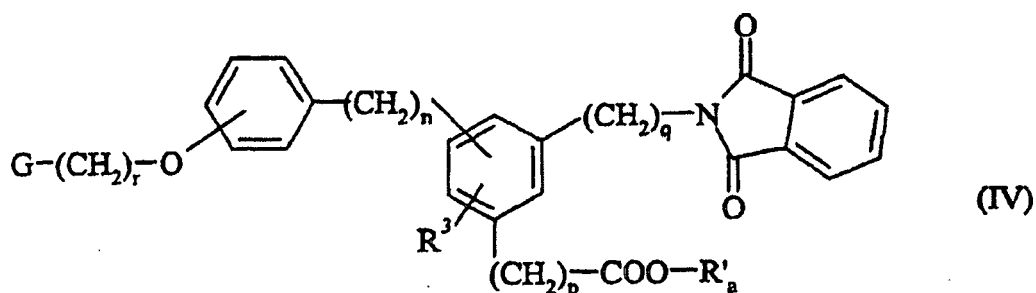
worin W ein Wasserstoffatom oder eine Benzylgruppe darstellt, p' und q' ganze Zahlen zwischen 0 und 3 bedeuten, $n' + n''$ eine ganze Zahl zwischen 0 und 3 bedeuten, wobei, wenn $n' = 0$ bedeutet, $n'' = 0, 2$ oder 3 darstellt, - welche katalytisch reduziert wird, so daß man nach der Debenzylierung, wenn W eine Benzylgruppe darstellt, die Verbindung der Formel (III) erhält:



in der R^3 , n , p und q die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen und R'_a eine geradkettige

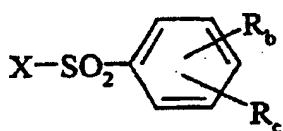
oder verzweigte (C₁-C₆)-Alkylgruppe darstellt,

– welche in basischem Medium mit einem Halogenid der Formel kondensiert wird: G-(CH₂)_r-X, in der X ein Halogenatom bedeutet, zur Bildung der Verbindung der Formel (IV):



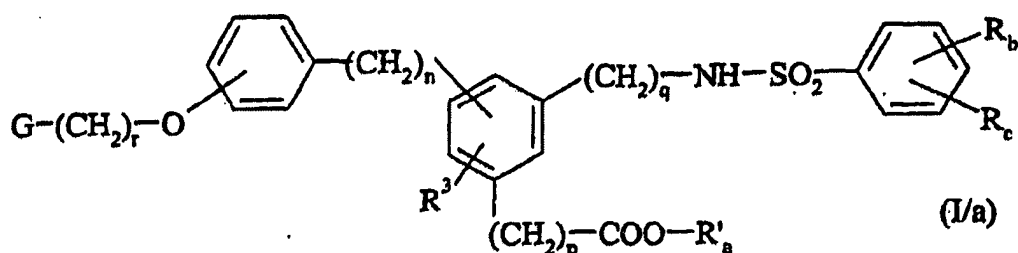
in der G, R³, n, p, q und r die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen und R'_a eine geradkettige oder verzweigte (C₁-C₆)-Alkylgruppe bedeutet,

– von der die Schutzgruppe durch Abspalten der Phthalimidogruppe in Gegenwart von Hydrazin entfernt wird zur Bildung des entsprechendenamins, welches seinerseits mit einem gegebenenfalls substituierten Benzolsulfonylchlorid der Formel umgesetzt wird:



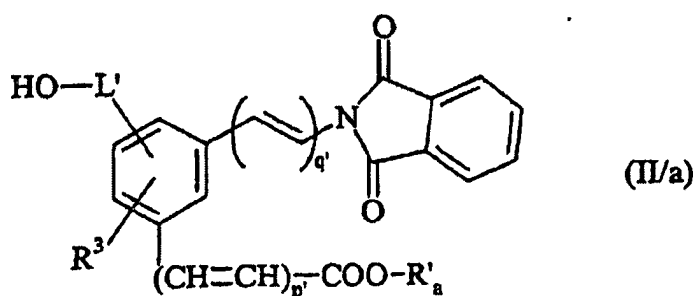
in der R_b und R_c die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen und X ein Halogenatom darstellt,

zur Bildung der Verbindung der Formel (I/a), einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (I):



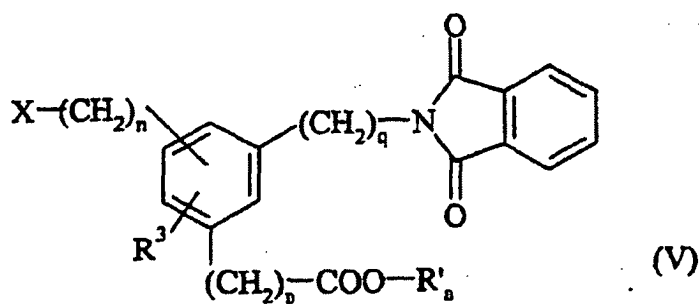
in der G, R_b, R_c, R³, r, n, p und q die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen und R'_a eine geradkettige oder verzweigte (C₁-C₆)-Alkylgruppe darstellt,

② wenn man die Verbindungen der Formel (I) herstellen will, bei der m = 1 oder m = 0 und n = 1 bedeuten, man als Ausgangsprodukt eine Verbindung der Formel (II/a) verwendet:



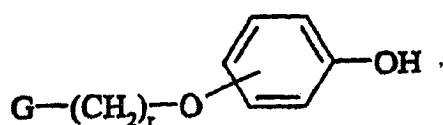
in der R³ die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzt, R'_a eine geradkettige oder verzweigte (C₁-C₆)-Alkylgruppe bedeutet, HO-L' eine Gruppe der Formel darstellt: HO-(CH₂)_n-, q' und p' ganze Zahlen zwischen 0 und 3 bedeuten und n eine ganze Zahl zwischen 0 und 6 darstellt,

– welche katalytisch hydriert und halogeniert wird zur Bildung der Verbindung der Formel (V):

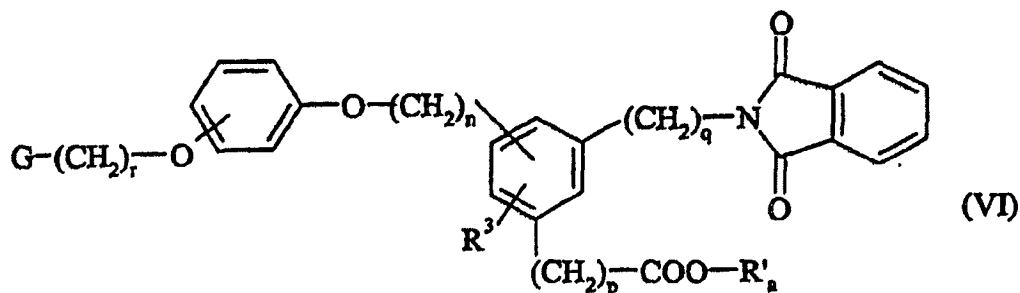


in der R^3 , n , p und q die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen, R'_a eine geradkettige oder verzweigte (C_1 - C_6)-Alkylgruppe bedeutet und X ein Halogenatom darstellt, welche Verbindung der Formel (V) man:

– entweder, wenn $m = 1$ bedeutet, einem nucleophilen Angriff mit einer Verbindung der Formel unterworfen wird:

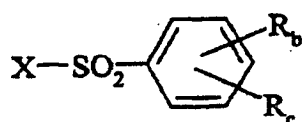


zur Bildung der Verbindung der Formel (VI):

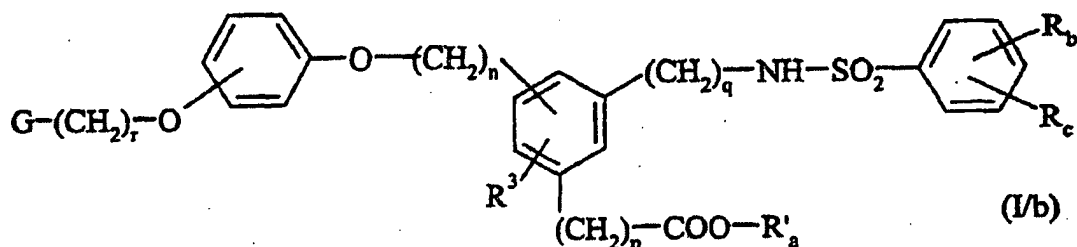


in der G , R^3 , n , p , q und r die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen und R'_a eine geradkettige oder verzweigte (C_1 - C_6)-Alkylgruppe darstellt,

– von welcher die Schutzgruppe durch Abspalten der Phthalimidogruppe in Gegenwart von Hydrazin entfernt wird zur Bildung des entsprechendenamins, welches seinerseits mit einem gegebenenfalls substituierten Benzolsulfonylhalogenid der Formel umgesetzt wird:

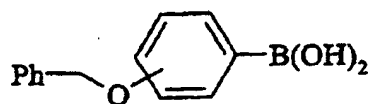


in der X ein Halogenatom bedeutet, zur Bildung der Verbindung der Formel (I/b), einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (I):

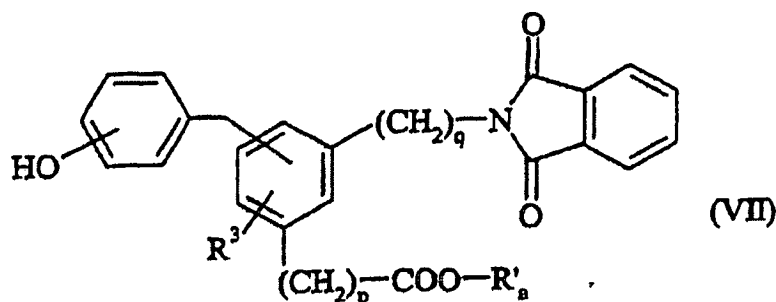


in der G , R_b , R_c , R^3 , n , p , q und r die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen und R'_a eine geradkettige oder verzweigte (C_1 - C_6)-Alkylgruppe bedeutet,

– oder, wenn $m = 0$ und $n = 1$ bedeuten, der Einwirkung einer Verbindung der Formel

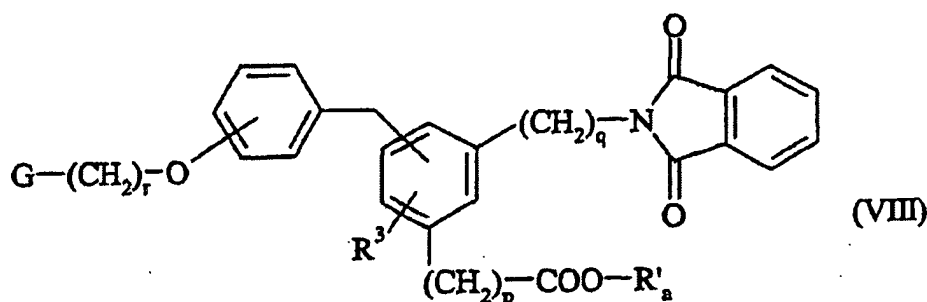


unterworfen wird, so daß man nach der Debenzylierung die Verbindung der Formel (VII) erhält:



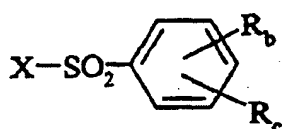
in der R^3 , p und q die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen und R'_a eine geradkettige oder verzweigte (C_1 - C_6)-Alkylgruppe darstellt,

– welche in basischem Medium mit einem Halogenid der Formel kondensiert wird: $G-(CH_2)_r-X$, in der X ein Halogenatom bedeutet, zur Bildung der Verbindung der Formel (VIII):

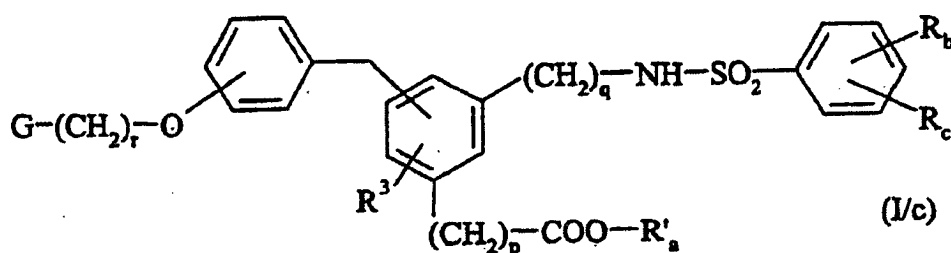


in der G , R^3 , p , q und r die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen und R'_a eine geradkettige oder verzweigte (C_1 - C_6)-Alkylgruppe darstellt,

– von der die Schutzgruppe durch Abspalten der Phthalimidogruppe in Gegenwart von Hydrazin entfernt wird zur Bildung des entsprechendenamins, welches seinerseits mit einem gegebenenfalls substituierten Benzolsulfonylhalogenid der Formel umgesetzt wird:

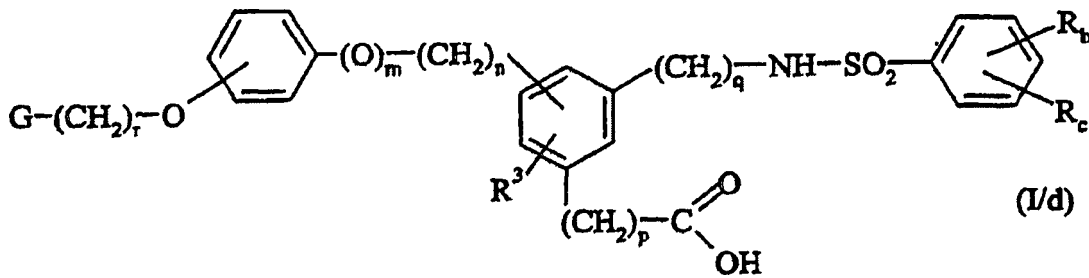


zur Bildung der Verbindung der Formel (I/c), einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (I):



in der G , R_b , R_c , R^3 , p , q und r die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen und R'_a eine geradkettige oder verzweigte (C_1 - C_6)-Alkylgruppe darstellt,

welche Verbindungen der Formeln (I/a), (I/b) oder (I/c) einer Hydrolyse der Esterfunktion in basischem oder saurem Medium in Abhängigkeit von den reaktiven Gruppen, die an dem Molekül vorhanden sind, unterworfen werden können zur Bildung der Verbindung der Formel (I/d):



einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (I), worin G, R_b, R_c, R³, m, n, p, q und r die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen, welche Verbindungen der Formeln (I/a), (I/b), (I/c) und (I/d), welche die Gesamtheit der Verbindungen der Formel (I) bilden:

- gegebenenfalls mit Hilfe einer klassischen Reinigungsmethode gereinigt werden können,
 - gegebenenfalls mit Hilfe einer klassischen Trennmethode in ihre Stereoisomeren aufgetrennt werden können, und
 - man gewünschtenfalls in ihre Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base überführt,
- wobei es sich versteht, daß man zu einem beliebigen geeigneten Zeitpunkt des oben beschriebenen Verfahrens die Carbonsäurefunktion verestern kann oder die Carbonsäureesterfunktion zu der entsprechenden Säure hydrolysieren kann, wobei die letztere erneut zum Zwecke der Synthese in einen anderen Ester überführt werden kann.

18. Pharmazeutische Zubereitungen enthaltend als Wirkstoff mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 16 allein oder in Kombination mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch annehmbaren Trägermaterialien oder Bindemitteln.

19. Pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 18, enthaltend mindestens einen Wirkstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 16 für die Herstellung von Arzneimitteln, die nützlich sind als Antagonisten der Rezeptoren von TXA₂ und der Rezeptoren 5-HT₂.

20. Pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 18, enthaltend mindestens einen Wirkstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 16 für die Herstellung von Arzneimitteln, die nützlich sind bei der Behandlung von atherothrombotischen kardiovaskulären Erkrankungen, wie Myokardinfarkt, Angina pectoris, Schlaganfälle, der Raynaudschen Krankheit oder Asthma, Bronchospasmen, Migräne und Venenerkrankungen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen