



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 36 007 T2 2006.12.28**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 946 501 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 36 007.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/IB97/01417**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 909 544.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1998/028264**

(86) PCT-Anmeldetag: **10.11.1997**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **02.07.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **06.10.1999**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **31.05.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **28.12.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07C 311/06 (2006.01)**

C07D 333/38 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

C07C 59/90 (2006.01)

C07C 311/04 (2006.01)

C07C 317/44 (2006.01)

C07C 323/25 (2006.01)

C07C 323/59 (2006.01)

C07D 207/26 (2006.01)

C07D 213/42 (2006.01)

C07D 215/12 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

33451 P 20.12.1996 US

(73) Patentinhaber:

Pfizer Inc., New York, N.Y., US

(74) Vertreter:

Lederer & Keller, 80538 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

CAMERON, O'Keefe, Kimberly, East Lyme, CT 06333, US; KE, Zhu, Hua, Ledyard, CT 06339, US; LEFKER, Allen, Bruce, Gales Ferry, CT 06335, US; ROSATI, Louis, Robert, Stonington, CT 06378, US; THOMPSON, Duane, David, Gales Ferry, CT 06335, US

(54) Bezeichnung: **VORBEUGUNG DES VERLUSTES UND WIEDERHERSTELLUNG VON KNOCHENMASSE UNTER VERWENDUNG VON PROSTAGLANDIN-ANALOGEN**

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] Diese Erfindung bezieht sich auf Prostaglandinagonisten, pharmazeutische Zusammensetzungen, enthaltend diese Agonisten, und die Verwendung dieser Agonisten zur Vorbeugung von Knochenverlust oder Wiederherstellung oder Verstärkung der Knochenmasse, einschließlich der Behandlung von Zuständen, die mit geringer Knochenmasse bei Säugern, einschließlich Menschen verbunden sind.

[0002] Osteoporose ist eine systemische Skelettkrankheit, die durch geringe Knochenmasse und Abbau des Knochengewebes gekennzeichnet ist, mit einer sich daraus ergebenden Erhöhung der Knochenbrüchigkeit und Empfindlichkeit für Frakturen. In den USA sind mehr als 25 Millionen Menschen von dem Zustand betroffen und dieser verursacht mehr als 1,3 Millionen Frakturen pro Jahr, einschließlich 500.000 Rückgrat-, 250.000 Hüft- und 240.000 Handwurzelfrakturen jährlich. Hüftfrakturen sind die ernsteste Folge von Osteoporose, wobei 5 bis 20 % der Patienten innerhalb eines Jahres sterben und über 50 % der Überlebenden physisch beeinträchtigt sind.

[0003] Die Älteren haben das größte Risiko für Osteoporose, und deshalb ist zu erwarten, daß sich das Problem mit dem Alterwerden der Population signifikant erhöht. Weltweit wird vorhergesagt, daß sich die Frakturhäufigkeit dreifach über die nächsten 60 Jahre erhöht, und eine Studie schätzte, daß es 4,5 Millionen Hüftfrakturen weltweit 2050 geben wird.

[0004] Frauen sind von Osteoporose stärker betroffen als Männer. Frauen erfahren eine stärkere Beschleunigung des Knochenverlustes während der fünf Jahre nach der Menopause. Andere Faktoren, die das Risiko erhöhen, umfassen Rauchen, Alkoholmißbrauch, eine sitzende Lebensweise und geringe Calciumaufnahme.

[0005] Es gibt derzeit zwei Haupttypen der pharmazeutischen Therapie für die Behandlung von Osteoporose. Der erste ist die Verwendung von Antiresorptionsverbindungen, um die Resorption von Knochengewebe zu verringern.

[0006] Östrogen ist ein Beispiel eines Antiresorptivums. Es ist bekannt, daß Östrogen Frakturen verringert. Außerdem berichten Black et al. in EP 0605193 A1, daß Östrogen, speziell wenn es oral eingenommen wird, Plasmaniveaus von LDL verringert und die der vorteilhaften Lipoproteine hoher Dichte (HDLs) erhöht. Jedoch kann Östrogen den Knochen zurück auf die Niveaus eines jungen Erwachsenen in dem entwickelten osteoporotischen Skelett nicht wiederherstellen. Außerdem ist jedoch die Langzeitöstrogentherapie mit einer Vielzahl von Störungen verbunden, einschließlich der Erhöhung des Risikos von Gebärmutterkrebs, Gebärmutter-schleimhautkrebs und möglicherweise Brustkrebs, was viele Frauen dazu veranlaßt, diese Behandlung zu vermeiden. Die signifikanten unerwünschten Wirkungen, die mit der Östrogentherapie verbunden sind, stützen die Notwendigkeit für die Entwicklung von alternativen Therapien für Osteoporose, die die wünschenswerte Wirkung auf Serum LDL aufweisen, aber keine unerwünschten Wirkungen verursachen.

[0007] Ein zweiter Typ der pharmazeutischen Therapie zur Behandlung von Osteoporose ist die Verwendung von Anabolika zur Beschleunigung der Knochenbildung und Erhöhung der Knochenmasse. Es wird erwartet, daß diese Klasse von Mitteln Knochen in dem entwickelten osteoporotischen Skelett wiederherstellt.

[0008] US-Pat. Nr. 4,112,236 offenbart bestimmte Interphenylen-8-aza-9-dioxothia-11,12-secoprostaglandine zur Behandlung von Patienten mit Nierenstörungen.

[0009] Bestimmte Prostaglandinagonisten werden in GB 1478281, GB 1479156 und US-Pat. Nr. 4,175,203, 4,055,596, 4,175,203, 3,987,091 und 3,991,106 beschrieben, wie für beispielsweise Nierenvasodilatoren nützlich.

[0010] US-Pat. Nr. 4,033,996 offenbart bestimmte 8-Aza-9-oxo-(und -dioxo)-thia-11,12-secoprostaglandine, die als Nierenvasodilatoren nützlich sind, zur Vorbeugung von Thrombusbildung, um die Wachstumshormonfreisetzung zu induzieren, und als Regulatoren der Immunantwort.

[0011] Das französische Patent Nr. 897,566 offenbart bestimmte Aminosäurederivate für die Behandlung von neurologischer, mentaler oder Herz-Gefäß-Krankheit.
J. Org. Chem. 26; 1961; 1437 offenbart N-Acetyl-N-benzyl-p-aminophenylmercaptoessigsäure.

[0012] Zusätzlich zu Osteoporose weisen ungefähr 20 bis 25 Millionen Frauen und eine zunehmende Anzahl an Männern nachweisbare Wirbelfrakturen infolge der verringerten Knochenmasse auf, wobei allein in Amerika

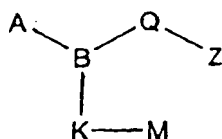
von weiteren 250.000 Hüftfrakturen jährlich berichtet wird. Der letztere Fall ist mit einer 12%igen Sterberate innerhalb der ersten zwei Jahre und mit einer 30%igen Rate an Patienten, die häusliche Pflege nach der Fraktur benötigen, verbunden. Während diese bereits signifikant ist, wird erwartet, daß sich die wirtschaftlichen und medizinischen Folgen der Genesung aufgrund langsamer oder mangelhafter Heilung dieser Knochenfrakturen aufgrund des Älterwerdens der allgemeinen Population erhöhen wird. Während es mehrere vielversprechende Therapien (Bis-phosphonate usw.) in der Entwicklung zur Vorbeugung von Knochenverlust im Alter und daher Verringerung der Wahrscheinlichkeit der Verursachung schwächender Frakturen gibt, sind diese Therapien nicht für die Wiederherstellung der Knochenmasse gedacht, wenn die Fraktur einmal stattgefunden hat.

[0013] Es ist gezeigt worden, daß Östrogene (Bolander et al., 38th Annual Meeting Orthopedic Research Society, 1992) die Qualität der Heilung von Appendixfrakturen verbessern. Deshalb kann die Östrogensatztherapie scheinbar ein Verfahren für die Behandlung der Frakturwiederherstellung sein. Jedoch ist die Patientencompliance bei der Östrogentherapie aufgrund ihrer Nebenwirkungen relativ schlecht, einschließlich der Wiederaufnahme der Menstruation, Mastalgie, einem erhöhten Risiko von Gebärmutterkrebs, einem erhöhten wahrgenommenen Risiko von Brustkrebs und der begleitenden Verwendung von Progestinen. Außerdem werden Männer wahrscheinlich Einwände gegen die Verwendung von Östrogenbehandlung erheben. Es besteht ausdrücklich die Notwendigkeit für eine Therapie, die für die Patienten, die unter schwächenden Knochenfrakturen leiden oder die geringe Knochenmasse haben, vorteilhaft sein würde, und die die Patientencompliance erhöhen würde.

[0014] Obwohl es eine Vielzahl von Osteoporosetherapien gibt, besteht die kontinuierliche Notwendigkeit und eine kontinuierliche Suche in diesem Bereich der Technik nach alternativen Osteoporosetherapien. Außerdem besteht die Notwendigkeit nach Knochenfraktur-Heilungstherapien.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0015] Diese Erfindung ist auf eine Verbindung der Formel I



Formel I

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz oder Prodrug hiervon gerichtet, worin

B N ist;

A (C₁-C₃)-Alkylsulfonyl, das gegebenenfalls an einem Kohlenstoff unabhängig mit Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyl oder Halogen mono-, di- oder trisubstituiert ist, ist;

Q

-(C₂-C₆)-Alkyl-W-(C₁-C₃)-alkyl-,

-(C₃-C₈)-Alkyl-, wobei das -(C₃-C₈)-Alkyl- gegebenenfalls mit bis zu vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Fluor oder (C₁-C₄)-Alkyl, substituiert ist,

-X-(C₁-C₅)-Alkyl-,

-(C₁-C₅)-Alkyl-X-,

-(C₁-C₃)-Alkyl-X-(C₁-C₃)-alkyl-,

-(C₂-C₄)-Alkyl-W-X-(C₀-C₃)-alkyl-,

-(C₀-C₄)-Alkyl-X-W-(C₀-C₃)-alkyl-,

-(C₂-C₅)-Alkyl-W-X-W-(C₁-C₃)-alkyl- ist, wobei das zweimalige Auftreten von W unabhängig voneinander ist;

X Phenyl, Thienyl, Thiazolyl, das Phenyl, Thienyl oder Thiazolyl ist, das gegebenenfalls unabhängig mit Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Methoxy, Difluormethoxy oder Trifluormethoxyloxy mono- oder disubstituiert ist;

Z Carboxyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl oder Tetrazolyl ist;

K Methylen ist;

M -Ar ist, worin Ar Phenyl, Thiazolyl, Pyridyl, Thienyl, Oxazolyl, Furanyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ist;

das Ar ist, das gegebenenfalls an einem Kohlenstoff mit bis zu drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R¹, R² und R³, substituiert ist, wobei Ar mit mindestens R¹ substituiert ist, und wobei R¹ (C₁-C₇)-Alkyl oder (C₁-C₅)-Alkoxy, das (C₁-C₇)-Alkyl oder (C₁-C₅)-Alkoxy ist, das gegebenenfalls mit Hydroxy oder Fluor mono-, di- oder trisubstituiert ist; und R² und R³ jeweils unabhängig voneinander Chlor, Fluor, Methyl, Difluormethoxy,

Trifluormethoxy oder Trifluormethyl sind.

[0016] Besonders bevorzugte Verbindungen sind

7-[[4-(1-Hydroxy-hexyl)-benzyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäure,
7-[[4-Butyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-heptansäure,
7-[[5-(1-Hydroxy-hexyl)-thiophen-2-ylmethyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäure und
(3-[[4-Butyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-methyl)-phenyl)-essigsäure.

[0017] Eine Gruppe von Verbindungen, die bevorzugt ist und die E-Gruppe bezeichnet, enthält diese Verbindungen, worin

Q $-(C_2-C_6)$ -Alkylen-W- (C_1-C_3) -alkylen ist; und
W Oxy ist.

[0018] Eine Gruppe von Verbindungen, die bevorzugt ist und die F-Gruppe bezeichnet, enthält diese Verbindungen, worin

Q $-(C_3-C_8)$ -Alkylen-, das $-(C_3-C_8)$ -Alkylen-, das gegebenenfalls mit ein bis vier Fluor substituiert ist, ist.

[0019] Besonders bevorzugte Verbindungen unter der F-Gruppe von Verbindungen sind Verbindungen, worin

- a. A Methylsulfonyl ist;
Q n-Hexylen ist;
Z Carboxyl ist;
K Methylen ist und
M 4-(1-Hydroxy-n-hexylen-1-yl)phenyl ist;
- b. A Methylsulfonyl ist;
Q n-Hexylen ist;
Z Carboxyl ist;
K Methylen ist und
M 4-(n-Butylen-1-yl)phenyl ist; und
- c. A Methylsulfonyl ist;
Q n-Hexylen ist;
Z Carboxyl ist;
K Methylen ist und
M 5-(1-Hydroxy-n-hexylen-1-yl)thien-2-yl ist.

[0020] Eine Gruppe von Verbindungen, die bevorzugt ist und die G-Gruppe bezeichnet, enthält diese Verbindungen, worin

Q $-X-(C_1-C_5)$ -Alkylen- ist; und
X Thienyl oder Phenyl, das Phenyl und Thienyl, das gegebenenfalls unabhängig mit Fluor, Chlor, Trifluormethyl oder Methoxy mono- oder disubstituiert ist, ist.

[0021] Eine Gruppe von Verbindungen, die bevorzugt ist und die H-Gruppe bezeichnet, enthält diese Verbindungen, worin

Q $-(C_1-C_5)$ -Alkylen-X- ist und
X Thienyl oder Phenyl, das Phenyl und Thienyl, das gegebenenfalls unabhängig mit Fluor, Chlor, Trifluormethyl oder Methoxy mono- oder disubstituiert ist, ist.

[0022] Eine Gruppe von Verbindungen, die bevorzugt ist und die I-Gruppe bezeichnet, enthält diese Verbindungen, worin

Q $-(C_1-C_3)$ -Alkylen-X- (C_1-C_3) -alkylen- ist und
X Thienyl oder Phenyl, das Phenyl und Thienyl, das gegebenenfalls unabhängig mit Fluor, Chlor, Trifluormethyl oder Methoxy mono- oder disubstituiert ist, ist.

[0023] Eine besonders bevorzugte Verbindung innerhalb der I-Gruppe von Verbindungen ist eine Verbindung, worin

A Methylsulfonyl ist;
Q 3-Methylenphenylmethyl ist;
Z Carboxyl ist;
K Methylen ist und
M 4-(n-Butylen-1-yl)phenyl ist.

- [0024]** Eine Gruppe von Verbindungen, die bevorzugt ist und die J-Gruppe bezeichnet, enthält diese Verbindungen, worin
 Q $-(C_2-C_4)$ -Alkylen-W-X- (C_0-C_3) -alkylen- ist;
 X Thienyl oder Phenyl, das Phenyl und Thienyl, das gegebenenfalls unabhängig mit Fluor, Chlor, Trifluormethyl oder Methoxy mono- oder disubstituiert ist, ist; und
 W Oxy ist.
- [0025]** Eine Gruppe von Verbindungen, die bevorzugt ist und die K-Gruppe bezeichnet, enthält diese Verbindungen, worin
 Q $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-X-W- (C_1-C_3) -alkylen- ist;
 X Thienyl oder Phenyl, das Phenyl und Thienyl, das gegebenenfalls unabhängig mit Fluor, Chlor, Trifluormethyl oder Methoxy mono- oder disubstituiert ist, ist; und
 W Oxy ist.
- [0026]** Eine Gruppe von Verbindungen, die bevorzugt ist und die L-Gruppe bezeichnet, enthält diese Verbindungen, worin
 Q $-(C_2-C_4)$ -Alkylen-W-X-W- (C_1-C_3) -alkylen- ist;
 W Oxy ist und
 X Thienyl oder Phenyl, das Phenyl und Thienyl, das gegebenenfalls unabhängig mit Fluor, Chlor, Trifluormethyl oder Methoxy mono- oder disubstituiert ist, ist.
- [0027]** Diese Erfindung ist ebenso auf die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zum Verstärken und Erhalten der Knochenmasse und Vorbeugen weiteren Knochenverlusts bei einem Säuger gerichtet.
- [0028]** Diese Erfindung ist ebenso auf die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung eines Säugers mit einem Zustand, der mit geringer Knochenmasse verbunden ist, gerichtet. Bevorzugt werden Postmenopausen-Frauen und Männer über dem Alter von 60 behandelt. Ebenso einbezogen sind Individuen, ungeachtet des Alters, die signifikant verringerte Knochenmasse, d. h. $\geq 1,5$ s.d. unter den normalen Niveaus für junge Leute, aufweisen.
- [0029]** Noch ein anderer Aspekt dieser Erfindung ist auf die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Osteoporose, Knochenfrakturen, Osteotomie, Knochenverlust, der mit Periodontitis verbunden ist, oder Protheseneinwuchs bei einem Säuger (einschließlich Mensch) gerichtet.
- [0030]** Noch ein anderer Aspekt dieser Erfindung ist auf die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Osteoporose bei einem Säuger (einschließlich Mensch) gerichtet.
- [0031]** Noch ein anderer Aspekt dieser Erfindung ist auf die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Osteotomieknochenverlust bei einem Säuger (einschließlich Mensch) gerichtet. In einem Aspekt wird die Verbindung der Formel I lokal an einer Stelle der Osteotomie angewendet.
- [0032]** Noch ein anderer Aspekt dieser Erfindung ist auf die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Alveolarknochenverlust bei einem Säuger (einschließlich Mensch) gerichtet.
- [0033]** Noch ein anderer Aspekt dieser Erfindung ist auf die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Knochenverlust, der mit Periodontitis verbunden ist, bei einem Säuger (einschließlich Mensch) gerichtet.
- [0034]** Noch ein anderer Aspekt dieser Erfindung ist auf die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von idiopathischem Knochenverlust im Kindesalter bei einem Säuger gerichtet.
- [0035]** Noch ein anderer Aspekt dieser Erfindung ist auf die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von „sekundärer Osteoporose“, die Glucocorticoid-induzierte Osteoporose, Hyperthyreoidismus-induzierte Osteoporose, Immobilisierungs-induzierte Osteoporose,

Heparin-induzierte Osteoporose oder Immunosuppressivum-induzierte Osteoporose umfaßt, bei einem Säuger (einschließlich Mensch) gerichtet.

[0036] Noch ein anderer Aspekt dieser Erfindung ist auf die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Glucocorticoid-induzierter Osteoporose bei einem Säuger (einschließlich Mensch) gerichtet.

[0037] Noch ein anderer Aspekt dieser Erfindung ist auf die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Hyperthyreoidismus-induzierter Osteoporose bei einem Säuger (einschließlich Mensch) gerichtet.

[0038] Noch ein anderer Aspekt dieser Erfindung ist auf die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Immobilisierungs-induzierter Osteoporose bei einem Säuger (einschließlich Mensch) gerichtet.

[0039] Noch ein anderer Aspekt dieser Erfindung ist auf die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Heparin-induzierter Osteoporose bei einem Säuger (einschließlich Mensch) gerichtet.

[0040] Noch ein anderer Aspekt dieser Erfindung ist auf die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Immunosuppressivum-induzierter Osteoporose bei einem Säuger (einschließlich Mensch) gerichtet.

[0041] Noch ein anderer Aspekt dieser Erfindung ist auf die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung einer Knochenfraktur bei einem Säuger (einschließlich Mensch) gerichtet. In einem Aspekt dieser Erfindung zum Behandeln einer Knochenfraktur wird die Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon lokal an der Stelle der Knochenfraktur angewendet. In einem anderen Aspekt dieser Erfindung wird die Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon systemisch verabreicht.

[0042] Noch ein anderer Aspekt dieser Erfindung ist auf die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zum Verbessern der Knochenheilung nach der Gesichtswiederherstellung oder Oberkieferwiederherstellung oder Unterkieferwiederherstellung bei einem Säuger (einschließlich Mensch) gerichtet. In einem Aspekt dieses Verfahrens wird die Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon lokal an der Stelle der Knochenwiederherstellung angewendet.

[0043] Noch ein anderer Aspekt dieser Erfindung ist auf die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zum Induzieren des Protheseneinwuchses bei einem Säuger (einschließlich Mensch) gerichtet.

[0044] Noch ein anderer Aspekt dieser Erfindung ist auf die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zum Induzieren der Wirbelsynostose bei einem Säuger (einschließlich Mensch) gerichtet.

[0045] Noch ein anderer Aspekt dieser Erfindung ist auf die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur Verbesserung der Röhrenknochenstreckung bei einem Säuger (einschließlich Mensch) gerichtet.

[0046] Noch ein anderer Aspekt dieser Erfindung ist auf die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung anstelle eines Knochentransplantats bei einem Säuger (einschließlich Mensch) gerichtet. In einem Aspekt dieses Verfahrens wird die Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon lokal an der Stelle eines Knochentransplantats angewendet. Ebenso kann, wenn ein Knochentransplantat benötigt wird, eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon an der Stelle eines Knochentransplantats zur Wiederherstellung des Knochens angewendet werden.

[0047] Eine bevorzugte Dosierung beträgt etwa 0,001 bis 100 mg/kg/Tag der Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutische akzeptablen Salzes hiervon. Eine besonders bevorzugte Dosierung beträgt etwa 0,01 bis 10 mg/kg/Tag der Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon.

[0048] Diese Erfindung ist ebenso auf pharmazeutische Zusammensetzungen gerichtet, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0049] Diese Erfindung ist ebenso auf pharmazeutische Zusammensetzungen für die Verstärkung der Knochenmasse gerichtet, die eine Knochenmasse-verstärkende Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0050] Diese Erfindung ist ebenso auf pharmazeutische Zusammensetzungen für die Behandlung eines Zustandes, der mit der geringen Knochenmasse verbunden ist, bei einem Säuger (einschließlich Mensch) gerichtet, die zum Behandeln der geringen Knochenmasse eine Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0051] Diese Erfindung ist ebenso auf pharmazeutische Zusammensetzungen für die Behandlung von Osteoporose, Knochenfrakturen, Osteotomie, Knochenverlust, der mit Periodontitis verbunden ist, Knochentransplantatsubstitution oder Protheseneinwuchs bei einem Säuger (einschließlich Mensch) gerichtet, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0052] Diese Erfindung ist ebenso auf pharmazeutische Zusammensetzungen für die Behandlung von „sekundärer Osteoporose“, die Glucocorticoid-induzierte Osteoporose, Hyperthyreoidismus-induzierte Osteoporose, Immobilisierungs-induzierte Osteoporose, Heparin-induzierte Osteoporose oder Immunsuppressivum-induzierte Osteoporose umfaßt, bei einem Säuger (einschließlich Mensch) gerichtet, die eine „sekundäre Osteoporose“-behandelnde Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0053] Diese Erfindung ist ebenso auf pharmazeutische Zusammensetzungen für die Behandlung von Osteoporose bei einem Säuger (einschließlich Mensch) gerichtet, die eine Osteoporose-behandelnde Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0054] Diese Erfindung ist ebenso auf pharmazeutische Zusammensetzungen zur Verbesserung der Knochenfrakturheilung bei einem Säuger (einschließlich Mensch) gerichtet, die eine Knochenfraktur-behandelnde Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0055] Diese Erfindung ist ebenso auf pharmazeutische Zusammensetzungen für die Behandlung von Osteotomieknochenverlust bei einem Säuger (einschließlich Mensch) gerichtet, die eine Osteotomieknochenverlust-behandelnde Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0056] Diese Erfindung ist ebenso auf pharmazeutische Zusammensetzungen für die Behandlung von Alveolarknochenverlust bei einem Säuger (einschließlich Mensch) gerichtet, die eine Alveolarknochenverlust-behandelnde Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0057] Diese Erfindung ist ebenso auf pharmazeutische Zusammensetzungen für die Behandlung von idiopathischem Knochenverlust im Kindesalter bei einem Kind gerichtet, die eine Menge zum Behandeln des idiopathischen Knochenverlusts im Kindesalter einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0058] Diese Erfindung ist ebenso auf pharmazeutische Zusammensetzungen zur Verstärkung der Knochenheilung nach der Gesichtswiederherstellung oder Oberkieferwiederherstellung oder Unterkieferwiederherstellung bei einem Säuger (einschließlich Mensch) gerichtet, die eine Knochenheilungs-behandelnde Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0059] Diese Erfindung ist ebenso auf pharmazeutische Zusammensetzungen für die Behandlung von Knochenverlust, der mit Periodontitis verbunden ist, bei einem Säuger (einschließlich Mensch) gerichtet, die eine Menge zum Behandeln des Knochenverlusts, der mit Periodontitis verbunden ist, einer Verbindung der Formel

I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0060] Diese Erfindung ist ebenso auf pharmazeutische Zusammensetzungen für die Behandlung von Protheseneinwuchs bei einem Säuger (einschließlich Mensch) gerichtet, die eine Protheseneinwuchs-behandelnde Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0061] Diese Erfindung ist ebenso auf pharmazeutische Zusammensetzungen zum Induzieren der Wirbelsynostose bei einem Säuger (einschließlich Mensch) gerichtet, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0062] Diese Erfindung ist ebenso auf pharmazeutische Zusammensetzungen für die Verstärkung der Röhrenknochenstreckung bei einem Säuger (einschließlich Mensch) gerichtet, die eine Knochenmasseverstärkungs-behandelnde Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0063] Diese Erfindung ist ebenso auf pharmazeutische Zusammensetzungen für die Behandlung von Glucocorticoid-induzierter Osteoporose bei einem Säuger (einschließlich Mensch) gerichtet, die eine Menge zum Behandeln von Glucocorticoid-induzierter Osteoporose einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0064] Diese Erfindung ist ebenso auf pharmazeutische Zusammensetzungen für die Behandlung von Hyperthyreoidismus-induzierter Osteoporose bei einem Säuger (einschließlich Mensch) gerichtet, die eine Menge zum Behandeln von Hyperthyreoidismus-induzierter Osteoporose einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0065] Diese Erfindung ist ebenso auf pharmazeutische Zusammensetzungen für die Behandlung von Immobilisierungs-induzierter Osteoporose bei einem Säuger (einschließlich Mensch) gerichtet, die eine Menge zum Behandeln von Immobilisierungs-induzierter Osteoporose einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0066] Diese Erfindung ist ebenso auf pharmazeutische Zusammensetzungen für die Behandlung von Heparin-induzierter Osteoporose bei einem Säuger (einschließlich Mensch) gerichtet, die eine Menge zum Behandeln von Heparin-induzierter Osteoporose einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0067] Diese Erfindung ist ebenso auf pharmazeutische Zusammensetzungen für die Behandlung von Immunosuppressivum-induzierter Osteoporose bei einem Säuger (einschließlich Mensch) gerichtet, die eine Menge zum Behandeln von Immunosuppressivum-induzierter Osteoporose einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0068] Noch ein anderer Aspekt dieser Erfindung sind die Kombinationen der Verbindungen der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon und anderen Verbindungen, wie nachstehend beschrieben.

[0069] Noch ein anderer Aspekt dieser Erfindung ist auf pharmazeutische Zusammensetzungen, umfassend eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon und ein Antiresorptivum, und auf die Verwendung dieser Zusammensetzungen für die Herstellung eines Medikaments für die Behandlung (beispielsweise Vorbeugung) von Zuständen, die mit geringer Knochenmasse verbunden sind, einschließlich Osteoporose, bei Säugern (beispielsweise Menschen, insbesondere Frauen) oder die Verwendung dieser Zusammensetzungen für die Herstellung eines Medikaments für andere Knochenmasse-verstärkende Verwendungen gerichtet.

[0070] Die Kombinationen dieser Erfindung umfassen eine therapeutisch wirksame Menge einer ersten Verbindung, wobei die erste Verbindung eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon ist; und eine therapeutisch wirksame Menge einer zweiten Verbindung, wobei die zweite Verbindung ein Antiresorptivum ist, wie ein Östrogenagonist/-antagonist oder ein Bisphosphonat.

[0071] Bevorzugte Östrogenagonisten/-antagonisten umfassen Droloxifen, Raloxifen, Tamoxifen, 4-Hydro-

xy-tamoxifen, Toremifen, Centchroman, Levormeloxifen, Idoxifen, 6-(4-Hydroxy-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)benzyl]-naphthalin-2-ol, {4-[2-(2-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-ethoxy]-phenyl}-[6-hydroxy-2-(4-hydroxy-phenyl)benzo[b]thiophen-3-yl]-methanon, cis-6-(4-Fluor-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ol; (-)-cis-6-Phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ol; cis-6-Phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ol; cis-1-[6'-Pyrrolidinoethoxy-3'-pyridyl]-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin; 1-(4'-Pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-(4"-fluorphenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin; cis-6-(4-Hydroxyphenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ol und 1-(4'-Pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin und die pharmazeutisch akzeptablen Salze hiervon.

[0072] Besonders bevorzugte Östrogenagonisten/-antagonisten umfassen Droloxifen; cis-6-(4-Fluor-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ol; (-)-cis-6-Phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ol; cis-6-Phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ol; cis-1-[6'-Pyrrolidinoethoxy-3'-pyridyl]-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin; 1-(4'-Pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-(4"-fluorphenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin; cis-6-(4-Hydroxyphenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ol; 1-(4'-Pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin und die pharmazeutisch akzeptablen Salze davon.

[0073] Bevorzugte Bisphosphonate umfassen Tiludronsäure, Alendronsäure, Ibandronsäure, Risedronsäure, Etidronsäure, Clodronsäure und Pamidronsäure und ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

[0074] Ein anderer Aspekt dieser Erfindung ist die Verwendung einer Zusammensetzung zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Säugern, die geringe Knochenmasse aufweisen, umfassend

- a. eine therapeutisch wirksame Menge einer ersten Verbindung, wobei die erste Verbindung eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon ist, und
- b. eine therapeutisch wirksame Menge einer zweiten Verbindung, wobei die zweite Verbindung ein Antiresorptivum ist, wie ein Östrogenagonist/-antagonist oder ein Bisphosphonat.

[0075] Diese Zusammensetzungen können ebenso für andere Knochenmasse-verstärkende Verwendungen verwendet werden.

[0076] Bevorzugte Östrogenagonisten/-antagonisten in diesem Verfahren umfassen Droloxifen, Raloxifen, Tamoxifen, 4-Hydroxy-tamoxifen, Toremifen, Centchroman, Levormeloxifen, Idoxifen, 6-(4-Hydroxy-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)benzyl]-naphthalin-2-ol, {4-[2-(2-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-ethoxy]-phenyl}-[6-hydroxy-2-(4-hydroxy-phenyl)benzo[b]thiophen-3-yl]-methanon, cis-6-(4-Fluor-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ol; (-)-cis-6-Phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ol; cis-6-Phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ol; cis-1-[6'-Pyrrolidinoethoxy-3'-pyridyl]-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrohaphthalin; 1-(4'-Pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-(4"-fluorphenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin; cis-6-(4-Hydroxyphenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ol; 1-(4'-Pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin und die pharmazeutisch akzeptablen Salz hiervon.

[0077] Besonders bevorzugte Östrogenagonisten/-antagonisten umfassen Droloxifen; cis-6-(4-Fluor-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ol; (-)-cis-6-Phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ol; cis-6-Phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ol; cis-1-[6'-Pyrrolidinoethoxy-3'-pyridyl]-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrohaphthalin; 1-(4'-Pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-(4"-fluorphenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin; cis-6-(4-Hydroxyphenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ol; 1-(4'-Pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin und die pharmazeutisch akzeptablen Salze hiervon.

[0078] Bevorzugte Bisphosphonate umfassen Tiludronsäure, Alendronsäure, Ibandronsäure, Risedronsäure, Etidronsäure, Clodronsäure und Pamidronsäure und ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

[0079] Ein bevorzugter Aspekt dieser Erfindung ist, worin der Zustand, der mit geringer Knochenmasse verbunden ist, Osteoporose ist.

[0080] Ein anderer bevorzugter Aspekt dieser Erfindung ist, worin die erste Verbindung und die zweite Verbindung im wesentlichen gleichzeitig verabreicht werden.

[0081] Ein anderer bevorzugter Aspekt dieser Erfindung ist, worin die erste Verbindung für einen Zeitraum von etwa einer Woche bis etwa drei Jahren verabreicht wird.

[0082] Gegebenenfalls folgt der Verabreichung der ersten Verbindung die Verabreichung der zweiten Verbindung, wobei die zweite Verbindung ein Östrogenagonist/-antagonist ist, für einen Zeitraum von etwa drei Monaten bis etwa drei Jahren ohne die Verabreichung der ersten Verbindung während des zweiten Zeitraums von etwa drei Monaten bis etwa drei Jahren.

[0083] Alternativ folgt der Verabreichung der ersten Verbindung die Verabreichung der zweiten Verbindung, wobei die zweite Verbindung ein Östrogenagonist/-antagonist ist, für einen Zeitraum von mehr als etwa drei Jahre ohne die Verabreichung der ersten Verbindung während des Zeitraums von mehr als etwa drei Jahren.

[0084] Ein anderer Aspekt dieser Erfindung ist ein Kit, umfassend:

- a. eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger in einer ersten Dosiereinheit;
- b. eine therapeutisch wirksame Menge eines Antiresorptivums, wie ein Östrogenagonist/-antagonist oder ein Bisphosphonat und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger in einer zweiten Dosiereinheit und
- c. Behälter zur Aufnahme der ersten und zweiten Dosierungsform.

[0085] Bevorzugte Östrogenagonisten/-antagonisten in diesem Kit umfassen Droloxifen, Raloxifen, Tamoxifen, 4-Hydroxy-tamoxifen, Toremifen, Centchroman, Levormeloxifen, Idoxifen, 6-(4-Hydroxyphenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-naphthalin-2-ol, {4-[2-(2-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-ethoxy]-phenyl}-[6-hydroxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzo[b]thiophen-3-yl]-methanon, cis-6-(4-Fluor-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ol; (-)-cis-6-Phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ol; cis-6-Phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ol; cis-1-[6'-Pyrrolidinoethoxy-3'-pyridyl]-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrohaphthalin; 1-(4'-Pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-(4"-fluorphenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin; cis-6-(4-Hydroxyphenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ol; 1-(4'-Pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin und die pharmazeutisch akzeptablen Salze hiervon.

[0086] Besonders bevorzugte Östrogenagonisten/-antagonisten umfassen Droloxifen, cis-6-(4-Fluor-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ol; (-)-cis-6-Phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ol; cis-6-Phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ol; cis-1-[6'-Pyrrolidinoethoxy-3'-pyridyl]-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin; 1-(4'-Pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-(4"-fluorphenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin; cis-6-(4-Hydroxyphenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ol; 1-(4'-Pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin und die pharmazeutisch akzeptablen Salze hiervon.

[0087] Bevorzugte Bisphosphonate umfassen Tiludronsäure, Alendronsäure, Ibandronsäure, Risedronsäure, Etidronsäure, Clodronsäure und Pamidronsäure und ihre pharmazeutisch akzeptable Salze.

[0088] Noch ein anderer Aspekt dieser Erfindung ist auf eine pharmazeutische Zusammensetzung, einschließlich einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon und einem anderen Knochenanabolikum (obwohl das andere Knochenanabolikum eine andere Verbindung der Formel I sein kann) und auf die Verwendung dieser Zusammensetzungen zur Herstellung von Medikamenten für die Behandlung von Zuständen, die mit geringer Knochenmasse verbunden sind, einschließlich Osteoporose, bei Säugern (beispielsweise Menschen, insbesondere Frauen) oder die Verwendung dieser Zusammensetzungen zur Herstellung von Medikamenten für andere Knochenmasse-verstärkende Verwendungen gerichtet.

[0089] Die Kombination umfaßt eine therapeutisch wirksame Menge einer ersten Verbindung, wobei die erste

Verbindung eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon ist; und eine therapeutisch wirksame Menge einer zweiten Verbindung, wobei die zweite Verbindung ein anderes Knochenanabolikum ist.

[0090] Bevorzugte Knochenanabolika umfassen IGF-1 gegebenenfalls mit IGF-1-Bindungsprotein 3, Prostaglandin, Prostaglandinagonist/-antagonist, Natriumfluorid, Nebenschilddrüsenhormon (PTH), aktive Fragmente des Nebenschilddrüsenhormons, Nebenschilddrüsenhormon-verwandte Peptide und aktive Fragmente und Analoga der Nebenschilddrüsenhormon-verwandten Peptide, Wachstumshormon oder Wachstumshormonsekretagoga und die pharmazeutisch akzeptablen Salze hiervon.

[0091] Ein anderer Aspekt dieser Erfindung ist die Verwendung von Zusammensetzungen zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Säugern, die geringe Knochenmasse aufweisen, umfassend

- eine therapeutisch wirksame Menge einer ersten Verbindung, wobei die erste Verbindung eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon ist; und
- eine therapeutisch wirksame Menge einer zweiten Verbindung, wobei die zweite Verbindung ein anderes Knochenanabolikum als die Verbindung der Formel I ist.

[0092] Diese Zusammensetzungen können ebenso für andere Knochenmasse-verstärkende Verwendungen verwendet werden.

[0093] Bevorzugte Knochenanabolika umfassen IGF-1 gegebenenfalls mit IGF-1-Bindungsprotein 3, Prostaglandin, Prostaglandinagonist/-antagonist, Natriumfluorid, Nebenschilddrüsenhormon (PTH), aktive Fragmente des Nebenschilddrüsenhormons, Nebenschilddrüsenhormon-verwandte Peptide und aktive Fragmente und Analoga der Nebenschilddrüsenhormon-verwandten Peptide, Wachstumshormon oder Wachstumshormonsekretagoga und die pharmazeutisch akzeptablen Salze hiervon.

[0094] Ein bevorzugter Aspekt dieser Erfindung ist, worin der Zustand, der mit geringer Knochenmasse verbunden ist, Osteoporose ist.

[0095] Ein anderer bevorzugter Aspekt dieser Erfindung ist, worin die erste Verbindung und die zweite Verbindung im wesentlichen gleichzeitig verabreicht werden.

[0096] Ein anderer Aspekt dieser Erfindung ist ein Kit, umfassend:

- eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger in einer ersten Dosiereinheit;
- eine therapeutisch wirksame Menge einer zweiten Verbindung, wobei die zweite Verbindung ein anderes Knochenanabolikum als die Verbindung der Formel I ist; und
- einen Behälter zur Aufnahme der ersten und zweiten Dosierungsform.

[0097] Bevorzugte Knochenanabolika umfassen IGF-1 gegebenenfalls mit IGF-1-Bindungsprotein 3, Prostaglandin, Prostaglandinagonist/-antagonist, Natriumfluorid, Nebenschilddrüsenhormon (PTH), aktive Fragmente des Nebenschilddrüsenhormons, Nebenschilddrüsenhormon-verwandte Peptide und aktive Fragmente und Analoga der Nebenschilddrüsenhormon-verwandten Peptide, Wachstumshormon oder Wachstumshormonsekretagoga und die pharmazeutisch akzeptablen Salze hiervon.

[0098] Der Ausdruck „Zustand/Zustände, der/die mit geringer Knochenmasse verbunden ist/sind“ bezieht sich auf einen Zustand, wo das Niveau der Knochenmasse unter dem altersspezifischen Normalwert liegt, wie in Standards von der World Health Organization „Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporose (1994). Report of a World Health Organization Study Group. World Health Organization Technical Series 843“ definiert. Einbezogen in „Zustand/Zustände, der/die mit geringer Knochenmasse verbunden ist/sind“ sind primäre und sekundäre Osteoporose. Die sekundäre Osteoporose umfaßt Glucocorticoid-induzierte Osteoporose, Hyperthyreoidismus-induzierte Osteoporose, Immobilisierungs-induzierte Osteoporose, Heparin-induzierte Osteoporose und Immunsuppressivum-induzierte Osteoporose. Ebenso einbezogen ist die periodontale Krankheit, Alveolarknochenverlust, Osteotomie und idiopathischer Knochenverlust im Kindesalter. Der/Die „Zustand/Zustände, der/die mit geringer Knochenmasse verbunden ist/sind“ umfaßt/umfassen ebenso Langzeitkomplikationen von Osteoporose, wie Wirbelsäulenkrümmung, Verlust an Größe und Prothesenchirurgie.

[0099] Der Ausdruck „Zustand/Zustände, der/die mit geringer Knochenmasse verbunden ist/sind“ bezieht sich ebenso auf einen Säuger, von dem bekannt ist, daß er eine signifikant höhere als durchschnittliche Chan-

ce für die Entwicklung dieser Krankheiten hat, wie oben beschrieben, einschließlich Osteoporose (beispielsweise Postmenopause-Frauen, Männer über dem Alter von 60).

[0100] Andere Knochenmasse-verstärkende oder -verbessernde Verwendungen umfassen die Erhöhung der Knochenfraktur-Heilungsrate, Verbessern der Rate von erfolgreichen Knochentransplantaten, Knochenheilung nach der Gesichtswiederherstellung oder Oberkieferwiederherstellung oder Unterkieferwiederherstellung, Protheseneinwuchs, Wirbelsynostose oder Röhrenknochenstreckung.

[0101] Der Fachmann wird erkennen, daß sich der Ausdruck Knochenmasse tatsächlich auf die Knochenmasse pro Flächeneinheit bezieht, die manchmal (obwohl nicht streng genau) als Knochenmineraldichte bezeichnet wird.

[0102] Der Ausdruck „Behandeln“ oder „Behandlung“, wie hierin verwendet, umfaßt vorbeugende (beispielsweise prophylaktische) und palliative Behandlung.

[0103] Unter „pharmazeutisch akzeptabel“ ist zu verstehen, daß der Träger, das Verdünnungsmittel, die Trägerstoffe und/oder Salz mit den anderen Bestandteilen der Formulierung kompatibel sein müssen und für ihren Empfänger nicht schädlich sein dürfen.

[0104] Unter Alkylen ist gesättigter Kohlenwasserstoff (geradkettig oder verzweigt) zu verstehen, wobei ein Wasserstoffatom aus jedem der terminalen Kohlenstoffe entfernt wird. Exemplarisch von diesen Gruppen (vorausgesetzt, daß die bezeichnete Länge das spezielle Beispiel umfaßt) sind Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen, Pentylen, Hexylen, Heptylen.

[0105] Unter Halogen ist Chlor, Brom, Iod oder Fluor zu verstehen.

[0106] Unter Alkyl ist geradkettiger gesättigter Kohlenwasserstoff oder verzweigter gesättigter Kohlenwasserstoff zu verstehen. Exemplarisch von diesen Alkylgruppen (vorausgesetzt, daß die bezeichnete Länge das spezielle Beispiel umfaßt) sind Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, sec-Butyl, tert-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, tert-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, Hexyl, Isohexyl, Heptyl und Octyl.

[0107] Unter Alkoxy ist geradkettiges gesättigtes Alkyl oder verzweigtes gesättigtes Alkyl, das durch ein Oxy gebunden ist, zu verstehen. Exemplarisch von diesen Alkoxygruppen (vorausgesetzt, daß die bezeichnete Länge das spezielle Beispiel umfaßt) sind Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentoxy, Isopentoxy, Neopentoxy, tert-Pentoxy, Hexoxy, Isohexoxy, Heptoxy und Octoxy.

[0108] Wie hierin verwendet, bezieht sich der Ausdruck Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C_x)-alkyl... auf die (C₁-C_x)-Alkyleinheit, die unabhängig genommen wird, wenn sie Di-N,N-(C₁-C_x)-alkyl... ist (x bezieht sich auf ganze Zahlen).

[0109] Es ist selbstverständlich, daß, wenn eine carbocyclische oder heterocyclische Einheit an ein bezeichnetes Substrat durch unterschiedliche Ringatome ohne Angabe einer speziellen Verknüpfungsstelle gebunden oder anderweitig angelagert werden kann, dann alle möglichen Punkte beabsichtigt sind, ob durch ein Kohlenstoffatom oder beispielsweise ein dreiwertiges Stickstoffatom. Beispielsweise bedeutet der Ausdruck „Pyridyl“ 2-, 3- oder 4-Pyridyl, der Ausdruck „Thienyl“ 2- oder 3-Thienyl und so weiter.

[0110] Der Ausdruck „pharmazeutisch akzeptables Salz“ bezieht sich auf nicht-toxische anionische Salze, enthaltend Anionen, wie (aber nicht darauf beschränkt) Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Bisulfat, Phosphat, Acetat, Maleat, Fumarat, Oxalat, Lactat, Tartrat, Citrat, Gluconat, Methansulfonat und 4-Toluol-sulfonat. Der Ausdruck bezieht sich ebenso auf nicht-toxische kationische Salze, wie (aber nicht darauf beschränkt) Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, Ammonium oder protoniertes Benzathin (N,N'-Dibenzylethylendiamin), Cholin, Ethanolamin, Diethanolamin, Ethylendiamin, Meglamin (N-Methylglucamin), Benethamin (N-Benzylphenethylamin), Piperazin oder Tromethamin (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol).

[0111] Wie hierin verwendet, beziehen sich die Ausdrücke „Reaktions-inertes Lösungsmittel“ und „inertes Lösungsmittel“ auf ein Lösungsmittel, das nicht mit den Ausgangsmaterialien, Reagenzien, Zwischenprodukten oder Produkten in einer Weise interagiert, die die Ausbeute des gewünschten Produktes nachteilig beeinflusst.

[0112] Das hierin in der Nomenklatur verwendete eingeklammerte negative oder positive Zeichen gibt die Richtung der Ebene an, in die linear polarisiertes Licht durch das spezielle Stereoisomer gedreht wird.

[0113] Der Chemiker wird erkennen, daß bestimmte Verbindungen dieser Erfindung ein oder mehrere Atome enthalten werden, die in einer speziellen stereochemischen oder geometrischen Konfiguration vorliegen können, was zu Stereoisomeren und Konfigurationsisomeren führt. All diese Isomere und Gemische davon sind in dieser Erfindung einbezogen. Hydrate der erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenso einbezogen.

[0114] Der Chemiker wird erkennen, daß bestimmte Kombinationen von Heteroatom-enthaltenden Substituenten, die in dieser Erfindung aufgelistet sind, Verbindungen definieren, die unter physiologischen Bedingungen weniger stabil sein werden (beispielsweise die, enthaltend Acetal- oder Aminoalkoholgruppen). Folglich sind diese Verbindungen weniger bevorzugt.

[0115] DTT bedeutet Dithiothreitol. DMSO bedeutet Dimethylsulfoxid. EDTA bedeutet Ethylendiamintetraessigsäure.

[0116] Die Verbindungen dieser Erfindung führen zur Knochenbildung, die zu verringerten Frakturraten führt. Diese Erfindung trägt einen signifikanten Teil zur Technik durch die Bereitstellung von Verbindungen bei, die die Knochenbildung erhöhen, was zur Vorbeugung, Verlangsamung und/oder Regression von Osteoporose und verwandten Knochenerkrankungen führt.

[0117] Andere Merkmale und Vorteile werden aus der Beschreibung und den Ansprüchen, die die Erfindung beschreiben, offensichtlich.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0118] Im allgemeinen können die Verbindungen dieser Erfindung durch Verfahren hergestellt werden, die Verfahren umfassen, die in der Chemie bekannt sind, insbesondere im Lichte der hierin enthaltenden Beschreibung. Bestimmte Verfahren zur Herstellung der Verbindungen dieser Erfindung werden durch die folgenden Reaktionsschemen dargestellt. Andere Verfahren können in dem experimentellen Abschnitt beschrieben werden. Einige der Schemen, wenn sie sich auf Verbindungen der Formel I beziehen, umfassen nicht nur die Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen, sondern beziehen sich ebenso auf die Herstellung von Referenzbeispielen.

[0119] Einige Substituenten (beispielsweise Carboxyl) können am besten durch Umwandlung einer anderen funktionellen Gruppe (für Carboxyl sind Beispiele Hydroxyl oder Carboxaldehyd) zu einem späteren Zeitpunkt der Synthesesequenz hergestellt werden.

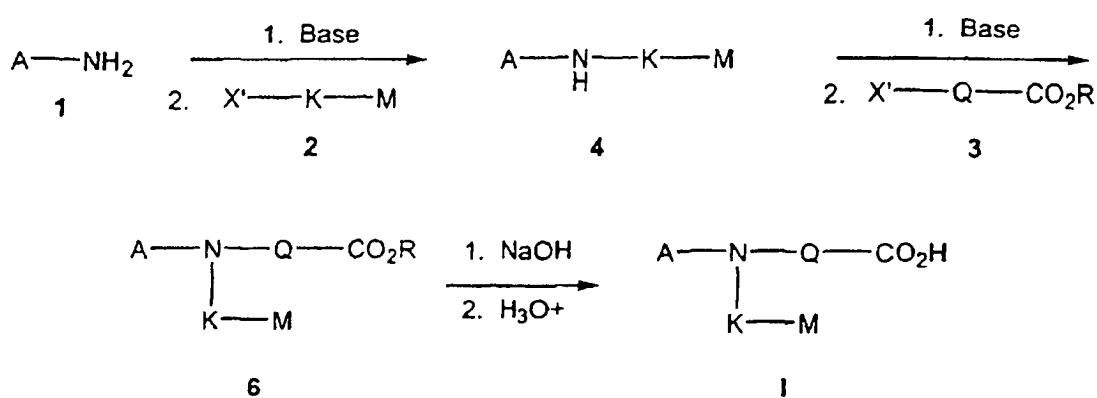
[0120] Im allgemeinen können die Verbindungen der Formel I, worin B Stickstoff ist, durch aufeinanderfolgende Alkylierung von Sulfonamid mit zwei entsprechenden Alkylhalogeniden oder Alkylsulfonaten oder reduktive Aminierung eines Amins, enthaltend die notwendige Säurefunktionalität (geeignet geschützt) mit einem Aldehyd, gefolgt von der Umsetzung mit einem Sulfonylchlorid, gefolgt von Hydrolyse, hergestellt werden.

[0121] Im allgemeinen können die Verbindungen der Formel I (worin B N (Stickstoff) ist und A, K, M und Q in der Zusammenfassung beschrieben sind) gemäß den Verfahren, die in den Schemen 1 und 2 nachstehend beschrieben sind, hergestellt werden. Im allgemeinen umfassen die Sequenzen die aufeinanderfolgende Alkylierung des entsprechenden Sulfonamids oder Amids der Formel I mit zwei entsprechenden Alkylhalogeniden oder Alkylsulfonaten. Es wird angemerkt, daß die Schemen 1 und 2 sich nur in der Reihenfolge der Zugabe der zwei Alkylierungsmittel unterscheiden. Die Alkylierungsreihenfolge wird typischerweise in Abhängigkeit der Reaktivität der elektrophilen Seitenketten gewählt. Um die Menge der Dialkylierung, die in dem ersten Alkylierungsschritt auftritt, zu verringern, wird die weniger reaktive elektrophile Seitenkette typischerweise zuerst eingeführt. Eines der Alkylierungsmittel enthält typischerweise eine Carbonsäure oder Säureisoster, das geeignet mit einer entsprechenden Schutzgruppe maskiert ist. In den Schemen 1 und 2 ist der Säurepräkursor der Formel I ein Carbonsäureester, wo R entweder ein geradkettiges Niederalkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl, oder eine tert-Butyl- oder Phenylgruppe darstellt. Andere Säureisostere können durch entsprechendes Modifizieren dieser Schemen unter Verwendung von Verfahren, die dem Fachmann bekannt sind, eingesetzt werden (siehe Schema 6, das eine Tetrazolherstellung für ein Beispiel beschreibt). Typische Alkylierungsmittel sind primär, sekundär, benzyllisch oder allyllisch und sind bevorzugt Alkylbromide oder Alkyljodide.

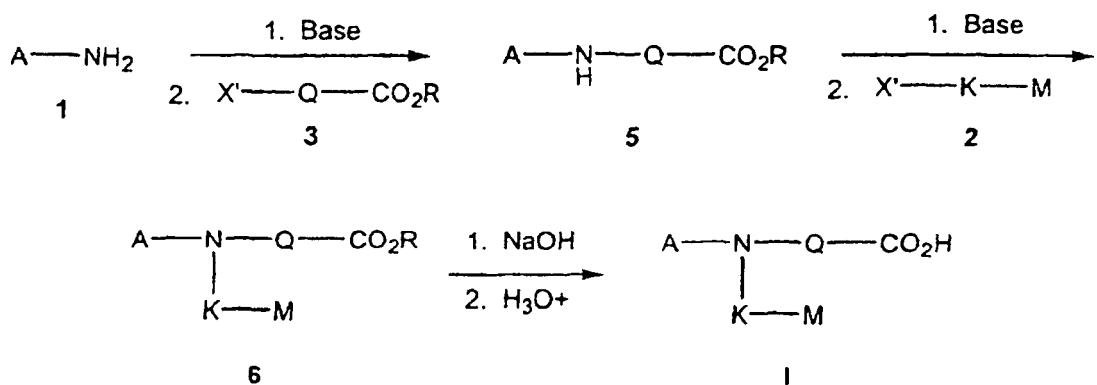
[0122] Das Sulfonamid der Formel I wird zu seinem Anion mit einer starken Base, wie Natriumhydrid, Lithiumdiisopropylamid, Lithiumbis(trimethylsilyl)amid, Kaliumbis(trimethylsilyl)amid, Kalium-tert-butoxid usw. in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Tetrahydrofuran (THF) oder Dimethylformamid/Benzol bei einer Temperatur von -78 °C bis 100 °C umgewandelt. Das resultierende Anion wird mit dem entsprechen-

den Alkylhalogenid oder Alkylsulfonat der Formel 2 oder 3 (worin X' das Halogenid oder Sulfonat ist) bei einer Temperatur von 0 °C bis 100 °C alkyliert, wodurch die entsprechende alkylierte Verbindung der Formel 4 oder 5 erhalten wird. In einigen Fällen werden variierende Mengen eines Nebenproduktes, das aus der Dialkylierung des Sulfonamids resultiert, erhalten und können unter Verwendung von Chromatographietechniken, bevorzugt durch Flashchromatographie, entfernt werden (WC. Still, M. Kahn, A. Mitra, J. Org. Chem. 43, 2923, 1978). Die Verbindungen der Formel 4 oder 5 werden zu dem Anion erneut unter Verwendung einer geeigneten Base, wie Natriumhydrid, Lithiumbis(trimethylsilyl)amid, Lithiumdiisopropylamid, Kaliumbis(trimethylsilyl)amid, Kalium-tert-butoxid oder Kaliumcarbonat, in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, THF, Dimethylformamid/Benzol oder Aceton, bei einer Temperatur von -78 °C bis 100 °C umgewandelt. Die Alkylierung (wie oben beschrieben) mit dem entsprechenden zweiten Alkylhalogenid oder Alkylsulfonat (Verbindung der Formel 3 oder 2) liefert den entsprechenden Ester der Formel 6. Der Ester der Formel 6 wird zu der entsprechenden Säure der Formel I (in Fällen, wo R Methyl oder Ethyl darstellt) mit einer verdünnten, wässrigen, basischen Lösung (bevorzugt Natrium- oder Kaliumhydroxid in wässrigem Methanol oder Ethanol), Lithiumhydroxid in einem wässrigen alkoholischen Lösungsmittel, wässrigem Tetrahydrofuran bei einer Temperatur von 0 °C bis 80 °C oder unter Verwendung der Verfahren hydrolysiert, die in „Protecting Groups in Organic Synthesis,“ Zweite Auflage, T.W. Greene und P.G.M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., 1991 beschrieben sind.

SCHEMA 1



SCHEMA 2



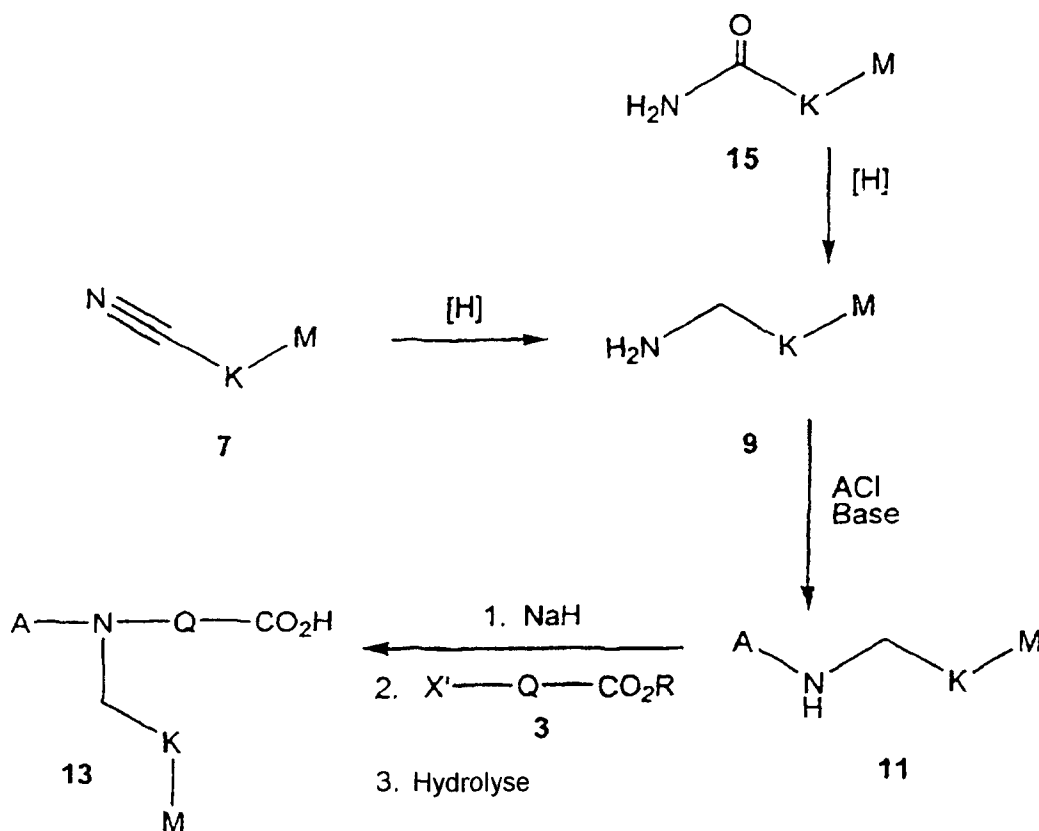
[0123] Die Verbindungen der Formel I können ebenso aus Aminen hergestellt werden (siehe Schemen 3 bis 4 für die Beispiele). Im allgemeinen können die entsprechenden Aminaushangsmaterialien (Verbindungen der Formel 9 und 10) kommerziell erhalten werden oder können unter Verwendung von Verfahren hergestellt werden, die dem Fachmann bekannt sind (siehe „The Chemistry of Amino, Nitroso and Nitro Compounds and their Derivatives,“ Hrsg. S. Patai, J. Wiley, New York, 1982). Beispielsweise können gemäß den Schemen 3 und 4 die Aminaushangsmaterialien aus den entsprechenden Nitrilen der Formel 7 oder 8 hergestellt werden. Die Nitrile sind entweder aus kommerziellen Quellen erhältlich oder können unter Verwendung von Verfahren hergestellt werden, die dem Fachmann bekannt sind (siehe Rappaport, „The Chemistry of the Cyano Group,“ Interscience, New York, 1970 oder Patai and Rappaport, „The Chemistry of Functional Groups,“ pt. 2, Wiley, New York, 1983). Das Nitril der Formel 7 oder 8 wird mit einem Reduktionsmittel, wie Boran-Tetrahydrofuran-Komplex, Boran-Methylsulfid-Komplex, Lithiumaluminiumhydrid oder Hydrierung in Gegenwart von Raney-Nickel oder einem Platin- oder Palladiumkatalysator in einem protischen Lösungsmittel, wie Methanol oder Ethanol, bei einer Temperatur von 0 °C bis 50 °C reduziert. Das resultierende Amin der Formel 9 oder 10 wird entweder

zu dem Sulfonamid oder Amid der Formel 11 oder 12 durch Behandlung (Acylierung) mit einem Säurechlorid oder Sulfonylchlorid in Gegenwart einer schwachen Base, wie Triethylamin, Pyridin oder 4-Methyl-morpholin, in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Methylenechlorid oder Diethylether, bei einer Temperatur von $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ umgewandelt. Alternativ wird die Verknüpfung von Aminen der Formeln 9 oder 10 mit Carbonsäuren günstigerweise in einem inerten Lösungsmittel, wie Dichlormethan oder N,N-Dimethylformamid (DMF), durch ein Kopplungsreagens, wie 1(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (EDC) oder 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), in Gegenwart von 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (HOBT) durchgeführt, um die Verbindungen der Formel 11 oder 12 zu erzeugen. In dem Fall, wo das Amin als das Hydrochloridsalz vorliegt, ist es bevorzugt, ein Äquivalent einer geeigneten Base, wie Triethylamin, zu dem Reaktionsgemisch zuzugeben. Alternativ kann die Verknüpfung mit einer Kopplungsreagens, wie Benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorosphat (BOP), in einem inerten Lösungsmittel, wie Methanol bewirkt werden. Diese Verknüpfungsreaktionen werden im allgemeinen bei Temperaturen von $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, bevorzugt $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, durchgeführt. Zur Erläuterung von anderen Bedingungen, die zum Verknüpfen von Peptiden verwendet werden, siehe Houben-Weyl, Bd. XV, Teil II, E. Wunsch, Hrsg. George Thieme Verlag, 1974, Stuttgart. Die Alkylierung und, wenn gewünscht, Entschützung der Verbindung der Formel 11 oder 12, wie in den Schemen 1 und 2 beschrieben, ergab die entsprechende Säureverbindung der Formel 13 und 14.

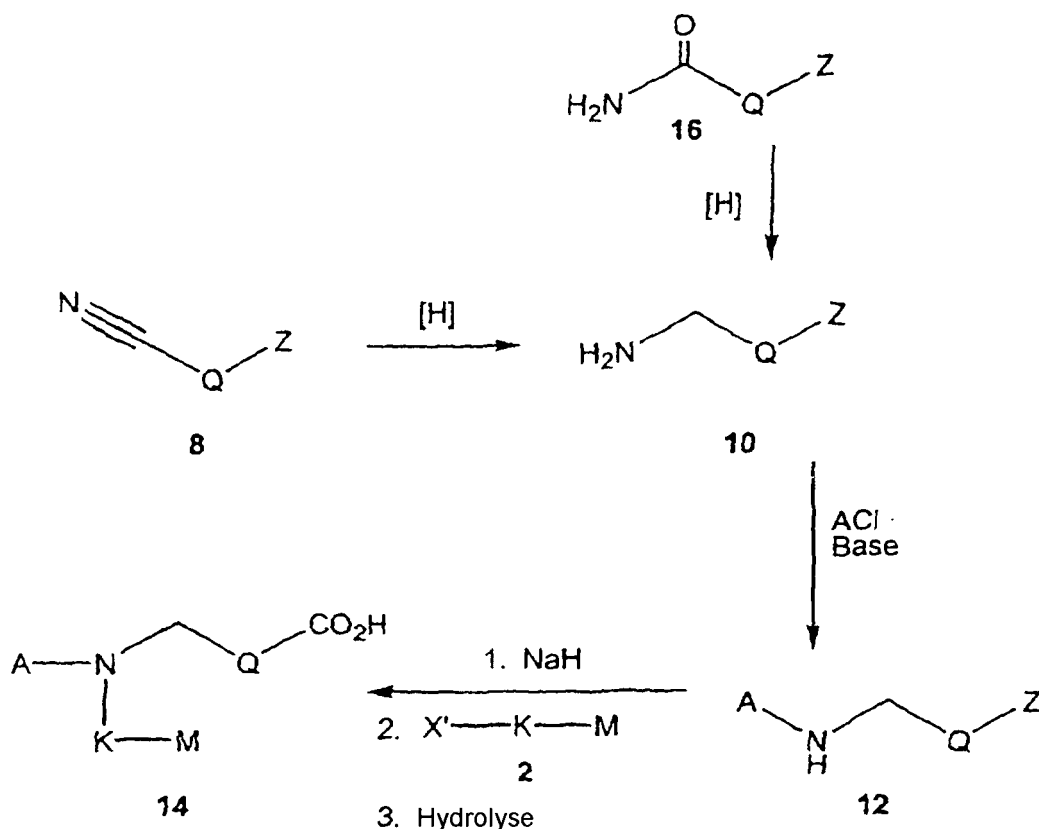
[0124] Die Amine der Formel 9 und 10 können ebenso via Reduktion der Amide der Formel 15 und 16 hergestellt werden. Die Reduktion kann unter Verwendung von Reagenzien, wie Boran-Tetrahydrofuran-Komplex, Boran-Methylsulfid-Komplex oder Diisobutylaluminiumhydrid, in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran oder Diethylether, bei einer Temperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ erreicht werden.

[0125] Die Amine der Formel 9 und 10 können ebenso aus den entsprechenden Nitropräkursoren durch Reduktion der Nitrogruppe unter Verwendung von Reduktionsreagenzien, wie Zink/HCl, Hydrierung in Gegenwart von Raney-Nickel, Palladium- oder Platinkatalysatoren und anderen Reagenzien erhalten werden, wie von P.N. Rylander in „Hydrogenation Methods,“ Academic Press, New York, 1985 beschrieben.

SCHEMA 3



SCHEMA 4

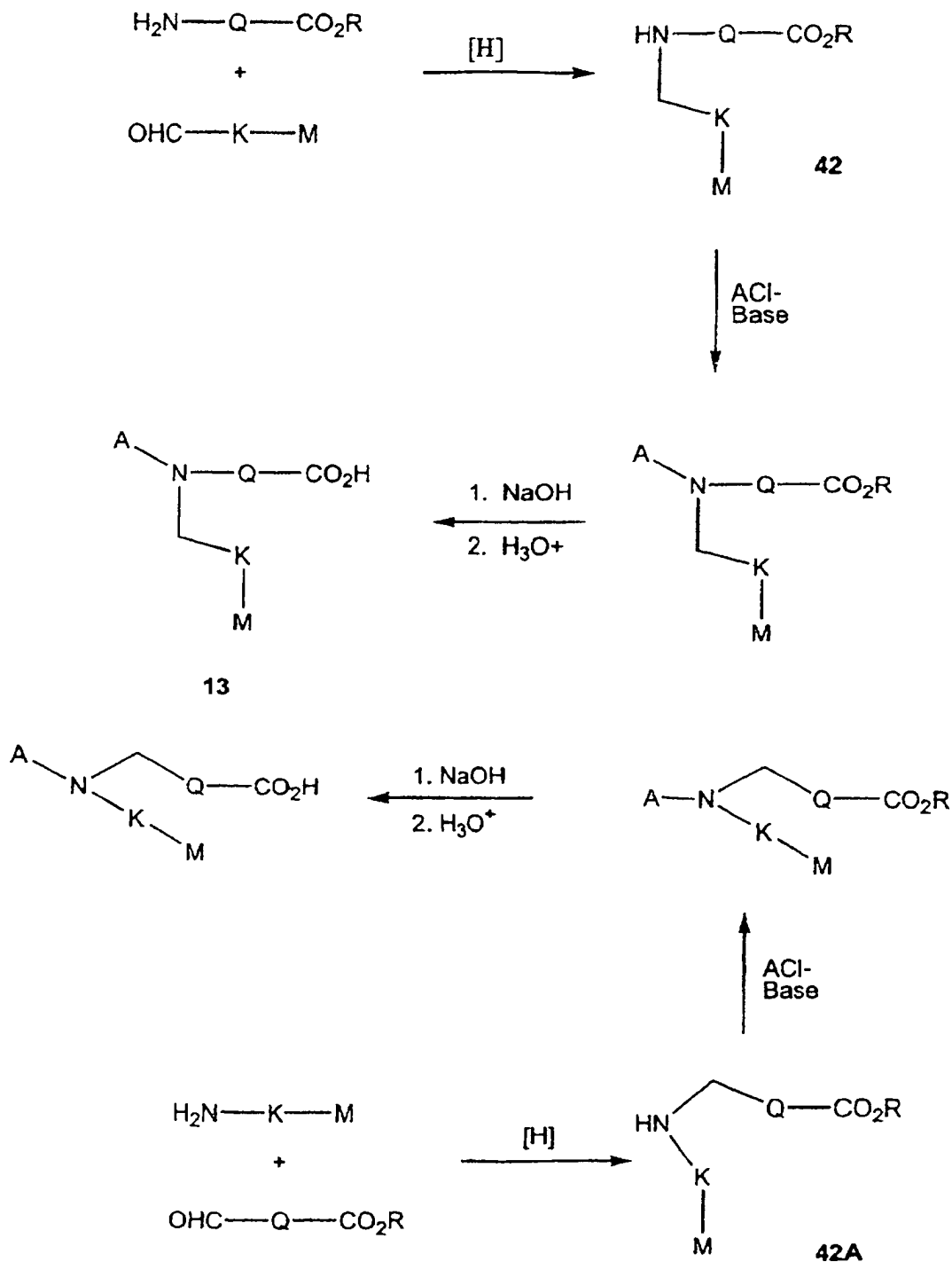


[0126] Die Beschreibung und Herstellung von anderen Aminen und Alkylierungsmitteln, die für die obigen Synthesen nützlich sind, werden nachstehend in dem mit HERSTELLUNGEN betitelten Abschnitt beschrieben.

[0127] Eine Alternative zu der Alkylierungsschemie, die oben für die Herstellung von Verbindungen der Formel I beschrieben ist, umfaßt die reduktive Aminierung eines Amins, enthaltend die notwendige Säurefunktionalität (geeignet geschützt), mit einem Aldehyd und wird in Schema 5 gezeigt. Alternativ kann der Aldehyd die Säurefunktionalität zum Verknüpfen mit einem Amin enthalten.

[0128] Die reduktive Aminierung wird typischerweise mit einem Reduktionsmittel, wie Natriumcyanoborhydrid oder Natriumtriacetoxyborhydrid, bevorzugt bei einem pH zwischen 6 und 8 durchgeführt. Die Reaktion wird normalerweise in einem protischen Lösungsmittel, wie Methanol oder Ethanol, bei Temperaturen von $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bis $40\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt (für eine Hauptreferenz siehe A. Abdel-Magid, C. Maryanoff K. Carson, Tetrahedron Lett. 39, 31, 5595 – 5598, 1990). Andere Bedingungen umfassen die Verwendung von Titanisopropoxid und Natriumcyanoborhydrid (R. J. Mattson et al., J. Org. Chem. 1990, 55, 2552 – 4) oder die Vorbildung des Imins unter Dehydratisierungsbedingungen, gefolgt von Reduktion. Das resultierende Amin der Formel 42, 42A wird zu dem gewünschten Sulfonamid durch Verknüpfen mit einem Sulfonylchlorid umgewandelt, wie in den Schemen 3 und 4 beschrieben. Wenn gewünscht, stellt die Hydrolyse die entsprechende Säure bereit.

SCHEMA 5

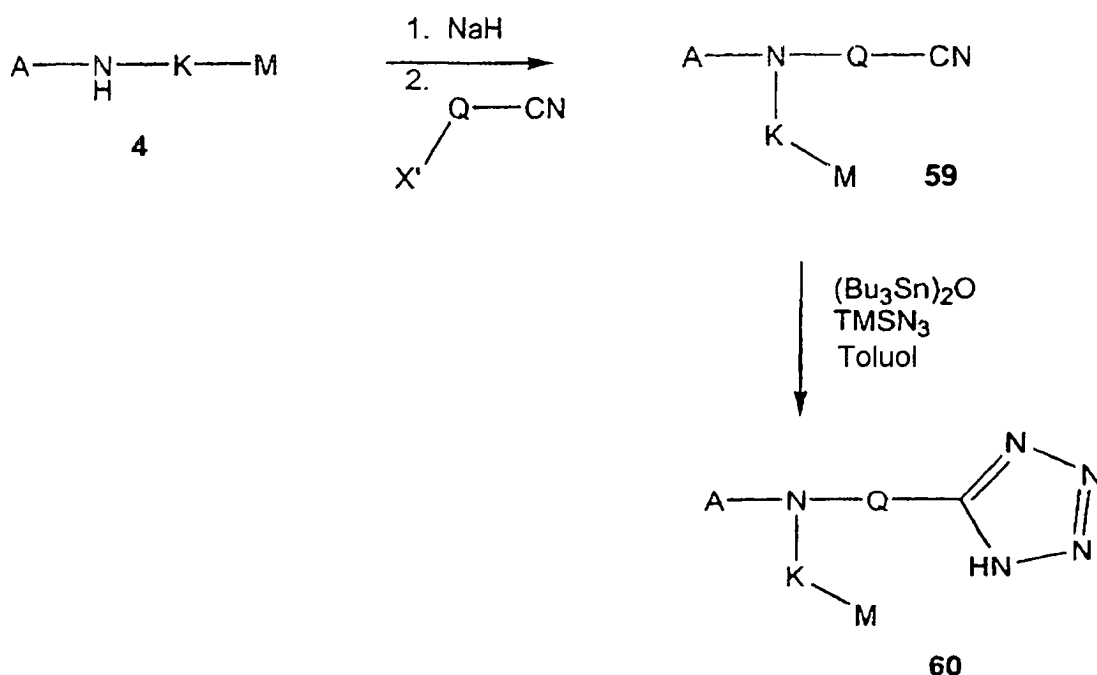


[0129] Die Beschreibung und Verwendung von Aldehyden, die in dem obigen Schema 5 verwendbar sind, können in dem HERSTELLUNGS-Abschnitt gefunden werden.

[0130] Alternativ wird ein anderes Verfahren zum Herstellen bestimmter Verbindungen der Formel 1 (d. h. Tetrazole der Formel 60, worin B N ist, und A, K, M und Q wie oben beschrieben sind) in Schema 6 beschrieben. Das Ausgangssulfonamid oder Amid der Formel 4 wird mit dem entsprechenden Alkylhalogenid oder Sulfonat (worin X' Halogenid oder Sulfonat ist), beispielsweise ein primäres, sekundäres, Benzyl- oder Allylalkylbromid, -iodid oder -sulfonat, das ein Nitril enthält, alkyliert, wodurch Verbindungen der Formel 59 bereitgestellt werden. Die Alkylierung wird durch die Behandlung der Verbindung der Formel 59 mit einer Base, wie Natriumhydrid, Lithiumbis(trimethylsilyl)amid, Kaliumbis(trimethylsilyl)amid, Kaliumtertbutoxid oder Kaliumcarbonat, in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Dimethylformamid/Benzol oder Aceton, erreicht. Die Alkylierung findet bei einer Temperatur von -78 °C bis 100 °C statt. Bevorzugte Bedingungen zum Umwandeln des resultierenden Nitrils zu dem Tetrazol der Formel 60 umfassen die Behandlung mit Dibutylzinnoxid und Trime-

thylsilylazid in Toluol unter Rückfluß (S. J. Wittenberger und B.G. Donner, J. Org. Chem. 1993, 58, 4139 – 4141, 1993). Für einen Überblick über alternative Herstellung von Tetrazolen siehe R.N. Butler, Tetrazoles, In Comprehensive Heterocyclic Chemistry; Potts, K.T. Hrsg.; Pergamon Press: Oxford, 1984, Bd. 5, S. 791 – 838.

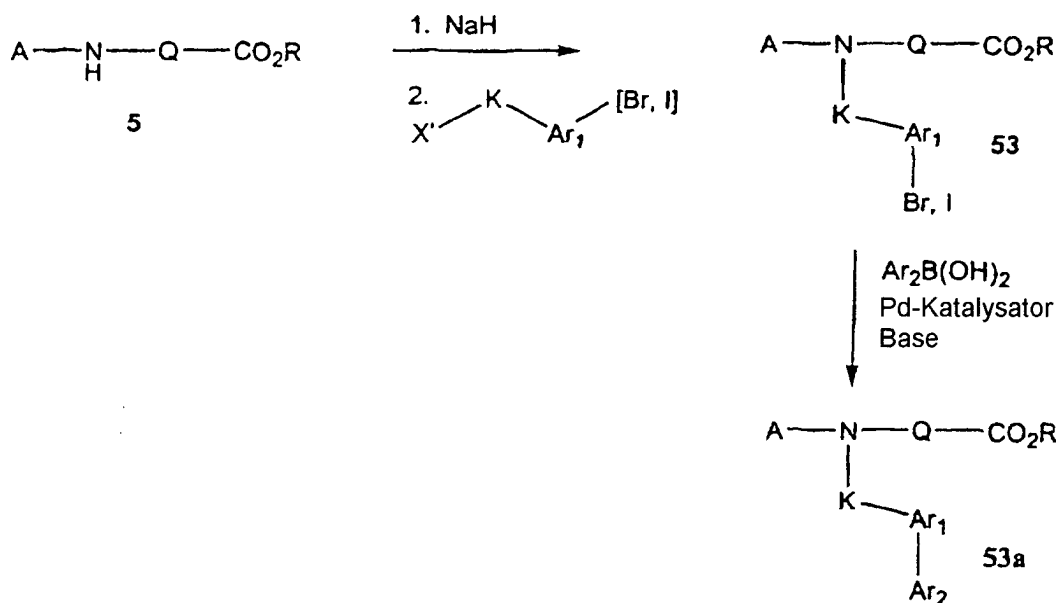
SCHEMA 6



[0131] Alternativ wird ein anderes Verfahren zum Herstellen bestimmter Verbindungen der Formel I in Schema 7 beschrieben. Die Ester der Formel 46 können unter Verwendung der Verfahren hergestellt werden, die vorher beschrieben sind (siehe Schemen 1 und 2). Die anschließende Heck-Verknüpfung dieses Zwischenproduktes mit einem Arylhalogenid (bevorzugt einem Arylbromid oder Aryliodid), einem Aryltriflat oder einem Ringsystem, das ein Vinylbromid, -iodid oder -triflat enthält, wird mit einem Palladiumkatalysator, wie Palladiumacetat oder Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), in Gegenwart eines Trialkylamins, wie Triethylamin, erreicht. In einigen Fällen, kann ein Triarylphosphin zu der Reaktion zugegeben. Die Reaktion wird typischerweise in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid oder Acetonitril, bei einer Temperatur von etwa 0 °C bis etwa 150 °C durchgeführt (siehe R.F. Heck in Comp. Org. Syn., Bd. 4, Kap. 4.3, S. 833 oder Daves und Hallberg, Chem. Rev. 1989, 89, 1433). Wenn gewünscht, können die Verbindungen der Formel 47 zu der entsprechenden Säure hydrolysiert werden. Alternativ können die Verbindungen der Formel 47 hydriert werden, und wenn gewünscht, weiter zu der entsprechenden Säure der Formel 49 hydrolysiert werden. Bevorzugte Bedingungen zur Hydrierung umfassen die Verwendung eines Palladium- oder Platinkatalysators in einem alkoholischen Lösungsmittel, wie Ethanol oder Methanol, bei einer Temperatur von etwa 0 °C bis etwa 50 °C. In Fällen, wo M ein teilweise gesättigtes Ringsystem darstellt, wird die Hydrierung ein gesättigtes Ringsystem erzeugen.

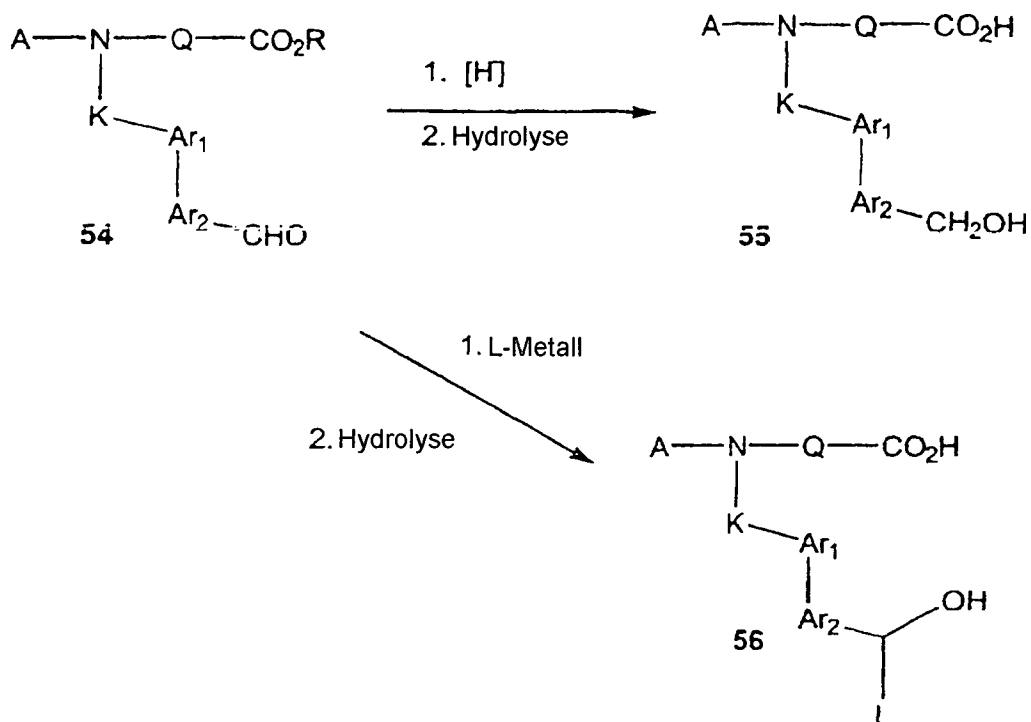
ma 9 beschrieben. Das entsprechende Sulfonamid oder Amid der Formel 5 wird alkyliert unter Verwendung der Bedingungen, die in den Schemen 1 und 2 beschrieben sind, mit einem Elektrophil, das ein aromatisches Bromid oder Iodid oder ein Ringsystem enthält, welches ein Vinylbromid oder -iodid (Ar_1) enthält, wodurch die Verbindungen der Formel 53 bereitgestellt werden. Die Suzuki-Verknüpfung der Verbindung der Formel 53 mit einer Arylboronsäure (Ar_2) stellt die Verbindungen der Formel 53a bereit (für einen Überblick der Suzuki-Reaktion siehe A. R. Martin und Y. Yang in *Acta Chem. Scand.* 1993, 47, 221). Die Verknüpfungsreaktion wird unter Verwendung von etwa zwei Äquivalenten einer Base, wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid, Thalliumhydroxid, Kaliumphosphat oder Natriummethoxid, in Gegenwart eines Palladiumkatalysators, wie Tetraakis(triphenylphosphin)palladium(0), Palladiumacetat, Palladiumchlorid, Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) oder [1,4-Bis(diphenylphosphin)butan]palladium(0), erreicht. Die Reaktion kann in wässrigen alkoholischen Lösungsmitteln verlaufen (Methanol oder Ethanol), wässrigem Tetrahydrofuran, wässrigem Aceton, wässrigem Glykoldimethylether oder wässrigem Benzol bei Temperaturen zwischen 0 °C und 120 °C. Wenn Ar_1 einen teilweise gesättigten Ring darstellt, wenn geeignet, kann die Reduktion des Rings, um ein gesättigtes Ringsystem bereitzustellen, am diesem Punkt durchgeführt werden. Bedingungen, um diese Umwandlung zu erreichen, umfassen die Hydrierung in Gegenwart eines Katalysators, wie Palladium oder Platin, in einem alkoholischen Lösungsmittel (Ethanol oder Methanol) und/oder Ethylacetat. Die Esterhydrolyse der Verbindungen der Formel 53a, wenn gewünscht, stellt die entsprechende Säure bereit. Die resultierenden Säuren können funktionelle Gruppen an entweder den Ringsystemen (Ar_1 oder Ar_2) enthalten, die unter Verwendung von Verfahren, die dem Fachmann bekannt sind, modifiziert werden können. Beispiele von solchen Modifikationen werden in Schema 10 gezeigt.

SCHEMA 9



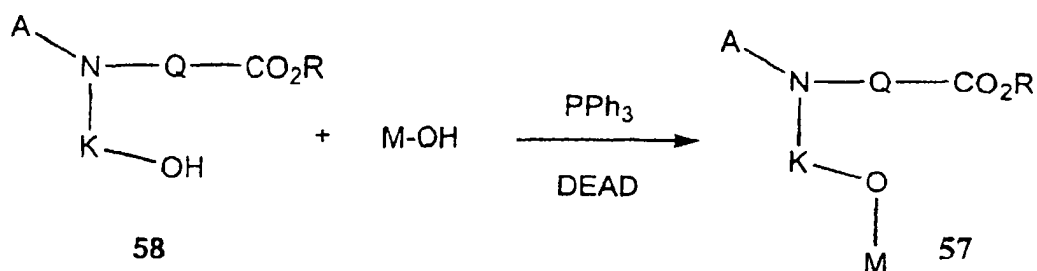
[0134] Die Verbindungen der Formel 54, die eine Aldehyd-funktionelle Gruppe enthalten, können unter Verwendung von Verfahren, die in den Schemen 8 und 9 beschrieben werden, hergestellt werden. Gemäß Schema 10 stellt die Behandlung der Verbindung der Formel 54 mit einem geeigneten Organometalreagens (L-Metall), wie Organolithium oder Grignard-Reagens, in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur von -78 °C bis 80 °C, gefolgt von der Hydrolyse des Esters, die Verbindungen der Formel 56 bereit. Alternativ stellt die Reduktion des Aldehyds, gefolgt von der Hydrolyse die Verbindungen der Formel 55 bereit.

SCHEMA 10



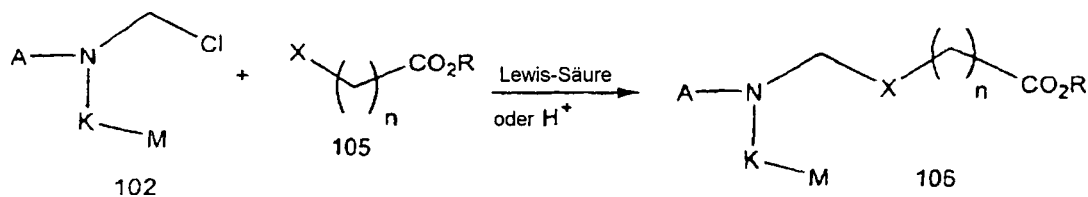
[0135] Alternativ wird ein anderes Verfahren zum Herstellen bestimmter Verbindungen der Formel I in Schema 11 beschrieben. Der Ausgangsalkohol der Formel 58 kann unter Verwendung der Verfahren, die in den Schemen 1 und 2 beschrieben sind, hergestellt werden. Das Zwischenprodukt 58 wird mit einer Vielzahl von Arylalkoholen (M stellt einen aromatischen Ring dar) unter Verwendung von Mitsunobu-Bedingungen verknüpft (für einen Überblick siehe O. Mitsunobu, *Synthesis*, 1, 1981). Typischerweise wird die Verknüpfung durch Addition eines Verknüpfungsmittels, wie Triphenylphosphin und Diethylazodicarboxylat (DEAD) oder Diisopropylazodicarboxylat, in inerten Lösungsmitteln, wie Methylchlorid oder Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur von 0 °C bis 80 °C erreicht. Wenn gewünscht, ergibt die anschließende Hydrolyse die entsprechende Säure.

SCHEMA 11



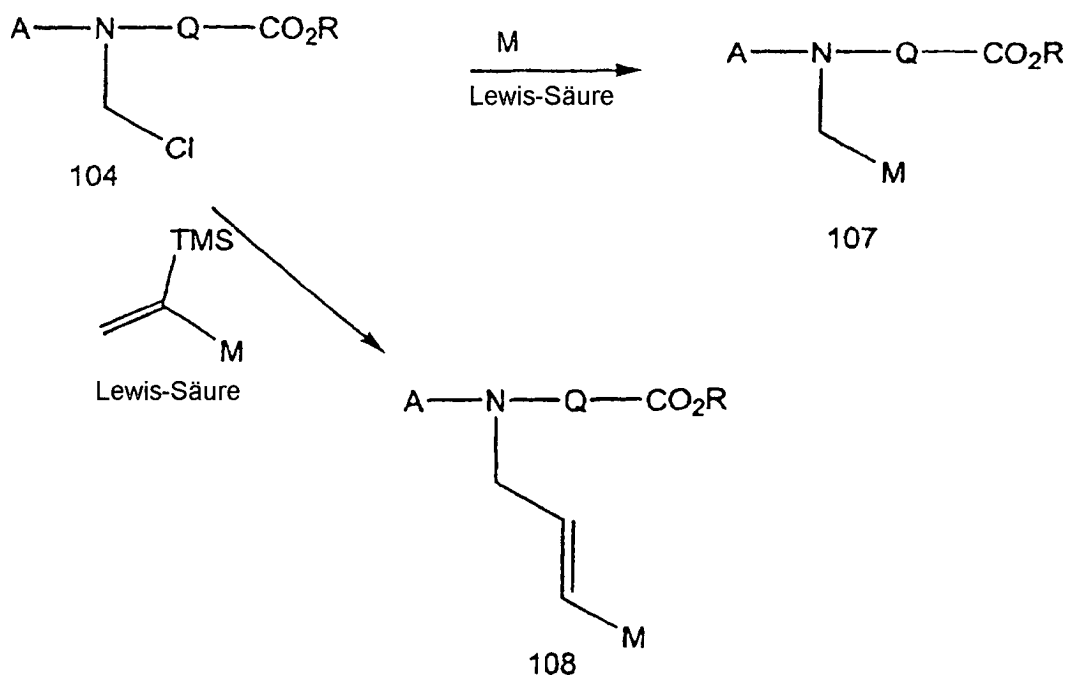
[0136] Alternativ wird ein anderes Verfahren zum Herstellen bestimmter Verbindungen der Formel I, d. h. Verbindungen der Formel 106, worin B N ist und A, K und M wie in der Zusammenfassung beschrieben sind und R wie in den Schemen 1 und 2 beschrieben ist, und folglich den entsprechenden Säuren in Schema 12 beschrieben. Eine Verbindung der Formel 102 wird zu einer Verbindung der Formel 105 (worin das X ein aromatischer Ring ist, wie ein Benzolring oder ein Thiophenring) in Gegenwart einer Lewis-Säure, wie Titan-tetrachlorid, oder einer Mineralsäure, wie Salzsäure, zugegeben. Wenn gewünscht, kann der Ester der Formel 106 zu der entsprechenden Säure durch Hydrolyse oder Entschützung umgewandelt werden.

SCHEMA 12



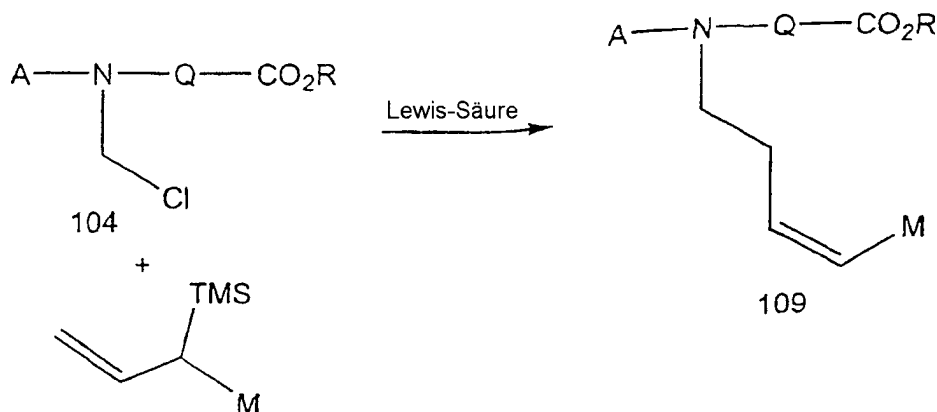
[0137] Alternativ wird ein anderes Verfahren zum Herstellen bestimmter Verbindungen der Formel I in Schema 13 beschrieben. Die Chlormethylverbindungen der Formel 104 werden mit dem entsprechend substituierten aromatischen Ringsystem, M, wie 4-Ethoxybenzol oder Thiophen, in Gegenwart einer Lewis-Säure, wie Titan-tetrachlorid, oder einer Mineralsäure, wie Salzsäure, in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Chloroform, bei einer Temperatur von 0 °C bis 80 °C behandelt, wodurch die Verbindung der Formel 107 erhalten wurde, die anschließend hydrolysiert oder entschützt werden kann, wie oben beschrieben, wodurch die entsprechende Säure erhalten wird. Alternativ können die Chlormethylverbindungen der Formel 104 mit einer Lewis-Säure, wie Titan-tetrachlorid und einem entsprechend substituierten Vinylsilan in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Methylenechlorid, bei einer Temperatur von -50 °C bis 50 °C behandelt werden, wodurch die Verbindungen der Formel 108 erhalten werden, die anschließend hydrolysiert oder entschützt werden können, wie oben beschrieben, wodurch die entsprechende Säure erhalten wird. Wenn gewünscht, kann die Reduktion der Doppelbindung unter Verwendung der Bedingungen, die in Schema 7 beschrieben sind, erreicht werden.

SCHEMA 13



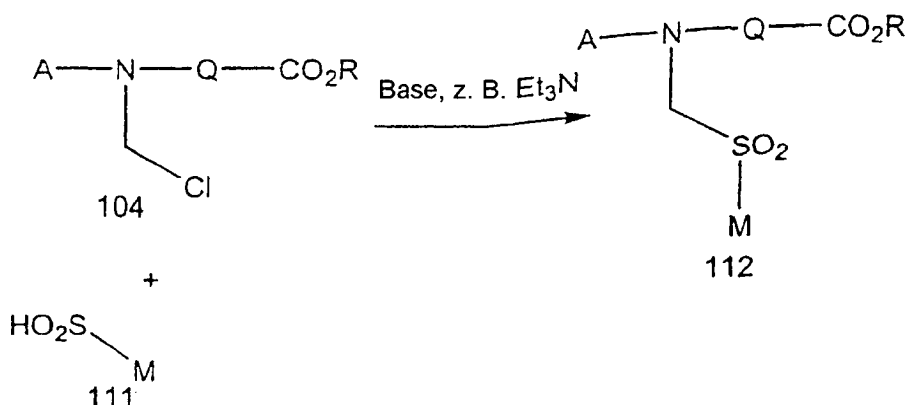
[0138] Alternativ wird ein anderes Verfahren zum Herstellen bestimmter Verbindungen der Formel I in Schema 14 beschrieben. Die Chlormethylverbindungen der Formel 104 werden mit einer Lewis-Säure, wie Titan-tetrachlorid und einem entsprechend substituierten Allylsilan in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Chloroform, bei einer Temperatur von 0 °C bis 80 °C behandelt, wodurch die Verbindungen der Formel 109 erhalten werden, die anschließend hydrolysiert oder entschützt werden können, wie oben beschrieben.

SCHEMA 14



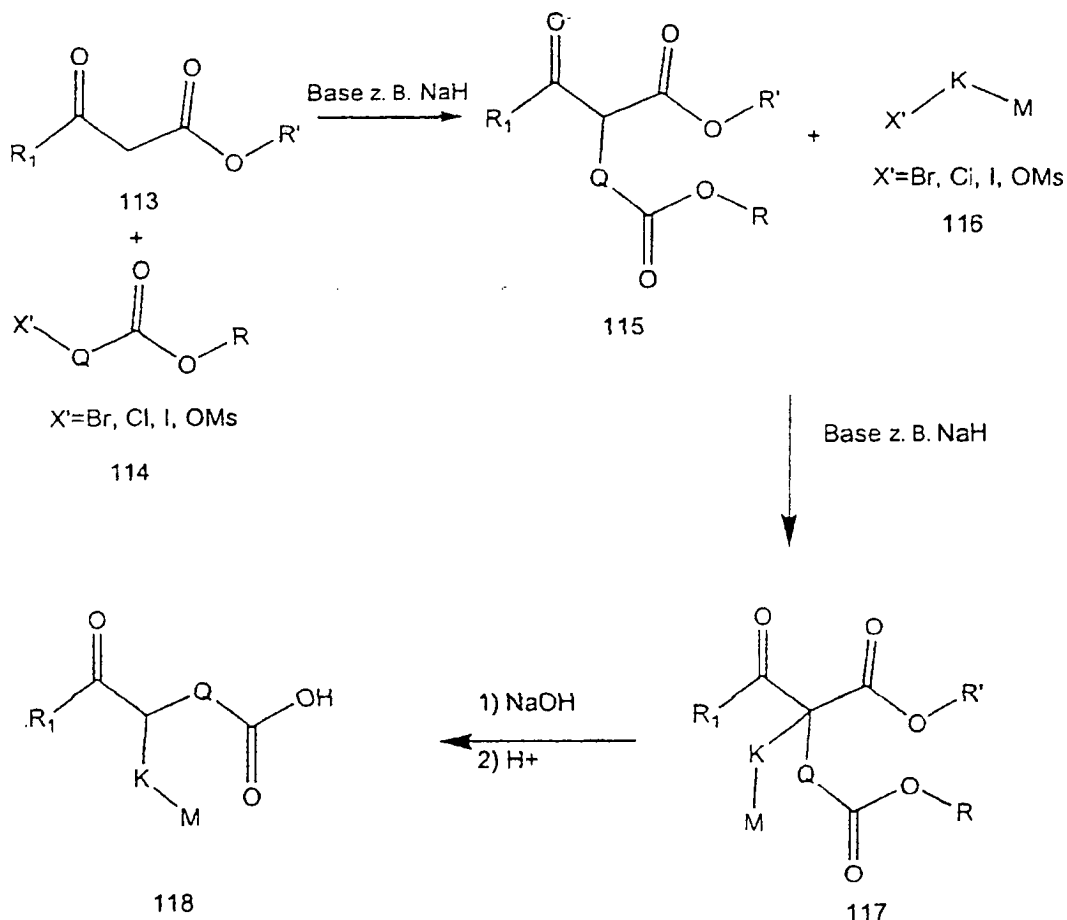
[0139] Alternativ wird ein anderes Verfahren zum Herstellen bestimmter Verbindungen der Formel I (d. h. Verbindungen der Formel 112, worin B N ist und A, Q, R und M wie oben beschrieben sind, und folglich die entsprechenden Säuren) in Schema 15 beschrieben. Die Chlormethylverbindungen der Formel 104 werden mit einer Sulfinsäure der Formel 111 in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin, in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Chloroform, bei einer Temperatur von etwa $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis etwa $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ behandelt, wodurch die Verbindungen der Formel 112 erhalten werden, die anschließend hydrolysiert oder entschützt werden können, wie oben beschrieben, wodurch die entsprechende Säure erhalten wird.

SCHEMA 15



[0140] Die Verbindungen der Formel I (worin B C(H) ist, R' eine kurzkettinge Alkylgruppe ist, und R₁ die Alkylgruppen an A darstellt, wie in der Zusammenfassung beschrieben) können gemäß Schema 16 hergestellt werden. Die beta-Ketoester der Formel 113 werden anschließend mit Verbindungen der Formel 114 alkyliert, gefolgt von Alkylierung der Verbindungen der Formel 116, wodurch die Verbindungen der Formel 117 erhalten wurden (J. Med. Chem. 26, 1993, S. 335 – 41). Die Alkylierungen können in einem geeigneten Lösungsmittel, wie DMF, THF, Ether oder Benzol, unter Verwendung einer geeigneten Base, wie Natriumhydrid, LDA oder Kaliumcarbonat, bei einer Temperatur von etwa $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis etwa $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführt werden. Die resultierenden disubstituierten Ketoester der Formel 117 werden, um die entsprechende Verbindung der Formel 118 zu erhalten, unter Verwendung einer wässrigen Base, wie Natriumhydroxid, hydrolysiert und decarboxyliert, um den Ester zu hydrolysieren, gefolgt von einer sauren Quenchung, wie wässrige Salzsäure, um die Decarboxylierung zu bewirken.

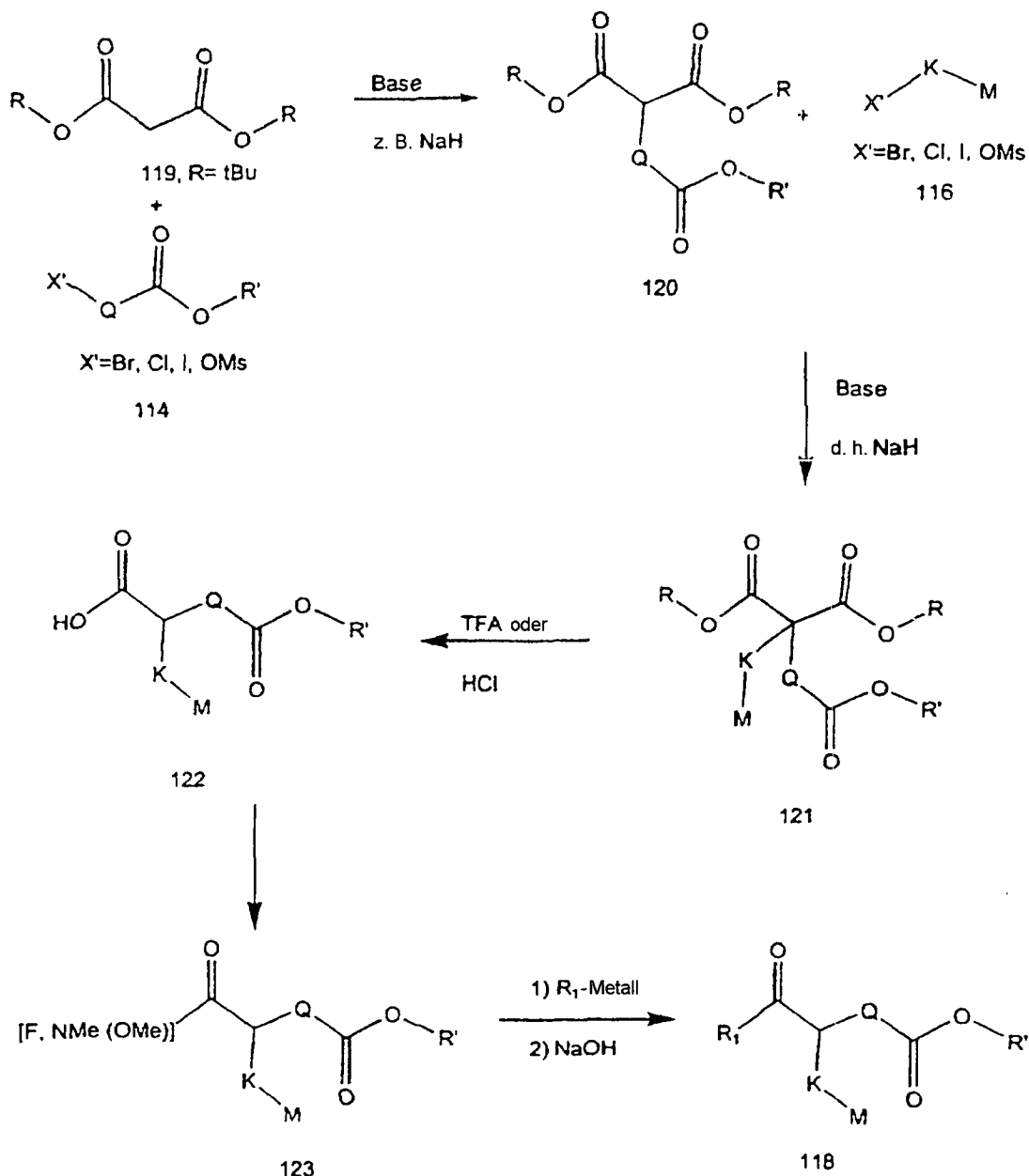
SCHEMA 16



[0141] Alternativ können die Verbindungen der Formel I (worin B C(H) ist, R' wie oben beschrieben ist, und R₁ die Alkylgruppen an A darstellt, wie in der Zusammenfassung beschrieben) gemäß Schema 17 hergestellt werden. Die anschließende Alkylierung eines Malonatderivats der Formel 119 stellt die dialkylierten Spezies der Formel 121 bereit. Die Entschützung der Estergruppe durch Behandlung mit einer starken Säure, wie TFA oder HCl in Ethanol bei einer Temperatur von etwa -20 °C bis etwa 50 °C führt zu dem decarboxylierten Produkt der Formel 122. Die Umwandlung der Säure zu einem Säurechlorid unter Verwendung von Thionylchlorid oder Oxalylchlorid in einem aprotischen Lösungsmittel bei einer Temperatur von -78 °C bis 50 °C oder zu einem Weinreb-Amid unter Verwendung von Methoxymethylamin in Gegenwart eines geeigneten Verknüpfungsmittels, wie DCC oder DEC, in einem aprotischen Lösungsmittel bei einer Temperatur von etwa -30 °C bis etwa 50 °C stellt die Verbindungen der Formel 123 bereit. Die Verbindungen der Formel 123 sind geeignete Substrate für die Addition von verschiedenen Organometallspezies (beispielsweise Grignard-Reagenzien, Organo-Cadmium-Reagenzien), die nach der Hydrolyse des terminalen Esters die Keto-Säureverbindungen der Formel 118 liefern.

[0142] Alternativ können die Verbindungen der Formel 118 unter Verwendung der Verfahren, die zuvor beschrieben sind (siehe beispielsweise Schemen 7, 8, 9, 10 und 11), hergestellt werden, wo eine oder beide der Seitenketten nach der Anlagerung weiter funktionalisiert werden.

SCHEMA 17



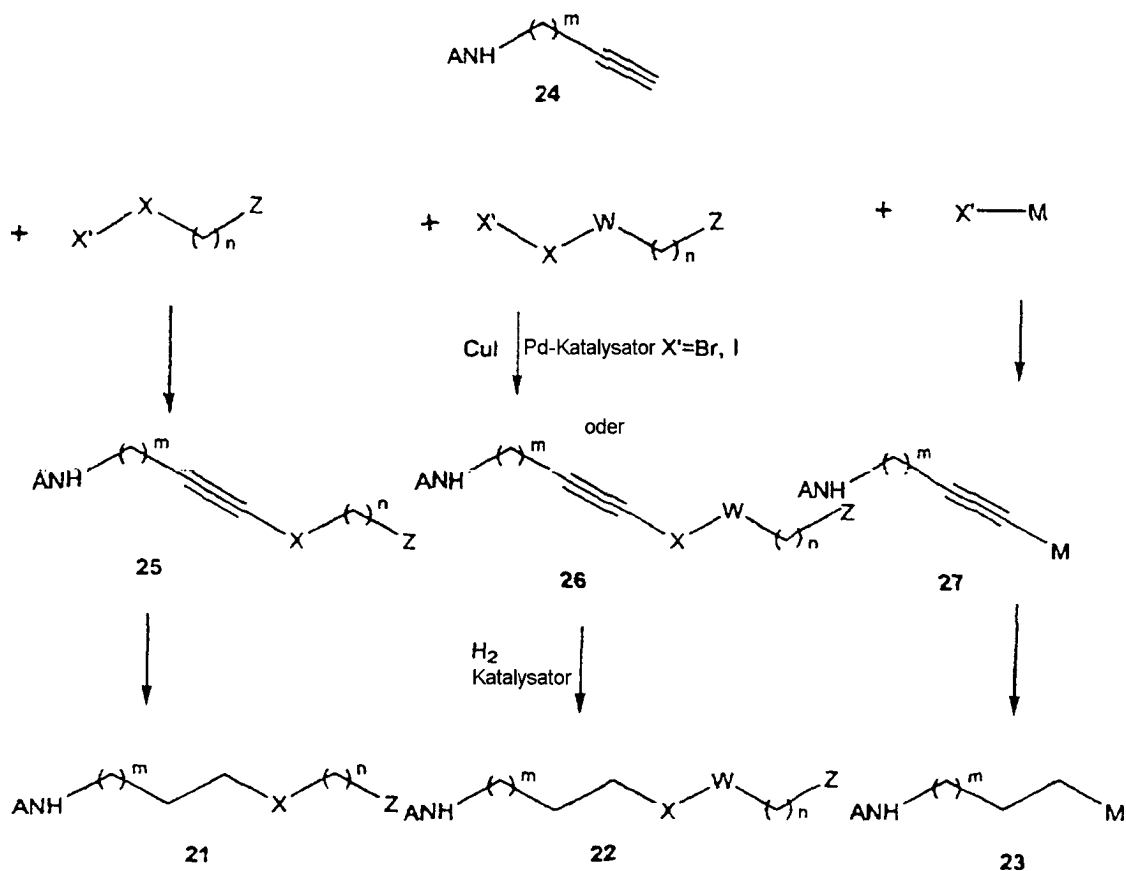
HERSTELLUNGEN

Amine, Amide und Sulfonamide

[0143] Bestimmte Amide oder Sulfonamide, die durch die Formeln 21, 22 und 23 beschrieben sind, können gemäß Schema 18 hergestellt werden. Die Alkinylamide oder -sulfonamide der Formel 25, 26 und 27 werden durch Verknüpfen eines Alkynylsulfonamids oder -amids der Formel 24 zu einem aromatischen oder Vinylhalogenid, bevorzugt einem aromatischen oder Vinylbromid oder -iodid (worin W und Z wie oben definiert sind und wo X und M einen aromatischen Ring oder ein teilweise gesättigtes Ringsystem darstellen) hergestellt. Die Verknüpfung wird typischerweise in Gegenwart von Kupferiodid, einem Palladiumkatalysator, wie Palladiumchlorid, Bis(triphenylphosphin)palladiumdichlorid oder Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), und einem Amin, wie Triethylamin, Diisopropylamin oder Butylamin, in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Acetonitril, bei einer Temperatur von 0 °C bis 100 °C erreicht. Die resultierenden Alkine der Formeln 25, 26 und 27 können zu den entsprechenden Alkanen der Formel 21, 22 oder 23 über Hydrierung in Gegenwart eines Palladium- oder Platinkatalysators und in Lösungsmitteln, wie Methanol, Ethanol und/oder Ethylacetat, bei einer Temperatur von 0 °C bis 50 °C umgewandelt werden. Alternativ kann man das Alkin zu dem cis-Alken unter Verwendung des Lindlar-Katalysators (Pd-CaCO₃-PbO) umwandeln. In dem Fall, wo M ein teilweise gesättigtes Ringsystem darstellt, wird die Hydrierung M zu einem vollständig gesättigten Ringsystem umwandeln. Die Alkylie-

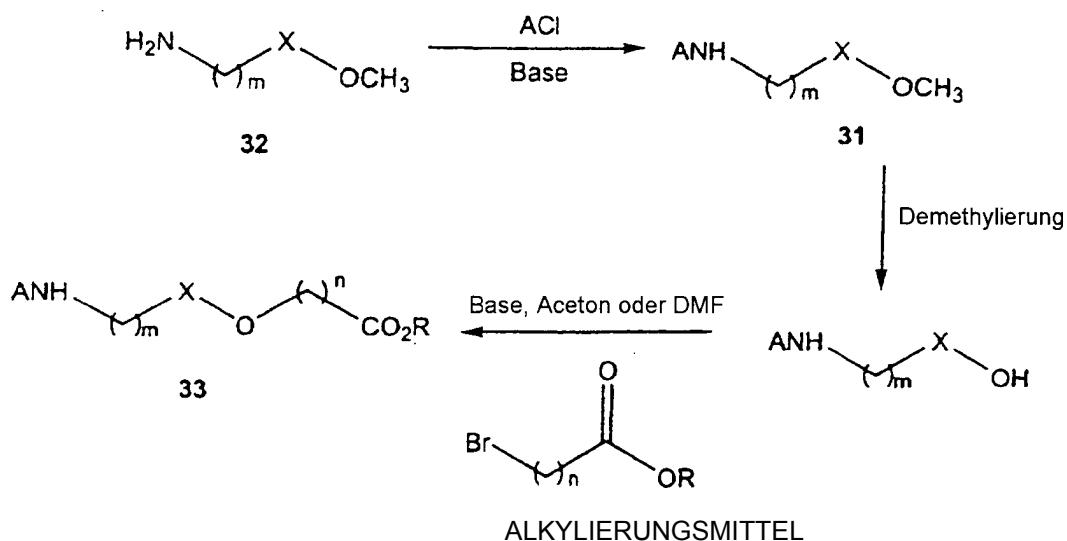
ung und Entschützung, wie in den Schemen 1 und 2 beschrieben, ergeben die entsprechenden Verbindungen der Formel I.

SCHEMA 18



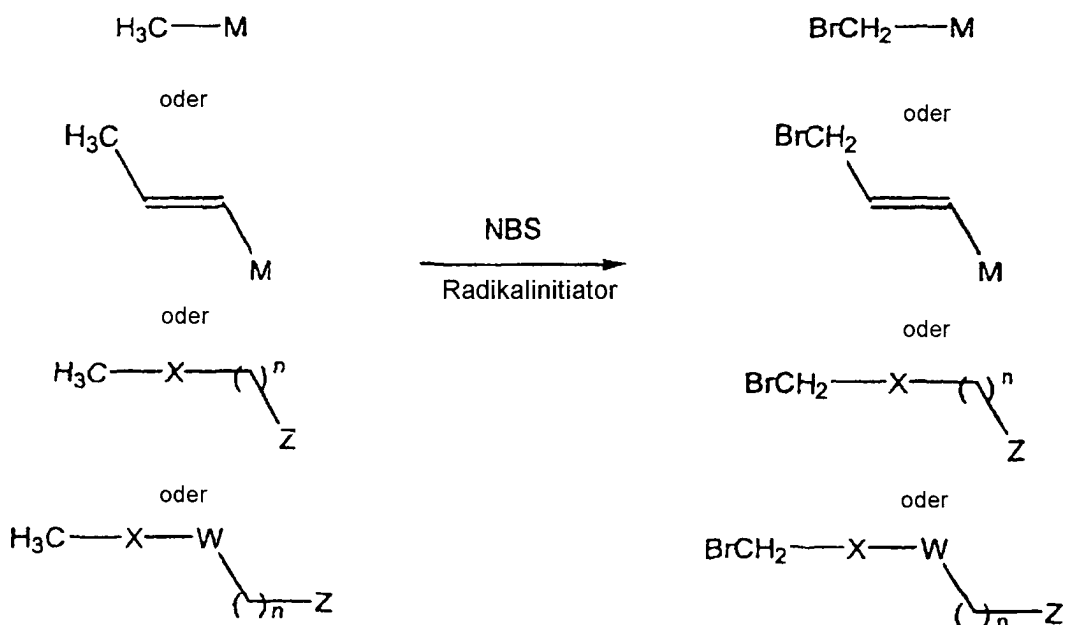
[0144] Gemäß Schema 19 können Verbindungen der Formel 33 aus einem geeigneten Amin der Formel 32 (beispielsweise Methoxyarylalkylamin) hergestellt werden. Amine der Formel 32 sind kommerziell erhältlich oder können durch Verfahren, die dem Fachmann bekannt sind, (siehe beispielsweise Schema 4) hergestellt werden, und werden zu Sulfonamiden oder Amiden der Formel 31 unter Verwendung von Verfahren umgewandelt, die beispielsweise in den Schemen 3 und 4 beschrieben sind. Der resultierende aromatische Methylether der Formel 31 wird mit Reagenzien, wie Bortribromid, Pyridinhydrochlorid, Hydrogenbromid/Essigsäure oder anderen Reagenzien entschützt, wie in *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Zweite Auflage, T.W. Greene und P.G.M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., 1991 beschrieben. Die Alkylierung mit einem Bromalkylester unter Verwendung einer milden Base, wie Kaliumcarbonat, in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid oder Aceton, bei einer Temperatur von 0 °C bis 100 °C, erzeugt das gewünschte Amid oder Sulfonamid der Formel 33.

SCHEMA 19



[0145] Zahlreiche Verfahren existieren für die Synthese der gewünschten Alkylierungsmittel, die in den obigen Verfahren verwendet werden und dem Fachmann bekannt sind (siehe „The Chemistry of the Carbon-Halogen Bond,“ Hrsg. S. Patai, J. Wiley, New York, 1973 und „The Chemistry of Halides, Pseudo-Halides, and Azides,“ Hrsg. S. Patai and Z. Rappaport, J. Wiley, New York, 1983). Einige Beispiele werden in den Schemen 20 bis 26 gezeigt. Wie in Schema 20 gezeigt, können Toly- oder Allylsubstrate über die Halogenierung zu Benzyl- oder Allylbromiden umgewandelt werden (worin M, X, W und Z wie in der Zusammenfassung beschrieben sind). Diese Reaktion wird typischerweise mit N-Bromsuccinimid (NBS) in Gegenwart eines Radikalinitiators, wie AIBN oder einem Peroxid, bevorzugt Benzoylperoxid, durchgeführt. Alternativ kann die Reaktion mit Licht initiiert werden. Die Reaktion wird in einem inerten Lösungsmittel, wie Kohlenstofftetrachlorid oder Chloroform, bei einer Temperatur von 50 °C bis 100 °C durchgeführt.

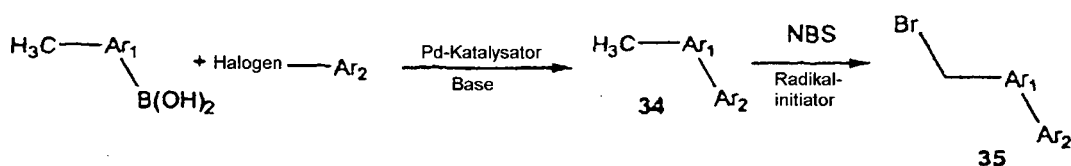
SCHEMA 20



[0146] Schema 21 stellt die Synthese von Alkylierungsmitteln dar, die zum Herstellen von Verbindungen der Formel I, wo M eine cyclische Biaryl- oder Arylgruppe darstellt, verwendbar sind. Die Suzuki-Verknüpfung eines Aryliodids oder -bromids oder eines Ringsystems, enthaltend ein Vinylbromid oder -iodid (Ar_1), mit einer Methylarylboronsäure (Ar_2) unter Verwendung der Bedingungen, die in Schema 9 beschrieben sind, stellt die Verbindungen der Formel 34 bereit. In dem Fall, wo ein Vinylbromid oder -iodid verwendet wird, können die Verbindungen der Formel 34 reduziert werden, um einen vollständig gesättigten Ring zu bilden. Die Reduktion wird durch Hydrierung in Gegenwart von Palladium- oder Platinkatalysatoren typischerweise in protischen Lö-

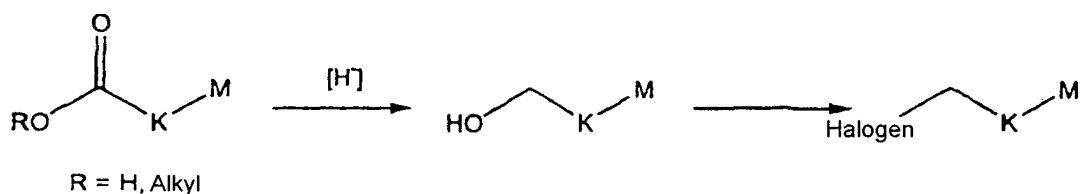
sungsmitteln (Methanol oder Ethanol), Tetrahydrofuran oder Ethylacetat, erreicht. Die Halogenierung der Methylgruppe unter Verwendung von Reagenzien und Bedingungen, wie in Schema 20 beschrieben, stellt die Alkylierungsmittel der Formel 35 bereit.

SCHEMA 21



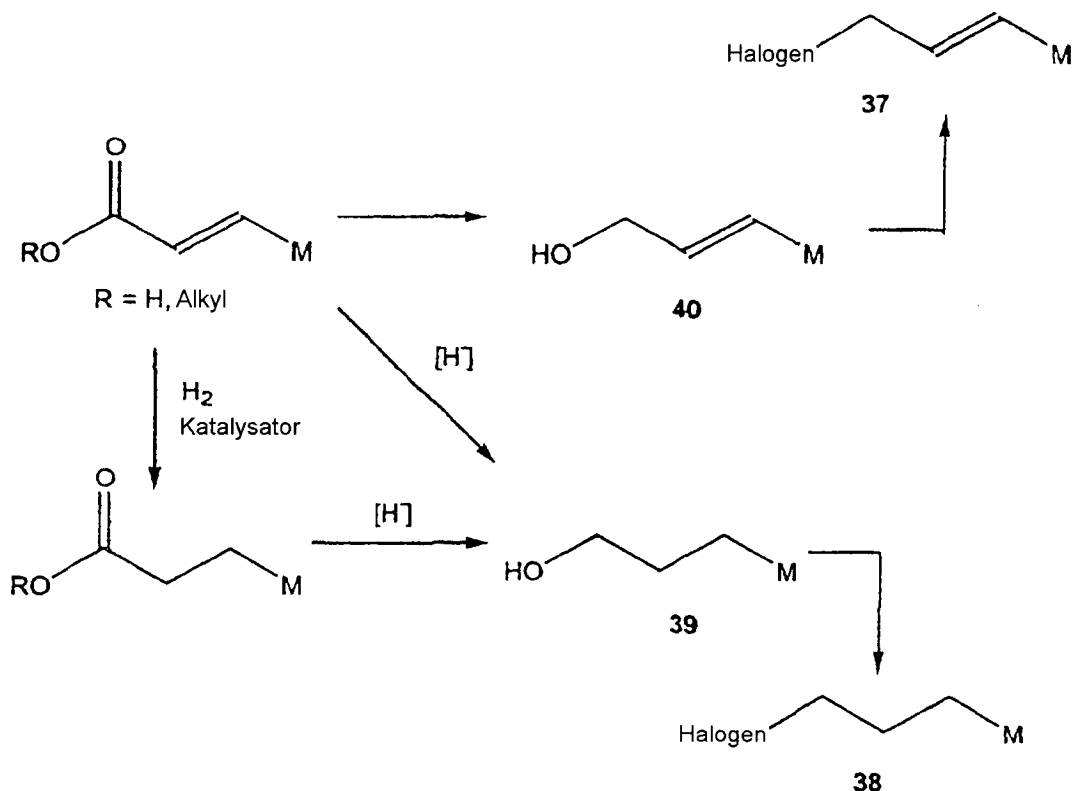
[0147] Ein anderes übliches Verfahren zum Erhalt der Alkylhalogenide ist durch Halogenierung eines Alkohols oder eines Alkoholderivats. Alkohole werden aus kommerziellen Quellen erhalten oder können unter Verwendung von Verfahren, die dem Fachmann bekannt sind, hergestellt werden. Beispielsweise wird in Schema 22 eine Carbonsäure oder ein Carbonsäureester zu dem Alkohol unter Verwendung von Reagenzien, wie Natriumborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Boran-Tetrahydrofuran-Komplex, Boran-Methylsulfid-Komplex usw. reduziert. Die entsprechenden Alkylchloride werden typischerweise aus den Alkoholen mit Reagenzien, wie Hydrogenchlorid, Thionylchlorid, Phosphorpentachlorid, Phosphoroxychlorid oder Triphenylphosphin/Kohlenstofftetrachlorid, hergestellt. Für die Herstellung von Alkylbromiden wird der Alkohol üblicherweise mit Reagenzien, wie Hydrogenbromid, Phosphortribromid, Triphenylphosphin/Brom oder Carbonyldiimidazol/Allylbromid, behandelt (Kamijo, T., Harada, H., Iizuka, K. Chem. Pharm. Bull. 1983, 38, 4189). Um Alkyljodide zu erhalten, setzt man typischerweise den Alkohol mit Reagenzien, wie Triphenylphosphin/Iod/Imidazol oder Hydrogeniodid, um. Alkylchloride können zu reaktiveren Alkylbromiden oder Alkyljodiden durch Behandlung mit einem anorganischen Salz, wie Natriumbromid, Lithiumbromid, Natriumiodid oder Kaliumiodid, in Lösungsmitteln, wie Aceton oder Methyläthylketon, umgewandelt werden. Alkylsulfonate können ebenso als Elektrophile verwendet werden oder können zu Alkylhalogeniden umgewandelt werden. Sulfonate werden aus dem Alkohol unter Verwendung einer milden Base, wie Triethylamin oder Pyridin, und einem Sulfonylchlorid in einem inerten Lösungsmittel, wie Methylenechlorid oder Diethylether hergestellt. Die Umwandlung zu dem Halogenid wird durch die Behandlung mit einem anorganischen Halogenid (Natriumiodid, Natriumbromid, Kaliumiodid, Kaliumbromid, Lithiumchlorid, Lithiumbromid usw.) oder einem Tetrabutylammoniumhalogenid erreicht.

SCHEMA 22



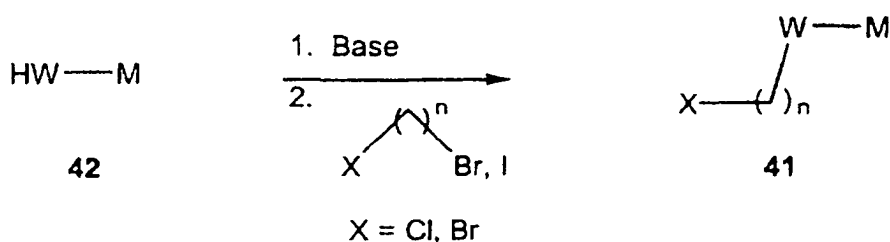
[0148] Zimtsäuren oder Zimtsäureester sind aus kommerziellen Quellen üblicherweise erhältlich und können zu Alkylierungsmitteln der Formel 37 oder 38 folgendermaßen umgewandelt werden (siehe Schema 23). Die Zimtsäure- oder Zimtsäureesterderivate werden durch Hydrierung in Gegenwart von Palladium- oder Platin-katalysatoren typischerweise in protischen Lösungsmitteln (beispielsweise Methanol oder Ethanol), Tetrahydrofuran oder Ethylacetat, reduziert. Die Reduktion und Umwandlung zu dem Alkylhalogenid oder -sulfonat, wie in Schema 22 beschrieben, stellt Formel 38 bereit. Wo geeignet, werden die Zimtsäuren oder Zimtsäureester direkt zu Alkoholen der Formel 39 durch Behandlung mit Reagenzien, wie Lithiumaluminiumhydrid, in inerten Lösungsmitteln, wie Tetrahydrofuran und Diethylether, umgewandelt. Alternativ kann die Zimtsäure oder der Zimtsäureester zu dem Allylalkohol der Formel 40 unter Verwendung von Reagenzien, wie Lithiumaluminiumhydrid/Aluminiumchlorid, Diisobutylaluminiumhydrid oder Lithiumborhydrid reduziert werden. Die Umwandlung zu dem Allylhalogenid oder -sulfonat, wie in Schema 22 beschrieben, stellt Reagenzien der Formel 37 bereit.

SCHEMA 23



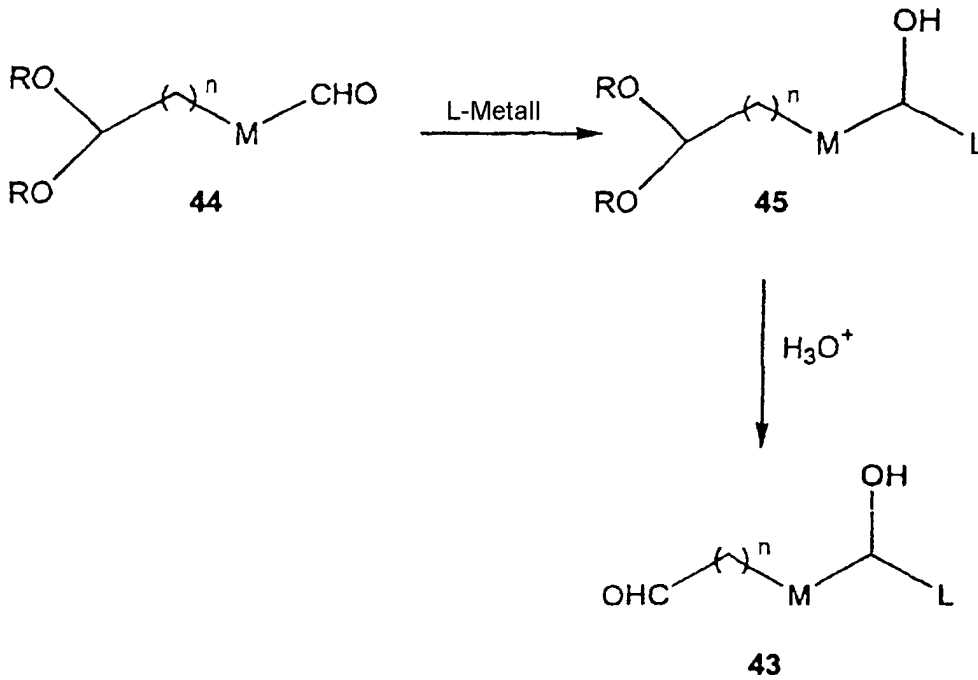
[0149] Die Herstellung der Alkylierungsmittel der Formel 41 (worin W und M wie in der Zusammenfassung oben beschrieben sind) wird in Schema 24 beschrieben. Die Verbindungen der Formel 42 werden mit einer Vielzahl von Basen alkyliert, wobei deren Auswahl von dem Wesen von W und M abhängt. Einige bevorzugte Basen sind Natriumhydroxid, Natriumhydrid, Lithiumdiisopropylamid, Lithiumbis(trimethylsilyl)amid, Kaliumbis(trimethylsilyl)amid und Kalium-tert-butoxid usw. Die Behandlung des resultierenden Anions mit einer Vielzahl von Dialkylhalogeniden erzeugt die gewünschten Alkylierungsmittel der Formel 41. Für die Herstellung von Verbindungen, wo W ein Sauerstoff darstellt und M ein aromatischer Ring ist, umfassen die bevorzugten Bedingungen die Bildung des Alkoxidanions mit Natriumhydroxid, gefolgt von Addition eines Dialkylhalogenids, beispielsweise Dibromalkan. Die Reaktion wird normalerweise in Wasser bei 75 °C bis 125 °C durchgeführt.

SCHEMA 24



[0150] Aldehyde, die für die Chemie nützlich sind, die in Schema 5 beschrieben wird, sind aus kommerziellen Quellen erhältlich oder können aus verfügbaren Zwischenprodukten unter Verwendung von Verfahren, die dem Fachmann bekannt sind, hergestellt werden. Schema 25 stellt ein exemplarisches Verfahren dar, das verwendet wird, um Hydroxyaldehyde der Formel 43 herzustellen (wo M in Schema 5 eine Hydroxy-substituierte Alkylgruppe enthält). Die Behandlung eines Dialdehyds, wo eines der Aldehyde als ein Acetal der Formel 144 geschützt wird (worin die OR-Gruppen konventionelle Substituenten sind, die in einer Acetalschutzgruppe verwendet werden), mit einem Organometallreagens (L-Metall), bevorzugt einem Organolithium- oder Grignard-Reagens, in einem inerten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran oder Diethylether, liefert die Verbindungen der Formel 45. Die anschließende Acetalhydrolyse unter mild sauren Bedingungen, beispielsweise verdünntes Hydrogenchlorid, Amberlyst-15-Harz, Kieselgel oder andere Reagenzien, wie „Protecting Groups in Organic Synthesis,“ Zweite Auflage, T.W. Greene und P.G.M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., 1991 beschrieben, liefert die gewünschten Hydroxyaldehyde der Formel 43.

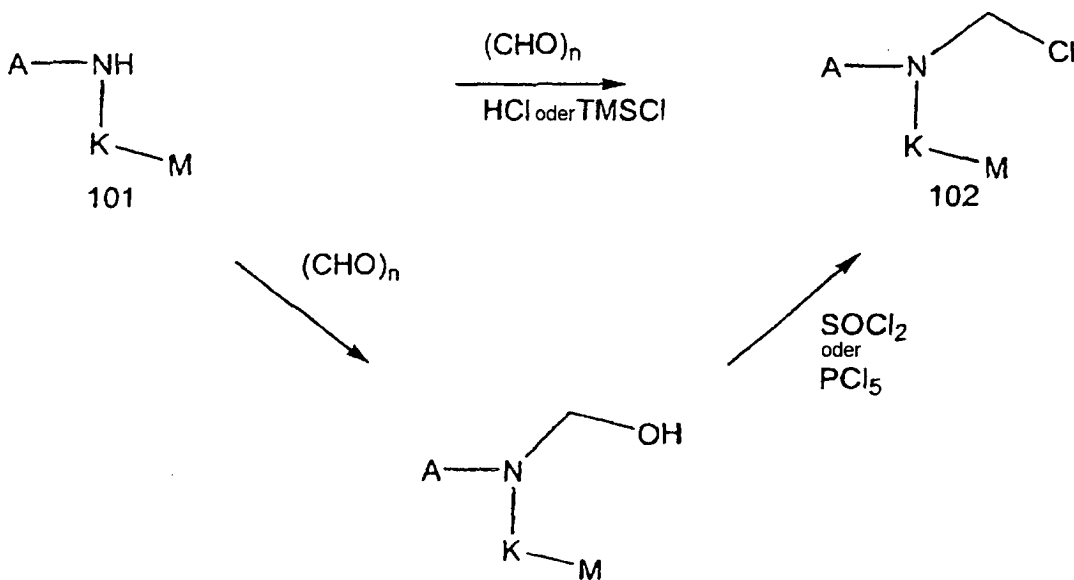
SCHEMA 25



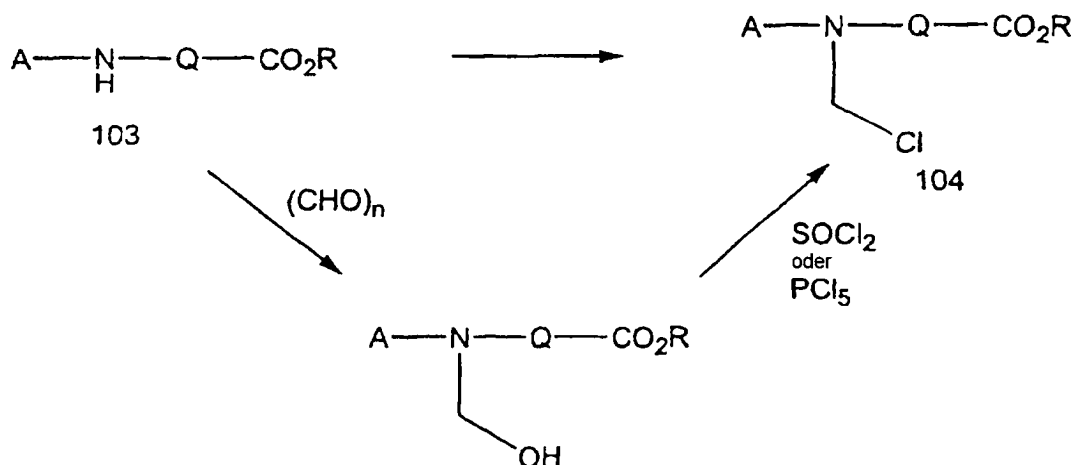
CHLORMETHYLZWISCHENPRODUKTE

[0151] Intermediäre Chlormethylverbindungen können, wie in den Schemen 26 und 27 beschrieben, hergestellt werden. Im allgemeinen wird das entsprechende Sulfonamid oder Carboxamid der Formel 101 oder 103 mit einem Formaldehydäquivalent, wie Paraformaldehyd, in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Methylenchlorid oder Chloroform, mit einem geeigneten Katalysator, wie HCl, Zinkchlorid oder Trimethylsilylchlorid, bei Temperaturen von 0 °C bis 60 °C behandelt, wodurch die Chlormethylderivate der Formel 102 bzw. 104 erhalten werden.

SCHEMA 26



SCHEMA 27



[0152] Der Fachmann wird erkennen, daß Antiresorptiva (beispielsweise Progestine, Polyphosphonate, Bisphosphonat(e), Östrogenagonisten/-antagonisten, Östrogen, Östrogen/Progestin-Kombinationen, Premarin, Östron, Östriol oder 17 α - oder 17 β -Ethinylöstradiol) zusammen mit den Verbindungen dieser Erfindung verwendet werden können.

[0153] Exemplarische Progestine sind aus kommerziellen Quellen erhältlich und umfassen: Algestonaceto-phenid, Altrenogest, Amadinonacetat, Anagestonacetat, Chlormadinonacetat, Cingestol, Clogestonacetat, Clomegestonacetat, Delmadinonacetat, Desogestrel, Dimethisteron, Dydrogesteron, Ethyneron, Ethynodioldi-acetat, Etonogestrel, Flurogestonacetat, Gestaclon, Gestoden, Gestonoroncaproat, Gestrinon, Haloprogesteron, Hydroxyprogesteroncaproat, Levonorgestrel, Lynestrenol, Medrogeston, Medroxyprogesteronacetat, Melengestrolacetat, Methynodioldiacetat, Norethindron, Norethindronacetat, Norethynodrel, Norgestimant, Norgestomet, Norgestrel, Oxogestonphenpropionat, Progesteron, Quingestanolacetat, Quingestron und Tigestol.

[0154] Bevorzugte Progestine sind Medroxyprogesteron, Norethindron und Norethynodrel.

[0155] Exemplarische Knochenresorptions-inhibierende Polyphosphonate umfassen Polyphosphonate des Typs, offenbart in US-Patent 3,683,080, erteilt am 8. August 1972. Bevorzugte Polyphosphonate sind geminale Diphosphonate (ebenso als Bisphosphonate bezeichnet). Tiludronatdinatrium ist ein besonders bevorzugtes Polyphosphonat. Ibandronsäure ist ein besonders bevorzugtes Polyphosphonat. Alendronat ist ein besonders bevorzugtes Polyphosphonat. Andere bevorzugte Polyphosphonate sind 6-Amino-1-hydroxy-hexyliden-bisphosphonsäure und 1-Hydroxy-3(methylpentylamino)-propyliden-bisphosphonsäure. Die Polyphosphonate können in Form der Säure oder eines löslichen Alkalimetallsalzes oder Erdalkalimetallsalzes verabreicht werden. Hydrolysierbare Ester der Polyphosphonate sind ebenso einbezogen. Spezielle Beispiele umfassen Ethan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure, Methandiphosphonsäure, Pentan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure, Methandichlordiphosphonsäure, Methanhydroxydiphosphonsäure, Ethan-1-amino-1,1-diphosphonsäure, Ethan-2-amino-1,1-diphosphonsäure, Propan-3-amino-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure, Propan-N,N-dimethyl-3-amino-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure, Propan-3,3-dimethyl-3-amino-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure, Phenylaminomethandiphosphonsäure, N,N-Dimethylaminomethandiphosphonsäure, N-(2-Hydroxyethyl)-aminomethandiphosphonsäure, Butan-4-amino-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure, Pentan-5-amino-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure, Hexan-6-amino-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure und pharmazeutisch akzeptable Ester und Salze hiervon.

[0156] Insbesondere können die erfindungsgemäßen Verbindungen mit einem Säugeröstrogenagonist/-antagonist kombiniert werden. Jeder Östrogenagonist/-antagonist kann als zweite Verbindung dieser Erfindung verwendet werden. Der Ausdruck Östrogenagonist/-antagonist bezieht sich auf Verbindungen, die mit dem Östrogenrezeptor binden, den Knochenumsatz inhibieren und Knochenverlust verhindern. Insbesondere werden Östrogenagonisten hierin als chemische Verbindungen definiert, die zum Binden an die Östrogenrezeptorstellen in Säugergewebe und Nachahmen der Wirkungen von Östrogen in ein oder mehreren Geweben fähig sind. Östrogenantagonisten werden hierin als chemische Verbindungen definiert, die zum Binden an die Östrogenrezeptorstellen in Säugergewebe und Blockieren der Wirkungen von Östrogen in ein oder mehreren Geweben fähig sind. Diese Aktivitäten werden ohne weiteres durch den Fachmann gemäß Standardassays, einschließlich Östrogenrezeptorbindungsassays, Standardknochen-Histomorphometrie- und -Densitometer-Verfahren bestimmt (Eriksen E.F. et al., Bone Histomorphometry, Raven Press, New York, 1994, Seiten 1 – 74; Grier S.J.

et. al., The Use of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry In Animals, *Inv. Radiol.*, 1996, 31(1): 50 – 62; Wahner H.W. und Fogelman I., *The Evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X-Ray Absorptiometry in Clinical Practice.*, Martin Dunitz Ltd., London 1994, Seiten 1 – 296). Eine Vielzahl von diesen Verbindungen werden nachstehend beschrieben und durch Verweis angegeben.

[0157] Ein bevorzugter Östrogenagonist/-antagonist ist Droloxifen: (Phenol, 3-[1-[4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]phenyl]-2-phenyl-1-butenyl]-, (E)-) und assoziierte Verbindungen, die in US-Patent 5,047,431 offenbart sind.

[0158] Ein anderer bevorzugter Östrogenagonist/-antagonist ist Tamoxifen: (Ethanamin, 2-[4-(1,2-Diphenyl-1-butenyl)phenoxy]-N,N-dimethyl-, (Z)-2-, 2-Hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (1 : 1)) und assoziierte Verbindungen, die in US-Patent 4,536,516 offenbart sind (dessen Offenbarung hierin durch Verweis aufgenommen wird).

[0159] Eine andere verwandte Verbindung ist 4-Hydroxytamoxifen, die in US-Patent 4,623,660 offenbart ist (dessen Offenbarung hierin durch Verweis aufgenommen wird).

[0160] Ein bevorzugter Östrogenagonist/-antagonist ist Raloxifen: (Methanon, [6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-benzo[b]thien-3-yl][4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl]-, Hydrochlorid), das in US-Patent 4,418,068 offenbart ist.

[0161] Ein anderer bevorzugter Östrogenagonist/-antagonist ist Toremifen: (Ethanamin, 2-[4-(4-Chlor-1,2-diphenyl-1-butenyl)phenoxy]-N,N-dimethyl-, (Z)-, 2-Hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (1 : 1)), das in US-Patent 4,996,225 offenbart ist.

[0162] Ein anderer bevorzugter Östrogenagonist/-antagonist ist Centchroman: 1-[2-[[4-(Methoxy-2,2-dimethyl-3-phenyl-chroman-4-yl)-phenoxy]-ethyl]-pyrrolidin, das in US-Patent 3,822,287 offenbart ist. Ebenso bevorzugt ist Levormeloxifen.

[0163] Ein anderer bevorzugter Östrogenagonist/-antagonist ist Idoxifen: Pyrrolidin, 1-[4-[[1-(4-Iodphenyl)-2-phenyl-1-butenyl]phenoxy]ethyl], das in US-Patent 4,839,155 offenbart ist.

[0164] Ein anderer bevorzugter Östrogenagonist/-antagonist ist 6-(4-Hydroxy-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)benzyl]-naphthalin-2-ol, das in US-Pat. Nr. 5,484,795 offenbart ist.

[0165] Ein anderer bevorzugter Östrogenagonist/-antagonist ist {4-[2-(2-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-ethoxy]phenyl}-[6-hydroxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzo[b]thiophen-3-yl]-methanon, das zusammen mit Herstellungsverfahren in der PCT-Veröffentlichung Nr. WO 95/10513, übertragen auf Pfizer Inc., offenbart wird.

[0166] Ein anderer bevorzugter Östrogenagonist/-antagonist ist GW5638: 3-[4-(1,2-Diphenyl-but-1-enyl)-phenyl]acrylsäure; siehe Wilson, T.M. und Kollegen in *Endocrinology* 1997, 138, 9, 3901 – 3911.

[0167] Andere bevorzugte Östrogenagonist/-antagonisten umfassen Verbindung, wie in dem gemeinschaftlich übertragenen US-Patent Nr. 5,552,412 beschrieben. Besonders bevorzugte darin beschriebene Verbindungen sind:

cis-6-(4-Fluor-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ol;
 (-)-cis-6-Phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ol;
 cis-6-Phenyl-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ol;
 cis-1-[6'-Pyrrolidinoethoxy-3'-pyridyl]-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrohaphthalin;
 1-(4'-Pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-(4"-fluorphenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;
 cis-6-(4-Hydroxyphenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ol und
 1-(4'-Pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin in.

[0168] Andere Östrogenagonisten/-antagonisten werden in US-Patent 4,133,814 beschrieben. US-Patent 4,133,814 offenbart Derivate von 2-Phenyl-3-aryl-benzothiophen und 2-Phenyl-3-arylbenzothiophen-1-oxid.

[0169] Der Fachmann wird erkennen, daß andere Knochenanabolika (Knochenmasse-verstärkende Mittel) zusammen mit den erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können. Ein Knochenmasse-verstärkendes Mittel ist eine Verbindung, die die Knochenmasse auf ein Niveau verstärkt, das über dem Knochenfrakturschwellenwert liegt (wie ausführlich in World Health Organization Study World Health Organization, „As-

assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis (1994). Report of a WHO Study Group. World Health Organization Technical Series 843" beschrieben).

[0170] Irgendein Prostaglandin oder Prostaglandinagonist/-antagonist kann als die zweite Verbindung dieser Erfindung verwendet werden (dies würde die Nutzung von zwei unterschiedlichen Verbindungen der Formel I dieser Erfindung umfassen). Der Fachmann wird erkennen, daß IGF-1, mit oder ohne IGF-Bindungsprotein 3, Natriumfluorid, Nebenschilddrüsenhormon (PTH), aktive Fragmente des Nebenschilddrüsenhormons, Wachstumshormon oder Wachstumshormonsekretagoga ebenso verwendet werden können. Die folgenden Absätze beschreiben exemplarische zweite Verbindungen dieser Erfindung ausführlicher.

[0171] Jedes Prostaglandin kann als die zweite Verbindung dieser Erfindung verwendet werden. Der Ausdruck Prostaglandin bezieht sich auf Verbindungen, die Analoga der natürlichen Prostaglandine PGD₁, PGD₂, PGE₂, PGE₁ und PGF₂ sind, die bei der Behandlung von Osteoporose nützlich sind. Diese Verbindungen binden an Prostaglandinrezeptoren. Dieses Binden wird ohne weiteres durch den Fachmann gemäß Standardassays bestimmt (beispielsweise An S. et al., Cloning and Expression of the EP₂ Subtype of Human Receptors for Prostaglandin E₂, Biochemical and Biophysical Research Communications, 1993, 197(1): 263 – 270).

[0172] Prostaglandine sind alicyclische Verbindungen, die mit der Grundverbindung Prostansäure verwandt sind. Die Kohlenstoffatome des Grundprostaglandins sind nacheinander von dem Carboxylkohlenstoffatom über den Cyclopentylring zu dem terminalen Kohlenstoffatom an der benachbarten Seitenkette nummeriert. Normalerweise liegen die benachbarten Seitenketten in der trans-Orientierung vor. Die Gegenwart einer Oxogruppe an C-9 der Cyclopentyleinheit ist Indikativ für ein Prostaglandin innerhalb der E-Klasse, während PGE₂ eine ungesättigte trans-Doppelbindung an der C₁₃-C₁₄- und eine cis-Doppelbindung an der C₅-C₆-Stellung enthält.

[0173] Eine Vielzahl von Prostaglandinen wird nachstehend beschrieben und durch Verweis angegeben, jedoch werden andere Prostaglandine dem Fachmann bekannt sein. Exemplarische Prostaglandine werden in den US-Patenten Nr. 4,171,331 und 3,927,197 offenbart.

[0174] Norrdin et al., The Role of Prostaglandins in Bone In Vivo, (Prostaglandins Leukotriene Essential Fatty Acids 41, 139 – 150, 1990) ist ein Überblick von Knochen-anabolischen Prostaglandinen. Jee und Ma, The In Vivo Anabolic Actions of Prostaglandins in Bone. (Bone, 21: 297 – 304) ist ein jüngster Überblick über die Knochen-anabolische Wirkung von Prostaglandinen.

[0175] Jeder Prostaglandinagonist/-antagonist kann als die zweite Verbindung dieser Erfindung verwendet werden. Der Ausdruck Prostaglandinagonist/-antagonist bezieht sich auf Verbindungen, die an Prostaglandinrezeptoren binden (beispielsweise J. W. Regan et al., Cloning of a Novel Human Prostaglandin Receptor with Characteristics of the Pharmacologically Defined EP₂ Subtype, Molecular Pharmacology, 46: 213 – 220, 1994.) und die Wirkung von Prostaglandin in vivo nachahmen (beispielsweise Knochenbildung stimulieren und Knochenmasse und -festigkeit erhöhen). Diese Wirkungen werden ohne weiteres durch den Fachmann gemäß den Standardassays bestimmt (Eriksen E.F. et al., Bone Histomorphometry, Raven Press, New York, 1994, Seiten 1 – 74; Grier S.J. et al., The Use of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry In Animals, Inv. Radiol., 1996, 31(1): 50 – 62; Wahner H.W. und Fogelman I., The Evaluation of Osteoporose: Dual Energy X-Ray Absorptiometry in Clinical Practice., Martin Dunitz Ltd., London 1994, Seiten 1 – 296). Eine Vielzahl von diesen Verbindungen werden nachstehend beschrieben und durch Verweis angegeben, jedoch werden andere Prostaglandinagonisten/-antagonisten dem Fachmann bekannt sein. Exemplarische Prostaglandinagonisten/-antagonisten werden folgend offenbart.

[0176] Das gemeinschaftlich übertragene US-Pat. Nr. 3,932,389 offenbart 2-Descarboxy-2-(tetrazol-5-yl)-11-desoxy-15-substituierte omega-Pentanorprostaglandine, die für die Knochenbildungsaktivität nützlich sind.

[0177] Das gemeinschaftlich übertragene US-Pat. Nr. 4,018,892 offenbart 16-Aryl-13,14-dihydro-PGE₂-p-bi-phenylester, die für die Knochenbildungsaktivität nützlich sind.

[0178] Das gemeinschaftlich übertragene US-Pat. Nr. 4,219,483 offenbart 2,3,6-substituierte 4-Pyrone, die für die Knochenbildungsaktivität nützlich sind.

[0179] Das gemeinschaftlich übertragene US-Pat. Nr. 4,132,847 offenbart 2,3,6-substituierte 4-Pyrone, die für die Knochenbildungsaktivität nützlich sind.

[0180] US-Pat. Nr. 4,000,309 offenbart 16-Aryl-13,14-dihydro-PGE₂-p-biphenylester, die für die Knochenbildungsaktivität nützlich sind.

[0181] US-Pat. Nr. 3,982,016 offenbart 16-Aryl-13,14-dihydro-PGE₂-p-biphenylester, die für die Knochenbildungsaktivität nützlich sind.

[0182] US-Pat. Nr. 4,621,100 offenbart substituierte Cyclopentane, die für die Knochenbildungsaktivität nützlich sind.

[0183] US-Pat. Nr. 5,216,183 offenbart Cyclopentanone, die für die Knochenbildungsaktivität nützlich sind.

[0184] Natriumfluorid kann als die zweite Verbindung dieser Erfindung verwendet werden. Der Ausdruck Natriumfluorid bezieht sich auf Natriumfluorid in all seinen Formen (beispielsweise Natriumfluorid mit langsamer Freisetzung, Natriumfluorid mit nachhaltiger Freisetzung). Natriumfluorid mit nachhaltiger Freisetzung wird in US-Pat. Nr. 4,904,478 offenbart. Die Aktivität von Natriumfluorid wird ohne weiteres durch den Fachmann gemäß biologischer Protokolle bestimmt (siehe beispielsweise Eriksen E.F. et al., Bone Histomorphometry, Raven Press, New York, 1994, Seiten 1 – 74; Grier S.J. et. al., The Use of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry In Animals, Inv. Radiol., 1996, 31(1): 50 – 62; Wahner H.W. und Fogelman I., The Evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X-Ray Absorptiometry in Clinical Practice., Martin Dunitz Ltd., London 1994, Seiten 1 – 296).

[0185] Jedes Nebenschilddrüsenhormon (PTH) kann als die zweite Verbindung dieser Erfindung verwendet werden. Der Ausdruck Nebenschilddrüsenhormon bezieht sich auf Nebenschilddrüsenhormone, Fragmente oder Stoffwechselprodukte davon und strukturelle Analoga davon, die die Knochenbildung stimulieren und die Knochenmasse erhöhen können. Ebenso einbezogen sind Nebenschilddrüsenhormon-verwandte Peptide und aktive Fragment und Analoga von Nebenschilddrüsenhormon-verwandten Peptiden, siehe WO 94/01460. Diese funktionelle Aktivität wird ohne weiteres durch den Fachmann gemäß Standardassays bestimmt (siehe beispielsweise Eriksen E.F. et al., Bone Histomorphometry, Raven Press, New York, 1994, Seiten 1 – 74; Grier S.J. et. al., The Use of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry In Animals, Inv. Radiol., 1996, 31(1): 50 – 62; Wahner H.W. und Fogelman I., The Evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X Ray Absorptiometry in Clinical Practice., Martin Dunitz Ltd., London 1994, Seiten 1 – 296). Eine Vielzahl von diesen Verbindungen werden nachstehend beschrieben und durch Verweis angegeben, jedoch werden andere Nebenschilddrüsenhormone dem Fachmann bekannt sein. Exemplarische Nebenschilddrüsenhormone werden in den folgenden Referenzen offenbart.

[0186] „Human Parathyroid Peptide Treatment of Vertebral Osteoporosis“, Osteoporosis Int., 3, (Supp 1): 199 – 203.

[0187] „PTH 1-34 Treatment of Osteoporosis with Added Hormone Replacement Therapy: Biochemical, Kinetic and Histological Responses“ Osteoporosis Int. 1:162 – 170.

[0188] Jedes Wachstumshormon oder Wachstumshormonsekretagogum kann als die zweite Verbindung dieser Erfindung verwendet werden. Der Ausdruck Wachstumshormonsekretagogum bezieht sich auf Verbindungen, die die Freisetzung des Wachstumshormons stimulieren oder die Wirkung des Wachstumshormons nachahmen (beispielsweise die Knochenbildung erhöhen, was zu erhöhter Knochenmasse führt). Diese Wirkungen werden ohne weiteres durch den Fachmann gemäß Standardassays bestimmt. Eine Vielzahl von diesen Verbindungen ist in den folgenden veröffentlichten PCT-Patentanmeldungen einbezogen: WO 95/14666; WO 95/13069; WO 94/19367; WO 94/13696 und WO 95/34311. Jedoch werden andere Wachstumshormone oder Wachstumshormonsekretagoga dem Fachmann bekannt sein.

[0189] Insbesondere ist ein bevorzugtes Wachstumshormonsekretagogum N-[1(R)-[1,2-Dihydro-1-methansulfonylspiro[3H-indol-3,4'-piperidin]-1'-yl]carbonyl]-(phenylmethoxyethyl)-2-amino-2-methylpropanamid: MK-677.

[0190] Andere bevorzugte Wachstumshormonsekretagoga umfassen
 2-Amino-N-[2-(3a(R)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo-[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxo-ethyl]-isobutyramid oder sein L-Weinsäuresalz;
 2-Amino-N-{1-(R)-benzyloxymethyl-2-[3a(R)-(4-fluor-benzyl)-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-2-oxo-ethyl]-isobutyramid; und
 2-Amino-N-[2-(3a(R)-benzyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)benzyloxymethyl-2-oxo-ethyl]isobutyramid;

2-Amino-N-{1-(2,4-difluor-benzyloxymethyl)-2-oxo-2-[3-oxo-3a-pyridin-2-ylmethyl-2{2,2,2-trifluor-ethyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-ethyl}-2-methyl-propionamid.

[0191] Einige der Herstellungsverfahren, die zur Herstellung der hierin beschriebenen Verbindungen nützlich sind, können den Schutz der entfernten Funktionalität erfordern (beispielsweise primäre Amin-, sekundäre Amin-, Carboxylpräkursoren in Formel I). Die Notwendigkeit für diesen Schutz wird in Abhängigkeit der Beschaffenheit der entfernten Funktionalität und den Bedingungen der Herstellungsverfahren variieren. Die Notwendigkeit für diesen Schutz wird ohne weiteres durch einen Fachmann bestimmt. Die Verwendung von solchen Schützungs-/Entschützungsverfahren liegt ebenso innerhalb der Technik. Für eine allgemeine Beschreibung von Schutzgruppen und ihre Verwendung siehe T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

[0192] Die Ausgangsmaterialien und Reagenzien für die oben beschriebenen Verbindungen sind ohne weiteres erhältlich oder können ohne weiteres durch den Fachmann unter Verwendung konventioneller Verfahren der organischen Synthese hergestellt werden. Beispielsweise beziehen sich viele der hierin verwendeten Verbindungen auf Verbindungen, die in der Natur gefunden werden, oder werden davon abgeleitet, wobei in diesen ein großes wissenschaftliches Interesse und kommerzielle Notwendigkeit besteht, und folglich sind viele dieser Verbindungen kommerziell erhältlich oder werden in der Literatur angegeben, oder werden ohne weiteres aus anderen allgemein verfügbaren Substanzen durch Verfahren, die in der Literatur angegeben werden, hergestellt. Diese Verbindungen umfassen beispielsweise Prostaglandine.

[0193] Einige der Verbindungen dieser Erfindung weisen asymmetrische Kohlenstoffatome auf und sind deshalb Enantiomere oder Diastereomere. Diastereomere Gemische können in ihre einzelnen Diastereomere auf der Grundlage ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede durch an sich bekannte Verfahren, beispielsweise durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisierung, getrennt werden. Enantiomere können durch Umwandeln des enantiomeren Gemisches in ein diastereomeres Gemisch durch Umsetzung mit einer geeigneten optisch aktiven Verbindung (beispielsweise Alkohol), Trennen der Diastereomere und Umwandeln (beispielsweise Hydrolysieren) der einzelnen Diastereomere zu den entsprechenden reinen Enantiomeren getrennt werden. All diese Isomere, einschließlich Diastereomere, Enantiomere und Gemische davon, werden als Teil dieser Erfindung betrachtet. Ebenso sind einige der Verbindungen dieser Erfindung Atropisomere (beispielsweise substituierte Biaryle) und werden als Teil dieser Erfindung betrachtet.

[0194] Viele der Verbindungen dieser Erfindung sind sauer und sie bilden ein Salz mit einem pharmazeutisch akzeptablen Kation. Einige der erfindungsgemäßen Verbindungen sind basisch und sie bilden ein Salz mit einem pharmazeutisch akzeptablen Anion. All diese Salze liegen innerhalb des Umfangs dieser Erfindung und sie können durch konventionelle Verfahren hergestellt werden. Beispielsweise können sie einfach durch Kontaktieren der sauren und basischen Einheiten normalerweise in einem stöchiometrischen Verhältnis in entweder einem wässrigen, nicht-wässrigen oder teilweise wässrigen Medium, wenn geeignet, hergestellt werden. Die Salze werden entweder durch Filtration, durch Ausfällung mit einem Nicht-Lösungsmittel, gefolgt von Filtration, durch Eindampfung des Lösungsmittels oder in dem Fall von wässrigen Lösungen durch Lyophilisierung, wenn geeignet, rückgewonnen.

[0195] Außerdem liegen sie, wenn die erfindungsgemäßen Verbindungen Hydrate oder Solvate sind, ebenso innerhalb des Umfangs der Erfindung.

[0196] Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden alle an die therapeutische Verwendung als Mittel angepasst, die die Knochenbildung stimulieren und die Knochenmasse bei Säugern, insbesondere Menschen, erhöhen. Da die Knochenbildung eng mit der Entwicklung von Osteoporose und Knochen-bezogenen Krankheiten verbunden ist, verhindern, hemmen diese Verbindungen aufgrund ihrer Wirkung auf Knochen die Osteoporose und/oder bilden diese zurück.

[0197] Der Nutzen der erfindungsgemäßen Verbindungen als medizinische Mittel bei der Behandlung von Zuständen, die mit geringer Knochenmasse verbunden sind (beispielsweise Osteoporose), bei Säugern (beispielsweise Menschen, insbesondere Frauen) wird durch die Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen in konventionellen Assays, einschließlich in-vivo-Assays, einem Rezeptorbindungsassay, dem Cyclic-AMP-Assay und dem Frakturheilungsassay dargestellt (wobei alle nachstehend beschrieben sind). Der in-vivo-Assay (mit entsprechenden Modifikationen innerhalb der Technik) kann verwendet werden, um die Aktivität von anderen Anabolika sowie Prostaglandinagonisten dieser Erfindung zu bestimmen. Das Östrogenagonist/-antagonist-Protokoll kann verwendet werden, um die Aktivität von Östrogenagonisten/-antagonisten insbesondere und ebenso andere Antiresorptiva zu bestimmen (mit entsprechenden Modifikationen in der

Technik). Das Protokoll der Kombinations- und sequentiellen Behandlung, das nachstehend beschrieben ist, ist für die Darstellung des Nutzens der Kombinationen der hierin beschriebenen Anabolika (beispielsweise der erfindungsgemäßen Verbindungen) und Antiresorptiva (beispielsweise Östrogenagonisten/-antagonisten) nützlich. Diese Assays stellen ebenso ein Mittel bereit, wodurch die Aktivitäten der erfindungsgemäßen Verbindungen (oder der anderen hierin beschriebenen Anabolika und Antiresorptiva) miteinander und mit den Aktivitäten der anderen bekannten Verbindungen verglichen werden können. Die Ergebnisse dieser Vergleiche sind zur Bestimmung der Dosierungsniveaus bei Säugern, einschließlich Menschen, für die Behandlung von solchen Krankheiten nützlich.

Anabolikum-In-Vivo-Assay

[0198] Die Aktivität von Knochenanabolika bei der Stimulierung der Knochenbildung und Erhöhung der Knochenmasse kann in unversehrten männlichen oder weiblichen Ratten, männlichen (Orchidektomie) oder weiblichen (Ovariektomie) Ratten mit Sexualhormonmangel getestet werden.

[0199] Männliche oder weibliche Ratten in unterschiedlichem Alter (wie 3 Monate alt) können in dieser Studie verwendet werden. Die Ratten sind entweder unversehrt oder kastriert (Hoden entfernt oder Eierstock entfernt), und die Prostaglandinagonisten wurden bei unterschiedlichen Dosierungen (wie 1, 3 oder 10 mg/kg/Tag) für 30 Tage subkutan injiziert oder über Sondenfütterung zugeführt. Bei den kastrierten Ratten wird mit der Behandlung am nächsten Tag nach dem chirurgischen Eingriff begonnen (für den Zweck der Vorbeugung von Knochenverlust) oder zum Zeitpunkt als der Knochenverlust bereits auftrat (zum Zweck der Wiederherstellung der Knochenmasse). Während dieser Studie hatten die Ratten alle freien Zugang zu Wasser und pelletiertem herkömmlichem Futter (Teklad Rodent Diet #8064, Harlan Teklad, Madison, WI), enthaltend 1,46 % Calcium, 0,99 % Phosphor und 4,96 I.E./g Vit. D₃. Alle Ratten erhielten subkutane Injektionen von 10 mg/kg Calcein an den Tagen 12 und 2 vor der Tötung. Die Ratten wurden getötet. Die folgenden Endpunkte wurden bestimmt:

Oberschenkelknochenmineralmessungen:

[0200] Der rechte Oberschenkelknochen von jeder Ratte wird bei der Autopsie entfernt und unter Verwendung von Zwei-Spektren-Röntgen-Absorptiometrie gescannt (DXA, QDR 1000/W, Hologic Inc., Waltham, MA), ausgestattet mit „Regional High Resolution Scan“-Software (Hologic Inc., Waltham, MA). Die Abtastfeldgröße beträgt 5,08 × 1,902 cm, die Auflösung beträgt 0,0254 × 0,0127 cm und die Abtastgeschwindigkeit beträgt 7,25 mm/Sekunde. Die Oberschenkelscanbilder werden analysiert und Knochenfläche, Knochenmineralgehalt (BMC) und Knochenmineraldichte (BMD) der gesamten Oberschenkel (WF), distale Oberschenkelmetaphysen (DFM), Oberschenkelschaft (FS) und proximale Oberschenkel (PF) werden bestimmt.

Schienbeinknochen-Histomorphometrieanalysen:

[0201] Das rechte Schienbein wurde bei der Autopsie entfernt, vom Muskel disseziert und in drei Teile geschnitten. Das proximale Schienbein und der Schienbeinschaft wurden in 70 % Ethanol fixiert, in abgestuften Konzentrationen von Ethanol dehydratisiert, in Aceton entfettet, dann in Methylmethacrylat eingebettet (Eastman Organic Chemicals, Rochester, NY).

[0202] Die Frontalschnitte der proximalen Schienbeinmetaphysen bei Dicken von 4 und 10 µm wurden unter Verwendung von Reichert-Jung Polycut S-Mikrotom geschnitten. Die 4 µm Schnitte wurden mit modifizierter Masson's Trichrome-Farbe eingefärbt, während die 10 µm Schnitte ungefärbt blieben. Ein Schnitt von 4 µm und ein Schnitt von 10 µm aus jeder Ratte wurden für Knochenschwammsubstanz-Histomorphometrie verwendet.

[0203] Querschnitte des Schienbeinschafts bei einer Dicke von 10 µm wurden unter Verwendung von Reichert-Jung Polycut S-Mikrotom geschnitten. Diese Schnitte wurden für die Rindenknochen-Histomorphometrieanalyse verwendet.

[0204] Knochenschwammsubstanz-Histomorphometrie: Ein Bioquant-OS/2-Histomorphometriemessungssystem (R & M biometrics, Inc., Nashville, TN) wird für die statischen und dynamischen Histomorphometriemessungen der sekundären Knochenschwammsubstanz der proximalen Schienbeinmetaphysen zwischen 1,2 und 3,6 mm distal zu der Wachstumsplatten-Epiphyseverbindung verwendet. Die ersten 1,2 mm der Schienbeinmetaphysenregion müssen weggelassen werden, um die Messungen auf die sekundäre Knochenschwammsubstanz zu beschränken. Die 4-µm-Schnitte wurden verwendet, um Indizes zu bestimmen, die mit dem Knochenvolumen, der Knochenstruktur und Knochenresorption verbunden sind, während die 10-µm-Schnitte verwendet

wurden, um die Indizes zu bestimmen, die mit der Knochenbildung und Knochenumsatz verbunden sind.

I) Messungen und Berechnungen, die mit Trabekelknochenvolumen und -struktur verbunden sind: (1) Gesamte Metaphysenfläche (TV, mm²): Metaphysenfläche zwischen 1,2 und 3,6 mm distal zu der Wachstumsplatten-Epiphysenverbindung. (2) Trabekelknochenfläche (BV, mm²): Gesamtfläche von Trabekeln innerhalb TV. (3) Trabekelknochenperimeter (BS, mm): die Länge des gesamten Perimeters von Trabekeln. (4) Trabekelknochenvolumen (BV/TV, %): $BV/TV \times 100$. (5) Trabekelknochenzahl (TBN, #/mm): $1,199/2 \times BS/TV$. (6) Trabekelknochendicke (TBT, μm): $(2000/1,199) \times (BV/BS)$. (7) Trabekelknochenseparation (TBS, μm): $(2000 \times 1,199) \times (TV - BV)$.

II) Messungen und Berechnungen, die mit der Knochenresorption verbunden sind: (1) Osteoklastenzahl (OCN #): Gesamtzahl an Osteoklasten innerhalb der gesamten Metaphysenfläche. (2) Osteoklastenperimeter (OCP, mm): Länge an Trabekelperimeter, abgedeckt durch Osteoklasten. (3) Osteoklastenzahl/mm (OCN/mm, #/mm): OCN/BS . (4) Prozent Osteoklastenperimeter (% OCP, %): $OCP/BS \times 100$.

III) Messungen und Berechnungen, die mit Knochenbildung und -umsatz verbunden sind: (1) Einzel-Calcein-markierter Perimeter (SLS, mm): Gesamtlänge an Trabekelperimeter, markiert mit einer Calceinmarkierung. (2) Doppel-Calcein-markierter Perimeter (DLS, mm): Gesamtlänge an Trabekelperimeter, markiert mit zwei Calceinmarkierungen. (3) Inter-markierte Breite (ILW, μm): Durchschnittsabstand zwischen zwei Calceinmarkierungen. (4) Prozentualer mineralisierender Perimeter (PMS, %): $(SLS/2 + DLS)/BS \times 100$. (5) Mineralappositionsrate (MAR, $\mu\text{m}/\text{Tag}$): $ILW/\text{Markierungsintervall}$. (6) Knochenbildungsrate/Oberfläche ref. (BFR/BS, $\mu\text{m}^2/\text{d}/\mu\text{m}$): $(SLS/2 + DLS) \times MAR/BS$. (7) Knochenumsatzrate (BTR, %/y): $(SLS/2 + DLS) \times MAR/BV \times 100$.

[0205] Rindenknochen-Histomorphometrie: Ein Bioquant-OS/2-Histomorphometriesystem (R & M biometrics, Inc., Nashville, TN) wird für die statischen und dynamischen Histomorphometriemessungen von Schienbeinschafttrindenknochen verwendet. Die Gesamtgewebefläche, Knochenmarkhohlraumfläche, Knochenhautperimeter, Endokortikalperimeter, einzel-markierter Perimeter, doppel-markierter Perimeter und inter-markierte Breite auf sowohl der Knochenhaut- als auch Endokortikaloberfläche werden gemessen, und Rindenknochenfläche (Gesamtgewebefläche – Knochenmarkhohlraumfläche), prozentuale Rindenknochenfläche (Rindenfläche/Gesamtgewebefläche $\times 100$), prozentuale Knochenmarksfläche (Knochenmarkhohlraumfläche/Gesamtgewebefläche $\times 100$), prozentualer markierter Knochenhaut- und Endokortikalperimeter [(einzel-markierter Perimeter/2+doppel-markierter Perimeter)/Gesamtperimeter $\times 100$], Mineralappositionsrate (inter-markierte Breite/Intervalle) und Knochenbildungsrate [Mineralappositionsrate \times [(einzel-markierter Perimeter/2+doppel-markierter Perimeter)/Gesamtperimeter]] werden berechnet.

Statistiken

[0206] Statistiken können unter Verwendung von StatView 4.0 Paketen berechnet werden (Abacus Concepts, Inc., Berkeley, CA). Die Analyse des Varianz- (ANOVA)-Tests, gefolgt von Fisher's PLSD, wird verwendet, um die Unterschiede zwischen den Gruppen zu vergleichen.

Bestimmung der cAMP-Erhöhung in 293-S Zelllinien, die stabil rekombinante menschliche EP2- und EP4-Rezeptoren überexprimieren.

[0207] cDNAs, die die vollständigen offenen Leserahmen der menschlichen EP2- und EP4-Rezeptoren darstellen, werden durch Umkehrtranskriptase-Polymerasekettenreaktion unter Verwendung von Oligonukleotidprimern, basierend auf veröffentlichten Sequenzen (1, 2) und RNA aus primären menschlichen Nierenzellen (EP2) oder primären menschlichen Lungenzellen (EP4) als Matrizes, erzeugt. cDNAs werden in die Mehrfachklonierungsstelle von pcDNA3 (Invitrogen) geklont und verwendet, um 293-S menschliche embryonale Nierenzellen über Calciumphosphatmitfällung zu transfektieren. G418-resistente Kolonien werden expandiert und hinsichtlich der spezifischen [3-H]PGE2-Bindung getestet. Transfektanten, die hohe Niveaus an spezifischer [3-H]PGE2-Bindung zeigen, werden weiter durch Scatchard-Analyse charakterisiert, um Bmax und Kds für PGE2 zu bestimmen. Die Linien, die für das Verbindungsscreenen ausgewählt werden, weisen ungefähr 338.400 Rezeptoren pro Zelle und einen Kd = 12 nM für PGE2 (EP2) und ungefähr 256.400 Rezeptoren pro Zelle und einen Kd = 2,9 nM für PGE2 (EP4) auf. Die konstitutive Genexpression von beiden Rezeptoren in den 293-S-Stammzellen ist unbedeutend. Zellen werden in RPMI, ergänzt mit fetalem Rinderserum (10 % End) und G418 (700 $\mu\text{g}/\text{ml}$ End), gehalten.

[0208] cAMP-Reaktionen in den 293-5/EP2- und 293-5/EP4-Linien werden durch Ablösen von Zellen aus den Kulturkolben in 1 ml Ca⁺⁺- und Mg⁺⁺-defizientem PBS mittels kräftigem Zerstoßen, Zugeben von serumfreiem RPMI auf eine Endkonzentration von 1×10^6 Zellen/ml und Zugeben von 3-Isobutyl-1-methylxanthin (IBMX) auf eine Endkonzentration von 1 mM bestimmt. Ein Milliliter der Zellsuspension wurde unmittelbar in einzelne

2-ml-Schraubkappen-mikrozentrifugen aliquotiert und für 10 Minuten, unbedeckt, bei 37 °C, 5 % CO₂, 95 % relativer Feuchte inkubiert. Die Verbindung, die getestet werden soll, wurde dann zu den Zellen bei 1 : 100-Verdünnungen zugegeben, so daß die DMSO- oder Ethanolendkonzentrationen 1 % betragen. Direkt nach dem Zugeben der Verbindung wurden die Röhrchen abgedeckt, durch zweimaliges Umdrehen gemischt und bei 37 °C für 12 Minuten inkubiert. Die Proben werden dann durch Inkubation bei 100 °C für 10 Minuten lysiert und direkt auf Eis für 5 Minuten abgekühlt. Zellbruchstücke wurden durch Zentrifugation bei 1000 × g für 5 Minuten pelletiert, und geklärte Lysate wurden in die frischen Röhrchen überführt. cAMP-Konzentrationen wurden unter Verwendung eines kommerziell erhältlichen cAMP-Radioimmunoassaykits (NEK-033, NEN/DuPont) nach Verdünnen der geklärten Lysate 1 : 10 in cAMP-RIA-Assaypuffer bestimmt. Typischerweise behandelt man Zellen mit 6 bis 8 Konzentrationen der Verbindung, die getestet werden soll, in 1-log-Inkrementen. EC50-Berechnungen wurden auf einem Hewlett Packard 32SII Handheld-Rechner unter Verwendung von linearer Regressionsanalyse auf dem linearen Teil der Dosis-Wirkungs-Kurven durchgeführt.

Referenzen

1. Regan, J.W. Bailey, T.J. Pepperl, D.J. Pierce, K.L. Bogardus, A.M. Donello, J.E. Fairbairn, C.E. Kedzie, K.M. Woodward, D.F. und Gil, D.W. 1994 Cloning of a Novel Human Prostaglandin Receptor with Characteristics of the Pharmacologically Defined EP2 Subtype. *Mol. Pharmacology* 46: 213 – 220.
2. Bastien, L., Sawyer, N., Grygorczyk, R., Metters, K., und Adam, M. 1994 Cloning, Functional Expression, and Characterization of the Human Prostaglandin E2 Receptor EP2 Subtype. *J. Biol. Chem. Bd. 269*, 16: 11873 – 11877.

Assay für das Binden an Prostaglandin-E2-Rezeptoren

[0209] Membranherstellung: Alle Vorgänge werden bei 4 °C durchgeführt. Transfizierte Zellen, die Prostaglandin-E2-Typ 1-Rezeptoren (EP1), Typ 2- (EP2), Typ 3- (EP3) oder Typ 4- (EP4) Rezeptoren exprimieren, werden geerntet und zu 2 Millionen Zellen pro ml in Puffer A suspendiert [50 mM Tris-HCl (pH 7,4), 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 1 mM Pefabloc-Peptid, (Sigma, St. Louis, MO), 10 µM Phosporamidon-Peptid, (Sigma, St. Louis, MO), 1 µM Pepstatin-A-Peptid, (Sigma, St. Louis, MO), 10 µM Elastatinal-Peptid, (Sigma, St. Louis, MO), 100 µM Antipain-Peptid (Sigma, St. Louis, MO)]. Diese wurden durch Sonifikation mit einem Branson Sonifier (Model #250, Branson Ultrasonics Corporation, Danbury, CT) in 2 fünfzehn-Sekunden-Bursts lysiert. Nicht-lysierte Zellen und Bruchstücke wurden durch Zentrifugation bei 100 × g für 10 min entfernt. Die Membranen wurden dann durch Zentrifugation bei 45.000 × g für 30 Minuten geerntet. Die pelletierten Membranen wurden zu 3 bis 10 mg Protein pro ml resuspendiert, wobei die Konzentration gemäß dem Verfahren von Bradford [Bradford, M., *Anal. Biochem.*, 72, 248 (1976)] bestimmt wurde. Resuspendierte Membranen wurden dann gefroren bei -80 °C bis zur Verwendung gelagert.

[0210] Bindungsassay: Gefrorene Membranen, wie oben hergestellt, wurden aufgetaut und zu 1 mg Protein pro ml in Puffer A verdünnt. Ein Volumen an Membranpräparat wurde mit 0,05 Volumen Testverbindung oder Puffer und einem Volumen an 3 nM 3H-Prostaglandin E2 (#TRK 431, Amersham, Arlington Heights, IL) in Puffer A vereinigt. Das Gemisch (205 µl Gesamtvolumen) wurde für 1 Stunde bei 25 °C inkubiert. Die Membranen wurden dann durch Filtration durch Glasfaserfilter vom GF/C-Typ (#1205-401, Wallac, Gaithersburg, MD) unter Verwendung eines Tomtec-Harvesters (Model Mach II/96, Tomtec, Orange, CT) rückgewonnen. Die Membranen mit gebundenem 3H-Prostaglandin E2 wurden durch den Filter eingefangen, der Puffer und ungebundenes 3H-Prostaglandin E2 liefen durch den Filter in den Abfall. Jede Probe wurde dann dreimal mit 3 ml [50 mM Tris-HCl (pH 7,4), 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA] gewaschen. Die Filter wurden dann durch Erhitzen in einem Mikrowellenofen getrocknet. Um die Menge an 3H-Prostaglandin, das an die Membranen gebunden ist, zu bestimmen, wurden die getrockneten Filter in Plastikbeutel mit Szintillationslösung gegeben und in einem LKB-1205-Betaplate-Leser gezählt (Wallac, Gaithersburg, MD). Die IC50-Werte wurden aus der Konzentration der Testverbindung bestimmt, die erforderlich ist, um 50 % des spezifisch gebundenen 3H-Prostaglandins E2 zu verschieben.

FRAKTURHEILUNGSASSAYS

ASSAY FÜR DIE WIRKUNGEN AUF DIE FRAKTURHEILUNG NACH SYSTEMISCHER VERABREICHUNG

[0211] Frakturtechnik: Sprague-Dawley-Ratten im Alter von 3 Monaten wurden mit Ketamin anästhesiert. Ein 1-cm-Schnitt wurde auf dem anteromedialen Aspekt des proximalen Teils des rechten Schienbeins oder Oberschenkels gemacht. Folgendes beschreibt die Schienbeinoperationstechnik. Der Schnitt wurde durch den Knochen durchgeführt, und ein 1-mm-Loch wurde 4 mm proximal zu dem distalen Aspekt des Tuberositas tibiae,

2 mm medial zu dem Vorderrücken, gebohrt. Marknagelung wurde mit einem 0,8 mm Edelstahlrohr durchgeführt (maximale Last 36,3 N, maximale Steifigkeit 61,8 N/mm, getestet unter denselben Bedingungen wie die Knochen). Es wurde kein Ausreiben des Markkanals durchgeführt. Eine standardisierte geschlossene Fraktur wurde 2 mm über dem Schienbein-Wadenbein-Gelenk durch Dreipunktbeugung unter Verwendung von speziell konstruierten einstellbaren Zangen mit stumpfen Einspannklemmen erzeugt. Um die Weichteilschädigung zu minimieren, ist Vorsicht geboten, die Fraktur nicht zu verschieben. Die Haut wurde mit monofilen Nylonfäden geschlossen. Die Operation wurde unter sterilen Bedingungen durchgeführt. Röntgenaufnahmen von allen Frakturen wurden direkt nach der Nagelung aufgenommen, und die Tiere mit Frakturen außerhalb der spezifizierten Diaphysenfläche oder mit verschobenen Nägeln wurden ausgeschlossen. Die übrigen Tiere wurden zufällig in die folgenden Gruppen mit 10 bis 12 Tieren pro jede Untergruppe zum Testen der Frakturheilung eingeteilt. Die erste Gruppe erhielt tägliche Sondenfütterung des Vehikels (Wasser: 100 % Ethanol = 95 : 5) bei 1 ml/Ratte, während die anderen eine tägliche Sondenfütterung von 0,01 bis 100 mg/kg/Tag der Verbindung, die getestet werden soll, (1 ml/Ratte) für 10, 20, 40 und 80 Tage erhielten.

[0212] An den Tagen 10, 20, 40 und 80 wurden 10 bis 12 Ratten aus jeder Gruppe mit Ketamin anästhesiert und nach der Ausblutung obduziert. Beide Schienbein-Wadenbein-Knochen wurden durch Dissektion entfernt und das gesamte Weichgewebe abgezogen. Die Knochen aus 5 bis 6 Ratten für jede Gruppe wurden in 70 % Ethanol für die histologische Analyse gelagert, und die Knochen aus weiteren 5 bis 6 Ratten für jede Gruppe wurden in einer gepufferten Ringer's-Lösung gelagert (+4 °C, pH 7,4) für Röntgenaufnahmen und biomechanische Tests, die durchgeführt wurden.

[0213] Histologische Analyse: Die Verfahren zur histologischen Analyse von gebrochenem Knochen sind zuvor von Mosekilde und Bak veröffentlicht worden (The Effects of Growth Hormone on Fracture Healing in Rats: A Histological Description. Bone, 14: 19 – 27, 1993). Kurz, die Frakturseite wurde 8 mm zu jeder Seite der Frakturlinie gesägt, nicht-entkalkt in Methylmethacrylat eingebettet und Stirnschnitte auf einem Reichert-Jung Polycut-Mikrotom in 8 µm dick geschnitten. Masson-Trichrome-eingefärbte Stirnmittenschnitte (einschließlich sowohl Schienbein als auch Oberschenkel) wurden zur Sichtbarmachung der zellulären und Gewebereaktion auf die Frakturheilung mit und ohne Behandlung verwendet. Sirius-Rot-eingefärbte Schnitte wurden verwendet, um die Merkmale der Kallusstruktur darzustellen und um zwischen Geflechtknochen und Lamellenknochen an der Frakturstelle zu unterscheiden. Die folgenden Messungen wurden durchgeführt: (1) Frakturspalt – gemessen als der kürzeste Abstand zwischen den Rindenknochenenden in der Fraktur, (2) Kalluslänge und Kallusdurchmesser, (3) Gesamtknochenvolumenfläche von Kallus, (4) Knochengewebe pro Gewebefläche innerhalb der Kallusfläche, (5) Fasergewebe in dem Kallus, (6) Knorpelgewebefläche in dem Kallus.

[0214] Biomechanische Analyse: Die Verfahren zur biomechanischen Analyse sind zuvor von Bak und Andreassen veröffentlicht worden (The Effects of Aging on Fracture Healing in Rats. Calcif Tissue Int 45: 292 – 297, 1989). Kurz, Röntgenaufnahmen von allen Frakturen wurden vor dem biomechanischen Test aufgenommen. Die mechanischen Eigenschaften der heilenden Frakturen wurden durch destruktive Drei- oder Vierpunktbeugungs-Verfahrensweisen analysiert. Maximale Last, Steifigkeit, Energie bei maximaler Last, Ablenkung bei maximaler Last und maximale Spannung wurden bestimmt.

ASSAY FÜR DIE WIRKUNGEN AUF DIE FRAKTURHEILUNG NACH DER LOKALEN VERABREICHUNG

[0215] Frakturtechnik: weibliche oder männliche Beagle-Hunde im Alter von ungefähr 2 Jahren wurden in dieser Studie verwendet. Transverse Radialfrakturen wurden durch langsame kontinuierliche Belastung; in der Dreipunktbeugung erzeugt, wie von Lenehan et al. beschrieben (Lenehan, T. M.; Baffigand, M.; Nunamaker, D.M.; Wood, F.E.: Effects of EHDP on Fracture Healing in Dogs. J Orthop Res 3: 499 – 507; 1985). Der Draht wurde durch die Frakturstelle gezogen, um die vollständige anatomische Disruption des Knochens sicherzustellen. Danach wurde die lokale Abgabe von Prostaglandinagonisten an die Frakturstelle durch langsame Freisetzung der Verbindung, die durch Pellets mit langsamer Freisetzung oder Alzet-Minipumpen für 10, 15 oder 20 Wochen verabreicht wurde, erreicht.

[0216] Histologische Analyse: Die Verfahren zur histologischen Analyse eines gebrochenen Knochens sind zuvor von Peter et al. veröffentlicht worden (Peter, C.P.; Cook, W.O.; Nunamaker, DM; Provost, M. 1.; Sedor, J.G.; Rodan, G.A. Effects of alendronate on fracture healing and bone remodeling in dogs. J. Orthop. Res. 14: 74 – 70, 1996) und Mosekilde und Bak (The Effects of Growth Hormone on fracture Healing in Rats: A Histological Description. Bone, 14: 19 – 27, 1993). Kurz, die Frakturseite wurde 3 cm zu jeder Seite der Frakturlinie gesägt, nicht-entkalkt in Methylmethacrylat eingebettet und Frontalschnitte auf einem Reichert-Jung Polycut-Mikrotom 8 µm dick geschnitten. Masson-Trichrome-eingefärbte Stirnmittenschnitte (einschließlich sowohl Schienbein als auch Oberschenkel) wurden zur Sichtbarmachung der zellulären und Gewebereaktion auf die

Frakturheilung mit und ohne Behandlung verwendet. Sirius-Rot-eingefärbte Schnitte wurden verwendet, um die Merkmale der Kallusstruktur darzustellen und um zwischen Geflechtknochen und Lamellenknochen an der Frakturstelle zu unterscheiden. Die folgenden Messungen wurden durchgeführt: (1) Frakturspalt – gemessen als der kürzeste Abstand zwischen den Rindenknochenenden in der Fraktur, (2) Kalluslänge und Kallusdurchmesser, (3) Gesamtknochenvolumenfläche von Kallus, (4) Knochengewebe pro Gewebefläche innerhalb der Kallusfläche, (5) Fasergewebe in dem Kallus, (6) Knorpelgewebefläche in dem Kallus.

[0217] Biomechanische Analyse: Die Verfahren zur biomechanischen Analyse sind zuvor von Bak und Andreassen veröffentlicht worden (The Effects of Aging on Fracture Healing in Rats. *Calcif Tissue Int* 45: 292 – 297, 1989) und Peter et al. (Peter, C.P.; Cook, W.O.; Nunamaker, D.M.; Provost, M.T.; Seedor, J.G.; Rodan, G.A. Effects of Alendronate On Fracture Healing And Bone Remodeling In Dogs. *J. Orthop. Res.* 14: 74 – 70, 1996). Kurz, Röntgenaufnahmen von allen Frakturen wurden vor dem biomechanischen Test aufgenommen. Die mechanischen Eigenschaften der heilenden Frakturen wurden durch destruktive Drei- oder Vierpunktbeugungs-Verfahrensweisen analysiert. Maximale Last, Steifigkeit, Energie bei maximaler Last, Ablenkung bei maximaler Last und maximale Spannung wurden bestimmt.

ÖSTROGENAGONIST/-ANTAGONIST-PROTOKOLL

[0218] Östrogenagonisten/-antagonisten sind eine Klasse von Verbindungen, die den Knochenumsatz inhibieren und Östrogenmangel-induzierten Knochenverlust verhindert. Das Knochenverlustmodell von Ratten mit entfernten Eierstöcken ist weitgehend als ein Modell des Postmenopausen-Knochenverlusts verwendet worden. Unter Verwendung dieses Modells kann man die Wirksamkeit der Östrogenagonist/-antagonist-Verbindungen bei der Vorbeugung von Knochenverlust und Inhibierung von Knochenresorption testen.

[0219] Weibliche Sprague-Dawley-Ratten (Charles River, Wilmington, MA) in unterschiedlichen Altersstufen (wie 5 Monate) wurden in diesen Studien verwendet. Die Ratten wurden einzeln in Käfigen von 20 cm × 32 cm × 20 cm während des experimentellen Zeitraums gehalten. Alle Ratten hatten freien Zugang zu Wasser und pelletisiertem kommerziellem Futter (Agway ProLab 3000, Agway County Food, Inc., Syracuse, NY), enthaltend 0,97 % Calcium, 0,85 % Phosphor und 1,05 I.E./g Vit. D₃.

[0220] Eine Gruppe von Ratten (8 bis 10) wurden scheinoperiert und p. o. mit Vehikel behandelt (10 % Ethanol und 90 % Kochsalzlösung, 1 ml/Tag), während den übrigen Ratten bilateral die Eierstöcke entfernt wurden (OVX) und mit entweder Vehikel (p. o.), 17β-Östradiol (Sigma, E8876, E2, 30 µg/kg, tägliche subkutane Injektion) oder Östrogenagonisten/-antagonisten (wie Droloxifen bei 5, 10 oder 20 mg/kg, täglich p. o.) für einen bestimmten Zeitraum (wie 4 Wochen) behandelt wurden. Alle Ratten erhielten subkutane Injektionen von 10 mg/kg Calcein (Fluorchromknochenmarker) 12 und 2 Tage vor der Tötung, um die dynamischen Veränderungen im Knochengewebe zu untersuchen. Nach 4 Wochen Behandlung wurden die Ratten getötet und eine Autopsie vorgenommen. Die folgenden Endpunkte wurden bestimmt:

Körpergewichtszunahme: Körpergewicht bei Autopsie minus Körpergewicht bei chirurgischem Eingriff.

Gebärmuttergewicht und Histologie: Die Gebärmutter wurde aus jeder Ratte während der Autopsie entfernt und direkt gewogen. Danach wurde die Gebärmutter hinsichtlich der histologischen Messungen verarbeitet, wie Gebärmutterquerschnittsgewebefläche, Stromadicke und Luminalepitheldicke.

Gesamtserumcholesterin: Blut wurde durch Herzpunktion erhalten und konnte bei 4 °C gerinnen, und wurde dann bei 2.000 g für 10 min zentrifugiert. Serumproben wurden hinsichtlich Gesamtserumcholesterin unter Verwendung eines Hochleistungs-Cholesterinkalorimetrieassays analysiert (Boehringer Mannheim Biochemicals, Indianapolis, IN).

Oberschenkelknochenmineralmessungen: Der rechte Oberschenkel von jeder Ratte wurde durch Autopsie entfernt und unter Verwendung von Zwei-Spektren-Röntgen-Absorptiometrie gescannt (DEXA, QDR 1000/W, Hologic Inc., Waltham, MA), ausgestattet mit „Regional High Resolution Scan“-Software (Hologic Inc., Waltham, MA). Die Abtastfeldgröße betrug 5,08 × 1,902 cm, die Auflösung betrug 0,0254 × 0,0127 cm und Abtastgeschwindigkeit betrug 7,25 mm/Sekunde. Die Oberschenkelsscannbilder wurden analysiert und Knochenfläche, Knochenmineralgehalt (BMC) und Knochenmineraldichte (BMD) der gesamten Oberschenkel (WF), distale Oberschenkelmetaphysen (DFM), Oberschenkelchaft (FS) und proximale Oberschenkel (PF) wurden bestimmt.

Proximale Schienbeinmetaphysen-Knochenschwammsubstanz-Histomorphometrieanalysen:

[0221] Das rechte Schienbein wurde bei der Autopsie entfernt, vom Muskel disseziert und in drei Teile geschnitten. Das proximale Schienbein wurde in 70 % Ethanol fixiert, in abgestuften Konzentrationen von Ethanol dehydratisiert, in Aceton entfettet, dann in Methylmethacrylat eingebettet (Eastman Organic Chemicals, Ro-

chester, NY). Die Frontalschnitte der proximalen Schienbeinmetaphysen bei Dicken von 4 und 10 µm wurden unter Verwendung von Reichert-Jung Polycut S-Mikrotom geschnitten. Ein Schnitt von 4 µm und ein Schnitt von 10 µm aus jeder Ratte wurden für Knochenschwammsubstanz-Histomorphometrie verwendet. Die 4 µm Schnitte wurden mit modifizierter Masson's Trichrome-Farbe eingefärbt, während die 10 µm Schnitte ungefärbt blieben.

[0222] Ein Bioquant-OS/2-Histomorphometriesystem (R & M biometrics, Inc., Nashville, TN) wurde für die statischen und dynamischen Histomorphometriemessungen der sekundären Knochenschwammsubstanz der proximalen Schienbeinmetaphysen zwischen 1,2 und 3,6 mm distal zu der Wachstumsplatten-Epiphysenverbindung verwendet. Die ersten 1,2 mm der Schienbeinmetaphysenregion wurden weggelassen, um die Messungen auf die sekundäre Knochenschwammsubstanz zu beschränken. Die 4-µm-Schnitte wurden verwendet, um Indizes zu bestimmen, die mit dem Knochenvolumen, der Knochenstruktur und Knochenresorption verbunden sind, während die 10-µm-Schnitte verwendet wurden, um die Indizes zu bestimmen, die mit Knochenbildung und Knochenumsatz verbunden sind.

I) Messungen und Berechnungen, die mit Trabekelknochenvolumen und -struktur verbunden sind:

1. Gesamte Metaphysenfläche (TV, mm²): Metaphysenfläche zwischen 1,2 und 3,6 mm distal zu der Wachstumsplatten-Epiphysenverbindung.
2. Trabekelknochenfläche (BV, mm²): Gesamtfläche von Trabekeln innerhalb TV.
3. Trabekelknochenperimeter (BS, mm): die Länge des gesamten Perimeters von Trabekeln.
4. Trabekelknochenvolumen (BV/TV, %): $BV/TV \times 100$.
5. Trabekelknochenzahl (TBN, #/mm): $1,199/2 \times BS/TV$.
6. Trabekelknochendicke (TBT, µm): $(2000/1,199) \times (BV/BS)$.
7. Trabekelknochenseparation (TBS, µm): $(2000 \times 1,199) \times (TV - BV)$.

II) Messungen und Berechnungen, die mit der Knochenresorption verbunden sind:

1. Osteoklastenzahl (OCH₂ #): Gesamtzahl an Osteoklasten innerhalb der gesamten Metaphysenfläche.
2. Osteoklastenperimeter (OCP, mm): Länge an Trabekelperimeter, abgedeckt durch Osteoklasten.
3. Osteoklastenzahl/mm (OCN/mm, #/mm): OCN/BS .
4. Prozentualer Osteoklastenperimeter (% OCP, %): $OCP/BS \times 100$.

III) Messungen und Berechnungen, die mit Knochenbildung und -umsatz verbunden sind

1. Einzel-Calcein-markierter Perimeter (SLS, mm): Gesamtlänge an Trabekelperimeter, markiert mit einer Calceinmarkierung.
2. Doppel-Calcein-markierter Perimeter (DLS, mm): Gesamtlänge an Trabekelperimeter, markiert mit zwei Calceinmarkierungen.
3. Inter-markierte Breite (ILW, µm): Durchschnittsabstand zwischen zwei Calceinmarkierungen.
4. Prozentualer mineralisierender Perimeter (PMS, %): $(SLS/2 + DLS)/BS \times 100$.
5. Mineralappositionsrate (MAR, µm/Tag): $ILW/Markierungsintervall$.
6. Knochenbildungsrate/Oberfläche ref. (BFR/BS, µm²/d/µm): $(SLS/2 + DLS) \times MAR/BS$.
7. Knochenumsatzrate (BTR, %/y): $(SLS/2 + DLS) \times MAR/BV \times 100$.

Statistiken

[0223] Statistiken wurden unter Verwendung von StatView 4.0 Paketen berechnet (Abacus Concepts, Inc., Berkeley, CA). Die Analyse des Varianz-(ANOVA)-Tests, gefolgt von Fisher's PLSD, wurde verwendet, um die Unterschiede zwischen den Gruppen zu vergleichen.

PROTOKOLL DER KOMBINATIONS- UND SEQUENTIELLEN BEHANDLUNG

[0224] Die folgenden Protokolle können natürlich durch den Fachmann variiert werden. Beispielsweise können unversehrte männliche oder weibliche Ratten, männlichen (Orchidektomie) oder weiblichen (Ovariektomie) Ratten mit Sexualhormonmangel verwendet werden. Außerdem können männliche oder weibliche Ratten in unterschiedlichen Altersstufen (wie 12 Monate) in den Studien verwendet werden. Die Ratten können entweder unversehrt oder kastriert sein (Hoden entfernt oder Eierstöcke entfernt), und es wurden ihnen Anabolika verabreicht, wie die erfindungsgemäßen Verbindungen in unterschiedlichen Dosierungen (wie 1, 3 oder 6 mg/kg/Tag) für einen bestimmten Zeitraum (wie zwei Wochen bis zwei Monate), und gefolgt von der Verabrei-

chung eines Antiresorptivums, wie Droloxifen, bei unterschiedlichen Dosierungen (wie 1, 5, 10 mg/kg/Tag) für einen bestimmten Zeitraum (wie zwei Wochen bis zwei Monate) oder eine Kombinationsbehandlung mit sowohl Anabolikum als auch Antiresorptivum bei unterschiedlichen Dosierungen für einen bestimmten Zeitraum (wie zwei Wochen bis zwei Monate). Bei den kastrierten Ratten konnte mit der Behandlung am nächsten Tag nach dem chirurgischen Eingriff (für den Zweck der Vorbeugung von Knochenverlust) oder zum Zeitpunkt als der Knochenverlust bereit auftrat (zum Zweck der Wiederherstellung der Knochenmasse) begonnen werden.

[0225] Die Ratten wurden unter Ketaminanästhesie getötet. Die folgenden Endpunkte wurden bestimmt: Oberschenkelknochenmineralmessungen: Der rechte Oberschenkelknochen von jeder Ratte wurde bei der Autopsie entfernt und unter Verwendung von Zwei-Spektren-Röntgen-Absorptiometrie gescannt (DXA, QDR 1000/W, Hologic Inc., Waltham, MA), ausgestattet mit „Regional High Resolution Scan“-Software (Hologic Inc., Waltham, MA). Die Abtastfeldgröße betrug $5,08 \times 1,902$ cm, die Auflösung betrug $0,0254 \times 0,0127$ cm und die Abtastgeschwindigkeit betrug 7,25 mm/Sekunde. Die Oberschenkelscannbilder wurden analysiert und Knochenfläche, Knochenmineralgehalt (BMC) und Knochenmineraldichte (BMD) der gesamten Oberschenkel (WF), distale Oberschenkelmetaphysen (DFM), Oberschenkelschaft (FS) und proximale Oberschenkel (PF) wurden bestimmt.

Lendenwirbelknochenmineralmessungen: Zwei-Spektren-Röntgen-Absorptiometrie (QDR 1000/W, Hologic, Inc., Waltham, MA), ausgestattet mit „Regional High Resolution Scan“-Software (Hologic Inc., Waltham, MA), wurde verwendet, um die Knochenfläche, Knochenmineralgehalt (BMC) und Knochenmineraldichte (BMD) des gesamten Lendenrückgrats und jeden der sechs Lendenwirbel (LV1 – 6) in den anästhetisierten Ratten zu bestimmen. Die Ratten wurden durch Injektion (i. p.) von 1 ml/kg eines Gemisches aus Ketamin/Rompun (Verhältnis von 4 zu 3) anästhesiert und dann auf die Rattenplattform gegeben. Die Abtastfeldgröße betrug $6 \times 1,9$ cm, die Auflösung betrug $0,0254 \times 0,0127$ cm und Abtastgeschwindigkeit betrug 7,25 mm/Sekunde. Das gesamte Lendenrückgratscannbild wurde erhalten und analysiert. Knochenfläche (BA) und Knochenmineralgehalt (BMC) wurden bestimmt, und die Knochenmineraldichte wurde berechnet (MBC geteilt durch BA) für das gesamte Lendenrückgrat und jeden der sechs Lendenwirbel (LV1 – 6).

Proximale Schienbeinmetaphysen-Knochenschwammsubstanz-Histomorphometrieanalysen:

[0226] Das rechte Schienbein wurde bei der Autopsie entfernt, vom Muskel disseziert und in drei Teile geschnitten. Das proximale Schienbein wurde in 70 % Ethanol fixiert, in abgestuften Konzentrationen von Ethanol dehydratisiert, in Aceton entfettet, dann in Methylmethacrylat eingebettet (Eastman Organic Chemicals, Rochester, NY). Die Frontalschnitte der proximalen Schienbeinmetaphysen bei Dicken von 4 und 10 μ m wurden unter Verwendung von Reichert-Jung Polycut S-Mikrotom geschnitten. Ein Schnitt von 4 μ m und ein Schnitt von 10 μ m aus jeder Ratte wurden für Knochenschwammsubstanz-Histomorphometrie verwendet. Die 4 μ m Schnitte wurden mit modifizierter Masson's Trichrome-Farbe eingefärbt, während die 10 μ m Schnitte ungefärbt blieben.

[0227] Ein Bioquant-OS/2-Histomorphometriesystem (R & M biometrics, Inc., Nashville, TN) wurde für die statischen und dynamischen Histomorphometriemessungen der sekundären Knochenschwammsubstanz der proximalen Schienbeinmetaphysen zwischen 1,2 und 3,6 mm distal zu der Wachstumsplatten-Epiphysenverbindung verwendet. Die ersten 1,2 mm der Schienbeinmetaphysenregion mußten weggelassen werden, um die Messungen auf die sekundäre Knochenschwammsubstanz zu beschränken. Die 4- μ m-Schnitte wurden verwendet, um Indizes zu bestimmen, die mit dem Knochenvolumen, der Knochenstruktur und Knochenresorption verbunden sind, während die 10- μ m-Schnitte verwendet wurden, um die Indizes zu bestimmen, die mit Knochenbildung und Knochenumsatz verbunden sind.

I) Messungen und Berechnungen, die mit Trabekelknochenvolumen und -struktur verbunden sind:

1. Gesamte Metaphysenfläche (TV, mm²): Metaphysenfläche zwischen 1,2 und 3,6 mm distal zu der Wachstumsplatten-Epiphysenverbindung.
2. Trabekelknochenfläche (BV, mm²): Gesamtfläche von Trabekeln innerhalb TV.
3. Trabekelknochenperimeter (BS, mm): die Länge des gesamten Perimeters von Trabekeln.
4. Trabekelknochenvolumen (BV/TV, %): $BV/TV \times 100$.
5. Trabekelknochenzahl (TBN, #/mm): $1,199/2 \times BS/TV$.
6. Trabekelknochendicke (TBT, μ m): $(2000/1,199) \times (BV/BS)$.
7. Trabekelknochenseparation (TBS, μ m): $(2000 \times 1,199) \times (TV - BV)$.

II) Messungen und Berechnungen, die mit der Knochenresorption verbunden sind:

1. Osteoklastenzahl (OCN, #): Gesamtzahl an Osteoklasten innerhalb der gesamten Metaphysenfläche.
2. Osteoklastenperimeter (OCP, mm): Länge an Trabekelperimeter, abgedeckt durch Osteoklasten.
3. Osteoklastenzahl/mm (OCN/mm, #/mm): OCN/BS.
4. Prozentualer Osteoklastenperimeter (% OCP, %): $OCP/BS \times 100$.

III) Messungen und Berechnungen, die mit Knochenbildung und -umsatz verbunden sind;

1. Einzel-Calcein-markierter Perimeter (SLS, mm): Gesamtlänge an Trabekelperimeter, markiert mit einer Calceinmarkierung.
2. Doppel-Calcein-markierter Perimeter (DLS, mm): Gesamtlänge an Trabekelperimeter, markiert mit zwei Calceinmarkierungen.
3. unter-markierte Breite (ILW, μm): Durchschnittsabstand zwischen zwei Calceinmarkierungen.
4. Prozenutaler mineralisierender Perimeter (PMS, %): $(SLS/2 + DLS)/BS \times 100$.
5. Mineralappositionsrate (MAR, $\mu\text{m}/\text{Tag}$): $ILW/\text{Markierungsintervall}$.
6. Knochenbildungsrate/Oberfläche ref. (BFR/BS, $\mu\text{m}^2/\text{d}/\mu\text{m}$): $(SLS/2 + DLS) \times MAR/BS$.
7. Knochenumsatzrate (BTR, %/y): $(SLS/2 + DLS) \times MAR / BV \times 100$.

Statistiken

[0228] Statistiken wurden unter Verwendung von StatView 4.0 Paketen berechnet (Abacus Concepts, Inc., Berkeley, CA). Die Analyse des Varianz-(ANOVA)-Tests, gefolgt von Fisher's PLSD, wurde verwendet, um die Unterschiede zwischen den Gruppen zu vergleichen.

[0229] Verwendung eines Prostaglandinrezeptoragonisten bei der Nierenregenerierung.

[0230] Die Rolle eines Prostaglandinagonisten bei der Nierenregenerierung wurde durch die Fähigkeit von PGE₂ oder einem Prostaglandinagonisten, die Expression von Bone Morphogenetic Protein 7 (BMP-7) in Wildtyp-293S-Zellen und in 293S-Zellen, transfektiert mit dem EP₂-Rezeptor, zu induzieren, untersucht.

[0231] Verfahren: 293S- und EP₂ 293S-Zellen wuchsen in Dulbecco's modifiziertem Eagle-Medium (DMEM, Gibco, BRL; Gaithersburg, MD). Einen Tag vor der Behandlung mit PGE₂ oder einem Prostaglandinagonisten wurden die Zellen bei einer Dichte von $1,5 \times 10^6$ Zellen/10 cm Schale in einer Plattenkultur angelegt. Am nächsten Tag wurde die Zellmonoschicht einmal mit OptiMEM (Gibco, BRL) gewaschen, gefolgt von der Zugabe von 10 ml OptiMEM/Schale in Gegenwart und Abwesenheit von Vehikel (DMSO), PGE₂ (10^{-6}M) oder Prostaglandinagonist (10^{-6}M). Die Zellen wurden geerntet und RNA bei 8, 16 und 24 Stunden extrahiert. Die Northern-Blot-Analyse des Gesamten (20 mg/Spur) wurde durch Sondieren der Blots mit ³²P-markierter BMP-7-Sonde durchgeführt. Die Blots wurden für RNA-Ladung durch Hybridisierung mit ³²P-markierter 18s ribosomaler RNA-Sonde normalisiert. Es wurde beobachtet, daß sowohl PGE₂ als auch der Prostaglandinagonist in einer zeitabhängigen Weise die Expression von BMP-7 in den EP₂-293S-Zellen, aber nicht in der Stammzelllinie induziert. Vorausgesetzt die bekannte Rolle von BMP-7 bei der Nierenregenerierung und die Fähigkeit eines Prostaglandinagonisten, die BMP-7-Expression in 293S-Nierenzellen in einer zeit- und rezeptorspezifischen Weise zu induzieren, gibt eine Rolle für einen Prostaglandinagonisten bei der Nierenregenerierung an.

[0232] Die Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch jedes Verfahren erfolgen, welches eine erfindungsgemäße Verbindung systemisch und/oder lokal abgibt (beispielsweise an der Stelle der Knochenfraktur, Osteotomie oder Orthopädiechirurgie). Diese Verfahren umfassen orale Wege, parenterale, intraduodenale Wege usw. Im allgemeinen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen oral verabreicht, aber die parenterale Verabreichung (beispielsweise intravenös, intramuskulär, subkutan oder intramedullär) kann genutzt werden, beispielsweise wo die orale Verabreichung für den Target unzureichend ist oder wo der Patient das Arzneimittel nicht mit der Nahrung aufnehmen kann.

[0233] Die Verbindungen werden für die Behandlung und Beschleunigung der Heilung von Knochenfrakturen und Osteotomien durch die lokale Anwendung (beispielsweise an den Stellen der Knochenfrakturen oder Osteotomien) der erfindungsgemäßen Verbindungen oder Zusammensetzungen davon verwendet. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden an den Stellen der Knochenfrakturen oder Osteotomien angewendet, beispielsweise entweder durch Injektion der Verbindung in einem geeigneten Lösungsmittel (beispielsweise einem öligen Lösungsmittel, wie Arachisöl) auf die Knorpelgewebewachstumsplatte oder in Fällen von offener

Chirurgie durch lokale Auftragung darauf von diesen Verbindungen in einem geeigneten Träger, wie Knochenwachs, demineralisiertem Knochenpulver, polymeren Knochenzementen, Knochendichtungsmittel usw. Alternativ kann die lokale Auftragung durch Auftragen einer Lösung oder Dispersion der Verbindung in einem geeigneten Träger auf die Oberfläche von oder Einführen in feste oder halbfeste Implantate erreicht werden, die konventionell in der Orthopädiechirurgie verwendet werden, wie Dacron-Netz, Goretex®, Gelschaum und Kielknochen oder Prothesen.

[0234] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können ebenso lokal auf die Stelle der Fraktur oder Osteotomie in einem geeigneten Träger in Kombination mit einem oder mehreren der oben beschriebenen Anabolika oder Knochenantiresorptiva aufgetragen werden.

[0235] Die zwei unterschiedlichen erfindungsgemäßen Verbindungen können gleichzeitig oder nacheinander in jeder Reihenfolge co-verabreicht werden, oder eine einzelne pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung der Formel I, wie oben beschrieben, und eine zweite Verbindung, wie oben beschrieben, in einem pharmazeutisch akzeptablen Träger kann verabreicht werden.

[0236] Beispielsweise kann das Knochenanabolikum allein oder in Kombination mit einem Antiresorptivum für eine Woche bis drei Jahre verwendet werden, gefolgt von einem Antiresorptivum allein für drei Monate bis drei Jahre, mit optionaler Wiederholung des vollständigen Behandlungskreislaufs. Alternativ kann beispielsweise das Knochenanabolikum allein oder in Kombination mit einem Antiresorptivum für drei Monate bis drei Jahre verwendet werden, gefolgt von einem Antiresorptivum allein für den Rest des Lebens des Patienten. Beispielsweise kann in einer bevorzugten Verabreichungsweise eine Verbindung der Formel I, wie oben beschrieben, einmal täglich verabreicht werden, und eine zweite Verbindung, wie oben beschrieben (beispielsweise Östrogenagonist/-antagonist), kann täglich in Einzel- oder Mehrfachdosierungen verabreicht werden. Alternativ können beispielsweise in einer anderen bevorzugten Verabreichungsweise die zwei Verbindungen nacheinander verabreicht werden, wobei die Verbindung der Formel I, wie oben beschrieben, einmal täglich für einen Zeitraum verabreicht werden kann, der ausreichend ist, die Knochenmasse auf ein Niveau zu verstärken, das über dem Knochenfrakturschwellenwert liegt (World Health Organization Study „Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis (1994). Report of a World Health Organization Study Group. World Health Organization Technical Series 843“), gefolgt von der Verabreichung einer zweiten Verbindung, wie oben beschrieben (beispielsweise Östrogenagonist/-antagonist), täglich in Einzel- oder Mehrfachdosierungen. Es ist bevorzugt, daß die erste Verbindung, wie oben beschrieben, einmal täglich in einer schnellen Abgabeform verabreicht wird, wie orale Abgabe (beispielsweise Abgabeform mit nachhaltiger Freisetzung wird bevorzugt vermieden).

[0237] Bei jedem Vorgang wird die Menge und das Timing der verabreichten Verbindungen natürlich von dem zu behandelnden Patienten, von der Schwere der Krankheit, von der Verabreichungsweise und von dem Urteilsvermögen des behandelnden Arztes abhängen. Daher sind die nachstehend angegebenen Dosierungen aufgrund der Schwankungen von Patient zu Patient eine Richtlinie, und der Arzt kann Dosierungen des Arzneimittels titrieren, um die Behandlung zu erreichen (beispielsweise Knochenmassenverstärkung), die der Arzt für den Patienten als angebracht empfindet. Angesichts des gewünschten Behandlungsgrades muß der Arzt eine Vielzahl von Faktoren ausgleichen, wie Knochenmassenausgangsniveau, Alter des Patienten, Gegenwart von bereits bestehender Krankheit sowie Gegenwart von anderen Krankheiten (beispielsweise Herz-Gefäß-Krankheit).

[0238] Im allgemeinen wird eine Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung verwendet, die ausreichend ist, um die Knochenmasse auf ein Niveau zu verstärken, das über dem Knochenfrakturschwellenwert liegt (ausführlicher in World Health Organization Study, die hierin zuvor zitiert wird).

[0239] Im allgemeinen liegt eine wirksame Dosierung für die oben beschriebenen Anabolika in dem Bereich von 0,001 bis 100 mg/kg/Tag, bevorzugt 0,01 bis 50 mg/kg/Tag.

[0240] Die folgenden Absätze stellen bevorzugte Dosierungsbereiche für verschiedene Antiresorptiva dar.

[0241] Die Menge an Antiresorptivum, die verwendet werden soll, wird durch seine Aktivität als ein Knochenverlustinhibitor bestimmt. Diese Aktivität wird mittels einer einzelnen Pharmakokinetik der Verbindung und seine minimale/maximale wirksame Dosierung bei der Inhibierung des Knochenverlusts unter Verwendung eines Protokolls, wie oben beschrieben, bestimmt (beispielsweise ÖSTROGENAGONIST/-ANTAGONIST-PROTOKOLL).

- [0242]** Im allgemeinen beträgt eine wirksame Dosierung für ein Antiresorptivum etwa 0,001 mg/kg/Tag bis etwa 20 mg/kg/Tag.
- [0243]** Im allgemeinen beträgt eine wirksame Dosierung für Progestine etwa 0,1 bis 10 mg pro Tag; die bevorzugte Dosis beträgt etwa 0,25 bis 5 mg pro Tag.
- [0244]** Im allgemeinen wird eine wirksame Dosierung für Polyphosphonate durch ihre Wirksamkeit als ein Knochenresorptionsinhibitor gemäß Standardassays bestimmt.
- [0245]** Bereiche für die tägliche Verabreichung von einigen Polyphosphonaten betragen etwa 0,001 mg/kg/Tag bis etwa 20 mg/kg/Tag.
- [0246]** Im allgemeinen liegt eine wirksame Dosierung für die Behandlung dieser Erfindung, beispielsweise die Knochenresorptionsbehandlung dieser Erfindung für die Östrogenagonisten/-antagonisten dieser Erfindung in dem Bereich von 0,01 bis 200 mg/kg/Tag, bevorzugt 0,5 bis 100 mg/kg/Tag.
- [0247]** Insbesondere liegt eine wirksame Dosierung für Droloxifen in dem Bereich von 0,1 bis 40 mg/kg/Tag, bevorzugt 0,1 bis 5 mg/kg/Tag.
- [0248]** Insbesondere liegt eine wirksame Dosierung für Raloxifen in dem Bereich von 0,1 bis 100 mg/kg/Tag, bevorzugt 0,1 bis 10 mg/kg/Tag.
- [0249]** Insbesondere liegt eine wirksame Dosierung für Tamoxifen in dem Bereich von 0,1 bis 100 mg/kg/Tag, bevorzugt 0,1 bis 5 mg/kg/Tag.
- [0250]** Insbesondere liegt eine wirksame Dosierung für
 cis-6-(4-Fluor-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ol;
 (-)-cis-6-Phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ol;
 cis-6-Phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ol;
 cis-1-[6'-Pyrrolidinoethoxy-3'-pyridyl]-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrohaphthalin;
 1-(4'-Pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-(4''-fluorphenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;
 cis-6-(4-Hydroxyphenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ol oder
 1-(4'-Pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin
 in dem Bereich von 0,0001 bis 100 mg/kg/Tag, bevorzugt 0,001 bis 10 mg/kg/Tag.
- [0251]** Insbesondere liegt eine wirksame Dosierung für 4-Hydroxy-tamoxifen in dem Bereich von 0,0001 bis 100 mg/kg/Tag, bevorzugt 0,001 bis 10 mg/kg/Tag.
- [0252]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden im allgemeinen in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung verabreicht, umfassend mindestens eine der Verbindungen dieser Erfindung zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Vehikel oder Verdünnungsmittel. Daher können die erfindungsgemäßen Verbindungen einzeln oder zusammen mit jeder konventionellen oralen, parenteralen, rektalen oder transdermalen Dosierungsform verabreicht werden.
- [0253]** Zur oralen Verabreichung kann eine pharmazeutische Zusammensetzung die Form von Lösungen, Suspensionen, Tabletten, Pillen, Kapseln, Pulvern und dergleichen annehmen. Tabletten, enthaltend verschiedene Trägerstoffe, wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Calciumphosphat, werden zusammen mit verschiedenen Lösungsvermittlern, wie Stärke und bevorzugt Kartoffel- oder Tapiokastärke, und bestimmten Komplexsilikaten, zusammen mit Bindemitteln, wie Polyvinylpyrrolidon, Saccharose, Gelatine und Akazie, eingesetzt. Außerdem sind Schmiermittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talk, oftmals für die Tabletierzwecke sehr nützlich. Feste Zusammensetzungen von ähnlichem Typ werden ebenso als Füllstoffe in weichen und harten gefüllten Gelatine kapseln eingesetzt; bevorzugte Materialien in diesem Zusammenhang umfassen ebenso Laktose oder Milchzucker sowie Polyethylenglykole mit hohem Molekulargewicht. Wenn wässrige Suspensionen und/oder Elixiere zur oralen Verabreichung gewünscht sind, können die erfindungsgemäßen Verbindungen mit verschiedenen Süßungsmitteln, Aromastoffen, Farbmitteln, Emulgatoren und/oder Suspendiermitteln sowie Verdünnungsmitteln, wie Wasser, Ethanol, Propylenglykol, Glycerin und verschiedenen ähnlichen Kombinationen davon kombiniert werden.
- [0254]** Für die Zwecke der parenteralen Verabreichung können Lösungen in Sesam- oder Erdnußöl oder in wässrigem Propylenglykol eingesetzt werden, sowie sterile wässrige Lösungen der entsprechenden was-

serlöslichen Salze. Diese wässrigen Lösungen können geeigneterweise gepuffert sein, wenn notwendig, und das flüssige Verdünnungsmittel wird zunächst mit ausreichend Salzlösung oder Glukose isotonisch gemacht. Diese wässrigen Lösungen sind zu intravenösen, intramuskulären, subkutanen und intraperitonealen Injektionszwecken besonders geeignet. In diesem Zusammenhang sind die eingesetzten sterilen wässrigen Medien alle ohne weiteres durch Standardtechniken, die einem Fachmann allgemein bekannt sind, erhältlich.

[0255] Für die Zwecke der transdermalen (beispielsweise topischen) Verabreichung werden verdünnte sterile, wässrige oder teilweise wässrige Lösungen (normalerweise in etwa 0,1 % bis 5 % Konzentration), andernfalls ähnlich den obigen parenteralen Lösungen, hergestellt.

[0256] Verfahren zur Herstellung verschiedener pharmazeutischer Zusammensetzungen mit einer bestimmten Menge an Wirkstoff sind bekannt oder werden im Lichte dieser Offenbarung dem Fachmann bekannt sein. Für Beispiele von Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen siehe Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15. Auflage (1975).

[0257] Pharmazeutische Zusammensetzungen gemäß der Erfindung können 0,1 % bis 95 % der erfindungsgemäßen Verbindung(en), bevorzugt 1 % bis 70 % enthalten. In jedem Vorgang wird die Zusammensetzung oder Formulierung, die verabreicht werden soll, eine Menge einer Verbindung(en) gemäß der Erfindung in einer Menge enthalten, die wirksam ist, um die Krankheit/den Zustand des zu behandelnden Patienten, beispielsweise eine Knochenstörung, zu behandeln.

[0258] Da die vorliegende Erfindung einen Aspekt aufweist, der sich auf die Verstärkung und Erhaltung der Knochenmasse durch die Behandlung mit einer Kombination aus Wirkstoffen bezieht, die separat verabreicht werden können, bezieht sich die Erfindung ebenso auf das Kombinieren separater pharmazeutischer Zusammensetzungen in Kitform. Der Kit umfaßt zwei separate pharmazeutische Zusammensetzungen: eine Verbindung der Formel I und eine zweite Verbindung, wie oben beschrieben. Der Kit umfaßt Behälter zur Aufnahme der separaten Zusammensetzungen, wie eine geteilte Flasche oder eine geteilte Folienverpackung. Typischerweise umfaßt der Kit Angaben für die Verabreichung der separaten Komponenten. Die Kitform ist besonders vorteilhaft, wenn die separaten Komponenten bevorzugt in unterschiedlichen Dosierungsformen verabreicht werden (beispielsweise oral und parenteral), bei unterschiedlichen Dosierungsintervallen verabreicht werden, oder wenn maßanalytische Bestimmung der einzelnen Komponenten der Kombination durch den behandelnden Arzt gewünscht ist.

[0259] Ein Beispiel eines solchen Kits ist eine sogenannte Blisterpackung. Blisterpackungen sind in der Verpackungsindustrie allgemein bekannt und werden weitgehend für das Verpacken von pharmazeutischen Dosiereinheitenformen verwendet (Tabletten, Kapseln und dergleichen). Blisterpackungen bestehen im allgemeinen aus einer Schicht aus relativ festem Material, abgedeckt mit einer Folie aus einem bevorzugt transparenten Kunststoffmaterial. Während des Verpackungsverfahrens werden Vertiefungen in der Kunststoffolie gebildet. Die Vertiefungen haben die Größe und Form der Tabletten oder Kapseln, die verpackt werden sollen. Als nächstes werden die Tabletten oder Kapseln in die Vertiefungen gelegt und die Schicht aus relativ festem Material wird gegen die Kunststoffolie zur Folie gerichtet verschlossen, die entgegengesetzt zur Richtung liegt, in die die Vertiefungen gebildet wurden. Infolgedessen werden die Tabletten oder Kapseln in die Vertiefungen zwischen der Kunststoffolie und der Schicht eingeschlossen. Bevorzugt ist die Festigkeit der Schicht so, daß die Tabletten oder Kapseln aus der Blisterpackung durch manuell angewandten Druck auf die Vertiefungen entfernt werden können, wodurch eine Öffnung in der Schicht an der Stelle der Vertiefung gebildet wird. Die Tablette oder Kapsel kann dann durch das Öffnen entfernt werden.

[0260] Es kann wünschenswert sein, eine Erinnerungshilfe auf dem Kit bereitzustellen, beispielsweise in Form von Zahlen neben den Tabletten oder Kapseln, wobei die Zahlen mit den Tagen des Regims übereinstimmen, mit dem die so spezifizierten Tabletten oder Kapseln mit der Nahrung aufgenommen werden sollten. Ein anderes Beispiel einer solchen Erinnerungshilfe ist ein Kalender, gedruckt auf eine Karte, beispielsweise folgendermaßen „erste Woche, Montag, Dienstag, ... usw.... zweite Woche, Montag, Dienstag, ...“ usw. Andere Varianten oder Erinnerungshilfen werden ohne weiteres offensichtlich sein. Eine „tägliche Dosis“ kann eine einzelne Tablette oder Kapsel oder mehrere Pillen oder Kapseln, die an einem bestimmten Tag eingenommen werden sollen, sein. Ebenso kann eine tägliche Dosis einer Verbindung der Formel I aus einer Tablette oder Kapsel bestehen, während eine tägliche Dosis der zweiten Verbindung aus mehreren Tabletten oder Kapseln bestehen kann und umgekehrt. Die Erinnerungshilfe sollte dies widerspiegeln.

[0261] In einer anderen speziellen Ausführungsform der Erfindung wird ein Spender bereitgestellt, der so konstruiert ist, die täglichen Dosierungen auf einmal in der Reihenfolge ihrer gedachten Verwendung abzugeben.

Bevorzugt ist der Spender mit einer Erinnerungshilfe ausgestattet, um so die Zusammenarbeit mit dem Regime weiter zu erleichtern. Ein Beispiel einer solchen Erinnerungshilfe ist ein mechanischer Zähler, der die Zahl der täglichen Dosierungen, die abgegeben worden sind, angibt. Ein anderes Beispiel einer solchen Erinnerungshilfe ist ein batteriebetriebener Mikrochipspeicher, der mit einer Flüssigkristallanzeige verbunden ist, oder akustisches Remindersignal, welches das Datum abliest, an der die letzte tägliche Dosis eingenommen worden ist und/oder daran erinnert, wann die nächste Dosis eingenommen werden muß.

[0262] Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden entweder allein oder in Kombination miteinander oder anderen Verbindungen im allgemeinen in einer geeigneten Formulierung verabreicht. Die folgenden Formulierungsbeispiele sind nur illustrativ und sollen den Umfang der vorliegenden Erfindung nicht einschränken.

[0263] In den folgenden Formulierungen bedeutet „Wirkstoff“ eine Verbindung dieser Erfindung.

Formulierung 1: Gelatinekapseln

[0264] Harte Gelatinekapseln wurden unter Verwendung von folgendem hergestellt:

Inhaltsstoff	Menge (mg/Kapsel)
Wirkstoff	0,25 - 100
Stärke, NF	0 - 650
fließfähiges Stärkepulver	0 - 50
Silikonfluid 350 Centistoke	0 - 15

[0265] Eine Tablettenformulierung wurde unter Verwendung der nachstehenden Inhaltsstoffe hergestellt:

Formulierung 2: Tabletten

Inhaltsstoff	Menge (mg/Tablette)
Wirkstoff	0,25 - 100
Cellulose, mikrokristallin	200 - 650
Quarzstaub	10 - 650
Stearatsäure	5 - 15

[0266] Die Komponenten wurden gemischt und unter Bildung von Tabletten gepreßt. Alternativ wurden Tabletten, jeweils enthaltend 0,25 bis 100 mg Wirkstoff, folgendermaßen hergestellt:

Formulierung 3: Tabletten

Inhaltsstoff	Menge (mg/Tabletten)
Wirkstoff	0,25 - 100
Stärke	45
Cellulose, mikrokristallin	35
Polyvinylpyrrolidon (als 10%ige Lösung in Wasser)	4
Natriumcarboxymethylcellulose	4,5
Magnesiumstearat	0,5
Talk	1

[0267] Die Wirkstoffe, Stärke und Cellulose wurden durch ein US-Sieb Nr. 45 Mesh geführt und gründlich gemischt. Die Lösung aus Polyvinylpyrrolidon wurde mit den resultierenden Pulvern gemischt, die dann durch ein US-Sieb Nr. 14 Mesh geführt werden.

[0268] Die so hergestellten Körnchen wurden bei 50 bis 60 °C getrocknet und durch ein US-Sieb Nr. 18 Mesh

geführt. Die Natriumcarboxymethylstärke, Magnesiumstearat und Talk, die zuvor durch ein US-Sieb Nr. 60 geführt wurden, wurden dann zu den Körnchen zugegeben, die nach dem Mischen auf einer Tablettenmaschine gepreßt werden, wodurch Tabletten erhalten wurden.

[0269] Suspensionen, jeweils enthaltend 0,25 bis 100 mg Wirkstoff pro 5 ml Dosis, wurden folgendermaßen hergestellt:

Formulierung 4: Suspensionen

Inhaltsstoff	Menge (mg/5 ml)
Wirkstoff	0,25 - 100 mg
Natriumcarboxymethylcellulose	50 mg
Sirup	1,25 mg
Benzoessäurelösung	0,10 ml
Aroma	q. v.
Farbmittel	q. v.
gereinigtes Wasser auf	5 ml

[0270] Die Wirkstoffe wurden durch ein US-Sieb Nr. 45 Mesh geführt und mit der Natriumcarboxymethylcellulose und dem Sirup gemischt, um eine glatte Paste zu bilden. Die Benzoessäurelösung, Aroma und Farbmittel wurden mit etwas Wasser verdünnt und unter Rühren zugegeben. Ausreichend Wasser wurde dann zugegeben, um das erforderliche Volumen herzustellen. Eine Aerosollösung wurde hergestellt, enthaltend die folgenden Inhaltsstoffe:

Formulierung 5: Aerosol

Inhaltsstoff	Menge (Gew.-%)
Wirkstoff	0,25
Ethanol	25,75
Propellant 22 (Chlordifluormethan)	70,00

[0271] Der Wirkstoff wurde mit Ethanol gemischt und das Gemisch zu einem Teil des Treibmittels (Propellant 22) zugegeben, auf 30 °C abgekühlt und in eine Füllvorrichtung übertragen. Die erforderliche Menge wurde dann in einen Edelstahlbehälter eingespeist und mit dem restlichen Treibmittel verdünnt. Die Ventileinheiten wurden dann an den Behälter angebracht.

[0272] Zäpfchen wurden folgendermaßen hergestellt:

Formulierung 6: Zäpfchen

Inhaltsstoff	Menge (mg/Zäpfchen)
Wirkstoff	250
gesättigte Fettsäureglyceride	2.000

[0273] Der Wirkstoff wurde durch ein US-Sieb Nr. 60 Mesh geführt und in den gesättigten Fettsäureglyceriden suspendiert, die zuvor unter Verwendung minimaler notwendiger Erhitzung geschmolzen wurden. Das Gemisch wurde dann in eine Zäpfchenform von nominaler Kapazität von 2 g gegossen und konnte abkühlen.

[0274] Eine intravenöse Formulierung wurde folgendermaßen hergestellt:

Formulierung 7: Intravenöse Lösung

Inhaltsstoff	Menge
Wirkstoff	20 mg
isotonische Salzlösung	1.000 ml

[0275] Die Lösung aus den obigen Inhaltsstoffen wurde einem Patienten bei einer Rate von etwa 1 ml pro Minute intravenös verabreicht.

[0276] Der obige Wirkstoff kann ebenso eine Kombination aus Mitteln sein.

ALLGEMEINE EXPERIMENTELLE VERFAHREN

[0277] NMR-Spektren wurden auf einem Varian XL-300 (Varian Co., Palo Alto, Kalifornien) Bruker AM-300 Spektrometer bei etwa 23 °C bei 300 MHz für Protonen und 75,4 MHz für Kohlenstoff (Bruker Co., Billerica, Massachusetts) oder einem Varian Unity 400 bei 400 MHz für Protonenkerne aufgezeichnet. Chemische Verschiebungen werden in Teilen pro Million nach tiefen Feldern von Trimethylsilan verschoben ausgedrückt. Die Peakformen werden folgendermaßen angegeben: s, Singulett; d, Dublett; t, Triplett, q, Quartett; m, Multipllett; bs = breites Singulett. Resonanzen, die als austauschbar bezeichnet werden, treten in keinem separaten NMR-Experiment auf, wo die Probe mit mehreren Tröpfchen von D₂O in demselben Lösungsmittel geschüttelt wurde. Massenspektren der chemischen Ionisation bei Atmosphärendruck (APCI) wurden auf einem Fisons Platform II Spektrometer erhalten. Chemische Ionisationsmassenspektren wurden auf einem Hewlett-Packard 5989 Instrument (Hewlett-Packard Co., Palo Alto, Kalifornien) (Ammoniakionisation, PBMS) erhalten. Wo die Intensität von Chlor- oder Brom-enthaltenden Ionen beschrieben wird, wurde das erwartete Intensitätsverhältnis beobachtet (ungefähr 3 : 1 für ³⁵Cl/³⁷Cl-enthaltende Ionen und 1 : 1 für ⁷⁹Br/⁸¹Br-enthaltende Ionen) und die Intensität von nur dem niedrigeren Masseion wird angegeben.

[0278] Die Säulenchromatographie wurde mit entweder Baker Silica Gel (40 µm) (J.T. Baker, Phillipsburg, N.J.) oder Silica Gel 60 (EM Sciences, Gibbstown, N.J.) in Glassäulen unter niedrigem Stickstoffdruck durchgeführt. Ringchromatographie wurde unter Verwendung eines Chromatron (Modell 7924T, Harrison Research) durchgeführt. Wenn nicht anderweitig angegeben, wurden die Reagenzien verwendet, wie aus den kommerziellen Quellen erhalten. Dimethylformamid, 2-Propanol, Tetrahydrofuran und Dichlormethan, verwendet als Reaktionslösungsmittel, waren die wasserfreie Sorte, geliefert von Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wisconsin). Mikroanalysen wurden durch Schwarzkopf Microanalytical Laboratory, Woodside, NY, durchgeführt. Die Ausdrücke „konzentriert“ und „coeingedampft“ beziehen sich auf die Entfernung von Lösungsmittel bei Wasserstrahlpumpendruck auf einem Rotationsverdampfer mit einer Badtemperatur von weniger als 45 °C. Reaktionen, durchgeführt bei „0 bis 20 °C“ oder „0 bis 25 °C“, wurden mit anfänglicher Kühlung des Gefäßes in einem isolierten Eisbad durchgeführt, das sich auf Raumtemperatur über mehrere Stunden erwärmen konnte. Die Abkürzung „min“ und „h“ stehen für „Minuten“ bzw. „Stunden“.

Beispiel 1

7-[(4-Butyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-heptansäure

Schritt A: Alkylierung

Ethyl-7-[(4-butyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-heptanoat

[0279] Eine Lösung aus Ethyl-7-methansulfonyl-amino-heptanoat (250 mg, 1,0 mmol) in DMF (2 ml) wurde tropfenweise zu NaH (48 mg, 1,19 mmol, 60 % in Öl) in DMF bei 0 °C zugegeben. Nach dem Rühren für 45 Minuten bei Raumtemperatur wurde 1-Brommethyl-4-butyl-benzol (271 mg, 1,19 mmol) tropfenweise zugegeben. Die Reaktion wurde für 2 h gerührt und das DMF wurde im Vakuum entfernt. Der Rest wurde mit CH₂Cl₂ verdünnt und die organische Lösung wurde nacheinander mit 1N HCl (1 x), Wasser (2 x) und Salzlösung (1 x) gewaschen. Die organische Lösung wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Produkt wurde via Ringchromatographie (15 % EtOAc/Hexane zu 40 % EtOAc/Hexane) gereinigt, wodurch die Titelverbindung von Schritt A (379 mg) erhalten wurde. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,12 – 7,30 (m, 4H), 4,35 (s, 2H), 4,12 (q, 2H), 3,10 – 3,19 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 2,25 (t, 2H), 1,46 – 1,62 (m, 7H), 1,18 – 1,39 (m, 6H), 0,92 (t, 3H); MS 415 (M+18).

Schritt B: Esterhydrolyse

7-[(4-Butyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-heptansäure.

[0280] Zu einer Lösung aus der Titelverbindung von Schritt A (379 mg, 0,95 mmol) in MeOH (6 ml) wurde NaOH (1,0 ml, 5N) zugegeben. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 24 h gerührt und wurde mit wässriger HCl (1N) angesäuert. Das MeOH wurde im Vakuum entfernt, und der Rest wurde in CH₂Cl₂ gelöst. Die organische Lösung wurde nacheinander mit HCl (1N, 1 x), Wasser (2 x) und Salzlösung (1 x) gewaschen. Die organische Lösung wurde mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Die Reinigung durch Ringchromatographie (CH₂Cl₂ zu 6 % MeOH/CH₂Cl₂) ergab die Titelverbindung (356 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,30 – 7,12 (m, 4H), 4,35 (s, 2H), 3,10 – 3,19 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 2,31 (t, 2H), 1,48 – 1,65 (m, 7H), 1,20 – 1,40 (m, 6H), 0,97 (t, 3H); MS 387 (M+18).

Beispiele 2 – 44

[0281] Die Beispiele 2 bis 44 wurden aus den entsprechenden Ausgangsmaterialien unter Verwendung der Verfahren, die in den Schemen 1 und 2 beschrieben sind, und in analoger Weise zu Beispiel 1 unter Veränderung der Reaktionstemperatur und der Zeit in Schritt A, wie angemerkt, hergestellt.

Beispiel 2

(3-[(4-Butyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-methyl)-phenyl)-essigsäure

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 – 7,14 (m, 5H), 4,32 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 0,93 (t, 3H); MS 388 (M+)

Beispiel 3 (Referenzbeispiel)

7-[2-(3,5-Dichlor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino)-heptansäure

Schritt A: Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,00 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,37 (t, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,39 (m, 4H); MS 412 (M+).

Beispiel 4 (Referenzbeispiel)

4-(2-[3-(3,5-Dichlor-phenyl)-allyl]-methansulfonyl-amino)-ethyl)-benzoesäure

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,39 (d, 1H), 6,08 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,78 (s, 3H).

Beispiel 5

7-[Methansulfonyl-(4-trifluormethyl-benzyl)-amino]-heptansäure

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,16 (t, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,29 (t, 2H), 1,40 – 1,61 (m, 4H), 1,13 – 1,33 (m, 4H).

Beispiel 6 (Referenzbeispiel)

trans-7-[Methansulfonyl-(3-phenyl-allyl)-amino]-heptansäure

Schritt A: Reaktionszeit von 24 h bei 90 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,2 – 7,4 (m, 5H), 6,59 (d, 1H), 6,12 – 6,21 (m, 1H), 4,0 (d, 2H), 3,21 (t, 2H), 2,32 (t, 2H), 1,55 – 1,70 (m, 4H), 1,27 – 1,40 (m, 4H); MS 338,1 (M-1).

Beispiel 7 (Referenzbeispiel)

trans-(4-[[3-(3,5-Dichlor-phenyl)-allyl]-methansulfonyl-amino]-butoxy)-essigsäure

Schritt A: Reaktionszeit von 2 h bei 100 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 6,42 – 6,52 (m, 1H), 6,15 – 6,28 (m, 1H), 3,96 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 1,55 – 1,72 (m, 4H);

MS 411,5 (M+1).

Beispiel 8

7-[[4-(1-Hydroxy-hexyl)-benzyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäure

Schritt A: Reaktionszeit von 24 h bei 90 °C. Smp. 68 – 70 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20 – 7,38 (m, 4H), 4,62 – 4,66 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,10 – 3,18 (m, 2H), 2,94 (s, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,17 – 2,39 (m, 3H), 1,10 – 1,83 (m, 16H), 0,80 – 0,90 (m, 3H).

Beispiel 9 (Referenzbeispiel)

7-[Methansulfonyl-(2'-trifluormethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-amino]-heptansäure

Schritt A: Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,75 – 7,23 (m, 8H), 4,46 (s, 2H), 3,21 (t, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,34 (t, 2H), 1,57 (m, 4H), 1,28 (m, 4H).

Beispiel 10 (Referenzbeispiel)

7-[(2',6'-Dichlor-biphenyl-4-ylmethyl)-methansulfonyl-amino]-heptansäure

Schritt A: Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,60 – 7,20 (m, 7H), 4,41 (s, 2H), 3,21 (t, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,30 (t, 2H), 1,56 (m, 4H), 1,27 (m, 4H); MS 458 (M+).

Beispiel 11 (Referenzbeispiel)

7-[Methansulfonyl-(2-phenoxy-ethyl)-amino]-heptansäure

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 – 7,36 (m, 2H), 6,85 – 7,03 (m, 3H), 4,11 (t, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,34 (t, 2H), 1,72 – 1,54 (m, 4H), 1,45 – 1,25 (m, 4H).

Beispiel 12 (Referenzbeispiel)

7-[(Methylsulfonyl)[[4-(2-pyridinyl)phenyl]methyl]amino]-heptansäurehydrochloridsalz

Schritt A: Reaktionszeit von 45 Minuten bei Raumtemperatur. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (bs, 1H), 7,64 – 7,95 (m, 4H), 7,48 (d, 2H), 7,21 – 7,32 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,15 – 2,35 (m, 2H), 1,40 – 1,60 (m, 4H), 1,08 – 1,30 (m, 4H).

Beispiel 13 (Referenzbeispiel)

7-[Methansulfonyl-(5-phenyl-pentyl)-amino]-heptansäure

Schritt A: Reaktionszeit von 2 h bei Raumtemperatur und 18 h bei 70 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28 – 7,14 (m, 5H), 3,12 (m, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 2,34 (t, 2H), 1,62 (m, 8H), 1,32 (m, 6H).

Beispiel 14 (Referenzbeispiel)

7-[[2-(2,4-Dichlor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäure

Schritt A: Reaktionszeit von 20 h bei 65 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 6,83 (d, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,31 (t, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,31 (m, 2H), 1,61 (m, 4H), 1,33 (m, 4H).

Beispiel 15 (Referenzbeispiel)

trans-[3-([3-(3,5-Dichlor-phenyl)-allyl]-methansulfonyl-amino)-methyl]-phenyl]-essigsäure

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 – 7,13 (m, 7H), 6,33 (d, 1H), 6,09 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,91 (d, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,89 (s, 3H).

Beispiel 16 (Referenzbeispiel)

7-[[3-(3,5-Dichlor-phenyl)-propyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäure

Schritt A: Reaktionszeit von 72 h bei 60 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,81 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 2,34 (t, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,32 (m, 4H).

Beispiel 17 (Referenzbeispiel)

[3-([3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-methansulfonyl-amino)-methyl]-phenyl]-essigsäure

Schritt A: Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,31 – 6,91 (m, 8H), 4,34 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,49 (t, 2H), 1,78 (m, 2H); MS 413 (M+18).

Beispiel 18 (Referenzbeispiel)

7-[(2-Indan-2-yl-ethyl)-methansulfonyl-amino]-heptansäure

Schritt A: Reaktionszeit von 4 h bei Raumtemperatur. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,13 (m, 4H), 3,24 (t, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,62 (m, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,35 (t, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,37 (m, 4H).

Beispiel 19 (Referenzbeispiel)

7-[Methansulfonyl-(4-phenyl-butyl)-amino]-heptansäure

Schritt A: Reaktionszeit von 72 h bei 60 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (m, 2H), 7,17 (m, 3H), 3,16 (t, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,63 (t, 2H), 2,34 (t, 2H), 1,70 – 1,51 (m, 8H), 1,32 (m, 4H).

Beispiel 20 (Referenzbeispiel)

[3-([2-(3,5-Dichlor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino)-methyl]-phenyl]-essigsäure

Schritt A: Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27 (m, 5H), 4,48 (s, 2H), 3,97 (t, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,57 (t, 2H), 2,92 (s, 3H).

Beispiel 21 (Referenzbeispiel)

4-(4-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-methansulfonyl-amino]-phenyl)-buttersäure

Schritt A: Reaktionszeit von 1 h bei Raumtemperatur. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 – 6,97 (m, 8H), 3,67 (t, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,68 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,40 (t, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,77 (m, 2H).

Beispiel 22 (Referenzbeispiel)

[2-(2-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-methansulfonyl-amino]-ethyl)-phenoxy]-essigsäure

Schritt A: Reaktionszeit von 1 h bei Raumtemperatur. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,29 – 6,71 (m, 8H), 4,64 (s, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,58 (t, 2H), 1,89 (m, 2H).

Beispiel 23 (Referenzbeispiel)

[3-([Methansulfonyl-[3-(3-trifluormethyl-phenyl)-propyl]-amino]-methyl)-phenyl]-essigsäure

Schritt A: Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,42 – 7,21 (m, 4H), 4,34 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,56 (t, 2H), 1,79 (m, 2H); MS 447 (M+18).

Beispiel 24

4-[(4-Butyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-butoxy}-essigsäure

Schritt A: Reaktionszeit von 2 h bei 100 °C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,23 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,48 (t, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,59 (t, 2H), 1,57 (m, 6H), 1,32 (m, 2H), 0,91 (t, 3H); MS 370 (M-1).

Beispiel 25 (Referenzbeispiel)

5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: Reaktionszeit von 5 h bei 100 °C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (m, 1H), 7,24 – 7,15 (m, 3H), 7,03 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 3,19 (m, 4H), 2,89 (t, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,61 (t, 2H), 1,94 (m, 4H).

Beispiel 26

7-[[5-(1-Hydroxy-hexyl)-thiophen-2-ylmethyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäure

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6,87 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,86 (t, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,33 (t, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,22 – 1,68 (m, 14H), 0,82 – 0,92 (m, 3H).

Beispiel 27

5-(3-[(4-Butyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: Reaktionszeit von 4 h bei 100 °C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (s, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,68 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,81 (m, 5H), 2,59 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 0,91 (m, 3H); MS 408 (M-1).

Beispiel 28 (Referenzbeispiel)

trans-7-[[3-(3,5-Difluor-phenyl)-allyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäure

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6,87 (m, 2H), 6,70 (m, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,14 – 6,25 (m, 1H), 3,98 (d, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,32 (t, 2H), 1,61 (m, 4H), 1,35 (m, 4H).

Beispiel 29 (Referenzbeispiel)

7-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäure

Schritt A: Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,04 – 7,30 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,62 (t, 2H), 2,35 (t, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,50 – 1,67 (m, 4H), 1,25 – 1,40 (m, 4H).

Beispiel 30 (Referenzbeispiel)

trans-5-(3-[[3-(3,5-Dichlor-phenyl)-allyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: Reaktionszeit von 4 h bei 100 °C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,15 – 7,46 (m, 4H), 6,79 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,35 (m, 1H), 3,99 (d, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,91 (m, 5H), 1,99 (m, 2H); MS 447,7 (M-1).

Beispiel 31

7-[(4-Isobutyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-heptansäure

Schritt A: Reaktionszeit von 72 h bei Raumtemperatur. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,24 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,45 (d, 2H), 2,30 (t, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,45 – 1,62 (m, 4H), 1,16 – 1,32 (m, 4H), 0,90 (d, 6H).

Beispiel 32 (Referenzbeispiel)

7-[[3-(2-Chlor-phenyl)-propyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäure

Schritt A: Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,10 – 7,39 (m, 4H), 3,22 (t, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 2,35 (t, 2H), 1,86 – 2,00 (m, 2H), 1,52 – 1,70 (m, 4H), 1,28 – 1,45 (m, 4H); MS 376 (M+1).

Beispiel 33 (Referenzbeispiel)

7-[[2'-Chlor-biphenyl-4-ylmethyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäure

Schritt A: Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,21 – 7,50 (m, 8H), 4,44 (s, 2H), 3,15 – 3,26 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,27 – 2,38 (m, 2H), 1,48 – 1,68 (m, 5H), 1,20 – 1,38 (m, 4H).

Beispiel 34 (Referenzbeispiel)

7-[[4-Benzyl-benzyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäure

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,13 – 7,30 (m, 9H), 4,32 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,30 (t, 2H), 2,45 – 2,60 (m, 4H), 1,16 – 1,32 (m, 4H).

Beispiel 35 (Referenzbeispiel)

trans-[3-[[3-(3,5-Dichlor-phenyl-allyl)-methansulfonyl-amino]-methyl]-phenoxy]-essigsäure

Schritt A: Reaktionszeit von 4 h bei 100 °C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,30 – 7,22 (m, 3H), 7,14 (m, 1H), 6,98 – 6,82 (m, 3H), 6,34 (d, 1H), 6,09 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,93 (d, 2H), 2,89 (s, 3H); MS 443,8 (M-1).

Beispiel 36

(4-[[4-Butyl-benzyl]-methansulfonyl-amino]-methyl)-phenoxy)-essigsäure

Schritt A: Reaktionszeit von 4 h bei 100 °C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,29 – 7,13 (m, 5H), 6,98 – 6,82 (m, 3H), 4,65 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,58 (t, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 0,91 (t, 3H); MS 405 (M+).

Beispiel 37 (Referenzbeispiel)

3-(2-[[2-(3,5-Dichlor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino]-ethoxy)-benzoesäure

Schritt A: Reaktionszeit von 4 h bei 100 °C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,60 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,20 (m, 4H), 3,73 (m, 4H), 3,01 (s, 3H); MS 447,8 (M-1).

Beispiel 38 (Referenzbeispiel)

7-[[2-(3-Chlor-phenoxy-ethyl)-methansulfonyl-amino]-heptansäure

Schritt A: Reaktionszeit von 24 h bei 65 °C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,19 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,33 (t, 2H), 1,63 (m, 4H), 1,35 (m, 4H); MS 395 (M+18).

Beispiel 39 (Referenzbeispiel)

7-[[2'-Cyano-biphenyl-4-ylmethyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäure

Schritt A: Reaktionszeit von 6 h bei 90 °C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,40 – 7,60 (m, 6H), 4,20 (s, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,25 (t, 2H), 1,55 (m, 4H), 1,25 (m, 4H); MS 414 (M+1).

Beispiel 40 (Referenzbeispiel)

5-(3-[[2-(3,5-Dimethyl-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: Reaktionszeit von 72 h bei Raumtemperatur. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,46 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,92 (m, 5H), 2,27 (s, 6H), 2,07 (m, 2H); MS 411 (M+).

Beispiel 41 (Referenzbeispiel)

5-(3-[[2-(3,5-Dimethoxy-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,09 (m, 1H), 6,01 (m, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,74 (s, 6H), 3,61 (t, 2H), 3,34 (t, 2H), 2,93 (t, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,07 (m, 2H); MS 444 (M+1).

Beispiel 42 (Referenzbeispiel)

5-(3-[[2-(3,5-Dichlor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: Reaktionszeit von 5 h bei 100 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (d, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,22 (d, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,33 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,06 (m, 2H); MS 452 (M+1).

Beispiel 43 (Referenzbeispiel)

[3-([[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-methansulfonyl-amino]-methyl)-phenoxy]-essigsäure

Schritt A: Reaktionszeit von 5 h bei 100 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,30 – 6,85 (m, 8H), 4,66 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,49 (t, 2H), 1,76 (m, 2H); MS 412 (M+).

Beispiel 44 (Referenzbeispiel)

[3-([[2-(3,5-Dichlor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino)-methyl)-phenoxy]-essigsäure

Schritt A: Reaktionszeit von 5 h bei 100 °C. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,24 (t, 1H), 6,98 (m, 3H), 6,84 (m, 1H), 6,78 (d, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,99 (t, 2H), 3,57 (t, 2H), 2,98 (s, 3H); MS 448 (M+).

Beispiel 45 (Referenzbeispiel)

trans-7-[[3-(3-Hydroxy-phenyl)-allyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäure

Schritt A: Heck-Verknüpfung

trans-Ethyl-7-[[3-(3-Hydroxy-phenyl)-allyl]-methansulfonyl-amino]-heptanoat

[0282] Zu einer Lösung aus 7-(Allyl-methansulfonyl-amino)-heptansäureethylester (250 mg, 0,86 mmol), 1-Acetyloxy-3-iod-benzol (225 mg, 0,86 mmol) und Triethylamin (139 ml, 1 mmol) in DMF (3 ml) wurde Palladiumacetat (25 mg) zugegeben. Die Reaktion wurde auf 80 °C unter Stickstoff für 24 h erhitzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und wässriges Natriumthiosulfat und CH₂Cl₂ wurden zugegeben. Die wässrige Lösung wurde mit CH₂Cl₂ (2 x) extrahiert und die vereinigten organischen Schichten wurden mit Wasser (1 x) und Salzlösung (1 x) gewaschen. Die organische Lösung wurde mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Produkt wurde durch Ringchromatographie (Hexane zu 25 % EtOAc/Hexane) gereinigt, wodurch die Titelverbindung von Schritt A (95 mg) erhalten wurde. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,88 – 7,34 (m, 4H), 6,53 – 6,60 (m, 1H), 6,13 – 6,20 (m, 1H), 4,10 (q, 2H), 3,95 (d, 2H), 3,17 – 3,21 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,24 – 2,31 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,56 – 1,62 (m, 4H), 1,27 – 1,33 (m, 4H), 1,23 (t, 3H).

Schritt B: Esterhydrolyse

trans-7-[[3-(3-Hydroxy-phenyl)-allyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäure

[0283] In analoger Weise zu dem Verfahren, das in Schritt B von Beispiel 1 beschrieben ist, wurde die Titelverbindung von Schritt A hydrolysiert, wodurch die Titelverbindung (53 mg) bereitgestellt wurde. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,14 – 7,25 (m, 1H), 6,81 – 6,89 (m, 2H), 6,74 – 6,77 (m, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,08 – 6,15 (m, 1H), 3,95 (d, 2H), 3,16 – 3,20 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,26 – 2,33 (m, 2H), 1,50 – 1,65 (m, 4H), 1,20 – 1,38 (m, 4H); MS 353,9 (M-1).

Beispiele 46 – 50

[0284] Die Beispiele 46 bis 50 wurden aus den entsprechenden Ausgangsmaterialien in analoger Weise zu Beispiel 45 hergestellt.

Beispiel 46 (Referenzbeispiel)

trans-7-[[3-(2-Hydroxy-phenyl)-allyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäure

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6,49 (d, 1H), 6,12 (m, 1H), 3,94 (d, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,31 (t, 2H), 1,58 (m, 4H), 1,32 (m, 4H); MS 353,9 (M-1).

Beispiel 47 (Referenzbeispiel)

trans-7-[[3-(3-Hydroxymethyl-phenyl)-allyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäure

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,19 – 7,41 (m, 4H), 6,58 (d, 1H), 6,13 – 6,25 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,92 – 4,02 (m, 2H), 3,15 – 3,25 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,29 (t, 2H), 1,52 – 1,68 (m, 4H), 1,18 – 1,39 (m, 4H); MS 368 (M-1).

Beispiel 48 (Referenzbeispiel)

trans-7-[[3-(3,5-Dichlor-phenyl)-allyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäure

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (m, 3H), 4,80 (d, 1H), 6,15 – 6,28 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,35 (m, 2H), 1,48 – 1,72 (m, 4H), 1,19 – 1,42 (m, 4H).

Beispiel 49 (Referenzbeispiel)

trans-7-[[3-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-allyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäure

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (m, 3H), 6,66 (m, 1H), 6,36 (m, 1H), 4,02 (d, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,33 (t, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,35 (m, 4H).

Beispiel 50 (Referenzbeispiel)

trans-7-[Methansulfonyl-(4-phenyl-but-3-enyl)-amino]-heptansäure

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,23 (m, 5H), 6,46 (d, 1H), 6,13 (m, 1H), 3,31 (t, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,52 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,35 (m, 4H); MS 353 (M+).

Beispiel 51 (Referenzbeispiel)

7-[[3-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-propyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäure

Hydrierung

[0285] Eine Lösung aus trans-7-[[3-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-allyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäure (210 mg, 0,44 mmol) in MeOH (10 ml) wurde zu 10 % Pd/Kohlenstoff (200 mg) zugegeben. Das Gemisch wurde auf einem Parr-Hydrierapparat bei 50 psi plaziert und wurde für 20 h hydriert. Die Reaktion wurde durch Celite mit Hilfe von MeOH filtriert und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die Reinigung durch Ring-

chromatographie (2 mm Drehplatte, 20 : 80 : 0,1 V/V/V EtOAc/Hexane/AcOH) ergab die Titelverbindung (190 mg). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,69 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,81 (m, 5H), 2,28 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,32 (m, 4H); MS 495 (M+18).

Beispiele 52 – 54

[0286] Die Beispiele 52 bis 54 wurden aus den entsprechenden Ausgangsmaterialien in analoger Weise zu Beispiel 51 hergestellt.

Beispiel 52 (Referenzbeispiel)

7-[Methansulfonyl-(3-phenyl-propyl)-amino]-heptansäure

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,10 – 7,30 (m, 5H), 3,18 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,63 (t, 2H), 2,34 (t, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,48 – 2,72 (m, 4H), 1,09 – 1,42 (m, 4H).

Beispiel 53 (Referenzbeispiel)

7-[Methansulfonyl-(3-m-tolyl-propyl)-amino]-heptansäure

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6,94 – 7,21 (m, 4H), 3,18 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,59 (t, 2H), 2,34 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,85 – 2,97 (m, 2H), 2,50 – 2,68 (m, 5H), 1,23 – 1,40 (m, 5H).

Beispiel 54 (Referenzbeispiel)

7-[[3-(3,5-Difluor-phenyl)-propyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäure

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6,60 – 6,78 (m, 3H), 3,12 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,64 (t, 2H), 2,37 (t, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,50 – 1,70 (m, 4H), 1,18 – 1,42 (m, 4H).

Beispiel 55 (Referenzbeispiel)

7-[[4-(1-Hydroxy-3-phenyl)-propyl]-benzyl]-methansulfonyl-amino}-heptansäure

Schritt A: Grignard-Reaktion

Ethyl-7-[[4-(1-Hydroxy-3-phenyl)-propyl]-benzyl]-methansulfonyl-amino}-heptanoat.

[0287] Eine Lösung aus Ethyl-7-[[4-formyl-benzyl]-methansulfonyl-amino]-heptanoat (200 mg, 0,54 mmol) in CH_2Cl_2 (2,5 ml) wurde auf 0 °C abgekühlt. Phenethylmagnesiumchlorid (0,6 ml, 1 M in THF, 0,6 mmol) wurde tropfenweise zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 24 h gerührt. Wasser und HCl (1N) wurden zugegeben und die wässrige Lösung wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Lösung wurde mit Wasser (1 x), gefolgt von Salzlösung (1 x) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Produkt wurde durch Flashchromatographie (10 % EtOAc/Hex zu 40 % EtOAc/Hex) gereinigt, wodurch die Titelverbindung von Schritt A (40 mg) erhalten wurde. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,95 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,13 – 7,40 (m, 7H), 4,65 – 4,73 (m, 1H), 4,32 – 4,46 (m, 2H), 4,11 (q, 2H), 3,25 – 3,35 (m, 1H), 3,00 – 3,22 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,60 – 2,81 (m, 1H), 1,96 – 2,34 (m, 4H), 1,15 – 1,70 (m, 12H); MS 493 (M+18).

Schritt B: Esterhydrolyse

7-[[4-(1-Hydroxy-3-phenyl)-propyl]-benzyl]-methansulfonyl-amino}-heptansäure.

[0288] In analoger Weise zu dem Verfahren, das in Schritt B von Beispiel 1 beschrieben ist, wurde die Titelverbindung von Schritt A hydrolysiert, wodurch die Titelverbindung (11 mg) erhalten wurde. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 7,93 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,15 – 7,38 (m, 7H), 4,31 – 4,50 (m, 2H), 3,02 – 3,35 (m, 4H), 2,83 (s, 3H), 2,60 – 2,80 (m, 1H), 1,96 – 2,33 (m, 4H), 1,12 – 1,61 (m, 8H). fq

[0289] Die Beispiele 56 bis 58 wurden aus den entsprechenden Ausgangsmaterialien in analoger Weise zu Beispiel 55 hergestellt.

Beispiel 56

7-[[4-(1-Hydroxy-pentyl)-benzyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäure

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35 – 7,25 (m, 4H), 4,66 (t, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,25 (t, 2H), 1,85 – 1,61 (m, 2H), 1,55 – 1,12 (m, 13H), 0,90 – 0,82 (m, 3H); MS 417 (399 + 18).

Beispiel 57 (Referenzbeispiel)

7-[[4-(1-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-benzyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäure

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,15 – 7,35 (m, 9H), 4,85 – 4,97 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,98 – 3,05 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,28 (t, 2H), 1,40 – 1,60 (m, 4H), 1,14 – 1,32 (m, 4H); MS 451 (M+18).

Beispiel 58 (Referenzbeispiel)

7-[[2'-(1-Hydroxy-hexyl)-biphenyl-4-ylmethyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäure

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,55 – 7,62 (m, 1H), 7,15 – 7,45 (m, 7H), 4,74 (t, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,12 – 3,28 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,30 (t, 3H), 1,43 – 1,75 (m, 6H), 1,05 – 1,32 (m, 11H), 0,80 (t, 3H); MS 507 (M+18).

Beispiel 59 (Referenzbeispiel)

trans-N-[3-(3,5-Dichlor-phenyl)-allyl]-N-[6-(1H-tetrazol-5-yl)-hexyl]-methansulfonamid

Schritt A: Alkylierung

trans-N-(6-Cyano-hexyl)-N-[3-(3,5-dichlor-phenyl)-allyl]-methansulfonamid

[0290] In analoger Weise zu dem Verfahren, das in Schritt A von Beispiel 1 beschrieben ist, wurde trans-N-[3-(3,5-Dichlor-phenyl)-allyl]-methansulfonamid (500 mg, 2,45 mmol) mit 7-Bromheptannitril (781 mg, 2,94 mmol) bei Raumtemperatur über 24 h alkyliert, wodurch die Titelverbindung von Schritt A (760 mg) erhalten wurde. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,26 (m, 3H), 6,49 (d, 1H), 6,22 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,36 (t, 2H), 1,68 – 1,35 (m, 8H).

Schritt B: Tetrazolbildung

trans-N-[3-(3,5-Dichlor-phenyl)-allyl]-N-[6-(1H-tetrazol-5-yl)-hexyl]-methansulfonamid

[0291] Trimethylsilylazid (0,136 ml, 1,026 mmol) und Dibutylzinnoxid (38 mg, 0,15 mmol) wurden zu einer Lösung aus trans-N-(6-Cyano-hexyl)-N-[3-(3,5-dichlorphenyl)-allyl]-methansulfonamid (59A) (199 mg, 0,52 mmol) in Toluol (4 ml) zugegeben. Die Reaktion wurde unter Rückfluß über Nacht erhitzt. Die Reaktion wurde mit CH_2Cl_2 verdünnt und die organische Lösung wurde nacheinander mit HCl (1N, 1 x), Wasser (1 x) und Salzlösung (1 x) gewaschen. Die organische Lösung wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Produkt wurde über Ringchromatographie (CH_2Cl_2 zu 5 % MeOH/ CH_2Cl_2) gereinigt, wodurch die Titelverbindung (120 mg) erhalten wurde. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,26 (m, 3H), 6,50 (d, 1H), 6,22 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,23 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,90 (s, 3H), 1,83 (t, 2H), 1,62 (t, 2H), 1,38 (m, 4H); MS 132 (M+).

Beispiele 60 – 61

[0292] Die Beispiele 60 bis 61 wurden aus den entsprechenden Ausgangsmaterialien in analoger Weise zu Beispiel 59 hergestellt.

Beispiel 60

N-(4-Butyl-benzyl)-N-[6-(2H-tetrazol-5-yl)-hexyl]-methansulfonamid

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,26 – 7,17 (m, 4H), 4,36 (s, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,59 (t, 2H), 1,88 (t, 2H), 1,54 (m, 6H), 1,15 (m, 4H), 0,93 (t, 3H); MS 394 (M+1).

Beispiel 61 (Referenzbeispiel)

N-[2-(3,5-Dichlor-phenoxy)-ethyl]-N-[6-(1H-tetrazol-5-yl)-hexyl]-methansulfonamid

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6,99 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,40 (m, 4H); MS 436 (M+).

Beispiel 62 (Referenzbeispiel)

7-[(2'-Hydroxymethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-methansulfonyl-amino]-heptansäure

Schritt A: Reduktion

Ethyl-7-[(2'-hydroxymethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-methansulfonyl-amino]-heptanoat

[0293] Natriumtetrahydridoborat (37 mg, 0,95 mmol) wurde zu einer Lösung aus Ethyl-7-[[2'-(1-formyl)-biphenyl-4-ylmethyl]-heptanoat (415 mg, 0,95 mmol) in MeOH (4 ml) bei -78°C zugegeben. Die Reaktion wurde bei -20°C für 1,5 h gerührt und Wasser wurde zugegeben. Die Reaktion wurde mit CH_2Cl_2 verdünnt und die organische Lösung wurde mit Wasser (1 x) und Salzlösung (1 x) gewaschen. Die organische Lösung wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Produkt wurde durch Flashchromatographie (10 % EtOAc/Hexane zu 50 EtOAc/Hexane) gereinigt, wodurch die Titelverbindung von Schritt A (397 mg) erhalten wurde. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,55 – 7,62 (m, 1H), 7,23 – 7,45 (m, 7H), 4,62 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,09 (q, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,26 (t, 2H), 1,19 – 1,70 (m, 11H); MS 465 (M+18).

Schritt B: Hydrolyse

7-[(2'-Hydroxymethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-methansulfonyl-amino]-heptansäure.

[0294] In analoger Weise zu dem Verfahren, das in Schritt B von Beispiel 1 beschrieben ist, wurde die Titelverbindung von Schritt A hydrolysiert, wodurch Titelverbindung (300 mg) erhalten wurde. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,51 – 7,59 (m, 1H), 7,22 – 7,43 (m, 7H), 4,60 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,30 (t, 2H), 1,45 – 1,62 (m, 4H), 1,20 – 1,30 (m, 4H); MS 437 (M+18).

Beispiel 63 (Referenzbeispiel)

7-(Biphenyl-4-ylmethyl-methansulfonyl-amino)-heptansäure

Schritt A: Suzuki-Verknüpfung

Ethyl-7-(biphenyl-4-ylmethyl-methansulfonyl-amino)-heptanoat

[0295] Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (102 mg, 0,09 mmol), wässriges Na_2CO_3 (0,9 ml, 1 M) und Phenylboronsäure (216 mg, 1,77 mmol) wurden zu einer Lösung aus Ethyl-7-[[4-iodbenzyl]-methansulfonyl-amino]-heptanoat (415 mg, 0,89 mmol) in Toluol (37 ml) und EtOH (7 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rückfluß für 3 h erhitzt. Die Lösung wurde mit EtOAc verdünnt und wurde mit Wasser (2 x), gefolgt von Salzlösung (1 x) gewaschen. Die organische Lösung wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Die Reinigung durch Ringchromatographie (10 % EtOAc/Hexane zu 30 % EtOAc/Hexane) ergab die Titelverbindung von Schritt A (298 mg). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,62 – 7,30 (m, 4H), 4,41 (s, 2H), 4,12 (q, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,23 (t, 3H), 1,58 (m, 4H), 1,35 (m, 7H); MS 418,3 (M+).

Schritt B: Hydrolyse

7-(Biphenyl-4-ylmethyl-methansulfonyl-amino)-heptansäure

[0296] In analoger Weise zu dem Verfahren, das in Schritt B von Beispiel 1 beschrieben ist, wurde die Titelverbindung von Schritt A (298 mg, 0,71 mmol) hydrolysiert, wodurch die Titelverbindung (200 mg) erhalten wurde. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,62 – 7,30 (m, 9H), 4,42 (s, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,30 (t, 2H), 1,58 (m, 4H); MS 407 (M+18).

Beispiel 64 (Referenzbeispiel)

7-[(2'-Formyl-biphenyl-4-ylmethyl)-methansulfonyl-amino]-heptansäure

Schritt A: Suzuki-Verknüpfung

Ethyl-7-[[2'-(1-formyl)-biphenyl-4-ylmethyl]]-heptanoat

[0297] Tetrakis(triphenyl-phosphin)palladium(0) (85 mg, 0,07 mmol), Na_2CO_3 (0,8 ml, 1 M) und 2-Formylbenzolboronsäure wurden zu einer Lösung aus Ethyl-7-[[4-iodbenzyl]-methansulfonyl-amino]-heptanoat (345 mg, 0,74 mmol) in Toluol (30 ml) und EtOH (6 ml) zugegeben. Nach dem Rückflußkochen für 3 h wurde die Lösung mit EtOAc verdünnt und wurde mit Wasser (2 x), gefolgt von Salzlösung (1 x) gewaschen. Die organische Lösung wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Produkt wurde über Ringchromatographie gereinigt, wodurch Ethyl-7-[[2'-(1-formyl)-biphenyl-4-ylmethyl]]-heptanoat (320 mg) erhalten wurde. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,95 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,35 – 7,70 (m, 7H), 4,46 (s, 2H), 4,10 (q, 2H), 3,19 – 3,28 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,28 (t, 2H), 1,50 – 1,62 (m, 5H), 1,20 – 1,35 (m, 6H); MS 463 (M+18).

Schritt B: Hydrolyse

7-[(2'-Formyl-biphenyl-4-ylmethyl)-methansulfonyl-amino]-heptansäure

[0298] In analoger Weise zu dem Verfahren, das in Schritt B von Beispiel 1 beschrieben ist, wurde Ethyl-7-[[2'-(1-formyl)-biphenyl-4-ylmethyl]]-heptanoat (75 mg, 0,172 mmol) hydrolysiert, wodurch die Titelverbindung (55 mg) erhalten wurde. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,93 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,52 – 7,37 (m, 6H), 4,43 (s, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,32 (t, 2H), 1,56 (m, 4H), 1,30 (m, 4H).

Beispiel 65 (Referenzbeispiel)

7-[[4-(3-Hydroxymethyl-thiophen-2-yl)-benzyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäure

Schritt A: Suzuki-Verknüpfung

Ethyl-7-[[4-(3-formyl-thiophen-2-yl)-benzyl]-methansulfonyl-amino]-heptanoat

[0299] Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (91 mg, 0,08 mmol), Na_2CO_3 (0,87 ml, 1 M) und 5-Formyl-2-thiophenboronsäure (247 mg, 1,58 mmol) wurden zu einer Lösung aus Ethyl-7-[[4-iodbenzyl]-methansulfonylamino]-heptanoat (371 mg, 0,79 mmol) in Toluol (33 ml) und EtOH (6,5 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rückfluß für 3 h erhitzt. Die Lösung wurde mit EtOAc verdünnt und die organische Lösung wurde mit Wasser (2 x), gefolgt von Salzlösung (1 x) gewaschen. Die organische Lösung wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Produkt wurde durch Ringchromatographie (25 % EtOAc/Hexane zu 50 % EtOAc/Hexane) gereinigt, wodurch die Titelverbindung von Schritt A (75 mg) erhalten wurde. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,89 (s, 1H), 7,44 – 7,60 (m, 5H), 7,21 – 7,31 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,10 (q, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,25 (t, 3H), 1,58 (m, 4H), 1,35 (m, 7H); MS 452 (M+).

Schritt B: Reduktion

Ethyl-7-[[4-(3-hydroxymethyl-thiophen-2-yl)-benzyl]-methansulfonyl-amino]-heptanoat

[0300] Natriumtetrahydridoborat (6,0 mg, 0,16 mmol) wurde zu einer Lösung aus der Titelverbindung von Schritt A (70 mg, 0,16 mmol) in MeOH (1 ml) bei -78°C zugegeben. Die Reaktion wurde bei -20°C für 2 h gerührt und Wasser wurde zugegeben. Das Gemisch wurde mit CH_2Cl_2 verdünnt und die organische Lösung

wurde mit Wasser (1 x) und Salzlösung (1 x) gewaschen. Die organische Lösung wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch 65B (62 mg) erhalten wurde, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,15 – 7,52 (m, 6H), 4,68 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,09 (q, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,24 (t, 2H), 1,82 (bs, 1H), 1,18 – 1,60 (m, 11H).

Schritt C: Hydrolyse

7-[[4-(3-Hydroxymethyl-thiophen-2-yl)-benzyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäure

[0301] In analoger Weise zu dem Verfahren, das in Schritt B von Beispiel 1 beschrieben ist, wurde die Titelverbindung von Schritt B (60 mg, 0,13 mmol) hydrolysiert, wodurch die Titelverbindung (29 mg) erhalten wurde. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,15 – 7,52 (m, 7H), 4,68 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,30 (t, 2H), 1,52 (m, 4H), 1,33 (m, 4H); MS 443 (M+18).

Beispiel 66 (Referenzbeispiel)

7-[(4-Hexanoyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-heptansäure

[0302] Eine Lösung aus 7-[[4-(1-Hydroxy-hexyl)-benzyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäure (88 mg, 0,21 mmol) und Dess-Martin-Reagens (145 mg, 0,34 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) wurde bei Raumtemperatur für 72 h gerührt. Natriumthiosulfatlösung wurde zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde gerührt, bis die gesamten Feststoffe gelöst waren. Die wässrige Schicht wurde mit CH_2Cl_2 (2 x) extrahiert, und die organische Lösung wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Die Reinigung durch Ringchromatographie (CH_2Cl_2 zu 5 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) ergab die Titelverbindung (93,6 mg). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,28 (t, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 1,15 – 1,40 (m, 8H), 0,85 – 0,95 (m, 3H).

Beispiel 67

(4-{2-[(4-Butyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-ethyl}-phenyl)-essigsäure

Schritt A: Alkylierung

(4-{2-[(4-Butyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-ethyl}-phenyl)-essigsäuremethylester

[0303] Ein Gemisch aus [4-[2-Methansulfonylamino-ethyl]-phenyl]-essigsäuremethylester (38 mg, 0,14 mmol), 1-Brommethyl-4-butylbenzol (35 mg, 0,15 mmol), K_2CO_3 (25 mg, 0,182 mmol) und Acetonitril wurde unter Rückfluß für 1 h erhitzt. Wässrige HCl (2 ml, 1 N) und EtOAc (30 ml) wurden zu der Reaktion zugegeben. Die organische Lösung wurde mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Produkt wurde durch Flashchromatographie (30 % $\text{EtOAc}/\text{Hexane}$) gereinigt, wodurch die Titelverbindung von Schritt A erhalten wurde. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,28 – 7,05 (m, 8H), 4,37 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,77 (t, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,94 (t, 3H).

Schritt B: Hydrolyse

(4-{2-[(4-Butyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-ethyl}-phenyl)-essigsäure

[0304] In analoger Weise zu Schritt B von Beispiel 1 wurde die Titelverbindung von Schritt A hydrolysiert, wodurch die Titelverbindung bereitgestellt wurde. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,15 (m, 8H), 4,35 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,59 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

Beispiel 68

7-[[4-(1-Hydroxy-hexyl)-benzyl]-(propan-1-sulfonyl)-amino]-heptansäure

Schritt A: Reduktive Aminierung

7-Methyl-[[4-(1-hydroxy-hexyl)-benzyl]-amino]-heptanoat

[0305] Eine Lösung aus 7-Aminoheptansäuremethylesterhydrochlorid (1,57 g, 8,02 mmol), 4-(1-Hydroxy-he-

xyl)-benzaldehyd (1,98 g, 9,63 mmol), Natriumacetat (1,32 g, 16,05 mmol) und NaBH_3CN (605 mg, 9,63 mmol) in MeOH (50 ml) wurde bei Raumtemperatur für 24 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum konzentriert und wurde mit EtOAc verdünnt. Die Lösung wurde nacheinander mit NaHCO_3 (1 x), Wasser (1 x) und Salzlösung (1 x) gewaschen. Die organische Lösung wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Produkt wurde durch Flashchromatographie (1 % MeOH/ CHCl_3 zu 5 % MeOH/ CHCl_3) gereinigt, wodurch 7-Methyl-[[4-(1-hydroxyhexyl)-benzyl]-amino]-heptanoat (1,28 g) erhalten wurde.

Schritt B: Amidbildung

7-[[4-(1-Hydroxy-hexyl)-benzyl]-(propan-1-sulfonyl)-amino]-heptansäuremethylester

[0306] Eine Lösung aus 7-Methyl-[[4-(1-hydroxy-hexyl)-benzyl]-amino]-heptanoat (82,2 mg, 0,235 mmol), 1-Propansulfonylchlorid (29,1 μl , 0,259 mmol) und 4-Methylmorpholin (285 μl , 0,259 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) wurde bei Raumtemperatur für 24 h gerührt. Zusätzlich wurden 1-Propansulfonylchlorid (14,5 μl) und 4-Methylmorpholin (14,3 μl) zugegeben, und die Reaktion wurde für 5 Tage gerührt. Die organische Lösung wurde nacheinander mit 5,5 % HCl, Wasser, wässrigem NaHCO_3 und Salzlösung gewaschen. Die organische Lösung wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert und konzentriert, wodurch 7-[[4-(1-Hydroxy-hexyl)-benzyl]-(propan-1-sulfonyl)-amino]-heptansäuremethylester erhalten wurde, der ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet wurde.

Schritt C: Hydrolyse

7-[[4-(1-Hydroxy-hexyl)-benzyl]-(propan-1-sulfonyl)-amino]-heptansäure

[0307] In analoger Weise zu dem Verfahren, das in Schritt B von Beispiel 1 beschrieben ist, wurde 7-[[4-(1-Hydroxy-hexyl)-benzyl]-(propan-1-sulfonyl)-amino]-heptansäuremethylester bei Raumtemperatur über 24 h hydrolysiert, wodurch die Titelverbindung (43 mg) als ein Öl erhalten wurde. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35 – 7,22 (d, 2H), 7,11 – 7,00 (d, 2H), 4,61 (q, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,31 (t, 2H), 2,40 – 2,20 (m, 4H), 2,81 – 1,43 (m, 10H), 1,41 – 1,22 (m, 8H), 1,31 – 0,81 (m, 6H); MS 440 (M-1).

Beispiel 69

[0308] Das Beispiel 69 wurde aus den entsprechenden Ausgangsmaterialien in analoger Weise zu 68 hergestellt.

Beispiel 69 (Referenzbeispiel)

7-[Methansulfonyl-(4-phenyl-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-heptansäure

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (d, 1H), 7,40 – 7,20 (m, 6H), 4,65 (s, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,25 (t, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,25 (m, 4H); MS 394 (M-1).

Beispiel 70 (Referenzbeispiel)

7-[[4-(1-Hydroxy-hexyl)-benzyl]-propionyl-amino]-heptansäure

Schritt A: Amidbildung

7-Methyl-[[4-(1-hydroxy-hexyl)-benzyl]-propionyl-amino]-heptanoat

[0309] Eine Lösung aus 7-Methyl-[[4-(1-hydroxy-hexyl)-benzyl]-amino]-heptanoat (314 mg, 0,90 mmol), Propionsäure (73,02 mg, 0,99 mmol), und DCC (203,6 mg, 0,99 mmol) in CH_2Cl_2 (20 ml) wurde bei Raumtemperatur für 24 h gerührt. Die Feststoffe wurden durch Filtration entfernt, und das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert. EtOAc wurde zu dem Rest zugegeben, und die unlöslichen Substanzen wurden durch Filtration entfernt. Die organische Lösung wurde nacheinander mit wässriger HCl (5,5 %, 1 x), Wasser (1 x), wässrigem NaHCO_3 (1 x) und Salzlösung (1 x) gewaschen. Die organische Lösung wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert und konzentriert, wodurch 7-Methyl-[[4-(1-hydroxy-hexyl)-benzyl]-propionyl-amino]-heptanoat (403 mg) als ein Öl erhalten wurde, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

Schritt B: Hydrolyse

7-[[4-(1-Hydroxy-hexyl)-benzyl]-propionyl-amino]-heptansäure

[0310] In analoger Weise zu dem Verfahren, das in Schritt B von Beispiel 1 beschrieben ist, wurde 7-Methyl-[[4-(1-hydroxy-hexyl)-benzyl]-propionyl-amino]-heptanoat (365 mg, 0,90 mmol) bei Raumtemperatur über 24 h hydrolysiert, wodurch die Titelverbindung (254 mg) als ein Öl erhalten wurde. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,33 – 7,11 (m, 4H), 4,43 – 4,66 (m, 3H), 3,33 (t, 1H), 3,17 (t, 1H), 2,25 – 2,47 (m, 4H), 1,02 – 1,87 (m, 3H), 0,86 (m, 3H); MS 391,4 (M+).

Beispiele 71 – 72

[0311] Die Beispiele 71 bis 72 wurden aus den entsprechenden Ausgangsmaterialien in analoger Weise zu Beispiel 70 hergestellt.

Beispiel 71 (Referenzbeispiel)

7-{Butyryl-[4-(1-hydroxy-hexyl)-benzyl]-amino}-heptansäure

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,32 – 7,21 (d, 2H), 7,15 – 7,02 (d, 2H), 4,60 (q, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,41 – 2,20 (t, 2H), 1,85 – 1,55 (m, 10H), 1,45 – 1,22 (m, 8H), 1,01 – 0,85 (m, 6H); MS 404 (M-1).

Beispiel 72

7-[[4-Butyl-benzyl]-propionyl-amino]-heptansäure

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,32 – 7,21 (d, 2H), 7,10 – 7,00 (d, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,30 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,32 (m, 4H), 1,50 (m, 4H), 1,22 (m, 8H), 1,20 (t, 3H), 0,95 (t, 3H); MS 348 (M+).

Beispiel 73 (Referenzbeispiel)

7-[Methansulfonyl-(4-phenethyl-benzyl)-amino]-heptansäure

Schritt A: Alkylierung

trans-7-[Methansulfonyl-(4-styryl-benzyl)-amino]-heptansäureethyl

[0312] In analoger Weise zu dem Verfahren, das in Schritt A von Beispiel 1 beschrieben ist, wurde Ethyl-7-aminoheptanoat (502 mg, 2 mmol) mit trans-4-Chlormethylstilben (502,7 mg, 2,2 mmol) bei Raumtemperatur über 24 h alkyliert, wodurch trans-7-[Methansulfonyl-(4-styryl-benzyl)-amino]-heptansäureethylester (0,90 g) bereitgestellt wurde. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (m, 4H), 7,40 – 7,20 (m, 5H), 7,10 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,09 (q, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,22 (t, 2H), 1,54 (m, 4H), 1,15 – 1,32 (m, 7H).

Schritt B: Hydrierung

7-[Methansulfonyl-(4-phenethyl-benzyl)-amino]-heptansäureethylester

[0313] Eine Lösung aus trans-7-[Methansulfonyl-(4-styryl-benzyl)-amino]-heptansäureethylester (0,60 g) in MeOH (5 ml) und EtOAc (50 ml) wurde zu 10 % Pd/Kohlenstoff (0,2 g) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf einem Parr-Hydrierapparat plaziert und wurde für 20 h bei 50 psi hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde durch Celite filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch 7-[Methansulfonyl-(4-phenethyl-benzyl)-amino]-heptansäureethylester (0,60 g) erhalten wurde. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,30 – 7,10 (m, 9H), 4,32 (s, 2H), 4,10 (q, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,90 (s, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,25 (t, 2H), 1,60 – 1,45 (m, 4H), 1,30 – 1,19 (m, 7H).

Schritt C: Esterhydrolyse

7-[Methansulfonyl-(4-phenethyl-benzyl)-amino]-heptansäure

[0314] In analoger Weise zu dem Verfahren, das in Schritt B von Beispiel 1 beschrieben ist, wurde 7-[Methansulfonyl-(4-phenethyl-benzyl)-amino]-heptansäureethylester (600 mg) hydrolysiert, wodurch die Titelverbin-

ung erhalten wurde. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,30 – 7,10 (m, 9H), 4,32 (s, 2H), 3,13 (t, 2H), 2,91 (s, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,30 (t, 2H), 1,61 – 1,47 (m, 4H), 1,32 – 1,18 (m, 4H).

Beispiel 74 (Referenzbeispiel)

trans-4-{2-[Methansulfonyl-(3-phenyl-allyl)-amino]-ethoxy}-benzoesäure

Schritt A: Alkylierung

trans-4-{2-[Methansulfonyl-(3-phenyl-allyl)-amino]-ethoxy}-benzoesäuremethyl

[0315] Zu einer Lösung aus 4-(2-Methansulfonylamino-ethoxy)-benzoesäuremethylester (62 mg, 0,23 mmol) in DMF (10 ml) wurde bei 0 °C Natrium-bis(trimethylsilyl)amid (1,0 M in THF, 0,24 ml, 0,24 mmol) tropfenweise zugegeben. Nach 20 Minuten wurde Cinnamylbromid (51 mg, 0,26 mmol) zugegeben und die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Wässrige 1N HCl wurde zugegeben, und das Produkt wurde in EtOAc extrahiert. Die organische Lösung wurde mit 1N HCl (3 x), gefolgt von Salzlösung gewaschen. Die organische Lösung wurde getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und konzentriert. Die Ringchromatographie (20 % EtOAc in Hexanen) ergab trans-4-{2-[Methansulfonyl-(3-phenyl-allyl)-amino]-ethoxy}-benzoesäuremethylester (70 mg). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,97 (d, 2H), 7,35 – 7,23 (m, 5H), 6,88 (d, 2H), 6,58 (d, 1H), 6,18 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 4,12 (d, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,68 (t, 2H), 2,95 (s, 3H).

Schritt B: Hydrolyse

trans-4-{2-[Methansulfonyl-(3-phenyl-allyl)-amino]-ethoxy}-benzoesäure

[0316] In analoger Weise zu dem Verfahren, das in Schritt B von Beispiel 1 beschrieben ist, wurde trans-4-{2-[Methansulfonyl-(3-phenyl-allyl)-amino]-ethoxy}-benzoesäuremethylester (60 mg) hydrolysiert, wodurch die Titelverbindung (35 mg) bereitgestellt wurde. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (d, 2H), 7,30 (m, 5H), 6,92 (d, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,19 (m, 1H), 4,24 (t, 2H), 4,15 (d, 2H), 3,71 (t, 2H), 2,98 (s, 3H); MS 375 (M+).

PRÄPARAT A1

N-(4-Butyl-benzyl)-methansulfonamid

Schritt A: Nitrilreduktion

[0317] 4-Butylbenzylamin Eine Lösung aus 4-Butylbenzonnitril (3,63 g, 22,8 mmol) in THF (10 ml) wurde in einen Dreihalsrundkolben, ausgestattet mit einer Vigreux-Kolonnen und Kurzwegdestillationskopf, gegeben. Die Lösung wurde unter Rückfluß erhitzt und BH_3 -Methylsulfidkomplex (2,0 M in THF, 15 ml, 30 mmol) wurde tropfenweise über 15 Minuten zugegeben. Methylsulfid wurde aus dem Reaktionsgemisch über 1 h abdestilliert, und die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt. Wässrige HCl (6 N, 25 ml) wurde langsam über einen Zugabetrichter zugegeben und das Gemisch wurde unter Rückfluß für 30 Minuten erhitzt. Die Reaktion wurde auf 0 °C abgekühlt und NaOH (7,0 g) wurde portionsweise zugegeben. Die wässrige Lösung wurde mit EtOAc (3 x) extrahiert, und die organische Lösung wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert und konzentriert. Das Produkt (4,01 g) wurde in dem nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,34 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 2,62 (t, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

Schritt B: Sulfonamidbildung

[0318] Zu einer Lösung aus 4-Butylbenzylamin (4,01 g, 24,6 mmol) in CH_2Cl_2 (75 ml) wurde Pyridin (4,0 ml, 49 mmol) zugegeben, gefolgt von tropfenweiser Zugabe von Methansulfonylchlorid (2,5 ml, 32,3 mmol). Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 24 h gerührt und Wasser wurde zugegeben. Das Produkt wurde in CH_2Cl_2 (2 x) extrahiert und die organische Lösung wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert und konzentriert. Die Flashchromatographie (2 : 1 bis 1 : 1 Hexane : EtOAc) ergab die Titelverbindung als weißen Feststoff (3,4114 g). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,23 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 4,84 (m, 1H), 4,25 (d, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,58 (t, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

[0319] In analoger Weise wurden die folgenden Verbindungen aus den entsprechenden Ausgangsmaterialien unter Verwendung des obigen allgemeinen Verfahrens von Präparat A1 hergestellt.

PRÄPARAT A2

N-[2-(3,5-Dichlor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonamid

PRÄPARAT A3

N-[2-(3-Chlor-phenoxy-ethyl)-methansulfonamid

PRÄPARAT A4

4-Iodbenzyl-methansulfonamid

[0320] Die Titelverbindung wurde aus 4-Iodbenzylamin in analoger Weise zu Schritt B von Präparat A1 hergestellt. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,82 (bs, 1H), 4,28 (d, 2H), 2,87 (s, 3H).

PRÄPARAT A5

N-[3-(2-Chlor-phenyl)-propyl]-methansulfonamid

PRÄPARAT B1

Ethyl-7-[[4-iodbenzyl]-methansulfonyl-amino]-heptanoat

[0321] In analoger Weise zu dem Verfahren, das in Schritt A von Beispiel 1 beschrieben ist, wurde 4-Iodbenzyl-methansulfonamid (2,67 g, 8,59 mmol) mit Ethyl-7-bromheptanoat (2,00 g, 8,44 mmol) bei 50 °C für 2 h und bei Raumtemperatur für 24 h alkyliert, wodurch die Titelverbindung (3,61 g) bereitgestellt wurde. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,68 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,31 (s, 2H), 4,12 (q, 2H), 3,13 (t, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,27 (t, 2H), 1,42 – 1,65 (m, 5H), 1,15 – 1,35 (m, 6H); MS 468 (M+).

[0322] In analoger Weise wurden die folgenden Verbindungen aus den entsprechenden Ausgangsmaterialien unter Verwendung des obigen allgemeinen Verfahrens von Präparat B1 unter Veränderung der Reaktionstemperatur und -zeit, wie angegeben, hergestellt.

PRÄPARAT B2

7-(Allyl-methansulfonyl-amino)-heptansäureethylester

[0323] Wie in Präparat B1 beschrieben: 24 h bei Raumtemperatur. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5,71 – 5,81 (m, 1H), 5,16 – 5,24 (m, 2H), 4,01 – 4,10 (m, 2H), 3,70 – 3,80 (m, 2H), 3,07 – 3,15 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,21 (t, 2H), 1,47 – 1,58 (m, 4H), 1,22 – 1,34 (m, 4H), 1,18 (t, 3H).

PRÄPARAT B3

7-(But-3-enyl-methansulfonyl-amino)-heptansäureethylester

[0324] Wie in Präparat B1 beschrieben: 90 °C für 24 h.

PRÄPARAT B4

N-(6-Cyano-hexyl)-methansulfonamid

[0325] Wie in Präparat B1 beschrieben: 90 °C für 24 h. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4,24 (m, 1H), 3,11 (q, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,35 (t, 2H), 1,70 – 1,37 (m, 8H); MS 222 (M+18).

PRÄPARAT C1

5-(3-Methansulfonylamino-propyl)-thiophen-2-carbonsäuremethyl

Schritt A

5-(3-Methansulfonylamino-prop-1-ynyl)-thiophen-2-carbonsäuremethylester

[0326] Zu einer Lösung aus 5-Brom-thiophen-2-carbonsäuremethylester (1,66 g, 8,0 mmol), N-Prop-2-ynyl-methansulfonamid (1,09 g, 8,2 mmol), Et₃N (1,7 ml, 12,1 mmol) und CH₃CN (30 ml) wurde Pd(PPh₃)₄ (462 mg, 0,4 mmol), gefolgt von CuI (76 mg, 0,4 mmol) zugegeben. Die Reaktion wurde unter Rückfluß für 24 h erhitzt und wurde auf Raumtemperatur abgekühlt. Die flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt, und der Rest wurde durch Flashchromatographie (20 % EtOAc in Hexanen zu 33 % EtOAc in Hexanen) gereinigt, wodurch 5-(3-Methansulfonylamino-prop-1-ynyl)-thiophen-2-carbonsäuremethylester als hellgelber Feststoff (1,1 g) erhalten wurde. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,22 (d, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,10 (s, 3H); MS 274 (M+1).

Schritt B: Hydrierung

[0327] Eine Lösung aus 5-(3-Methansulfonylamino-prop-1-ynyl)-thiophen-2-carbonsäuremethylester (3,0 g, 10,9 mmol) in EtOAc (100 ml) und MeOH (50 ml) wurde mit 10 % Pd/C (680 mg) bei 50 psi für 7 h hydriert. Die Lösung wurde durch ein Pad aus Celite mit Hilfe von MeOH filtriert und wurde im Vakuum konzentriert, wodurch die Titelverbindung als ein gebrochen weißer Feststoff (2,95 g) bereitgestellt wurde. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,18 (q, 2H), 2,93 (m, 5H), 1,96 (m, 2H).

[0328] In analoger Weise wurden die folgenden Verbindungen aus den entsprechenden Ausgangsmaterialien unter Verwendung des obigen allgemeinen Verfahrens von Präparat C1 hergestellt.

PRÄPARAT C2

N-[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-methansulfonamid

PRÄPARAT C3

N-[3-(3-Trifluormethyl-phenyl)-propyl]-methansulfonamid

PRÄPARAT D1

1-Brommethyl-4-butyl-benzol

[0329] HBr wurde in eine Lösung aus (4-Butyl-phenyl)-methanol (10,0 g, 60,9 mmol) in CH₂Cl₂ (100 ml) für 15 Minuten hindurchgeperlt. Die Reaktion wurde für weitere 45 Minuten gerührt und auf Eiswasser gegossen. Die wässrige Lösung wurde mit CH₂Cl₂ (2 x) extrahiert und wurde getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert, wodurch die Titelverbindung bereitgestellt wurde, die ohne weitere Reinigung verwendet wurde. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,60 (t, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

[0330] In analoger Weise wurde die folgende Verbindung aus den entsprechenden Ausgangsmaterialien unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens von Präparat D1 hergestellt.

PRÄPARAT D2

1-Brommethyl-4-isopropyl-benzol

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,31 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,90 (m, 1H), 1,24 (d, 6H).

PRÄPARAT E1

4'-Brommethyl-2-chlor-biphenyl

Schritt A: Suzuki-Verknüpfung

[0331] 4'-Methyl-2-chlor-biphenyl. Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (637 mg, 0,551 mmol), Na₂CO₃ (5 ml, 1 M) und 4-Methylbenzolboronsäure (1,5 g, 11,0 mmol) wurden zu einer Lösung aus 2-Chloriodbenzol (1,315 g, 5,514 mmol) in Toluol (98 ml) und EtOH (20 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rückfluß für 3 h erhitzt. Die abgekühlte Lösung wurde mit EtOAc verdünnt, und die organische Lösung wurde mit Wasser (2 x), gefolgt von Salzlösung (1 x) gewaschen. Die organische Lösung wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Produkt wurde durch Flashchromatographie (Hexane zu 10 % EtOAc/Hexane) gereinigt, wodurch 4'-Methyl-2-chlorbiphenyl (1,08 g) erhalten wurde. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,49 – 7,21 (m, 8H), 2,39 (s, 3H).

Schritt B: Benzylbromierung

[0332] Ein Gemisch aus 4'-Methyl-2-chlor-biphenyl (1,08 g, 5,33 mmol), NBS (1,14 g, 6,40 mmol) und AIBN (175 mg, 1,06 mmol) in CCl₄ (37 ml) wurde unter Rückfluß für 3 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit CH₂Cl₂ verdünnt, und die organische Lösung wurde nacheinander mit wässrigem gesättigtem NaHCO₃ (2 x), Wasser (1 x) und Salzlösung (1 x) gewaschen. Die organische Lösung wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Produkt wurde durch Flashchromatographie (Hexane zu 5 % EtOAc/Hexane) gereinigt, wodurch die Titelverbindung (920 mg) erhalten wurde. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,63 – 7,25 (m, 8H), 4,56 (s, 2H).

[0333] In analoger Weise wurden die folgenden Verbindungen aus den entsprechenden Ausgangsmaterialien unter Verwendung des obigen allgemeinen Verfahrens von Präparat E1 hergestellt.

PRÄPARAT E2

4'-Brommethyl-2-trifluormethyl-biphenyl

PRÄPARAT E3

4'-Brommethyl-2,6-dichlor-biphenyl

PRÄPARAT F1

(3-Brommethyl-phenyl)-essigsäuremethylester

[0334] Eine Lösung aus m-Tolyl-essigsäuremethylester (11,41 g, 69,49 mmol), N-Bromsuccinimid (12,59 g, 70,73 mmol), AIBN (100 mg) in CCl₄ (200 ml) wurde unter Rückfluß für 16 h erhitzt. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, und wässriges NaHCO₃ (gesät.) wurde zugegeben. Die wässrige Lösung wurde mit CH₂Cl₂ (2 x) extrahiert, und die organische Lösung wurde getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Die Reinigung durch Flashchromatographie (Hexane zu 9 : 1 Hexane : EtOAc) ergab die Titelverbindung als eine klare und farblose Flüssigkeit (11,99 g). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,27 (m, 4H), 4,47 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,62 (s, 2H).

[0335] In analoger Weise wurde die folgende Verbindung aus den entsprechenden Ausgangsmaterialien unter Verwendung des obigen allgemeinen Verfahrens von Präparat F1 hergestellt.

PRÄPARAT F2

2-(4-Brommethyl-phenyl)-pyridin

PRÄPARAT G1

4-[(1-Acetyloxy)-hexyl]-benzylbromid

Schritt A: Grignard-Reaktion und Schützung

[0336] 4-[(1-Acetyloxy)-hexyl]-toluol. Pentylmagnesiumbromid (2,0 M in Et₂O, 25 ml, 50 mmol) wurde langsam zu p-Tolylbenzaldehyd (5,0 ml, 42,4 mmol) in THF (50 ml) bei 0 °C zugegeben. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur erwärmt und wurde für 3 h gerührt. Wässrige 1 N HCl wurde zugegeben und die wässrige Lösung wurde mit EtOAc extrahiert. Die organische Lösung wurde mit Salzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert. Der Rest wurde in Pyridin (35 ml) gelöst und Ac₂O (10 ml) wurde zugegeben. Die Reaktion wurde für 24 h gerührt und mit Wasser verdünnt. Das Produkt wurde in EtOAc (3 x) extrahiert und die organische Lösung wurde mit 1 N HCl, gefolgt von Salzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert. Das Produkt wurde durch Flashchromatographie (10 % EtOAc/Hexane) gereinigt, wodurch 4-[(1-Acetyloxy)-hexyl]-toluol (2,082 g) erhalten wurde.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,12 – 7,28 (m, 4H), 5,69 (t, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,88 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,27 (m, 6H), 0,86 (m, 3H); MS 252 (M+18).

Schritt B: Benzylbromierung

[0337] Ein Gemisch aus 4-[(1-Acetyloxy)-hexyl]-toluol (2,082 g, 8,89 mmol), NBS (1,58 g, 8,89 mmol) und katalytischem AIBN in CCl₄ (30 ml) wurde unter Rückfluß für 2 h erhitzt. Die Reaktion wurde abgekühlt und wurde mit wässrigem NaHCO₃ (gesät.) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert. Das Produkt wurde durch Flashchromatographie (5 % EtOAc/Hexane) gereinigt, wodurch die Titelverbindung (2,67 g) erhalten wurde. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34 – 7,40 (m, 4H), 5,70 (t, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,27 (m, 6H), 0,85 (m, 3H).

[0338] In analoger Weise wurde die folgende Verbindung aus den entsprechenden Ausgangsmaterialien unter Verwendung des obigen allgemeinen Verfahrens von Präparat G1 hergestellt.

PRÄPARAT G2

Essigsäure-1-(5-brommethyl-thiophen-2-yl)-hexylester

PRÄPARAT H1

trans-1-(3-Brom-propenyl)-3,5-dichlor-benzol

Schritt A: Grignard-Reaktion

[0339] 1-(3,5-Dichlor-phenyl)-prop-2-en-1-ol. Eine Lösung aus 3,5-Dichlorbenzaldehyd (7,5 g, 43 mmol) in THF (75 ml) wurde auf 0 °C abgekühlt und Vinylmagnesiumbromid (1 M in THF, 48 ml, 48 mmol) wurde tropfenweise zugegeben. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur erwärmt und wurde über Nacht gerührt. Wässrige HCl (1 N) und EtOAc wurden zugegeben. Die wässrige Lösung wurde mit EtOAc extrahiert und die organische Lösung wurde getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Der Rest wurde im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet.

Schritt B: Bromierung

[0340] Der Rest, hergestellt in Schritt A, wurde in Et₂O gelöst, und HBr-Gas wurde langsam in die Lösung für etwa 15 Minuten hindurchgeperlt. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 24 h gerührt, und Wasser und EtOAc wurden zugegeben. Die wässrige Lösung wurde mit EtOAc extrahiert und die organische Lösung wurde getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Die Reinigung durch Flashchromatographie (Hexane) ergab die Titelverbindung (6,91 g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (s, 3H), 6,53 (d, 1H), 6,40 (m, 1H), 4,10 (m, 2H).

[0341] In analoger Weise wurde die folgende Verbindung aus den entsprechenden Ausgangsmaterialien unter Verwendung des obigen allgemeinen Verfahrens von Präparat H 1 hergestellt.

PRÄPARAT H2

trans-1-(3-Brom-propenyl)-3,5-difluor-benzol

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6,83 – 6,95 (m, 2H), 6,65 – 6,75 (m, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,34 6,45 (m, 1H), 4,10 (d, 2H).

PRÄPARAT I1

4-Isobutylbenzylbromid

Schritt A: Reduktion

[0342] (4-Isobutyl-phenyl)-methanol. Eine Lösung aus Lithiumaluminiumhydrid (30 ml, 1 M in THF, 30 mmol) wurde tropfenweise zu einer Lösung aus 4-Isobutylbenzoesäure (5,34 g, 30 mmol) in THF (50 ml) bei 0 °C zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Die Reaktion wurde vorsichtig auf ein Gemisch aus Eis und wässriger HCl (10 ml, 6 N) gegossen. Das Produkt wurde in EtOAc extrahiert und die organische Lösung wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert und konzentriert, wodurch (4-Isobutyl-phenyl)-methanol erhalten wurde, das in dem nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet wurde. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,65 (s, 2H), 2,46 (d, 2H), 1,85 (m, 1H), 0,89 (d, 6H).

Schritt B: Bromierung

[0343] HBr-Gas wurde durch eine Lösung aus (4-Isobutyl-phenyl)-methanol (5 g, 28 mmol) in Et_2O (50 ml) für 10 bis 15 Minuten hindurchgeperlt. Die Reaktion wurde für 1 h gerührt und wurde auf Eis (100 g) gegossen. Et_2O wurde zugegeben und die organische Lösung wurde mit Salzlösung (2 x) gewaschen. Die organische Lösung wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert und konzentriert, wodurch die Titelverbindung (6 g) bereitgestellt wurde. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,28 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,45 (d, 2H), 1,84 (m, 1H), 0,89 (d, 6H).

[0344] In analoger Weise wurde die folgende Verbindung aus den entsprechenden Ausgangsmaterialien unter Verwendung des obigen allgemeinen Verfahrens von Präparat I1 hergestellt.

PRÄPARAT I2

1-(Brommethyl)-4-(phenylmethyl)-benzol

PRÄPARAT J1

7-[(4-Formyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-heptansäure

Schritt A

[0345] 1-Brommethyl-4-vinylbenzol. Brom (16,4 g, 103 mmol) wurde langsam zu einer Lösung aus Triphenylphosphin (28,87 g, 110,1 mmol) in CH_2Cl_2 (260 ml) bei 0 °C zugegeben. Nach 10 Minuten wurde 4-Vinylbenzylalkohol (12,5 g, 93,3 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (1 x), gefolgt von Salzlösung (1 x) gewaschen. Die organische Lösung wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Produkt wurde mit Petrolether (3 x) pulverisiert, und die Etherlösung wurde im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde durch Flashchromatographie (Hexane) gereinigt, wodurch 4-Vinyl-benzyl-bromid (6,23 g) erhalten wurde. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,32 – 7,45 (m, 4H), 6,72 (dd, 1H), 5,77 (d, 1H), 5,28 (d, 1H), 4,50 (s, 2H).

Schritt B: Alkylierung

[0346] Ethyl-7-[(4-vinyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-heptanoat. Gemäß dem Verfahren, das in Präparat B1 beschrieben ist, wurde Ethyl-7-methansulfonyl-amino-heptanoat (2,30 g, 9,02 mmol) mit 4-Vinylbenzylbromid (1,77 g, 9,02 mmol) über 3 h bei Raumtemperatur alkyliert, wodurch nach der Flashchromatographie (10

% EtOAc/Hexane bis 50 % EtOAc/Hexane) Ethyl-7-[(4-vinylbenzyl)-methansulfonyl-amino]-heptanoat (2,21 g) bereitgestellt wurde. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,23 – 7,45 (m, 4H), 6,72 (dd, 1H), 5,76 (d, 1H), 5,28 (d, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,12 (q, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,24 (t, 2H), 1,15 – 1,64 (m, 11H); MS 385 (M+18).

Schritt C: Oxidation

[0347] Eine Lösung aus Ethyl-7-[(4-vinyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-heptanoat (2,2 g, 6,0 mmol) in Dioxan (45 ml) wurde zu einer Lösung aus N-Methylmorpholin-N-oxid (1,47 g, 12,5 mmol) in Wasser (45 ml) zugegeben. Osmiumtetroxid (4,6 ml, 2,5 Gew.-% in 2-Methyl-2-propanol) wurde zugegeben und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Die Reaktion wurde mit 1 N HCl (50 ml) gequench und die wässrige Lösung wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser (1 x), gefolgt von Salzlösung (1 x) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde in 35%igem wässrigem THF (100 ml) gelöst und NaO_4 (1,41 g, 6,59 mmol) wurde zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 2 h gerührt und wurde mit EtOAc und Wasser verdünnt. Die organische Lösung wurde mit Wasser (1 x), gefolgt von Salzlösung (1 x) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch die Titelverbindung (1,9 g) erhalten wurde, die ohne weitere Reinigung verwendet wurde. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,0 (s, 1H), 7,82 – 7,90 (d, 1H), 7,50 – 7,59 (d, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,05 – 4,18 (m, 2H), 3,12 – 3,22 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,19 – 2,30 (m, 2H), 1,42 – 1,62 (m, 6H), 1,18 – 1,30 (m, 3H); MS 387 (M+18).

PRÄPARAT K1

(4-Methansulfonylamino-butoxy)-essigsäureethylester

Schritt A: Alkylierung

[0348] (4-Brom-butoxy)-essigsäureethylester. Eine Lösung aus Ethylglycolat (4,6 g, 44 mmol) in DMF (50 ml) wurde auf 0 °C abgekühlt und Natrium-bis(trimethylsilyl)amid (1,0 M in THF, 53 ml, 53 mmol) wurde langsam zugegeben. Die Reaktion wurde für 15 Minuten gerührt und 1,4-Dibrombutan (5,6 ml, 48,4 mmol) wurde zugegeben. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur erwärmt und wurde für 24 h gerührt. Et_2O wurde zugegeben, und die organische Lösung wurde nacheinander mit HCl (1 N, 3 x), Wasser (3 x) und Salzlösung (1 x) gewaschen. Die organische Lösung wurde getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und konzentriert. Durch die versuchte Vakuumdestillation wurde ein Hauptteil der Verunreinigungen entfernt und ein Gemisch aus dem Produkt und 1,4-Dibrombutan (3,539 g) erhalten. Die Flashchromatographie (9 : 1 Hexane : EtOAc) dieses Materials ergab (4-Brom-butoxy)-essigsäureethylester (1,862 g). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (q, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,26 (t, 3H); MS 239,1 (M+).

Schritt B: Alkylierung

[0349] Zu einem Gemisch aus NaH (60 % in Öl, 167 mg, 4,18 mmol) und DMF (10 ml) wurde eine Lösung aus Methansulfonamid (398 mg, 4,18 mmol) in DMF (5 ml) zugegeben. Das Gemisch wurde bei 100 °C für 1,5 h erhitzt und wurde auf Raumtemperatur abgekühlt. Eine Lösung aus (4-Brom-butoxy)-essigsäureethylester (1000 g, 4,182 mmol) in DMF (10 ml) wurde zugegeben und die Reaktion wurde bei 100 °C für 21 h erhitzt. Wasser wurde zu dem abgekühlten Reaktionsgemisch zugegeben und die wässrige Lösung wurde auf pH = 2 mit konzentrierter HCl angesäuert. Die wässrige Lösung wurde mit EtOAc (4 x) extrahiert und die organische Lösung wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert und konzentriert. Das Produkt wurde durch Flashchromatographie (60 % EtOAc/Hexane) gereinigt, wodurch die Titelverbindung (181 mg) erhalten wurde. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4,90 (m, 1H), 4,20 (q, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,93 (s, 2H), 1,69 (m, 4H), 1,26 (t, 3H); MS 254,1 (M+1).

PRÄPARAT L1

1-(2-Brom-ethoxy)-3,5-dichlor-benzol

[0350] Zu einer Lösung aus NaOH (2,45 g, 61,3 mmol) in Wasser (20 ml) wurde 3,5-Dichlorphenol (5 g, 30,7 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde unter Rückfluß für 1 h erhitzt und wurde auf Raumtemperatur abgekühlt. Dibrommethan (11,52 g, 61,3 mmol) wurde zugegeben und die Reaktion wurde unter Rückfluß für 24 h erhitzt. Die abgekühlte Lösung wurde mit EtOAc verdünnt und die organische Lösung wurde nacheinander mit HCl (1 N, 1 x), Wasser (1 x) und Salzlösung (1 x) gewaschen. Die organische Lösung wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert und konzentriert. Die Reinigung durch Flashchromatographie (Hexane zu 5 % EtOAc in Hexane) ergab

die Titelverbindung (3,79 g). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6,98 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,61 (t, 2H).

[0351] In analoger Weise wurden die folgenden Verbindungen aus den entsprechenden Ausgangsmaterialien unter Verwendung des obigen allgemeinen Verfahrens von Präparat L1 hergestellt.

PRÄPARAT L2

1-(2-Brom-ethoxy)-3,5-dimethyl-benzol

PRÄPARAT L3

1-(2-Brom-ethoxy)-3,5-dimethoxy-benzol

PRÄPARAT M1

4-(1-Hydroxy-hexyl)-benzaldehyd

[0352] Eine Lösung aus 4-Diethoxymethyl-benzaldehyd (0,300 ml, 1,51 mmol) in THF (3 ml) wurde auf 0 °C abgekühlt. Pentylmagnesiumbromid (3,0 ml, 2,0 M in THF, 6 mmol) wurde tropfenweise zugegeben. Die Reaktion wurde bei 0 °C für 1 h gerührt und wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Wässriges NH_4Cl (gesät.) wurde zugegeben und die wässrige Lösung wurde mit EtOAc extrahiert. Die organische Lösung wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und konzentriert. Der Rest wurde in 10%igem wässrigem Aceton (50 ml) gelöst und nasses Amberlyst-15-Harz (1,5 g) wurde zugegeben. Das Gemisch wurde für 24 h gerührt und das Harz wurde durch Celite abfiltriert. Die Lösung wurde im Vakuum konzentriert. Die Reinigung über Flashchromatographie (4 : 1 Hexane : EtOAc) ergab die Titelverbindung (1,15 g). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,99 (s, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 4,77 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,48 – 1,28 (m, 6H), 0,87 (m, 3H).

PRÄPARAT N1

1-(3-Brom-propyl)-3-chlor-benzol

Schritt A: Reduktion

[0353] 3-(3-Chlor-phenyl)-propan-1-ol. Eine Aufschlammung aus Lithiumaluminiumhydrid (2,08 g, 54,7 mmol) in THF (100 ml) wurde auf -78 °C abgekühlt. Eine Lösung aus 3-Chlorzimtsäure (5,00 g, 27,4 mmol) in THF (25 ml) wurde tropfenweise zugegeben. Das Kältebad wurde entfernt und das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 6 h wurde die Reaktion durch die Zugabe von Natriumsulfatdecahydrat gequenchet, und das Gemisch wurde über Nacht gerührt. Die Feststoffe wurden durch Filtration mit Hilfe von EtOAc entfernt, und die organische Lösung wurde mit Salzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch 3-(3-Chlor-phenyl)-propan-1-ol (5,17 g) als ein Öl erhalten wurde. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,30 – 7,07 (m, 4H), 5,06 (bs, 1H), 3,67 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 1,89 (m, 2H).

Schritt B: Bromierung

[0354] Eine Lösung aus 3-(3-Chlor-phenyl)-propan-1-ol (12,54 g, 73,6 mmol) und N,N'-Carbonyldiimidazol (13,12 g, 81 mmol) in CH_3CN wurde bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Allylbromid (53,43 g, 442 mmol) wurde zugegeben und die Reaktion wurde unter Rückfluß für 24 h erhitzt. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und Salzlösung und EtOAc wurden zugegeben. Die wässrige Lösung wurde mit EtOAc extrahiert und die organische Lösung wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert und konzentriert. Die Flashchromatographie ergab die Titelverbindung in etwa 85%iger Ausbeute. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,30 – 7,09 (m, 4H), 3,38 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,15 (t, 2H).

PRÄPARAT O1

2-Indanyl-ethyl-bromid

Schritt A: Reduktion

[0355] 2-Indanylethanol. Lithiumaluminiumhydrid (1 M in Et_2O , 14 ml, 14 mmol) wurde langsam zu einer Lö-

sung aus 2-Indanylessigsäure (2,5 g, 14 mmol) in Et₂O zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rückfluß für 2 h erhitzt und wurde auf Raumtemperatur abgekühlt. Wasser und EtOAc wurden zugegeben und die organische Lösung wurde mit Wasser (2 x) und Salzlösung (1 x) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert, wodurch 2-Indanylethanol (2,1 g) erhalten wurde, das in dem nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet wurde. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,08 – 7,24 (m, 4H), 3,75 (t, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,61 (m, 3H), 1,80 (m, 2H); MS 180 (M+18).

Schritt B: Bromierung

[0356] 2-Indanyl-ethyl-bromid. N,N-Carbonyldiimidazol (2,0 g, 12,3 mmol) wurde zu einer Lösung aus 2-Indanylethanol (2,0 g, 12,3 mmol) in Acetonitril zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 1 h gerührt und Allylbromid (8,93 g, 73,8 mmol) wurde zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf 70 °C für 24 h erhitzt und wurde auf Wasser gegossen. Die wässrige Lösung wurde mit Et₂O extrahiert und die organische Lösung wurde mit Wasser (1 x), gefolgt von Salzlösung (1 x) gewaschen. Die organische Lösung wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert, wodurch die Titelverbindung (2,54 g) erhalten wurde. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,10 – 7,25 (m, 4H), 3,48 (t, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,63 (m, 3H), 2,07 (m, 2H).

PRÄPARAT P1

trans-3-[(3,5-Dichlor-phenyl)-allyl]-methansulfonamid

[0357] Ein Gemisch aus Methansulfonamid (3,27 g, 34,4 mmol), trans-(3,5-Dichlorphenyl)-allylbromid (1,83 g, 6,88 mmol), K₂CO₃ (0,95 g, 6,88 mmol) und CH₃CN wurde auf 55 °C für 24 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf EtOAc und 1 N HCl gegossen. Die organische Lösung wurde mehrmals mit 1 N HCl gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert. Das Produkt wurde durch Flashchromatographie (30 % EtOAc/Hexane zu 40 % EtOAc/Hexane) gereinigt, wodurch die Titelverbindung (1,40 g) erhalten wurde. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (m, 3H), 6,50 (d, 1H), 6,25 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,00 (s, 3H).

PRÄPARAT Q1

(4-Methansulfonylamino-phenyl)-buttersäureethylester

Schritt A: Veresterung

[0358] 4-(4-Amino-phenyl)-buttersäureethylester. Katalytische Schwefelsäure wurde zu einer Lösung aus 4-(4-Aminophenyl)-buttersäure (6,0 g, 33,48 mmol) in EtOH zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 24 h gerührt. HCl (5 ml, 6 N) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde unter Rückfluß für 24 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum konzentriert und CH₂Cl₂ und Wasser wurden zugegeben. Der pH wurde auf 7,0 mit wässrigem NaHCO₃ (gesät.) eingestellt. Die organische Lösung wurde mit Wasser (1 x) und Salzlösung (1 x) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert, wodurch 4-(4-Amino-phenyl)-buttersäureethylester (1,53 g) erhalten wurde. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,95 (d, 2H), 6,61 (d, 2H), 4,10 (q, 2H), 3,66 (bs, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,29 (t, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,24 (t, 3H).

Schritt B: Sulfonamidbildung

[0359] Pyridin (0,87 ml, 10,9 mmol) wurde zu einer Lösung aus 4-(4-Amino-phenyl)-buttersäureethylester (1,50 g, 7,25 mmol) in CH₂Cl₂ zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C abgekühlt und Methansulfonylchlorid (913 mg, 7,97 mmol) wurde zugegeben. Die Reaktion wurde bei 0 °C für 1 h und bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Das Gemisch wurde in Wasser gegossen und CH₂Cl₂ wurde zugegeben. Der pH wurde auf 1,0 unter Verwendung von 1 N HCl eingestellt. Die organische Lösung wurde mit Wasser (1 x) und Salzlösung (1 x) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Produkt kristallisierte beim Stehenlassen, wodurch die Titelverbindung (2,03 g) erhalten wurde. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,09 – 7,32 (m, 4H), 4,12 (q, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 2,30 (t, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,24 (t, 3H).

PRÄPARAT R1

[2-(2-Methansulfonylamino-ethyl)-phenoxy]-essigsäureethyl

Schritt A: Sulfonamidbildung

[0360] N-[2-(2-Methoxy-phenyl)-ethyl]-methansulfonamid. Pyridin (12,0 ml, 150 mmol) wurde zu einer Lösung aus 2-Methoxyphenethylamin (15,1 g, 100 mmol) in CH_2Cl_2 (100 ml) zugegeben. Die Reaktion wurde auf 0 °C abgekühlt und Methansulfonylchlorid (12,6 g, 110 mmol) wurde zugegeben. Die Reaktion wurde bei 0 °C für 0,5 h und bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Wasser wurde zugegeben und die wässrige Schicht wurde mit CH_2Cl_2 (2 x) extrahiert. Die organische Lösung wurde mit Wasser (1 x) und Salzlösung (1 x) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert, wodurch N-[2-(2-Methoxy-phenyl)-ethyl]-methansulfonamid (18,5 g) erhalten wurde.

Schritt B: Demethylierung

[0361] N-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-ethyl]-methansulfonamid. Bortribromid (1,0 M in CH_2Cl_2 , 80,8 ml, 80,8 mmol) wurde zu einer Lösung aus N-[2-(2-Methoxy-phenyl)-ethyl]-methansulfonamid (18,5 g, 80,8 mmol) in CH_2Cl_2 (200 ml) zugegeben. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 2 h gerührt und wurde auf Wasser (200 ml) gegossen. Die wässrige Schicht wurde mit CH_2Cl_2 (2 x) extrahiert und die organische Lösung wurde mit Wasser (1 x) und wässrigem NaHCO_3 (gesät., 1 x) gewaschen. Die organische Lösung wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert, wodurch N-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-ethyl]-methansulfonamid (16,8 g) erhalten wurde. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,11 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 3,39 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,77 (s, 3H).

Schritt C: Alkylierung

[0362] Ein Gemisch aus N-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-ethyl]-methansulfonamid (4,3 g, 20 mmol), NaI (1,2 g, 8,0 mmol), K_2CO_3 (6,07 g, 44 mmol), Ethylbromacetat (3,34 g, 20 mmol) und DMF (70 ml) wurde bei Raumtemperatur für 24 h gerührt. Die Reaktion wurde in Wasser gegossen und die wässrige Lösung wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Lösung wurde mit Wasser (1 x), gefolgt von Salzlösung (1 x) gewaschen. Die organische Lösung wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert und konzentriert. Die Flashchromatographie (Hexane zu 7 : 3 Hexane : EtOAc) ergab die Titelverbindung (800 mg). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,18 (m, 2H), 6,93 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,24 (q, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,27 (t, 3H); MS 319 (M+ 18).

HERSELLUNG S1

1-(3,5-Dichlorphenyl)-propylbromid

Schritt A

[0363] 3-(3,5-Dichlorphenyl)-acrylsäure. Ein Gemisch aus 3,5-Dichlorbenzaldehyd (15,0 g, 85,7 mmol), Malonsäure (12,5 g, 120,2 mmol) und Piperidin (5 ml) wurde bei 100 °C für 2 h und bei 150 °C für 1 h erhitzt. Die Reaktion wurde auf 3 N HCl (200 ml) gegossen, und der Niederschlag wurde durch Filtration entfernt. Das Produkt wurde durch Umkristallisierung (100 ml heißes EtOH) gereinigt, wodurch 3-(3,5-Dichlorphenyl)-acrylsäure (11,5 g) erhalten wurde. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, DMSO-d_6) δ 12,6 (bs, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,64 – 7,51 (m, 2H), 6,72 (d, 1H).

Schritt B: Hydrierung

[0364] 3-(3,5-Dichlorphenyl)-propionsäure. Zu einer Lösung aus 10 % Pd/C (1,5 g) in THF (200 ml) wurde 3-(3,5-Dichlorphenyl)-acrylsäure (11,5 g) zugegeben. Die Reaktion wurde auf einem Parr-Schüttelapparat bei 50 psi für 3 h hydriert. Der Katalysator wurde durch Filtration durch Celite entfernt, und die organische Lösung wurde im Vakuum konzentriert, wodurch 3-(3,5-Dichlorphenyl)-propionsäure (11,3 g) erhalten wurde. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,00 – 7,35 (m, 3H), 2,89 (t, 2H), 2,66 (t, 2H).

Schritt C: Reduktion

[0365] 3-(3,5-Dichlorphenyl)-propanol. LiAlH_4 (1 M in Et_2O , 10 ml, 10 mmol) wurde langsam zu einer Lösung

aus 3-(3,5-Dichlorphenyl)-propionsäure (2,19 g, 10 mmol) in Et₂O (50 ml) zugegeben. Die Reaktion wurde unter Rückfluß für 2 h erhitzt. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und 2 N NaOH (1 ml) und wässriges NH₄Cl (gesät., 3 ml) wurden vorsichtig zugegeben. Die Lösung wurde durch Celite filtriert und das Filtrat wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert. Das Produkt wurde durch Flashchromatographie (25 % EtOAc/Hexane) gereinigt, wodurch 3-(3,5-Dichlorphenyl)-propanol (640 mg) erhalten wurde. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,17 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,65 (t, 2H), 1,84 (m, 2H).

Schritt D: Bromierung

[0366] Triphenylphosphin (315 mg, 1,20 mmol) wurde zu einer Lösung aus 3-(3,5-Dichlorphenyl)-propanol (200 mg, 0,98 mmol) in CH₂Cl₂ (20 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C abgekühlt, und Brom (207 mg, 1,30 mmol) wurde tropfenweise zugegeben. Die Reaktion wurde bei 0 °C für 1 h gerührt und wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wurde in Wasser gegossen und die wässrige Lösung wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Lösung wurde mit Salzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Produkt wurde durch Flashchromatographie (Hexane) gereinigt, wodurch die Titelverbindung (134 mg) erhalten wurde. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,13 (m, 2H).

PRÄPARAT T1

4-(2-Methansulfonylamino-ethoxy)-benzoesäuremethyl

Schritt A: Entschützung

[0367] 4-(2-Amino-ethoxy)-benzoesäuremethylesterhydrochloridsalz. Zu einer Lösung aus 4-[2-(2,2-Dimethylpropionylamino)-ethoxy]-benzoesäuremethylester (350 mg) in EtOH (6 ml) wurde bei 0 °C konzentrierte HCl (3 ml) zugegeben. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und wurde im Vakuum konzentriert, wodurch das Hydrochloridsalz von 4-(2-Amino-ethoxy)-benzoesäuremethylester (266 mg) als weißer Feststoff erhalten wurde, das in dem nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

Schritt B: Sulfonamidbildung

[0368] Methansulfonylchlorid (144 mg, 1,27 mmol) wurde zu einer Lösung aus 4-(2-Aminoethoxy)-benzoesäuremethylester (266 mg, 1,15 mmol) und Pyridin (255 mg, 2,52 mmol) in CH₂Cl₂ (10 ml) bei 0 °C zugegeben. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und wurde für 24 h gerührt. EtOAc wurde zugegeben und die organische Lösung wurde mit HCl (1 N, 2 x), gefolgt von Salzlösung gewaschen. Die organische Lösung wurde getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und konzentriert, wodurch die Titelverbindung als ein weißer Feststoff (240 mg) erhalten wurde. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (dd, 2H), 6,90 (dd, 2H), 4,77 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,58 (m, 2H), 3,02 (s, 3H); MS 274 (M+1).

PRÄPARAT U1

7-(4-Butyl-phenylamino)-heptansäuremethylester

[0369] Gemäß dem Verfahren in Schritt A von Beispiel 68 ergab die reduktive Aminierung von 4-Butyl-benzaldehyd (1,50 g, 9,26 mmol) mit 7-Aminoheptansäuremethylesterhydrochlorid (1,51 g, 7,72 mmol) die Titelverbindung (955 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,54 (m, 1H), 2,70 (t, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,29 (t, 2H), 1,60 (m, 6H), 1,32 (m, 6H), 0,92 (t, 3H); MS 306 (M+1).

PRÄPARAT V1

[3-(Methansulfonylamino-methyl)-phenoxy]-essigsäure

Schritt A: Sulfonamidbildung

[0370] N-(3-Methoxy-benzyl)-methansulfonamid. Methansulfonylchlorid (4,170 g, 36,4 mmol) wurde zu einer Lösung aus 3-Methoxybenzylamin (5,000 g, 36,4 mmol) und Triethylamin (3,946 g, 39,0 mmol) in THF (100 ml) bei Raumtemperatur zugegeben. Das Gemisch wurde für 18 h gerührt und die unlöslichen Substanzen wurden durch Filtration entfernt. Die organische Lösung wurde zu einem gelben Öl konzentriert, welches durch Flashchromatographie (6 : 4 Hexane : EtOAc bis 1 : 1 Hexane : EtOAc) gereinigt wurde, wodurch N-(3-Methoxyben-

zyl)-methansulfonamid (7,431 g) erhalten wurde. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26 (m, 1H), 6,92 – 6,82 (m, 3H), 4,62 (m, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,87 (s, 3H); MS 214 (M-1).

Schritt B: Demethylierung

[0371] N-(3-Hydroxy-benzyl)-methansulfonamid. Eine Lösung aus BBr_3 (1,0 M in CH_2Cl_2 , 111 ml, 111 mmol) wurde langsam zu einer Lösung aus N-(3-Methoxy-benzyl)-methansulfonamid (12,000 g, 55,7 mmol) in CH_2Cl_2 (200 ml) bei 0 °C zugegeben. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur erwärmt und wurde für 4 h gerührt. Methanol (100 ml) wurde vorsichtig zugegeben und die Lösung wurde im Vakuum konzentriert. Die Flashchromatographie (1 : 1 Hexane : EtOAc) ergab N-(3-Hydroxy-benzyl)-methansulfonamid (11,50 g). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,20 (m, 1H), 6,84 (m, 2H), 6,77 (m, 1H), 4,83 (bs, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,86 (s, 3H); MS 201 (M+).

Schritt C: Alkylierung

[0372] Ein Gemisch aus N-(3-Hydroxy-benzyl)-methansulfonamid (6,000 g, 29,82 mmol), Methylbromacetat (4,562 g, 29,82 mmol), K_2CO_3 (4,121 g, 29,82 mmol) und Aceton (250 ml) wurde bei Raumtemperatur für 68 h gerührt. Die Feststoffe wurden durch Filtration entfernt, und die Lösung wurde im Vakuum konzentriert. Die Reinigung durch Flashchromatographie (1 : 1 Hexane : EtOAc) ergab die Titelverbindung (5,637 g). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,82 (m, 1H), 4,63 (m, 3H), 4,28 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,86 (s, 3H); MS 274 (M+1).

[0373] Es ist selbstverständlich, daß die Erfindung nicht auf die speziellen hierin beschriebenen Ausführungsformen beschränkt ist, aber daß verschiedene Veränderungen und Modifikationen ohne Abweichung vom Sinn und Umfang dieses neuen Konzepts gemacht werden können, wie durch die folgenden Ansprüche definiert.

PRÄPARAT W1

[3-(Methansulfonylamino-methyl)-phenyl]-essigsäureethylester

Schritt A: Esterbildung

[0374] (3-Brom-phenyl)-essigsäureethylester. Zu einer Lösung aus 3-Bromphenylessigsäure (10,0 g, 46,5 mmol) in CH_3CN (150 ml) wurde K_2CO_3 (7,39 g, 53,5 mmol), gefolgt von Ethyliodid (5,6 ml, 70,0 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde unter Rückfluß für 2,5 h erhitzt und wurde auf Raumtemperatur abgekühlt. Die flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und Wasser wurde zugegeben. Die wässrige Lösung wurde mit EtOAc (3 x) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen. Die organische Lösung wurde (MgSO_4) getrocknet, filtriert und konzentriert, wodurch (3-Brom-phenyl)-essigsäureethylester (9,30 g) als ein Öl bereitgestellt wurde. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,43 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,21 – 7,16 (m, 2H), 4,14 (q, 2H), 3,56 (s, 2H), 1,24 (t, 3H)

Schritt B: Nitrilbildung

[0375] (3-Cyano-phenyl)-essigsäureethylester. Ein Gemisch aus (3-Brom-phenyl)-essigsäureethylester (9,15 g, 37,6 mmol), Kupfercyanid (5,06 g, 56,5 mmol) und 1-Methyl-2-pyrrolidinon (80 ml) wurde in ein Ölbad, erhitzt auf 120 °C, hinter einem Schutzschild gegeben. Die Reaktion wurde auf 200 °C für 1 h erhitzt und zusätzliches Kupfercyanid (Spatelspitze) wurde zugegeben. Nach dem Erhitzen für weitere 0,5 h wurde die Reaktion auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Reaktion wurde mit EtOAc verdünnt und die organische Lösung wurde mit Wasser/Ammoniumhydroxid-Lösung (2 : 1 Vol.-%) gewaschen, bis die wässrige Lösung nicht länger blau war. Die organische Lösung wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und konzentriert. Die Flashchromatographie (9 : 1 Hexane : EtOAc) ergab (3-Cyano-phenyl)-essigsäureethylester (6,31 g) als klares Öl, das sich beim Stehenlassen verfestigte. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,57 – 7,50 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 4,15 (q, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,24 (t, 3H).

Schritt C: Nitrilreduktion

[0376] (3-Aminomethyl-phenyl)-essigsäureethylesterhydrochlorid. Eine Lösung aus (3-Cyano-phenyl)-essigsäureethylester (6,3 g, 33,29 mmol) in EtOH (50 ml) wurde zu einem Gemisch aus 10 % Pd/C (1,26 g) in EtOH (50 ml) unter Stickstoff zugegeben. Zusätzliches EtOH (150 ml) wurde zugegeben, gefolgt von einer Lösung aus HCl in Dioxan (4 M, 11,4 ml, 45,6 mmol). Das Gemisch wurde auf einem Parr-Schüttelapparat bei 45 psi für 20 h hydriert und der Katalysator wurde durch Filtration durch Celite entfernt. Die Lösung wurde konzent-

riert, wodurch (3-Aminomethyl-phenyl)-essigsäureethylester als Hydrochloridsalz (7,31 g) erhalten wurde. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,42 – 7,32 (m, 4H), 4,12 (q, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 1,23 (t, 3H).

Schritt D: Sulfonamidbildung

[3-(Methansulfonylamino-methyl)-phenyl]-essigsäureethylester

[0377] Methansulfonylchlorid (2,6 ml, 34 mmol) wurde langsam zu einer Lösung aus (3-Aminomethyl-phenyl)essigsäureethylesterhydrochlorid (7,31 g, 34 mmol) und Triethylamin (9,8 ml, 70 mmol) in CH_2Cl_2 (100 ml) bei 0 °C zugegeben. Das Gemisch wurde für 1 h gerührt und 1 N wässrige HCl-Lösung wurde zugegeben. Die wässrige Lösung wurde mit CH_2Cl_2 (3 x) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen. Die organische Lösung wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert. Die Reinigung durch Flashchromatographie (1 : 1 Hexane : EtOAc) ergab das Titelsulfonamid (8,56 g) als klares und farbloses Öl. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,34 – 7,21 (m, 4H), 4,70 (breit, 1H), 4,29 (d, 2H), 4,12 (q, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,86 (s, 3H), 1,24 (t, 3H).

WEITERE ALLGEMEINE EXPERIMENTELLE VERFAHREN

[0378] Mitteldruckchromatographie wurde auf einem Flash 40 Biotage System (Biotage Inc., Dyax Corp., Charlottesville, VA) durchgeführt.

Beispiele 75 – 110

[0379] Die Beispiele 75 bis 110 wurden in analoger Weise zu Beispiel 1, ausgehend von den entsprechenden Alkylierungsmitteln und Sulfonamiden in dem Alkylierungsschritt A, gefolgt von Esterhydrolyse in Schritt B, mit Veränderungen der Reaktionstemperatur und -zeit in Schritt A, wie angemerkt, hergestellt.

Beispiel 75 (Referenzbeispiel)

5-{3-[(6-Chlor-chinolin-2-ylmethyl)-methansulfonyl-amino]-propyl}-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: Reaktionszeit von 2 h bei Raumtemperatur und 24 h bei 75 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,52 – 7,54 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,02 (bs, 1H), 3,19 – 3,24 (m, 2H), 2,89 (s, 2H), 2,62 (t, 2H), 1,72 (t, 2H); MS 453 (M+14).

Beispiel 76 (Referenzbeispiel)

5-(3-{[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino}-propyl)-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 6,84 (d, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,36 (t, 2H), 2,91 – 2,96 (m, 5H), 2,10 (t, 2H); MS 519 (M+1).

Beispiel 77 (Referenzbeispiel)

5-(3-{Methansulfonyl-[2-(3-methoxy-phenoxy)-ethyl]-amino}-propyl)-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: Reaktionszeit von 30 min bei Raumtemperatur. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (d, 1H), 7,15 – 7,19 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,51 – 6,54 (m, 1H), 6,39 – 6,47 (m, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,62 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,91 – 2,97 (m, 5H), 2,07 (t, 2H); MS 412 (M-1).

Beispiel 78 (Referenzbeispiel)

7-[[3-(3-Chlor-5-methoxy-phenoxy)-propyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäure

Schritt A: Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,48 – 6,51 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 3,97 (t, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,33 (t, 2H), 3,16 (t, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,33 (t, 2H), 2,07 (t, 2H), 1,60 – 1,61 (m, 4H), 1,31 – 1,33 (m, 4H); MS 420 (M-1).

Beispiel 79 (Referenzbeispiel)

5-(3-[[3-(3-Chlor-5-methoxy-phenoxy)-propyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,47 – 6,50 (m, 2H), 6,30 – 6,31 (m, 1H), 3,97 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,36 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,83 (s, 2H), 1,98 – 2,11 (m, 4H); MS 460 (M^-).

Beispiel 80 (Referenzbeispiel)

5-(3-[[3-(3,5-Dichlor-phenoxy)-propyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (d, 1H), 6,94 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,76 (s, 2H), 3,99 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,98 – 2,12 (m, 4H); MS 466 (M^-).

Beispiel 81 (Referenzbeispiel)

5-(3-[[2-(3-Ethyl-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 6,81 – 6,85 (m, 2H), 6,65 – 6,68 (m, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,36 (t, 2H), 2,91 – 2,95 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,60 (q, 2H), 2,06 – 2,12 (m, 2H), 1,19 – 1,25 (m, 3H); MS 410 (M^+).

Beispiel 82 (Referenzbeispiel)

5-(3-[[2-(3-Isopropyl-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 6,84 – 6,86 (m, 2H), 6,65 – 6,71 (m, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,92 – 2,95 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,82 – 2,89 (m, 1H), 2,08 (t, 2H), 1,22 (d, 6H); MS 424 (M^+).

Beispiel 83 (Referenzbeispiel)

5-(3-[Methansulfonyl-[2-(3-trifluormethyl-phenoxy)-ethyl]-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,68 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,21 – 7,23 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 4,14 (t, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,34 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,07 (t, 2H); MS 450 (M^+).

Beispiel 84 (Referenzbeispiel)

2-(3-[[2-(3,5-Dichlor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-thiazol-4-carbonsäure

Schritt A: Reaktionszeit von 5 h bei 100 °C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,20 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,15 (t, 2H); MS 452 (M^+).

Beispiel 85 (Referenzbeispiel)

5-(3-[Methansulfonyl-(3-phenyl-propyl)-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: Reaktionszeit von 5 h bei 100 °C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,57 (d, 1H), 7,22 – 7,26 (m, 2H), 7,12 – 7,18 (m, 3H), 6,86 (d, 1H), 3,16 – 3,22 (m, 4H), 2,87 (t, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,61 (t, 2H), 1,84 – 1,97 (m, 4H); MS 380 (M^+).

Beispiel 86 (Referenzbeispiel)

7-[[3-(3,5-Dichlor-phenoxy)-propyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäure

Schritt A: Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (d, 1H), 7,19 – 7,23

(m, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,61 – 6,70 (m, 2H), 6,56 (d, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,34 (t, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,86 – 2,95 (m, 2H), 2,07 (t, 2H); MS 401 (M⁺-1).

Beispiel 87 (Referenzbeispiel)

5-(3-{Methansulfonyl-[2-(3-fluor-phenoxy)-ethyl]-amino}-propyl)-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (d, 1H), 7,19 – 7,23 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,61 – 6,70 (m, 2H), 6,56 (d, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,34 (t, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,86 – 2,95 (m, 2H), 2,07 (t, 2H); MS 400 (M⁺-1).

Beispiel 88 (Referenzbeispiel)

5-(3-{Methansulfonyl-[3-(3-methoxy-phenyl)-propyl]-amino}-propyl)-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: Reaktionszeit von 2 h bei Raumtemperatur. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,71 – 6,78 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,17 – 3,22 (m, 4H), 2,89 (t, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,61 (t, 2H), 1,88 – 2,01 (m, 4H); MS 411 (M⁺).

Beispiel 89 (Referenzbeispiel)

5-[3-(Benzofuran-2-ylmethyl-methansulfonyl-amino)-propyl]-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: Reaktionszeit von 2 h bei Raumtemperatur. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,22 – 7,32 (m, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,32 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,01 – 2,08 (m, 2H); MS 393 (M⁺).

Beispiel 90 (Referenzbeispiel)

5-(3-{[2-(3-Chlor-5-methoxy-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino}-propyl)-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,08 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 3,34 (t, 2H), 2,90 – 2,95 (m, 3H), 2,07 (t, 2H); MS 448 (M⁺).

Beispiel 91 (Referenzbeispiel)

5-(3-{[2-(3-Ethoxy-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino}-propyl)-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,50 – 6,53 (m, 1H), 6,39 – 6,44 (m, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,98 (q, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,86 – 2,94 (m, 5H), 2,04 – 2,11 (m, 2H), 1,39 (t, 3H); MS 428 (M⁺).

Beispiel 92 (Referenzbeispiel)

(4-{[2-(3,5-Dichlor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino}-butoxy)-essigsäure

Schritt A: Reaktionszeit von 2 h bei Raumtemperatur. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,96 (s, 1H), 6,77 (s, 2H), 4,10 (s, 4H), 3,56 – 3,60 (m, 4H), 3,30 (t, 2H), 2,89 (s, 3H), 1,73 – 1,80 (m, 2H), 1,63 – 1,69 (m, 2H); MS 415 (M+1).

Beispiel 93

(3-{[(4-Butoxy-benzyl)-methansulfonyl-amino]-methyl}-phenyl)-essigsäure

Schritt A: Reaktionszeit von 2 h bei Raumtemperatur und 3 h bei 70 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28 – 7,33 (m, 1H), 7,17 – 7,25 (m, 5H), 6,85 (d, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,94 (t, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 1,72 – 1,79 (m, 2H), 1,44 – 1,53 (m, 2H), 0,97 (t, 3H); MS 423 (M+18).

Beispiel 94

(4-Butoxy-benzyl)-methansulfonyl-amino]-heptansäure

Schritt A: Reaktionszeit von 2 h bei Raumtemperatur. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,23 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,94 (t, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,29 (t, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,58 – 1,43 (m, 6H), 1,24 (m, 4H), 0,96 (t, 3H); MS 403 ($\text{M}+18$).

Beispiel 95 (Referenzbeispiel)

7-[(6-Chlor-chinolin-2-ylmethyl)-methansulfonyl-amino]-heptansäure

Schritt A: Reaktionszeit von 2 h bei Raumtemperatur. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,13 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,25 (t, 2H), 1,52 (m, 4H), 1,22 (m, 4H); MS 417 ($\text{M}+18$).

Beispiel 96 (Referenzbeispiel)

3-[(Benzofuran-2-ylmethyl-methansulfonyl-amino)-methyl]-phenyl]-essigsäure

Schritt A: Reaktionszeit von 2 h bei Raumtemperatur. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,52 – 7,19 (m, 8H), 4,42 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,91 (s, 3H).

Beispiel 97

3-[(4-Ethyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-methyl]-phenyl]-essigsäure

Schritt A: (3-[(4-Ethyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäuremethylester. Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,29 – 7,33 (m, 1H), 7,16 – 7,25 (m, 7H), 4,30 (d, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,64 (q, 2H), 1,54 (t, 3H); MS 376 (M^+1).

Schritt B: (3-[(4-Ethyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,30 – 7,34 (m, 1H), 7,15 – 7,25 (m, 7H), 4,29 (d, 4H), 3,65 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,63 (q, 2H), 1,20 – 1,24 (m, 3H).

Beispiel 98

3-[[Methansulfonyl-(4-propyl-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl]-essigsäure

Schritt A: (3-[[Methansulfonyl-(4-propyl-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäuremethylester. Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur. MS 408 (M^+18).

Schritt B: (3-[[Methansulfonyl-(4-propyl-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure MS 374 (M^+1).

Beispiel 99 (Referenzbeispiel)

3-[(4-Benzyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-methyl]-phenyl]-essigsäure

Schritt A: (3-[(4-Benzyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäuremethylester. Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,14 – 7,29 (m, 13H), 4,28 (d, 4H), 3,95 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 2,75 (s, 3H); MS 456 (M^+18).

Schritt B: (3-[(4-Benzyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,12 – 7,29 (m, 13H), 4,27 (d, 4H), 3,94 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,73 (s, 3H); MS 422 (M^+1).

Beispiel 100

3-[(4-Butyl-benzyl)-(propan-1-sulfonyl)-amino]-methyl]-phenyl]-essigsäure

Schritt A: (3-[(4-Butyl-benzyl)-(propan-1-sulfonyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäuremethylester. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,30 (d, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,82 – 2,86 (m, 2H), 2,59 (t, 2H), 1,78 – 1,84 (m, 2H), 1,58 (t, 2H).

Schritt B: (3-[(4-Butyl-benzyl)-(propan-1-sulfonyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure. ^1H NMR (400 MHz,

CDCl_3 δ 7,12 – 7,32 (m, 8H), 4,30 (d, 4H), 3,64 (s, 2H), 2,81 – 2,90 (m, 2H), 2,59 (t, 2H), 1,74 – 1,83 (m, 2H), 1,54 – 1,61 (m, 2H), 1,31 – 1,40 (m, 2H), 0,87 – 0,97 (m, 6H); MS 416 ($\text{M}^+ - 1$).

Beispiel 101 (Referenzbeispiel)

7-{Methansulfonyl-[3-(5-methyl-thiophen-2-yl)-propyl]-amino}-heptansäure

Schritt A: 7-{Methansulfonyl-[3-(5-methyl-thiophen-2-yl)-propyl]-amino}-heptansäuremethylester. Reaktionszeit von 1 h bei 60 °C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6,55 (d, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,12 – 3,21 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,76 – 2,80 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,30 (t, 2H), 1,89 – 1,97 (m, 2H), 1,53 – 1,65 (m, 4H), 1,31 – 1,36 (m, 4H); MS 376 ($\text{M}^+ + 1$), 393 ($\text{M}^+ + 18$).

Schritt B: 7-{Methansulfonyl-[3-(5-methyl-thiophen-2-yl)-propyl]-amino}-heptansäure. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6,53 – 6,57 (m, 2H), 3,12 – 3,21 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,78 (t, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,34 (t, 2H), 1,89 – 1,97 (m, 2H), 1,54 – 1,66 (m, 4H), 1,30 – 1,40 (m, 4H); MS 379 ($\text{M}^+ + 18$).

Beispiel 102 (Referenzbeispiel)

5-{3-[(3-Furan-2-yl-propyl)-methansulfonyl-amino]-propyl}-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: 5-{3-[(3-Furan-2-yl-propyl)-methansulfonyl-amino]-propyl}-thiophen-2-carbonsäuremethylester. Reaktionszeit von 2 h bei Raumtemperatur. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,62 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,26 – 6,28 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,18 – 3,23 (m, 4H), 2,88 (t, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,66 (t, 2H), 1,90 – 2,03 (m, 4H).

Schritt B: 5-{3-[(3-Furan-2-yl-propyl)-methansulfonyl-amino]-propyl}-thiophen-2-carbonsäure. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,26 – 6,28 (m, 1H), 6,00 – 6,01 (m, 1H), 3,22 (q, 4H), 2,90 (t, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 1,88 – 2,03 (m, 4H); MS 370 ($\text{M}^+ - 1$).

Beispiel 103 (Referenzbeispiel)

7-{Methansulfonyl-[3-(3-methoxyphenyl)-propyl]-amino}-heptansäure

Schritt A: 7-{Methansulfonyl-[3-(3-methoxyphenyl)-propyl]-amino}-heptansäuremethylester. Reaktionszeit von 2 h bei Raumtemperatur. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,18 – 7,22 (m, 1H), 6,75 – 6,78 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,11 – 3,20 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,61 (t, 2H), 2,29 (t, 2H), 1,88 – 1,95 (m, 2H), 1,52 – 1,64 (m, 4H), 1,28 – 1,32 (m, 4H).

Schritt B: 7-{Methansulfonyl-[3-(3-methoxyphenyl)-propyl]-amino}-heptansäure. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,18 – 7,22 (m, 1H), 6,75 – 6,78 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,11 – 3,20 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,61 (t, 2H), 2,34 (t, 2H), 1,89 – 1,95 (m, 2H), 1,53 – 1,66 (m, 4H), 1,29 – 1,36 (m, 4H).

Beispiel 104

3-([4-(1-Hydroxy-hexyl)-benzyl]-methansulfonyl-amino)-methyl-phenyl]-essigsäure

Schritt A: 3-([4-(1-Hydroxy-hexyl)-benzyl]-methansulfonyl-amino)-methyl-phenyl]-essigsäureethylester. Reaktionszeit von 2 h bei Raumtemperatur. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,17 – 7,31 (m, 8H), 5,70 (t, 1H), 4,31 (s, 4H), 4,12 – 4,17 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,83 – 1,88 (m, 1H), 1,57 – 1,75 (m, 1H), 1,20 – 1,27 (m, 9H), 0,85 (t, 3H); MS 525 ($\text{M}^+ + 18$).

Schritt B: 3-([4-(1-Hydroxy-hexyl)-benzyl]-methansulfonyl-amino)-methyl-phenyl]-essigsäure. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,13 – 7,28 (m, 7H), 7,02 (s, 1H), 4,61 (t, 1H), 4,29 (d, 4H), 3,53 (s, 2H), 2,79 (s, 3H), 1,60 – 1,77 (m, 2H), 1,18 – 1,36 (m, 6H), 0,83 (t, 3H); MS 432 ($\text{M}^+ - 1$).

Beispiel 105 (Referenzbeispiel)

5-(3-[[2-(3-Chlor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: 5-(3-[[2-(3-Chlor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäuremethylester. Reaktionszeit von 18 h bei 60 °C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,60 – 7,62 (m, 1H), 7,15 – 7,20 (m, 1H), 6,93 – 6,95 (m, 1H), 6,79 – 6,80 (m, 2H), 6,71 – 6,73 (m, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 3,32 (t, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,86 – 2,94 (m, 2H), 2,01 – 2,08 (m, 2H).

Schritt B: 5-(3-[[2-(3-Chlor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure. $^1\text{H NMR}$

(400 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (d, 1H), 7,11 – 7,22 (m, 1H), 6,91 – 6,93 (m, 1H), 6,81 (s, 2H), 6,69 – 6,72 (m, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,31 (t, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,78 – 2,91 (m, 2H), 2,01 – 2,05 (m, 2H).

Beispiel 106 (Referenzbeispiel)

2-{3-[Methansulfonyl-(3-phenyl-propyl)-amino]-propyl}-thiazol-4-carbonsäure

Schritt A: 2-{3-[Methansulfonyl-(3-phenyl-propyl)-amino]-propyl}-thiazol-4-carbonsäureethylester. Reaktionszeit von 5 h bei 100 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (s, 1H), 7,23 – 7,27 (m, 2H), 7,13 – 7,18 (m, 3H), 4,38 (q, 2H), 3,18 – 3,25 (m, 4H), 3,06 (t, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,61 (t, 2H), 2,05 – 2,13 (m, 2H), 1,86 – 1,94 (m, 2H), 1,37 (t, 3H); MS 411 (M⁺+1).

Schritt B: 2-{3-[Methansulfonyl-(3-phenyl-propyl)-amino]-propyl}-thiazol-4-carbonsäure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (s, 1H), 7,10 – 7,24 (m, 5H), 3,17 – 3,28 (m, 4H), 3,04 (t, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,61 (t, 2H), 2,02 – 2,09 (m, 2H), 1,85 – 1,92 (m, 2H); MS 381 (M⁺-1).

Beispiel 107 (Referenzbeispiel)

2-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-thiazol-4-carbonsäure

Schritt A: 2-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-thiazol-4-carbonsäureethylester. Reaktionszeit von 5 h bei 100 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (s, 1H), 7,16 – 7,23 (m, 3H), 7,05 (d, 1H), 4,40 (q, 2H), 3,09 (t, 2H), 3,19 – 3,28 (m, 4H), 2,83 (s, 3H), 2,62 (t, 2H), 2,08 – 2,17 (m, 2H), 1,87 – 1,95 (m, 2H), 1,39 (t, 3H); MS 445 (MH⁺).

Schritt B: 2-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-thiazol-4-carbonsäure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (s, 1H), 7,21 – 7,25 (m, 2H), 7,12 – 7,16 (m, 2H), 3,20 – 3,30 (m, 4H), 3,07 (t, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,63 (t, 2H), 2,05 – 2,12 (m, 2H), 1,86 – 1,94 (m, 2H); MS 415 (M⁺-1).

Beispiel 108

2-{3-[(4-Butyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-propyl}-thiazol-4-carbonsäure

Schritt A: 2-{3-[(4-Butyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-propyl}-thiazol-4-carbonsäureethylester. Reaktionszeit von 5 h bei 100 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (s, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,38 (q, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,23 (t, 2H), 2,96 (t, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,56 (t, 2H), 1,96 – 2,03 (m, 2H), 1,50 – 1,58 (m, 2H), 1,37 (t, 3H), 1,26 – 1,33 (m, 2H), 0,89 (t, 3H); MS 439 (M⁺+1).

Schritt B: 2-{3-[(4-Butyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-propyl}-thiazol-4-carbonsäure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,22 – 3,28 (m, 2H), 2,88 – 2,91 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,57 (t, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,27 – 1,32 (m, 2H), 0,90 (t, 3H); MS 409 (M-1).

Beispiel 109

(5-[[4-Isobutyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-methyl]-thiophen-2-yl)-essigsäure

Schritt A: (5-[[4-Isobutyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-methyl)-thiophen-2-yl)-essigsäuremethylester. Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur.

Schritt B: (5-[[4-Isobutyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-methyl)-thiophen-2-yl)-essigsäure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,80 – 7,32 (m, 6H), 4,40 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 0,85 (d, 6H); MS 394 (M-1).

Beispiel 110

2-{3-[(4-Butyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-propyl}-thiazol-4-carbonsäure

Schritt A: 2-{3-[(4-Butyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-propyl}-thiazol-4-carbonsäureethylester. Reaktionszeit von 5 bei 100 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (s, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,38 (q, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,23 (t, 2H), 2,96 (t, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,56 (t, 2H), 1,96 – 2,03 (m, 2H), 1,50 – 1,58 (m, 2H), 1,37 (t, 3H), 1,26 – 1,33 (m, 2H), 0,89 (t, 3H); MS 439 (M⁺+1).

Schritt B: 2-{3-[(4-Butyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-propyl}-thiazol-4-carbonsäure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,22 – 3,28 (m, 2H), 2,88 – 2,91 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,57 (t, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,27 – 1,32 (m, 2H), 0,90 (t, 3H); MS 409 (M⁺-1).

Beispiel 111 (Referenzbeispiel)

7-[[2-(3,5-Dichlor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäure

Schritt A: 2-[2-(3,5-Dichlor-phenoxy)-ethyl]-isoindol-1,3-dion. Eine Lösung aus 1-(2-Brom-ethoxy)-3,5-dichlor-benzol (2,41 g, 8,93 mmol) und Kaliumphthalimid (2,00 g, 10,64 mmol) in DMF (7,6 ml) wurde bei 85 °C für 1 h erhitzt. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, und Chloroform wurde zugegeben. Die organische Lösung wurde mit 0,2 N wässrigem NaOH, gefolgt von Wasser gewaschen. Die organische Lösung wurde (Na₂SO₄) getrocknet, filtriert, und konzentriert. Der Rest wurde in Et₂O suspendiert, und der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, wodurch die Titelverbindung (2,21 g) erhalten wurde. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (m, 2H), 7,77 (m, 2H), 6,89 (m, 1H), 6,88 (m, 2H), 4,16 (t, 2H), 4,05 (t, 2H); MS 336 (M+).

Schritt B: 2-(3,5-Dichlor-phenoxy)-ethylamin. Eine Lösung aus 2-[2-(3,5-Dichlor-phenoxy)-ethyl]-isoindol-1,3-dion (1,29 g, 3,84 mmol) und Hydrazinhydrat (202 mg, 4,05 mmol) in MeOH (16 ml) wurde unter Rückfluß für 2 h erhitzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und Et₂O wurde zugegeben. Die Suspension wurde mit 40%igem wässrigem Kaliumhydroxid geschüttelt. Die wässrige Lösung wurde mit Et₂O (3 x) extrahiert, und die vereinigten organischen Schichten wurden getrocknet (K₂CO₃), filtriert und konzentriert, wodurch die Titelverbindung (870 mg) erhalten wurde. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,95 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,07 (t, 2H), 1,70 (bs, 2H).

Schritt C: N-[2-(3,5-Dichlor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonamid. Die Titelverbindung wurde aus 2-(3,5-Dichlor-phenoxy)-ethylamin, Et₃N und Methansulfonylchlorid unter Verwendung des Verfahrens, das in Schritt 2 von Präparat A1 beschrieben ist, hergestellt. Die Umkristallisierung aus EtOH ergab die Titelverbindung. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,93 (m, 1H), 6,74 (m, 2H), 5,09 (m, 1H), 4,01 (t, 2H), 3,47 (q, 2H), 2,96 (s, 3H).

Schritt D: 7-[[2-(3,5-Dichlor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäureethylester. Eine Lösung aus NaH (60 % in Öl, 338 mg, 8,45 mmol) in DMF (23 ml) wurde auf 0 °C abgekühlt, gefolgt von der Zugabe von N-[2-(3,5-Dichlor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonamid (2,0 g, 7,04 mmol). Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 0,5 h gerührt, und wurde auf 0 °C abgekühlt, gefolgt von der Zugabe von Ethyl-7-bromheptanoat (2,0 g, 8,45 mmol). Die Reaktion wurde bei 65 °C für 3 h erhitzt, und wurde auf Raumtemperatur abgekühlt. EtOAc wurde zugegeben und die organische Lösung wurde nacheinander mit 1 N HCl, Wasser und Salzlösung gewaschen. Die organische Lösung wurde getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Die Reinigung durch Flashchromatographie (4 : 1 Hexane : EtOAc) ergab die Titelverbindung (2,84 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,95 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 4,06 (m, 5H), 3,56 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,26 (t, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,32 (m, 4H), 1,22 (t, 3H).

Schritt E: 7-[[2-(3,5-Dichlor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäure. Die Titelverbindung wurde aus 7-[[2-(3,5-Dichlor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäureethylester unter Verwendung des Verfahrens, das in Schritt B von Beispiel 1 beschrieben ist, mit 2N NaOH hergestellt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (1 % MeOH in CH₂Cl₂) ergab die Titelsäure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,95 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,23 (t, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,33 (t, 2H), 1,61 (m, 4H), 1,33 (m, 4H); MS 411 (M-1).

[0380] Die Beispielzahlen 112 bis 122 werden in dieser Beschreibung nicht verwendet.

Beispiele 123 – 137

[0381] Die Beispiele 123 bis 137 wurden in analoger Weise zu Beispiel 1, ausgehend von den entsprechenden Alkylierungsmitteln und Sulfonamiden in dem Alkylierungsschritt A, gefolgt von Esterhydrolyse in Schritt B, mit Veränderungen der Reaktionstemperatur und -zeit in Schritt A, wie angemerkt, hergestellt.

Beispiel 123 (Referenzbeispiel)

[5-([3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-methansulfonyl-amino)-methyl]-thiophen-2-yl]-essigsäure

Schritt A: [5-([3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-methansulfonyl-amino)-methyl]-thiophen-2-yl]-essigsäuremethylester. Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur.

Schritt B: [5-([3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-methansulfonyl-amino)-methyl]-thiophen-2-yl]-essigsäure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,06 – 7,36 (m, 4H), 6,86 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,90 (s, 3H), 3,00 (t, 2H, J = 7,0), 2,40 (t, 2H, J = 7,0), 1,70 (m, 2H); MS 399 (M-1).

Beispiel 124 (Referenzbeispiel)

[5-([2-(3,5-Dichlor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino)-methyl]-thiophen-2-yl]-essigsäure

Schritt A: [5-([2-(3,5-Dichlor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino)-methyl]-thiophen-2-yl]-essigsäuremethylester. Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur.

Schritt B: [5-([2-(3,5-Dichlor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino)-methyl]-thiophen-2-yl]-essigsäure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,60 – 7,60 (m, 5H), 4,60 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,90 (s, 3H); MS 436 (M-1), 438 (M+1).

Beispiel 125

(5-[(4-Butyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-methyl)-thiophen-2-yl]-essigsäure

Schritt A: (5-[(4-Butyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-methyl)-thiophen-2-yl]-essigsäuremethylester. Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur.

Schritt B: (5-[(4-Butyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-methyl)-thiophen-2-yl]-essigsäure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,00 – 7,30 (m, 4H), 6,80 (d, 1H, J = 4,0), 6,70 (d, 1H, J = 4,0), 4,40 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 0,90 (t, 3H, J = 7,0); MS 394 (M-1).

Beispiel 126 (Referenzbeispiel)

5-(3-[2-(3,5-Dichlor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino)-propyl)-furan-2-carbonsäure

Schritt A: 5-(3-[2-(3,5-Dichlor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino)-propyl)-furan-2-carbonsäuremethylester. Reaktionszeit von 72 h bei Raumtemperatur; MS 450 (M+1). Schritt B: 5-(3-[2-(3,5-Dichlor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino)-propyl)-furan-2-carbonsäure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,80 – 7,70 (m, 5H), 6,19 (d, 1H, J = 3,8), 4,20 (t, 2H, J = 7,0), 3,80 (m, 2H), 3,25 – 3,40 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 1,80 – 2,00 (m, 2H); MS 435 (M-1), 436 (M+1).

Beispiel 127 (Referenzbeispiel)

trans-5-(3-[3-(3,5-Dichlor-phenyl)-allyl]-methansulfonyl-amino)-propyl)-furan-2-carbonsäure

Schritt A: trans-5-(3-[3-(3,5-Dichlor-phenyl)-allyl]-methansulfonyl-amino)-propyl)-furan-2-carbonsäuremethylester. Reaktionszeit von 72 h bei Raumtemperatur; MS 446 (M+).

Schritt B: trans-5-(3-[3-(3,5-Dichlor-phenyl)-allyl]-methansulfonyl-amino)-propyl)-furan-2-carbonsäure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,00 – 7,50 (m, 4H), 6,00 – 6,60 (m, 3H), 4,00 (d, 2H, J = 5,0), 3,20 (m, 2H), 2,60 – 2,70 (m, 2H), 1,70 – 2,00 (m, 2H); MS 430 (M-1), 432 (M+1).

Beispiel 128 (Referenzbeispiel)

3-(2-[2-(3,5-Dichlor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino)-ethyl)-benzoesäure

Schritt A: 3-(2-[2-(3,5-Dichlor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino)-ethyl)-benzoesäuremethylester. Reaktionszeit von 2 h bei Raumtemperatur; MS 446 (M+).

Schritt B: 3-(2-[2-(3,5-Dichlor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino)-ethyl)-benzoesäure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,80 – 7,90 (m, 7H), 4,20 (t, 2H, J = 6,7), 3,20 – 3,30 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,30 (t, 2H, J = 6,8); MS 431 (M-1).

Beispiel 129 (Referenzbeispiel)

[3-(3-[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-methansulfonyl-amino)-propyl)-phenyl]-essigsäure

Schritt A: [3-(3-[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-methansulfonyl-amino)-propyl)-phenyl]-essigsäuremethylester. Reaktionszeit von 2 h bei Raumtemperatur. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,03 – 7,29 (m, 8H), 3,68 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,15 – 3,20 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,58 – 2,64 (m, 4H), 1,84 – 1,94 (m, 4H).

Schritt B: [3-(3-[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-methansulfonyl-amino)-propyl)-phenyl]-essigsäure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,02 – 7,29 (m, 8H), 3,61 (s, 2H), 3,14 – 3,19 (m, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,57 – 2,80 (m, 4H), 1,82 – 1,93 (m, 4H).

Beispiel 130 (Referenzbeispiel)

5-{3-[(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-propyl)-methansulfonyl-amino]-propyl}-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: 5-{3-[(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-propyl)-methansulfonyl-amino]-propyl}-thiophen-2-carbonsäuremethylester. Reaktionszeit von 2 h bei Raumtemperatur. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,61 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,58 – 6,72 (m, 3H), 5,91 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,14 – 3,21 (m, 4H), 2,87 (t, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,55 (t, 2H), 1,82 – 1,99 (m, 4H).

Schritt B: 5-{3-[(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-propyl)-methansulfonyl-amino]-propyl}-thiophen-2-carbonsäure. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,59 – 6,73 (m, 3H), 5,91 (s, 2H), 3,15 – 3,22 (m, 4H), 2,89 (t, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,55 (t, 2H), 1,83 – 2,01 (m, 4H); MS 424 (M-1).

Beispiel 131

(3-[(4-Isobutyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-methyl)-phenyl)-essigsäure

Schritt A: (3-[(4-Isobutyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-methyl)-phenyl)-essigsäuremethylester. Reaktionszeit von 2 h bei Raumtemperatur. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,20 – 7,32 (m, 6H), 7,11 (d, 2H), 4,30 (d, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,46 (s, 2H), 1,81 – 1,88 (m, 1H), 0,88 (d, 6H); MS 404 (M+1), 426 (M+23).

Schritt B: (3-[(4-Isobutyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-methyl)-phenyl)-essigsäure. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,18 – 7,31 (m, 6H), 7,10 (d, 2H), 4,29 (d, 4H), 3,63 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,45 (d, 2H), 1,80 – 1,87 (m, 1H), 0,88 (d, 6H).

Beispiel 132

7-[(4-Isopropyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-heptansäure

Schritt A: 7-[(4-Isopropyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-heptansäureethylester. Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,20 – 7,30 (m, 4H), 4,35 (s, 2H), 4,10 (q, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,85 – 2,95 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,25 (t, 2H), 1,48 – 1,62 (m, 4H), 1,18 – 1,32 (m, 13H); MS 384 (M+1).

Schritt B: 7-[(4-Isopropyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-heptansäure. MS 356 (M+1).

Beispiel 133 (Referenzbeispiel)

7-[[2-(3,5-Difluor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäure

Schritt A: 7-[[2-(3,5-Difluor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäuremethylester. Reaktionszeit von 24 h bei 50 °C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6,39 – 6,45 (m, 3H), 4,08 (t, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,23 – 3,27 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,30 (t, 2H), 1,57 – 1,65 (m, 5H), 1,33 – 1,35 (m, 4H); MS 394 (M+1).

Schritt B: 7-[[2-(3,5-Difluor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäure. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6,39 – 6,45 (m, 3H), 4,08 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,35 (t, 2H), 1,64 (m, 5H), 1,24 – 1,37 (m, 4H); MS 380 (M-1).

Beispiel 134 (Referenzbeispiel)

7-[[2-(3,5-Dimethyl-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäure

Schritt A: 7-[[2-(3,5-Dimethyl-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäuremethylester. Reaktionszeit von 24 h bei 50 °C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6,61 (s, 1H), 6,49 (s, 2H), 4,06 – 4,14 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,61 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,27 – 2,33 (m, 8H), 1,55 – 1,63 (m, 4H), 1,25 (bs, 4H); MS 385 (M+1).

Schritt B: 7-[[2-(3,5-Dimethyl-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäure. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6,61 (s, 1H), 6,49 (s, 2H), 4,06 – 4,07 (m, 2H), 3,59 – 3,61 (m, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,34 (t, 2H), 2,27 (s, 6H), 1,63 – 1,65 (m, 4H), 1,36 (bs, 4H); MS 370 (M-1).

Beispiel 135

(2-{3-[(4-Butyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-propyl}-phenyl)-essigsäure

Schritt A: (2-{3-[(4-Butyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-propyl}-phenyl)-essigsäuremethylester. $^1\text{H NMR}$ (400

MHz, CDCl₃) δ 7,11 – 7,23 (m, 7H), 6,99 – 7,01 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,49 – 2,59 (m, 4H), 1,72 – 1,80 (m, 2H), 1,54 – 1,59 (m, 2H), 1,27 – 1,36 (m, 2H), 0,89 (t, 3H); MS 432 (M+1).

Schritt B: (2-{3-[(4-Butyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-propyl}-phenyl)-essigsäure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,13 – 7,27 (m, 7H), 7,02 (d, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,21 (t, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,50 – 2,61 (m, 4H), 1,73 – 1,81 (m, 2H), 1,54 – 1,62 (m, 2H), 1,29 – 1,38 (m, 2H), 0,92 (t, 3H); MS 416 (M-1).

Beispiel 136 (Referenzbeispiel)

5-(3-[[2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: 5-(3-[[2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäuremethylester. Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,67 – 6,70 (m, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,24 – 6,27 (m, 1H), 5,91 (s, 2H), 4,03 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,59 (t, 2H), 3,33 (t, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,88 – 2,92 (m, 2H), 2,01 – 2,08 (m, 2H); MS 442 (M+1).

Schritt B: 5-(3-[[2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,24 – 6,27 (m, 1H), 5,91 (s, 2H), 4,03 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,34 (t, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,90 – 2,94 (m, 2H), 2,02 – 2,10 (m, 2H); MS 426 (M-1).

Beispiel 137 (Referenzbeispiel)

[3-([2-(3-Chlor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino)-methyl]-phenyl]-essigsäure

Schritt A: [3-([2-(3-Chlor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino)-methyl]-phenyl]-essigsäuremethylester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,15 – 7,33 (m, 5H), 6,93 – 6,95 (m, 1H), 6,80 – 6,81 (m, 1H), 6,69 – 6,71 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,96 – 4,02 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,54 – 3,67 (m, 4H), 2,94 (s, 3H).

Schritt B: [3-([2-(3-Chlor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino)-methyl]-phenyl]-essigsäure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,13 – 7,33 (m, 5H), 6,91 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,66 – 6,69 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,56 (t, 2H), 2,92 (s, 3H).

Beispiel 138 (Referenzbeispiel)

[3-(2-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-methansulfonyl-amino]-ethyl)-phenyl]-essigsäure

Schritt A: Alkylierung

[3-(2-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-methansulfonyl-amino]-ethyl)-phenyl]-essigsäure-tert-butylester

[0382] Schritt A wurde mit den entsprechenden Ausgangsmaterialien in einer analogen Weise zu Schritt A von Beispiel 1 mit einer Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur durchgeführt; MS 466 (M+).

Schritt B: Esterhydrolyse

[3-(2-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-methansulfonyl-amino]-ethyl)-phenyl]-essigsäure

[0383] Eine Lösung aus [3-(2-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-methansulfonyl-amino]-ethyl)-phenyl]-essigsäure-tert-butylester (170 mg, 0,36 mmol) in HCl/Dioxan (5 ml) wurde für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde konzentriert und der Rest wurde in verdünntem wässrigem NaOH (10 ml, pH = 9,3) aufgenommen. Die wässrige Lösung wurde mit EtOAc (10 ml) gewaschen und die Schichten wurden abgetrennt. Die wässrige Schicht wurde nach der Extraktion mit EtOAc (10 ml) mit verdünnter wässriger HCl auf einen pH von 2,5 angesäuert. Nach der Extraktion der sauren wässrigen Schicht mit EtOAc (10 ml) wurde die organische Lösung über MgSO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert, wodurch die Titelverbindung als ein Öl (20 mg) erhalten wurde. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,90 – 7,50 (m, 8H), 3,00 – 3,30 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 2,45 – 2,85 (m, 4H), 1,80 (m, 2H); MS 408 (M-1).

Beispiele 139 – 140

[0384] Die Beispiele 139 bis 140 wurden in analoger Weise zu Beispiel 138, ausgehend von den entsprechenden Alkylierungsmitteln und Sulfonamiden in dem Alkylierungsschritt A, gefolgt von Esterhydrolyse in Schritt B mit Veränderungen der Reaktionstemperatur und -zeit in Schritt A, wie angemerkert, hergestellt.

Beispiel 139 (Referenzbeispiel)

[3-(2-[[2-(3,5-Dichlor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino]-ethyl)-phenyl]-essigsäure

Schritt A: [3-(2-[[2-(3,5-Dichlor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino]-ethyl)-phenyl]-essigsäure-tert-butylester. Reaktionszeit von 4 h bei Raumtemperatur.

Schritt B: [3-(2-[[2-(3,5-Dichlor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino]-ethyl)-phenyl]-essigsäure. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,70 – 7,50 (m, 7H), 4,20 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 2,35 – 2,65 (m, 2H); MS 445 (M-1).

Beispiel 140 (Referenzbeispiel)

5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-trifluoracetyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: 5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-trifluoracetyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure-tert-butylester. Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur. MS 508 (M+18). Schritt B: 5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-trifluoracetyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,60 – 7,80 (m, 6H), 3,22 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 1,60 – 2,02 (m, 4H); MS 433 (M-1).

Beispiel 141 (Referenzbeispiel)

(3-[[2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-ylmethyl]-methansulfonyl-amino]-methyl)-phenyl)-essigsäure

Schritt A: Reduktive Aminierung

(3-[[2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-ylmethyl]-methyl)-phenyl)-essigsäureethylester

[0385] Zu einer Lösung aus 1,4-Benzodioxan-6-carboxyaldehyd (100 mg, 0,609 mmol) und (3-Aminomethyl-phenyl)-essigsäureethylesterhydrochlorid (148 mg, 0,645 mmol) in MeOH (2,5 ml) wurde Triethylamin (65 mg, 0,646 mmol) zugegeben. Die Reaktion wurde für 3 h gerührt, wurde auf 0 °C abgekühlt, und NaBH_4 (37 mg, 0,975 mmol) wurde zugegeben. Nach dem Rühren bei Raumtemperatur für 10 Minuten wurde ein 1 : 1-Gemisch aus gesättigtem wässrigem NaHCO_3 : H_2O zugegeben. Das Produkt wurde in CH_2Cl_2 extrahiert und die organische Lösung wurde mit Wasser, gefolgt von Salzlösung gewaschen. Die organische Lösung wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert, wodurch die Titelverbindung (202 mg) erhalten wurde. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,14 – 7,27 (m, 4H), 6,84 (s, 1H), 6,78 (s, 2H), 4,22 (s, 4H), 4,12 (q, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,57 (s, 2H); MS 343 (M+1).

Schritt B: Sulfonamidbildung

[3-[[2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-ylmethyl]-methansulfonyl-amino]-methyl)-phenyl)-essigsäureethylester

[0386] Zu einer Lösung aus (3-[[2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-ylmethyl]-methyl)-phenyl)-essigsäureethylester (200 mg, 0,585 mmol) und Triethylamin (71 mg, 0,702 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) wurde Methansulfonylchlorid (0,05 ml, 0,643 mmol) zugegeben. Die Reaktion wurde für 16 h gerührt und wurde mit CH_2Cl_2 verdünnt. Die organische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, gefolgt von Salzlösung, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert. Das Produkt wurde durch Flashchromatographie (20 % EtOAc in Hexane zu 40 % EtOAc in Hexanen) gereinigt, wodurch die Titelverbindung (210 mg) erhalten wurde. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,20 – 7,31 (m, 4H), 6,75 – 6,82 (m, 3H), 4,30 (s, 2H), 4,24 (s, 4H), 4,20 (s, 2H), 4,13 (q, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,24 (t, 3H); MS 420 (M+), 437 (M+17).

Schritt C: Esterhydrolyse

(3-[[2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-ylmethyl]-methansulfonyl-amino]-methyl)-phenyl)-essigsäure

[0387] Zu einer Lösung aus (3-[[2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-ylmethyl]-methansulfonyl-amino]-methyl)-phenyl)-essigsäureethylester (210 mg, 0,5 mmol) in MeOH (3 ml) wurde bei 0 °C wässriges NaOH (2 N, 0,5 ml) zugegeben. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 16 h gerührt und wurde mit 1N HCl verdünnt. Das Produkt wurde in CH_2Cl_2 extrahiert und die organische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, gefolgt von Salzlösung. Die organische Lösung wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert, wodurch die Titelverbindung (165 mg) erhalten wurde. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,19 – 7,32 (m, 4H), 6,73 – 6,81 (m, 3H),

4,29 (s, 2H), 4,22 (s, 4H), 4,18 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,75 (s, 3H).

Beispiele 142 – 162

[0388] Die Beispiele 142 bis 162 wurden in analoger Weise zu Beispiel 141, ausgehend von dem entsprechenden Aldehyd- und Aminreagenzien in Schritt A, gefolgt von der Bildung des gewünschten Sulfonamids in Schritt B und der Esterhydrolyse in Schritt C hergestellt.

Beispiel 142

(3-[[[5-Ethyl-thiophen-2-ylmethyl)-methansulfonyl-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure

Schritt A: (3-[[[5-Ethyl-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäureethylester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,15 – 7,29 (m, 4H), 6,70 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 4,11 – 4,15 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,76 – 2,82 (m, 2H), 1,84 (bs, 1H), 1,20 – 1,29 (m, 6H); MS 318 (M⁺+1).

Schritt B: (3-[[[5-Ethyl-thiophen-2-ylmethyl)-methansulfonyl-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäureethylester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,23 – 7,35 (m, 4H), 6,77 (d, 1H), 6,63 – 6,64 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,15 (q, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,82 (q, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,23 – 1,31 (m, 6H); MS 413 (M⁺+18).

Schritt C: (3-[[[5-Ethyl-thiophen-2-ylmethyl)-methansulfonyl-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,23 – 7,33 (m, 4H), 6,74 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,80 (q, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,25 – 1,30 (m, 3H); MS 366 (M⁺-1).

Beispiel 143 (Referenzbeispiel)

(3-[[[Methansulfonyl-(5-phenyl-furan-2-ylmethyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure

Schritt A: (3-[[[5-Phenyl-furan-2-ylmethyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäuremethylester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (d, 2H), 7,34 (t, 2H), 7,14 – 7,29 (m, 5H), 6,55 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 3,81 (d, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 1,73 (bs, 1H).

Schritt B: (3-[[[Methansulfonyl-(5-phenyl-furan-2-ylmethyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäuremethylester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (d, 2H), 7,38 – 7,42 (m, 2H), 7,23 – 7,38 (m, 5H), 6,60 – 6,61 (m, 1H), 6,34 (d, 1H), 4,37 (d, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 2,89 (s, 3H); MS 436 (M⁺+23).

Schritt C: (3-[[[Methansulfonyl-(5-phenyl-furan-2-ylmethyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (d, 2H), 7,37 (t, 2H), 7,22 – 7,33 (m, 5H), 6,57 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,87 (s, 3H), 398 MS (M⁺-1).

Beispiel 144

(3-[[[3-Hydroxy-4-propoxy-benzyl)-methansulfonyl-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure

Schritt A: (3-[[[3-Hydroxy-4-propoxy-benzylamino)-methyl]-phenyl)-essigsäuremethylester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 – 7,30 (m, 3H), 7,16 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,79 (s, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 1,82 (q, 2H), 1,03 (t, 3H); MS 365 (M⁺+22).

Schritt B: (3-[[[Methansulfonyl-(3-methansulfonyloxy-4-propoxy-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäuremethylester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,31 – 7,17 (m, 6H), 6,93 (d, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,97 (t, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,03 (t, 3H).

Schritt C: (3-[[[3-Hydroxy-4-propoxy-benzyl)-methansulfonyl-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34 – 7,20 (m, 4H), 6,84 – 6,78 (m, 3H), 4,31 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,04 (t, 3H).

Beispiel 145 (Referenzbeispiel)

(3-[[[2-(4-Chlor-phenylsulfany)-ethyl]-methansulfonyl-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure

MS 414 (M⁺).

Beispiel 146

(3-[[Methansulfonyl-(4-phenethylsulfanyl-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure

Schritt A: (3-[[4-Phenethylsulfanyl-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäuremethylester. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,16 – 7,33 (m, 13H), 3,78 (d, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,12 – 3,16 (m, 2H), 2,89 – 2,93 (m, 2H); MS 406 (M+1).

Schritt B: (3-[[Methansulfonyl-(4-phenethylsulfanyl-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäuremethylester. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,18 – 7,31 (m, 13H), 4,30 (d, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,13 – 3,19 (m, 2H), 2,84 – 2,94 (m, 2H), 2,78 (s, 3H); MS 505 (M+22). Schritt C: (3-[[Methansulfonyl-(4-phenethylsulfanyl-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,13 – 7,29 (m, 13H), 4,27 (d, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,12 – 3,16 (m, 2H), 2,88 – 2,92 (m, 2H), 2,76 (s, 3H); MS 468 (M-1). fq

Beispiel 147 (Referenzbeispiel)

[3-([[3-(3,5-Dichlorphenoxy)-benzyl]-methansulfonyl-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure

Schritt A: [3-([[3-(3,5-Dichlor-phenoxy)-benzyl]-amino]-methyl)-phenyl]-essigsäuremethylester. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,21 – 7,33 (m, 4H), 7,15 (d, 2H), 7,03 – 7,04 (m, 2H) 6,88 – 6,90 (m, 1H), 6,84 (s, 2H), 3,78 (d, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 1,82 (bs, 1H).

Schritt B: [3-([[3-(3,5-Dichlorphenoxy)-benzyl]-methansulfonyl-amino]-methyl)-phenyl]-essigsäuremethylester. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,81 – 7,17 (m, 11H), 4,31 (d, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 2,80 (s, 3H).

Schritt C: [3-([[3-(3,5-Dichlorphenoxy)-benzyl]-methansulfonyl-amino]-methyl)-phenyl]-essigsäure. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,07 – 7,35 (m, 8H), 6,92 – 6,93 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 4,32 (d, 4H), 3,62 (s, 2H), 2,81 (s, 3H).

Beispiel 148 (Referenzbeispiel)

(3-[[Methansulfonyl-(4-pyrimidin-2-yl-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure

Schritt A: (3-[[4-Pyrimidin-2-yl-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäuremethylester. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,77 (d, 2H), 8,37 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,23 – 7,29 (m, 3H), 7,14 – 7,16 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); MS 348 (M + 1).

Schritt B: (3-[[Methansulfonyl-(4-pyrimidin-2-yl-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäuremethylester ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,83 (s, 2H), 8,43 (s, 2H), 7,44 – 7,49 (m, 2H), 7,23 – 7,33 (m, 5H), 4,37 – 4,41 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,61 – 3,68 (m, 2H), 2,82 (s, 3H); MS 426 (M + 1).

Schritt C: (3-[[Methansulfonyl-(4-pyrimidin-2-yl-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäuremethylester ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,82 (d, 2H) 8,15 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,24 – 7,27 (m, 3H), 7,15 – 7,17 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,90 (s, 3H).

Beispiel 149 (Referenzbeispiel)

(3-[[Methansulfonyl-(4-thiazol-2-yl-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure

Schritt A: (3-[[4-Thiazol-2-yl-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäuremethylester. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,82 – 7,91 (m, 3H), 7,38 – 7,40 (m, 2H), 7,22 – 7,29 (m, 4H), 7,14 – 7,16 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,59 (s, 2H); MS 353 (M + 1).

Schritt B: (3-[[Methansulfonyl-(4-thiazol-2-yl-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäuremethylester. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,17 – 7,37 (m, 7H), 4,33 (d, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 2,80 (s, 3H); MS 431 (M+1).

Schritt C: (3-[[Methansulfonyl-(4-thiazol-2-yl-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,98 – 7,85 (m, 10H), 4,30 – 4,40 (d, 4H), 3,45 (s, 2H), 2,82 (s, 3H); MS 415 (M-1).

Beispiel 150 (Referenzbeispiel)

(3-[[4-Benzyl-3-hydroxy-benzyl)-methansulfonyl-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure

Schritt A: (3-[[4-Benzyl-3-hydroxy-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäuremethylester. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,24 – 7,43 (m, 11H), 7,16 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,61 (s, 2H); MS 376 (M+1).

Schritt B: (3-[[4-Benzyl-3-hydroxy-benzyl)-methansulfonyl-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäuremethylester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20 – 7,43 (m, 12H), 6,94 (d, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 2,75 (s, 3H); MS 475 (M+22).

Schritt C: (3-[[4-Benzyl-3-hydroxy-benzyl)-methansulfonyl-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20 – 7,43 (m, 12H), 6,93 (d, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,74 (s, 3H); MS 438 (M-1).

Beispiel 151 (Referenzbeispiel)

(3-[[Methansulfonyl-(4-pyrazin-2-yl-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure

Schritt A: (3-[[4-Pyrazin-2-yl-benzyl)amino]-methyl]-phenyl)-essigsäuremethylester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,00 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,96 – 7,98 (m, 2H), 7,46 – 7,48 (m, 2H), 7,11 – 7,30 (m, 4H), 3,77 – 3,88 (m, 4H), 3,58 – 3,69 (m, 5H); MS 348 (M+1).

Schritt B: (3-[[Methansulfonyl-(4-pyrazin-2-yl-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäuremethylester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,03 (s, 1H), 8,63 – 8,64 (m, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,21 – 7,34 (m, 4H), 4,41 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 2,83 (s, 3H); MS 426 (M+1).

Schritt C: (3-[[Methansulfonyl-(4-pyrazin-2-yl-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,96 (s, 1H), 8,61 – 8,62 (m, 1H), 8,56 – 8,57 (m, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,16 – 7,30 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,91 (s, 3H); MS 410 (M-1).

Beispiel 152 (Referenzbeispiel)

(3-[[Methansulfonyl-(4-phenoxy-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure

Schritt A: (3-[[4-Phenoxy-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäuremethylester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20 – 7,34 (m, 7H), 7,17 – 7,19 (m, 2H), 7,06 – 7,11 (m, 2H), 6,96 – 7,00 (m, 4H), 3,79 (d, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,63 (s, 2H); MS 362 (M+1).

Schritt B: (3-[[Methansulfonyl-(4-phenoxy-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäuremethylester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20 – 7,37 (m, 9H), 7,12 (t, 1H), 6,95 – 7,01 (m, 3H), 4,32 (d, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 2,79 (s, 3H); 457 (M+18).

Schritt C: (3-[[Methansulfonyl-(4-phenoxy-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,22 – 7,36 (m, 9H), 7,12 (t, 1H), 6,94 – 7,01 (m, 3H), 4,32 (d, 4H), 3,65 (s, 2H), 2,79 (s, 3H); MS 424 (M-1).

Beispiel 153 (Referenzbeispiel)

[3-((Methansulfonyl-[4-(4-methyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-benzyl]amino)-methyl)-phenyl]-essigsäure

Schritt A: [3-[[4-(4-Methyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-benzyl]amino]-methyl]-phenyl]-essigsäuremethylester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,16 – 7,30 (m, 4H), 3,84 (t, 2H), 3,77 (s, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,31 (bs, 1H), 2,14 (t, 2H); MS 353 (MH+).

Schritt B: [3-((Methansulfonyl-[4-(4-methyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-benzyl]amino)-methyl)-phenyl]-essigsäuremethylester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (d, 2H), 7,20 – 7,33 (m, 6H), 4,30 (s, 4H), 3,86 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,61 (t, 2H), 2,17 (t, 2H).

Schritt C: [3-((Methansulfonyl-[4-(4-methyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-benzyl]amino)-methyl)-phenyl]-essigsäure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (d, 2H), 7,14 – 7,31 (m, 5H), 7,05 (s, 1H), 4,28 (d, 4H), 3,82 (t, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 2,13 (t, 2H).

Beispiel 154 (Referenzbeispiel)

[3-((Methansulfonyl-[4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-benzyl]amino)-methyl)-phenyl]-essigsäure

Schritt A: [3-[[4-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-benzyl]amino]-methyl]-phenyl]-essigsäuremethylester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,63 – 7,68 (m, 1H), 7,52 – 7,58 (m, 2H), 7,41 – 7,47 (m, 2H), 7,17 – 7,36 (m, 4H), 3,90 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 2,34 (s, 3H); MS 351 (MH+).

Schritt B: [3-((Methansulfonyl-[4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-benzyl]amino)-methyl)-phenyl]-essigsäuremethylester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (s, 1H), 7,41 – 7,48 (m, 4H), 7,25 – 7,30 (m, 1H), 7,17 – 7,20 (m, 3H), 4,36 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

Schritt C: [3-((Methansulfonyl-[4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-benzyl]amino)-methyl)-phenyl]-essigsäure. ¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (s, 1H), 7,13 – 7,39 (m, 8H), 4,40 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Beispiel 155 (Referenzbeispiel)

5-{3-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-methansulfonyl-amino]-propyl}-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: 5-{3-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-propyl}-thiophen-2-carbonsäuremethylester. In Schritt A wurde Triethylamin durch N,N-Diisopropylethylamin ersetzt. MS 348 (M+1).

Schritt B: 5-{3-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-methansulfonyl-amino]-propyl}-thiophen-2-carbonsäuremethylester. MS 443 (M+18).

Schritt C: 5-{3-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-methansulfonyl-amino]-propyl}-thiophen-2-carbonsäure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (d, 1H, J = 3,8), 6,50 – 6,80 (m, 4H), 4,40 (s, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 1,70 (m, 2H); MS 400 (M+1), 398 (M-1).

Beispiel 156

(3-[[4-Ethoxy-benzyl)-methansulfonyl-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,16 – 7,31 (m, 6H), 6,83 (d, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,99 (q, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,38 (t, 3H); 376 (M-1).

Beispiel 157 (Referenzbeispiel)

(3-[[4-Dimethylamino-benzyl)-methansulfonyl-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,14 – 7,37 (m, 6H), 6,66 (d, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,91 (s, 6H), 2,69 (s, 3H); 375 (M-1).

Beispiel 158 (Referenzbeispiel)

(3-[[4-Cyclohexyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 – 7,16 (m, 8H), 4,31 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 1,83 (m, 5H), 1,38 (m, 5H).

Beispiel 159 (Referenzbeispiel)

5-{3-[(4-Dimethylamino-benzyl)-methansulfonyl-amino]-propyl}-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: 5-[3-(4-Dimethylamino-benzylamino)-propyl]-thiophen-2-carbonsäuremethylester. Die Titelverbindung von Schritt A wurde gemäß dem Verfahren, das in Schritt A von Beispiel 141 beschrieben ist, hergestellt, außer daß Triethylamin durch N,N-Diisopropylethylamin ersetzt wurde.

Schritt B: 5-{3-[(4-Dimethylamino-benzyl)-methansulfonyl-amino]-propyl}-thiophen-2-carbonsäuremethylester. MS 411 (M+1).

Schritt C: 5-{3-[(4-Dimethylamino-benzyl)-methansulfonyl-amino]-propyl}-thiophen-2-carbonsäure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 6,72 (m, 3H), 4,43 (s, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,95 (s, 6H), 2,85 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,82 (m, 2H); MS 395 (M-1).

Beispiel 160

(3-[[Methansulfonyl-(4-pentyl-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure

Schritt A: {3-[[4-Pentyl-benzylamino)-methyl]-phenyl}-essigsäuremethylester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,29 – 7,12 (m, 8H), 3,78 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,57 (t, 2H), 1,59 (t, 2H), 1,59 (t, 2H), 1,31 (m, 4H), 0,88 (t, 3H); MS 340 (M+1).

Schritt B: (3-[[Methansulfonyl-(4-pentyl-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäuremethylester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 – 7,14 (m, 8H), 4,31 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,59 (t, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,31 (m, 4H), 0,88 (t, 3H).

Schritt C: (3-[[Methansulfonyl-(4-pentyl-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure. ¹H NMR (400 MHz,

CDCl_3) δ 7,34 – 7,13 (m, 8H), 4,31 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,58 (t, 2H), 1,59 (m, 4H), 1,31 (m, 4H), 0,88 (t, 3H); MS 402 (M-1).

Beispiel 161

(3-[[4-Isopropoxy-benzyl)-methansulfonyl-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure

Schritt A: {3-[[4-Isopropoxy-benzylamino)-methyl]-phenyl)-essigsäuremethylester. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,29 – 7,15 (m, 6H), 6,84 (d, 2H), 4,52 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 1,32 (d, 6H).

Schritt B: (3-[[4-Isopropoxy-benzyl)-methansulfonyl-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäuremethylester. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,32 – 7,19 (m, 6H), 6,84 (d, 2H), 4,53 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,32 (d, 6H). Schritt C: (3-[[4-Isopropoxy-benzyl)-methansulfonyl-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,33 – 7,17 (m, 6H), 6,83 (d, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,32 (d, 6H); MS 390 (M-1).

Beispiel 162 (Referenzbeispiel)

(3-[[Methansulfonyl-(4-pyrimidin-5-yl-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure

Schritt A: {3-[[4-Pyrimidin-5-yl-benzylamino)-methyl]-phenyl)-essigsäure. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,19 (s, 1H), 8,95 (s, 2H), 7,52 (m, 4H), 7,32 – 7,15 (m, 4H), 3,88 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,63 (s, 2H).

Schritt B: (3-[[Methansulfonyl-(4-pyrimidin-5-yl-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäuremethylester. MS 425 (M+).

Schritt C: (3-[[Methansulfonyl-(4-pyrimidin-5-yl-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,20 (s, 1H), 8,95 (s, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,34 – 7,15 (m, 4H), 4,41 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,86 (s, 3H); MS 410 (M-1).

Beispiel 163

(3-[[Methansulfonyl-(4-methyl-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure

Schritt A: Reduktive Aminierung

(3-[[4-Methyl-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäureethylester

[0389] Eine Lösung aus 4-Methylbenzylamin (0,097 ml, 0,76 mmol) und (3-Formyl-phenyl)-essigsäureethylester (138 mg, 0,72 mmol) in MeOH (2 ml) wurde für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde auf 0 °C abgekühlt und NaBH_4 (43 mg, 1,15 mmol) wurde zugegeben. Nach dem Rühren bei Raumtemperatur für 10 Minuten wurde ein 1 : 1-Gemisch aus gesättigtem wässrigem NaHCO_3 : H_2O zugegeben. Das Produkt wurde in CH_2Cl_2 (3 x) extrahiert und die organische Lösung wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert, wodurch die Titelverbindung (231 mg) erhalten wurde. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,13 – 7,30 (m, 8H), 4,14 (q, 2H), 3,83 (d, 4H), 3,78 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,25 (t, 3H); MS 298 (M+1).

Schritt B: Sulfonamidbildung

(3-[[Methansulfonyl-(4-methyl-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäureethylester

[0390] Zu einer Lösung aus (3-[[4-Methyl-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäureethylester (119 mg, 0,401 mmol) und Triethylamin (0,61 ml, 0,726 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) wurde bei 0 °C Methansulfonylchlorid (0,031 ml, 0,405 mmol) zugegeben. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 2,5 h gerührt und 1 N HCl wurde zugegeben. Das Produkt wurde in CH_2Cl_2 (3 x) extrahiert. Die organische Lösung wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Produkt wurde durch Mitteldruckchromatographie (3 : 1 Hexane : EtOAc) gereinigt, wodurch die Titelverbindung (101,4 mg) erhalten wurde. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,13 – 7,36 (m, 8H), 4,27 - 4,30 (m, 4H), 4,14 (q, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,33 (s, 3H); MS 376 (M+1).

Schritt C: Esterhydrolyse

Schritt C: (3-[[Methansulfonyl-(4-methyl-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure

[0391] Zu einer Lösung aus (3-[[Methansulfonyl-(4-methylbenzyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäureethylester (101,4 mg, 0,27 mmol) in MeOH (3 ml) wurde wässriges NaOH (2N, 0,4 ml) zugegeben. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 1 h gerührt und wurde mit einem 1 : 1-Gemisch aus 1N HCl und Wasser verdünnt. Das Produkt wurde in CH₂Cl₂ (3 x) extrahiert und die organische Lösung wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert, wodurch die Titelverbindung (87 mg) erhalten wurde. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,13 – 7,34 (m, 8H), 4,28 (d, 4H), 3,65 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,33 (s, 2H); MS 346 (M-1).

Beispiele 164 – 170

[0392] Die Beispiele 164 bis 170 wurden in analoger Weise zu Beispiel 163, ausgehend von den entsprechenden Aldehyd- und Aminreagenzien in Schritt A, gefolgt von der Bildung des gewünschten Sulfonamid in Schritt B und Esterhydrolyse in Schritt C hergestellt.

Beispiel 164

(3-[[4-tert-Butyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure

Schritt A: {3-[[4-tert-Butyl-benzylamino)-methyl]-phenyl}-essigsäureethylester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 – 7,34 (m, 2H), 7,24 – 7,27 (m, 5H), 7,15 – 7,16 (m, 1H), 4,13 (q, 2H), 3,77 (d, 4H), 3,59 (s, 2H), 1,30 (s, 9H), 1,21 – 1,26 (m, 3H); MS 340 (M⁺ + 1).

Schritt B: (3-[[4-tert-Butyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäureethylester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20 – 7,37 (m, 8H), 4,30 (d, 4H), 4,14 (q, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,31 (s, 9H), 1,25 (t, 3H).

Schritt C: (3-[[4-tert-Butyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20 – 7,36 (m, 8H), 4,31 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,30 (s, 9H); MS 388 (M⁺-1).

Beispiel 165

(3-[[4-tert-Benzyl)-methansulfonyl-amino]-methyl]-phenoxy)-essigsäure

Schritt A: {3-[[4-tert-Benzylamino)-methyl]-phenoxy}-essigsäuremethylester.

Schritt B: (3-[[4-tert-Benzyl)-methansulfonyl-amino]-methyl]-phenoxy)-essigsäuremethylester.

Schritt C: (3-[[4-tert-Benzyl)-methansulfonyl-amino]-methyl]-phenoxy)-essigsäure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20 – 7,36 (m, 5H), 6,84 – 6,95 (m, 3H), 4,66 (s, 2H), 4,30 (s, 4H), 2,77 (s, 3H), 1,30 (s, 9H); MS 404 (M-1).

Beispiel 166

(3-[[Methansulfonyl-(4-trifluormethoxy-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure

Schritt A: (3-[[4-Trifluormethoxy-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäureethylester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34 – 7,36 (m, 2H), 7,14 – 7,16 (m, 3H), 7,21 – 7,32 (m, 3H), 4,10 – 4,16 (m, 2H), 3,77 (d, 4H), 3,60 (s, 2H), 1,21 – 1,25 (m, 3H); MS 368 (M + 1).

Schritt B: (3-[[Methansulfonyl-(4-trifluormethoxy-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäureethylester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,15 – 7,33 (m, 8H), 4,31 (d, 4H), 4,14 (q, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,81 (s, 3H), 1,25 (t, 3H); MS 446 (M + 1).

Schritt C: (3-[[Methansulfonyl-(4-trifluormethoxy-benzyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,10 – 7,32 (m, 8H), 4,30 (s, 4H), 3,62 (s, 2H), 2,80 (s, 3H); MS 416 (M-1).

Beispiel 167 (Referenzbeispiel)

[3-[[3-(4-Chlor-phenyl)-propyl]-methansulfonyl-amino]-methyl]-phenyl]-essigsäure

Schritt A: [3-[[3-(4-Chlor-phenyl)-propyl]-amino]-methyl]-phenyl]-essigsäureethylester.

Schritt B: [3-[[3-(4-Chlor-phenyl)-propyl]-methansulfonyl-amino]-methyl]-phenyl]-essigsäureethylester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,18 – 7,31 (m, 6H), 6,95 (d, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,11 (q, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,13 – 3,19 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,49 (t, 2H), 1,74 – 1,82 (m, 2H), 1,23 (t, 3H); MS 424 (M+1).

Schritt C: [3-({[3-(4-Chlor-phenyl)-propyl]-methansulfonyl-amino}-methyl)-phenyl]-essigsäure. MS 393,9 (M-1).

Beispiel 168

(3-{{[Methansulfonyl-(3-trifluormethoxy-benzyl)-amino]-methyl}-phenyl)-essigsäure

Schritt A: {3-{{(3-Trifluormethoxy-benzyl)-amino}-methyl}-phenyl)-essigsäureethylester.

Schritt B: (3-{{[Methansulfonyl-(3-trifluormethoxy-benzyl)-amino]-methyl}-phenyl)-essigsäureethylester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,13 – 7,40 (m, 8H), 4,33 (d, 4H), 4,14 (q, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,25 (t, 3H); MS 446 (MH+).

Schritt C: (3-{{[Methansulfonyl-(3-trifluormethoxy-benzyl)-amino]-methyl}-phenyl)-essigsäure. MS 417 (M-1).

Beispiel 169 (Referenzbeispiel)

[3-({[2-(3-Chlor-phenylsulfanyl)-ethyl]-methansulfonyl-amino}-methyl)-phenyl]-essigsäure

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,98 – 7,37 (m, 8H), 4,32 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,81 – 2,93 (m, 5H); 412 (M-1).

Beispiel 170 (Referenzbeispiel)

[3-({[4-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-vinyl)-benzyl]-methansulfonyl-amino}-methyl)-phenyl]-essigsäure

MS 478 (M-1).

Beispiel 171 (Referenzbeispiel)

(3-{{[Methansulfonyl-(4-thiazol-2-yl-benzyl)-amino]-methyl}-phenoxy)-essigsäure

Schritt A: Reduktive Aminierung

{3-[(4-Thiazol-2-yl-benzylamino)-methyl]-phenoxy}-essigsäure-tert-butylester

[0393] Eine Lösung aus (3-Aminomethyl-phenoxy)-essigsäure-tert-butylester (0,14 g, 0,59 mmol) und 4-Thiazol-2-yl-benzaldehyd (0,105 g, 0,55 mmol) in 2 ml MeOH wurde bei Raumtemperatur für 1,5 Stunden gerührt. Nach der Abkühlung auf 0 °C wurde NaBH₄ (0,033 g, 0,88 mmol) zugegeben und die Reaktion wurde für 10 Minuten gerührt. Das Gemisch wurde mit wässrigem gesättigtem NaHCO₃ : H₂O (1:1) gequench und das MeOH wurde im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde in CH₂Cl₂ extrahiert und die organische Lösung wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch ein braunes Öl erhalten wurde. Das Produkt wurde über Flashchromatographie auf Kieselgel (6/4 EtOAc/Hexane) gereinigt, wodurch die Titelverbindung von Schritt A (0,140 g) erhalten wurde. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (d, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,23 – 7,38 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 1,45 (s, 9H); MS 411 (M+1).

Schritt B: Sulfonamidbildung

(3-{{[Methansulfonyl-(4-thiazol-2-yl-benzyl)-amino]-methyl}-phenoxy)-essigsäure-tert-butylester

[0394] Eine Lösung aus ({3-[(4-Thiazol-2-yl-benzylamino)-methyl]-phenoxy}-essigsäure-tert-butylester (0,045 g, 0,109 mmol), Triethylamin (16,8 ml, 0,120 mmol) und Methansulfonylchlorid (8,6 ml, 0,11 mmol) in 2 ml CH₂-Cl₂ wurde bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde mit Wasser gequench. Die wässrige Lösung wurde mit CH₂Cl₂ gewaschen und die organische Lösung wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert. Das Produkt wurde über Flashchromatographie auf Kieselgel (1/1 EtOAc/Hexane) gereinigt, wodurch die Titelverbindung von Schritt B als ein klares Öl erhalten wurde. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (d, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,32 (m, 1H), 6,80 – 6,90 (m, 3H), 4,48 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 2,79 (s, 3H), 1,47 (s, 9H); MS 489 (M+1).

Schritt C: Esterhydrolyse

(3-[[Methansulfonyl-(4-thiazol-2-yl-benzyl)-amino]-methyl]-phenoxy)-essigsäure

[0395] Eine Lösung aus (3-[[Methansulfonyl-(4-thiazol-2-yl-benzyl)-amino]-methyl]-phenoxy)-essigsäure-tert-butylester (0,074 g) in 2 ml CH_2Cl_2 wurde auf 0 °C abgekühlt und 2 ml Trifluoressigsäure wurden zugegeben. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde durch Eindampfung unter Azeotropbildung mit CH_2Cl_2 entfernt, wodurch die Titelverbindung (40 mg) erhalten wurde. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,94 (bs, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 2,93 (s, 3H); MS 431 (M-1).

Beispiele 172 – 178

[0396] Die Beispiele 172 bis 178 wurden in analoger Weise zu Beispiel 171, ausgehend von den entsprechenden Aldehyd- und Aminreagenzien in Schritt A, gefolgt von der Bildung des gewünschten Sulfonamids in Schritt B und Esterhydrolyse in Schritt C hergestellt.

Beispiel 172 (Referenzbeispiel)

(3-[[Methansulfonyl-(4-pyridin-2-yl-benzyl)-amino]-methyl]-phenoxy)-essigsäurehydrochloridsalz

[0397] Das TFA-Salz, das in Schritt C isoliert wurde, wurde zu dem HCl-Salz durch Addition von 2 Äquivalenten von 1N HCl umgewandelt, gefolgt von Entfernung von Wasser und Trocknen im Vakuum. MS 427 (M+1), 425 (M-1).

Beispiel 173 (Referenzbeispiel)

5-{3-[(2-Benzylsulfanyl-ethyl)-methansulfonyl-amino]-propyl}-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: 5-{3-[(2-Benzylsulfanyl-ethyl)-amino]-propyl}-thiophen-2-carbonsäure-tert-butylester. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (d, 1H), 7,19 – 7,29 (m, 5H), 6,73 (d, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,71 (t, 2H), 2,53 – 2,59 (m, 4H), 1,81 (t, 2H), 1,54 (s, 9H); MS 392 (M+1).

Schritt B: 5-{3-[(2-Benzylsulfanyl-ethyl)-methansulfonyl-amino]-propyl}-thiophen-2-carbonsäure-tert-butylester. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (d, 1H), 7,22 – 7,30 (m, 5H), 6,74 (d, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,23 (t, 2H), 3,06 – 3,15 (m, 2H), 2,77 – 2,82 (m, 5H), 2,58 (t, 2H), 1,54 (s, 9H); MS 470 (M+1).

Schritt C: 5-{3-[(2-Benzylsulfanyl-ethyl)-methansulfonyl-amino]propyl}-thiophen-2-carbonsäure. MS 412 (M-1).

Beispiel 174 (Referenzbeispiel)

5-(3-[[2-(Biphenyl-2-yloxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: 5-(3-[[2-(Biphenyl-2-yloxy)-ethyl]-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure-tert-butylester. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,49 – 7,52 (m, 3H), 7,24 – 7,39 (m, 5H), 6,90 – 7,20 (m, 2H), 6,69 (d, 1H), 4,08 (t, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,22 (bs, 1H) 1,71 – 1,79 (m, 2H), 1,55 (s, 9H); MS 438 (M+1).

Schritt B: 5-(3-[[2-(Biphenyl-2-yloxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure-tert-butylester. MS 460 (M-56).

Schritt C: 5-(3-[[2-(Biphenyl-2-yloxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure. MS 458 (M-1).

Beispiel 175 (Referenzbeispiel)

5-(3-[[3-(1H-Indol-3-yl)propyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: 5-(3-[[3-(1H-Indol-3-yl)-propyl]-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure-tert-butylester. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (s, 1H), 7,49 – 7,57 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,07 – 7,18 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 2,68 – 2,81 (m, 8H), 1,91 – 2,06 (m, 4H), 1,54 (s, 9H); MS 399 (M+1).

Schritt B: 5-(3-[[3-(1H-Indol-3-yl)-propyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure-tert-butylester. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (bs, 1H), 7,50 – 7,55 (m, 2H), 7,34 – 7,36 (m, 1H), 7,08 – 7,20 (m, 2H), 6,98 – 6,99 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,15 – 3,25 (m, 4H), 3,05 – 3,11 (m, 1H), 2,73 – 2,85 (m, 6H), 1,88 – 2,04 (m, 4H), 1,55 (s, 9H); MS 475 (M-1).

Schritt C: 5-(3-[[3-(1H-Indol-3-yl)-propyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure. MS 419 (M-1).

Beispiel 176

5-{3-[(4-tert-Butyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-propyl}-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: 5-{3-[(4-tert-Butyl-benzyl-amino)-propyl]-thiophen-2-carbonsäure-tert-butylester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,23 – 7,25 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,69 (t, 2H), 1,90 (t, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,29 (s, 9H); MS 388 (M+1).

Schritt B: 5-{3-[(4-tert-Butyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-propyl}-thiophen-2-carbonsäure-tert-butylester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 – 7,49 (m, 1H), 7,34 – 7,36 (m, 2H), 7,23 – 7,25 (m, 2H), 6,59 (d, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,21 (t, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 1,83 (t, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,30 (s, 9H); MS 483 (M+18).

Schritt C: 5-{3-[(4-tert-Butyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-propyl}-thiophen-2-carbonsäure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,25 – 7,26 (m, 2H), 6,66 (d, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,23 (t, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,77 (t, 2H), 1,79 – 1,87 (m, 2H), 1,30 (s, 9H); MS 408 (M-1).

Beispiel 177 (Referenzbeispiel)

5-(3-[[2-(3-Chlor-phenylsulfanyl)-ethyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: 5-(3-[[2-(3-Chlor-phenylsulfanyl)-ethyl]-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure-tert-butylester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 – 7,53 (m, 1H), 7,12 – 7,31 (m, 4H), 6,74 (q, 4H), 3,06 (t, 2H), 2,85 (q, 4H), 2,65 (t, 2H), 1,80 – 1,87 (m, 2H), 1,55 (s, 9H); MS 412 (MH+).

Schritt B: 5-(3-[[2-(3-Chlor-phenylsulfanyl)-ethyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure-tert-butylester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (d, 1H), 7,14 – 7,31 (m, 4H), 6,75 (d, 1H), 3,31 – 3,35 (m, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,11 – 3,15 (m, 2H), 2,82 – 2,87 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,94 (t, 2H), 1,54 (s, 9H); MS 508 (M+18).

Schritt C: 5-(3-[[2-(3-Chlor-phenylsulfanyl)-ethyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,15 – 7,25 (m, 3H), 6,97 (d, 1H), 3,34 – 3,42 (m, 2H), 3,24 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,91 (t, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,93 – 2,10 (m, 2H); MS 434 (M+1).

Beispiel 178 (Referenzbeispiel)

(3-[[Methansulfonyl-(4-pyridin-3-yl-benzyl)-amino]-methyl]-phenoxy)-essigsäure

Schritt A: {3-[(4-Pyridin-3-yl-benzylamino)-methyl]-phenoxy}-essigsäure-tert-butylester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,81 (bs, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,22 (t, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 1,45 (s, 9H); MS 405 (M+1).

Schritt B: (3-[[Methansulfonyl-(4-pyridin-3-yl-benzyl)-amino]-methyl]-phenoxy)-essigsäure-tert-butylester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,83 (bs, 1H), 8,59 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,82 (dd, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 2,81 (s, 3H), 1,48 (s, 9H); MS 483 (M+1). Schritt C: (3-[[Methansulfonyl-(4-pyridin-3-yl-benzyl)-amino]-methyl]-phenoxy)-essigsäure. MS 425 (M-1).

Beispiel 179 (Referenzbeispiel)

5-(3-[[3-(3-Brom-phenyl)-propyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: Reduktive Aminierung

5-(3-[[3-(3-Brom-phenyl)-propyl]-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure-tert-butylester

[0398] Die Titelverbindung wurde aus 5-(3-Amino-propyl)-thiophen-2-carbonsäure-tert-butylesterhydrochlorid und 3-(3-Brom-phenyl)-propionaldehyd gemäß dem Verfahren, das in Schritt A von Beispiel 141 beschrieben ist, hergestellt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (d, 1H), 7,28 – 7,30 (m, 2H), 7,06 – 7,14 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 2,85 (t, 2H), 2,65 – 2,78 (m, 4H), 2,60 (t, 2H), 1,92 – 2,04 (m, 4H), 1,52 – 1,54 (m, 9H); MS 438 (M+).

Schritt B: Sulfonamidbildung

5-(3-[[3-(3-Brom-phenyl)-propyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäuretert-butylester

[0399] Die Titelverbindung wurde aus 5-(3-[[3-(3-Brom-phenyl)-propyl]-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäuretert-butylester unter Verwendung des Verfahrens, das in Schritt B von Beispiel 141 beschrieben ist, hergestellt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (d, 1H), 7,30 – 7,32 (m, 2H), 7,07 – 7,16 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 3,15 – 3,20 (m, 4H), 2,84 (t, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,59 (t, 2H), 1,85 – 1,98 (m, 4H), 1,54 (s, 9H); MS 533(M+17).

Schritt C: Esterhydrolyse

5-(3-[[3-(3-Brom-phenyl)-propyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure

[0400] Die Titelverbindung wurde aus 5-(3-[[3-(3-Brom-phenyl)-propyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure-tert-butylester unter Verwendung des Verfahrens, das in Schritt C von Beispiel 171 beschrieben ist, hergestellt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (d, 1H), 7,31 – 7,33 (m, 2H), 7,08 – 7,17 (m, 2H), 6,84 (d, 1H), 3,11 – 3,22 (m, 4H), 2,90 (t, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 1,82 – 1,99 (m, 4H); MS 458 (M-1).

Beispiel 180

[0401] Beispiel 180 wurde in analoger Weise zu Beispiel 179, ausgehend von den entsprechenden Aldehyd- und Aminreagenzien in Schritt A, gefolgt von der Bildung des gewünschten Sulfonamids in Schritt B und Esterhydrolyse in Schritt C hergestellt.

Beispiel 180 (Referenzbeispiel)

5-(3-((Butan-1-sulfonyl)-[3-(3-chlor-phenyl)-propyl]-amino)-propyl)-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: 5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure-tert-butylester. Die Titelverbindung wurde gemäß dem Verfahren, das in Schritt A von Beispiel 179 beschrieben ist, hergestellt, außer daß Diisopropylethylamin anstelle von Triethylamin verwendet wurde.

Schritt B: 5-(3-((Butan-1-sulfonyl)-[3-(3-chlor-phenyl)-propyl]-amino)-propyl)-thiophen-2-carbonsäure-tert-butylester. MS 531 (M+18).

Schritt C: 5-(3-((Butan-1-sulfonyl)-[3-(3-chlor-phenyl)-propyl]-amino)-propyl)-thiophen-2-carbonsäure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (d, 1H, J = 4,0), 7,00 – 7,40 (m, 4H), 6,70 (d, 1H, J = 4,0), 3,25 (m, 4H), 2,82 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,60 – 2,25 (m, 6H), 1,07 (t, 3H, J = 7,0); MS 457 (M-1).

Beispiel 181 (Referenzbeispiel)

5-{3-[Cyclopropancarbonyl-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-propyl}-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: Reduktive Aminierung

5-{3-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-propyl}-thiophen-2-carbonsäuremethylester

[0402] Schritt A wurde in analoger Weise zu Schritt A von Beispiel 163 durchgeführt.

Schritt B: Amidbildung

5-{3-[Cyclopropancarbonyl(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-propyl}-thiophen-2-carbonsäuremethylester

[0403] Eine Lösung aus 5-{3-[(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-propyl}-thiophen-2-carbonsäuremethylester (0,435 g, 0,125 mmol), DCC (0,0284 g, 0,137 mmol) und Cyclopropancarbonyl(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amin (0,0119 g, 0,137 mmol) in 10 ml CH₂Cl₂ wurde bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Das Gemisch wurde filtriert und die Mutterlauge wurde im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde in 15 ml EtOAc gelöst und filtriert. Die organische Lösung wurde mit Wasser, gefolgt von Salzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch die Titelverbindung von Schritt B als ein Öl (53 mg) erhalten wurde. MS 416 (M+).

Schritt C: Esterhydrolyse

5-{3-[Cyclopropancarbonyl-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-propyl}-thiophen-2-carbonsäure

[0404] Schritt C wurde in analoger Weise zu Schritt C von Beispiel 141 durchgeführt. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (bs, 1H), 6,50 – 7,00 (m, 4H), 4,50 (s, 2H), 4,20 (bs, 4H), 3,32 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 1,70 – 1,80 (m, 2H), 1,00 – 0,70 (m, 4H); MS 402 (M+1), 400 (M-1).

Beispiele 182 – 184

[0405] Die Beispiele 182 – 184 wurden in analoger Weise zu Beispiel 181, ausgehend von den entsprechenden Aldehyd- und Aminreagenzien in Schritt A, gefolgt von der Bildung des gewünschten Amids in Schritt B und Esterhydrolyse in Schritt C hergestellt.

Beispiel 182 (Referenzbeispiel)

5-[3-(Benzofuran-2-ylmethyl-cyclopropancarbonyl-amino)-propyl]-thiophen-2-carbonsäure

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (bs, 1H), 7,00 – 7,60 (m, 4H), 6,60 – 6,95 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,00 – 0,70 (m, 4H); MS 384 (M+1), 382 (M-1).

Beispiel 183 (Referenzbeispiel)

5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-propionyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (d, 1H), 7,30 – 7,00 (m, 4H), 6,73 (d, 1H), 3,20 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,89 – 1,70 (m, 4H), 1,20 (t, 3H); MS 392 (M-1).

Beispiel 184 (Referenzbeispiel)

5-(3-{Acetyl-[3-(3-chlor-phenyl)-propyl]-amino}-propyl)-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: 5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäuremethylester. MS 352 (M+1).
Schritt B: 5-(3-{Acetyl-[3-(3-chlor-phenyl)-propyl]-amino}-propyl)-thiophen-2-carbonsäuremethylester. MS 394 (M+1).

Schritt C: 5-(3-{Acetyl-[3-(3-chlor-phenyl)-propyl]-amino}-propyl)-thiophen-2-carbonsäure. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (d, 1H, $J = 4,0$), 7,00 – 7,60 (m, 4H), 6,80 (d, 1H, $J = 4,0$), 3,25 (m, 4H), 2,82 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,60 – 2,00 (m, 2H); MS 378 (M-1), 380 (M+1).

Beispiel 185

5-{3-[(4-Butyl-benzyl)-(propan-1-sulfonyl)-amino]-propyl}-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: Reduktive Aminierung

5-{3-[(4-Butyl-benzyl)-amino]-propyl}-thiophen-2-carbonsäuremethyl

[0406] Ein Gemisch aus 4-Butylbenzaldehyd (250 mg, 1,541 mmol), 5-(3-Amino-propyl)-thiophen-2-carbonsäuremethylesterhydrochlorid (403 mg, 1,695 mmol) und Na_2SO_4 (2,189 g, 15,41 mmol) in MeOH (10 ml) wurde unter Rückfluß für 4,5 h erhitzt und zusätzliches Na_2SO_4 (2,19 g) wurde zugegeben. Die Reaktion wurde unter Rückfluß für 1 h erhitzt und wurde auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Feststoffe wurden mit Hilfe von MeOH abfiltriert und die flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt. Der Rest wurde in THF (10 ml) und CH_2Cl_2 (10 ml) gelöst und die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt. Essigsäure (185 mg, 3,082 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von Natriumtriacetyltetrahydridoborat (653 mg, 3,082 mmol) und die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Die Reaktion wurde mit EtOAc verdünnt und die organische Lösung wurde mit wässrigem NaHCO_3 , gefolgt von Salzlösung gewaschen. Die organische Lösung wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert. Die Reinigung durch Flashchromatographie (99 : 1 CHCl_3 : MeOH bis 97,5 : 2,5 CHCl_3 : MeOH) ergab die Titelverbindung (309 mg). MS 346 (MH+).

Schritt B: Sulfonamidbildung

5-{3-[(4-Butyl-benzyl)-(propan-1-sulfonyl)-amino]-propyl}-thiophen-2-carbonsäuremethylester

[0407] Die Titelverbindung wurde unter Verwendung des Verfahrens, das in Schritt B von Beispiel 141 beschrieben ist, hergestellt, außer daß N-Methylmorpholin anstelle von Triethylamin verwendet wurde.

Schritt C: Esterhydrolyse

5-{3-[(4-Butyl-benzyl)-(propan-1-sulfonyl)-amino]-propyl}-thiophen-2-carbonsäure

[0408] Die Titelverbindung wurde unter Verwendung des Verfahrens, das in Schritt C von Beispiel 141 beschrieben ist, hergestellt. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (d, 1H, $J = 4,0$), 7,00 – 7,40 (m, 4H), 6,70 (d, 1H), $J = 4,0$), 3,22 (t, 2H, $J = 6,8$), 2,65 (t, 2H, $J = 6,8$), 1,60 – 2,25 (m, 6H), 1,02 – 1,10 (m, 6H); MS 436 (M-1), 438 (P+1).

Beispiel 186 (Referenzbeispiel)

(3-[(Benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonyl)-(4-butyl-benzyl)-amino]-methyl)-phenyl)-essigsäure

Schritt A: Sulfonamidbildung

(3-[(Benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonyl)-(4-butyl-benzyl)-amino]-methyl)-phenyl)-essigsäuremethylester

[0409] Benzofurazan-4-sulfonylchlorid (109 mg, 0,50 mmol) wurde zu einer Lösung aus {3-[(4-Butyl-benzylamino)-methyl]-phenyl}-essigsäuremethylester (163 mg, 0,50 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (65 mg, 0,50 mmol) in 1,2-Dichlorethan zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 20 h gerührt. Die Reaktion wurde mit EtOAc verdünnt und die organische Lösung wurde mit Wasser, gefolgt von Salzlösung gewaschen. Die organische Lösung wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert, wodurch (3-[(Benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonyl)-(4-butyl-benzyl)amino]-methyl)-phenyl)-essigsäuremethylester erhalten wurde. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,95 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,37 – 7,41 (m, 1H), 7,06 – 7,10 (m, 2H), 6,90 – 6,97 (m, 6H), 4,56 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 2,48 (t, 2H), 1,45 – 1,53 (m, 2H), 1,23 – 1,32 (m, 2H), 0,89 (t, 3H); MS 508 (M+18).

Schritt B: Esterhydrolyse

(3-[(Benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonyl)-(4-butyl-benzyl)-amino]-methyl)-phenyl)-essigsäure

[0410] Die Titelverbindung wurde durch Hydrolyse von (3-[(Benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonyl)-(4-butyl-benzyl)-amino]-methyl)-phenyl)-essigsäuremethylester gemäß dem Verfahren, das in Schritt C von Beispiel 138 beschrieben ist, hergestellt. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,93 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,34 – 7,38 (m, 1H), 7,07 – 7,09 (m, 2H), 6,90 – 6,96 (m, 6H), 4,54 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,46 (t, 2H), 1,44 – 1,51 (m, 2H), 1,21 – 1,31 (m, 2H), 0,88 (t, 3H); MS 492 (M-1).

Beispiele 187 – 188

[0411] Die Beispiele 187 bis 188 wurden in analoger Weise zu Beispiel 186 durch Sulfonamidbildung aus dem entsprechenden Amin in Schritt A, gefolgt von Esterhydrolyse in Schritt B hergestellt.

Beispiel 187

(3-[(4-Butyl-benzyl)-(propan-1-sulfonyl)-amino]-methyl)-phenyl)-essigsäure

Schritt A: (3-[(4-Butyl-benzyl)-(propan-1-sulfonyl)-amino]-methyl)-phenyl)-essigsäuremethylester. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4,30 (d, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,82 – 2,86 (m, 2H), 2,59 (t, 2H), 1,78 – 1,84 (m, 2H), 1,58 (t, 2H).

Schritt B: (3-[(4-Butyl-benzyl)-(propan-1-sulfonyl)-amino]-methyl)-phenyl)-essigsäure. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,12 – 7,32 (m, 8H), 4,30 (d, 4H), 3,64 (s, 2H), 2,81 – 2,90 (m, 2H), 2,59 (t, 2H), 1,74 – 1,83 (m, 2H), 1,54 – 1,61 (m, 2H), 1,31 – 1,40 (m, 2H), 0,87 – 0,97 (m, 6H); MS 416 (M⁻-1).

Beispiel 188 (Referenzbeispiel)

3-[[4-Butyl-benzyl)-(thiophen-2-sulfonyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure

Schritt A: 3-[[4-Butyl-benzyl)-(thiophen-2-sulfonyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäuremethylester. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,51 – 7,57 (m, 2H), 7,12 – 7,20 (m, 2H), 6,95 – 7,08 (m, 7H), 4,30 (d, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 2,55 (t, 2H), 1,51 – 1,58 (m, 2H), 1,27 – 1,36 (m, 2H), 0,91 (t, 3H); MS 472 (M+1).

Schritt B: 3-[[4-Butyl-benzyl)-(thiophen-2-sulfonyl)-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäure. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,50 – 7,54 (m, 2H), 7,10 – 7,18 (m, 2H), 6,89 – 7,05 (m, 7H), 4,27 (d, 4H), 3,52 (s, 2H), 2,52 (t, 2H), 1,48 – 1,56 (m, 2H), 1,21 – 1,34 (m, 2H), 0,89 (t, 3H); MS 456 (M-1).

Beispiel 189 (Referenzbeispiel)

3-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-benzoesäure

Schritt A: Sulfonamidbildung

3-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-benzoesäuremethylester

[0412] Zu einer Lösung aus 3-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-amino]-propyl)-benzoesäuremethylester (50,3 mg, 0,145 mmol) und Triethylamin (32,4 mg, 0,32 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) wurde Methansulfonylchlorid (18,3 mg, 0,16 mmol) bei 0 °C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt und wurde mit CH_2Cl_2 verdünnt. Die organische Lösung wurde nacheinander mit wässriger HCl (5,5 %, 1 x), H_2O (1 x), NaHCO_3 (1 x) und Salzlösung (1 x) gewaschen. Die organische Lösung wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert, wodurch das Titelprodukt von Schritt A als ein Öl (71 mg) erhalten wurde. MS 424 (M+1).

Schritt B: Esterhydrolyse

3-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)propyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-benzoesäure

[0413] Die Titelverbindung wurde durch Hydrolyse von 3-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-benzoesäuremethylester gemäß dem Verfahren, das in Schritt C von Beispiel 141 beschrieben ist, hergestellt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,00 – 8,00 (m, 8H), 3,19 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,79 – 2,03 (m, 4H); MS 408 (M-1), 410 (M+1).

Beispiele 190 – 197

[0414] Die Beispiele 190 bis 197 wurden in analoger Weise zu Beispiel 189 durch Sulfonamidbildung aus dem entsprechenden Amin in Schritt A, gefolgt von Esterhydrolyse in Schritt B hergestellt.

Beispiel 190 (Referenzbeispiel)

5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-furan-2-carbonsäure

Schritt A: 5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)propyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-furan-2-carbonsäuremethylester. MS 414 (M+1).

Schritt B: 5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)propyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-furan-2-carbonsäure. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,75 – 7,50 (m, 5H), 6,20 (d, 1H, J = 4), 2,95 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 1,80 – 2,00 (m, 4H); MS 398 (M-1), 400 (M+1).

Beispiel 191 (Referenzbeispiel)

5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-tetrahydrofuran-2-carbonsäure

Schritt A: 5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-tetrahydrofuran-2-carbonsäuremethylester. MS 418 (M+1).

Schritt B: 5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)propyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-tetrahydrofuran-2-carbonsäure. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,00 – 7,30 (m, 14H), 3,20 (t, 2H, J = 6,8), 2,85 (s, 3H), 2,65 (t, 2H, J = 6,7), 1,90 (m, 2H); MS 402 (M-1), 404 (M+1).

Beispiel 192 (Referenzbeispiel)

5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)propyl]-ethansulfonyl-amino]-propyl)-furan-2-carbonsäure

Schritt A: 5-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-ethansulfonyl-amino]-propyl)-furan-2-carbonsäuremethylester. MS 428 (M+1).

Schritt B: 5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-ethansulfonyl-amino]-propyl)-furan-2-carbonsäure. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,80 – 7,70 (m, 5H), 6,21 (d, 1H, J = 4), 3,22 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 1,80 – 2,20 (m, 6H), 1,05 (t, 3H, J = 7); MS 412 (M-1), 414 (M+1).

Beispiel 193

5-{3-[(4-Butyl-benzyl)-ethansulfonyl-amino]-propyl}-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: 5-{3-[(4-Butyl-benzyl)-ethansulfonyl-amino]-propyl}-thiophen-2-carbonsäuremethylester. MS 457 (M+18).

Schritt B: 5-{3-[(4-Butyl-benzyl)-ethansulfonyl-amino]-propyl}-thiophen-2-carbonsäure. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (d, 1H, J = 3,9), 7,00 – 7,40 (m, 4H), 6,72 (d, 1H, J = 3,8), 3,22 (t, 2H, J = 6,9), 2,60 (t, 2H, J = 7,0), 1,72 – 2,30 (m, 6H), 1,03 – 1,09 (m, 6H); MS 422 (M-1).

Beispiel 194 (Referenzbeispiel)

5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)propyl]-ethansulfonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: 5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)propyl]-ethansulfonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäuremethylester. MS 461 (M+18).

Schritt B: 5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)propyl]-ethansulfonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,62 – 7,71 (m, 6H), 3,26 (m, 4H), 2,83 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 1,60 – 2,25 (m, 6H), 1,06 (t, 3H, J = 7,0); MS 428 (M-1), 429 (M+1).

Beispiel 195 Referenzbeispiel

3-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)propyl]-ethansulfonyl-amino]-propyl)-benzoesäure

Schritt A: 3-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)propyl]-ethansulfonyl-amino]-propyl)-benzoesäuremethylester. MS 438 (M+1).

Schritt B: 3-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)propyl]-ethansulfonyl-amino]-propyl)-benzoesäure. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,00 – 8,00 (m, 8H), 3,21 (m, 4H), 2,78 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 1,82 – 2,20 (m, 6H), 1,05 (t, 3H, J = 7,0); MS 422 (M-1), 424 (M+1).

Beispiel 196 (Referenzbeispiel)

5-{3-[[3-(3-Chlor-phenyl)propyl]-(propan-1-sulfonyl)-amino]-propyl}-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: 5-{3-[[3-(3-Chlor-phenyl)propyl]-(propan-1-sulfonyl)-amino]-propyl}-thiophen-2-carbonsäuremethylester. MS 476 (M+18).

Schritt B: 5-{3-[[3-(3-Chlor-phenyl)propyl]-(propan-1-sulfonyl)-amino]-propyl}-thiophen-2-carbonsäure. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (d, 1H, J = 4,0), 7,00 – 7,30 (m, 4H), 6,80 (d, 1H, J = 4,0), 3,20 (m, 4H), 2,70 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 1,70 – 2,00 (m, 6H), 1,00 (t, 3H, J = 7,0); MS 444 (M+1), 442 (M-1).

Beispiel 197 (Referenzbeispiel)

5-{3-[[3-(3-Chlor-phenyl)propyl]-(3-chlor-propan-1-sulfonyl)-amino]-propyl}-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: Sulfonamidbildung

5-{3-[[3-(3-Chlor-phenyl)propyl]-(3-chlor-propan-1-sulfonyl)-amino]-propyl}-thiophen-2-carbonsäure-tert-butylester

[0415] Die Titelverbindung von Schritt A wurde aus dem entsprechenden Ausgangsmaterial in analoger Wei-

se zu dem Verfahren, das in Schritt A von Beispiel 189 beschrieben ist, hergestellt.

Schritt B: Esterhydrolyse

5-{3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-(3-chlor-propan-1-sulfonyl-amino)-propyl]-thiophen-2-carbonsäure

[0416] Die Titelverbindung wurde durch Hydrolyse von 5-{3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-(3-chlor-propan-1-sulfonyl-amino)-propyl]-thiophen-2-carbonsäure-tert-butylester in analoger Weise zu dem Verfahren, das in Schritt C von Beispiel 171 beschrieben ist, hergestellt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,60 – 7,72 (m, 6H), 3,19 (m, 4H), 2,79 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,60 – 2,20 (m, 6H); MS 477 (M-1).

Beispiel 198 (Referenzbeispiel)

5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-hydroxyacetyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: Amidbildung

5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-hydroxyacetyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäuremethylester

[0417] Eine Lösung aus 5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-propyl)-thiophen-2-carbonsäuremethylester (80,7 mg, 0,23 mmol), Acetoxyessigsäure (30 mg, 0,25 mmol) und DCC (52 mg, 0,25 mmol) in CH₂Cl₂ (10 ml) wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat wurde konzentriert. Der Rest wurde in EtOAc (15 ml gelöst und wurde filtriert. Das Filtrat wurde nacheinander mit HCl (5,5 %, 1 x), H₂O (1 x), NaHCO₃ (1 x), Salzlösung (1 x) gewaschen. Die organische Lösung wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert, wodurch das Produkt als ein Öl (90 mg) erhalten wurde. MS 452 (M+1).

Schritt B: Esterhydrolyse

5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-hydroxyacetyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure

[0418] Die Titelverbindung wurde durch Hydrolyse von 5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-hydroxyacetyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäuremethylester in analoger Weise zu dem Verfahren, das in Schritt C von Beispiel 141 beschrieben ist, hergestellt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,70 – 7,80 (m, 6H), 3,24 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,20 – 2,02 (m, 4H); MS 394 (M-1), 396 (M+1).

Beispiele 199 – 205

[0419] Die Beispiele 199 bis 205 wurden in analoger Weise zu Beispiel 198 durch Amidbildung aus dem entsprechenden Amin in Schritt A, gefolgt von Esterhydrolyse in Schritt B hergestellt.

Beispiel 199 (Referenzbeispiel)

5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-cyclopropancarbonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: 5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-cyclopropancarbonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäuremethylester.

Schritt B: 5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-cyclopropancarbonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,60 – 7,80 (m, 6H), 3,25 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,80 – 2,00 (m, 4H), 0,70 – 1,00 (m, 4H); MS 404 (M-1), 406 (M+1).

Beispiel 200 (Referenzbeispiel)

5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-cyclobutancarbonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: 5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-cyclobutancarbonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäuremethylester.

Schritt B: 5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-cyclobutancarbonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,60 – 7,70 (m, 6H), 3,22 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,66 – 1,99 (m, 10H); MS 418 (M-1), 420 (M+1).

Beispiel 201 (Referenzbeispiel)

5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-methoxyacetyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: 5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-methoxyacetyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure.

Schritt B: 5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-methoxyacetyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,60 – 7,82 (m, 6H), 3,25 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 2,80 (t, 2H, $J = 7,0$), 2,60 (t, 2H, $J = 7,0$), 1,60 – 2,00 (m, 4H); MS 408 (M-1), 410 (M+1).

Beispiel 202 (Referenzbeispiel)

5-(3-{Butyryl-[3-(3-chlor-phenyl)-propyl]-amino}-propyl)-thiophen-2-carbonsäure

Schritt A: 5-(3-{Butyryl-[3-(3-chlor-phenyl)-propyl]-amino}-propyl)-thiophen-2-carbonsäuremethylester. MS 422 (M+1).

Schritt B: 5-(3-{Butyryl-[3-(3-chlor-phenyl)-propyl]-amino}-propyl)-thiophen-2-carbonsäure. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,66 – 7,70 (m, 6H), 3,20 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 1,70 – 2,20 (m, 6H), 1,04 (t, 3H, $J = 6,7$); MS 408 (M+1), 406 (M-1).

Beispiel 203 (Referenzbeispiel)

5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-propionyl-amino]-propyl)-furan-2-carbonsäure

Schritt A: 5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-propionyl-amino]-propyl)-furan-2-carbonsäuremethylester. MS 392 (M+1).

Schritt B: 5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-propionyl-amino]-propyl)-furan-2-carbonsäure. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,80 – 7,70 (m, 5H), 6,21 (d, 1H, $J = 3,9$), 3,20 (m, 4H), 2,83 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,80 – 2,20 (m, 6H), 1,04 (t, 3H, $J = 6,8$); MS 376 (M-1), 378 (M+1).

Beispiel 204 (Referenzbeispiel)

5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-cyclopropancarbonyl-amino]-propyl)-furan-2-carbonsäure

Schritt A: 5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-cyclopropancarbonyl-amino]-propyl)-furan-2-carbonsäuremethylester. MS 404 (M+1).

Schritt B: 5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-cyclopropancarbonyl-amino]-propyl)-furan-2-carbonsäure. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,80 – 7,40 (m, 5H), 6,19 (d, 1H, $J = 4,0$), 3,25 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,60 – 2,00 (m, 4H); MS 388 (M-1), 390 (M+1).

Beispiel 205 (Referenzbeispiel)

5-(3-{Acetyl-[3-(3-chlor-phenyl)-propyl]-amino}-propyl)-furan-2-carbonsäure

Schritt A: 5-(3-{Acetyl-[3-(3-chlor-phenyl)-propyl]-amino}-propyl)-furan-2-carbonsäuremethylester. MS 378 (M+1).

Schritt B: 5-(3-{Acetyl-[3-(3-chlor-phenyl)-propyl]-amino}-propyl)-furan-2-carbonsäure. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,82 – 7,70 (m, 5H), 6,20 (d, 1H, $J = 4$), 3,20 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,60 – 2,04 (m, 4H); MS 362 (M-1), 364 (M+1).

Beispiel 206 (Referenzbeispiel)

5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäurenatriumsalz

[0420] Zu einer Lösung aus 5-(3-[[3-(3-Chlor-phenyl)-propyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäure (7,378 g, 17,74 mmol) in MeOH (325 ml) und Wasser (25 ml) wurde NaHCO_3 (1,490 g, 17,74 mmol) zugegeben und die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 3 h gerührt. Die Reaktion wurde im Vakuum konzentriert und der Rest wurde mit MeOH (2 × 50 ml), gefolgt von CHCl_3 (2 × 50 ml), azeotrop gemacht, wodurch das Natriumsalz als ein weißer Feststoff (7,661 g) erhalten wurde. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 3,23 (m, 4H), 2,83 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 2,62 (t, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,88 (m, 2H).

[0421] Gemäß dem allgemeinen Verfahren, das für Beispiel 206 beschrieben ist, wurden die folgenden Natriumsalze (Beispiele 207 – 216) mit Variationen, wie angemerkt, hergestellt.

Beispiel 207

(3-[(4-Butyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-methyl)-phenyl)-essigsäurenatriumsalz

[0422] Gemäß dem Verfahren, das für Beispiel 206 beschrieben ist, wurde das Natriumsalz erzeugt. Das Natriumsalz wurde in 3%igem EtOH/EtOAc bei 45 °C für 20 h gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert, wodurch ein weißer Feststoff erhalten wurde. Smp. 158 °C; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,26 – 7,11 (m, 8H), 4,28 (s, 4H), 3,45 (s, 2H), 3,29 (s, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,58 (t, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

Beispiel 208 (Referenzbeispiel)

[3-([3-(3,5-Dichlor-phenyl)-allyl]-methansulfonyl-amino)-methyl)-phenoxy]-essigsäurenatriumsalz

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,29 – 7,21 (m, 4H), 6,94 (m, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,24 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,94 (d, 2H), 2,94 (s, 3H).

Beispiel 209 (Referenzbeispiel)

[3-([2-(3,5-Dichlor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino)-methyl)-phenoxy]-essigsäurenatriumsalz

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,21 (m, 1H), 6,96 (m, 3H), 6,83 (m, 3H), 4,44 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,01 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 2,97 (s, 3H).

Beispiel 210 (Referenzbeispiel)

2-(3-([2-(3,5-Dichlor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino)-propyl)-thiazol-4-carbonsäurenatriumsalz

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,82 (bs, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,14 (m, 2H).

Beispiel 211 (Referenzbeispiel)

N-[2-(3,5-Dichlor-phenoxy)-ethyl]-N-[6-(1H-tetrazol-5-yl)-hexyl]-methansulfonamidnatriumsalz

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,00 (s, 1H), 6,93 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,23 (t, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,80 (t, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,36 (m, 4H).

Beispiel 212 (Referenzbeispiel)

7-([2-(3,5-Dichlor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino)-heptansäurenatriumsalz

[0423] Gemäß dem Verfahren, das für Beispiel 206 beschrieben ist, wurde das Natriumsalz hergestellt. Das Natriumsalz wurde in 2 % Wasser in EtOAc bei 65 °C für 20 h gerührt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert, wodurch ein weißer Feststoff erhalten wurde. Smp. 166 °C; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,00 (s, 1H), 6,94 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,29 (t, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,14 (t, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,35 (m, 4H).

Beispiel 213 (Referenzbeispiel)

7-[(4-Butyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-heptansäurenatriumsalz

[0424] Gemäß dem Verfahren, das für Beispiel 206 beschrieben ist, wurde das Natriumsalz erzeugt. Das Natriumsalz wurde in 10 % EtOH in EtOAc bei 65 °C für 20 h gerührt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert, wodurch ein weißer Feststoff erhalten wurde. Smp. 137 °C; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,27 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 2,09 (t, 2H), 1,60 – 1,20 (m,

12H), 0,92 (t, 3H).

Beispiel 214 (Referenzbeispiel)

(3-[[[4-Cyclohexyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-methyl]-phenyl)-essigsäurenatriumsalz

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,33 – 7,15 (m, 8H), 4,31 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 1,84 (m, 4H), 1,74 (m, 1H), 1,38 (m, 4H), 1,24 (m, 1H).

Beispiel 215

(3-[[[4-tert-Butyl-benzyl)-methansulfonyl-amino]-methyl]-phenoxy)-essigsäurenatriumsalz

[0425] Gemäß dem Verfahren, das für Beispiel 206 beschrieben ist, wurde das Natriumsalz erzeugt. Das Natriumsalz wurde in 2 % Wasser in EtOAc bei 65°C für 20 h gerührt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert, wodurch ein weißer Feststoff erhalten wurde. Smp. 184 – 186 °C; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7,19 (d, 2H), 7,04 (m, 3H), 6,71 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 2,88 (s, 3H), 1,08 (s, 9H).

Beispiel 216 (Referenzbeispiel)

5-(3-[[2-(3,5-Dichlor-phenoxy)-ethyl]-methansulfonyl-amino]-propyl)-thiophen-2-carbonsäurenatriumsalz

[0426] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,34 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,72 (d, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,31 (t, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,83 (t, 2H), 2,00 (m, 2H).

PRÄPARATE C4 – C6

[0427] Die Präparate C4 bis C6 wurden aus den entsprechenden Ausgangsmaterialien in analoger Weise zu Präparat C1 hergestellt.

PRÄPARAT C4

N-[3-(5-Methyl-thiophen-2-yl)propyl]-methansulfonamid

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,57 – 6,53 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,83 (t, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,90 (m, 2H).

PRÄPARAT C5

[3-(3-Methansulfonylamino-propyl)-phenyl]-essigsäuremethylester

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7,30 – 7,06 (m, 4H), 4,34 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,72 (t, 2H), 1,93 (m, 2H).

PRÄPARAT C6

[2-(3-Methansulfonylamino-propyl)-phenyl]-essigsäuremethylester

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 – 7,16 (m, 4H), 4,58 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,17 (q, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,72 (t, 2H), 1,88 (m, 2H).

PRÄPARATE D3 – D4

[0428] Die Präparate D3 bis D4 wurden aus den entsprechenden Ausgangsmaterialien in analoger Weise zu Präparat D1 hergestellt.

PRÄPARAT D3

1-Brommethyl-4-propyl-benzol

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,30 – 7,25 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 2,56 (t, 2H), 1,62 (m, 2H), 0,93 (t, 3H).

PRÄPARAT D4

1-Brommethyl-4-ethylbenzol

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,28 (m, 2H), 7,16 (d, 2H), 4,48 (s, 2H), 2,63 (q, 2H), 1,22 (t, 3H).

PRÄPARATE F3 – F4

[0429] Die Präparate F3 bis F4 wurden aus den entsprechenden Ausgangsmaterialien in analoger Weise zu Präparat F1 hergestellt.

PRÄPARAT F3

2-Brom-methyl-benzofuran

PRÄPARAT F4

6-Chlor-2-brommethyl-chinolin

PRÄPARATE L4 – L17

[0430] Die Präparaten L4 bis L17 wurden aus den entsprechenden Ausgangsmaterialien in analoger Weise zu Präparat L1 hergestellt.

PRÄPARAT L4

1-(2-Brom-ethoxy)-3-ethyl-benzol

PRÄPARAT L5

1-(2-Brom-ethoxy)-3-isopropyl-benzol

PRÄPARAT L6

1-(2-Brom-ethoxy)-3-trifluormethyl-benzol

PRÄPARAT L7

1-(2-Brom-ethoxy)-3,5-difluor-benzol

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6,42 (m, 3H), 4,24 (t, 2H), 3,62 (t, 2H).

PRÄPARAT L8

1-(2-Brom-ethoxy)-3,5-dichlor-benzol

PRÄPARAT L9

1-(2-Brom-ethoxy)-3-fluor-benzol

PRÄPARAT L10

1-(Brom-ethoxy)-3-chlor-5-methoxy-benzol

PRÄPARAT L11

1-(2-Brom-ethoxy)-3-ethoxy-benzol

PRÄPARAT L12

1-(2-Brom-ethoxy)-3-chlor-benzol

PRÄPARAT L13

5-(2-Brom-ethoxy)-benzo[1,3]dioxol

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6,69 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,33 (dd, 1H), 5,91 (s, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,59 (t, 2H).

PRÄPARAT L14

1-(2-Brom-ethoxy)-3,5-bis-trifluormethyl-benzol

PRÄPARAT L15

1-(3-Brom-propoxy)-3-chlor-5-methoxy-benzol

PRÄPARAT L16

1-(3-Brom-propoxy)-3,5-dichlor-benzol

PRÄPARAT L17

1-(2-Brom-ethoxy)-3-methoxy-benzol

PRÄPARAT W2

5-(3-Oxo-propyl)-thiophen-2-carbonsäure-tert-butylester

Schritt A: Esterbildung

[0431] 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-tert-butylester. Zu einem Gemisch aus wasserfreiem MgSO_4 (11,60 g, 96,4 mmol) in 100 ml CH_2Cl_2 wurde konzentriertes H_2SO_4 (1,45 ml, 24,1 mmol) zugegeben und das Gemisch wurde für 15 Minuten gerührt, gefolgt von der Zugabe von 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure (5,0 g, 24,1 mmol). Nach dem Rühren für 1 Minute wurde tert-Butanol (11,6 g, 20 mmol) zugegeben und die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 18 h gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigtem NaHCO_3 gequenchet. Die Schichten wurden abgetrennt, die wässrige Schicht wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, und die vereinigten organischen Schichten wurden über MgSO_4 getrocknet. Die organische Lösung wurde konzentriert, wodurch ein klares Öl erhalten wurde, das durch Mitteldruckchromatographie (3 % EtOAc in Hexanen) gereinigt wurde, wodurch die Titelverbindung (4,97 g) erhalten wurde. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 1,54 (s, 9H).

Schritt B: Aldehydbildung

[0432] 5-(3-Oxo-propyl)-thiophen-2-carbonsäure-tert-butylester. Zu einer Lösung aus 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-tert-butylester (0,50 g, 1,89 mmol) in 5 ml DMF wurde Allylalkohol (0,51 ml, 7,57 mmol) zugegeben, gefolgt von NaHCO_3 (0,397 g, 4,72 mmol), Tetrabutylammoniumchlorid (0,525 g, 1,89 mmol) und Palladiumacetat (0,021 g, 0,094 mmol). Die Reaktion wurde in ein Ölbad, erhitzt auf 65 °C, gegeben und erhitzt auf 90 °C für 2 h erhitzt. Das Gemisch wurde mit EtOAc und 25 ml Wasser verdünnt, und die Feststoffe wurden durch Filtration durch Celite entfernt. Die Schichten wurden abgetrennt, und die organische Lösung wurde mit Wasser (4 x) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und zu einem dunkelgelben Öl konzentriert, das durch Mitteldruckchromatographie (7 : 1 Hexane : EtOAc) gereinigt wurde, wodurch die Titelverbindung (0,190 g) erhalten wurde. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,80 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 3,14 (t, 2H), 2,86 (t, 2H), 1,54 (s, 9H).

PRÄPARAT X1

3-(2-Methansulfonylamino-ethyl)-benzoesäuremethylester

Schritt A: 3-Cyanomethyl-benzoesäuremethylester

[0433] Ein Gemisch aus 3-Brommethyl-benzoesäuremethylester (3,00 g, 13,10 mmol), Kaliumcyanid (1,02 g, 15,71 mmol) und DMF (25 ml) wurde bei 40 bis 45 °C für 45 Minuten erhitzt und wurde bei Raumtemperatur für 18 h gerührt. Die Reaktion wurde bei 40 °C für 24 h erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und zusätzliches Kaliumcyanid (1,02 g, 15,71 mmol) zugegeben. Die Reaktion wurde bei 40 °C für 18 h erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Wasser (25 ml) wurde zugegeben und das Produkt wurde in EtOAc (3 x 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit 1 N LiCl, gefolgt von Salzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert. Die Flashchromatographie (9 : 1 Hexane : EtOAc bis 4 : 1 Hexane : EtOAc) ergab 3-Cyanomethyl-benzoesäuremethylester (1,36 g). MS 193 (M+18).

Schritt B: 3-(2-Amino-ethyl)-benzoesäuremethylester.

[0434] Eine Lösung aus 3-Cyanomethyl-benzoesäuremethylester (1,36 g) in EtOH (25 ml) wurde mit HCl (g) gesättigt und PtO_2 (200 mg) wurde zugegeben. Die Reaktion wurde auf einem Parr-Schüttelapparat bei 50 psi für 2,5 h hydriert. Der Katalysator wurde durch Filtration durch Celite entfernt, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der resultierende Feststoff wurde in Et_2O gerührt und das Gemisch wurde filtriert, wodurch die Titelverbindung als weißer Feststoff (1,18 g) erhalten wurde. MS 180 (M+1).

Schritt C: 3-(2-Methansulfonylamino-ethyl)-benzoesäuremethylester

[0435] Zu einer Lösung aus 3-(2-Amino-ethyl)-benzoesäuremethylester (500 mg) in CH_2Cl_2 (35 ml) wurden bei 0 °C Methansulfonylchlorid (292 mg, 2,55 mmol) und Triethylamin (1,6 ml, 11,5 mmol) zugegeben. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 18 h gerührt und wurde nacheinander mit 5,5 % HCl, Wasser, gesättigtem NaHCO_3 und Salzlösung gewaschen. Die organische Lösung wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert, wodurch die Titelverbindung (522 mg) als weißer Feststoff erhalten wurde. MS 275 (M+18).

PRÄPARAT Y1

(3-Formyl-phenyl)-essigsäureethylester

Schritt A

Verfahren A

[0436] (3-Cyano-phenyl)-essigsäureethylester. Zu einem Gemisch aus (3-Brom-phenyl)-essigsäureethylester (15,3 g, 62,9 mmol) und 1-Methyl-2-pyrrolidinon (125 ml) wurde Kupfer(I)-cyanid (8,46 g, 94,4 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde einem Ölbad bei 190 °C für 1 h gerührt. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und wurde mit EtOAc und 2 : 1 $\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{OH}$ verdünnt. Das Gemisch wurde für 10 Minuten gerührt und durch Celite filtriert. Die wässrige Schicht wurde mit EtOAc (2 x) gewaschen. Die organische Lösung wurde mit 2 : 1 $\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{OH}$ gewaschen, bis die wässrigen Extrakte nicht länger blau waren. Die organische Lösung wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert, wodurch (3-Cyano-phenyl)-essigsäureethylester (11,95 g) erhalten wurde. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,51 – 7,58 (m, 3H), 7,43 (t, 1H), 4,16 (q,

2H), 3,63 (s, 2H), 1,25 (t, 3H).

Verfahren B

[0437] (3-Cyano-phenyl)-essigsäureethylester. Ein Gemisch aus (3-Brom-phenyl)-essigsäureethylester (12,38 g, 54,05 mmol), Zinkcyanid (4,33 g, 36,9 mmol) und DMF (150 ml) wurde mit Stickstoff desoxidiert und Pd(PPh₃)₄ (3,10 g, 2,68 mmol) wurde zugegeben. Das Gemisch wurde in einem 90 °C Ölbad für 2,5 h erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Wässriges NH₄OH (5 %) wurde zugegeben und das Produkt wurde in Et₂O (3 x) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit 5 % NH₄OH, gefolgt von Salzlösung gewaschen. Die organische Lösung wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert. Die Flashchromatographie (9 : 1 Hexane : EtOAc) ergab (3-Cyano-phenyl)-essigsäureethylester (9,08 g) als hellgelbe Flüssigkeit, die spektroskopisch mit der identisch war, die unter Verwendung des obigen Verfahrens A erhalten wurde.

Schritt B:

[0438] (3-Formyl-phenyl)-essigsäureethylester. Zu einer Lösung aus (3-Cyano-phenyl)-essigsäureethylester (4,8 g, 25,4 mmol) in 75%iger wässriger Ameisensäure wurde Nickelaluminiumlegierung (4,6 g) zugegeben. Das Gemisch wurde unter Rückfluß (100 °C) für 2,25 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und durch Celite mit Hilfe von siedendem EtOH filtriert. Das Filtrat wurde mit H₂O verdünnt, und das Produkt wurde in CHCl₃ (3 x) extrahiert. Die organische Lösung wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gerührt, bis ein pH von 8 erreicht wurde. Die organische Lösung wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert. Das Produkt wurde durch Flashchromatographie (5 : 1 Hexane/EtOAc) gereinigt, wodurch die Titelverbindung (3,33 g) erhalten wurde. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,76 – 7,79 (m, 2H), 7,47 – 7,57 (m, 2H), 4,15 (q, 2H), 3,69 (s, 2H), 1,25 (t, 3H); MS 193 (M+1).

PRÄPARAT Z1

(3-Formyl-phenyl)-essigsäuremethyl

Schritt A: (3-Cyano-phenyl)-essigsäuremethylester

[0439] Stickstoff wurde durch ein Gemisch aus (3-Brom-phenyl)-essigsäuremethylester (22,85 g, 99,78 mmol), Zn(CN)₂ (7,25 g, 61,75 mmol) und DMF (100 ml) für etwa 5 Minuten hindurchgeperlt, gefolgt von der Zugabe von Tetrakis(triphenylphosphin(0))palladium (4,60 g, 3,98 mmol). Das Gemisch wurde für 3 h bei 80 °C erhitzt und wurde auf Raumtemperatur abgekühlt. Wässriges 2H NH₄OH wurde zugegeben, und das Produkt wurde in EtOAc (3 x) extrahiert. Die organische Lösung wurde mit 2H NH₄OH (2 x), gefolgt von Salzlösung (2 x) gewaschen. Die organische Lösung wurde getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Die Reinigung durch Flashchromatographie (6 : 1 Hexane : EtOAc) ergab die Titelverbindung als ein Öl (15,19 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57 – 7,41 (m, 4H), 3,706 (s, 3H), 3,703 (s, 2H).

Schritt B: (3-Formyl-phenyl)-essigsäuremethylester.

[0440] Ein Gemisch aus (3-Cyano-phenyl)-essigsäuremethylester (1,56 g, 8,91 mmol), Aluminiumnickellegierung (1,63 g) und 75 % Ameisensäure (25 ml) wurde unter Rückfluß für 1,75 h erhitzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und die Feststoffe wurden durch Filtration durch Celite mit Hilfe von siedendem EtOH entfernt. Wasser wurde zugegeben und die wässrige Lösung wurde mit CH₂Cl₂ (3 x) gewaschen. Wässriges gesättigtes NaHCO₃ wurde vorsichtig zu der organischen Lösung zugegeben, bis der pH etwa 8 bis 9 betrug. Die organische Lösung wurde mit Salzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und konzentriert. Die Reinigung durch Flashchromatographie (5 : 1 Hexane : EtOAc) ergab die Titelverbindung als klares und farbloses Öl (870 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,98 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,55 – 7,46 (m, 2H), 3,68 (s, 5H).

PRÄPARAT AA1

2-(3-Methansulfonylamino-propyl)-thiazol-4-carbonsäureethylester

Schritt A: 4-Methansulfonylamino-buttersäureethylester.

[0441] Methansulfonylchlorid (4,10 g, 35,8 mmol) wurde zu einer Suspension aus Ethyl-4-aminobutyrylchlorid (6,00 g, 35,8 mmol) und Et₃N (10,8 ml, 77,4 mmol) in THF (230 ml) zugegeben. Die resultierende Suspension wurde bei Raumtemperatur für 43 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat wur-

de konzentriert. Die Flashchromatographie (1 : 1 EtOAc : Hexane zu EtOAc) ergab die Titelverbindung (7,08 g). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4,51 (s, 1H), 4,12 (q, 2H), 3,18 (q, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,40 (t, 2H), 1,85 – 1,92 (m, 2H), 1,24 (t, 3H); MS 210 ($\text{M}^+ + 1$).

Schritt B: 4-Methansulfonylamino-butyramid

[0442] Eine Lösung aus 4-Methansulfonylamino-buttersäureethylester (7,08 g, 33,8 mmol) in konzentriertem NH_4OH (200 ml) wurde bei Raumtemperatur für 66 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde konzentriert, wodurch die Titelverbindung als ein weißer Feststoff (6,16 g) erhalten wurde. Das Produkt wurde in dem nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3,30 (s, 3H), 3,05 – 3,09 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,24 – 2,30 (m, 2H), 1,80 – 1,85 (m, 2H); MS 181 ($\text{M}^+ + 1$).

Schritt C: 4-Methansulfonylamino-thiobutyramid.

[0443] Eine Suspension aus 4-Methansulfonylamino-butyramid (0,50 g, 2,8 mmol) und Lawesson-Reagens (0,56 g, 1,4 mmol) in THF (50 ml) wurde bei Raumtemperatur für 45 Minuten gerührt. Während dieser Zeit löste sich der gesamte Feststoff. Die Lösung wurde konzentriert und durch Flashchromatographie (79 : 1 EtOAc : MeOH) gereinigt, wodurch die Titelverbindung (0,41 g) erhalten wurde; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3,29 (s, 3H), 3,07 – 3,11 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,62 – 2,66 (m, 2H), 1,93 – 1,99 (m, 2H); MS 197 ($\text{M}^+ + 1$).

Schritt D: 2-(3-Methansulfonylamino-propyl)-thiazol-4-carbonsäureethylester

[0444] Eine Lösung aus 4-Methansulfonylamino-thiobutyramid (0,35 g, 1,8 mmol) und Ethylbrompyruvat (0,37 g, 1,9 mmol) in EtOH (50 ml) wurde bei Raumtemperatur für 17 h gerührt. Zusätzliches Ethylbrompyruvat (0,05 g, 0,26 mmol) wurde zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 5,5 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde konzentriert und durch Flashchromatographie (79 : 1 bis 19 : 1 EtOAc : MeOH) gereinigt, wodurch die Titelverbindung (0,47 g) erhalten wurde. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (s, 1H), 4,40 (q, 2H), 3,24 (t, 2H), 3,17 (t, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,10 (t, 2H), 1,39 (t, 3H); MS 293 ($\text{M}^+ + 1$).

PRÄPARAT BB1

N-(4-Butoxy-benzyl)-methansulfonamid

Schritt A: Nitrilreduktion

[0445] 4-Butoxybenzylamin. Zu einer Lösung aus 4-Butoxybenzonnitril (4,6 g, 26,25 mmol) in Et_2O (50 ml) wurde Lithiumaluminiumhydrid (1,0 M in THF, 26,2 ml, 26,2 mmol) tropfenweise zugegeben. Die Reaktion wurde unter Rückfluß für 1 h erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Reaktion wurde vorsichtig in Wasser (50 ml) gegossen, und wurde mit Et_2O verdünnt. Die Feststoffe wurden durch Filtration durch Celite mit Hilfe von Et_2O entfernt. Die organische Lösung wurde mit Wasser, gefolgt von Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch 4-Butoxybenzylamin (2,68 g) erhalten wurde. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,16 (m, 2H), 6,82 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).

Schritt B: Sulfonamidbildung

[0446] N-(4-Butoxy-benzyl)-methansulfonamid. Die Titelverbindung wurde gemäß dem allgemeinen Verfahren, das in Schritt 2 von Präparat A1 beschrieben ist, hergestellt. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,24 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 4,76 (bs, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 0,96 (t, 3H).

PRÄPARAT CC1

3-(3-Chlor-phenyl)-propionaldehyd

[0447] Eine Lösung aus 1-Chlor-3-iodbenzol (9,63 g, 40,38 mmol), Allylalkohol (5,86 g, 100,96 mmol), Natriumbicarbonat (8,48 g, 100,96 mmol), Tetrabutylammoniumchlorid (11,22 g, 40,38 mmol) und $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (317 mg, 1,413 mmol) in 25 ml DMF wurde bei 50°C für 18 h gerührt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Wasser verdünnt, und die wässrige Lösung wurde mit EtOAc gewaschen. Die organische Lösung wurde mit Wasser gefolgt von Salzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Produkt wurde durch Flashchromatographie auf Kieselgel (9 : 1 Hexane : EtOAc) gereinigt,

wodurch die Titelverbindung als ein Öl (5,04 g) erhalten wurde.

PRÄPARAT CC2

3-(3-Brom-phenyl)-propionaldehyd

[0448] Die Titelverbindung wurde unter Verwendung des Verfahrens, das oben für das Präparat CC1 beschrieben ist, mit einer Reaktionszeit von 1 h bei 90 °C hergestellt.

PRÄPARAT DD1

5-(3-Amino-propyl)-thiophen-2-carbonsäuremethylester

Schritt A: 5-(3-tert-Butoxycarbonylamino-prop-1-ynyl)-thiophen-2-carbonsäuremethylester.

[0449] Ein Gemisch aus Prop-2-ynylcarbaminsäure-tert-butylester (1,67 g, 0,011 mmol), 5-Brom-thiophen-2-carbonsäuremethylester (2,50 g, 0,011 mmol), Tetrakis(triphenylphosphin(0))palladium (0,622 g, 0,0538 mmol), CuI (0,102 g, 0,538 mmol) und Triethylamin (1,57 ml, 0,01 l mmol) in 50 ml Acetonitril unter Stickstoff wurde unter Rückfluß für 16 h erhitzt. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 75 ml EtOAc verdünnt, mit 5,5 % HCl, Wasser und Salzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum zu einem Öl konzentriert. Das Produkt wurde durch Flashchromatographie (9 : 1 bis 4 : 1 Hexane : EtOAc) gereinigt, wodurch die Titelverbindung als ein Öl (2,06 g) erhalten wurde. MS 313 (M+18).

Schritt B: 5-(3-tert-Butoxycarbonylamino-propyl)-thiophen-2-carbonsäuremethylester.

[0450] Ein Gemisch aus 5-(3-tert-Butoxycarbonylamino-prop-1-ynyl)-thiophen-2-carbonsäure-methylester (2,06 g) und 10 % Palladium auf Kohlenstoff (1,03 g) in 50 ml MeOH wurde auf einem Parr-Schüttelapparat bei 50 psi H₂ für 16 h hydriert. Die Reaktion wurde durch Celite mit Hilfe von MeOH filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert, wodurch die Titelverbindung als ein Feststoff (1,93 g) erhalten wurde. MS 317 (M+18).

Schritt C: 5-(3-Aminopropyl)-thiophen-2-carbonsäuremethylester.

[0451] Eine Lösung aus 5-(3-tert-Butoxycarbonylamino-propyl)-thiophen-2-carbonsäuremethylester (0,118 g, 0,5 mmol) in 50 ml MeOH wurde auf 0 °C abgekühlt und mit HCl (g) gesättigt. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 90 Minuten gerührt. Die Lösung wurde zu einem Feststoff konzentriert, der zwischen EtOAc und gesättigtem NaHCO₃ verteilt wurde. Die Schichten wurden abgetrennt, und die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch die Titelverbindung als ein Öl (399mg) erhalten wurde. MS 200 (M+1).

PRÄPARAT DD2

5-(3-Amin-propyl)-furan-2-carbonsäuremethylesterhydrochloridsalz

[0452] Die Titelverbindung wurde aus den entsprechenden Ausgangsmaterialien in analoger Weise zu Präparat DD1 mit den folgenden Ausnahmen hergestellt. Die Hydrierung, die in Schritt B durchgeführt wurde, wurde für 5,5 h durchgeführt. In Schritt C wurde die Reaktion für 16 h bei Raumtemperatur gerührt und im Vakuum konzentriert, wodurch die Titelverbindung als das Hydrochloridsalz erhalten wurde.

PRÄPARAT EE1

5-(3-Amino-propyl)-thiophen-2-carbonsäure-tert-butylester

Schritt A: Prop-2-ynyl-carbaminsäurebenzylester

[0453] Zu einer Lösung aus Propargylamin (6,4 g, 71,2 mmol) in Pyridin (100 ml) wurde Benzylchlorformiat (13,37 g, 78,2 mmol) in 100 ml CH₂Cl₂ über 0,5 h zugegeben. Die Reaktion wurde für 16 h gerührt, und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Der Rest wurde in EtOAc gelöst, und die organische Lösung wurde mit Wasser (2 x) gewaschen. Die organische Lösung wurde mit verdünnter wässriger HCl, gefolgt von gesättigtem NaHCO₃ gewaschen. Die organische Lösung wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch die Titelverbindung (4,43 g) erhalten wurde.

Schritt B: 5-(3-Benzoyloxycarbonylamino-prop-1-ynyl)-thiophen-2-carbonsäure-tert-butylester.

[0454] Die Titelverbindung wurde aus dem entsprechenden Ausgangsmaterial in analoger Weise zu Schritt A von Präparat DD1 hergestellt.

Schritt C: 5-(3-Amino-propyl)-thiophen-2-carbonsäure-tert-butylesterhydrochloridsalz

[0455] Zu einer Lösung aus 5-(3-Benzoyloxycarbonylamino-prop-1-ynyl)-thiophen-2-carbonsäure-tert-butylester (1,0 g, 2,69 mmol) in 15 ml MeOH und 2,69 ml 1 N HCl (wäs.) wurde Pd(OH)₂ (1 g) zugegeben. Das Gemisch wurde auf einem Parr-Schüttelapparat unter 45 psi H₂ für 16 h geschüttelt. Der Katalysator wurde durch Filtration durch Celite entfernt, und zusätzliches Pd(OH)₂ (1 g) wurde zugegeben. Die Reaktion wurde bei 45 psi H₂ für 6 h geschüttelt, und der Katalysator wurde durch Filtration durch Celite entfernt. Die Lösung wurde im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde mit CCl₄ azeotrop gemacht und mit Et₂O pulverisiert, wodurch das Titelamin (360 mg) erhalten wurde.

PRÄPARAT FF1

5-{3-[3-(3-Chlor-phenyl)-propylamino]-propyl}-thiophen-2-carbonsäure-methylester

[0456] Eine Lösung aus 5-(3-Amino-propyl)-thiophen-2-carbonsäuremethylester (0,118 g, 0,5 mmol) und Diisopropylethylamin (0,071 g, 0,55 mmol) in 10 ml MeOH wurde bei Raumtemperatur für 30 Minuten gerührt, und 3-(3-Chlor-phenyl)-propionaldehyd (0,093 g, 0,55 mmol) wurde zugegeben. Das Gemisch wurde für 90 Minuten gerührt. Die Reaktion wurde auf 0 °C abgekühlt, NaBH₄ (0,83 ml, 5,98 mmol) wurde zugegeben und das Gemisch wurde für 30 Minuten gerührt. Die Reaktion wurde mit 1 : 1 NaHCO₃ : H₂O gequench und wurde mit CH₂Cl₂ gewaschen. Die CH₂Cl₂-Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch die Titelverbindung als ein Öl (171 mg) erhalten wurde. MS 352 (M+1).

PRÄPARATE FF2 – FF4

[0457] Die Präparate FF2 bis FF4 wurden aus den entsprechenden Ausgangsmaterialien in analoger Weise zu Präparat FF 1 hergestellt.

PRÄPARAT FF2

5-{3-[3-(3-Chlor-phenyl)-propylamino]-propyl}-thiophen-2-carbonsäure-tert-butylester

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (d, 1H), 7,25 – 7,05 (m, 4H), 6,74 (d, 1H), 2,83 (t, 2H), 2,72 – 2,59 (m, 6H), 1,97 – 1,82 (m, 4H), 1,53 (s, 9H); MS 394 (M+1).

PRÄPARAT FF3

5-{3-[3-(3-Chlor-phenyl)-propylamino]-propyl}-furan-2-carbonsäuremethylester

MS 336 (M+1).

PRÄPARAT FF4

5-{3-[3-(3-Chlor-phenyl)-propylamino]-propyl}-tetrahydrofuran-2-carbonsäuremethylester

MS 340 (M+1).

PRÄPARAT GG1

3-(3-Chlor-phenyl)-propylamin

Schritt A: 3-(3-Chlor-phenyl)-acrylamid

[0458] Eine Lösung aus 3-(3-Chlor-phenyl)-acrylsäure (15,0 g, 82,15 mmol) in 50 ml Thionylchlorid wurde unter Rückfluß für 30 Minuten erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wurde durch Destillation bei Atmosphärendruck entfernt. Der Rest wurde mit Benzol im Vakuum azeotrop gemacht, wodurch 17,288 g eines orangen

Öls erhalten wurden. Das Öl wurde in 25 ml CH_2Cl_2 gelöst, und die Lösung wurde langsam zu flüssigem NH_3 (20 ml, 80,07 mmol) in CHCl_3 (50 ml) bei -78°C zugegeben. Die resultierende Suspension wurde auf Raumtemperatur erwärmt und im Vakuum konzentriert, wodurch die Titelverbindung als grauer Feststoff (19,38 g) erhalten wurde. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,57 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 6,64 (d, 1H); MS 182 (M + 1), 180 (M-1).

Schritt B: 3-(3-Chlor-phenyl)-propylamin.

[0459] Eine 1,0-M-Lösung aus LiAlH_4 in THF (6,0 ml, 6,0 mmol) wurde tropfenweise zu einer Suspension aus 3-(3-Chlor-phenyl)-acrylamid (1,0 g, 5,51 mmol) in 30 ml THF bei 0°C zugegeben. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 5 h gerührt. Weitere 4 ml von 1 M LiAlH_4 wurden zugegeben und die Reaktion für 18 h gerührt. Weitere 2 ml von 1 M LiAlH_4 wurden zugegeben und die Reaktion für 24 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch tropfenweise Zugabe von Wasser gequencht. Das Gemisch wurde im Vakuum konzentriert, wodurch THF entfernt wurde, und mit Wasser verdünnt. Die wässrige Lösung wurde mit EtOAc extrahiert. Die organische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde in CHCl_3 gelöst und die organische Lösung wurde mit 1 M HCl gewaschen. Die wässrige Lösung wurde auf einen pH 11 mit 1 M NaOH basisch gemacht, und das Produkt wurde in CHCl_3 extrahiert. Die organische Lösung wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch die Titelverbindung als ein gelbes Öl (0,134 g) erhalten wurde. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,20 – 7,22 (m, 3H), 7,16 (m, 1H), 2,74 (t, 2H), 2,61 (t, 2H), 1,74 (m, 2H); MS 170 (M+1).

PRÄPARAT HH1

4-Pyrimidin-2-yl-benzaldehyd

[0460] Eine Lösung aus 2-Brompyrimidin (1,00 g, 6,3 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin(0)palladium (0,218 g, 0,189 mmol) in Ethylenglykoldimethylether (30 ml) wurde bei Raumtemperatur für 10 Minuten gerührt. Eine Lösung aus 4-Formylbenzolboronsäure (1,14 g, 7,61 mmol) und Natriumbicarbonat (1,58 g, 18,9 mmol) in 15 ml Wasser wurde zugegeben und die Reaktion wurde unter Rückfluß für 18 h erhitzt. Das Gemisch wurde mit Wasser and CH_2Cl_2 verdünnt. Die Schichten wurden abgetrennt, und die wässrige Lösung wurde mit CH_2Cl_2 gewaschen. Die vereinigten organischen Schichten wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde durch Flashchromatographie (10 % bis 30 % Hexane in EtOAc) gereinigt, wodurch die Titelverbindung (0,979 g) erhalten wurde. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,11 (s, 1H), 8,83 (s, 2H), 8,82 (s, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,23 (s, 2H).

PRÄPARATE HH2 – HH7

[0461] Die Präparate HH2 bis HH7 wurden aus den entsprechenden Ausgangsmaterialien in analoger Weise zu Präparat HH1 hergestellt.

PRÄPARAT HH2

4-Pyridin-2-yl-benzaldehyd

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,09 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,95 (s, 2H), 7,79 (s, 2H), 7,29 (m, 1H); MS 184 (M+1).

PRÄPARAT HH3

4-Pyridin-3-yl-benzaldehyd

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,04 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,91 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,39 (m, 1H); MS 184 (M+1).

PRÄPARAT HH4

4-Pyridin-4-yl-benzaldehyd

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,03 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 7,99 (s, 2H), 7,79 (s, 2H), 7,52 (s, 2H); MS 184 (M+1).

PRÄPARAT HH5

4-Thiazol-2-yl-benzaldehyd

MS 189 (M+).

PRÄPARAT HH6

4-Pyrimidin-5-yl-benzaldehyd

 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,03 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,00 (s, 2H), 8,03 (m, 2H), 7,76 (m, 2H).

PRÄPARAT HH7

4-Pyrazin-2-yl-benzaldehyd

 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,03 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,21 (d, 2H), 8,03 (d, 2H).

PRÄPARAT II1

5-(3-Oxo-propyl)-1H-pyrazol-3-carbonsäureethyl

Schritt A: 5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-pentan-2-on.

[0462] Eine Lösung aus 3-Acetyl-1-propanol (3,000 g, 29,37 mmol), tert-Butyldimethylsilylchlorid (4,522 g, 30,00 mmol) und Imidazol (5,004 g, 73,5 mmol) in DMF (40 ml) wurde bei 40 °C für 5 h erhitzt und wurde bei Raumtemperatur für 66 h gerührt. Wasser (60 ml) wurde zugegeben und das Produkt wurde in EtOAc (4 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser (2 × 50 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert. Die Reinigung durch Flashchromatographie (Hexane : EtOAc 9 : 1) ergab die Titelverbindung (3,722 g). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3,59 (t, 2H), 2,49 (t, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 0,86 (s, 9H), 0,02 (s, 6H); MS 217 (M+1).

Schritt B: 7-(tert-Butyl-dimethylsilanyloxy)-2,4-dioxo-heptansäureethylester

[0463] Diethyloxalat (4,048 g, 37,7 mmol) wurde zu festem Natriumethoxid (0,472 g, 69,3 mmol) bei 0 °C zugegeben, gefolgt von der langsamen Zugabe von 5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-pentan-2-on (1,500 g, 69,3 mmol). Die resultierende orangefarbene Lösung wurde bei 0 °C für 10 Minuten und bei Raumtemperatur für 3 h gerührt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (19 : 1 Hexane : EtOAc bis 9 : 1 EtOAc : MeOH) ergab die Titelverbindung (1,982 g); MS 317 (M+1).

Schritt C: 5-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-propyl]-1H-pyrazol-3-carbonsäureethylester

[0464] Eine Lösung aus 7-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,4-dioxo-heptansäureethylester (1,627 g, 51,4 mmol) und Hydrazin (17 ml, 55 mmol) in EtOH wurde unter Rückfluß für 6 h erhitzt. Die Reaktion wurde im Vakuum konzentriert. Die Reinigung durch Flashchromatographie (6 : 4 Hexane : EtOAc) ergab die Titelverbindung (333 mg). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6,64 (s, 1H), 4,37 (q, 2H), 3,67 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,38 (t, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,05 (s, 6H); MS 313 (M+1).

Schritt D: 5-(3-Hydroxy-propyl)-1H-pyrazol-3-carbonsäureethylester

[0465] Eine Lösung aus 5-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-propyl]-1H-pyrazol-3-carbonsäureethylester (327 mg, 1,05 mmol) und Tetrabutylammoniumfluorid (288 mg, 1,10 mmol) in THF (50 ml) wurde bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum konzentriert. Die Flashchromatographie (EtOAc bis EtOAc : MeOH 19 : 1) ergab den Titelalkohol (165 mg). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6,58 (s, 1H), 4,35 (q, 2H), 3,71 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,36 (t, 3H); MS 199 (M+1).

Schritt E: 5-(3-Oxo-propyl)-1H-pyrazol-3-carbonsäureethylester.

[0466] Dimethylsulfoxid (0,14 ml, 1,9 mmol) wurde langsam zu einer Lösung aus Oxalylchlorid (0,137 mg, 1,08 mmol) in CH_2Cl_2 (1 ml) und THF (1 ml) bei -78 °C zugegeben. Nach dem Rühren für 5 Minuten wurde die

Lösung tropfenweise zu einer Lösung aus 5-(3-Hydroxy-propyl)-1H-pyrazol-3-carbonsäureethylester (178 mg, 0,898 mmol) in THF (10 ml) bei -78 °C zugegeben. Die Reaktion wurde für 0,5 h gerührt, und Triethylamin (0,64 ml) wurde zugegeben. Die Suspension wurde für 40 Minuten gerührt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wurde mit CH₂Cl₂: Hexanen (1 : 4, 40 ml) verdünnt und das Gemisch wurde mit 10%igem wässrigem Natriumbisulfat (15 ml), gefolgt von Wasser (2 × 10 ml) gewaschen. Die organische Lösung wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert, wodurch das Titelaldehyd erhalten wurde. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,82 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,35 (q, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,84 (t, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,34 (t, 3H); MS 197 (M+1).

PRÄPARAT JJ1

[5-(Methansulfonylamino-methyl)-thiophen-2-yl]-essigsäuremethylester

[0467] Zu einer Lösung aus Thiophen-2-yl-essigsäuremethylester (2 ml, 12,8 mmol) in 1,4-Dioxan (10 ml) wurde konzentrierte HCl (0,4 ml, 4,8 mmol) tropfenweise über 10 Minuten zugegeben. Zinkchlorid (78 mg, 0,57 mmol) wurde zugegeben und die Reaktion wurde in ein vorerhitztes Wasserbad bei 45 °C gesenkt und für 15 Minuten gerührt. HCl (g) wurde in die Lösung für 2 bis 3 Minuten hindurchgeperlt. Die Temperatur der Reaktion stieg auf etwa 60 °C. Beim Abkühlen wurde 37%iges wässriges Formaldehyd (1,24 ml, 16 mmol) tropfenweise zugegeben, und die Temperatur stieg auf 70 °C. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, und Methansulfonamid (1,25 g, 12,8 mmol) wurde in Teilen zugegeben. Die Reaktion wurde für 3 h gerührt und wurde in EtOAc (60 ml) gegossen. Die organische Lösung wurde mit Wasser gewaschen und die wässrige Lösung wurde mit EtOAc (60 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Lösungen wurden mit Salzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert. Die Reinigung durch Flashchromatographie (CHCl₃) ergab die Titelverbindung (69 %) als goldenes Öl. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,85 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,80 (s, 3H).

PRÄPARAT KK1

5-(3-Brom-propyl)-benzo[1,3]dioxol

Schritt A: 3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-propan-1-ol

[0468] Lithiumaluminiumhydrid (1M in THF, 30 ml, 30 mmol) wurde langsam zu einer Lösung aus 3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-propionsäure (5,83 g, 30 mmol) in THF (60 ml) bei 0 °C zugegeben. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 2 h gerührt. Die Lösung wurde in Teilen zu einem Gemisch aus Eis (200 g) und konzentrierter HCl (2 ml) zugegeben. Das Produkt wurde in EtOAc extrahiert. Die organische Lösung wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert. Die Reinigung durch Flashchromatographie (Hexane : EtOAc 6 : 4) ergab den Titelalkohol (4,51 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,73 – 6,62 (m, 3H), 5,91 (s, 2H), 3,66 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 1,84 (m, 2H).

Schritt B: 5-(3-Brom-propyl)-benzo[1,3]dioxol

[0469] Gemäß dem Verfahren, das in Schritt B von Präparat O1 beschrieben ist, wurde 3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-propan-1-ol zu dem Titelbromid umgewandelt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,74 – 6,63 (m, 3H), 5,92 (s, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,11 (m, 2H).

PRÄPARAT LL1

2-(3-Iod-propyl)-furan

[0470] Zu einer Lösung aus 3-Furan-2-yl-Propan-1-ol (6,3 g, 50 mmol) in Pyridin (40 ml) wurde bei 15 °C p-Toluolsulfonylchlorid (1 1,4 g, 60 mmol) in Teilen zugegeben, und die Reaktion wurde für 3 h gerührt. Wasser (10 × 0,5 ml) wurde zugegeben, und das Gemisch wurde in ein Gemisch aus konzentrierter HCl (65 ml) und Eis (200 g) gegossen. Das Produkt wurde in Et₂O extrahiert, und die organische Lösung wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert, wodurch ein gelbes Öl erhalten wurde. Das Öl wurde zu einem Gemisch aus NaI (9 g, 60 mmol) in Aceton (70 ml) zugegeben, und die Reaktion wurde für 15 h gerührt. Die unlöslichen Substanzen wurden durch Filtration entfernt, und das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert. Die Reinigung durch Flashchromatographie (Hexane) ergab die Titelverbindung (7,2 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 6,04 (m, 1H), 3,19 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,14 (m, 2H).

PRÄPARAT MM1

3-(3-Amino-propyl)-benzoesäuremethylesterhydrochloridsalz

Schritt A: (3-tert-Butoxycarbonylamino-prop-1-ynyl)-benzoesäuremethyl

[0471] Gemäß dem allgemeinen Verfahren, das in Schritt A von Präparat C1 beschrieben ist, wurde Prop-2-ynyl-carbamidsäure-tert-butylester mit 3-Brommethylbenzoat verknüpft, wodurch die Titelverbindung erhalten wurde. MS 307 (M+18).

Schritt B: 3-(3-tert-Butoxycarbonylamino-propyl)-benzoesäuremethyl

[0472] Gemäß dem Verfahren, das in Schritt B von Präparat C1 beschrieben ist, wurde 3-(3-tert-Butoxycarbonylamino-prop-1-ynyl)-benzoesäuremethylester hydriert, wodurch die Titelverbindung erhalten wurde. MS 311 (M+18).

Schritt C: 3-(3-Amino-propyl)-benzoesäuremethylesterhydrochloridsalz

[0473] Eine Lösung aus 3-(3-tert-Butoxycarbonylamino-propyl)-benzoesäuremethylester (565 mg) in MeOH (25 ml) wurde auf 0 °C abgekühlt und die Lösung wurde mit HCl (g) gesättigt. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 1,5 h gerührt und im Vakuum konzentriert wodurch das Titelamin (399 mg) erhalten wurde. MS 194 (M+1).

PRÄPARAT NN1

[3-(2-Methansulfonylamino-ethyl)-phenyl]-essigsäure-tert-butylester

Schritt A: 3-Brom-phenylessigsäure-tert-butylester.

[0474] Ein Gemisch aus 3-Brom-phenylessigsäure (5,00 g, 23,24 mmol), tert-Butanol (1,89 g, 25,57 mmol), DMAP (3,12 g, 25,57 mmol) und DCC (527 g, 25,57 mmol) in CH₂Cl₂ (150 ml) wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde in EtOAc gelöst und das Gemisch wurde filtriert. Die organische Lösung wurde nacheinander mit 5,5 % HCl, Wasser, gesättigtem NaHCO₃ und Salzlösung gewaschen. Die organische Lösung wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert, wodurch die Titelverbindung (5,64 g) erhalten wurde.

Schritt B: {2-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-vinyl]-phenyl}-essigsäure-tert-butylester

[0475] Ein Gemisch aus 3-Brom-phenylessigsäure-tert-butylester (5,64 g, 20,80 mmol), N-Vinyl-phthalimid (3,60 g, 20,80 mmol), Diisopropylethylamin (3,63 g, 28,08 mmol), Palladiumacetat (107 mg, 0,478 mmol) und Tri-*o*-tolyl-phosphin (475 mg, 1,56 mmol) in Acetonitril (10 ml) wurde bei 90 °C für 20 h gerührt. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und Eiswasser (50 ml) wurde zugegeben. EtOAc (50 ml) wurde zugegeben und die organische Lösung wurde mit 5,5 % HCl, gefolgt von Salzlösung gewaschen. Die organische Lösung wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert. Die Reinigung durch Flashchromatographie (Hexane : EtOAc 9 : 1 bis 4 : 1) ergab die Titelverbindung (1,95 g). MS 381 (M+18).

Schritt C: {2-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-ethyl]-phenyl}-essigsäure-tert-butylester.

[0476] Zu einer Lösung aus {2-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-vinyl]-phenyl}-essigsäure-tert-butylester (1,95 g) in THF (50 ml) wurde 10 % Pd auf Kohlenstoff (1,00 g) zugegeben, und die Reaktion wurde auf einem Parr-Schüttelapparat bei 50 psi für 24 h hydriert. Der Katalysator wurde durch Filtration durch Celite mit Hilfe von THF entfernt. Die flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt, wodurch die Titelverbindung (1,97 g) erhalten wurde. MS 383 (M+18).

Schritt D: [2-(2-Amino-ethyl)-phenyl]-essigsäure-tert-butylester

[0477] Eine Lösung aus {2-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-vinyl]-phenyl}-essigsäure-tert-butylester (1,97 g) und Hydrazinhydrat (1,97 ml) in EtOH (75 ml) wurde unter Rückfluß für 90 Minuten erhitzt. Die Feststoffe wurden durch Filtration entfernt, und das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde in EtOAc (50 ml) gelöst, und die Lösung wurde mit gesättigtem NaHCO₃, gefolgt von Salzlösung gewaschen. Die orga-

nische Lösung wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert. Die Reinigung durch Flashchromatographie (CHCl_3 : MeOH 97,5 : 2,5 bis 95 : 5 bis 9 : 1) ergab das Titellamin (853 mg). MS 236 (M+1).

Schritt E: [3-(2-Methansulfonylamino-ethyl)-phenyl]-essigsäure-tert-butylester

[0478] Ein Gemisch aus [2-(2-Amino-ethyl)-phenyl]-essigsäure-tert-butylester (422,5 mg, 1,795 mmol), Triethylamin (908 mg, 8,977 mmol) und Methansulfonylchlorid (226,2 mg, 1,975 mmol) in CH_2Cl_2 (20 ml) wurde vereinigt und bei 0 °C für 18 h gerührt. Die organische Lösung wurde nacheinander mit verdünnter HCl, Wasser, gesättigtem NaHCO_3 und Salzlösung gewaschen. Die organische Lösung wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert, wodurch das Titelsulfonamid (535 mg) erhalten wurde. MS 331 (M+18).

PRÄPARAT OO1

5-(3-Methansulfonylamino-propyl)-furan-2-carbonsäuremethylester

[0479] Zu einer Lösung aus 5-(3-Amino-propyl)-furan-2-carbonsäuremethylesterhydrochloridsalz (siehe Präparat DD2) (150 mg, 0,683 mmol) und Triethylamin (0,313 ml, 2,25 mmol) in CH_2Cl_2 (15 ml) wurde bei 0 °C Methansulfonylchlorid (86 mg, 0,75 mmol) zugegeben. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 18 h gerührt. Die organische Lösung wurde nacheinander mit verdünnter HCl, Wasser, gesättigtem NaHCO_3 und Salzlösung gewaschen. Die organische Lösung wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert, wodurch das Titelsulfonamid (156 mg) erhalten wurde. MS 262 (M+1).

PRÄPARAT PP1

5-(3-Amino-propyl)-tetrahydrofuran-2-carbonsäuremethylesterhydrochloridsalz

Schritt A 5-(3-tert-Butoxy-carbonylamino-prop-1-ynyl)-furan-2-carbonsäuremethylester

[0480] Die Titelverbindung wurde unter Verwendung des Verfahrens, das in Schritt A von Präparat DD1 beschrieben ist, hergestellt.

Schritt B 5-(3-tert-Butoxycarbonylamino-propyl)-tetrahydrofuran-2-carbonsäuremethylester und 5-(3-tert-Butoxycarbonylamino-propyl)-furan-2-carbonsäuremethylester.

[0481] Zu einer Lösung aus 5-(3-tert-Butoxycarbonylamino-prop-1-ynyl)-furan-2-carbonsäuremethylester (1,69 g) in MeOH (50 ml) wurde 10%iges Palladium auf Kohlenstoff (850 mg) zugegeben, und das Gemisch wurde auf einem Parr-Schüttelapparat bei 50 psi für 18 h hydriert. Der Katalysator wurde durch Filtration durch Celite entfernt und die flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum konzentriert. Die Flashchromatographie (Hexane : EtOAc 4 : 1) ergab 5-(3-tert-Butoxycarbonylamino-propyl)-furan-2-carbonsäuremethylester (422 mg, MS 284 M+), gefolgt von 5-(3-tert-Butoxycarbonylamino-propyl)-tetrahydrofuran-2-carbonsäuremethylester (903 mg).

Schritt C 5-(3-Amino-propyl)-tetrahydrofuran-2-carbonsäuremethylesterhydrochloridsalz

[0482] Die Titelverbindung wurde aus 5-(3-tert-Butoxycarbonylamino-propyl)-tetrahydrofuran-2-carbonsäuremethylester gemäß dem Verfahren, das in Schritt C für das Präparat DD2 beschrieben ist, hergestellt.

PRÄPARAT QQ1

3-(1H-Indol-3-yl)-propylamin

[0483] Das Titelreagens kann unter Verwendung des Verfahrens, das von Jackson in J. Am. Chem. Soc., 52, 5029 – 5033, 1930 beschrieben ist, hergestellt werden.

PRÄPARAT RR1

2-(Biphenyl-2-yloxy)-ethylamin

[0484] Das Titelreagens kann unter Verwendung des Verfahrens, das in GB 521575 beschrieben ist, hergestellt werden.

PRÄPARAT SS1

2-(3-Chlor-phenylsulfanyl)-ethyl

[0485] Das Titelreagens kann unter Verwendung des Verfahrens, das in Fed. Rep. Ger. Sci. Pharm., 56, 4, 229 – 234, 1988 beschrieben ist, hergestellt werden.

PRÄPARAT TT1

2-(4-Chlor-phenylsulfanyl)-ethylamin

[0486] Das Titelreagens kann unter Verwendung des Verfahrens, das in Can. J. Chem., 37, 325 – 329, 1959 beschrieben ist, hergestellt werden.

PRÄPARAT UU1

3-(4-Chlor-phenyl)-propylamin

[0487] Das Titelreagens kann unter Verwendung des Verfahrens, das in J. Med. Chem., 39, 25, 4942 – 4951, 1996 beschrieben ist, hergestellt werden.

PRÄPARAT VV1

4-Phenethylsulfanyl-benzaldehyd

[0488] Das Titelreagens kann unter Verwendung des Verfahrens, das EP 332331 beschrieben ist, hergestellt werden.

PRÄPARAT WW1

4-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-benzaldehyd

[0489] Die Titelverbindung kann unter Verwendung des Verfahrens, das von Kukalenko in Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.), 8, 43, 1972 beschrieben ist, hergestellt werden.

PRÄPARAT XXI

4-Cyclohexylbenzylamin

[0490] Die Titelverbindung kann unter Verwendung des Verfahrens, das von Meglio und Kollegen in Farmaco Ed. Sci.; IT; 35, 3, 191 – 202, 1980 beschrieben ist, hergestellt werden.

PRÄPARAT YY1

3-Hydroxy-4-propoxy-benzaldehyd

[0491] Die Titelverbindung kann unter Verwendung des Verfahrens, das Beke in Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 14, 325 – 8, 1958 beschrieben ist, hergestellt werden.

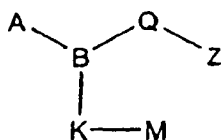
PRÄPARAT ZZ1

5-Phenyl-furan-2-carbaldehyd

[0492] Die Titelverbindung kann unter Verwendung des Verfahrens, das von D'Auria und Kollegen in Heterocycles, 24, 6, 1575 – 1578, 1986 beschrieben ist, hergestellt werden.

Patentansprüche

1. Verbindung mit der Formel I



Formel I

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, worin

B N ist;

A (C₁-C₃)-Alkylsulfonyl ist, das gegebenenfalls an Kohlenstoff unabhängig mit Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyl oder Halogen mono-, di- oder trisubstituiert ist;

Q -(C₂-C₆)-Alkylen-W-(C₁-C₃)-alkylen-,

-(C₃-C₈)-Alkylen-, wobei das -(C₃-C₈)-Alkylen- gegebenenfalls mit bis zu vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Fluor oder (C₁-C₄)-Alkyl, substituiert ist,

-X-(C₁-C₅)-Alkylen-,

-(C₁-C₅)-Alkylen-X-,

-(C₁-C₃)-Alkylen-X-(C₁-C₃)-alkylen-,

-(C₂-C₄)-Alkylen-W-X-(C₀-C₃)-alkylen-,

-(C₀-C₄)-Alkylen-X-W-(C₁-C₃)-alkylen-,

-(C₂-C₅)-Alkylen-W-X-W-(C₁-C₃)-alkylen- ist, wobei das zweimalige Auftreten von W unabhängig voneinander ist;

W Oxy, Thio oder Sulfonyl ist;

X Phenyl, Thienyl oder Thiazolyl ist, wobei das Phenyl, Thienyl oder Thiazolyl gegebenenfalls unabhängig mit Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Methoxy, Difluormethoxy oder Trifluormethoxyloxy mono- oder disubstituiert ist;

Z Carboxyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl oder Tetrazolyl ist;

K Methylen ist;

M -Ar ist, worin Ar Phenyl, Thiazolyl, Pyridyl, Thienyl, Oxazolyl, Furanyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ist;

wobei das Ar gegebenenfalls an Kohlenstoff mit bis zu drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R¹, R² und R³, substituiert ist, wobei Ar mit mindestens R¹ substituiert ist, und wobei R¹ (C₁-C₇)-Alkyl oder (C₁-C₅)-Alkoxy, wobei das (C₁-C₇)-Alkyl oder (C₁-C₅)-Alkoxy gegebenenfalls mit Hydroxy oder Fluor mono-, di- oder trisubstituiert ist; und R² und R³ jeweils unabhängig voneinander Chlor, Fluor, Methyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder Trifluormethyl sind.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin Q -(C₂-C₆)-Alkylen-W-(C₁-C₃)-alkylen- ist; und W Oxy ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1, worin Q -(C₃-C₈)-Alkylen-, das -(C₃-C₈)-Alkylen-, das gegebenenfalls mit ein bis vier Fluor substituiert ist, ist.

4. Verbindung nach Anspruch 3, worin

a. A Methylsulfonyl ist;

Q n-Hexylen ist;

Z Carboxyl ist;

K Methylen ist und

M 4-(1-Hydroxy-n-hexylen-1-yl)phenyl ist;

b. A Methylsulfonyl ist;

Q n-Hexylen ist;

Z Carboxyl ist;

K Methylen ist und

M 4-(n-Butylen-1-yl)phenyl ist; und

c. A Methylsulfonyl ist;

Q n-Hexylen ist;

Z Carboxyl ist;

K Methylen ist und

M 5-(1-Hydroxy-n-hexylen-1-yl)thien-2-yl ist.

5. Verbindung nach Anspruch 1, worin Q -X-(C₁-C₅)-Alkylen- ist; und X Thienyl oder Phenyl, das Phenyl und Thienyl ist, das gegebenenfalls unabhängig mit Fluor, Chlor, Trifluormethyl oder Methoxy mono- oder disubstituiert ist.

6. Verbindung nach Anspruch 1, worin Q -(C₁-C₅)-Alkylen-X- ist; und X Thienyl oder Phenyl, das Phenyl und Thienyl ist, das gegebenenfalls unabhängig mit Fluor, Chlor, Trifluormethyl oder Methoxy mono- oder di-

substituiert ist.

7. Verbindung nach Anspruch 1, worin Q $-(C_1-C_3)$ -Alkylen-X- (C_1-C_3) -alkylen- ist; und X Thienyl oder Phenyl, das Phenyl und Thienyl ist, das gegebenenfalls unabhängig mit Fluor, Chlor, Trifluormethyl oder Methoxy mono- oder disubstituiert ist.

8. Verbindung nach Anspruch 7, worin

A Methylsulfonyl ist;

Q 3-Methylenphenylmethyl ist;

Z Carboxyl ist;

K Methylen ist und

M 4-(n-Butylen-1-yl)phenyl ist.

9. Verbindung nach Anspruch 1, worin Q $-(C_2-C_4)$ -Alkylen-W-X- (C_1-C_3) -alkylen- ist; X Thienyl oder Phenyl, das Phenyl und Thienyl ist, das gegebenenfalls unabhängig mit Fluor, Chlor, Trifluormethyl oder Methoxy mono- oder disubstituiert ist; und W Oxy ist.

10. Verbindung nach Anspruch 1, worin Q $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-X-W- (C_1-C_3) -alkylen- ist; X Thienyl oder Phenyl, das Phenyl und Thienyl ist, das gegebenenfalls unabhängig mit Fluor, Chlor, Trifluormethyl oder Methoxy mono- oder disubstituiert ist; und W Oxy ist.

11. Verbindung nach Anspruch 1, worin Q $-(C_2-C_4)$ -Alkylen-W-X-W- (C_1-C_3) -alkylen- ist; W Oxy ist; und X Thienyl oder Phenyl, das Phenyl und Thienyl ist, das gegebenenfalls unabhängig mit Fluor, Chlor, Trifluormethyl oder Methoxy mono- oder disubstituiert ist.

12. Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend

7-[[4-(1-Hydroxy-hexyl)-benzyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäure,

7-[[4-Butyl-benzyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäure,

7-[[5-(1-Hydroxy-hexyl)-thiophen-2-ylmethyl]-methansulfonyl-amino]-heptansäure und

(3-[[4-Butyl-benzyl]-methansulfonyl-amino]-methyl)-phenyl)-essigsäure.

13. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 12 bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines Zustandes, der mit geringer Knochenmasse verbunden ist.

14. Verwendung nach Anspruch 13, wobei der Zustand ausgewählt ist aus: Osteoporose, Osteotomie, idiopathischem Knochenverlust im Kindesalter, Knochenverlust, verbunden mit Periodontitis, Glucocorticoid-induzierter Osteoporose, Hyperthyreoidismus-induzierter Osteoporose, Immobilisierungs-induzierter Osteoporose, Heparin-induzierter Osteoporose oder Immunsuppressivum-induzierter Osteoporose.

15. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 12 bei der Herstellung eines Medikaments zur Verstärkung und Aufrechterhaltung von Knochenmasse bei einem Säuger, umfassend das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon an einen Säuger.

16. Verwendung nach Anspruch 15, wobei Knochenheilung nach Gesichtswiederherstellung, Oberkieferwiederherstellung oder Unterkieferwiederherstellung gefördert wird, vertebrale Synostose induziert oder Rückenknorpelstreckung verbessert wird, die Heilungsrate eines Knochentransplantats verbessert oder Protheseneinwuchs verbessert wird.

17. Verwendung nach Anspruch 15, wobei eine Knochenfraktur bei einem Menschen behandelt wird.

18. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfaßt.

19. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend:

a. eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon;

b. eine therapeutisch wirksame Menge eines Antiresorptivums; und

c. einen pharmazeutischen Träger.

20. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 19, wobei das Antiresorptivum Droloxifen, Raloxifen, Tamoxifen, 4-Hydroxy-tamoxifen, Toremifen, Centchroman, Levormeloxifen, Idoxifen, 6-(4-Hydroxy-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-naphthalin-2-ol, {4-[2-(2-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-ethoxy]-phenyl}[6-hydroxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzo[b]thiophen-3-yl]-methanon, cis-6-(4-Fluor-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ol; (-)-cis-6-Phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ol; cis-6-Phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ol; cis-1-[6'-Pyrrolidinoethoxy-3'-pyridyl]-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrohaphthalin; 1-(4'-Pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-(4"-fluorphenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin; cis-6-(4-Hydroxyphenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ol; oder 1-(4'-Pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon ist.

21. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 19, wobei das Antiresorptivum Tiludronsäure, Alendronsäure, Ibandronsäure, Risedronsäure, Etidronsäure, Clodronsäure und Pamidronsäure oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen