

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>5</sup> : C07C 311/00, 311/15, 323/67 C07D 295/088, 295/135, 239/28 C07D 213/60, A61K 31/18 A61K 31/33</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 92/11234</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 9. Juli 1992 (09.07.92)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP91/02456</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 19. Dezember 1991 (19.12.91)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 40 41 780.8 24. Dezember 1990 (24.12.90) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; Sandhoferstr. 116, D-6800 Mannheim 31 (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : WITTE, Ernst-Christian [DE/DE]; Beethovenstr. 2, D-6800 Mannheim 1 (DE). BECKH, Hansjörg [DE/DE]; Wolfstr. 7, D-6842 Büstadt (DE). STEGMEIER, Karlheinz [DE/DE]; Kirchengstr. 17, D-6148 Heppenheim (DE). DOERGE, Liesel [DE/DE]; Schwalbenstr. 26, D-6840 Lampertheim (DE).</p>		<p>(74) Anwälte: WEBER, Manfred usw. ; Boehringer Mannheim GmbH, Sandhoferstr. 116, D-6800 Mannheim 31 (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), BG, BR, CA, CH (europäisches Patent), CS, DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), MC (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, RO, SE (europäisches Patent), SU+, US.</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p>
<p>(54) Title: NOVEL AMINES, PROCESS FOR PRODUCING THEM AND MEDICAMENTS CONTAINING SAID COMPOUNDS</p>		
<p>(54) Bezeichnung: NEUE AMINE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG, SOWIE DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL</p>		
<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center;"> <math display="block">R_1-SO_2-N-\underset{\substack{  \\ R_2}}{(CH_2)_m}-\text{C}_6\text{H}_4-Q-(CH_2)_n-N-\begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix}</math> </div> <div style="margin-left: 20px;">(I)</div> <div style="margin-left: 20px;"> <math display="block">\begin{matrix} -CH-Y \\   \\ R_5 \end{matrix} \quad (a)</math> </div> </div>		
<p>(57) Abstract</p> <p>Compounds of formula (I), in which: R<sub>1</sub> is an aryl, aralkyl or an aralkenyl group, the aryl radical of which may be singly or multiply substituted by halogen, cyanogen, alkyl, trifluoromethyl, alkoxy, alkylthio, trifluoromethoxy, hydroxy or carboxy; m is a whole number from 1 to 3; n is an integer from 1 to 5; R<sub>2</sub> is hydrogen, an alkyl, aralkyl or acyl group; Q is a bond or an oxygen atom; R<sub>3</sub> is hydrogen or a low alkyl group which may be substituted in the terminal position by carboxyl or a hydroxy group; and R<sub>4</sub> is hydrogen, a low alkyl group with 1 to 4 C atoms, which may be substituted in the terminal position by carboxyl or hydroxyl, a possibly substituted phenyl, heteroaryl, cycloalkyl or acyl group or a (a) group; in which R<sub>5</sub> is a straight or branched alkyl chain with 1 to 4 C atoms, which may be substituted in the terminal position by carboxyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, hydroxy, mercapto, alkylthio or imidazolyl; and Y is a carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl or cyano, formyl, hydroxymethyl, aminomethyl or orthoester group; whereby R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> may be a component of a 5 or 6-member saturated or unsaturated, possibly substituted heterocycle with 1 to 4 hetero atoms, which may be annulated with further annular compounds via one or more bonds; and their salts, esters and amides, process for producing them and medicaments with counterthromboxane effect containing these compounds.</p>		

**(57) Zusammenfassung** Verbindungen der Formel (I), in welcher R<sub>1</sub> eine Aryl-, Aralkyl- oder eine Aralkenylgruppe, deren Arylrest jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen, Cyan, Alkyl, Trifluormethyl, Alkoxy, Alkylthio, Trifluoromethoxy, Hydroxy oder Carboxy substituiert sein kann; m eine ganze Zahl von 1 bis 3; n eine ganze Zahl von 1 bis 5; R<sub>2</sub> Wasserstoff, eine Alkyl-, Aralkyl- oder Acylgruppe; Q eine Bindung oder ein Sauerstoffatom; R<sub>3</sub> Wasserstoff oder eine niedrigere Alkylgruppe, welche ggf. endständig durch Carboxyl oder durch eine Hydroxygruppe substituiert ist und R<sub>4</sub> Wasserstoff, eine niedrigere Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen, welche ggf. endständig durch Carboxyl oder Hydroxyl substituiert ist, eine ggf. substituierte Phenyl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl- oder Acyl-Gruppe oder eine Gruppe (a) in welcher R<sub>5</sub> eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 1-4 C-Atomen darstellt, welche ggf. endständig durch Carboxyl, Alkoxy-carbonyl, Amino carbonyl, Hydroxy, Mercapto, Alkylthio oder Imidazolyl substituiert ist und Y eine Carboxyl-, eine Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl- oder Cyano, Formyl, Hydroxymethyl, Aminomethyl oder eine Orthoestergruppe darstellt, bedeuten, wobei R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> auch Bestandteil eines 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, ggf. substituierten Heterozyclus mit 1-4 Heteroatomen sein kann, der mit weiteren Ringverbindungen über eine oder mehrere Bindungen annelliert sein kann, sowie deren Salze, Ester und Amide, Verfahren zu ihrer Herstellung und Arzneimittel mit Thromboxan-antagonistischer Wirkung, die diese Verbindungen enthalten.

### + BESTIMMUNGEN DER "SU"

Die Bestimmung der "SU" hat Wirkung in der Russischen Föderation. Es ist noch nicht bekannt, ob solche Bestimmungen in anderen Staaten der ehemaligen Sowjetunion Wirkung haben.

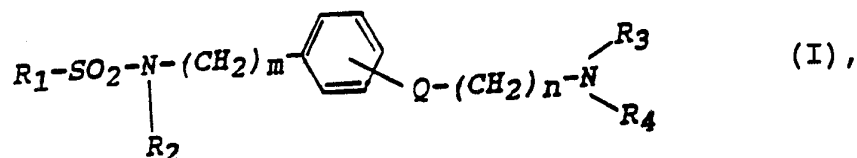
#### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU <sup>+</sup>	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

Neue Amine, Verfahren zu ihrer Herstellung, sowie diese  
Verbindungen enthaltende Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Amine der allgemeinen  
 Formel I



in welcher

- $R_1$  eine Aryl-, Aralkyl oder eine Aralkenylgruppe, deren Arylrest jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen, Cyan, Alkyl, Trifluormethyl, Alkoxy, Alkylthio, Trifluoromethoxy, Hydroxy oder Carboxy substituiert sein kann,
- $m$  eine ganze Zahl von 1 bis 3,
- $n$  eine ganze Zahl von 1 bis 5,
- $R_2$  Wasserstoff, eine Alkyl-, Aralkyl- oder Acylgruppe,
- $Q$  eine Bindung oder ein Sauerstoffatom,
- $R_3$  Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe, welche ggf. endständig durch Carboxyl oder durch eine Hydroxygruppe substituiert ist und

R<sub>4</sub> Wasserstoff, eine niedrigere Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen, welche ggf. endständig durch Carboxyl oder Hydroxyl substituiert ist, eine ggf. substituierte Phenyl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl- oder Acyl-Gruppe

oder eine Gruppe

-CH-Y

|

R<sub>5</sub>

in welcher R<sub>5</sub> eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 1-4 C-Atomen darstellt, welche ggf. endständig durch Carboxyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Hydroxy, Mercapto, Alkylthio oder Imidazolyl substituiert ist und

Y eine Carboxy, eine Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl- oder Cyano, Formyl, Hydroxymethyl, Aminomethyl oder eine Orthoestergruppe darstellt, bedeuten

wobei R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> auch Bestandteil eines 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, ggf. substituierten Heterozyclus mit 1-4 Heteroatomen sein kann, der mit weiteren Ringverbindungen über eine oder mehrere Bindungen anelliert sein kann.

Gegenstand der Erfindung sind also Sulfonamidgruppen enthaltende Phenylalkylamine und Phenoxyalkylamine.

Die Erfindung umfaßt Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen der Sulfonamidoalkyl-Rest sowohl in ortho- als auch in meta- oder para-Stellung zum Rest -Q-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> steht. Besonders bevorzugt sind die meta- und die para-Stellung.

Enthalten die Verbindungen der allgemeinen Formel I asymmetrische Kohlenstoffatome, so sind sowohl deren reine

optische Isomere (Enantiomere) als auch deren Gemische/Razemate im Anspruch enthalten.

Für den Fall, daß die Verbindungen I Carboxylgruppen enthalten, werden auch deren physiologisch unbedenklichen Salze, Ester und Amide beansprucht.

Derartige Verbindungen sind bisher nicht beschrieben. Es gibt lediglich zwei Veröffentlichungen über Disulfonamide des Phenylalkylamin-Typs: D.B. Baird et al. Soc. Perkin Trans. 1 Nr. 8 (1973), 832 und J.H. Wood und R.E. Gibson, Am. Soc. 71 (1949), 393. In keiner der beiden angeführten Arbeiten ist eine pharmakologische Wirkung beschrieben worden.

Gegenstand bisheriger Patente/Veröffentlichungen waren lediglich Sulfonamidgruppen enthaltende Phenoxycarbonsäuren sowie deren Ester und Amide, außerdem Phenylalkylcarbonsäuren sowie deren Ester und Amide, Phenoxyalkylcarbonsäureamide mit Aminosäuren als Aminkomponente, sowie Sulfonamidgruppen enthaltende Tetrazolverbindungen. Alle diese Verbindungen enthalten im Prinzip eine Säurefunktion. Es war daher überraschend, daß die saure Funktion durch eine basische Aminfunktion ersetzt werden kann, ohne daß ein Verlust der bei den sauren Verbindungen beobachteten pharmakologischen Aktivität beobachtet wird.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen eine ausgezeichnete antagonistische Wirkung gegenüber Thromboxan A<sub>2</sub> sowie gegen Prostaglandin-endoperoxide. Sie inhibieren die Aktivierung von Blutplättchen und anderen Blutzellen und verhindern die Konstriktion der glatten Muskulatur von Bronchien und Blutgefäßen sowie die Kontraktion von Mesangiumzellen und ähnlichen Zellen mit kontraktile Eigenschaften.

Diese Wirkung macht sie zu wertvollen Heilmitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie dem akuten Herz- und Hirninfarkt, cerebraler und coronarer Ischämie, Migräne,

peripherer arterieller Verschußkrankheit sowie venöser und arterieller Thrombosen. Weiterhin kann ihre frühzeitige Anwendung das Auftreten von Organschäden bei Schockpatienten günstig beeinflussen. Sie sind weiter geeignet zur Verhinderung des Thrombozyten- und Leukozytenabfalls bei Eingriffen mit extracorporalem Kreislauf und bei der Hämodialyse. Ihr Zusatz zu Thrombozytenkonzentraten stabilisiert die Blutplättchen und steigert somit die Lagerfähigkeit der Konserven.

Da Thromboxan beim Asthma bronchiale ein Mediator der entzündlichen Reaktion ist, kann durch die Anwendung dieser Thromboxan-Rezeptor-Blocker vor allem die für das chronische Asthma charakteristische Hyperreaktivität abgeschwächt oder sogar beseitigt werden.

Die neuen Thromboxan-Rezeptor-Blocker sind weiter protektiv wirksam bei Gastritis und Ulcusneigung und somit zur Rezidivprophylaxe derselben einsetzbar. In einem Modell der experimentellen akuten Pankreatitis konnte der Verlauf durch den Einsatz eines Thromboxan-Antagonisten gebessert werden. Es ist somit zu erwarten, daß zumindest bestimmte Formen der akuten Pankreatitis beim Menschen in ihrer Prognose durch den Einsatz dieser Thromboxan-Antagonisten verbessert werden können.

Zusätzlich vermögen diese neuen Verbindungen den Acetateinbau in Cholesterin zu hemmen und eignen sich daher auch zur Behandlung von Fettstoffwechselerkrankungen, die mit gesteigerter Cholesterinsynthese einhergehen. Besonders zu betonen ist ihr ausgeprägter antiatherogener Effekt bei erhöhten Serumcholesterinwerten, der sich in einer Reduktion der Plaquebildung besonders in den Coronararterien und in der Aorta zeigt.

Da der Diabetes mit einer gesteigerten Thromboxanbildung einhergeht, lassen sich durch die chronische Anwendung dieser

Thromboxan-Antagonisten die typischen Spätschäden an Gefäßen der Niere und am Auge in ihrer Entwicklung verzögern oder sogar verhindern.

Auch bei einer Reihe von immunologisch oder nicht-immunologisch bedingten Nierenerkrankungen, wie z.B. Glomerulonephritis, akutem Nierenversagen, Transplantatabstoß und durch nephrotoxische Substanzen bedingter Nierenschädigung, wurde eine vermehrte Ausscheidung von Thromboxan B<sub>2</sub> im Urin beobachtet. Bei diesen Erkrankungen ist eine Intervention mit den neuen Thromboxan-Antagonisten im Hinblick auf die Erhaltung der Nierenfunktion erfolgversprechend.

Da bei Tumorzellen eine vermehrte Thromboxansynthese nachgewiesen wurde und gleichzeitig die Proliferation dieser Zellen durch die Gabe von Thromboxan-Antagonisten gehemmt werden konnte, stellen diese eine wirkungsvolle adjuvante Therapie dar.

Bei der pathologischen Schwangerschaft wird eine Störung des Gleichgewichts der Prostaglandine als ursächlich angesehen. Daher kann durch Blockade der Thromboxan- und PGF<sub>2</sub>α-Rezeptoren insbesondere die vorzeitige Wehentätigkeit unterbrochen werden und bei Schwangerschaftsgestose bzw. Eklampsie ein günstigerer Verlauf erzielt werden. Daneben lassen sich hierdurch auch die prostaglandinbedingten Symptome der Dysmenorrhoe und des prämenstruellen Syndroms therapieren.

Als Arylrest R<sub>1</sub>, allein oder in Verbindung mit einer Alkyl- oder Alkenylkette, sind in allen Fällen aromatische Kohlenwasserstoffe mit 6-14 C-Atomen, insbesondere der Phenyl-, der Biphenyl-, der Naphthyl- und der Fluorenylrest, zu verstehen. Diese Arylreste können in allen möglichen Positionen ein-, zwei- oder dreifach substituiert sein, wobei als Substituenten Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkylthio, Trifluormethoxy, Hydroxy, Carboxy, Trifluormethyl oder Cyan in Frage kommen. Bevorzugt ist der Phenylrest, der durch

Halogen (bevorzugt Chlor und Brom), Methoxy, Methyl oder Trifluormethyl substituiert sein kann.

Als Aralkylreste  $R_1$  kommen solche in Frage, deren geradkettiger oder verzweigter Alkylenanteil 1-5 Kohlenstoffatome enthält. Bevorzugte Aralkylreste  $R_1$  sind der Phenethyl- und der 4-Chlorphenethyl-Rest.

Unter Aralkenylresten  $R_1$  sind solche zu verstehen, deren Alkenylenanteil 2-3 Kohlenstoffatome enthält. Hier sind bevorzugt der Styrylrest und der 4-Chlor-styryl-Rest.

Unter den Alkyl-, Alkoxy- und Alkylthiosubstituenten der Aryl-, Aralkyl- und Aralkenylreste sind Reste mit 1-4 C-Atomen bevorzugt, insbesondere die Methyl-, Ethyl-, iso-Butyl- und tert.-Butyl-Gruppe sowie die Methoxy- und die Methylthio-Gruppe.

Unter Halogen ist in allen Fällen Fluor, Chlor und Brom zu verstehen.

Als Alkylgruppen  $R_2$  kommen geradkettige oder verzweigte mit 1-16 C-Atomen in Frage, bevorzugt sind die Gruppen Methyl und Octyl.

Als Aralkylgruppen  $R_2$  kommen solche infrage, in denen der Arylrest eine Phenyl- oder eine 4-Chlorphenyl-Gruppe darstellt und der Alkylteil aus 1 bis 2 Kohlenstoffatomen besteht. Bevorzugt sind der 4-Chlorbenzyl- und der 4-Chlorphenethylrest.

Die Acylreste  $R_2$  leiten sich von aliphatischen Carbonsäuren mit 2-16 C-Atomen, von araliphatischen und von aromatischen Carbonsäuren ab. Bevorzugte Acylgruppen sind Acetyl, Iso-butyryl, Cinnamoyl, Benzoyl, 4-Chlor-benzoyl und 4-Amino-benzoyl sowie n-Octanoyl und n-Hexadecanoyl.

- m bedeutet bevorzugt die Zahl 2, für n dagegen seien die Zahlen 1 bis 4 bevorzugt.
- R<sub>3</sub> bedeutet bevorzugt Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen, die endständig durch eine Carboxylgruppe oder eine Hydroxygruppe substituiert ist. Die bevorzugte Hydroxyalkylgruppe ist die Hydroxyethylgruppe.
- R<sub>4</sub> bedeutet bevorzugt ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub> Alkylgruppe, welche ggf. endständig durch Carboxyl oder Hydroxyl substituiert ist. Im letzteren Falle ist auch hier die Hydroxyethylgruppe bevorzugt. Bedeutet R<sub>4</sub> einen Phenylrest, so sind besonders bevorzugt der unsubstituierte und der durch ein oder zwei Chloratome substituierte Phenylrest. Heteroaryl bedeutet einen 5- oder 6-gliedrigen Ring, mit einem oder mehreren Heteroatomen, wobei hierunter die Atome O, N, S, SO oder SO<sub>2</sub> zu verstehen sind. Besonders bevorzugt sind beispielsweise folgende Reste: Pyridin, das in 2, 3 oder 4-Stellung mit dem Stickstoffatom der NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>-Gruppe verknüpft ist, ferner der 1,2,4-Triazin-, Pyridazin-, Pyrazol-, Pyrazin-, Pyrimidin-, 1H-1,2,4-Triazol-, Thiazol- und der 1,3,4-Thiadiazol-Rest.
- Die Heterozyklen können ggf. mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl-, Phenyl, Halogen-, Cyano- oder Carboxyl-Substituenten verknüpft sein. Als besonders bevorzugte Cycloalkylreste R<sub>4</sub> haben der Cyclopentyl- und der Cylohexylrest zu gelten. Als bevorzugte Acylreste haben die unter R<sub>2</sub> definierten auch hier zu gelten.

- 8 -

Bedeutet  $R_4$  eine Gruppe  $-CH-Y$ , so gilt:



$R_5$  bedeutet bevorzugt ein Wasserstoffatom oder eine unverzweigte oder verzweigte Alkylkette mit 1-4 C-Atomen, welche ggf. endständig substituiert ist.

Als bevorzugte Substituenten sind zu nennen:

Carboxyl, Aminocarbonyl, Mono- bzw. Di- $C_1$ - $C_6$ -alkylamino-carbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy-carbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylthio, Phenylthio, Hydroxyl, Phenyl und 4-Imidazolyl.

$Y$  bedeutet bevorzugt eine Carboxylgruppe, kann aber auch  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Cyano, Formyl, Hydroxymethyl, Aminomethyl oder eine Orthoestergruppe bedeuten.

Ganz besonders bevorzugt sind solche Verbindungen I, in denen  $Y = COOH$  und bei denen  $R_3$  und  $R_5$  zusammen mit  $Y = COOH$  die Struktur einer essentiellen Aminosäuren ergeben. Dazu gehören auch alle möglichen Isomeren und deren Gemische/Razemate.

Zu den Aminosäuren zählen insbesondere Alanin, Arginin, Asparagin, Asparaginsäure, Cystein, Cystin, Glutamin, Glutaminsäure, Glycin, Histidin, Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Prolin, Serin, Threonin, Tryptophan, Tyrosin, Valin, Homocystein, Homoserin, Hydroxylysin, Hydroxyprolin, Ornithin, Sarkosin, Norvalin oder 2-Aminobuttersäure.

Sind  $R_3$  und  $R_4$  Bestandteil eines 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Heterozyclus mit einem oder

mehreren Heteroatomen, so kommen für die Gruppe  $\begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{R}_4 \end{array}$

Ringverbindungen in Frage, die über ein Stickstoffatom mit der Alkylkette  $\text{Q}-(\text{CH}_2)_n-$  in Formel I verknüpft sind.

Als gesättigte Ringe kommen bevorzugt in Betracht:

Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Thiomorpholin, 1,1-Dioxothiomorpholin, Piperazin, durch eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe am Stickstoff substituiertes Piperazin.

Als ungesättigte Ringverbindungen kommen bevorzugt in Frage: Pyrrol, Pyrazol und Imidazol, sowie Benz annellierte Verbindungen, wie Indol, Carbazol oder Verbindungen vom Purin-Typ.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen

$\text{R}_1$  4-Chlorphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Methoxyphenyl- oder 4-Trifluormethylphenyl,

$\text{R}_2$  Wasserstoff,

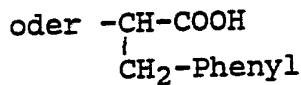
$m$  die Zahl 2,

$\text{Q}$  eine Bindung oder Sauerstoff,

$n$  die Zahl 1, 2, 3 oder 4,

$\text{R}_3$  Wasserstoff,

$\text{R}_4$  Phenyl, Cyclohexyl, Pyridyl, Pyrazolyl oder den Rest  $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ;  $\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{COOH} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$



oder R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> zusammen mit dem Stickstoffatom einen Piperidin-, Piperazin-, Morpholin-, Pyrrol-, Imidazol-, Pyrazol-, Indol- oder Carbazol-Ring bilden.

Für den Fall, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel I eine Carboxylfunktion enthalten, kommen als Ester dieser Carbonsäuren solche mit niederen einwertigen Alkoholen (wie z.B. Methanol oder Ethanol) oder mit mehrwertigen Alkoholen (wie z.B. Glycerin) in Frage, es seien aber auch solch Alkohole eingeschlossen, die noch andere funktionelle Gruppen enthalten, wie z.B. Ethanolamin.

Als Amide dieser Carbonsäuren werden solche beansprucht, in denen die Aminkomponente z.B. Ammoniak, ein niederes Dialkylamin wie z.B. Diethylamin oder ein Hydroxyalkylamin wie z.B. Ethanolamin oder Diethanolamin ist. Andere beanspruchte Aminkomponenten sind Alkyl-, Aralkyl- und Arylpiperazine.

Gegenstand der Erfindung sind auch die als Ausgangsmaterial für das Verfahren a) einzusetzenden neuen Carbonamide der allg. Formel II. Verbindungen II, in denen NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> die Bedeutung einer Aminosäure hat, in denen also R<sub>3</sub> = H und R<sub>4</sub> = -CH(R<sub>5</sub>)-Y, sind in der Anmeldung DE-A-3942923.7 beschrieben. Ferner sind nachstehend benannten Verbindungen in EP-A-4011 beschrieben:

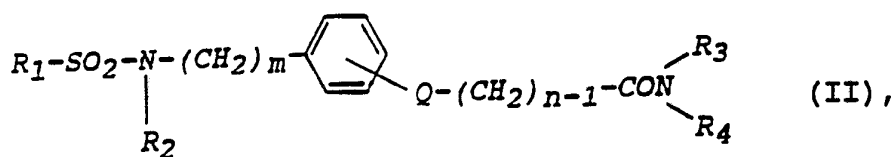
- 1) 4-[2-(Benzoylsulfonamido)ethyl]phenyllessigsäure-[4-methylpiperazid]

- 2) 4-[2-(Benzolsulfonamido)ethyl]phenoxyacetamid
- 3) 4-[2-(Benzolsulfonamido)ethyl]phenoxyessigsäure-(1-hydroxy-2-propylamid)
- 4) 4-[2-(Benzolsulfonamido)ethyl]phenoxyessigsäure-(2-carboxyethylamid)
- 5) 4-[2-(Benzolsulfonamido)ethyl]phenoxyacetanilid und
- 6) 4-[2-(Benzolsulfonamido)ethyl]phenoxyessigsäure-(4-carboxyanilid)

Die neuen Carbonamide der Formel II werden nach an sich bekannten Verfahren aus der entsprechenden Carbonsäure oder einem reaktiven Derivat derselben durch Umsetzung mit den entsprechenden Aminen hergestellt.

Die Herstellung der neuen Amine der allgemeinen Formel I ist dadurch gekennzeichnet, daß man

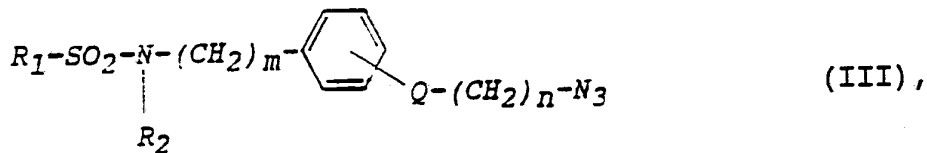
- a) ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel II



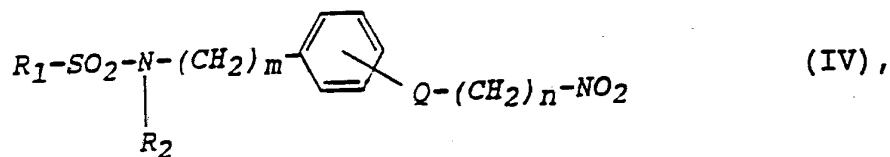
in welcher  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $Q$ ,  $m$  und  $n$  die oben angegebene Bedeutung haben, zum Amin reduziert, oder

- b) anstelle von Carbonamiden gemäß a) andere, ein Stickstoffatom enthaltende Funktionen, reduziert:

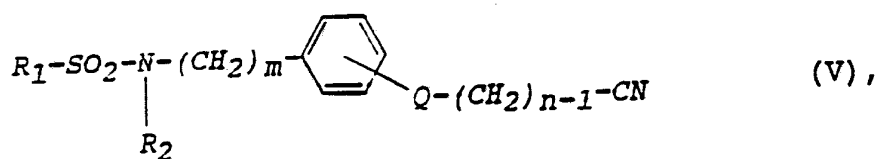
## 1. Azide III



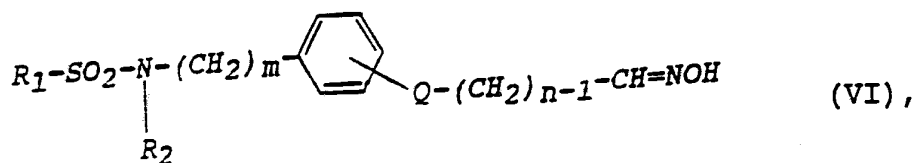
## 2. Nitroalkane IV



## 3. Nitrile V



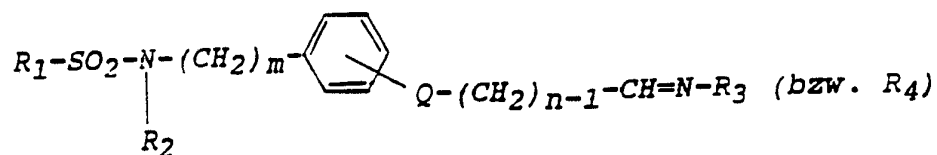
## 4. Oxime VI



wobei jeweils primäre Amine (I,  $R_3 = R_4 = H$ ) entstehen,

oder

### 5. Schiff-Basen VII

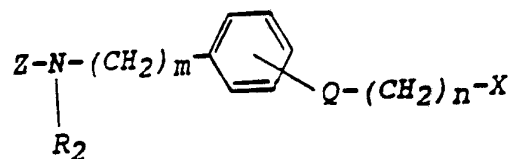


(VII),

wobei sekundäre Amine entstehen

oder

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII



(VIII),

in welcher  $R_2$ ,  $Q$ ,  $m$  und  $n$  die oben angegebene Bedeutung haben,  $Z$  eine Schutzgruppe für die Aminfunktion und  $X$  eine reaktive Gruppe darstellen, in an sich bekannter Weise zunächst mit einer gegebenenfalls optisch aktiven Verbin-

derung der allgemeinen Formel IX



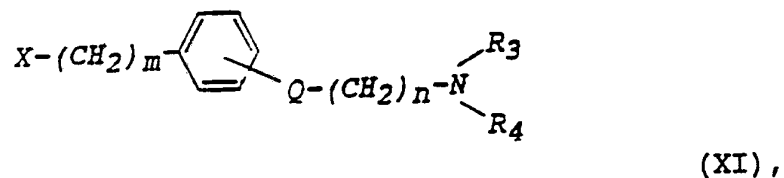
(R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> haben auch hier die oben angegebene Bedeutung) und dann, nach Abspaltung der Schutzgruppe Z, mit einer Sulfonsäure der allgemeinen Formel X



bzw. mit einem Derivat derselben umgesetzt,

oder

d) eine Verbindung der allgemeinen Formel XI

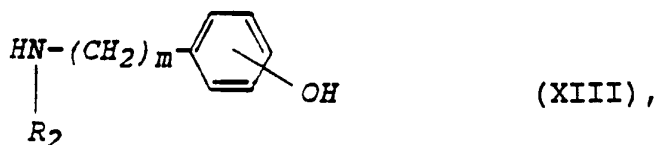


mit einem Sulfonamid der allgemeinen Formel XII



zur Umsetzung bringt, wobei R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, X, Q, m und n die oben angegebene Bedeutung haben, oder für den Fall, daß Q=Sauerstoff ist.

- e) 1. ein Amin der allgemeinen Formel XIII

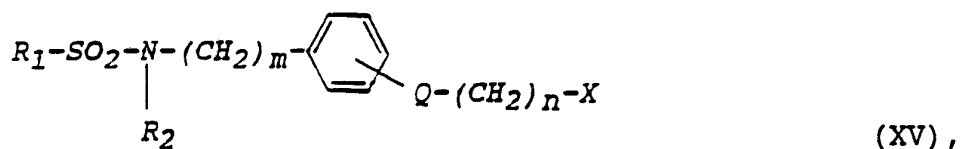


in welcher  $\text{R}_2$  und  $m$  die oben angegebene Bedeutung haben, gegebenenfalls unter intermediärem Schutz der Amino- bzw. Hydroxygruppe, in an sich bekannter Weise in beliebiger Reihenfolge mit einer Sulfonsäure der allg. Formel X bzw. einem Derivat derselben und mit einer gegebenenfalls optisch aktiven Verbindung der allgemeinen Formel XIV



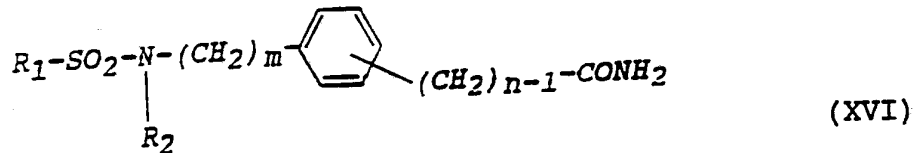
umsetzt, wobei  $\text{X}$ ,  $n$ ,  $\text{R}_3$  und  $\text{R}_4$  haben die oben angegebene Bedeutung haben.

- f) Als spezielles Verfahren für die Darstellung von primären Aminen ( $\text{I}$ ,  $\text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{H}$ ) ist die Delepine-Reaktion zu nennen, welche in der Umsetzung einer Verbindung der Formel XV



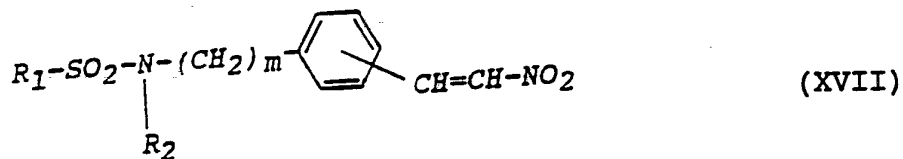
in welcher  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $\text{Q}$  und  $\text{X}$  die oben angegebenen Bedeutung haben, mit Hexamethylentetramin zu einem quaternären Ammoniumsalz und nachfolgender Hydrolyse besteht.

- g) Primäre Amine (I,  $R_3 = R_4 = H$ , Q = Bindung) erhält man auch durch Hofmannschen Abbau von Carbonsäureamiden XVI



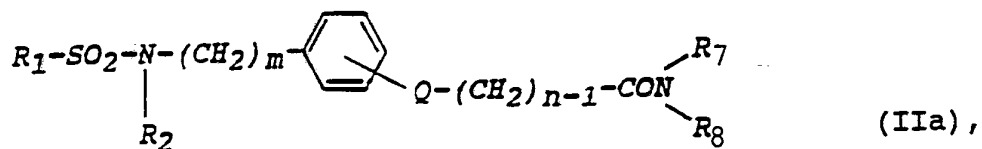
mittels Alkaliypobromit.

- h) Als spezielles Verfahren für die Herstellung von primären Phenethylaminen (I, Q = Bindung,  $n = 2$ ,  $R_3 = R_4 = H$ ) ist die Reduktion von Nitrostyrolen XVII



zu nennen.

- i) Primäre Amine erhält man, indem man in Verfahren a) an Stelle von II ein geschütztes Carbonamid der allgemeinen Formel IIa



in welcher  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $m$ ,  $Q$ ,  $n$  die oben angegebenen Bedeutungen haben und  $R^7 = H$ ,  $R^8 =$  eine Schutzgruppe oder  $R^7$  und  $R^8$  gemeinsam eine Schutzgruppe bedeuten, einsetzt und nach erfolgter Reduktion die Schutzgruppe entfernt.

- j) Primäre Amine erhält man auch, indem man in Verfahren e) anstelle von XIV ein geschütztes Amin der allgemeinen Formel XIVa



in welcher X, n und R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> die oben angegebene Bedeutung haben, einsetzt und anschließend die Schutzgruppe entfernt.

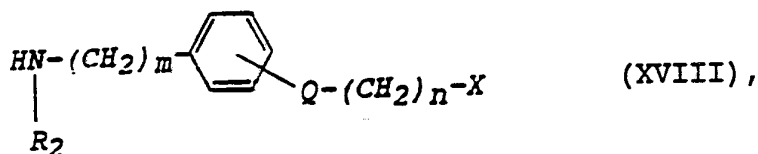
Für die Reduktion der Carbonamide gemäß Verfahren a) bzw. der Azide, Nitro- und Cyanverbindungen, Oxime bzw. Schiff-Basen gemäß Verfahren b) können im Prinzip alle für die jeweiligen Gruppen literaturbekannten Verfahren angewandt werden. Als Reduktionsmittel bieten sich an: Komplexe Bor- und Aluminiumhydride, Borwasserstoff-Komplexe, Aluminiumhydrid (LiAlH<sub>4</sub> + AlCl<sub>3</sub>), ein Gemisch aus AlCl<sub>3</sub> und NaBH<sub>4</sub>, Wasserstoff in statu nascendi (Alkohol + Natrium) sowie katalytisch angeregter Wasserstoff, ggf. unter Druck. Enthalten die zu reduzierenden Carbonamide II solche Gruppen R<sup>3</sup> bzw. R<sup>4</sup>, welche mit starken Reduktionsmitteln ebenfalls verändert würden (z. B. Alkoxy-carbonyl), so wandelt man das Carbonamid zunächst mit PCl<sub>5</sub> in einen "Vilsmeier-Komplex" um und reduziert diesen dann mit einem milde wirkenden Reduktionsmittel wie Natriumborhydrid oder Zink zu Ethanol.

Mit NaBH<sub>4</sub> tritt allerdings häufiger eine partielle Reduktion der Alkoxy-carbonylgruppe zur Alkoholfunktion auf.

Die genannten Reduktionsverfahren gelten auch für den Fall, daß man gemäß i) geschützte Carbonamide reduzieren will.

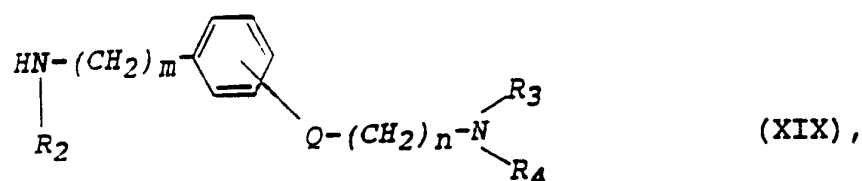
Die bei Verfahren b) eingesetzten Ausgangsverbindungen sind zum Teil neu und können nach an sich bekannten Verfahren aus entsprechenden Alkoholen oder Aldehyden erhalten werden. Die Nitrile der Formel II sind z. B. teilweise in der EP-A-356 989 beschrieben und können nach den angeführten Verfahren hergestellt werden.

Die Umsetzungen einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII mit einem Amin der allg. Formel IX (d.h. Verfahren c) erfolgt zweckmäßig so, daß man zunächst die Aminogruppe einer Verbindung der allg. Formel XVIII



in der  $\text{R}_2$ ,  $m$ ,  $Q$ ,  $n$  und  $X$  die oben angegebene Bedeutung haben mit einer leicht wieder abspaltbaren Schutzgruppe blockiert, so daß eine Verbindung VIII entsteht. Besonders geeignet sind hier die aus der Peptidchemie bekannten, durch Hydrierung oder durch saure Hydrolyse leicht zu entfernenden Schutzgruppen wie z.B. die Benzyloxycarbonylgruppe. Geeignet sind auch Schutzgruppen wie die Phthalimidogruppe, die nach erfolgter Kondensation zwischen VIII und IX z.B. mittels Hydroxylamin leicht wieder abgespalten werden kann. Gelegentlich kann man auf die Wiederabspaltung ganz verzichten, indem man von vornherein die Gruppe  $\text{R}_1\text{-SO}_2\text{-}$  einführt. Als reaktive Gruppen  $X$  der Verbindungen VIII (wie auch aller folgenden,  $X$  enthaltenden Verbindungen) kommen insbesondere solche infrage, bei denen  $X$  ein Halogenatom oder eine Alkylsulfonyloxy- bzw. Arylsulfonyloxygruppe darstellt. Die Umsetzung einer Verbindung VIII mit einer Verbindung IX erfolgt zweckmäßig in inerten Lösungsmitteln wie z.B. Toluol oder Methylenchlorid, wobei man als Säureakzeptor zweckmäßig einen Überschuß eines tert.amins wie z.B. Pyridin oder Triethylamin zusetzt.

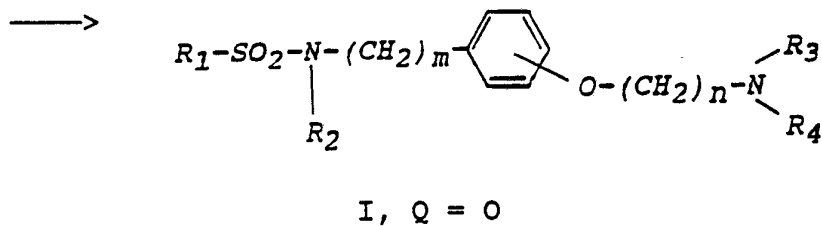
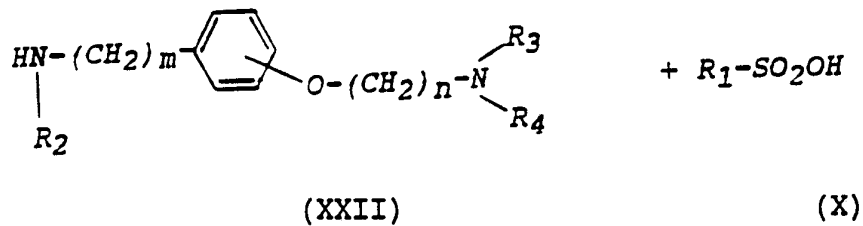
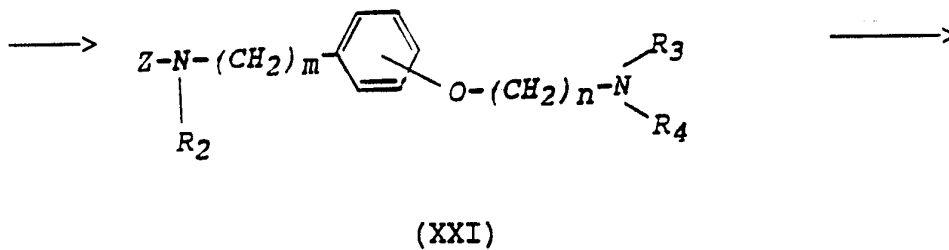
Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt nach Verfahren, wie sie aus der Peptidchemie literaturbekannt sind. So läßt sich die Benzyloxycarbonylgruppe z.B. durch katalytische Hydrierung, aber auch durch saure Hydrolyse z.B. mit wäßriger HBr-Lösung, abspalten. Die daraus resultierenden Verbindungen der allgemeinen Formel XIX



in der  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $m$ ,  $n$  und  $Q$  die oben angegebene Bedeutung haben, werden nun in Sulfonamide überführt. Als reaktive Derivate der Sulfonsäuren X kommen insbesondere deren Halogenide sowie deren Ester in Betracht. Die Umsetzungen der bevorzugt angewandten Sulfonsäurechloride mit den Verbindungen XIX erfolgen zweckmäßig unter Zusatz eines säurebindenden Mittels, wie z.B. Alkaliacetat, Alkalicarbonat, Alkalihydrogencarbonat, Natriumphosphat, Alkalihydroxid, Calciumoxid, Calciumcarbonat oder Magnesiumcarbonat. Diese Funktion können aber auch organische Basen wie z.B. Pyridin oder Triethylamin übernehmen, wobei als inertes Lösungsmittel z.B. Ether, Methylenchlorid, Dioxan, Toluol oder ein Überschuß des tertiären Amins dient. Beim Einsatz anorganischer Säurebinder verwendet man als Reaktionsmedium z.B. Wasser, wäßriges Ethanol oder wäßriges Dioxan.

Für die unter d) beschriebene Umsetzung zwischen einer Verbindung XI mit einem Sulfonamid XII hat es sich als besonders vorteilhaft erwiesen, ein primäres Sulfonamid XII,  $\text{R}_2 = \text{H}$  zunächst durch Umsetzung z.B. mit Hexamethyldisilazan in das Trimethylsilylsulfonamid XII, hier  $\text{R}_2 = -\text{SiMe}_3$ , umzusetzen.





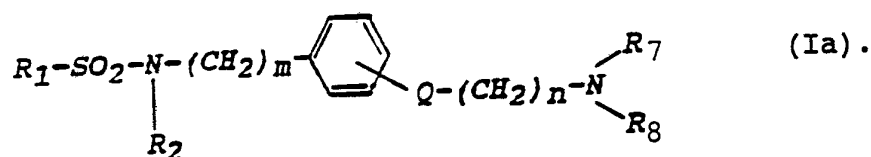
Die in den oben stehenden Formeln verwendeten Symbole haben die bereits angegebene Bedeutung.

Eine analoge Verfahrensweise wird angewendet, wenn man zu solchen Verbindungen I, Q = 0 kommen will, die an der Aminogruppe nachträglich modifiziert werden sollen:

Man setzt anstelle von XIV eine Verbindung der allgemeinen Formel XIVA



in welcher X, n und R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> die unter j) angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung XX um, gelangt zu einer Verbindung XXIa (in der die Substituenten R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> der Verbindung XXI durch R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> ersetzt sind), entfernt die Schutzgruppe Z (wobei XXIIa entsteht) und erhält nach Umsetzen mit einer Sulfonsäure (X) eine Verbindung Ia, Q = 0:



Diese Verbindung kann nach Entfernen der Schutzgruppe R<sup>7</sup> bzw. R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> für zahlreiche Umwandlungen an der Aminogruppe (R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> = H) benutzt werden.

Die Reaktion eines Phenols XX mit einer aktivierten Verbindung XIV bzw. XIVA wird zweckmäßig so ausgeführt, daß man das Phenol in Form seines Natrium- oder Kaliumsalzes einsetzt. Als Reaktionsmedium dienen Lösungsmittel wie z.B. Toluol, Methyl-ethylketon, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid.

Die gegebenenfalls nachträgliche N-Alkylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), in der R<sub>2</sub> = Wasserstoff bedeutet, kann nach bekannten Methoden durchgeführt werden, vorzugsweise, indem man sie mit einem Alkylhalogenid oder einem Dialkylsulfat in Gegenwart eines säurebindenden Mittels wie z.B. Kaliumcarbonat umsetzt. Für den Fall, daß R<sub>3</sub> oder/und R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom bedeuten, müssen diese Wasserstoffatome intermediär durch eine Schutzgruppe ersetzt werden. Als Schutzgruppen dienen auch hier die aus der Peptidchemie bekannten, z.B. die Benzyloxycarbonylgruppe oder NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> bedeutet z. B. eine Phthalimidogruppe.

Gleiches gilt für den Fall, daß R<sub>2</sub> einen Acylrest darstellt. Auch hier ist die nachträgliche Acylierung einer Verbindung der

Formel I, in welcher  $R_2 = H$  darstellt und ggf.  $R_3$  oder/und  $R_4$  eine Schutzgruppe bedeutet, bevorzugt.

Die Einführung einer Acylgruppe  $R_2$  in ein Sulfonamid der allgemeinen Formel (I) ( $R_2 = H$ ) erfolgt unter Bedingungen, wie sie für die Acylierung von Aminen üblich sind: Umsetzen mit einem aktiven Carbonsäure-Derivat, z.B. einem Säurehalogenid, einem gemischten Anhydrid oder einem aktiven Ester, in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart von Basen. Als inerte Lösungsmittel kommen beispielsweise Methylenchlorid, Benzol, Dimethylformamid u.ä. in Frage.

Da die nachfolgende Abspaltung der Schutzgruppe  $R_3$  oder/und  $R_4$  durch Hydrolyse auch zur Hydrolyse der eben eingeführten Acylfunktion  $R_2$  führen könnte, sind vor der Acylierung solche Schutzgruppen  $R_3$  oder/und  $R_4$  einzuführen, die sich auf anderem Wege, also z.B. durch Hydrieren, wieder entfernen lassen.

Für den Fall, daß  $R_4$  eine Gruppe  $-CH(R_5)COOH$  bedeutet, lassen sich Verbindungen der allgemeinen Formel I besonders gut darstellen, indem an Stelle von Reaktionskomponenten mit freier Carboxylgruppe solche mit "maskierter Carboxylfunktion" einsetzt. Man erhält dann zunächst Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher  $R_4$  eine Gruppe  $-CH(R_5)-Y$  darstellt, wobei Y die Bedeutung Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Cyano, Formyl, Hydroxymethyl, Aminomethyl oder einer Orthoestergruppe haben kann. Die Umwandlung dieser Gruppen in die Carboxylfunktion erfolgt dann nach literaturbekannten Verfahren durch Hydrolyse (Alkoxy-carbonyl, Cyano, Orthoester) oder Oxidation (Formyl, Hydroxymethyl, Aminomethyl).

Umgekehrt kann man aber auch die Carbonsäuren I,  $R_4 = -CH(R_5)-COOH$  in üblicher Weise verestern, wobei Verbindungen I,  $R_4 = -CH(R_5)-COOR_6$  entstehen (zum Umfang der Bedeutung von  $R_6$  siehe weiter unten) oder deren Ester mit einem bestimmten Rest R

durch Umestern in einen Ester mit einem anderen Rest R umwandeln. Die Veresterung der Carbonsäuren wird zweckmäßig in Gegenwart eines sauren Katalysators wie z.B. Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure, oder eines stark sauren Ionenaustauschharzes, vorgenommen. Umesterungen hingegen erfordern den Zusatz einer geringen Menge einer basischen Substanz, z.B. eines Alkali- oder Erdalkalihydroxids oder eines Alkali-alkoholats. Für die Veresterung der Carboxygruppe bzw. für eine Umesterung eignen sich prinzipiell alle Alkohole. Bevorzugt sind die niederen einwertigen Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Propanol, sowie mehrwertige Alkohole, z.B. Glycerin oder Alkohole mit anderen funktionellen Gruppen, wie Ethanolamin oder Glycerinether.

Die erfindungsgemäßen, von den Carbonsäuren der allgemeinen Formel I,  $R_4 = CH(R_5)COOH$  abgeleiteten Amide werden bevorzugt nach an sich bekannten Methoden aus den Carbonsäuren oder ihren reaktiven Derivaten (wie z.B. Carbonsäurehalogeniden, -estern, -aziden, -anhydriden oder gemischten Anhydriden) durch Umsetzung mit Aminen hergestellt. Als Aminokomponenten kommen z.B. Ammoniak, Alkylamine, Dialkylamine, aber auch Aminoalkohole wie z.B. Ethanolamin und 2-Aminopropanol infrage. Andere wertvolle Aminokomponenten sind Alkyl-, Aralkyl- und Arylpiperazine.

Zur Herstellung von Salzen mit pharmakologisch verträglichen organischen oder anorganischen Basen, wie z.B. Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Calciumhydroxid, Ammoniumhydroxid, Methylglukamin, Morpholin oder Ethanolamin können die Carbonsäuren mit den entsprechenden Basen umgesetzt werden. Auch Mischungen der Carbonsäuren mit einem geeigneten Alaklicarbonat bzw. -hydrogencarbonat kommen in Betracht.

Zu reinen Enantiomeren der Verbindungen der Formel I kommt man entweder durch Razematspaltung (über Salzbildung mit optisch aktiven Basen), oder, indem man in die Synthesen gemäß Ver-

fahren c) und d-f) jeweils optisch reine Amine/Aminosäuren einsetzt.

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Öl, wie z.B. Olivenöl, suspendiert oder gelöst.

Die Substanzen der allgemeinen Formel I können in flüssiger oder fester Form oral und parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und/oder Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z.B. Tartrat- oder Borat-Puffer, Ethanol, Dimethylsulfoxid, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsäure), hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur Viskositätsregulierung, oder Polyethylen-Derivate von Sorbitanhydriden.

Feste Trägerstoffe sind z.B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäure, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, oder feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole). Für die orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

Bevorzugt im Sinne der Erfindung sind außer den in den Beispielen genannten Verbindungen der Formel I die folgenden:

- 1) 1-[2-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-aminoethan
- 2) 1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-3-aminopropan
- 3) 1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-4-aminobutan; Hydrochlorid, Schmp. 153° C
- 4) 1-[3-[2-[4-Methyl-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-aminoethan, Hydrochlorid, Schmp. 128-130° C
- 5) 1-[3-[2-(Trifluormethyl-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-aminoethan
- 6) 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-4-aminobutan
- 7) 1-[4-[2-(4-Methyl-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-piperidinoethan
- 8) 1-[3-[2-(4-Methyl-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-piperidinoethan
- 9) 1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-anilinoethan; Hydrochlorid, Schmp. 124-126° C
- 10) 1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-(cyclohexylamino)ethan; Hydrochlorid, Schmp. 150-151° C

- 11) N-[2-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonyl-amino)ethyl]phenoxy]-ethyl]glycin
- 12) N-[2-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonyl-amino)ethyl]phenoxy]-ethyl]-L-alanin
- 13) N-[2-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonyl-amino)ethyl]phenoxy]-ethyl]-L-alanin
- 14) N-[2-[3-[2-(4-Methyl-phenylsulfonyl-amino)ethyl]phenoxy]-ethyl]-L-alanin
- 15) N-[2-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonyl-amino)ethyl]phenoxy]-ethyl]phenylalanin
- 16) N-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]benzyl]glycin
- 17) N-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]benzyl]-L-alanin
- 18) N-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenethyl]glycin
- 19) N-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenethyl]-L-alanin
- 20) 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-(3-pyridylamino)ethan
- 21) 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenyl]-2-(4-pyridylamino)ethan
- 22) 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenyl]-2-(2-pyridylamino)ethan

- 23) 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino) ethyl]-2-(3-pyrazolylamino) ethan
- 24) N-[2-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino) ethyl]phenyl]-ethyl]pyrrol
- 25) N-[2-[4-[2-(4-Chlor-phenyl-sulfonyl) ethyl]phenoxy]ethyl]-pyrrol
- 26) N-[2-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonyl-amino) ethyl]phenyl]-ethyl]imidazol
- 27) N-[2-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonyl-amino) ethyl]phenoxy]-ethyl]imidazol
- 28) N-[2-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonyl-amino) ethyl]phenyl]-ethyl]pyrazol
- 29) N-[2-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonyl-amino) ethyl]phenoxy]-ethyl]pyrazol
- 30) N-[2-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonyl-amino) ethyl]phenyl]-ethyl]indol
- 31) N-[2-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonyl-amino) ethyl]phenoxy]-indol
- 32) N-[2-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonyl-amino) ethyl]phenyl]-ethyl]carbazol
- 33) 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino) ethyl]phenoxy]-2-(2-pyridinylamino) ethan
- 34) 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino) ethyl]phenoxy]-2-(3-pyridinylamino) ethan

- 35) 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-(4-pyridinylamino)ethan
- 36) 1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-(2-pyridinylamino)ethan
- 37) 1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-(3-pyridinylamino)ethan
- 38) 1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-(4-pyridinylamino)ethan
- 39) 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenyl]-2-(2-pyridinylamino)ethan
- 40) 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenyl]-2-(3-pyridinylamino)ethan
- 41) 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenyl]-2-(4-pyridinylamino)ethan

Ebenfalls bevorzugt sind neue Carbonamide der Formel II als Zwischenprodukte, die zu den bevorzugten Verbindungen No. 1-10 und 20-41 führen, sowie die in den Beispielen 1-3 beschriebenen Verbindungen.

Die nachfolgenden Beispiele zeigen einige der zahlreichen Verfahrensvarianten, die zur Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können. Sie sollen jedoch keine Einschränkung im Sinne des Erfindungsgedankens darstellen.

Vorstufen: Carbonsäureamide der allg. Formel IIBeispiel 1

2-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenyl]essigsäure-piperidid

Ein Gemisch aus 10.0 g (28 mmol) 2-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenyl]essigsäure, 10 ml Thionylchlorid und 3 Tropfen DMF wird zwei Stdn. bei 60°C gerührt. Dann destilliert man überschüssiges Thionylchlorid i. Vak. ab und löst den Rückstand in 50 ml Methylenchlorid. Diese Lösung tropft man unter Eiskühlung zu einer Lösung aus 7.22 g (85 mmol) Piperidin und 80 ml Methylenchlorid. Anschließend wird eine Std. lang unter Eiskühlung, dann eine Std. bei Raumtemperatur gerührt. Dann schüttelt man nacheinander zweimal mit 2 N HCl, zweimal mit Wasser und zweimal mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung aus. Dann trocknet man über Magnesiumsulfat, dampft ein und kristallisiert aus Essigester um. Ausb.: 7.2 g (61 %); Schmp. 110°C.

In Analogie dazu wurde hergestellt:

a) 3-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenyl]-propionamid

aus 3-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenyl]propionsäure, SOCl<sub>2</sub> und Ammoniak. Das Säurechlorid wurde in Methylenchlorid gelöst, dann mit Ammoniak begast. Ausb. 77 % d. Th.; Schmp. 169-170°C (Methanol).

- b) 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenylelessig-  
säureamid

aus 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenylelessig-  
säure,  $\text{SOCl}_2$  und Ammoniak.

Ausb. 76 % d. Th.; Schmp. 192-193° C.

- c) 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl-phenylelessig-  
säure-ethylamid

aus 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenylelessig-  
säure,  $\text{SOCl}_2$  und Ethylamin.

Ausb. 62 % d. Th.; Schmp. 113° C (wäBr. Ethanol).

Aus 3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure,  
 $\text{SOCl}_2$  und dem entsprechenden Amin wurden außerdem dargestellt:

- d) 3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonyl-  
amino)ethyl]phenoxyacetylpiperidid

Ausb. 77 % d.Th.; Schmp. 124-126° C (Ethanol)

- e) 3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyacetyl-  
diethylamid

Ausb. 87 % d.Th.; Schmp. 78-80° C (Essigester + Isohexan)

- f) 3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-  
(2-hydroxyethylamid)

Ausb. 65 % d.Th.; farbl. Öl.

- g) 3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)-ethyl]phenoxyessigsäure]-2-[bis(2-hydroxyethyl)amid]

Ausb. 66 % d.Th.; farbl. Öl.

- h) 3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-morpholid

Ausb. 86 % d.Th.; Schmp. 110-111°C (Ethanol).

- i) 3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-(4-methyl-piperazid)

Ausb. 98 % d. Th.; Schmp. 139-141°C (Ethanol).

- j) 3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-anilid

Ausb. 89 % d. Th.; Schmp. 143-144°C.

- k) 3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-cyclohexylamid

Ausb. 82 % d. Th.; Schmp. 100-101°C.

Beim Einsatz von 3-[2-(3-Trifluormethyl-phenylsulfonylamino)-ethyl]phenoxyessigsäure bzw. von 3-[2-(4-Brom-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure erhält man mit  $\text{SOCl}_2$  und Ammoniak die Verbindungen:

- l) 3-[2-(3-Trifluormethyl-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyacetamid

Ausb. 71 % d. Th.; Schmp. 118°C (Ethanol).

- m) 3-[2-(4-Brom-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyacetamid

Ausb. 81 % d. Th.; Schmp. 115-116°C (Ethanol).

Aus 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure,  $\text{SOCl}_2$  und em entsprechenden Amin erhält man:

- n) 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäurediethylamid  
Ausb. 80 % d. Th.; farbloses Öl.
- o) 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-ethylamid  
Ausb. 81 % d. Th.; Schmp. 133-134°C.
- p) 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-(4-methyl-piperazid)  
Ausb. 78 % d. Th.; Schmp. 110-112°C.
- q) 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-(2-pyrimidinyl)amid  
Ausb. 60 % d. Th.; Hydrochlorid Schmp. 150-157°C.
- r) 4-[2-[4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-(3-pyridyl)amid  
Ausb. 50 % d. Th.; Hydrochlorid Schmp. 152-155°C.

### Beispiel 2

4-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]butyramid

Zu einer auf  $-10^\circ\text{C}$  abgekühlten Lösung aus 100 ml abs. THF, 4.32 g (43 mmol) Triethylamin und 14.4 g (36 mmol) 4-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]buttersäure tropft man langsam ein Gemisch aus 4.02 g (37 mmol) Chlorameisensäure-ethylester und 30 ml abs. THF. Man läßt auf Raumtemperatur kommen, rührt weitere 30 min und saugt ausgefallenes Triethylamin-Hydrochlorid ab. Das Filtrat wird nun unter Eiskühlung mit Ammoniak begast. Dann wird 6 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt, eingedampft und mit 2 N HCl versetzt. Man gibt Essigester zu,

durchmischt sehr heftig und trennt die Phasen. Die Essigesterphase wird zweimal mit Bicarbonatlösung und zweimal mit Wasser ausgeschüttelt, dann mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eindampft. Nach Umkristallisieren aus Essigester erhält man farblose Kristalle, Ausb.: 12.8 g (89 % d.Th.); Schmp. 110-112°C.

In analoger Weise lassen sich darstellen:

- a) 3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-ethylamid  
Ausb. 83 % d. Th.; farbloses Öl.
- b) 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenylessigsäure-(4-pyridyl)amid  
Ausb. 21 % d. Th.; Hydrochlorid Schmp. 181°C

Eine Variante des Verfahrens besteht in der Verwendung eines aktiven Nitrophenylesters zur Amidbildung:

- c) 3-[2-(4-Methyl-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-piperidid

Zu einer 40°C warmen Lösung aus 12,0 g (34 mmol) 3-[2-(4-Methyl-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure und 120 ml abs. THF gibt man 5,6 g (34 mmol) Carbonylbisimidazol, läßt 15 min. reagieren, setzt 0,5 g (3,4 mmol) 4-Nitrophenol zu, läßt wiederum 15 min. reagieren und gibt nun 2,92 g (34 mmol) Piperidin zu. Nun wird zwei Stunden bei 60°C gehalten. Dann dampft man ein, versetzt den Rückstand mit einem Eiswasser-Salzsäuregemisch bis zur deutlich sauren Reaktion und extrahiert dreimal mit Essigester. Der Extrakt wird dreimal mit Wasser, zweimal mit 2N- $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung und einmal mit Wasser gewaschen, dann trocknet man ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und dampft ein.  
Ausb. 10,4 g (73 % d. Th.), Schmp. 119-120°C (Ethanol).

In zu c) analoger Weise wurde aus 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethylbenzoesäure und Piperidin dargestellt:

- d) 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]benzoesäure-piperidid  
Ausb. 62 % d. Th.; Schmp. 190°C

Und aus 3-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenyl]-propionsäure und Piperidin wird dargestellt:

- e) 3-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenyl]propionsäure-piperidid  
Ausb. 71 % d. Th.; Schmp. 89-91°C.

### Beispiel 3

4-[2-[4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-[bis(2-hydroxyethyl)amid]

Man hält ein Gemisch aus 9.44 g (25 mmol) 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-ethylester, 30 ml Methanol und 30 ml Diethanolamin fünf Stdn. auf Rückflußtemperatur und dampft anschließend ein. Der Rückstand wird mit 300 ml Essigsäureethylester versetzt. Man rührt diese Lösung mit so viel 2 N HCl, daß die wäßrige Phase sauer reagiert. Sie wird abgetrennt, die Essigesterphase wird mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und schließlich eingedampft.  
Ausb. 9.1 g (80 % d.Th.); farbl. Öl.

In analoger Weise wurden aus

4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-ethylester und dem entsprechenden Amin dargestellt:

- a) 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-  
(2-hydroxyethylamid)

Ausb. 91 %; Schmp. 112-114°C

- b) 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonyl-  
amino)ethyl]phenoxyessigsäure-piperidid

Ausb. 93 % d.Th.; Schmp. 124-126°C

- c) 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-  
morpholid

Ausb. 91 % d.Th.; farbl. Öl.

- d) 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonyl-  
amino)ethyl]phenoxyessigsäureamid

Der Ester wird in Methanol gelöst. Man gibt in der Kälte flüssiges NH<sub>3</sub> zu, läßt bei Raumtemperatur überschüssiges NH<sub>3</sub> abdampfen und saugt ausgefallenes Produkt ab.

Ausb. 88 % d.Th.; Schmp. 158-159°C.

#### Amine der allg. Formel I

#### Beispiel 4

1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-amino-  
ethan

Zu einer Suspension aus 1.55 g (41 mmol) LiAlH<sub>4</sub> und 200 ml abs. THF tropft man bei Raumtemperatur unter Rühren eine Lösung aus

10.0 g (27 mmol) 3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyacetamid (Darst. in EP 89115 911.3 Bsp. 14 beschrieben) und 150 ml abs. THF. Das Gemisch wird zwei Stdn. auf Rückflußtemperatur gehalten, dann abgekühlt und mit Eiswasser zersetzt. Man saugt ab und dampft das Filtrat ein. Das zurückbleibende Öl wird in Methylenchlorid aufgenommen. Man trocknet (MgSO<sub>4</sub>), löst in Ether und fällt durch Zugabe von Chlorwasserstoff enthaltendem Ether das Hydrochlorid. Nach Umkristallisieren aus Ethanol erhält man farblose Kristalle, Ausbeute: 9.3 g (88 % d.Th.); Schmp. des Hydrochlorids: 183°C

In analoger Weise werden dargestellt:

- a) 1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-diethylamino-ethan

aus 3-[2-[4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-diethylamid.

20

Ausb. 77 % d.Th.; farbl. Öl, n = 1.5552  
D

- b) 1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-(1-piperidyl)ethan

aus 3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-piperidid

20

Ausb. 90 % d.Th.; farbl. Öl, n = 1.5656  
D

- c) 1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-(1-morpholinyl)ethan

aus 3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonyl-  
amino)ethyl]phenoxyessigsäure-morpholid

Ausb. 85 % d.Th.; farbl. Öl,  $n_{20}^D = 1.5633$

d) 1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-(4-  
methyl-1-piperazinyl)ethan

aus 3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonyl-  
amino)ethyl]phenoxyessigsäure-(4-methylpiperazid)

Ausb. 86 % d.Th.; Schmp. des Di-maleinats: 161-163°C. Die

freie Base ist ein farbl. Öl;  $n_{20}^D = 1.5578$

e) 1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-(2-  
hydroxyethylamino)ethan

aus 3-[2-[4-Chlor-phenylsulfonyl-  
amino)ethyl]phenoxyessigsäure-(2-hydroxyethylamid)

Ausb. 73 % d.Th.; Base: farbloses Öl,  $n_{20}^D =$

f) 1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-  
[bis(2-hydroxyethyl)amino]ethan

aus 3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy-  
essigsäure-[bis-(2-hydroxyethyl)amid]

Ausb. 60 % d.Th.; farbl. Öl.

g) 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-  
aminoethan

aus 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonyl-  
amino)ethyl]phenoxyacetamid

Ausb. 60 % d.Th.; Schmp. Hydrochlorid: 251-253°C.

- h) 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-  
diethylamino-ethan

aus 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonyl-  
amino)ethyl]phenoxyessigsäure-diethylamid

Ausb. 58 % d.Th.; farbl. Öl.

- i) 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-(1-  
piperidyl)ethan

aus 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonyl-  
amino)ethyl]phenoxyessigsäure-piperidid

Ausb. 57 % d.Th.; Schmp. Hydrochlorid: 78-81°C

- j) 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-(1-  
morpholinyl)ethan

aus 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonyl-  
amino)ethyl]phenoxyessigsäure-morpholid

Ausb.: 53 % d.Th.; Schmp. Hydrochlorid: 177-179°C.

- k) 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-(2-  
hydroxyethylamino)ethan

aus 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonyl-  
amino)ethyl]phenoxyessigsäure-(2-hydroxyethylamid)

Ausb.: 62 % d.Th.; Schmp. Hydrochlorid: 206-208°C.

- l) 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-  
[bis(2-hydroxyethyl)amino]ethan

aus 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonyl-amino)ethyl]phenoxyessigsäure-[bis(2-hydroxyethyl)amid]  
Ausb.: 44 % d.Th.; Hydrochlorid: glasartige Masse.

m) 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenyl]-3-amino-propan

aus 3-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonyl-amino)ethyl]phenyl]propionamid  
Ausb.: 74 % d.Th.; Schmp. 124°C (Essigester)

n) 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenyl]-2-(1-piperidyl)ethan

aus 2-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonyl-amino)ethyl]phenyl]-essigsäure-piperidid  
Ausb.: 51 % d.Th.; Schmp. 76-78°C.

o) 1-[4-[2-(Phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-amino-ethan

aus 4-[2-(Phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyacetamid  
Ausb. 56 % d. Th.; Schmp. Hydrochlorid 197-199°C.

p) 1-[4-[2-(Phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-(4-methyl-piperazinyl)ethan

aus 4-[2-(Phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-(4-methyl-piperazid)  
-Ausb. 35 % d. Th.; Dihydrochlorid Schmp. 104-114°C.

- q) 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-(4-methylpiperazinyl)ethan  
aus 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-(4-methyl-piperazid)  
Ausb. 41 % d. Th.; Dihydrochlorid Schmp. 187-193°C.
- r) 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenyl]-3-(1-piperidyl)propan  
aus 3-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenyl]-propionsäure-piperidid  
Ausb. 64 % d. Th.; Schmp. 87-88°C
- s) 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-amino-butan  
aus 4-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenyl]-butyramid  
Ausb. 71 % d. Th.; Hydrogensulfat Schmp. 230-233°C.
- t) 1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-4-amino-butan  
aus 4-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]butyramid  
Ausb. 66 % d. Th.; Hydrochlorid Schmp. 153°C.
- u) 1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-(ethylamino)ethan

aus 3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessig-  
säure-ethylamid  
Ausb. 48 % d. Th.; Hydrochlorid Schmp. 163-165°C.

- v) 1-[3-[2-(4-Methyl-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-  
(cyclohexylamino)ethan

aus 3-[2-(4-Methyl-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessig-  
säure-cyclohexylamid  
Ausb. 85 % d. Th.; Hydrochlorid als viskoses Öl.

- w) 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-  
(ethylamino)ethan

aus 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy-  
essigsäure-ethylamid  
Ausb. 40 % d. Th., Hydrochlorid Schmp. 234-236°C.

- x) N-(4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]benzyl)-  
piperidin

aus 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]benzoesäure-  
piperidid  
Ausb. 66 % d. Th., Hydrochlorid Schmp. 197-199°C

#### Beispiel 5

1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenyl]-2-amino-  
ethan

Zu 0°C kaltem abs. Ether (250 ml) gibt man in kleinen Portionen  
1.63 g (12 mmol) AlCl<sub>3</sub>, danach 0.47 g (12 mmol) LiAlH<sub>4</sub>. Zu der  
Suspension tropft man nun eine Lösung aus 4.1 g (12 mmol) 4-[2-  
(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]benzylcyanid und 75 ml  
Ether. Man hält nun zwei Stdn. auf Rückflußtemperatur, kühlt ab

und zersetzt mit Eis/ $\text{NaHCO}_3$ -Lösung. Man filtriert und extrahiert den  $\text{Al}(\text{OH})_3$ -Schlamm mehrfach mit heißem Essigester. Die Essigester-Lösung wird getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingedampft. Nach Umkristallisieren aus Essigester beträgt die Ausb. 2.3 g (55 % d.Th.), Schmp. 113-114°C.

In analoger Weise wird dargestellt:

- a) 1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-amino-ethan

aus 1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-cyano-ethan, Schmp. 90-93°C, welches sich durch 5-stündiges Erhitzen eines Gemisches aus 3-[2-[4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]acetamid (1 mol),  $\text{P}_2\text{O}_5$  (2 mol) und Toluol auf 110°C darstellen läßt.  
Ausb. 63 % d. Th.; Schmp. 94°C

#### Beispiel 6

1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-acet-amino-ethan

Man rührt eine Suspension aus 2.0 g (5.1 mmol) 1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-aminoethan-hydrochlorid (siehe Beispiel 1), 50 ml Methylenchlorid und 1.56 g (15.3 mmol) abs. Triethylamin 15 min, gibt eine katalytische Menge 4-Dimethylaminopyridin zu und kühlt auf 0°C ab. Es wird nun eine Lösung aus 0.4 g (5.1 mmol) Acetylchlorid und 4 ml abs. Methylenchlorid zugetropft. Nach zwei Stunden extrahiert man zweimal mit verd. HCl und dann mit Wasser, trocknet mit  $\text{MgSO}_4$  und dampft ein. Das zurückbleibende Öl wird an Kieselgel mit dem Laufmittel Methylenchlorid chromatografiert. Nach dem Eindampfen erhält man ein farbl. Öl, Ausb. 1.3 g (64 % d.Th.).

In analoger Weise erhält man mit Benzoylchlorid

- a) 1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-benzoylamino-ethan  
Ausb. 76 % d.Th., farbl. Öl.

#### Beispiel 7

1-[3-[2-(4-Chlorphenylsulfonylamino)ethyl]-phenoxy]-2-(cyclohexylamino)ethan

Bei Eisbadtemperatur versetzt man 5,5 g (12,2 mmol) 3-[2-(4-Chlorphenylsulfonylamino)ethyl]-phenoxyessigsäure-cyclohexylamid mit 13 ml (0,142 mol) POCl<sub>3</sub>, dann entfernt man das Eisbad und rührt 20 Minuten bei Raumtemperatur. Nun wird überschüssiges POCl<sub>3</sub> bei 20° C i. Vak. abdestilliert und der Rückstand in 40 ml Ethylenglykol-dimethylether gelöst. Man kühlt wiederum auf Eisbadtemperatur ab und gibt unter starkem Rühren portionsweise 1,52 g (40 mmol) NaBH<sub>4</sub> zu. Anschließend wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf 0° C versetzt man mit 25 ml Methanol, welches 1 mol HCl im Liter enthält, und rührt eine weitere Stunde im Eisbad. Anschließend wird bei 30° C eingedampft, man gibt 50 ml 2N-Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung zu, extrahiert mit Essigester, trocknet den Extrakt mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und dampft ein. Nach Zugabe von Ether und etwas Aceton wird abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute: 4,7 g (82 % d. Th.) Hydrochlorid, Schmp. 150-151° C.

In analoger Weise werden aus den entsprechenden Carbonamiden dargestellt:

- a) 1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-3-anilino-ethan  
Ausb. 66 % Hydrochlorid mit dem Schmp. 124-126°C.
- b) 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenyl]-2-(ethylamino)-ethan  
Ausb. 62 % d. Th.; Schmp. 212°C.
- c) 1-[3-[2-(3-Trifluormethyl-phenylsulfonylamino)ethyl]-phenoxy]-2-amino-ethan  
Ausb. 53 % d. Th. Hydrochlorid mit dem Schmp. 159-161°C.
- d) 1-[3-[2-(4-Brom-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-amino-ethan  
Ausb. 48 % d. Th. Hydrochlorid mit dem Schmp. 183-185°C.
- e) 1-[4-[2-(4-Trifluormethyl-phenylsulfonylamino)ethyl]-phenoxy]-2-(N-alaninyl)ethan  
  
aus 4-[2-(4-Trifluormethyl-phenylsulfonylamino)ethyl]-phenoxyessigsäure-(alaninethylester)amid (Schmp. 109-114°C) und nachfolgende Hydrolyse des Ethylesters  
Ausb. 31 % d. Th.; Hydrochlorid Schmp. 187-191°C
- f) 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-(N-alaninyl)ethan  
  
aus 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-(alaninethylester)amid und nachfolgende Hydrolyse des Ethylesters  
Ausb. 43 % d. Th.; Hydrochlorid Schmp. 117-153°C (Zers.)

- g) 1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylaminoethyl]phenoxy]-2-(L-N-alaninyl)ethan  
aus 3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]essigsäure-(L-alaninethylester)amid und nachfolgende Hydrolyse des Ethylesters  
Ausb. 54 % d. Th.; Schmp. 70°C
- h) 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenyl]-2-(L-2-hydroxy-1-methyl)ethan  
Ausb. 39 % d. Th.; Hydrochlorid Schmp. 181-184°C  
(Ethanol).
- i) 1-[3-[2-(4-Methyl-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-(L-2-hydroxy-1-methyl)ethan  
Ausb. 61 % d. Th.; Hydrochlorid: Hochviskoses Öl.
- j) 1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-(L-2-hydroxy-1-phenylmethyl)ethan  
Ausb. 67 % d. Th.; Hydrochlorid: Hochviskoses Öl.

### Beispiel 8

1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-aminoethan

Zu einer Lösung aus 21,6 g (58,6 mmol) 3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyacetamid und 175 ml Dimethoxyethan gibt man bei 15-20°C portionsweise 31,3 g (0,234 mol) wasserfreies Aluminiumchlorid und läßt noch 30 min rühren. Dann gibt man bei 15-20°C innerhalb 1/2 Std. portionsweise 8,85 g (0,234 mol) NaBH<sub>4</sub> zu. Nach drei Std. Rühren unter Kühlen werden vorsichtig 130 ml Eiswasser zugetropft, wobei die Innentemperatur 25°C nicht überschreiten sollte. Man bringt unter Kühlen mit Eis durch Zugabe von conc. NaOH auf pH 8,5, setzt 75 ml Essigester zu und filtriert. Der Niederschlag wird mit Essigester

nachgewaschen. Nach Trennung der Phasen wird die wäßrige Phase ebenfalls mit Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte werden getrocknet, auf ca. 80 ml eingengt und mit 20 ml HCl-haltigem Ether versetzt. Nach Kühlen saugt man ab und wäscht mit Essigester nach.

Ausbeute 16,7 g (73 % d. Th.) Hydrochlorid mit dem Schmp. 187-190°C.

### Beispiel 9

1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-3-amino-propan

1. 1-[3-[2-(Benzyloxycarbonylamino)ethyl]phenoxy]-3-(N-phthalimido)-propan

Ein Gemisch aus 24,4 g (90 mmol) 3-[2-(Benzyloxycarbonylamino)ethyl]phenol, 31,3 (117 mmol) 1-Brom-3-(N-phthalimido)propan, 16,1 g (117 mmol) pulv. trockenem Kaliumcarbonat und 100 ml abs. DMF wird 20 Std. bei 80°C gerührt. Dann kühlt man ab, versetzt mit Eiswasser und extrahiert mehrmals mit Essigester. Die organische Phase wird nach Trocknen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) eingedampft und der ölige Rückstand mit einem Methanol-Wasser-Gemisch (70:30 Vol.) verrührt, wobei er kristallisierte. Nach Absaugen, Waschen mit Wasser, Lösen in Essigester und Trocknen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) wird erneut eingedampft, dann wird mit Isohexan verrührt, abgesaugt und getrocknet. Ausb. 36,4 g (88 % d. Th.); Schmp. 84-85°C.

2. 1-[3-(2-Aminoethyl)phenoxy]-3-(N-phthalimido)propan

Man hydriert ein Gemisch aus 15,0 g (32,5 mmol) der nach 1. erhaltenen Verbindung, 1 l Methanol und 6,5 g Palladiumkohle (10-prozentig) 24 Std. bei Raumtemperatur und Normaldruck und saugt anschließend vom Katalysator ab. Das

Filtrat wird mit HCl-haltigem Ether versetzt und eingedampft. Nach Verrühren mit Isohexan, Absaugen und Trocknen Ausbeute 9,15 g (78 % d. Th.) Hydrochlorid; Schmp. 134-136°C (Ethanol).

3. 1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-3-(N-phthalimido)propan

Zu einer Suspension aus 6,0 g (16,6 mmol) 1-[3-(2-aminoethyl)phenoxy]-3-(N-phthalimido)propan-hydrochlorid, 70 ml Methylenchlorid und 5,06 g Triethylamin tropft man nach 15 min. Rühren und nach Abkühlen auf 0°C langsam ein Gemisch aus 3,6 g (17,1 mmol) 4-Chlor-benzolsulfochlorid und 40 ml Methylenchlorid. Dann wird eine Std. bei 0°C und eine Std. bei Raumtemperatur nachgerührt. Man verdünnt mit 100 ml Methylenchlorid und extrahiert zweimal mit verd. HCl, dann zweimal mit Wasser, trocknet (MgSO<sub>4</sub>) und dampft ein. Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 6,79 g (82 % d. Th.), Schmp. 118°C.

4. Titelverbindung

Ein Gemisch aus 3,6 g (7,2 mmol) der nach 3. erhaltenen Phthalimidoverbindung, 40 ml Ethanol und 5 ml 100prozentigem Hydrazinhydrat (=100 mmol) wird 5 Std. bei 50°C gerührt, dann wird mit sehr verd. Salzsäure auf pH 6,8 gebracht und durch NaHCO<sub>3</sub>-Zugabe genau auf pH 7 eingestellt. Die Lösung wird mit Essigester extrahiert, der Extrakt mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend mit HCl-enthaltendem Ether versetzt. Man dampft ein, verrührt mit Ether, saugt ab und trocknet. Ausb. 2,3 g (79 % d. Th.) Hydrochlorid. Schmp. 174-176°C (Wasser).

In analoger Weise werden dargestellt:

- a) 1-[3-[2-(4-Brom-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-3-amino-propan

über die Stufe

1. 1-[3-[2-(4-Brom-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-3-(N-phthalimido)propan

(aus 4-Brom-benzolsulfochlorid und 1-[3-(2-Aminoethyl)phenoxy]-3-(N-phthalimido)propan).

Ausb. 84 % d. Th.; Schmp. 105-107°C (Ethanol).

2. Titelverbindung

Ausb. 60 % d. Th. Hydrochlorid mit dem Schmp. 174-175°C (Wasser)

- b) 1-[3-[2-(3-Trifluormethyl-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-3-amino-propan

Ausb. 68 % d. Th. Hydrochlorid mit dem Schmp. 151-153°C (Wasser)

über die Stufe

1-[3-[2-(3-Trifluormethyl-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-3-(N-phthalimido)propan

(aus 3-Trifluormethyl-benzylsulfochlorid und 1-[3-(2-Aminoethyl)phenoxy]-3-(N-phthalimido)-propan.

Ausb. 82 % d. Th.; farbloses Öl.

Beispiel 10

1-[3-[2-(4-Methylphenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-aminoethan

1. 3-[2-(4-Methyl-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-benzylamid

Zu einem 40°C warmen Gemisch aus 10,0 g (28,6 mmol) 3-[2-(4-Methyl-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure und 100 ml abs. THF gibt man 4,64 g (28,6 mmol) Carbonylbisimidazol und läßt 10 min reagieren. Dann werden 0,4 g (28,6 mmol) p-Nitrophenol zugesetzt. Nach 10 min. fügt man 3,1 g (28,6 mmol) Benzylamin zu und rührt zwei Std. bei 60°C. Anschließend wird THF abdestilliert, der Rückstand mit Eis und verd. HCl versetzt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organische Phase extrahiert man zweimal mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und einmal mit Wasser. Nach dem Trocknen mit MgSO<sub>4</sub> wird eingedampft und umkristallisiert (Ethanol). Ausb. 10,2 g (81 % d. Th.); Schmp. 118-120°C.

2. 1-[3-[2-(4-Methyl-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-(benzylamino)-ethan

Zu einem Gemisch aus 200 ml abs. THF und 1,65 g (40 mmol) LiAlH<sub>4</sub> tropft man eine Lösung aus 100 ml abs. THF und 9,5 g (20 mmol) des nach 1. erhaltenen Amids und läßt nun 4 Std. leicht sieden. Dann wird abgekühlt und mit Eis und NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zersetzt. Man saugt nun ab, extrahiert den Filterkuchen mehrmals mit heißem Essigester und trocknet die vereinigten organischen Phasen mit MgSO<sub>4</sub>. Sie werden dann eingedampft. Den Eindampfrückstand läßt man in Essigester und gibt zu der Lösung HCl-haltigen Ether. Das ausgefallene Hydrochlorid wird abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 3,9 g (39 % d. Th.) Hydrochlorid, Schmp. 154-156°C.

## 3. Titelverbindung

Man hydriert ein Gemisch aus 3,5 g (7,6 mmol) der nach 2. erhaltenen Benzylaminoverbindung, 50 ml Methanol und 0,3 g 10prozentiger Palladiumkohle 48 Std. bei Raumtemperatur und Normaldruck, saugt anschließend ab, setzt zum Filtrat etwas HCl-haltigen Ether und dampft ein. Nach Verrühren mit Ether und Trocknen 2,28 g (81 % d. TH.) Hydrochlorid; Schmp. 128-130°C.

Beispiel 11

N-[2-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]ethyl]-glycin

## 1. N-[2-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-ethyl]glycin-ethylester

Man rührt eine Suspension aus 5,0 g (12,8 mmol) 1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-aminoethanhydrochlorid, 100 ml Methylenchlorid und 3,88 g (38,3 mmol) Triethylamin 30 min. lang gibt 4,70 g (28 mmol) Bromessigsäure-ethylester zu und läßt sechs Std. bei Raumtemperatur rühren. Dann wird Sodalösung zugegeben und die organische Phase abgetrennt. Man trocknet sie mit MgSO<sub>4</sub> und dampft ein. Nach Trennung mittels präparativer HPLC (Europrep RP 18, Methanol 65/Puffer 7,8 35 Vol.) erhält man 2,5 g (41 % d. Th.) farbloses Öl.

## 2. Titelverbindung

Ein Gemisch aus 2,5 g (5,24 mmol) des nach 1. erhaltenen Esters in Form des Hydrochlorides, 10 ml 2N-NaOH und 10 ml Ethanol wird eine Std. bei 50°C gerührt. Dann destilliert man das Ethanol ab, verdünnt den Rückstand mit Wasser und schüttelt zweimal mit Essigester aus. Die wäßrige Phase

wird mit verd. HCl sauer gestellt, dabei fällt das kristalline Hydrochlorid aus. Nach Absaugen, Waschen mit Wasser und Trocknen Ausb. 2,2 g (94 % d. Th.) Hydrochlorid mit dem Schmp. 205-207° C (wäBr. Ethanol).

### Beispiel 12

1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenyl]-2-aminoethan

1. 1,3-Bis-(2-aminoethyl)benzol

Ein Gemisch aus 25,0 g (0,16 mmol) meta-Xylilendicyanid, 300 ml Ethanol und 50 ml conc. NH<sub>3</sub> wird in Gegenwart von Raney-Nickel 5 Std. lang bei 100°C und 150 bar hydriert. Dann saugt man ab und dampft ein. Der Rückstand wird in Ether gelöst, die Lösung mit Aktivkohle geklärt und schließlich mit HCl-haltigem Ether versetzt, wobei das Dihydrochlorid ausfällt. Man saugt ab, wäscht mit Ether und trocknet. Ausb. 23,2, g (61 % d. Th.) Dihydrochlorid mit dem Schmp. 282-286°C.

2. Titelverbindung

Zu einem Gemisch aus 6,0 g (25,2 mmol) des nach 1. erhaltenen Dihydrochlorides und 5,4 g (25,2 mmol) 4-Chlorbenzolsulfochlorid in 500 ml Methanol werden bei -50°C langsam und unter heftigem Rühren 25,2 mol 2N-NaOH (50,4 mmol) zugetropft. Dann rührt man weitere 30 min, wobei man auf Raumtemperatur kommen läßt, versetzt mit Sodalösung und schüttelt mit Essigester aus. Die Essigesterphase wird getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingedampft. Zur Reinigung wird über eine Mitteldruck-Chromatographiesäule getrennt: RP 18, Methanol: Puffer pH 7,8 = 7,3 Vol. Ausb. 3,4 g (40 % d. Th.); Schmp. 194-195°C (Methanol).

Als Nebenprodukt fällt etwas 1,3-Bis-[2-(4-Chlor-phenyl-sulfonylamino)ethyl]benzol mit dem Schmp. 135-136°C an.

### Versuchsbericht

#### 1. TX-antagonistische Wirkung auf den mit U 46619 vorkontrahierten isolierten Rattenaortenring

##### Methode

Die isolierte, von dem umgebenen Bindegewebe befreite Rattenaorta wird in gleich breite Ringe geschnitten und in einem 10-ml Organbad mit Krebs-Hanseleit-Puffer bei 37°C superfundiert. Nach ca. 45 min. Äquilibrierungszeit werden die Aortenringe mit 0.3  $\mu\text{mol/l}$  U 46619, einem stabilen Analogon des Prostaglandin-Endoperoxides  $\text{PGH}_2$  (Upjohn & Co. Kalamazoo, USA), vorkontrahiert. U 46619 wurde als selektives Thromboxan-Mimetikum charakterisiert (Coleman et al., Brit. J. Pharmacol. 68, 127P., 1980). Sobald ein stabiles Plateau erreicht ist (nach ca. 15 min.), wird die Testsubstanz in steigenden Konzentrationen, beginnend mit 10nmol/l, kumulativ direkt in das Organbad zum Aortenring gegeben, bis entweder eine Endkonzentration von 100  $\mu\text{mol/l}$  erreicht ist oder die Kontraktion vollständig antagonisiert ist. Berechnet wird die jeweilige prozentuale Hemmung der Kontraktion durch die Testsubstanz. Aus den Konzentrations-Wirkungs-Kurven wird die  $\text{IC}_{50}$ , d. h. die halbmaximale Hemmkonzentration, ermittelt.

#### 2. Verhinderung der U 46619-bedingten Lungenembolie

##### Methode

Männliche NMRI Mäuse von etwa 25 g Körpergewicht werden verwendet. Die Testsubstanz wird in 1 %iger Methylcelluloselösung suspendiert und mittels Schlundsonde an die

Versuchstiere verabreicht. Der Provokationstest besteht darin, daß eine für Kontrolltiere letale Dosis (800 - 1.000  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) des Thromboxan-Mimetikums (U 46619 der Firma Upjohn) schnell in die Schwanzvene injiziert wird. Die Dauer der spezifischen antagonistischen Wirkung wird getestet, indem die Tiere mit 1 mg/kg der verschiedenen Prüfsubstanzen vorbehandelt werden und die Injektion von U 46619 nach 4 h erfolgt. Die Überlebensrate gibt an, wieviele Prozent der eingesetzten Tiere die Injektion des Thromboxan-Mimetikums überlebten.

3. Hemmung des U 46619-induzierten Bronchospasmus des anaesthetisierten Meerschweinchens

Methode

Meerschweinchen werden mit Narcoren anaesthetisiert und mit einem Vena jugularis-Katheter und einer Trachealkanüle versehen. Die Tiere werden mit 1 ml/100 g Körpergewicht mit Raumluft maschinell beatmet. Die Trachealkanüle ist über einen Dreiwegehahn mit einem Statham-Druck-Element verbunden, das den durch die Kontraktion der glatten Muskulatur in der Trachea entstehenden Druck aufnimmt und über eine Meßbrücke auf einen Schreiber überträgt. Nach Erreichen eines konstanten Basaltonus erhalten die Tiere 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  U 46619 i. v. über den Vena jugularis-Katheter appliziert. Diese Dosis induziert einen schnell ansteigenden Bronchospasmus, der nach ca. 10 Minuten wieder abklingt und sehr gut reproduzierbar ist. Nach 15 Minuten erfolgt eine zweite Applikation von 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  U 46619, in deren Verlauf nach 5 Minuten die Prüfsubstanzen i. v. in verschiedenen Dosen gegeben wird. Nach weiteren 15 Minuten wird nochmals dieselbe Dosis U 46619 injiziert. Die Areas under curve über 10 min der Applikation 1 und 3 werden planimetrisch auf einer Kontron-Videoplan-Einheit bestimmt und der Bronchospasmus nach Applikation 3 in Prozent des Bronchospasmus nach Applikation 1 berechnet. Aus den

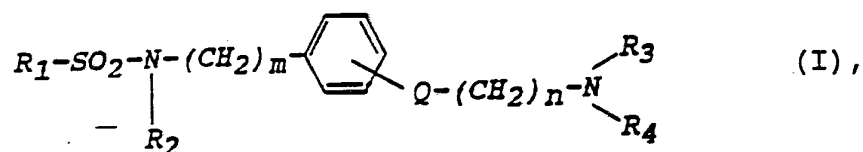
Quotienten kann die ID<sub>50</sub> der Prüfsubstanz ermittelt werden.

Tabelle

Substanz (Bsp. Nr.)	Überlebens- rate Maus 1 mg/kg n. 4 h in %	IC <sub>50</sub> der vor- kontrahierten isolierten Rattenaorten (/umol/l)	ID <sub>50</sub> des U 46619 induzierten Bron- chospasmus des Meerschweinchen (mg/kg)
Bsp. 1 r	90	1.0	0.02
Bsp. 1 g	100	1.6	0.04
Bsp. 2 a	100	1.8	0.01
Bsp. 1 d	100	3.4	0.50
Bsp. 1 f	100	1.6	0.02
Bsp. 4	100	0.34	0.01
Bsp. 5	100	0.10	0.05
Bsp. 4 m	100	3.00	0.05
Bsp. 4 s	90	2.6	0.10

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



in welcher

- $R_1$  eine Aryl-, Aralkyl oder eine Aralkenylgruppe, deren Arylrest jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen, Cyan, Alkyl, Trifluormethyl, Alkoxy, Alkylthio, Trifluoromethoxy, Hydroxy oder Carboxy substituiert sein kann,
- $m$  eine ganze Zahl von 1 bis 3,
- $n$  eine ganze Zahl von 1 bis 5,
- $R_2$  Wasserstoff, eine Alkyl-, Aralkyl- oder Acylgruppe,
- $Q$  eine Bindung oder ein Sauerstoffatom,
- $R_3$  Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe, welche ggf. endständig durch Carboxyl oder durch eine Hydroxygruppe substituiert ist und
- $R_4$  Wasserstoff, eine niedere Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen, welche ggf. endständig durch Carboxyl oder

Hydroxyl substituiert ist, eine ggf. substituierte Phenyl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl- oder Acyl-Gruppe

oder eine Gruppe

-CH-Y

|  
R<sub>5</sub>

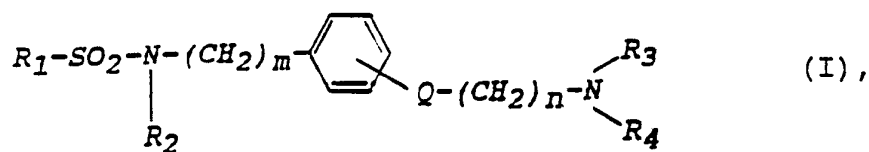
in welcher R<sub>5</sub> eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 1-4 C-Atomen darstellt, welche ggf. endständig durch Carboxyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Hydroxy, Mercapto, Alkylthio oder Imidazolyl substituiert ist und

Y eine Carboxy, eine Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl- oder Cyano, Formyl, Hydroxymethyl, Aminomethyl oder eine Orthoestergruppe darstellt, bedeuten

wobei R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> auch Bestandteil eines 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, ggf. substituierten Heterozyclus mit 1-4 Heteroatomen sein kann, der mit weiteren Ringverbindungen über eine oder mehrere Bindungen annelliert sein kann.

sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze, Ester und Amide.

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



in welcher

- R<sub>1</sub> eine Aryl-, Aralkyl oder eine Aralkenylgruppe, deren Arylrest jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen, Cyan, Alkyl, Trifluormethyl, Alkoxy, Alkylthio, Trifluoromethoxy, Hydroxy oder Carboxy substituiert sein kann,
- m eine ganze Zahl von 1 bis 3,
- n eine ganze Zahl von 1 bis 5,
- R<sub>2</sub> Wasserstoff, eine Alkyl-, Aralkyl- oder Acylgruppe,
- Q eine Bindung oder ein Sauerstoffatom,
- R<sub>3</sub> Wasserstoff oder eine niedrigere Alkylgruppe, welche ggf. endständig durch Carboxyl oder durch eine Hydroxygruppe substituiert ist und
- R<sub>4</sub> Wasserstoff, eine niedrigere Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen, welche ggf. endständig durch Carboxyl oder Hydroxyl substituiert ist, eine ggf. substituierte Phenyl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl- oder Acyl-Gruppe
- oder eine Gruppe

-CH-Y

|

R<sub>5</sub>

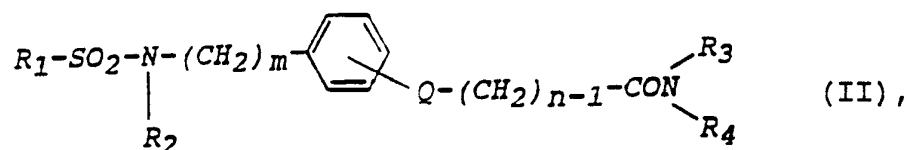
in welcher R<sub>5</sub> eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 1-4 C-Atomen darstellt, welche ggf. endständig durch Carboxyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Hydroxy, Mercapto, Alkylthio oder Imidazolyl substituiert ist und

Y eine Carboxy, eine Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl- oder Cyano, Formyl, Hydroxymethyl, Aminomethyl oder eine Ortho-estergruppe darstellt, bedeuten

wobei  $R_3$  und  $R_4$  auch Bestandteil eines 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, ggf. substituierten Heterozyclus mit 1-4 Heteroatomen sein kann, der mit weiteren Ringverbindungen über eine oder mehrere Bindungen annelliert sein kann,

sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze, Ester und Amide, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise

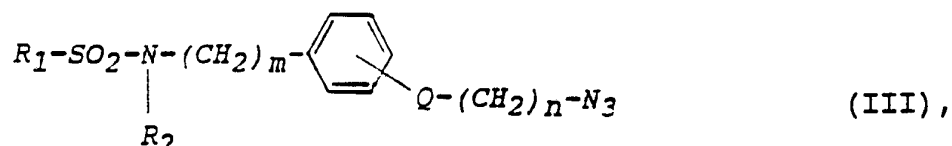
a) eine Verbindung der Formel II



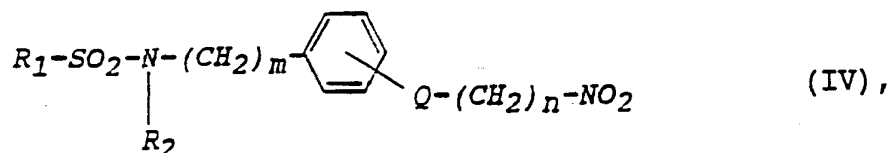
in der  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $Q$ ,  $m$  und  $n$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, zum Amin reduziert, oder

b) Verbindungen der nachstehenden Formeln III-VII reduziert, in denen  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $m$ ,  $n$  und  $Q$  die angegebenen Bedeutungen haben,

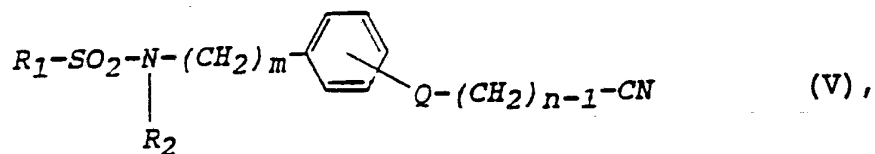
1. Azide der Formel III



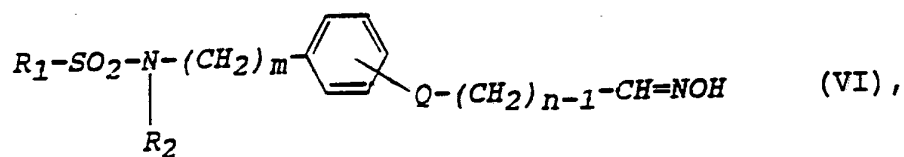
## 2. Nitroalkane der Formel IV



## 3. Nitrile der Formel V



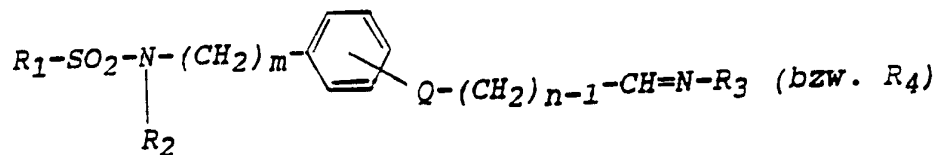
## 4. Oxime der Formel VI



wobei jeweils primäre Amine (I,  $R_3 = R_4 = H$ ) entstehen,

oder

5. Schiff-Basen der Formel VII



(VII),

wobei sekundäre Amine entstehen,

und anschließend gewünschtenfalls die erhaltenen Amine der Formel I in andere Verbindungen der Formel I überführt, sowie gegebenenfalls die erhaltenen Verbindungen in physiologisch unbedenkliche Salze, Ester und Amide überführt.

3. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 1 neben üblichen Träger- und Hilfsstoffen.
4. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln mit Thromboxan-antagonistischer Wirkung.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 91/02456

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl. <sup>5</sup> C 07 C 311/00, 311/15, 323/67, C 07 D 295/088, 295/135 239/28, 213/60, A 61 K 31/18, 31/33		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
Int. Cl. <sup>5</sup>	C 07 C; C 07 D; A 61 K	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>9</sup></b>		
Category <sup>9</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
X	EP, A2, 0356989 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 7 March 1990 see the whole document ---	1-4
X	US, A, 4127606 (JOHN KRAPCHO) 28 November 1978, see the whole document	1-3
A	---	4
X	US, A, 4122255 (JOHN KRAPCHO) 24 October 1978, see the whole document	1-3
A	---	4
X	US, A, 4151354 (JOHN KRAPCHO) 24 April 1979, see the whole document	1-3
A	---	4
	-/-	
<p><sup>10</sup> Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
11 March 1992 (11.03.92)		24 March 1992 (24.03.92)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
European Patent Office		

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)

Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
X	US, A, 4003929 (KENNETH RICHARDSON) 18 January 1977, see the whole document	1-3
A	---	4
X	EP, A1, 0325245 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) 26 July 1989, see the whole document	1-4
X	Chemical Abstracts , volume 108, No. 26, 27 June 1988, (Columbus, Ohio, US), see page 7, abstract 222242t , & JP, A, 62246561 (Manufacture of glycidyl aromatic sulfonamides for chemically resistant epoxy resins) 1987	
	-----	

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET**

The wording "Heteroaryl-" and "where R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> can also be a component of a 5 or 6 membered saturated or unsaturated optionally substituted heterocycle with 1-4 heteroatoms, which can be annulated with further cyclic compounds by one or more bonds", is too vague to allow a meaningful search to be made.  
The search has therefore been only partial.  
(see Art. 6).

**V.  OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE <sup>1</sup>**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1.  Claim numbers ....., because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2.  Claim numbers 1-4 partly, because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

see supplementary sheet

3.  Claim numbers ....., because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

**VI.  OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING <sup>2</sup>**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.

2.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:

3.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:

4.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. PCT/EP 91/02456**

SA 54486


This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.  
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 01/02/92  
The European Patent office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A2- 0356989	07/03/90	AU-D- 4025189	08/03/90
		CN-A- 1045780	03/10/90
		DE-A- 3829431	01/03/90
		JP-A- 2108677	20/04/90
		US-A- 5037990	06/08/91
US-A- 4127606	28/11/78	US-A- 4064125	20/12/77
		US-A- 4122255	24/10/78
		US-A- 4151354	24/04/79
US-A- 4122255	24/10/78	US-A- 4064125	20/12/77
		US-A- 4127606	28/11/78
		US-A- 4151354	24/04/79
US-A- 4151354	24/04/79	US-A- 4064125	20/12/77
		US-A- 4122255	24/10/78
		US-A- 4127606	28/11/78
US-A- 4003929	18/01/77	US-A- 4058562	15/11/77
EP-A1- 0325245	26/07/89	JP-A- 1186855	26/07/89
		US-A- 4948810	14/08/90
		JP-A- 1199940	11/08/89

For more details about this annex : see Official Journal of the European patent Office, No. 12/82

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 91/02456

<b>I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGENSTANDS</b> (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) <sup>6</sup>		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Cl. <sup>5</sup> C 07 C 311/00, 311/15, 323/67, C 07 D 295/088, 295/135 239/28, 213/60, A 61 K 31/18, 31/33		
<b>II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE</b>		
Recherchierter Mindestprüfstoff <sup>7</sup>		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Cl. <sup>5</sup>	C 07 C; C 07 D; A 61 K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen <sup>8</sup>		
<b>III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN</b> <sup>9</sup>		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12</sup>	Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup>
X	EP, A2, 0356989 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 7 März 1990, siehe Dokument insgesamt  --	1-4
X A	US, A, 4127606 (JOHN KRAPCHO) 28 November 1978, siehe Dokument insgesamt  --	1-3  4
X A	US, A, 4122255 (JOHN KRAPCHO) 24 Oktober 1978, siehe Dokument insgesamt  --	1-3  4
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen<sup>10</sup>:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
<b>IV. BESCHEINIGUNG</b>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts	
11. März 1992	24. 03. 92	
Internationale Recherchenbehörde	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten	
Europäisches Patentamt	 Danielle van der Haas	

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		Betr. Anspruch Nr.
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	
X	US, A, 4151354 (JOHN KRAPCHO) 24 April 1979, siehe Dokument insgesamt	1-3
A	--	4
X	US, A, 4003929 (KENNETH RICHARDSON) 18 Januar 1977, siehe Dokument insgesamt	1-3
A	--	4
X	EP, A1, 0325245 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) 26 Juli 1989, siehe Dokument insgesamt	1-4
X	Chemical Abstracts, Band 108, Nr. 26, 27 Juni 1988, (Columbus, Ohio, US), siehe Seite 7, Zusammenfassung 222242t, & JP, A, 62246561 (Manufacture of glycidyl aromatic sulfonamides for chemically resistant epoxy resins) 1987	1-2
	--	
	-----	

## WEITERE ANGABEN ZU BLATT 2

V. BEMERKUNGEN ZU DEN ANSPRÜCHEN, DIE SICH ALS NICHT RECHERCHIERBAR ERWIESEN HABEN<sup>1</sup>

Gemäß Artikel 17 Absatz 2 Buchstabe a sind bestimmte Ansprüche aus folgenden Gründen nicht Gegenstand der internationalen Recherche gewesen:

1.  Ansprüche Nr....., weil sie sich auf Gegenstände beziehen, die zu recherchieren die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
  
2.  Ansprüche Nr. 1-4 teilweise /....., weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
  
Siehe beiblatt
  
3.  Ansprüche Nr....., weil sie abhängige Ansprüche und nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) PCT abgefaßt sind.

VI. BEMERKUNGEN BEI MANGELNDER EINHEITLICHKEIT DER ERFINDUNG<sup>2</sup>

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich der internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich der internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren gezahlt worden sind, nämlich
3.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung. Sie ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
4.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche eine Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die internationale Recherchenbehörde eine solche Gebühr nicht verlangt.

Bemerkung hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## WEITERE ANGABEN ZU BLATT 1

Die Formulierungen "Heteroaryl-" und "wobei  $R_3$  und  $R_4$  auch Bestandteil eines 5- oder 6- gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, ggf. substituierten Heterozyclus mit 1-4 Heteroatomen sein kann, der mit weiteren Ringverbindungen über eine oder mehrere Bindungen anelliert sein kann", sind zu breit formulierte einer sinnvoller Recherche zu erlauben.

Die Recherche ist deshalb unvollständig gewesen. (Siehe Art. 6).

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT  
 ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.PCT/EP 91/02456**

SA 54486

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.  
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 01/02/92  
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A2- 0356989	07/03/90	AU-D- 4025189	08/03/90
		CN-A- 1045780	03/10/90
		DE-A- 3829431	01/03/90
		JP-A- 2108677	20/04/90
		US-A- 5037990	06/08/91
US-A- 4127606	28/11/78	US-A- 4064125	20/12/77
		US-A- 4122255	24/10/78
		US-A- 4151354	24/04/79
US-A- 4122255	24/10/78	US-A- 4064125	20/12/77
		US-A- 4127606	28/11/78
		US-A- 4151354	24/04/79
US-A- 4151354	24/04/79	US-A- 4064125	20/12/77
		US-A- 4122255	24/10/78
		US-A- 4127606	28/11/78
US-A- 4003929	18/01/77	US-A- 4058562	15/11/77
EP-A1- 0325245	26/07/89	JP-A- 1186855	26/07/89
		US-A- 4948810	14/08/90
		JP-A- 1199940	11/08/89

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82