



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 16 367 T2** 2004.04.15

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 878 465 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 16 367.2**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 303 797.9**

(96) Europäischer Anmeldetag: **14.05.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **18.11.1998**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **16.07.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **15.04.2004**

(51) Int Cl.⁷: **C07C 311/19**
A61K 31/19

(30) Unionspriorität:

14095997 15.05.1997 JP

(73) Patentinhaber:

Ono Pharmaceutical Co. Ltd., Osaka, JP

(74) Vertreter:

Henkel, Feiler & Hänzel, 81675 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**Ohuchida, Shuichi, Mishima-gun, Osaka, JP;
Nagao, Yuuki, Mishima-gun, Osaka, JP;
Maruyama, Takayuki, Mishima-gun, Osaka, JP**

(54) Bezeichnung: **Benzolsulfonamidderivate**

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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Benzolsulfonamidverbindungen, Verfahren zu deren Herstellung und Prostaglandin-E₂-Rezeptorantagonisten, die diese als Wirkstoff enthalten.

Hintergrund

[0002] Prostaglandin E₂ (als PGE₂ abgekürzt) ist als Metabolit in der Arachidonatkaskade bekannt. Es ist bekannt, dass PGE₂ zellschützende Aktivität, Uteruskontraktionen auslösende Aktivität, Schmerz auslösende Wirkung, die Verdauungspertistaltik fördernde Wirkung, wachmachende Wirkung, die Magensäuresekretion unterdrückende Wirkung, Blutdruck senkende Wirkung und diuretische Aktivität besitzt.

[0003] In einer vor kurzem durchgeführten Untersuchung wurde ermittelt, dass sich der PGE₂-Rezeptor in mehrere Subtypen unterteilt, die voneinander verschiedene physische Rollen spielen. Derzeit sind vier Rezeptorsubtypen bekannt und sie werden als EP1, EP2, EP3 und EP4 bezeichnet (M. Negishi et al, J. Lipid Mediators Cell Signalling 12, 379–391 (1995)).

[0004] PGE₂ besitzt eine Vielzahl physiologischer Aktivitäten. Daher ist die von der angestrebten Wirkung verschiedene unerwünschte Wirkung als Nebenwirkung angegeben. Zur Bewältigung dieses Problems wurden Forschungen im Hinblick auf die Rolle jedes Rezeptorsubtyps und die Untersuchung der Verbindung, die nur die Wirkung des spezifischen Subtyps zeigt, durchgeführt.

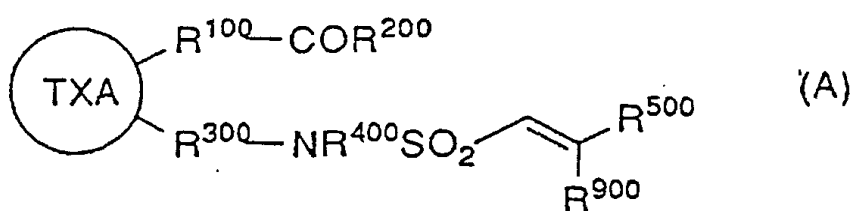
[0005] Bei diesen Subtypen ist bekannt, dass der EP1-Subtyp das Auslösen von Schmerzen, Fieber und Diurese betrifft (Br. J. Pharmacol. 1994, 112, 735–40; European J. Pharmacol. 152 (1988) 273–279; Gen Pharmacol. Sep. 1992, 23(5), S. 805–809. Daher wird angenommen, dass Verbindungen, die antagonistisch gegen diesen Rezeptor wirken, als Analgetika, Antipyretika und Mittel zur Behandlung von Pollakisurie verwendbar sind.

[0006] Die Erfinder der vorliegenden Erfindung führten Untersuchungen durch, um Verbindungen, die selektiv an den EP1-Rezeptor binden können, zu ermitteln, und sie fanden heraus, dass die Benzolsulfonamidverbindungen der wie im folgenden definierten Formel (I) selektiv und stark an den EP1-Rezeptor binden können und kaum an andere Rezeptorsubtypen binden, und sie gelangten dann zur vorliegenden Erfindung.

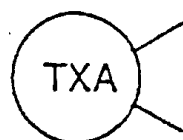
Verwandter Stand der Technik

[0007] Im Hinblick auf Verbindungen mit einer ähnlichen Struktur wie die Verbindung der Formel (I) der vorliegenden Erfindung ist der folgende verwandte Stand der Technik bekannt.

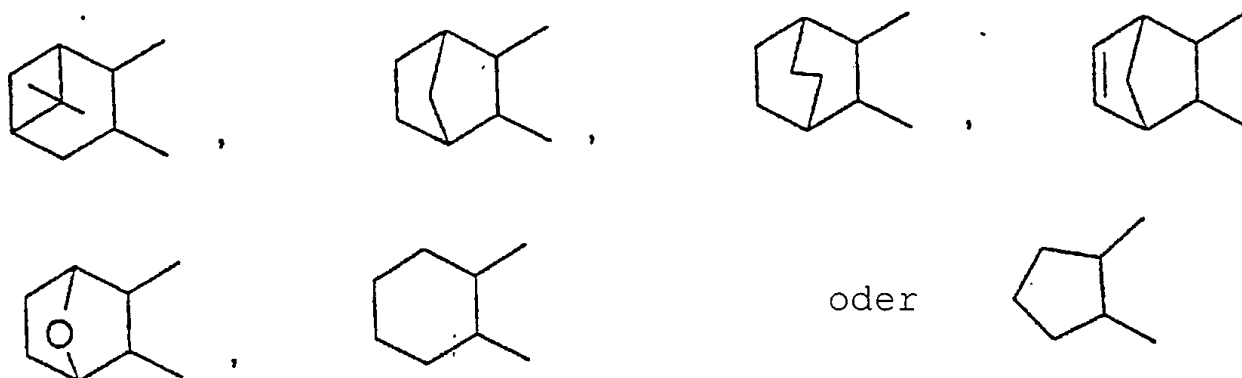
[0008] In der Beschreibung der japanischen Patentanmeldung Kokai Hei 6-279395 (europäische Patentveröffentlichung Nr. 608 847) wurde offenbart, dass die Sulfonamidverbindung, die einen carbocyclischen Ring der Formel (A) besitzt



(worin: das Symbol



(i) die Gruppe der Formel

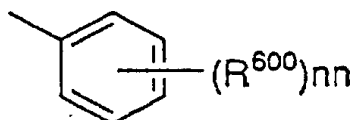


ist, oder
(ii) die Gruppe der Formel



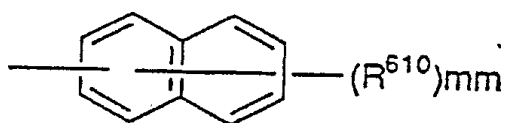
ist,
 R^{100} C_{4-7} -Alkylen oder C_{4-7} -Alkenylen ist,
 R^{200} Hydroxy, C_{1-20} -Alkoxy oder $NR^{230}R^{240}$ ist (worin jeder Rest
 R^{230} und R^{240} unabhängig voneinander Wasserstoff, C_{1-9} -Alkyl ist oder $NR^{230}R^{240}$ eine Aminosäurerest ist),
 R^{300} eine Einfachbindung oder C_{1-4} -Alkylen ist,
 R^{400} Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl ist,
 jeder Rest R^{500} und R^{900} unabhängig voneinander

[0009]



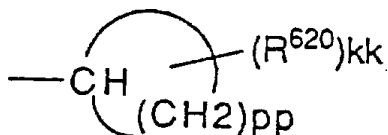
(worin R^{600} Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl oder Nitro ist und nn 1, 2 oder 3 ist),

[0010]



(worin R^{610} Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl oder Nitro ist und mm 1, 2 oder 3 ist),

[0011]

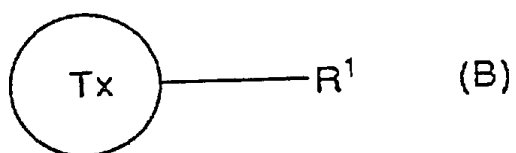


(worin R^{620} Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl oder Nitro ist und kk 1, 2 oder 3 ist),

[0012] (iv) C_{1-7} -Alkyl oder

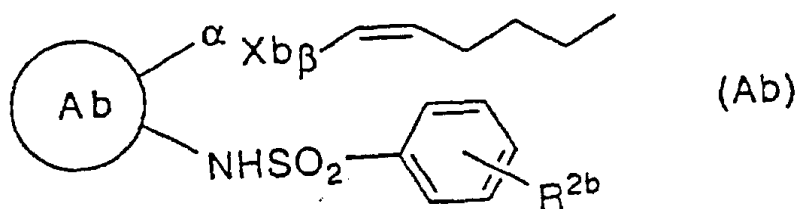
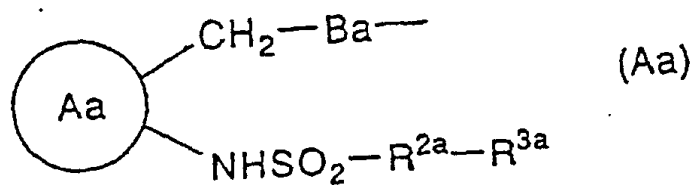
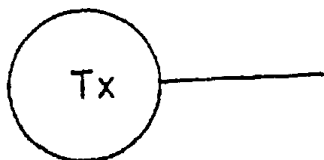
[0013] (v) Wasserstoff ist),

[0014] ein Cyclodextrinclathrat derselben und nicht-toxisches Salz derselben, und die Verbindung der Formel (B)

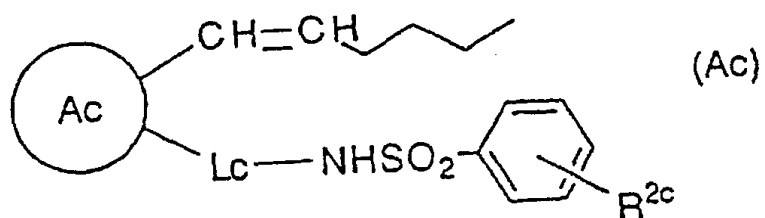


(worin:

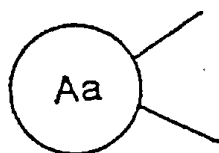
R^1 i) COOR^{11} oder ii) $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ ist (worin R^{11} Wasserstoff, C_{1-20} -Alkyl ist und jeder der Reste R^{13} und R^{19} Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl ist oder $\text{NR}^{13}\text{R}^{19}$ ein Aminosäurerest ist),
und das Symbol



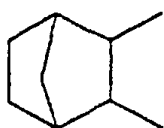
oder



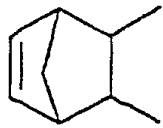
ist (worin das Symbol)



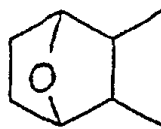
die Gruppe der Formel



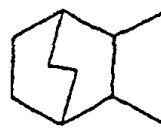
(Aa-1)



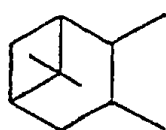
(Aa-2)



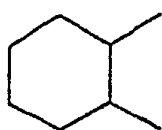
(Aa-3)



(Aa-4)

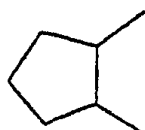


(Aa-5)



(Aa-6)

oder



(Aa-7)

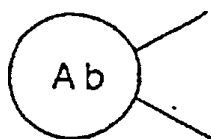
ist,

Ba i) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_m-$ oder

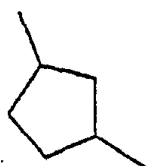
ii) $\text{cis-CH=CH}-(\text{CH}_2)_m-$ (worin m 1–6 ist) ist,

R^{2a} eine Einfachbindung oder C_{1-4} -Alkylen ist,

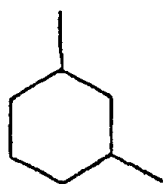
R^{3a} Benzol, Naphthalin oder C_{4-7} -Cycloalkyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem bis drei Resten von C_{1-4} -Alkyl, C_{1-9} -Alkoxy, Hydroxy, Cyano, Halogen, Trifluormethyl oder Nitro, oder R^{2a} und R^{3a} zusammen C_{1-12} -Alkyl bilden,



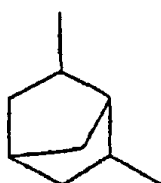
die Gruppe der Formel



(Ab-1)

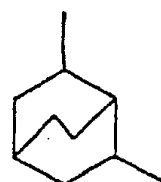


(Ab-2)



(Ab-3)

oder



(Ab-4)

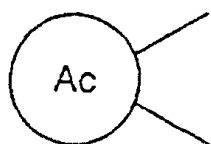
ist,

Xb i) eine Einfachbindung, ii) C_{1-4} -Alkylen oder iii) C_{2-4} -Alkenylen ist (wobei die Gruppe $-\alpha\text{CH=CH-CH}_2\beta-$ und $-\alpha\text{CH}_2-\text{CH=CH-CH}_2\beta-$ ausgeschlossen ist),

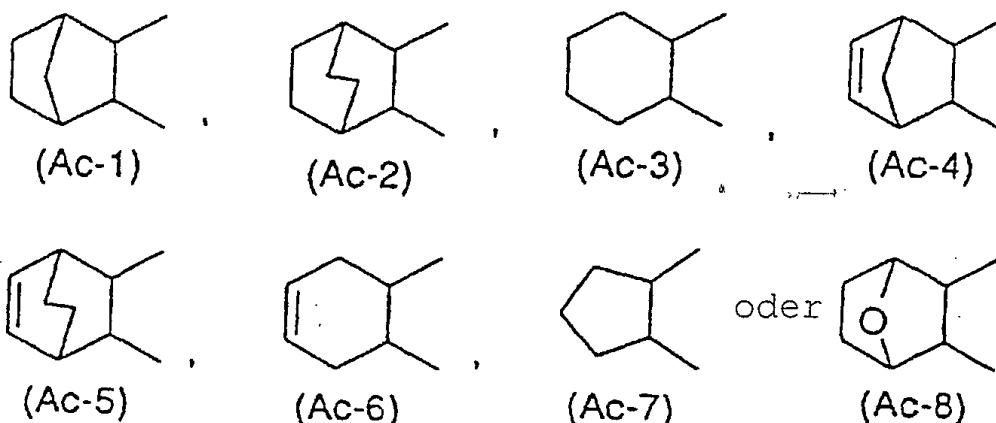
R^{2b} Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Hydroxy, Cyano, Halogen, Trifluormethyl oder Nitro ist,

die Konfiguration der C5-C6-Doppelbindung in der Formel (Ab) cis ist,

das Symbol



die Gruppe der Formel



ist,

Lc C₁₋₄-Alkylen ist,

R^{2c} Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, Hydroxy, Cyano, Halogen, Trifluormethyl oder Nitro ist,

die Konfiguration der C5-C6-Bindung in der Formel (Ac) cis oder traps ist)),

ein Cyclodextrinclathrat derselben und nicht-toxisches Salz derselben

zur Prophylaxe und/oder Behandlung einer Frühgeburt, von Schmerzen, Diarrhoe oder Schlafstörungen als PGE₂-Rezeptorantagonisten oder zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Verstopfung, Ulcera, Gastritis und Hypertonie oder Auslösung von Beschwerden als PGE₂-Agonist verwendbar sind.

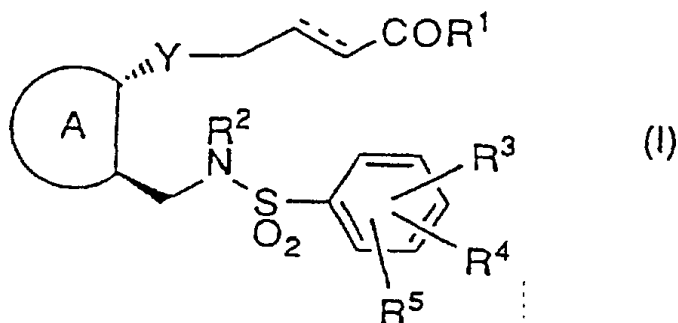
[0015] Andererseits betreffen die folgenden zwei Patentanmeldungen Verbindungen ähnlicher Struktur, die eine unterschiedliche Aktivität zeigen.

[0016] Das heißt, in der japanischen Patentanmeldung Kokai Hei 2-180862 (europäische Patentveröffentlichung Nr. 312 906) und der japanischen Patentanmeldung Kokai Sho 63-139161 (europäische Patentveröffentlichung Nr. 226 346) wurde offenbart, dass Verbindung mit einer zu den Verbindungen der vorliegenden Erfindung ähnlichen Struktur eine antagonistische Aktivität gegenüber Thromboxan A₂ zeigten.

Offenbarung der Erfindung

[0017] Durch die vorliegende Erfindung erfolgt die Bereitstellung von

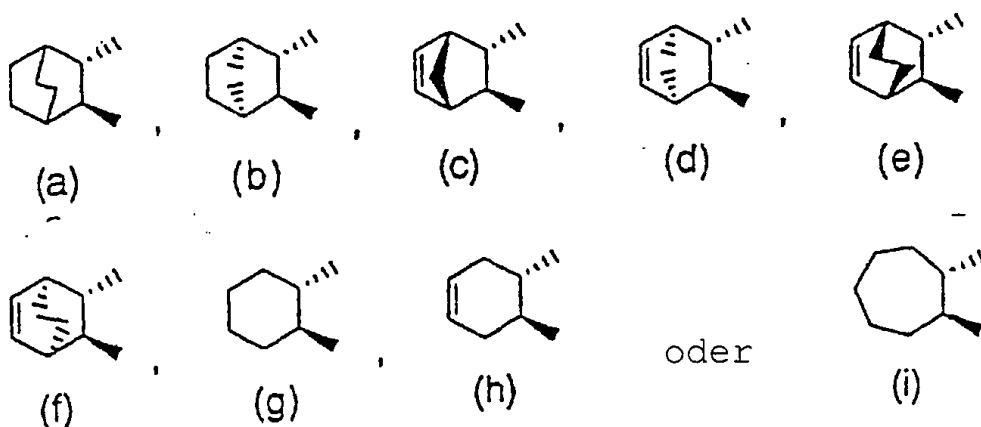
(1) Benzolsulfonamidverbindungen der Formel (I)



worin die Gruppe



eine Gruppe der Formel



ist,

R^1 Hydroxy, C_{1-4} -Alkoxy oder eine Gruppe der Formel NR^6R^7 bedeutet, wobei R^6 und R^7 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl sind,

R^2 Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl bedeutet,

R^3 und R^9 jeweils unabhängig voneinander C_{1-4} -Alkyl, Halogen oder Trifluormethyl bedeuten,

R^5 Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, Halogen oder Trifluormethyl bedeutet,

Y cis-Vinyl oder trans-Vinyl ist und

eine Einfachbindung oder Doppelbindung bedeutet, oder einem nicht-toxischen Salz derselben oder Cyclodextrinclathrat derselben,

(2) Verfahren zu deren Herstellung und

(3) Antagonisten des EP1-Rezeptors, der ein PGE_2 -Rezeptorsubtyp ist, die diese als Wirkstoff enthalten.

[0018] In der Formel (I) bedeutet durch R^2 bis R^7 dargestelltes C_{1-4} -Alkyl Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl und ein Isomer derselben.

[0019] In der Formel (I) bedeutet durch R^1 dargestelltes C_{1-4} -Alkoxy Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy und ein Isomer derselben.

[0020] In der Formel (I) bedeutet durch R^3 bis R^5 dargestelltes Halogen Fluor, Chlor, Brom und Iod.

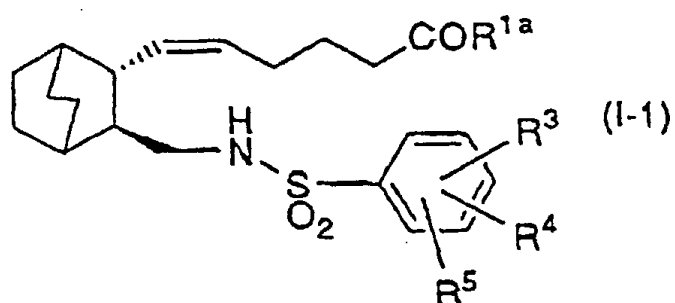
[0021] Falls nicht anders angegeben, bedeutet in der vorliegenden Erfindung das Symbol

dass der daran gebundene Substituent vor dem Blatt liegt, und das Symbol

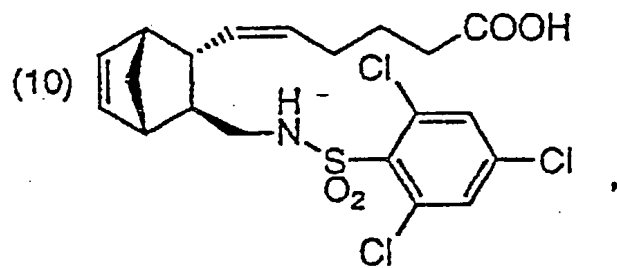
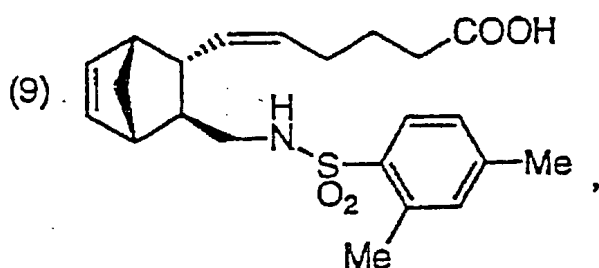
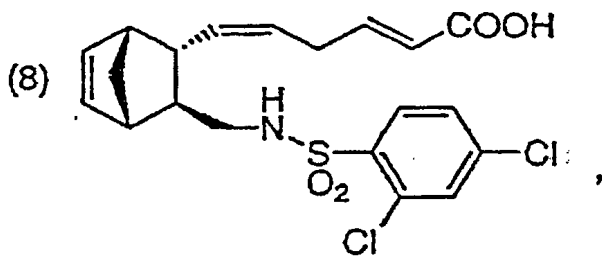
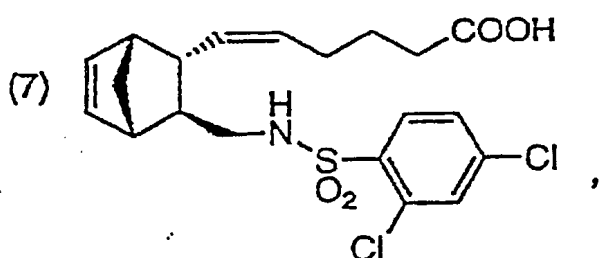
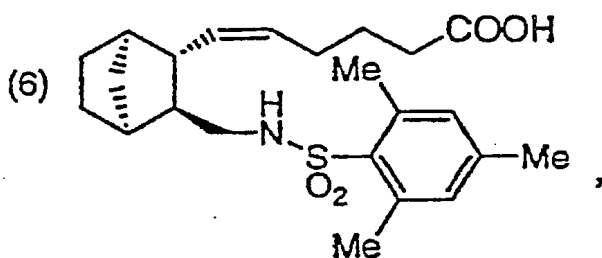
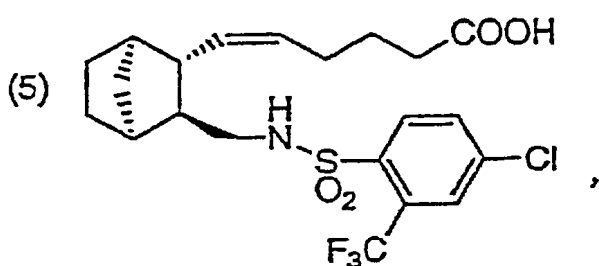
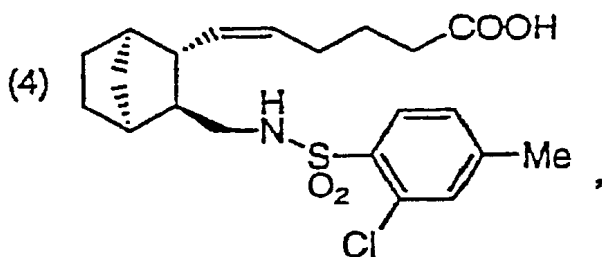
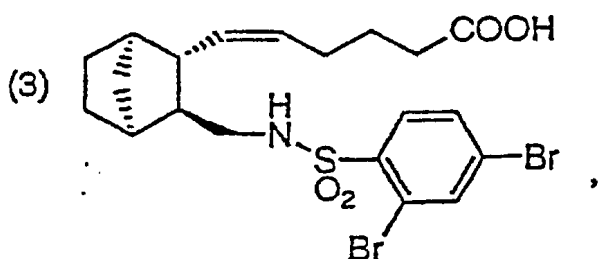
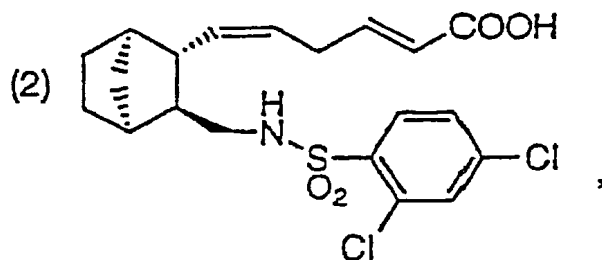
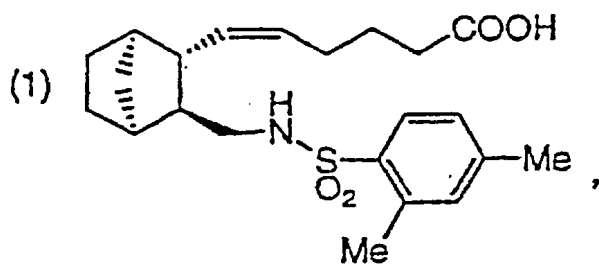
dass der daran gebundene Substituent hinter dem Blatt liegt, was einem Fachmann klar ist.

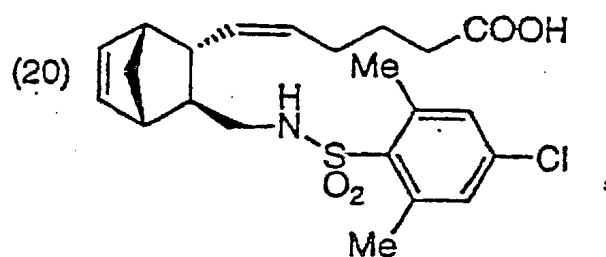
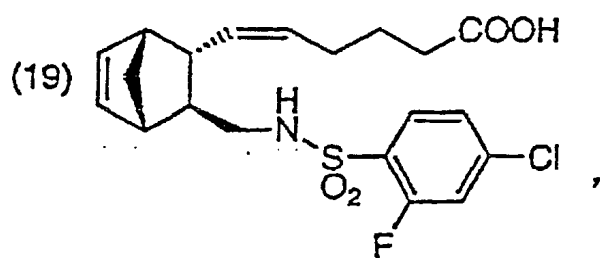
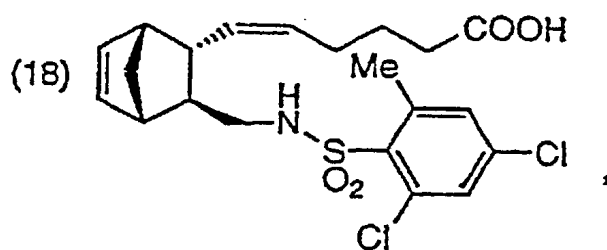
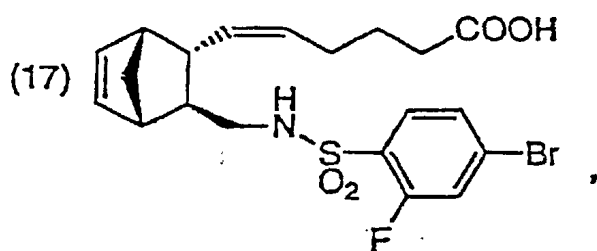
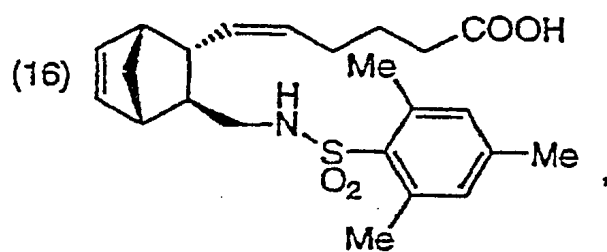
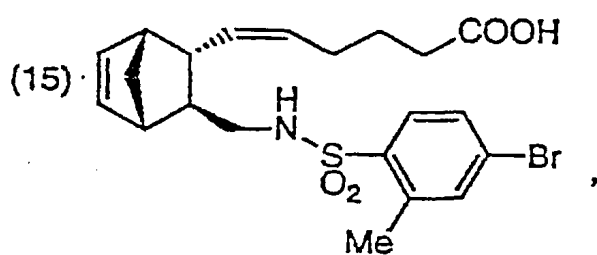
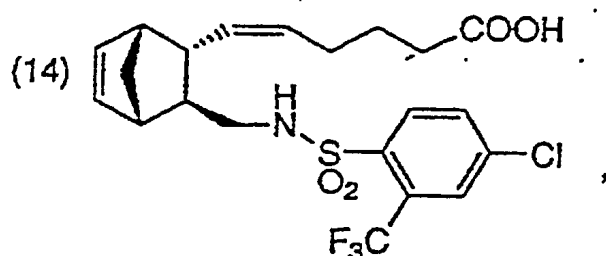
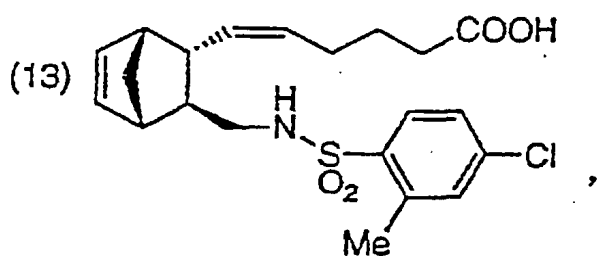
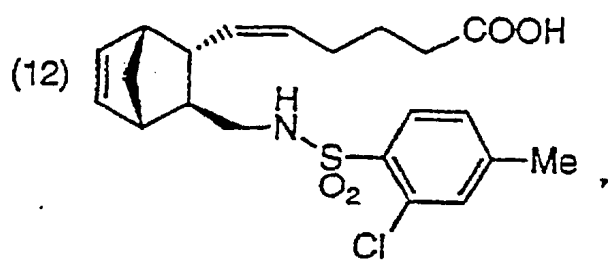
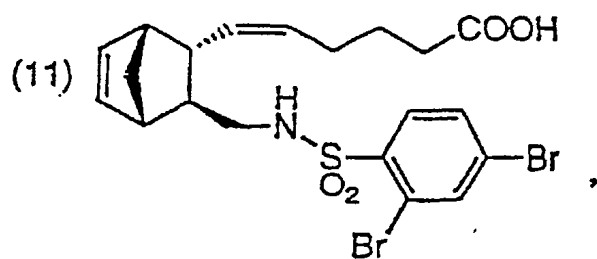
[0022] Falls nicht anders angegeben, werden alle Isomere von der vorliegenden Erfindung umfasst. Beispielsweise umfasst Alkyl geradkettige oder verzweigte. Durch ein asymmetrisches Kohlenstoffatom bzw. asymmetrische Kohlenstoffatome erzeugte Isomere, beispielsweise verzweigtes Alkyl, werden ebenfalls von der Erfindung umfasst. In den Verbindungen der vorliegenden Erfindung der Formel (I) sind die in den Beispielen beschriebenen Verbindungen, die im folgenden angegebenen 5-cis-Verbindungen mit der Numerierung (1) bis (75), die entsprechenden Ester und/oder 5-trans-Verbindungen und die entsprechenden Amide und/oder 5-trans-Verbindungen bevorzugt. Diese Ester- und Amidverbindungen sind als Prodrugs der entsprechenden Carbonsäureverbindungen bevorzugt.

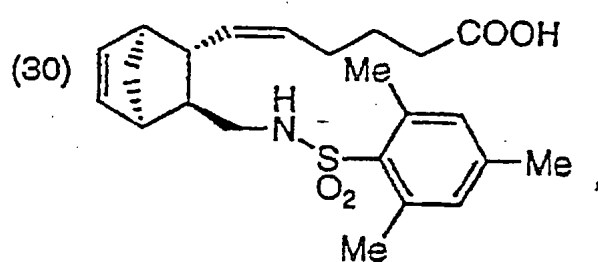
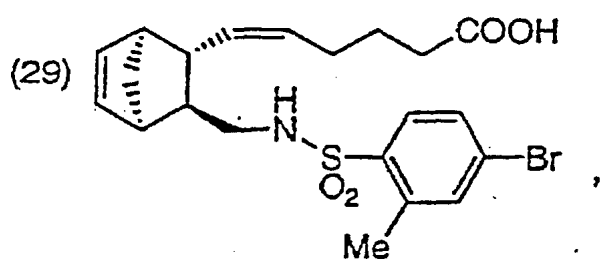
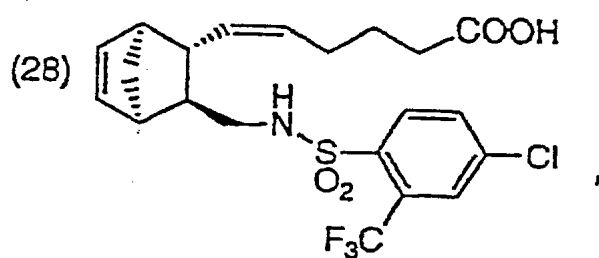
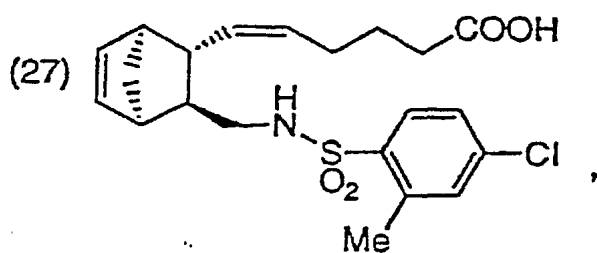
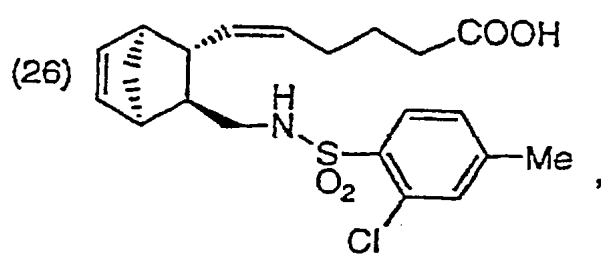
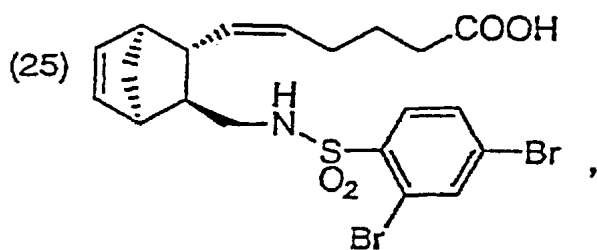
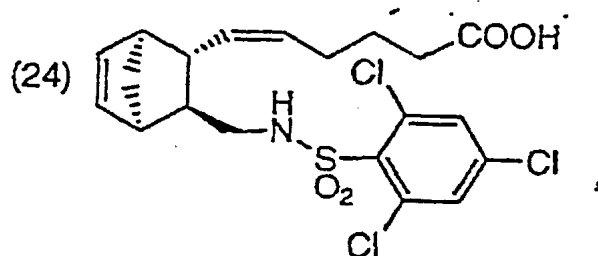
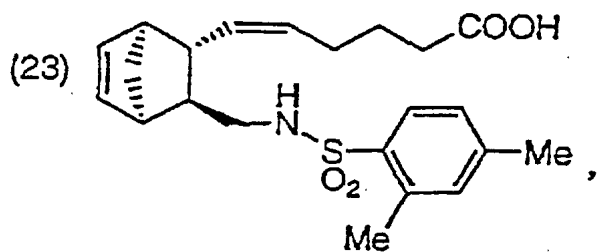
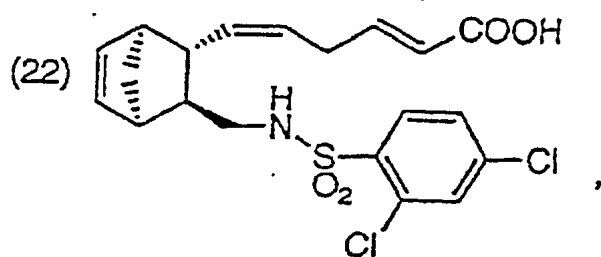
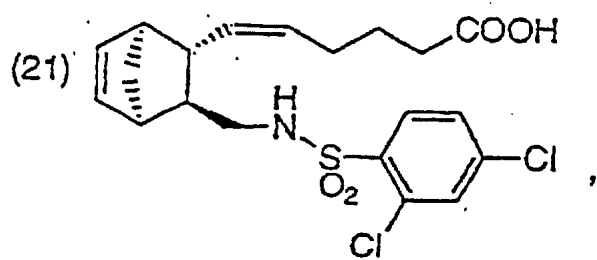
[0023] In den Verbindungen der vorliegenden Erfindung der Formel (I) sind die Verbindungen der Formel (I-1)

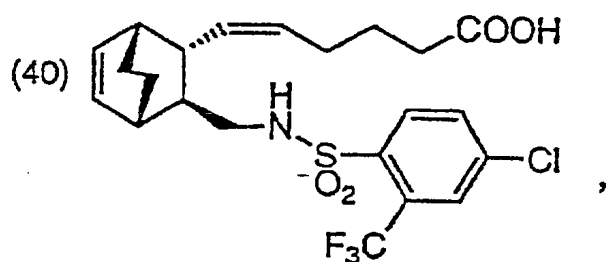
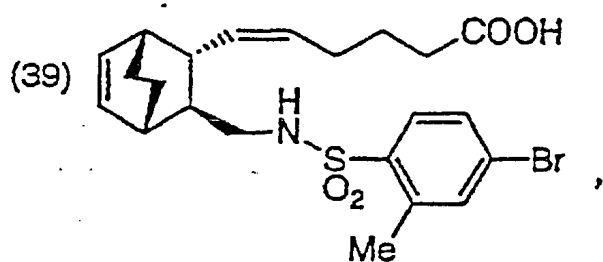
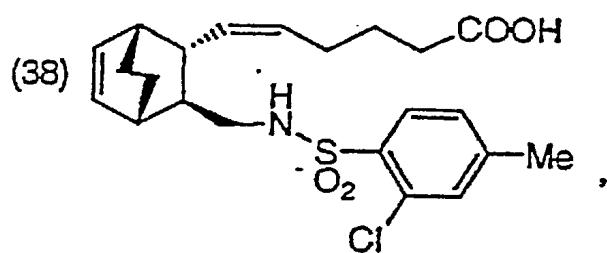
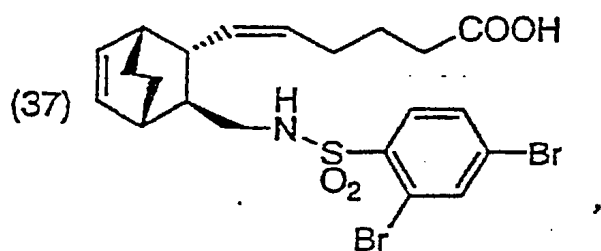
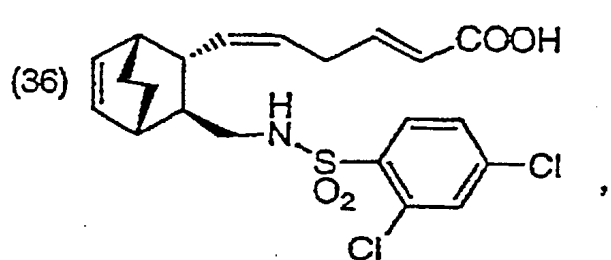
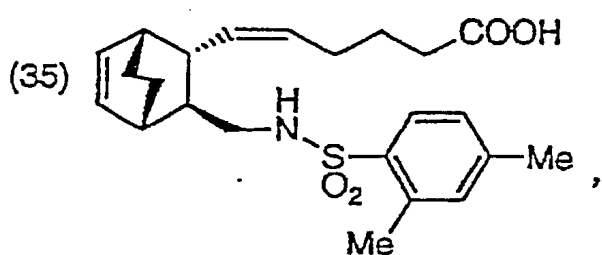
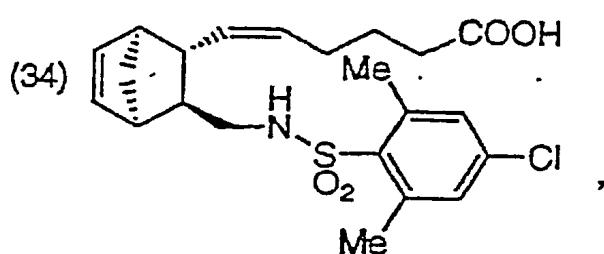
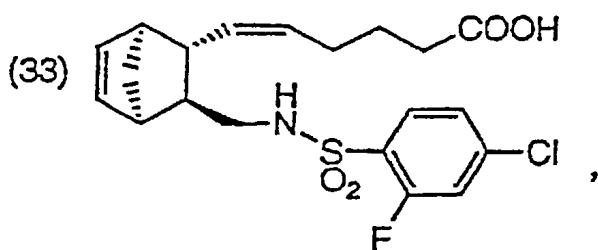
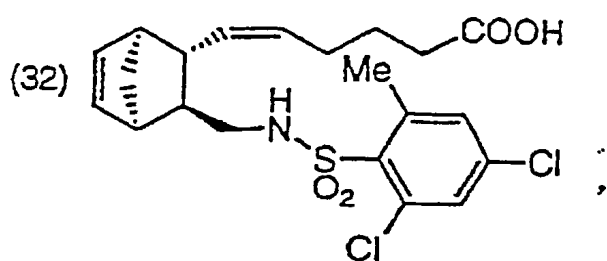
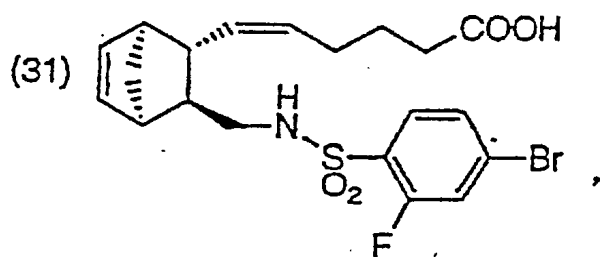


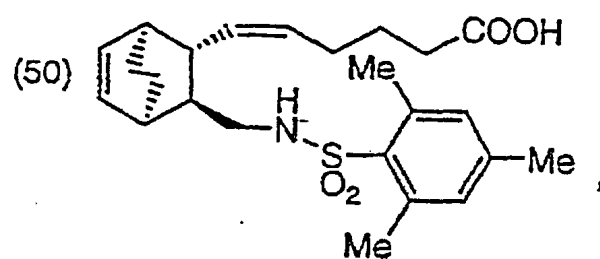
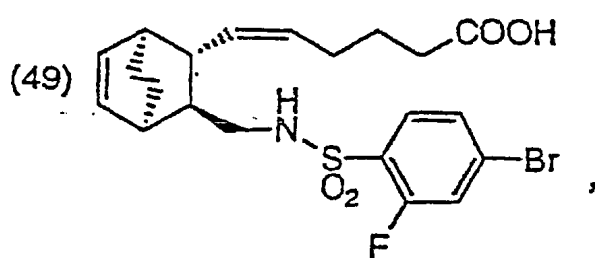
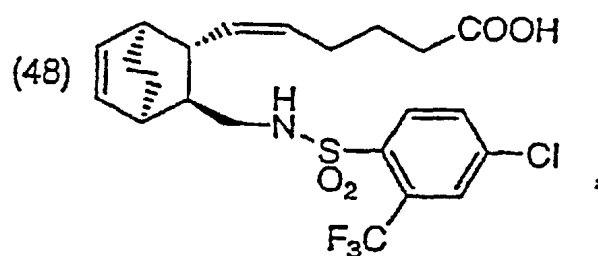
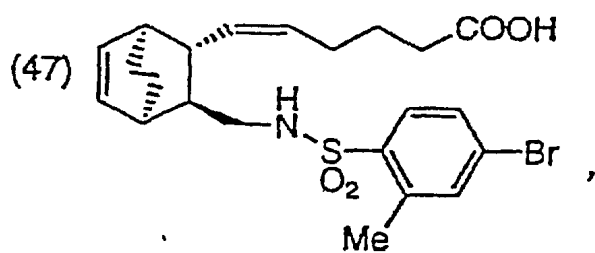
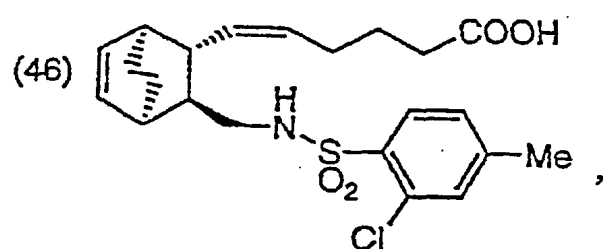
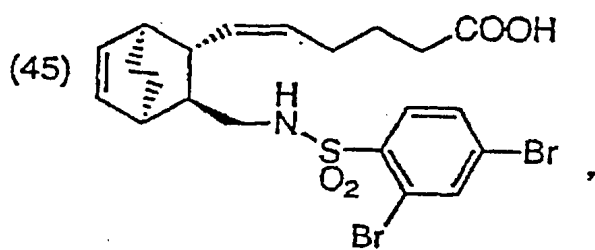
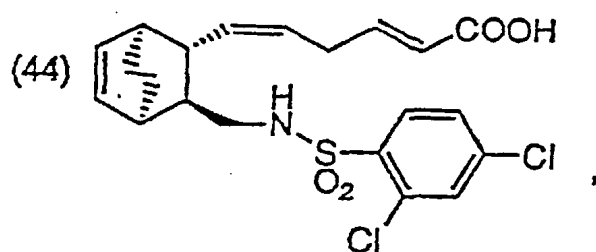
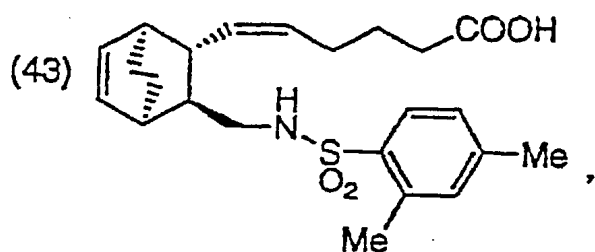
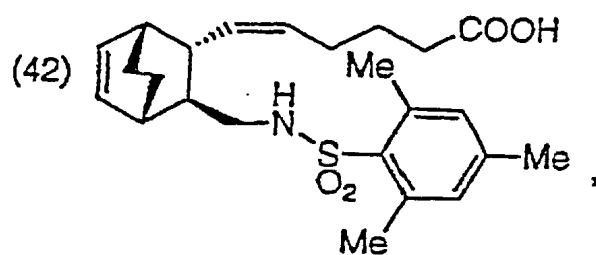
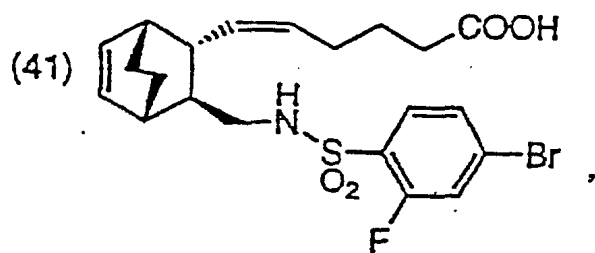
worin R^{1a} Hydroxy oder C_{1-4} -Alkoxy ist und die anderen Symbole wie im vorhergehenden definiert sind, ebenfalls bevorzugt.

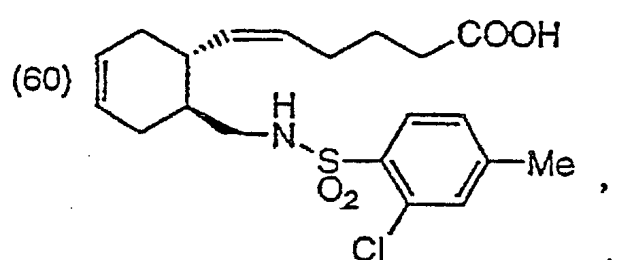
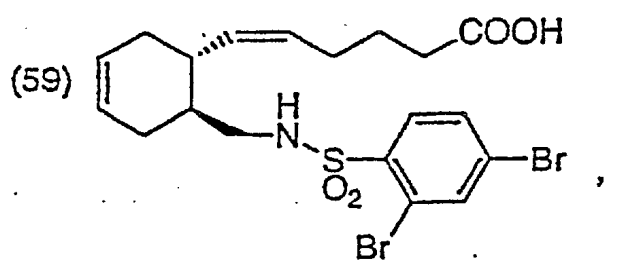
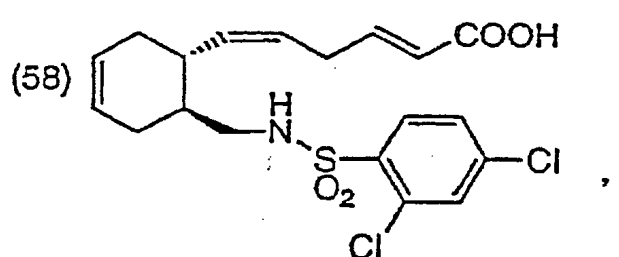
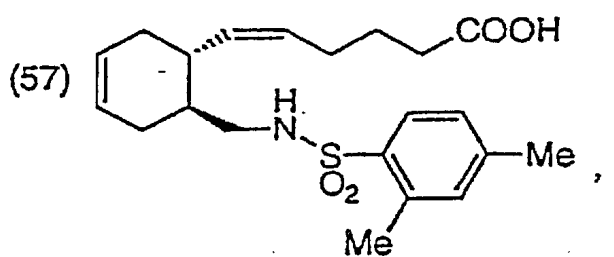
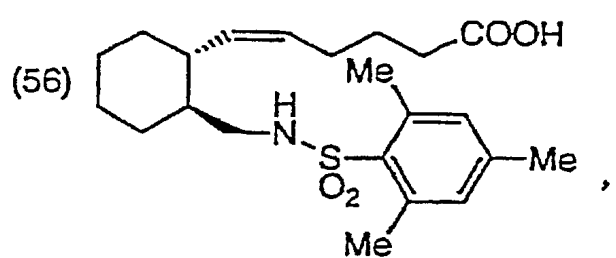
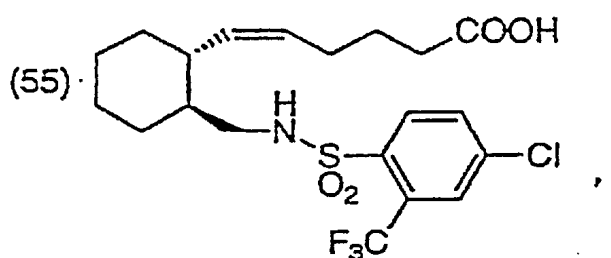
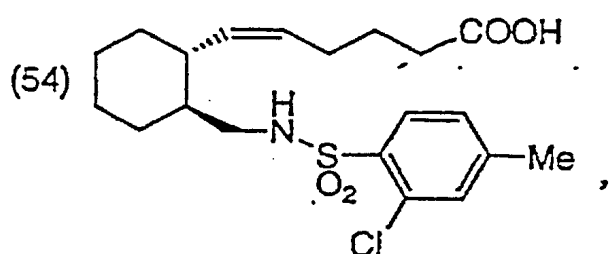
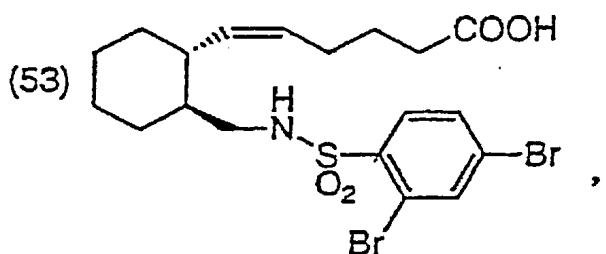
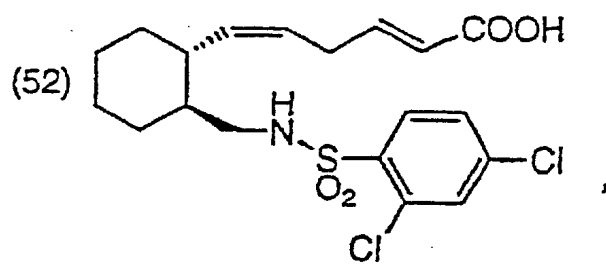
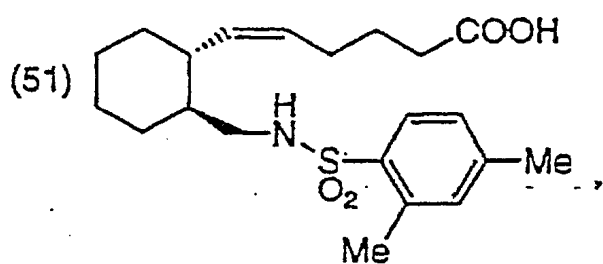


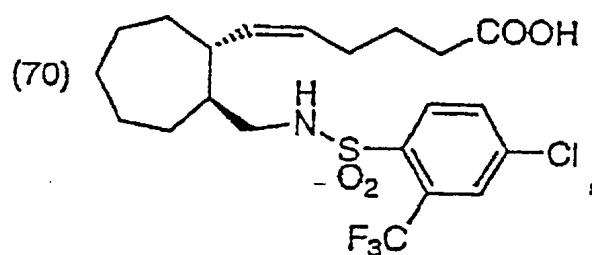
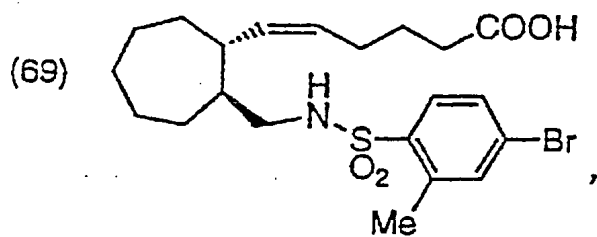
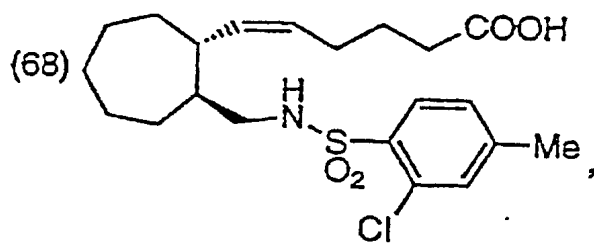
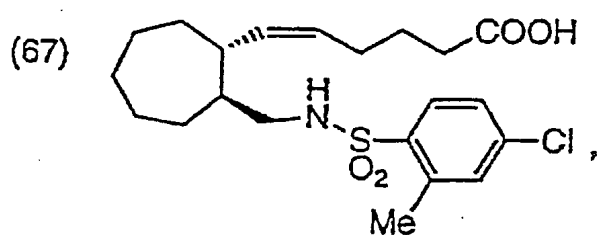
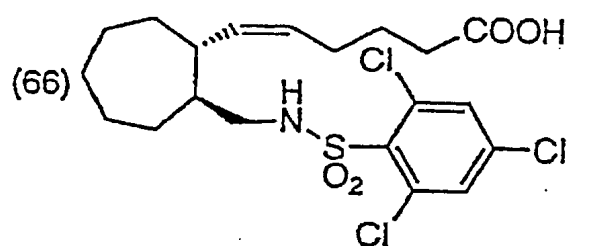
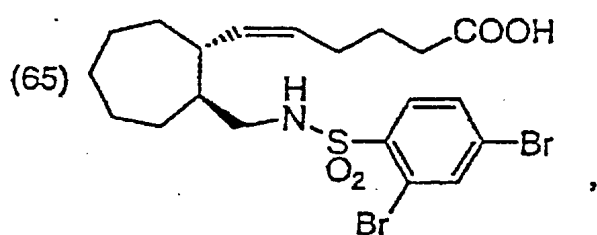
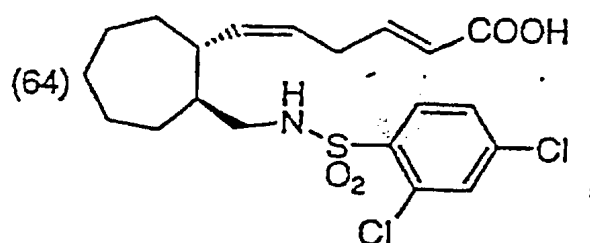
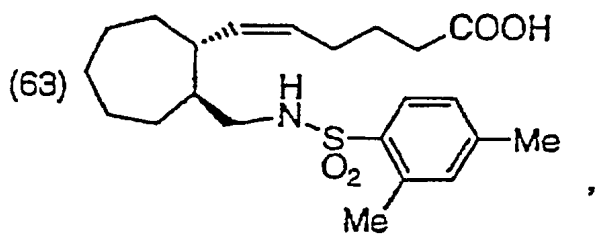
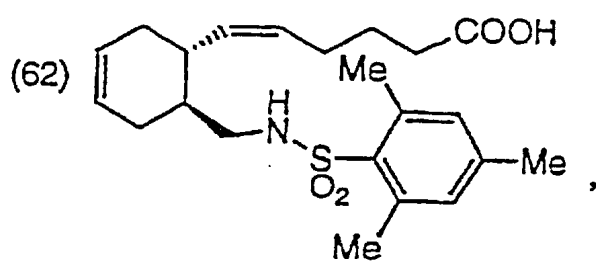
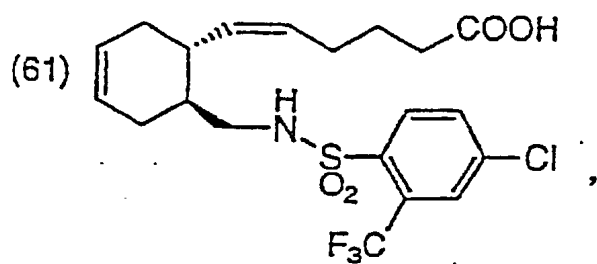


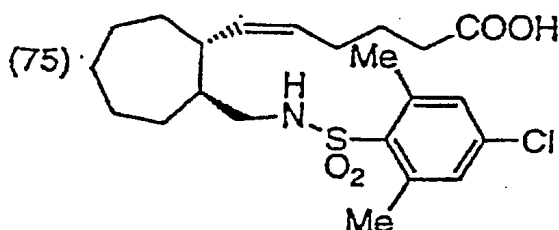
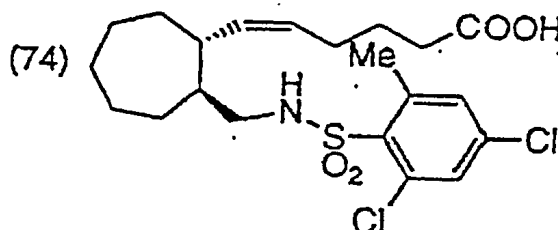
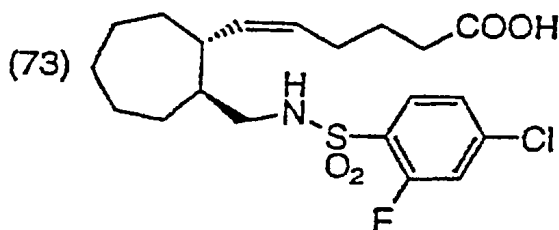
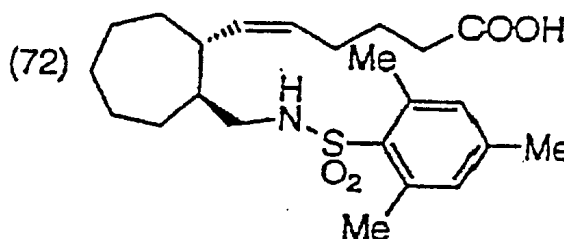
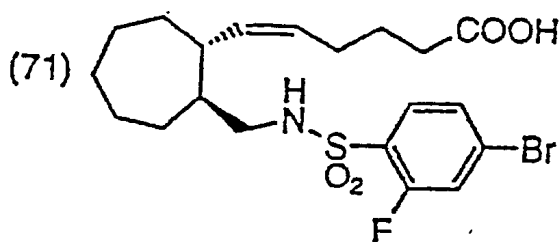












[0024] 6-[3-(2,4-Dichlorophenylsulfonylaminomethyl)bicyclo-[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[3-(2,4-Dimethylphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo-[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[3-(2,4-Dibromphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo-[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[3-(4-Chlor-2-methylphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[3-(4-Brom-2-methylphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[3-(4-Brom-2-fluorphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo-[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[3-(4-Chlor-2-fluorphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[3-(2,4-Dichlorophenylsulfonylaminomethyl)bicyclo-[2.2.2]octan-2-yl]-2E,5Z-hexadiensäure,
 6-[3-(2,4,6-Trichlorophenylsulfonylaminomethyl)bicyclo-[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[3-(2-Chlor-4-methylphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[3-(4-Chlor-2-trifluormethylphenylsulfonylamino-methyl)bicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[3-(2,4,6-Trimethylphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-SZ-hexensäure,
 6-[3-(2,4-Dichlor-6-methylphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[3-(4-Chlor-2,6-dimethylphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[3-(2,4-Dichlorophenylsulfonylaminomethyl)bicyclo-[2.2.2]octan-2-yl]-5E-hexensäure und
 6-[3-(4-Chlor-2-methylphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-5E-hexensäure;
 6-[3-(2,4-Dichlorophenylsulfonylaminomethyl)bicyclo-[2.2.1]heptan-2-yl]-5-hexensäure,
 6-[3-(4-Brom-2-fluorphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo-[2.2.1]heptan-2-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[3-(4-Brom-2-methylphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[3-(4-Chlor-2-fluorphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[3-(4-Chlor-2-methylphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[3-(2,4,6-Trichlorophenylsulfonylaminomethyl)bicyclo-[2.2.1]heptan-2-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[3-(4-Chlor-2,6-dimethylphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-5Z-hexensäure und
 6-[3-(2,4-Dichlor-6-methylphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-5Z-hexensäure;
 6-[6-(2,4-Dichlorophenylsulfonylaminomethyl)bicyclo-[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[6-(2,4,6-Trichlorophenylsulfonylaminomethyl)bicyclo-[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[6-(4-Chlor-2-methylphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo-[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[6-(4-Chlor-2-fluorphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[6-(4-Chlor-2,6-dimethylphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[6-(2,4-Dichlor-6-methylphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[6-(4-Brom-2-methylphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure und
 6-[6-(2,4-Dimethylphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo-[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure;
 6-[6-(2,4-Dichlorophenylsulfonylaminomethyl)bicyclo-[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure,

6-[6-(4-Chlor-2,6-dimethylphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[6-(2,4-Dichlor-6-methylphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[6-(4-Chlor-2-fluorphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[6-(4-Chlor-2-methylphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[6-(2,4,6-Trichlorphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo-[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[6-(4-Brom-2-methylphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure und
 6-[6-(2,4-Dimethylphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo-[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure;
 6-[2-(2,4-Dichlorphenylsulfonylaminomethyl)-cyclohexyl]-5Z-hexensäure,
 6-[2-(4-Brom-2-fluorphenylsulfonylaminomethyl)-cyclohexyl]-5Z-hexensäure,
 6-[2-(4-Brom-2-methylphenylsulfonylaminomethyl)-cyclohexyl]-5Z-hexensäure,
 6-[2-(4-Chlor-2-fluorphenylsulfonylaminomethyl)-cyclohexyl]-5Z-hexensäure,
 6-[2-(2,4,6-Trichlorphenylsulfonylaminomethyl)-cyclohexyl]-5Z-hexensäure,
 6-[2-(4-Chlor-2-methylphenylsulfonylaminomethyl)-cyclohexyl]-5Z-hexensäure,
 6-[2-(4-Chlor-2,6-dimethylphenylsulfonylaminomethyl)-cyclohexyl]-5Z-hexensäure und
 6-[2-(2,4-Dichlor-6-methylphenylsulfonylaminomethyl)-cyclohexyl]-5Z-hexensäure;
 6-[5-(2,4-Dichlorphenylsulfonylaminomethyl)-cyclohexen-4-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[5-(4-Chlor-2-methylphenylsulfonylaminomethyl)-cyclohexen-4-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[5-(4-Chlor-2-fluorphenylsulfonylaminomethyl)-cyclohexen-4-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[5-(4-Brom-2-fluorphenylsulfonylaminomethyl)-cyclohexen-4-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[5-(2,4,6-Trichlorphenylsulfonylaminomethyl)-cyclohexen-4-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[5-(4-Brom-2-methylphenylsulfonylaminomethyl)-cyclohexen-4-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[5-(2,4-Dichlor-6-methylphenylsulfonylaminomethyl)-cyclohexen-4-yl]-5Z-hexensäure
 6-[5-(4-Chlor-2,6-dimethylphenylsulfonylaminomethyl)-cyclohexen-4-yl]-5Z-hexensäure; und
 6-[2-(2,4-Dichlorphenylsulfonylaminomethyl)cycloheptyl]-5Z-hexensäure und Methylester derselben.

Salze

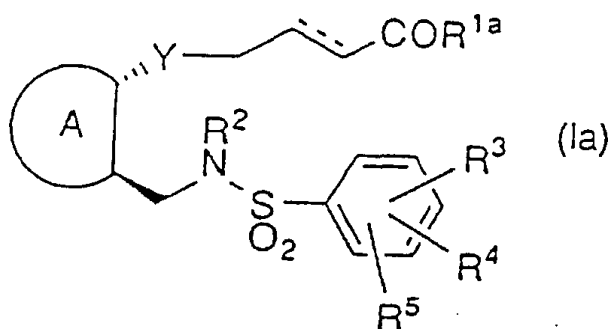
[0025] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung der allgemeinen Formel (I) können nach bekannten Verfahren in die entsprechenden Salze umgewandelt werden. Nicht-toxische und wasserlösliche Salze sind bevorzugt. Geeignete Salze sind beispielsweise die folgenden: Salze von Alkalimetallen (Kalium, Natrium), Salze von Erdalkalimetallen (Calcium, Magnesium), Ammoniumsalze, Salze pharmazeutisch akzeptabler organischer Amine (Tetramethylammonium, Triethylamin, Methylamin, Dimethylamin, Cyclopentylamin, Benzylamin, Phenethylamin, Piperidin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Tris(hydroxymethyl)methylamin, Lysin, Arginin, N-Methyl-D-glucamin).

Cyclodextrinclathrate

[0026] Die Verbindungen der Formel (I) der vorliegenden Erfindung können unter Verwendung von α -, β - oder γ -Cyclodextrin oder eines Gemischs derselben nach dem Verfahren gemäß der Beschreibung in der Schrift des japanischen Patents Kokoku Sho 50-3362, 52-31404 oder 61-52146 in deren Cyclodextrinclathrate umgewandelt werden. Die Umwandlung in deren Cyclodextrinclathrate dient zum Erhöhen der Stabilität und Löslichkeit in Wasser und es ist daher bei der Verwendung als Arzneimittel günstig.

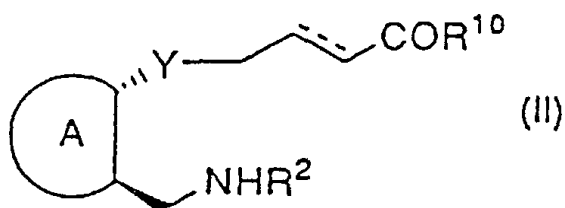
[0027] Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindung Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) können durch die folgenden Verfahren, die in den Beispielen beschriebenen Verfahren oder bekannte Verfahren hergestellt werden.

[0028] (1) Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) kann eine Verbindung, worin R^1 Hydroxy oder C_{1-4} -Alkoxy ist, d.h. eine Verbindung der Formel (Ia)

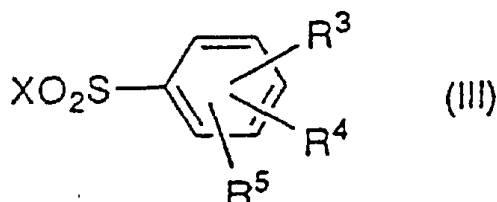


worin R^{1a} Hydroxy oder C_{1-4} -Alkoxy ist und die anderen Symbole wie oben definiert sind, hergestellt werden durch

[0029] (a) die Reaktion einer Verbindung der Formel (II)

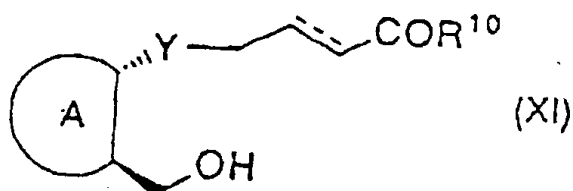


worin R^1 C_{1-4} -Alkoxy ist und die anderen Symbole wie in Anspruch 1 definiert sind, oder eines Salzes derselben mit einer Verbindung der Formel (III)

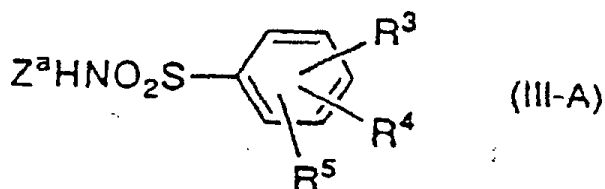


worin X Halogen ist und die anderen Symbole wie in Anspruch 1 definiert sind, unter Bildung einer Amidbindung und optional die anschließende Hydrolyse unter alkalischen Bedingungen oder unter Verwendung eines Enzyms oder

[0030] (b) die Reaktion einer Verbindung der Formel (XI)



worin alle Symbole wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einer Verbindung der Formel (III-A)



worin Z^a C_{1-4} -Alkyl oder eine unter sauren Bedingungen entfernbare Aminoschutzgruppe ist und die anderen Symbole wie in Anspruch 1 definiert sind, und optional die anschließende Entfernung der Aminoschutzgruppe unter sauren Bedingungen und/oder Hydrolyse unter alkalischen Bedingungen oder unter Verwendung eines Enzyms.

[0031] Die Reaktion zur Bildung einer Amidbindung ist bekannt. Beispielsweise kann sie in einem organischen Lösemittel (Methylenchlorid, Tetrahydrofuran (THF), Benzol, Aceton oder Acetonitril) in Gegenwart eines tertiären Amins (Triethylamin, Dimethylaminopyridin oder Pyridin) oder ohne dieses unter Verwendung eines Kondensationsmittels (1-Ethyl-3-[3-(dimethylamino)propyl]carbodiimido(EDC), 1,3-Dicyclohexylcarbodiimido(DCC)) oder ohne dieses bei $-10 \sim 50$ °C durchgeführt werden.

[0032] Die Hydrolyse unter alkalischen Bedingungen ist bekannt. Beispielsweise kann sie in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösemittel (THF, Methanol, Ethanol, Dimethoxyethan oder einem Gemisch derselben) unter Verwendung einer alkalischen Lösung (beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid) bei $0 \sim 50$ °C durchgeführt werden.

[0033] Die Hydrolyse unter Verwendung eines Enzyms ist bekannt. Beispielsweise kann sie in einem Gemisch aus einem mit Wasser mischbaren organischen Lösemittel (Ethanol, Dimethylsulfoxid oder ein Gemisch derselben) und Wasser in Gegenwart oder Abwesenheit eines Puffermittels, unter Verwendung von Esterase (Esterase, Lipase) bei $0 \sim 50$ °C durchgeführt werden.

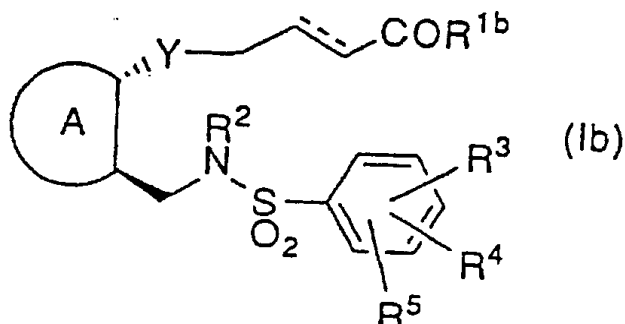
[0034] Die Reaktion einer Alkoholverbindung der Formel (XI) mit einer Aminverbindung der Formel (III-A) kann nach einem bekannten Verfahren durchgeführt werden. Beispielsweise kann sie in einem organischen Lösemittel (beispielsweise Aceton, THF, Methylenchlorid) in Gegenwart von Triphenylphosphin und Diethylazodicarboxylat bei $0 \sim 50$ °C durchgeführt werden.

[0035] Das Entfernen einer Aminoschutzgruppe unter sauren Bedingungen ist bekannt. Beispielsweise kann

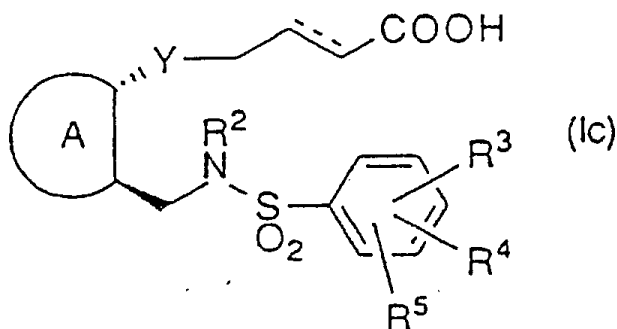
es in einem Lösemittel (Methylenchlorid, Dioxan, Ethylacetat, Essigsäure, Wasser oder ein Gemisch derselben und dgl.) unter Verwendung einer organischen Säure (beispielsweise Trifluoressigsäure) oder einer anorganischen Säure (beispielsweise HCl, HBr) bei 0–120°C durchgeführt werden.

[0036] Als Aminoschutzgruppe, die unter sauren Bedingungen entfernt werden kann, ist beispielsweise tert-Butoxycarbonyl umfasst.

[0037] (2) Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) kann eine Verbindung, worin R^1 NR^6R^7 ist (worin jeder der Reste R^6 oder R^7 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl ist), d. h. eine Verbindung der Formel (Ib)



worin R^1 NR^6R^7 ist (worin jeder der Reste R^6 oder R^7 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl ist) und die anderen Symbole wie oben definiert sind, durch Reaktion einer Verbindung der Formel (I), worin R^1 Hydroxy ist, d. h. einer Verbindung der Formel (Ic)



worin alle Symbole wie oben definiert sind, mit einer Verbindung der Formel (IV)



worin alle Symbole wie oben definiert sind, unter Bildung einer Amidbindung hergestellt werden.

[0038] Die Reaktion unter Bildung einer Amidbindung kann durch das oben beschriebene Verfahren hergestellt werden.

[0039] Die Verbindungen der Formel (II) und (XI) können nach dem Verfahren gemäß der Beschreibung in der Schrift der japanischen Patentanmeldung Kokai Hei 6-279395 (europäische Patentveröffentlichung Nr. 608 847), der japanischen Patentanmeldung Kokai Hei 2-180862 (europäische Patentveröffentlichung Nr. 312 906), japanischen Patentanmeldung Kokai Sho 63-139161 (europäische Patentveröffentlichung Nr. 226 346) oder dem folgenden Reaktionsschemata (A) bis (E) hergestellt werden.

[0040] Die Symbole in den Reaktionsschemata (A) bis (E) sind wie im vorhergehenden oder im folgenden definiert:

Z^1 : eine Silylgruppe enthaltende Hydroxyschutzgruppe,

Ph: Phenyl,

LiHMDS: Lithiumhexamethyldisilazido,

$(PhSe)_2$: Diphenyldiselenid,

TBAF: Tetrabutylammoniumfluorid,

$LiAlH_4$: Lithiumaluminiumhydrid,

TsCl: Tosylchlorid,

aq.KOH: wässrige Kaliumhydroxidlösung,

Ph_3P : Triphenylphosphin,

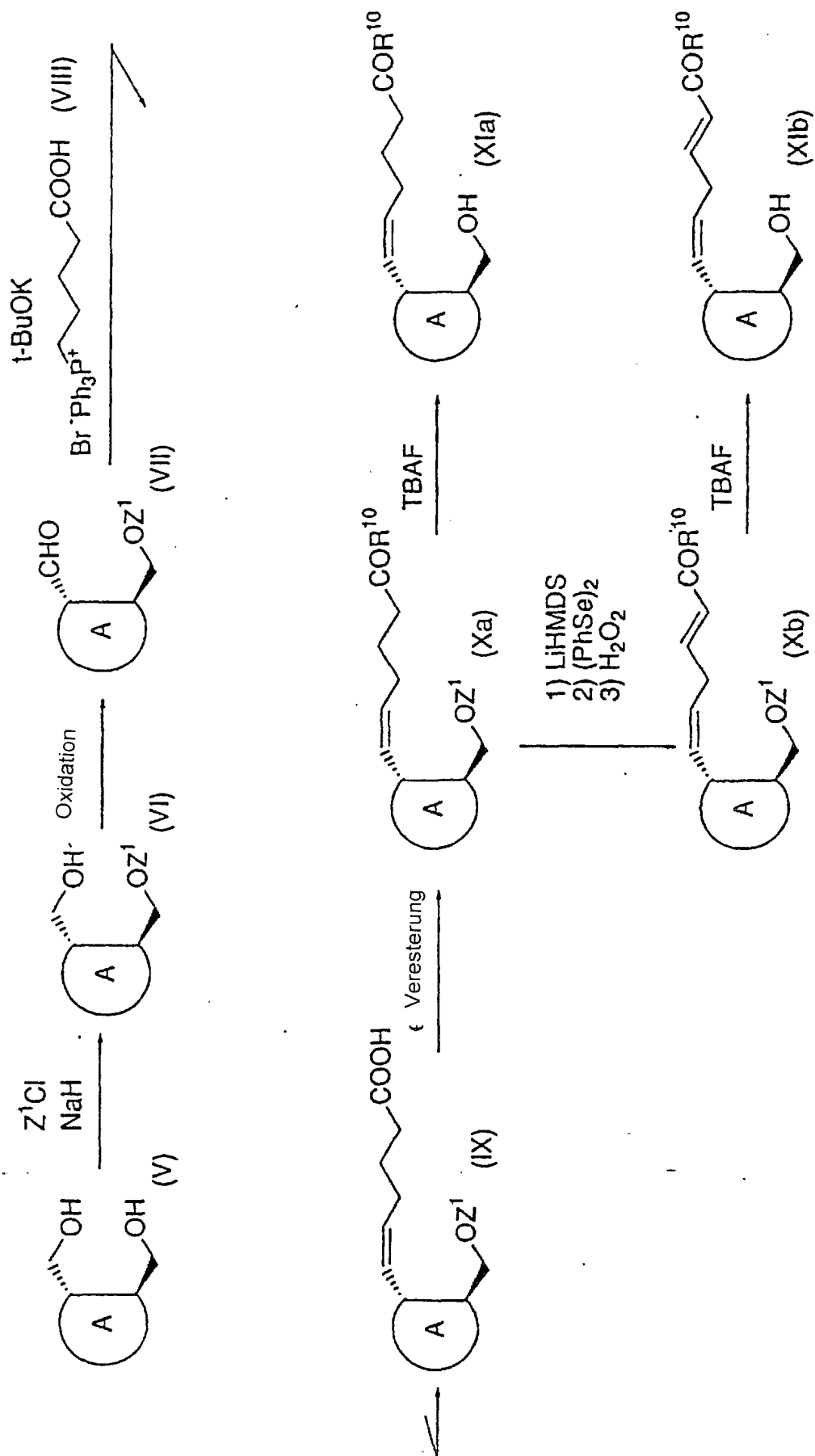
DEAD: Diethylazodicarboxylat,

X_1 : Halogen,

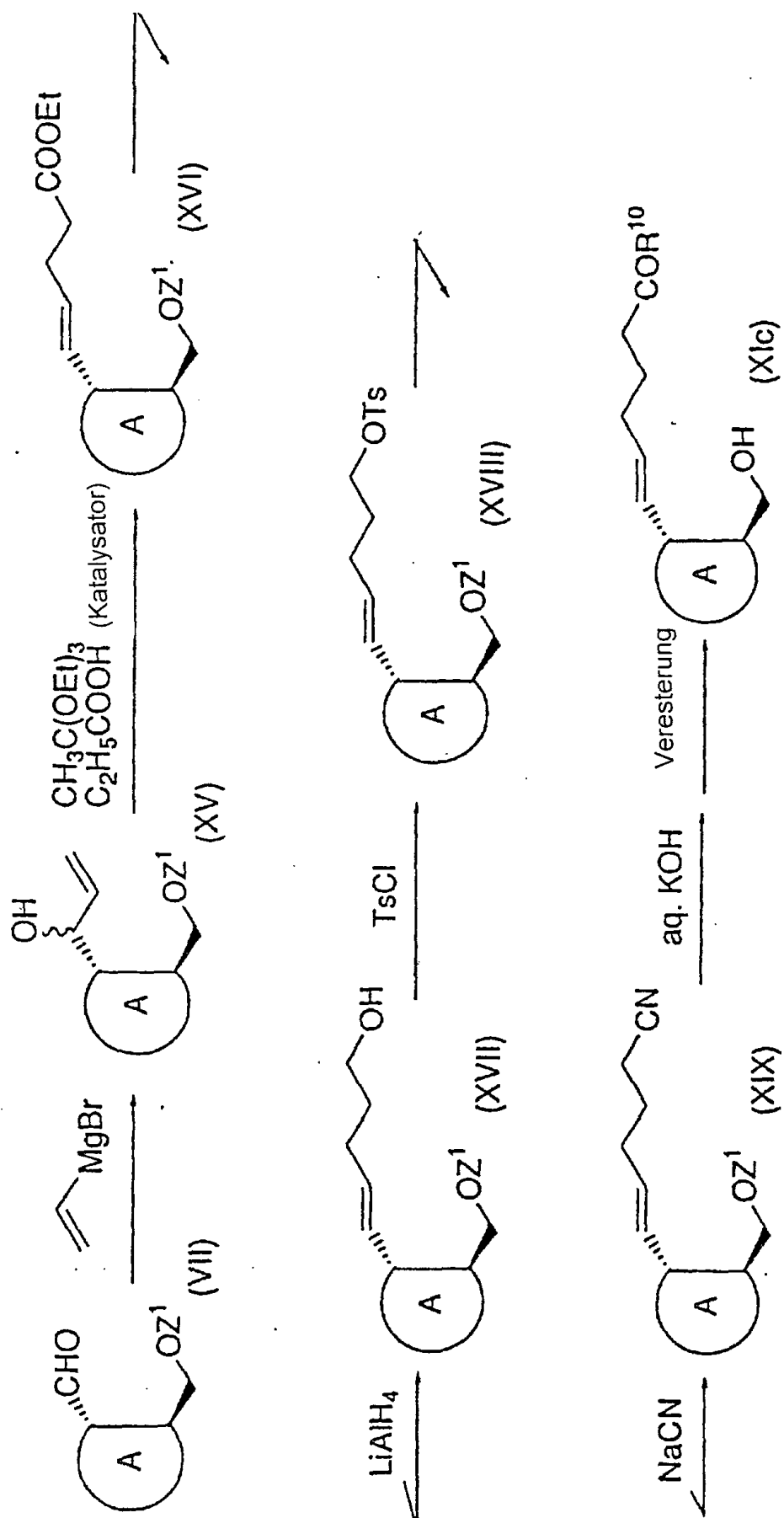
R^{20} : C_{1-4} -Alkyl,

Z²: unter sauren Bedingungen entfernbare Aminoschutzgruppe.

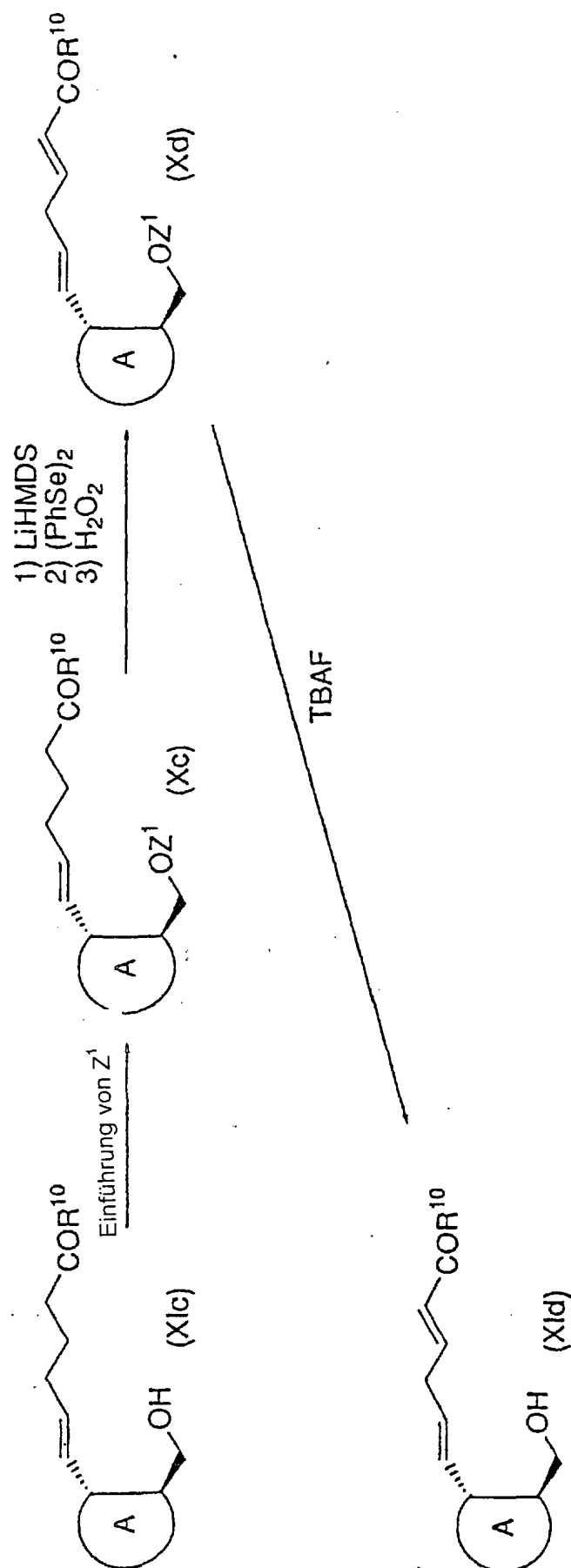
Reaktionsschema (A)



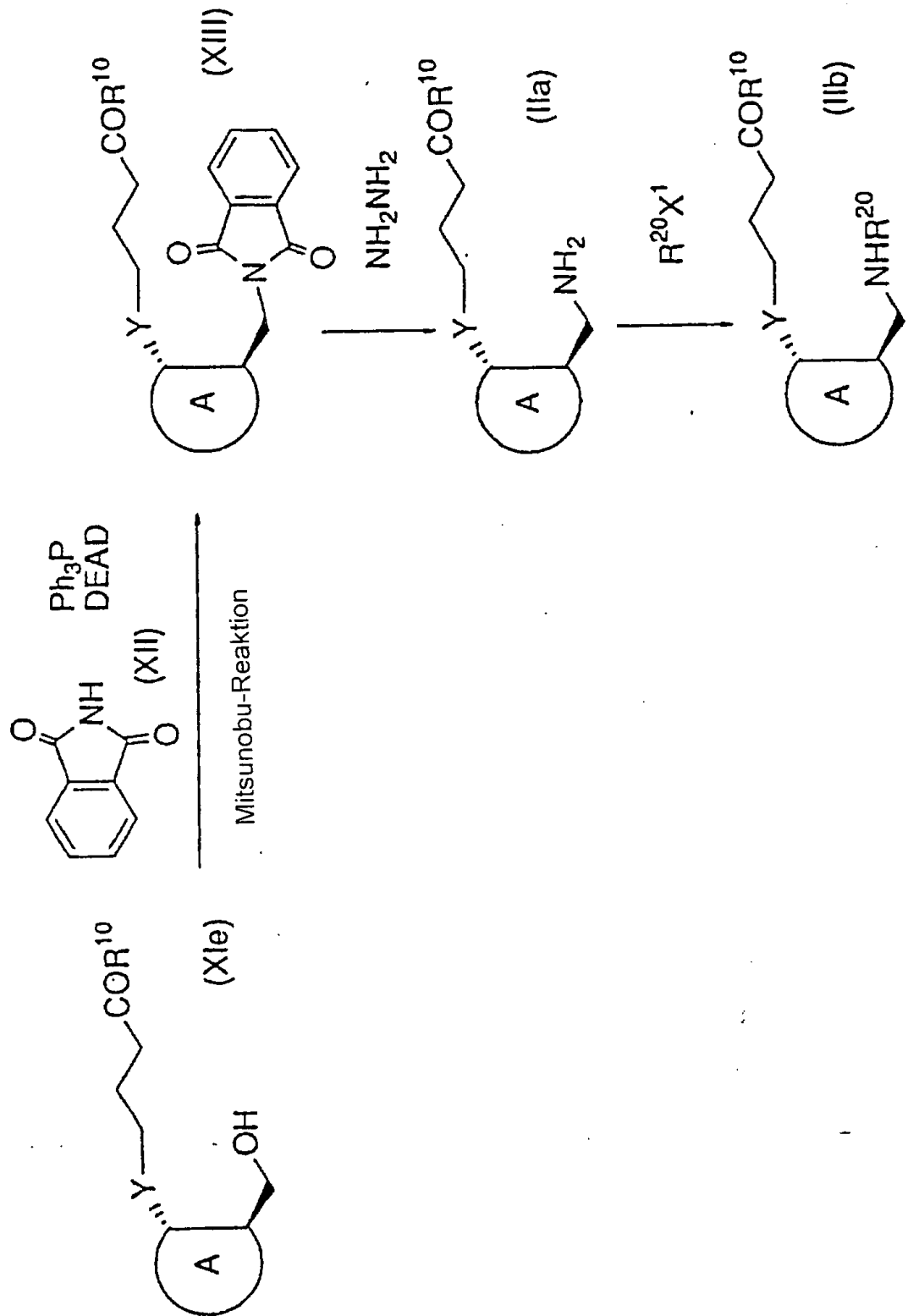
Reaktionsschema (B)



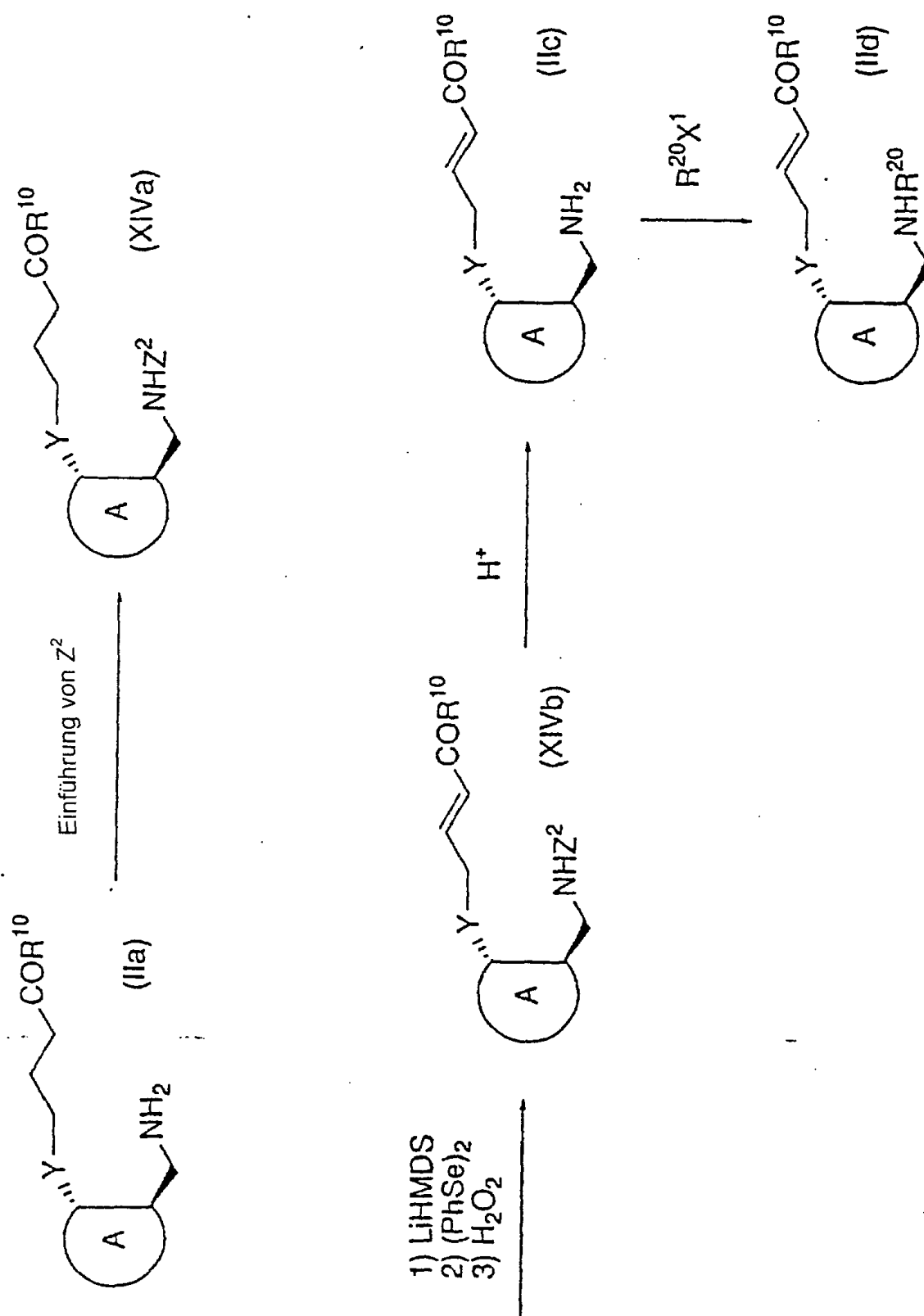
Reaktionsschema (C)



Reaktionsschema (D)



Reaktionsschema (E)



Ausgangsmaterialien und Reagenzien

[0041] Die Ausgangsmaterialien und Reagenzien in der vorliegenden Erfindung sind als solche bekannt oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden. Die Verbindungen der Formel (V), (VIII), (IV) sind als solche bekannt oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden. Von den Verbindungen der Formel (III) ist beispielsweise 2,4-Dichlorbenzolsulfonylchlorid im Handel erhältlich. Die Verbindungen der Formel (III-A) können durch Reaktion der Verbindungen der Formel (III) mit Ammoniak und anschließendes Einführen einer Alkylgruppe oder einer unter sauren Bedingungen entfernbaren Aminoschutzgruppe (Z^a) hergestellt werden.

[0042] In jeder Reaktion in der vorliegenden Beschreibung können die erhaltenen Produkte durch herkömmliche Verfahren gereinigt werden. Beispielsweise kann eine Reinigung durch Destillieren bei atmosphärischem oder vermindertem Druck, durch Hochleistungsflüssigchromatographie, durch Dünnschichtchromatographie oder durch Säulenchromatographie unter Verwendung von Silicagel oder Magnesiumsilicat, durch Waschen oder durch Umkristallisieren durchgeführt werden. Eine Reinigung kann nach jeder Reaktion oder nach einer Reihe von Reaktionen durchgeführt werden.

[0043] Pharmakologische Aktivität der Verbindungen der vorliegenden Erfindung

[0044] Die Verbindungen der Formel (I) der vorliegenden Erfindung können stark an den EP1-Rezeptor, der ein Subtyp des Prostaglandin-E2-Rezeptors ist, binden und sie zeigen antagonistische Aktivität. Wie im vorhergehenden genannt, ist bekannt, dass der Ep1-Rezeptor das Auslösen von Schmerz, Fieber oder Diurese betrifft. Die Verbindungen der Formel (I) der vorliegenden Erfindung, nicht-toxische Salze derselben und Cyclodextrinclathrate derselben, die antagonistisch auf diesen Rezeptor wirken, sind daher als Analgetika, als Antipyretika oder als Mittel zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Pollakisurie verwendbar. Ferner binden die Verbindungen der vorliegenden Erfindung kaum an die anderen Subtypen des PGE₂-Rezeptors. Daher wird angenommen, dass sie die anderen verschiedenen Aktivitäten von PGE₂ nicht betreffen, und es wird erwartet, dass sie Mittel mit geringen Nebenwirkungen ergeben.

[0045] Beispielsweise wurde in Standardlabortests bestätigt, dass sie derartige Aktivitäten entsprechend einem Test unter Verwendung von Expressionszellen des Prostanoidrezeptorsubtyps zeigten.

(i) Bindungstest unter Verwendung von Expressionszellen des Prostanoidrezeptorsubtyps

[0046] Die Herstellung einer Membranfraktion wurde gemäß dem Verfahren von Sugimoto et al (3. Biol. Chem. 367, 6463–6466 (1992)) unter Verwendung von Expressions-CHO-Zellen des Prostanoidrezeptorsubtyps (Maus-EP1 und -EP3) durchgeführt.

[0047] Das Standardtestgemisch, das Membranfraktion (0,5 mg/ml), einem Endvolumen von 200 µl enthielt, wurde 1 h bei Raumtemperatur inkubiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 3 ml eiskaltem Puffer beendet. Das Gemisch wurde rasch durch ein Glasfilter (GF/B) filtriert. Die mit dem Filter verbundene Radioaktivität wurde durch Flüssigszintillationszählung ermittelt.

[0048] K_d- und B_{max}-Werte wurden aus Scatchard-Auftragungen bestimmt (Ann. N. Y. Acad. Sci., 51, 660 (1949)). Die nicht-spezifische Bindung wurde als die Bindung in Gegenwart eines Überschusses (2,5 µM) von nicht-markiertem PGE₂ berechnet. In dem Experiment zur Konkurrenz der spezifischen ³H-PGE₂-Bindung durch die Verbindung der vorliegenden Erfindung wurden ³H-PGE₂ (2,5 nM) und die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zugegeben. Der folgende Puffer wurde bei allen Reaktionen verwendet.

[0049] Puffer: Kaliumphosphat (pH-Wert 6,0, 10 mM), EDTA (1 mM), MgCl₂ (10 mM), NaCl (0,1 M).

[0050] Die Dissoziationskonstante K_i (µM) jeder Verbindung wurde durch die folgende Gleichung berechnet.

$$K_i = IC_{50} / (1 + ([C]/K_d))$$

[0051] Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1: Dissoziationskonstante von Verbindungen der vorliegenden Erfindung gegenüber Rezeptorsubtyp (K_i, µM)

Beispiel Nr.	EP1	EP2
2	0,0005	0,12
2(c)	0,0018	0,20
2(d)	0,0014	0,085
2(g)	0,0034	0,95
2(k)	0,0024	1,4
2(n)	0,0051	1,9
3(a)	0,0031	0,018
3(e)	0,0084	0,11
3(f)	0,0011	0,041
4(b)	0,017	0,052
4(c)	0,039	0,18
4(f)	0,0057	0,012
5(a)	0,012	0,28
5(d)	0,023	1,2
5(e)	0,0072	0,20
6(a)	0,0039	0,37
6(e)	0,0042	1,1
7(d)	0,0039	1,4
7(f)	0,0072	1,5

[0052] Außerdem wurde das gleiche Experiment unter Verwendung der Verbindungen (jede Struktur ist im folgenden angegeben), die konkret als PGE₂-Rezeptorantagonisten oder -agonisten in der europäischen Patentveröffentlichung Nr. 608 847, die der japanischen Patentanmeldung Kokai Hei 6-279395 entspricht, (im folgenden als Stand der Technik (1) angegeben) beschrieben sind, durchgeführt. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 2 angegeben.

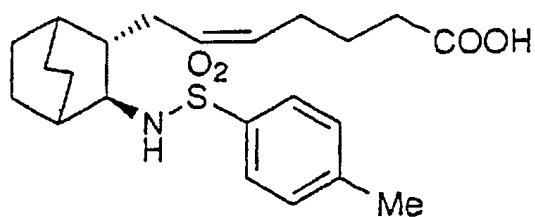
[0053] Als Referenz sind entsprechende Versuchsdaten für die Verbindungen, die konkret als TXA₂-Antagonisten in der europäischen Patentveröffentlichung Nr. 312 906, die der japanischen Patentanmeldung Kokai Hei 2-180862 entspricht, (die im folgenden als Stand der Technik (2) bezeichnet ist) beschrieben sind, ebenfalls in Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 2: Dissoziationskonstante der Verbindungen von Stand der Technik (1) und (2) gegenüber Rezeptorsubtyp (K_i, µM)

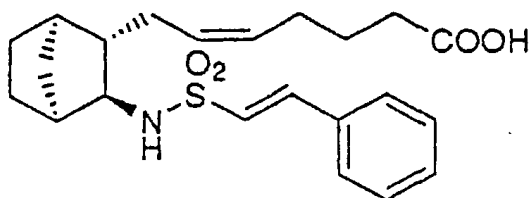
Beispielnr. oder -rang in Tabelle 1 von Stand der Technik (1)	EP1	EP3
Beispiel 5(d)	1,3	0,17
Beispiel 6-17	>10	0,0027
Beispiel 6-19	2,3	0,013
31. Verbindung in Tabelle 1	0,069	0,095
Beispielnr. von Stand der Technik (2)	EP1	EP3
Beispiel 1(p)	0,46	0,29
Beispiel 1(aa)	3,6	0,48
Beispiel 1(bb)	0,19	0,14

[0054] Die Struktur der Verbindungen, die konkret in den entsprechenden Beispielen oder Tabelle 1 des Standes der Technik (1) (europäische Patentveröffentlichung Nr. 680 847) beschrieben sind, in der obigen Tabelle 2 ist folgende:

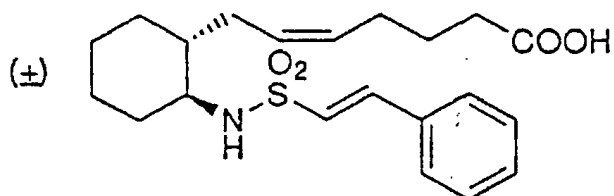
Beispiel 5(d)



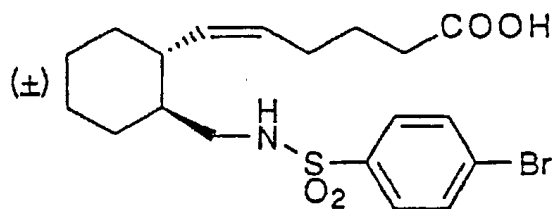
Beispiel 6-17:



Beispiel 6-19:

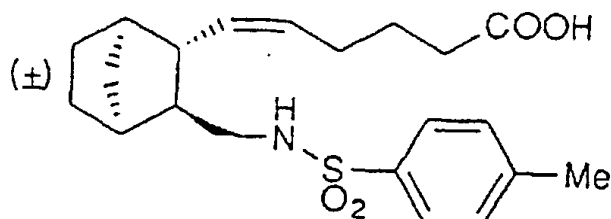


31. Verbindung in Tabelle 1:

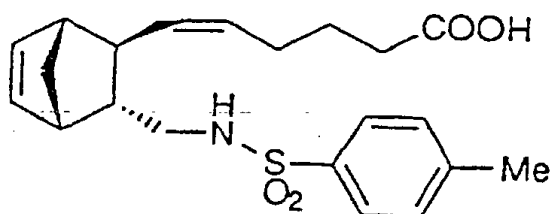


[0055] Die Struktur der Verbindungen, die konkret in den entsprechenden Beispielen des Standes der Technik (2) (europäische Patentveröffentlichung Nr. 312 906) beschrieben sind, in der obigen Tabelle 2 ist folgende:

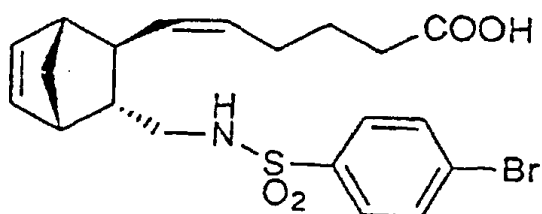
Beispiel 1(p):



Beispiel 1(aa):



Beispiel 1(bb):



[0056] Die Daten der Tabellen 1 und 2 zeigen, dass die Verbindungen der vorliegenden Erfindung der Formel (I) im Vergleich mit den Verbindungen der europäischen Patentveröffentlichung Nr. 608 847, die der japanischen Patentanmeldung Kokai Hei 6-279395 entspricht, (Stand der Technik (1)) in Bezug auf die Festigkeit und die Selektivität der Bindung am EP1-Rezeptor höhere Wirksamkeit besitzen.

Toxizität

[0057] Die Toxizität der Verbindungen der vorliegenden Erfindung ist sehr niedrig und daher wird bestätigt, dass diese Verbindungen zur Verwendung als Arzneimittel sicher sind.

Anwendung als Arzneimittel

[0058] Für den oben beschriebenen Zweck können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung der Formel (I), nicht-toxische Salze derselben oder Cyclodextrinclathrate derselben normalerweise systemisch oder partiell, üblicherweise durch orale oder parenterale Verabreichung verabreicht werden.

[0059] Die zu verabreichenden Dosen bestimmen sich in Abhängigkeit vom Alter, Körpergewicht, Symptom, der gewünschten therapeutischen Wirkung, dem Verabreichungsweg und der Behandlungsdauer. Beim erwachsenen Menschen betragen die Dosen pro Person pro Dosis im allgemeinen 1 mg bis 100 mg bei oraler Verabreichung bis zu mehrere Male pro Tag und 0,1 mg bis 10 mg bei parenteraler Verabreichung (vorzugsweise in die Vene) bis zu mehrere Male pro Tag oder kontinuierlicher Verabreichung während 1 bis 24 h pro Tag in die Vene.

[0060] Wie im vorhergehenden angegeben hängen die zu verwendenden Dosen von verschiedenen Bedingungen ab. Daher bestehen Fälle, bei denen geringere oder größere Dosen als die oben angegebenen Bereiche verwendet werden können.

[0061] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können in der Form von beispielsweise festen Zusammensetzungen, flüssigen Zusammensetzungen oder anderen Zusammensetzungen zur oralen Verabreichung oder als Injektionen, Einreibungen oder Suppositorien zur parenteralen Verabreichung verabreicht werden.

[0062] Feste Zusammensetzungen zur oralen Verabreichung umfassen Tabletten, Pillen, Kapseln, dispergierbare Pulver und Granulate.

[0063] Kapseln umfassen harte Kapseln und weiche Kapseln.

[0064] Bei derartigen festen Zusammensetzungen werden eine oder mehrere der aktiven Verbindungen mit

mindestens einem inerten Verdünnungsmittel, beispielsweise Lactose, Mannitol, Mannit, Glucose, Hydroxypropylcellulose, mikrokristalline Cellulose, Stärke, Polyvinylpyrrolidon, Magnesiummetasilicataluminat, gemischt. Derartige Zusammensetzungen können weitere, von einem inerten Verdünnungsmittel verschiedene Substanzen, beispielsweise Gleitmittel, beispielsweise Magnesiumstearat, den Zerfall fördernde Mittel, beispielsweise Cellulosecalciumglykolat, Lösungshilfsstoffe, beispielsweise Glutaminsäure, Asparaginsäure, enthalten. Tabletten oder Pillen können je nach Wunsch mit gastrischen oder enterischen Filmen, wie Zucker, Gelatine, Hydroxypropylcellulose oder Hydroxypropylcellulosephthalat und dgl. überzogen werden oder mit zwei oder mehreren Filmen überzogen werden. Und ferner umfassen die Zusammensetzungen auch Kapseln aus absorbierbaren Materialien, wie Gelatine.

[0065] Flüssige Zusammensetzungen zur oralen Verabreichung umfassen pharmazeutisch akzeptable Emulsionen, Lösungen, Sirupe und Elixiere. Bei derartigen flüssigen Zusammensetzungen sind eine oder mehrere der aktiven Verbindungen in dem inerten Verdünnungsmittel oder den inerten Verdünnungsmitteln, die üblicherweise einschlägig verwendet werden (beispielsweise gereinigtes Wasser, Ethanol) enthalten. Neben inerten Verdünnungsmitteln können derartige Zusammensetzungen auch Hilfsstoffe, wie Feuchthaltemittel, Suspensionsmittel, Süßungsmittel, Aromatisierungsmittel, Duftstoffe, Konservierungsmittel, umfassen.

[0066] Andere Zusammensetzungen zur oralen Verabreichung umfassen Sprayzusammensetzungen, die nach bekannten Verfahren hergestellt werden können, und die eine oder mehrere der aktiven Verbindungen umfassen. Sprayzusammensetzungen können von inerten Verdünnungsmitteln verschiedene weitere Substanzen umfassen: beispielsweise Stabilisierungsmittel, wie Natriumhydrogensulfat, Stabilisierungsmittel, die Isotonizität verleihen, isotonische Puffer, wie Natriumchlorid, Natriumcitrat, Citronensäure. Zur Herstellung derartiger Sprayzusammensetzungen kann beispielsweise das im US-Patent Nr. 2 868 691 oder 3 005 355 beschriebenen Verfahren verwendet werden.

[0067] Injektionen zur parenteralen Verabreichung der vorliegenden Erfindung umfassen sterile wässrige oder nicht-wässrige Lösungen, Suspensionen und Emulsionen. Wässrige Lösungen oder Suspensionen umfassen destilliertes Wasser zu Injektionszwecken und eine physiologische Salzlösung. Nicht-wässrige Lösungen oder Suspensionen umfassen Propylenglykol, Polyethylenglykol, Pflanzenöl, wie Olivenöl, Alkohol, wie Ethanol, POLYSORBATE80®. Derartige Zusammensetzungen können weitere Verdünnungsmittel umfassen: beispielsweise Konservierungsmittel, Feuchthaltemittel, Emulgatoren, Dispergiermittel, Stabilisierungsmittel, Hilfsstoffe, wie Lösungshilfsstoffe (beispielsweise Glutaminsäure, Asparaginsäure). Sie können beispielsweise durch Filtration durch ein Bakterienrückhaltefilter, durch Einarbeiten von Sterilisierungsmitteln in die Zusammensetzungen oder durch Bestrahlen sterilisiert werden. Sie können auch in der Form steriler fester Zusammensetzungen hergestellt werden, die dann in sterilem Wasser oder anderen sterilen Verdünnungsmitteln zu Injektionszwecken unmittelbar vor der Verwendung gelöst werden können.

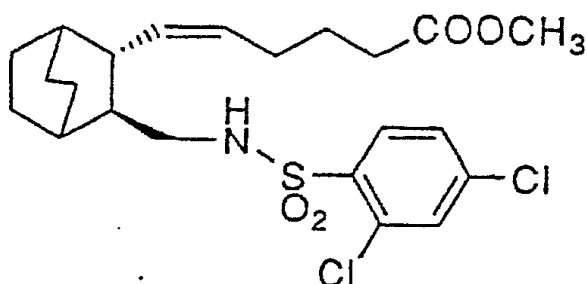
[0068] Andere Zusammensetzungen zur parenteralen Verabreichung umfassen Flüssigkeiten zur äußeren Anwendung und endemische Einreibungen, Salben, Suppositorien zur rektalen Verabreichung und Zäpfchen zur vaginalen Verabreichung, die eine oder mehrere der aktiven Verbindungen umfassen und nach bekannten Verfahren hergestellt werden können.

Referenzbeispiele und Beispiele

[0069] Die folgenden Referenzbeispiele und Beispiele sollen die vorliegende Erfindung erläutern, jedoch nicht beschränken. Die Lösemittel in Klammern zeigen die Entwicklungs- oder Elutionslösemittel, und die verwendeten Lösemittelverhältnisse bei chromatographischen Trennung sind auf das Volumen bezogen.

Beispiel 1

6-[(2S,3S)-3-(2,4-Dichlorphenylsulfonylaminoethyl)bicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäuremethylester



[0070] Zu einer Lösung von 6-[(2S,3S)-3-Aminomethylbicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäuremethylester (1,70 g) in Methylenchlorid (30 ml) wurde Triethylamin (2,6 ml) gegeben. Eine Lösung von 2,4-Dichlorbenzolsulfonylchlorid (2,04 g) in Methylenchlorid (10 ml) wurde tropfenweise zugegeben. Die Lösung wurde 1 h bei 0°C gerührt. Nach der Beendigung der Reaktion wurde die Lösung durch die Zugabe von 1N HCl gequenchet.

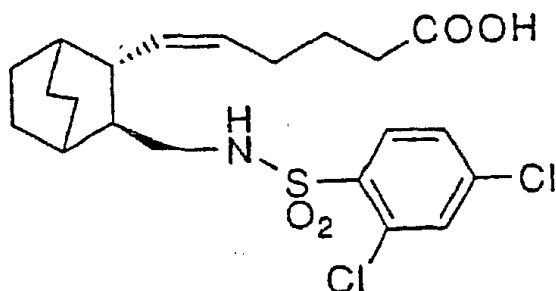
und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde nacheinander mit Wasser und einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei die rohe Verbindung erhalten wurde. Diese rohe Verbindung wurde mit Säulenchromatographie (Ethylacetat-Hexan) gereinigt, wobei die Titelverbindung (1,842 g) mit den folgenden physikalischen Daten als farbloses viskoses Öl erhalten wurde.

DC: Rf 0,55 (AcOEt : Hexan = 1 : 2);

NMR (CDCl₃): δ 8,03 (1H, d, J = 8 Hz), 7,55 (1H, d, J = 2 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,2 Hz), 5,50–5,22 (2H, m), 5,00 (1H, t, J = 5 Hz), 3,67 (3H, s), 2,97–2,72 (2H, m), 2,30 (2H, t, J = 7 Hz), 2,12–1,87 (3H, m), 1,80–1,20 (13H, m).

Beispiel 2

6-[(2S,3S)-3-(2,4-Dichlorphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäure



[0071] Die in Beispiel 1 hergestellte Verbindung wurde in Methanol (10 ml) und Dimethoxyethan (20 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wurde eine wässrige 2N Natriumhydroxidlösung (5 ml) bei Raumtemperatur gegeben. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Beendigung der Reaktion wurde 2N HCl bei Raumtemperatur zu der Reaktionslösung gegeben. Die Lösung wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde nacheinander mit Wasser und einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei die rohe Verbindung erhalten wurde. Diese rohe Verbindung wurde mit Säulenchromatographie (Methanol/Methylenchlorid) gereinigt, wobei die Titelverbindung (1,44 g) mit den folgenden physikalischen Daten erhalten wurde.

DC: Rf 0,26 (Hexan : AcOEt = 2 : 3);

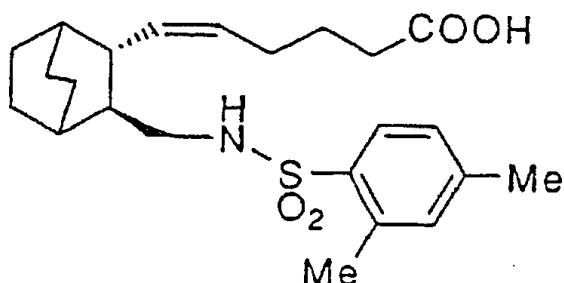
NMR (CDCl₃): δ 8,02 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,54 (1H, d, J = 2 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,5 und 2 Hz), 5,50–5,24 (2H, m), 5,07 (1H, t, J = 6 Hz), 2,84 (2H, m), 2,35 (2H, t, J = 7 Hz), 2,18–1,92 (3H, m), 1,79–1,21 (13H, m).

Beispiel 2(a)–2(n)

[0072] Gemäß dem Verfahren der Beispiele 1 und 2 wurden die Titelverbindungen mit den folgenden physikalischen Daten erhalten.

Beispiel 2(a)

6-[(2S,3S)-3-(2,4-Dimethylphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäure

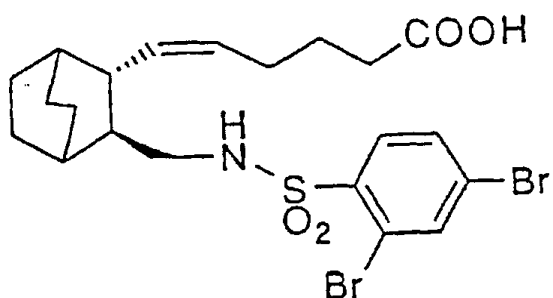


[0073] DC: Rf 0,09 (Hexan : AcOEt = 1 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 7,83 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,1 (2H, m), 5,5–5,3 (2H, m), 4,66 (1H, t, J = 6 Hz), 3,0–2,7 (2H, m), 2,58 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,36 (2H, t), 2,2–1,9 (m), 1,8–1,2 (m).

Beispiel 2(b)

6-[(2S,3S)-3-(2,4-Dibromphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäure

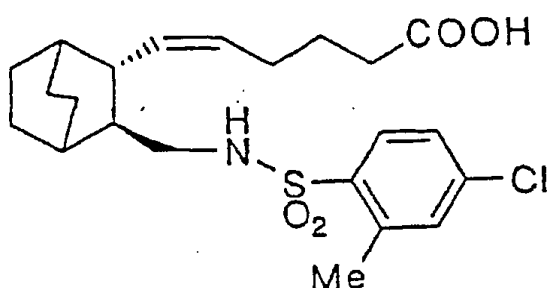


[0074] DC: Rf 0,41 (AcOEt);

NMR (CDCl₃): δ 7,99 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,90 (1H, d, J = 2 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 8,5 und 2 Hz), 5,51–5,23 (2H, m), 5,16 (1H, t, J = 6 Hz), 2,95–2,67 (2H, m), 2,35 (2H, t, J = 7 Hz), 2,15–1,90 (3H, m), 1,78–1,20 (13H, m).

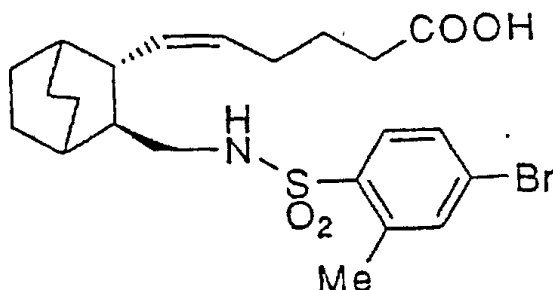
Beispiel 2(c)

6-[(2S,3S)-3-(4-Chlor-2-methylphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäure

[0075] DC: Rf 0,51 (CHCl₃ : MeOH : AcOH = 100 : 5 : 1);NMR (CDCl₃): δ 7,88 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,26–7,31 (2H, m), 5,25–5,51 (2H, m), 4,80 (1H, t, J = 5,8 Hz); 2,86 (2H, m), 2,59 (3H, s), 2,36 (2H, t, J = 7,4 Hz), 1,92–2,18 (3H, m), 1,20–1,82 (13 H, m).

Beispiel 2(d)

6-[(2S,3S)-3-(4-Brom-2-methylphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäure

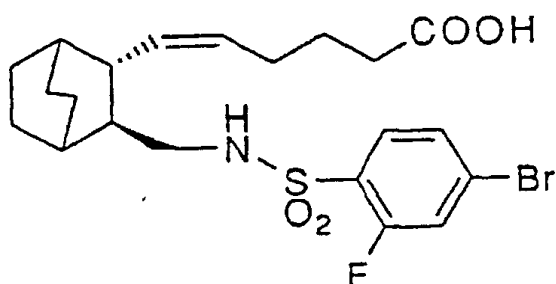


[0076] DC: Rf 0,53 (AcOEt : Hexan : AcOH = 5 : 14 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 7,81 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,48 (1H, s), 7,46 (1H, d, J = 9,0 Hz), 5,55–5,25 (2H, m), 4,80 (1H, t, J = 6,0 Hz), 3,00–2,70 (2H, m), 2,59 (3H, s), 2,36 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,20–1,90 (3H, m), 1,72 (2H, q, J = 7,0 Hz), 1,80–1,10 (11H, m).

Beispiel 2(e)

6-[(2S,3S)-3-(4-Brom-2-fluorphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäure

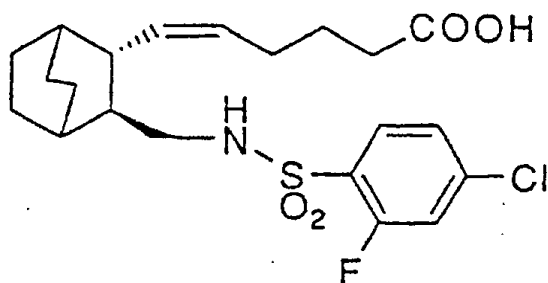


[0077] DC: Rf 0,42 (AcOEt);

NMR (CDCl₃): δ 7,76 (1H, m), 7,48–7,35 (2H, m), 5,52–5,25 (2H, m), 4,91 (1H, d, J = 6 Hz), 2,92 (2H, m), 2,36 (2H, t, J = 7 Hz), 2,16–1,93 (3H, m), 1,82–1,20 (13H, m).

Beispiel 2(f)

6-[(2S,3S)-3-(4-Chlor-2-fluorphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäure

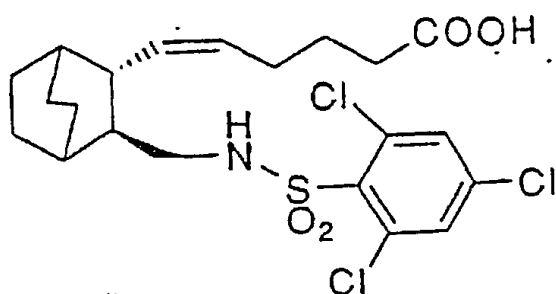


[0078] DC: Rf 0,41 (AcOEt);

NMR (CDCl₃): δ 7,84 (1H, m), 7,34–7,20 (2H, m), 5,53–5,24 (2H, m), 4,91 (1H, d, J = 6 Hz), 2,92 (2H, m), 2,36 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,17–1,93 (3H, m), 1,81–1,20 (13H, m).

Beispiel 2(g)

6-[(2S,3S)-3-(2,4,6-Trichlorphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäure

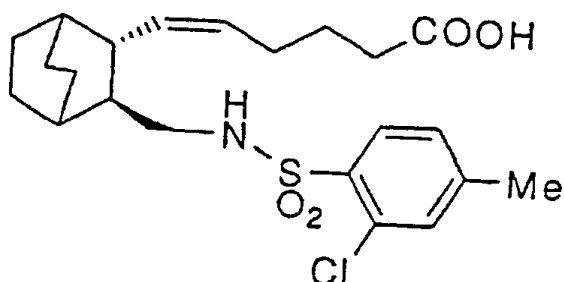


[0079] DC: Rf 0,53 (AcOEt : Hexan : AcOH = 5 : 14 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 7,49 (2H, s), 5,55–5,25 (3H, m), 3,10–2,80 (2H, m), 2,36 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,20–1,95 (3H, m), 1,80–1,20 (13H, m).

Beispiel 2(h)

6-[(2S,3S)-3-(2-Chlor-4-methylphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäure

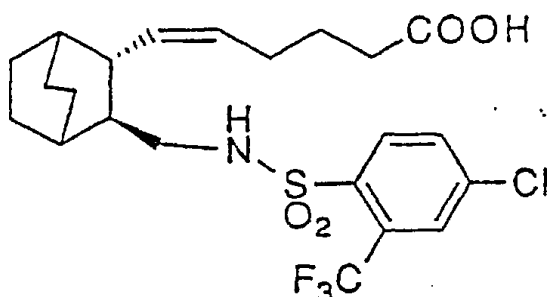


[0080] DC: Rf 0,45 (AcOEt : Hexan : AcOH = 5 : 14 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 7,96 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,34 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 8,0 und 1,0 Hz), 5,50–5,22 (2H, m), 5,01 (1H, t, J = 6,0 Hz), 2,95–2,67 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,34 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,15–1,90 (3H, m), 1,80–1,60 (2H, q, J = 7,5 Hz), 1,80–1,20 (11H, m).

Beispiel 2(i)

6-[(2S,3S)-3-(4-Chlor-2-trifluorphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäure

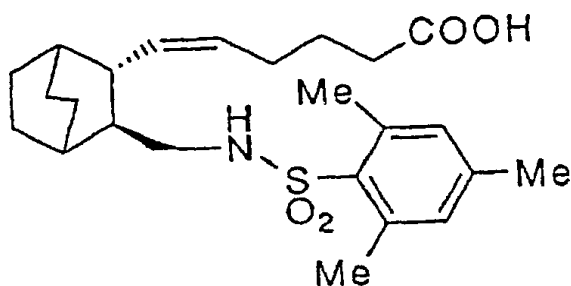


[0081] DC: Rf 0,24 (Hexan : AcOEt = 1 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 8,08 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 8,6 und 2 Hz), 5,4–5,2 (2H, m), 4,75 (1H, t, J = 5,4 Hz), 2,9–2,7 (2H, m), 2,28 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,1–1,9 (3H, m), 1,7–1,2 (13 H, m).

Beispiel 2(j)

6-[(2S,3S)-3-(2,4,6-Trimethylphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäure

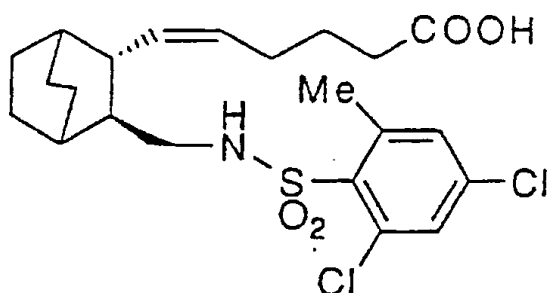


[0082] DC: Rf 0,51 (AcOEt : Hexan : AcOH = 5 : 14 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 6,95 (2H, s), 5,52–5,17 (2H, m), 4,64 (1H, t, J = 6,0 Hz), 2,98–2,65 (2H, m), 2,62 (6H, s), 2,35 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,30 (3H, s), 2,17–1,90 (3H, m), 1,70 (2H, q, J = 7,0 Hz), 1,80–1,20 (11H, m).

Beispiel 2(k)

6-[(2S,3S)-3-(2,4-Dichlor-6-methylphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäure

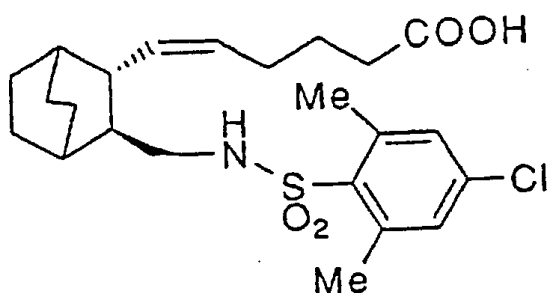


[0083] DC: Rf 0,45 (AcOEt);

NMR (CDCl₃): δ 7,40 (1H, d, J = 2 Hz); 7,24 (1H, d, J = 2 Hz), 5,50–5,24 (3H, m), 2,99–2,73 (2H, m), 2,69 (3H, s), 2,34 (2H, t, J = 7 Hz), 2,16–1,90 (3H, m), 1,77–1,23 (13H, m).

Beispiel 2(l)

6-[(2S,3S)-3-(4-Chlor-2,6-dimethylphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäure

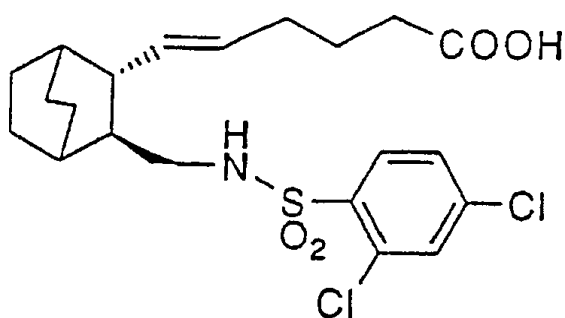


[0084] DC: Rf 0,47 (AcOEt);

NMR (CDCl₃): δ 7,15 (2H, s), 5,51–5,23 (2H, m), 4,74 (1H, t, J = 6 Hz), 2,98–2,70 (2H, m), 2,63 (6H, s), 2,35 (2H, t, J = 7 Hz), 2,16–1,90 (3H, m), 1,80–1,22 (13H, m).

Beispiel 2(m)

6-[(2S,3S)-3-(2,4-Dichlorphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-5E-hexensäure

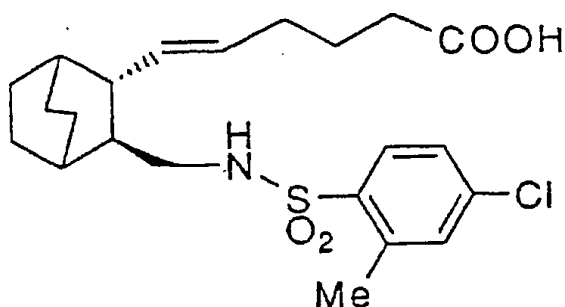


[0085] DC: Rf 0,24 (AcOEt : Hexan = 3 : 2);

NMR (CDCl₃): δ 8,03 (1H, d, J = 8 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8 Hz), 5,53–5,27 (3H, m), 3,00–2,83 (1H, m), 2,83–2,67 (1H, m), 2,50–2,20 (2H, m), 2,17–2,00 (2H, m), 1,83–1,20 (14H, m).

Beispiel 2(n)

6-[(2S,3S)-3-(4-Chlor-2-methylphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-5E-hexensäure



[0086] DC : Rf 0,37 (AcOEt : Hexan = 3 : 2);

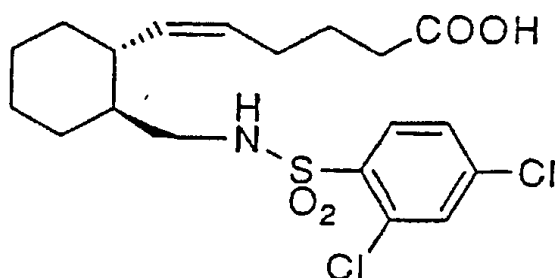
NMR (CDCl₃): δ 7,89 (1H, d, J = 8 Hz), 7,33 (1H, s), 7,30 (1H, d, J = 8 Hz), 5,58–5,30 (3H, m), 3,06–2,86 (1H, m), 2,80–2,58 (1H, m), 2,62 (3H, s), 2,51–2,00 (4H, m), 1,90–1,20 (14H, m).

Beispiel 3(a)–3(h)

[0087] Gemäß dem Verfahren der Beispiele 1 und 2 wurden die Titelverbindungen mit den folgenden physikalischen Daten erhalten.

Beispiel 3(a)

6-[(1R,2S)-2-(2,4-Dichlorphenylsulfonylaminomethyl)cyclohexyl]-5Z-hexensäure

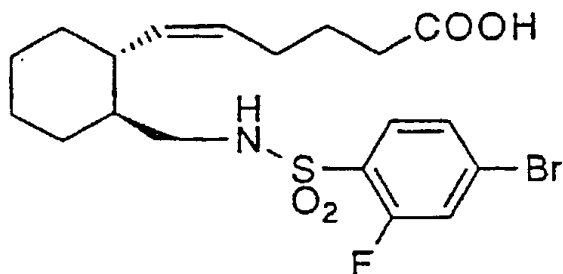


[0088] DC: Rf 0,44 (AcOEt : Hexan : AcOH = 5 : 14 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 8,00 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,53 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,5 und 2,0 Hz), 5,34 (1H, dt, J = 11,0 Hz), 5,15 (1H, t, J = 11,0 Hz), 5,10 (1H, t, J = 6,0 Hz); 2,92 (1H, ddd, J = 13,0, 6,0, 4,5 Hz), 2,64 (1H, dt, J = 13,0, 7,0 Hz), 2,33 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,15–1,85 (3H, m), 1,85–1,40 (6H, m), 1,40–0,80 (5H, m).

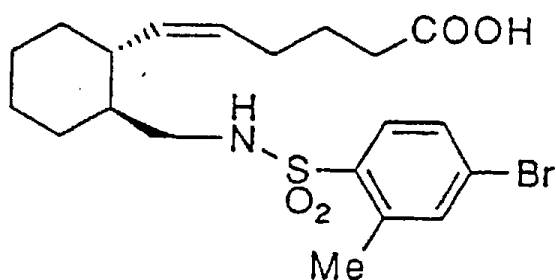
Beispiel 3(b)

6-[(1R,2S)-2-(4-Brom-2-fluorphenylsulfonylaminomethyl)cyclohexyl]-5Z-hexensäure

[0089] DC: Rf 0,5 (MeOH : CHCl₃ = 1 : 5);NMR (CDCl₃): δ 7,75 (1H, t, J = 8 Hz), 7,47–7,33 (2H, m), 5,43–5,10 (2H, m), 4,93 (1H, t, J = 6 Hz), 3,05–2,90 (1H, m), 2,82–2,60 (1H, m), 2,36 (2H, t, J = 7 Hz), 2,16–1,86 (3H, m), 1,86–0,80 (11H, m).

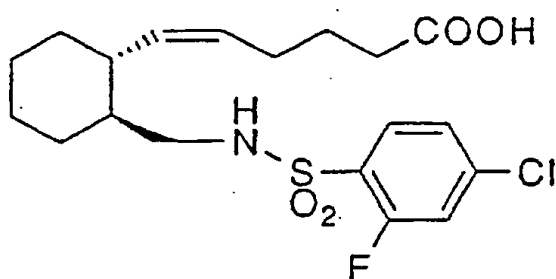
Beispiel 3(c)

6-[(1R,2S)-2-(4-Brom-2-methylphenylsulfonylaminomethyl)cyclohexyl]-5Z-hexensäure

[0090] DC: Rf 0,58 (MeOH : CHCl₃ = 1 : 5);NMR (CDCl₃): δ 7,78 (1H, d, J = 8 Hz), 7,47 (1H, s), 7,45 (1H, d, J = 8 Hz), 5,43–5,05 (2H, m), 4,75 (1H, m), 3,00–2,80 (1H, m), 2,80–2,46 (1H, m), 2,60 (3H, s), 2,34 (2H, t, J = 7 Hz), 2,17–1,80 (3H, m), 1,80–0,80 (10H, m).

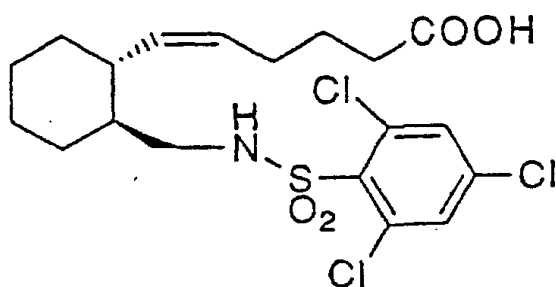
Beispiel 3(d)

6-[(1R,2S)-2-(4-Chlor-2-fluorphenylsulfonylaminomethyl)cyclohexyl]-5Z-hexensäure

[0091] DC: Rf 0,54 (MeOH : CHCl₃ = 1 : 5);NMR (CDCl₃): δ 7,81 (1H, t, J = 8 Hz), 7,33–7,18 (2H, m), 5,44–5,05 (2H, m), 4,93 (1H, t, J = 7 Hz), 3,08–2,90 (1H, m), 2,84–2,63 (1H, m), 2,33 (2H, t, J = 7 Hz), 2,20–1,87 (4H, m), 1,87–0,80 (10H, m).

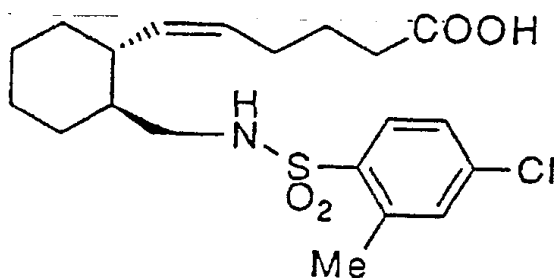
Beispiel 3(e)

6-[(1R,2S)-2-(2,4,6-Trichlorphenylsulfonylaminomethyl)cyclohexyl]-5Z-hexensäure

[0092] DC: Rf 0,59 (MeOH : CHCl₃ = 1 : 5);NMR (CDCl₃): δ 7,48 (1H, s), 5,47–5,10 (3H, m), 3,10–2,93 (1H, m), 2,87–2,60 (1H, m), 2,34 (2H, t, J = 7 Hz), 2,17–1,88 (3H, m), 1,88–0,80 (11H, m).

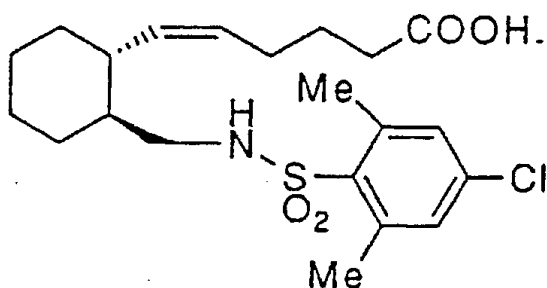
Beispiel 3(f)

6-[(1R,2S)-2-(4-Chlor-2-methylphenylsulfonylaminomethyl)cyclohexyl]-5Z-hexensäure

[0093] DC: Rf 0,56 (MeOH : CHCl₃ = 1 : 5);NMR (CDCl₃): δ 7,88 (1H, d, J = 8 Hz), 7,32 (1H, s), 7,35-7,24 (1H, m), 5,47-5,10 (2H, m), 4,74 (1H, m), 3,06-2,83 (1H, m), 2,80-2,50 (1H, m), 2,63 (3H, s), 2,35 (2H, t, J = 7 Hz), 2,15-0,80 (14H, m).

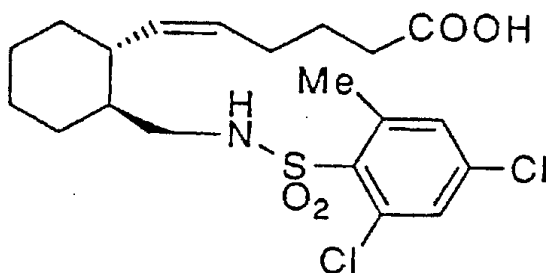
Beispiel 3(g)

6-[(1R,2S)-2-(4-Chlor-2,6-dimethylphenylsulfonylaminomethyl)cyclohexyl]-5Z-hexensäure

[0094] DC: Rf 0,25 (MeOH : CHCl₃ = 1 : 10);NMR (CDCl₃): δ 7,15 (2H, s), 5,43-5,22 (1H, m), 5,22-5,05 (1H, m), 4,74 (1H, m), 3,00-2,80 (1H, m), 2,77-2,45 (1H, m), 2,63 (6H, s), 2,33 (2H, t, J = 7 Hz), 2,20-1,83 (3H, m), 1,83-1,33 (7H, m), 1,33-0,80 (4H, m).

Beispiel 3(h)

6-[(1R,2S)-2-(2,4-Dichlor-6-methylphenylsulfonylaminomethyl)cyclohexyl]-5Z-hexensäure

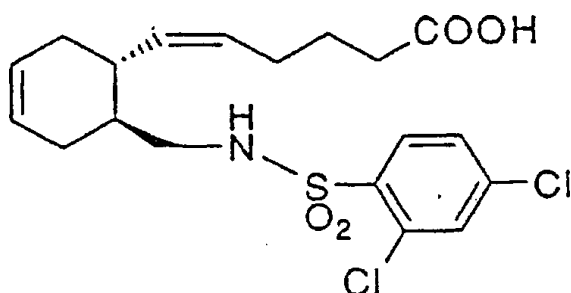
[0095] DC: Rf 0,28 (MeOH : CHCl₃ = 1 : 10);NMR (CDCl₃): δ 7,40 (1H, d, J = 2 Hz), 7,23 (1H, d, J = 2 Hz), 5,47-5,25 (2H, m), 5,15 (1H, t, J = 10 Hz), 3,00-2,83 (1H, m), 2,80-2,50 (1H, m), 2,68 (3H, s), 2,33 (2H, t, J = 7 Hz), 2,20-1,87 (3H, m), 1,87-1,35 (7H, m), 1,35-0,80 (4H, m).

Beispiel 4(a)–4(h)

[0096] Gemäß dem Verfahren der Beispiele 1 und 2 wurden die Titelverbindungen mit den folgenden physikalischen Daten erhalten.

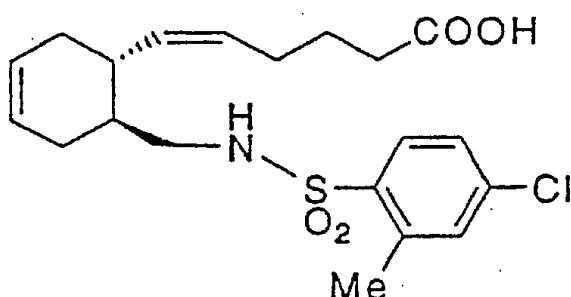
Beispiel 4(a)

6-[(4R,5S)-5-(2,4-Dichlorphenylsulfonylaminomethyl)cyclohexen-4-yl]-5Z-hexensäure

[0097] DC: Rf 0,63 (CHCl₃ : MeOH : AcOH = 100 : 5 : 1);NMR (CDCl₃): δ 8,01 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,54 (1H, d, J = 2 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 2,0,8,4 Hz), 5,63 (2H, m), 5,22–5,48 (2H, m), 5,18 (1H, t, J = 6,6 Hz), 2,91 (1H, m), 2,73 (1H, m), 2,29–2,50 (3H, m), 1,92–2,29 (4H, m), 1,56–1,92 (5H, m).

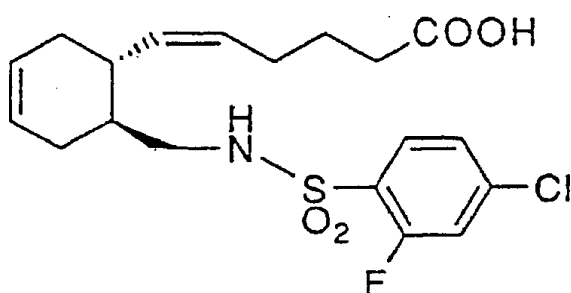
Beispiel 4(b)

6-[(4R,5S)-5-(4-Chlor-2-methylphenylsulfonylaminomethyl)cyclohexen-4-yl]-5Z-hexensäure

[0098] DC: Rf 0,61 (CHCl₃ : MeOH : AcOH = 100 : 5 : 1);NMR (CDCl₃): δ 7,87 (1H, m), 7,29 (2H, m), 5,61 (2H, m), 5,23–5,47 (2H, m), 4,90 (1H, t, J = 6,4 Hz), 2,99 (1H, m), 2,74 (1H, m), 2,61 (3H, s), 2,26–2,52 (3H, m), 1,92–2,26 (4H, m), 1,56–1,92 (5H, m).

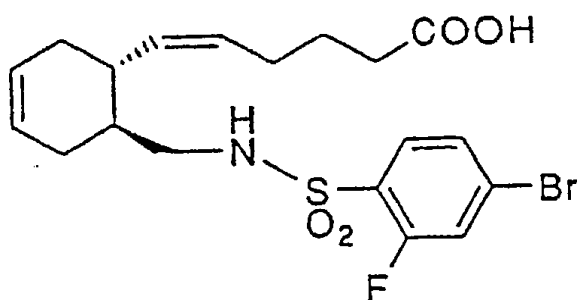
Beispiel 4(c)

6-[(4R,5S)-5-(4-Chlor-2-fluorphenylsulfonylaminomethyl)cyclohexen-4-yl]-5Z-hexensäure

[0099] DC: Rf 0,55 (CHCl₃ : MeOH : AcOH = 100 : 5 : 1);NMR (CDCl₃): δ 7,82 (1H, dd, J = 8,2, 9,2 Hz), 7,26 (2H, m), 5,63 (2H, m), 5,22–5,47 (2H, m), 5,03 (1H, t, J = 6,6 Hz), 3,05 (1H, m), 2,81 (1H, m), 2,29–2,50 (3H, m), 1,94–2,29 (4H, m), 1,56–1,94 (5H, m).

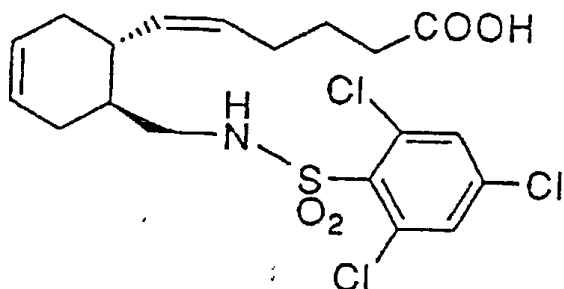
Beispiel 4(d)

6-[(4R,5S)-5-(4-Brom-2-fluorphenylsulfonylaminomethyl)cyclohexen-4-yl]-5Z-hexensäure

[0100] DC: Rf 0,63 (CHCl₃ : MeOH : AcOH = 100 : 5 : 1);NMR (CDCl₃): δ 7,75 (1H, dd, J = 8,2, 8,8 Hz), 7,42 (2H, m), 5,63 (2H, m), 5,222–5,47 (2H, m), 5,04 (1H, t, J = 6,2 Hz), 3,05 (1H, m), 2,81 (1H, m), 2,29–2,50 (3H, m), 1,92–2,29 (4H, m), 1,58–1,92 (5H, m).

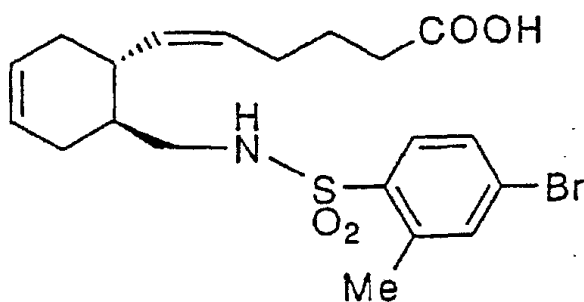
Beispiel 4(e)

6-[(4R,5S)-5-(2,4,6-Trichlorphenylsulfonylaminomethyl)cyclohexen-4-yl]-5Z-hexensäure

[0101] DC: Rf 0,49 (CHCl₃ : MeOH : AcOH = 100 : 5 : 1); NMR (CDCl₃): δ 7,49 (2H, s), 5,64 (2H, m), 5,25–5,50 (3H, m), 3,09 (1H, m), 2,84 (1H, m), 2,28–2,48 (3H, m), 1,93–2,28 (4H, m), 1,60–1,93 (5H, m).

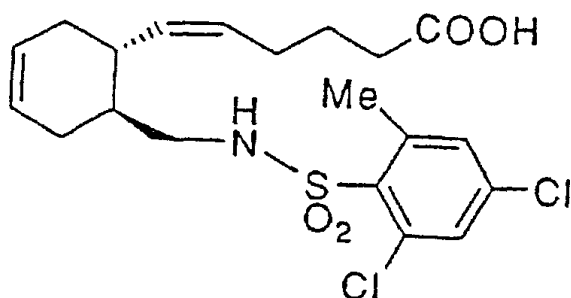
Beispiel 4 (f)

6-[(4R,5S)-5-(4-Brom-2-methylphenylsulfonylaminomethyl)cyclohexen-4-yl]-5Z-hexensäure

[0102] DC: Rf 0,52 (CHCl₃ : MeOH : AcOH = 100 : 5 : 1);NMR (CDCl₃): δ 7,79 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,45 (2H, m), 5,61 (2H, m), 5,24–5,47 (2H, m), 4,90 (1H, t, J = 6,4 Hz), 2,94 (1H, m), 2,74 (1H, m), 2,60 (3H, s), 2,26–2,48 (3H, m), 1,90–2,26 (4H, m), 1,54–1,90 (5H, m).

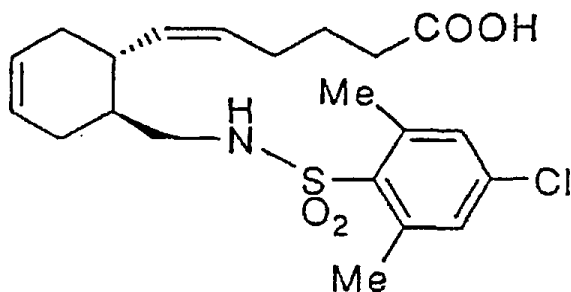
Beispiel 4(g)

6-[(4R,5S)-5-(2,4-Dichlor-6-methylphenylsulfonylaminomethyl)cyclohexen-4-yl]-5Z-hexensäure

[0103] DC: Rf 0,51 (CHCl₃ : MeOH : AcOH = 100 : 5 : 1);NMR (CDCl₃): δ 7,41 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,23 (1H, d, J = 2,2 Hz), 5,64 (2H, m), 5,22–5,47 (3H, m), 2,98 (1H, m), 2,73 (1H, m), 2,68 (3H, s), 2,28–2,50 (3H, m), 1,92–2,28 (4H, m), 1,56–1,92 (5H, m).

Beispiel 4(h)

6-[(4R,5S)-5-(4-Chlor-2,6-dimethylphenylsulfonylaminomethyl)cyclohexen-4-yl]-5Z-hexensäure

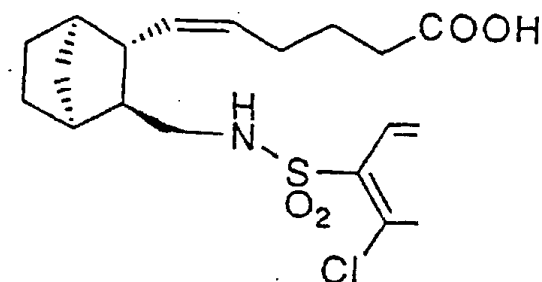
[0104] DC: Rf 0,47 (CHCl₃ : MeOH : AcOH = 100 : 5 : 1);NMR (CDCl₃): δ 7,15 (2H, s), 5,61 (2H, m), 5,22–5,47 (2H, m), 4,86 (1H, t, J = 7,0 Hz), 2,97 (1H, m), 2,71 (1H, m), 2,64 (6H, s), 2,27–2,46 (3H, m), 1,90–2,24 (4H, m), 1,57–1,90 (5H, m).

Beispiel 5(a)–5(h)

[0105] Gemäß dem Verfahren der Beispiele 1 und 2 wurden die Titelverbindungen mit den folgenden physikalischen Daten erhalten.

Beispiel 5(a)

6-[(1R,2S,3S,4S)-3-(2,4-Dichlorphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-5Z-hexensäure

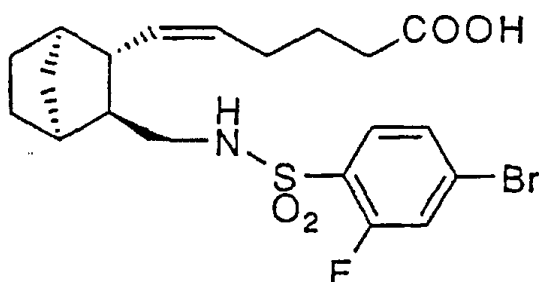


[0106] DC: Rf 0,21 (Hexan : AcOEt = 2 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 8,03 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,54 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 2,0 und 8,5 Hz), 5,26–5,17 (2H, m), 4,95 (1H, t, J = 6 Hz), 3,07–2,72 (2H, m), 2,38–2,31 (2H, m), 2,19–2,02 (3H, m), 1,90–1,88 (1H, m), 1,77–1,23 (10H, m).

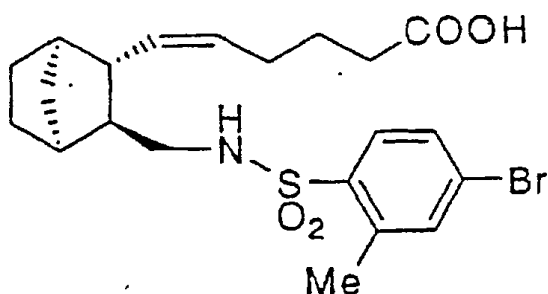
Beispiel 5(b)

6-[(1R,2S,3S,4S)-3-(4-Brom-2-fluorphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-S2-hexensäure

[0107] DC : Rf 0,49 (CHCl₃ : MeOH : H₂O = 9 : 1 : 0,1);NMR (CDCl₃): δ 7,81–7,73 (1H, m), 7,47–7,38 (2H, m), 5,33–5,14 (2H, m), 4,86 (1H, t-ähnlich), 3,12–2,83 (2H, m), 2,34 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,19–1,10 (14H, m).

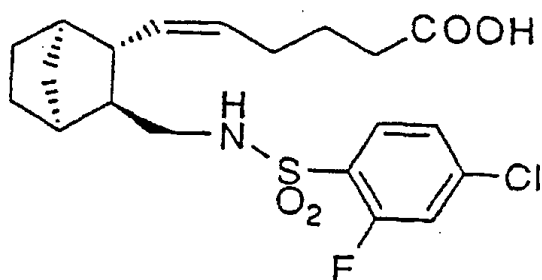
Beispiel 5(c)

6-[(1R,2S,3S,4S)-3-(4-Brom-2-methylphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-5Z-hexensäure

[0108] DC : Rf 0,47 (CHCl₃ : MeOH : H₂O = 9 : 1 : 0,1);NMR (CDCl₃): δ 7,83 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,48–7,43 (2H, m), 5,34–5,14 (2H, m), 4,72 (1H, t-ähnlich), 3,07–2,75 (2H, m), 2,60 (3H, s), 2,34 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,15–1,09 (14H, m).

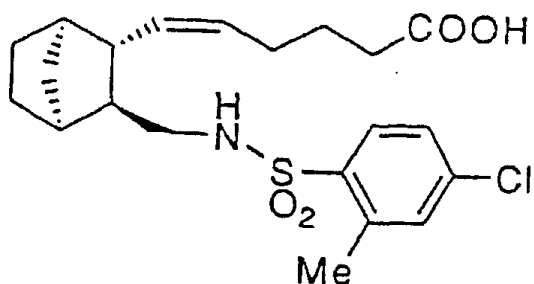
Beispiel 5(d)

6-[(1R,2S,3S,4S)-3-(4-Chlor-2-fluorphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-5Z-hexensäure

[0109] DC: Rf 0,45 (CHCl₃ : MeOH : H₂O = 9 : 1 : 0,1);NMR (CDCl₃): δ 7,89–7,81 (1H, m), 7,31–7,22 (2H, m), 5,33–5,14 (2H, m), 4,84 (1H, t-ähnlich), 3,12–2,83 (2H, m), 2,34 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,19–1,09 (14 H, m).

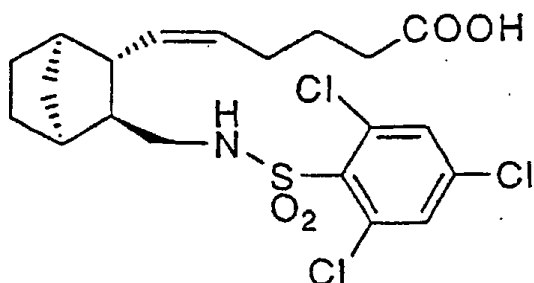
Beispiel 5(e)

6-[(1R,2S,3S,4S)-3-(4-Chlor-2-methylphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-S2-hexensäure

[0110] DC: Rf 0,42 (CHCl₃ : MeOH : H₂O = 9 : 1 : 0,1);NMR (CDCl₃): δ 7,90 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,32–7,26 (2H, m), 5,35–5,14 (2H, m), 4,70 (1H, t-ähnlich), 3,07–2,75 (2H, m), 2,60 (3H, s), 2,34 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,13–1,09 (14H, m).

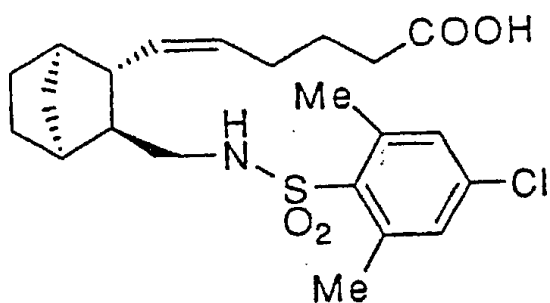
Beispiel 5(f)

6-[(1R,2S,3S,4S)-3-(2,4,6-Trichlorphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-5Z-hexensäure

[0111] DC: Rf 0,52 (CHCl₃ : MeOH : H₂O = 9 : 1 : 0,1);NMR (CDCl₃): δ 7,49 (2H, s), 5,34–5,16 (3H, m), 3,18–2,85 (2H, m), 2,36 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,18–1,09 (14H, m).

Beispiel 5(g)

6-[(1R,2S,3S,4S)-3-(4-Chlor-2,6-dimethylphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-5Z-hexensäure

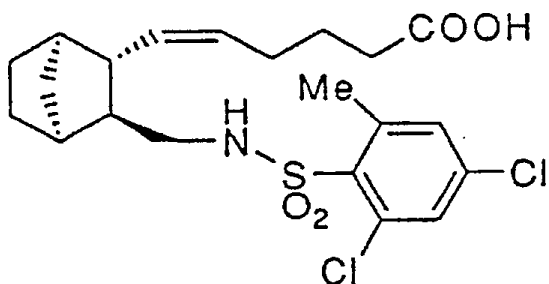


[0112] DC: Rf 0,49 (AcOEt : Hexan : AcOH = 5 : 14 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 7,16 (2H, s), 5,50–5,10 (2H, m), 4,57 (1H, br t, J = 6,0 Hz), 3,10–2,90 (1H, m), 2,90–2,70 (1H, m), 2,65 (6H, s), 2,36 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,20–2,00 (3H, m), 1,94–1,85 (1H, m), 1,85–1,40 (6H, m), 1,40–1,00 (4H, m).

Beispiel 5(h)

6-[(1R,2S,3S,4S)-3-(2,4-Dichlor-6-methylphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-5Z-hexensäure



[0113] DC: Rf 0,46 (AcOEt : Hexan : AcOH = 95 : 14 : 1);

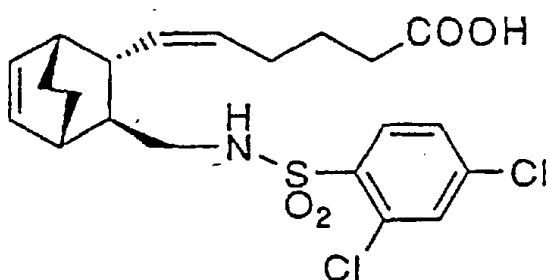
NMR (CDCl₃): δ 7,41 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,25 (1H, d, J = 1,5 Hz), 5,40–5,10 (3H, m), 3,12–2,94 (1H, m), 2,90–2,74 (1H, m), 2,70 (3H, s), 2,35 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,20 (1H, m), 2,15–2,00 (2H, m), 1,94–1,86 (1H, m), 1,82–1,40 (6H, m), 1,40–1,00 (4H, m).

Beispiel 6(a)–6(h)

[0114] Gemäß dem Verfahren der Beispiele 1 und 2 wurden die Titelverbindungen mit den folgenden physikalischen Daten erhalten.

Beispiel 6(a)

6-[(1S,4R,5S,6S)-6-(2,4-Dichlorphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure

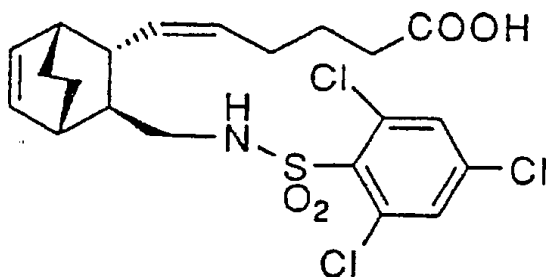


[0115] DC: Rf 0,24 (Hexan : AcOEt = 1 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 8,04 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,55 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,6 Hz), 6,32 (1H, t, J = 7,5 Hz), 6,16 (1H, t, J = 7 Hz), 5,4–5,0 (3H, m), 3,0–2,8 (2H, m), 2,5–2,2 (3H, m), 2,2–2,0 (3H, m), 1,8–1,6 (2H, m), 1,5–1,0 (6H, m).

Beispiel 6(b)

6-[(1S,4R,5S,6S)-6-(2,4,6-Trichlorphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure

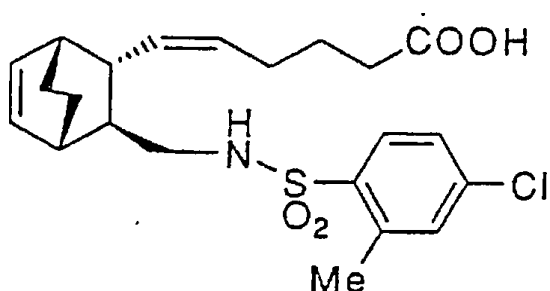


[0116] DC: Rf 0,15 (Hexan : AcOEt = 1 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 7,49 (2H, s), 6,3 (1H, m), 6,2 (1H, m), 5,4–5,0 (3H, m), 3,2–2,9 (1H, m), 2,4 (1H, m), 2,37 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,3 (1H, m), 2,2–2,0 (4H, m), 1,8–1,0 (6H, m).

Beispiel 6(c)

6-[(1S,4R,5S,6S)-6-(4-Chlor-2-methylphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure

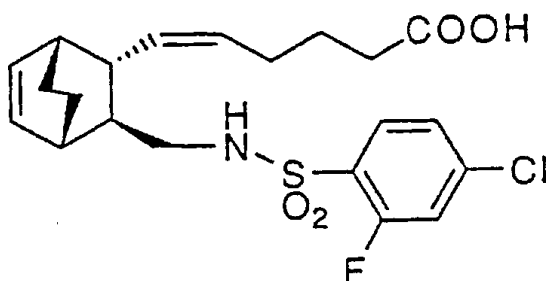


[0117] DC: Rf 0,17 (Hexan : AcOEt = 1 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 7,89 (1H, d, J = 8 Hz), 7,3–7,2 (2H, m), 6,3 (1H, m), 6,15 (1H, t, J = 7 Hz), 5,3–5,0 (2H, m), 4,7 (1H, m), 3,1–2,8 (2H, m), 2,61 (3H, s), 2,4 (1H, m), 2,37 (2H, t, J = 7 Hz), 2,3 (1H, m), 2,2–2,0 (4H, m), 1,8–1,0 (6H, m).

Beispiel 6(d)

6-[(1S,4R,5S,6S)-6-(4-Chlor-2-fluorphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure

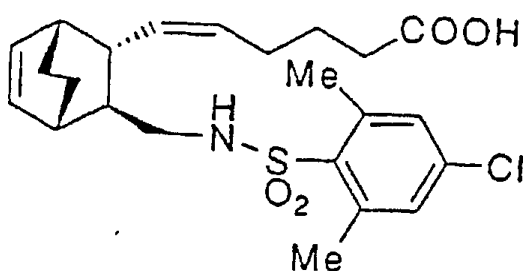


[0118] DC : Rf 0,14 (Hexan : AcOEt = 1 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 7,84 (1H, t, J = 8 Hz), 7,3–7,2 (2H, m), 6,3 (1H, m), 6,16 (1H, t, J = 7 Hz), 5,3–5,0 (2H, m), 4,9–4,8 (1H, m), 3,2–2,9 (1H, m), 2,4 (1H, m), 2,37 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,3 (1H, m), 2,2–2,0 (4H, m), 1,8–1,0 (6H, m).

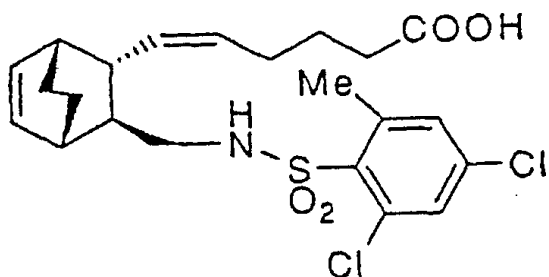
Beispiel 6(e)

6-[(1S,4R,5S,6S)-6-(4-Chlor-2,6-dimethylphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure

[0119] DC: Rf 0,24 (CHCl₃ : MeOH = 9 : 1);NMR (CDCl₃): δ 7,16 (2H, s), 6,30 (1H, dt, J = 1,0, 7,2 Hz), 6,14 (1H, dt, J = 1,0, 7,2 Hz), 5,3–5,0 (2H, m), 4,7–4,6 (1H, m), 3,1–2,9 (1H, m), 2,9–2,7 (1H, m), 2,64 (6H, s), 2,4–1,0 (14H, m).

Beispiel 6(f)

6-[(1S,4R,5S,6S)-6-(2,4-Dichlor-6-methylphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure

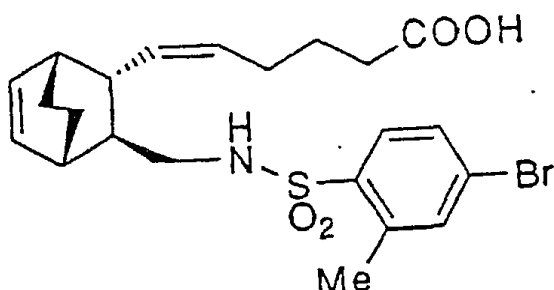


[0120] DC : Rf 0,60 (CHCl₃ : MeOH = 9 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 7,41 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,25 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,32 (1H, t, J = 6,8 Hz), 6,16 (1H, t, J = 6,8 Hz), 5,4–5,0 (3H, m), 3,1–2,9 (1H, m), 2,9–2,7 (1H, m), 2,70 (3H, s), 2,5–1,0 (14H, m).

Beispiel 6(g)

6-[(1S,4R,5S,6S)-6-(4-Brom-2-methylphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure

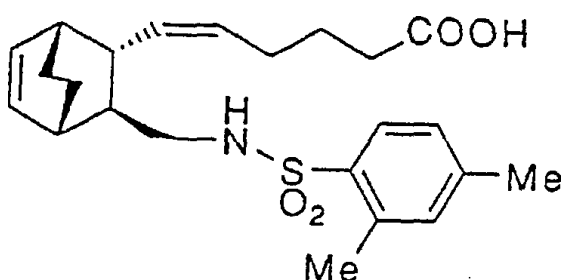


[0121] DC: Rf 0,57 (CHCl₃ : MeOH = 9 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 7,82 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,5–7,4 (2H, m), 6,21 (1H, dt, J = 1,0, 6,6 Hz), 6,15 (1H, t, J = 6,6 Hz), 5,3–5,0 (2H, m), 4,70 (1H, t, J = 6,0 Hz), 3,1–2,8 (2H, m), 2,60 (3H, s), 2,4–2,2 (4H, m), 2,2–1,9 (3H, m), 1,8–1,6 (2H, m), 1,6–1,0 (5H, m).

Beispiel 6(h)

6-[(1S,4R,5S,6S)-6-(2,4-Dimethylphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure



[0122] DC: Rf 0,50 (CHCl₃ : MeOH = 9 : 1);

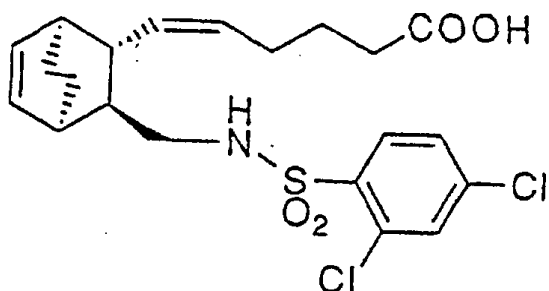
NMR (CDCl₃): δ 7,84 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,2–7,1 (2H, m), 6,31 (1H, dt, J = 1,0, 6,6 Hz), 6,14 (1H, t, J = 6,6 Hz), 5,3–5,0 (2H, m), 4,57 (1H, t, J = 6,0 Hz), 3,1–2,7 (2H, m), 2,58 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,4–1,9 (7H, m), 1,8–1,6 (2H, m), 1,5–0,9 (5H, m).

Beispiel 7(a)–7(h)

[0123] Gemäß dem Verfahren der Beispiele 1 und 2 wurden die Titelverbindungen mit den folgenden physikalischen Daten erhalten.

Beispiel 7(a)

6-[(1R,4S,5S,6S)-6-(2,4-Dichlorphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-S2-hexensäure

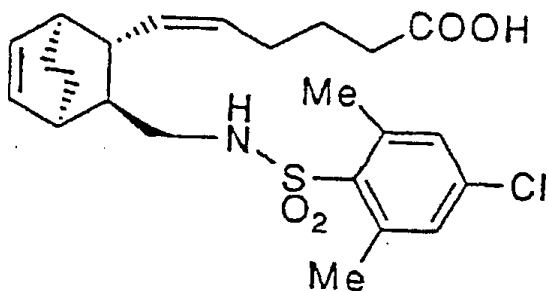


[0124] DC: Rf 0,24 (Hexan : AcOEt = 1 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 7,99 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,54 (1H, d, J = 2 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,6, 2 Hz), 6,37 (1H, t, J = 7, Hz), 6,04 (1H, t, J = 7 Hz), 5,4–5,3, (2H, m), 5,10 (1H, t, J = 6 Hz), 2,61 (2H, t, J = 6 Hz), 2,4 (1H, m), 2,36 (2H, t, J = 7 Hz), 2,2 (1H, m), 2,1–2,0 (2H, m), 1,9 (1H, m), 1,8–1,7 (3H, m), 1,5–1,2 (3H, m), 1,2–1,0 (1H, m).

Beispiel 7(b)

6-[(1R,4S,5S,6S)-6-(4-Chlor-2,6-- dimethylphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure

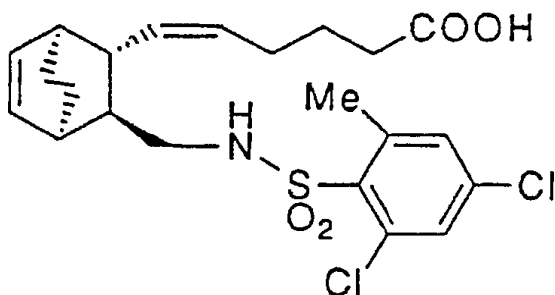


[0125] DC: Rf 0,40 (AcOEt);

NMR (CDCl₃): δ 7,15 (2H, s), 6,36 (1H, m), 5,99 (1H, m), 5,48–5,28 (2H, m), 4,79 (1H, t, J = 6 Hz), 2,68–2,57 (2H, m), 2,63 (6H, s), 2,41–2,00 (6H, m), 1,91–1,58 (4H, m), 1,50–0,92 (4H, m).

Beispiel 7(c)

6-[(1R,4S,5S,6S)-6-(2,4-Dichlor-6-methylphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure

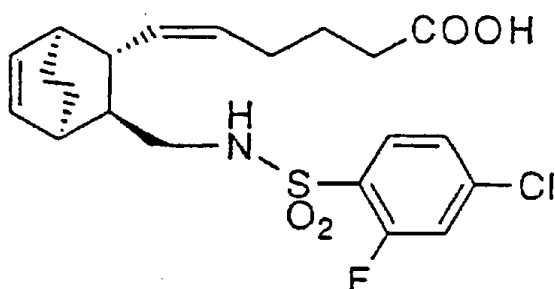


[0126] DC: Rf 0,42 (AcOEt);

NMR (CDCl₃): δ 7,41 (1H, d, J = 2 Hz), 7,23 (1H, d, J = 2 Hz), 6,38 (1H, m), 6,06 (1H, m), 5,47–5,25 (3H, m), 2,72–2,20 (9H, m), 2,18–2,00 (2H, m), 1,94–1,60 (4H, m), 1,52–0,96 (4H, m).

Beispiel 7(d)

6-[(1R,4S,5S,6S)-6-(4-Chlor-2-fluorphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure

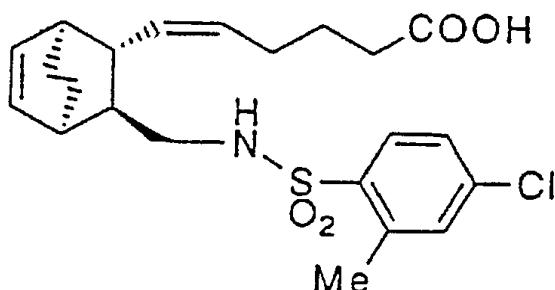


[0127] DC: Rf 0,58 (AcOEt : Hexan : AcOH = 5 : 14 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 7,81 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,35–7,20 (2H, m), 6,37 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,05 (1H, t, J = 7,0 Hz), 5,60–5,25 (2H, m), 4,94 (1H, t, J = 6,0 Hz), 2,82–2,50 (2H, m), 2,50–2,30 (1H, m), 2,37 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,30–2,20 (1H, m), 2,20–1,95 (2H, m), 1,95–1,82 (1H, m), 1,82–1,60 (3H, m), 1,60–0,95 (4H, m).

Beispiel 7(e)

6-[(1R,4S,5S,6S)-6-(4-Chlor-2-methylphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure

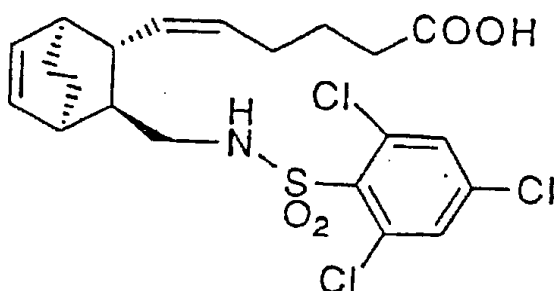


[0128] DC: Rf 0,56 (AcOEt : Hexan : AcOH = 5 : 14 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 7,86 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,31 (1H, s), 7,28 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,36 (1H, t, J = 7,0 Hz), 5,99 (1H, t, J = 7,0 Hz), 5,60–5,20 (2H, m), 4,84 (1H, t, J = 6,0 Hz), 2,70–2,68 (2H, m), 2,60 (3H, s), 2,45–2,30 (1H, m), 2,37 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,30–2,20 (1H, m), 2,20–2,00 (2H, m), 1,95–1,80 (1H, m), 1,80–1,60 (3H, m), 1,55–0,95 (4H, m).

Beispiel 7(f)

6-[(1R,4S,5S,6S)-6-(2,4,6-Trichlorphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure

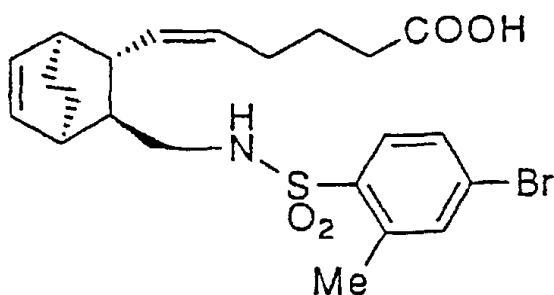


[0129] DC: Rf 0,59 (AcOEt : Hexan : AcOH = 5 : 14 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 7,48 (2H, s), 6,39 (1H, t, J = 7,5 Hz), 6,08 (1H, t, J = 7,5 Hz), 5,60–5,25 (3H, m), 2,72 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,50–2,40 (1H, m), 2,37 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,35–2,20 (1H, m), 2,20–2,10 (2H, m), 2,00–1,85 (1H, m), 1,80–1,60 (3H, m), 1,60–0,95 (4H, m).

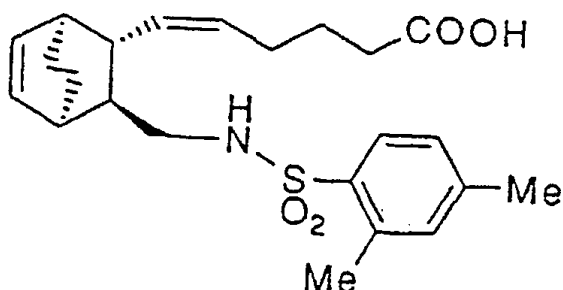
Beispiel 7(g)

6-[(1R,4S,5S,6S)-6-(4-Brom-2-methylphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure

[0130] DC : Rf 0,5 (MeOH : CHCl₃ = 1 : 9);NMR (CDCl₃): δ 7,78 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,5–7,4 (2H, m), 6,36 (1H, t, J = 7,4 Hz), 6,00 (1H, t, J = 7,4 Hz), 5,5–5,3 (2H, m), 4,85 (1H, t, J = 6,0 Hz), 2,59 (3H, s), 2,7–2,5 (1H, m), 2,4–2,0 (6H, m), 1,9–1,6 (4H, m), 1,5–1,0 (5H, m).

Beispiel 7(h)

6-[(1R,4S,5S,6S)-6-(2,4-Dimethylphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure

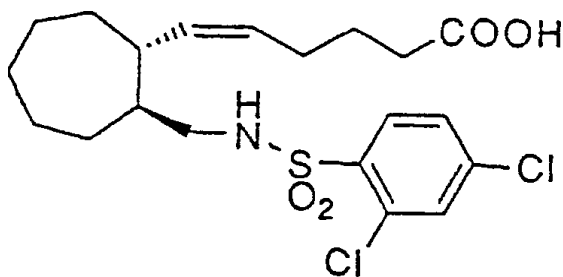
[0131] DC: Rf 0,48 (MeOH : CHCl₃ = 1: 9);NMR (CDCl₃): δ 7,80 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,2–7,0 (2H, m), 6,34 (1H, t, J = 7,4 Hz), 5,98 (1H, mt, J = 7,4 Hz), 5,5–5,3 (2H, m), 4,72 (1H, t, J = 6,2 Hz), 2,58 (3H, s), 2,7–2,5 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,4–2,0 (6H, m), 1,9–1,6 (4H, m), 1,5–, 1,2 (3H, m), 1,1–1,0 (1H, m).

Beispiel 8(a)

[0132] Gemäß dem Verfahren der Beispiele 1 und 2 wurde die Titelverbindung mit den folgenden physikalischen Daten erhalten.

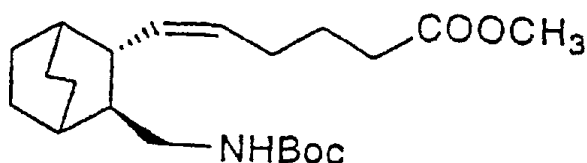
Beispiel 8(a)

6-[(1R,2S)-2-(2,4-Dichlorphenylsulfonylaminomethyl)cycloheptyl]-5Z-hexensäure

[0133] DC: Rf 0,31 (MeOH : CHCl₃ = 1 : 10);NMR (CDCl₃): δ 7,98 (1H, d, J = 8 Hz), 7,53 (1H, d, J = 2 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,2 Hz), 5,37–5,17 (2H, m), 5,10 (1H, t, J = 5 Hz), 2,82 (1H, m), 2,68 (1H, m), 2,33 (2H, t, J = 7 Hz), 2,22–1,87 (3H, m), 1,87–1,10 (13H, m).

Referenzbeispiel 1

6-[(2S,3S)-3-(tert-Butoxycarbonylaminomethyl)bicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäuremethylester



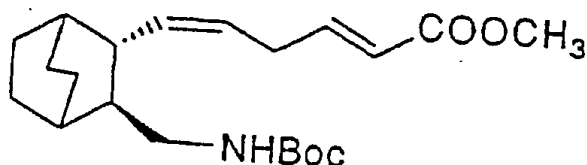
[0134] Zu einer Lösung von 6-[(2S,3S)-3-Aminomethylbicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäuremethylester (2,80 g) in Methylenchlorid (20 ml) wurde Triethylamin (1,8 ml) bei 0°C gegeben. Zu dieser Lösung wurde eine Lösung von Di-tert-butyl dicarbonat (2,92 ml) in Methylenchlorid (10 ml) tropfenweise gegeben. Die Lösung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Beendigung der Reaktion wurde die Lösung durch Zugabe von Wasser bei 0°C gequenchet. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde nacheinander mit Wasser und einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei die rohe Verbindung erhalten wurde. Diese rohe Verbindung wurde mit Säulenchromatographie (Hexan-Ethylacetat) gereinigt, wobei die Titelverbindung (3,10 g) mit den folgenden physikalischen Daten als farbloses Öl erhalten wurde.

[0135] DC: Rf 0,44 (AcOEt : Hexan = 1 : 3);

NMR (CDCl₃): δ 5,50 (1H, dd, J = 10,10 Hz), 5,32 (1H, dt, J = 10,7 Hz), 4,57 (1H, br s), 3,67 (3H, s), 3,06 (2H, m), 2,32 (2H, t, J = 7 Hz), 2,20–1,90 (3H, m), 1,80–1,20 (22H, m).

Referenzbeispiel 2

6-[(2S,3S)-3-(tert-Butoxycarbonylaminomethyl)bicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-2E,5Z-hexadiensäuremethylester



[0136] Zu einer Lösung von Lithiumhexamethyldisilazid (1,0 M, 7 ml) in Tetrahydrofuran (10 ml) wurde eine Lösung der in Referenzbeispiel 1 hergestellten Verbindung (1,02 g) in Tetrahydrofuran (5 ml) tropfenweise bei –78 °C gegeben. Die Lösung wurde 1 h bei –78 °C gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von Diphenyldiselenid (1,92 g) in Tetrahydrofuran (5 ml) bei –78 °C tropfenweise zugegeben. Die Lösung wurde 20 min bei –78 °C gerührt, auf 0°C erwärmt und anschließend weitere 2 h gerührt. Nach der Beendigung der Reaktion wurde Wasser mit 0°C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde nacheinander mit Wasser und einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei die rohe Verbindung erhalten wurde. Diese rohe Verbindung wurde mit Säulenchromatographie (Hexan-Ethylacetat) gereinigt, wobei eine Phenylselenenylverbindung (0,592 g) als hellgelbes Öl erhalten wurde.

[0137] Zu einer Lösung dieser Phenylselenenylverbindung (0,580 g) in einem Gemisch von Tetrahydrofuran (6 ml) und Ethylacetat (12 ml) wurde Natriumhydrogencarbonat (0,196 g) gegeben.

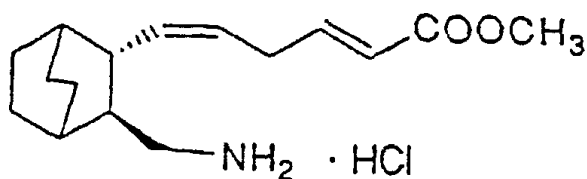
[0138] Bei 0°C wurde 30%iges H₂O₂ (0,250 ml) tropfenweise zugegeben. Die Lösung wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser gegossen, mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde nacheinander mit Wasser und einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei die rohe Verbindung erhalten wurde. Diese rohe Verbindung wurde mit Säulenchromatographie (Ethylacetat-Toluol) gereinigt, wobei die Titelverbindung (0,259 g) mit den folgenden physikalischen Daten als farbloses viskoses Öl erhalten wurde.

[0139] DC: Rf 0,37 (AcOEt : Toluol = 1 : 10);

NMR (CDCl₃): δ 6,94 (1H, dt, J = 15,7 Hz), 5,84 (1H, dt, J = 15,1 Hz), 5,64 (1H, t, J = 10 Hz), 5,37 (1H, dt, J = 10,7 Hz), 4,47 (1H, m), 3,72 (3H, s), 5,15–2,85 (4H, m), 2,10–1,90 (1H, m), 1,78–1,20 (20H, m).

Referenzbeispiel 3

6-[(2S,3S)-3-Aminomethylbicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-2E,5Z-hexadiensäuremethylester·HCl-Salz

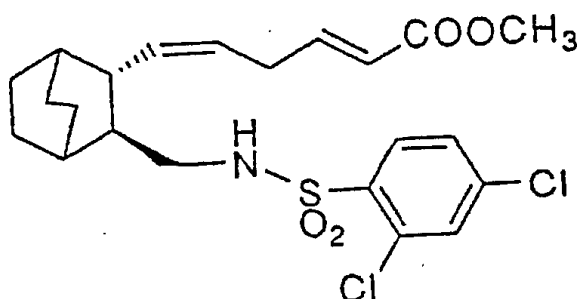


[0140] Zu einer Lösung der in Referenzbeispiel 2 hergestellten Verbindung (0,245 g) in Methanol (5 ml) wurde 4 N HCl-Dioxan (2 ml) bei 0°C gegeben. Die Lösung wurde 12 h gerührt. Nach der Beendigung der Reaktion wurde die Lösung unter vermindertem Druck eingedunstet, wobei die Titelverbindung (0,194 g) mit den folgenden physikalischen Daten als weißes Pulver erhalten wurde.

DC: Rf 0,17 (MeOH : CHCl₃ = 1 : 5).

Beispiel 9

6-[(2S,3S)-3-(2,4-Dichlorphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-2E,5Z-hexadiensäuremethylester



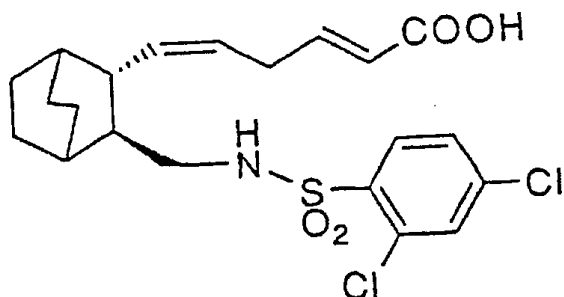
[0141] Zu einer Lösung einer in Referenzbeispiel 3 hergestellten Verbindung (0,194 g) in Methylenchlorid (10 ml) wurde 2,4-Dichlorbenzolsulfonylchlorid (0,198 g) zugegeben. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt. Triethylamin (0,226 ml) wurde tropfenweise zugegeben. Die Lösung wurde 1 h bei 0°C gerührt. Nach der Beendigung der Reaktion wurde die Lösung durch Zugabe von Eiswasser gequenchet, durch HCl angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde nacheinander mit Wasser und einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingedunstet, wobei die rohe Verbindung erhalten wurde. Diese rohe Verbindung wurde mit Säulenchromatographie (Hexan-Ethylacetat) gereinigt, wobei die Titelverbindung (0,285 g) mit den folgenden physikalischen Daten als farbloses viskoses Öl erhalten wurde.

[0142] DC: Rf 0,54 (AcOEt : Hexan = 1 : 2);

NMR (CDCl₃): δ 8,02 (1H, d, J = 8 Hz), 7,55 (1H, s), 7,41 (1H, d, J = 8 Hz), 6,92 (1H, dt, J = 15,7 Hz), 5,81 (1H, dd, J = 15,2 Hz), 5,54 (1H, dd, J = 10,10 Hz), 5,38 (1H, dt, J = 10,7 Hz), 4,89 (1H, t, J = 5 Hz), 3,75 (3H, s), 3,00–2,70 (4H, m), 1,94 (1H, m), 1,80–1,20 (13H, m).

Beispiel 10

6-[(2S,3S)-3-(2,4-Dichlorphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-2E,5Z-hexadiensäure



[0143] Eine in Beispiel 9 hergestellte Verbindung (0,267 g) wurde mit Dimethylsulfoxid (25 ml) und Puffer (pH-Wert 7,4, 50 ml) suspendiert. Zu dieser Suspension wurde Schweineleberesterase (0,16 ml, 720 Einheiten) mit 0°C gegeben. Die Suspension wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde zu dieser Suspension Schweineleberesterase (0,16 ml, 720 Einheiten) bei Raumtemperatur gegeben. Die Suspension wurde weitere

16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Beendigung der Reaktion wurde die Suspension durch 1N HCl angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde nacheinander mit Wasser und einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei die rohe Verbindung erhalten wurde. Diese rohe Verbindung wurde mit Säulenchromatographie (Methanol-Chloroform) gereinigt, wobei die Titelverbindung (0,114 g) mit den folgenden physikalischen Daten als farbloses viskoses Öl erhalten wurde.

[0144] DC: Rf 0,24 (MeOH : CHCl₃ = 1 : 10);

NMR (CDCl₃): δ 8,02 (1H, d, J = 8 Hz), 7,54 (1H, d, J = 2, Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,2 Hz), 7,00 (1H, dt, J = 15,7 Hz), 5,82 (1H, d, J = 15 Hz), 5,57 (1H, t, J = 10 Hz), 5,38 (1H, dt J = 10,7 Hz), 4,93 (1H, t, J = 5 Hz), 2,96 (2H, t, J = 5 Hz), 2,82 (2H, m), 1,95 (1H, m), 1,74–1,20 (11H, m).

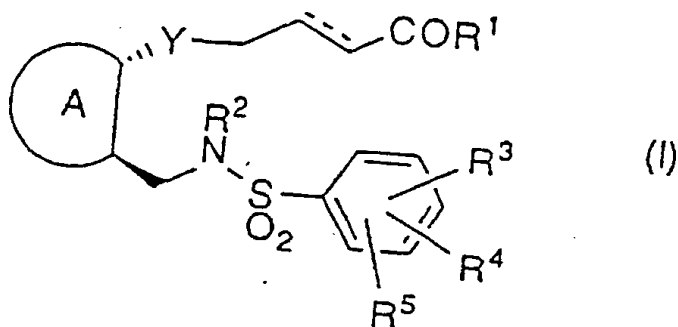
Formulierungsbeispiel 1:

[0145] Die folgenden Verbindungen wurden nach herkömmlichem Verfahren gemischt und ausgestanzt, wobei 100 Tabletten, die jeweils 10 mg Wirkstoff enthielten, erhalten wurden.

6-[(2S,3S)-3-(2,4-Dichlorphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäure	1,0 g
Cellulosecalciumglucolat	200 mg
Magnesiumstearat	100 mg
Mikrokristalline Cellulose	9,7 g

Patentansprüche

1. Benzolsulfonamidverbindung der Formel (I)



worin die Gruppe



eine Gruppe der Formel



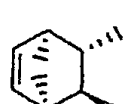
(a)



(b)



(c)



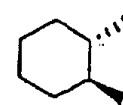
(d)



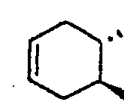
(e)



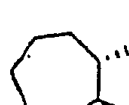
(f)



(g)



(h)



(i)

oder

ist,

R¹ Hydroxy, C₁₋₄-Alkoxy oder eine Gruppe der Formel NR⁶R⁷ bedeutet, wobei R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig

voneinander Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl sind,
 R^2 Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl bedeutet,
 R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander C_{1-4} -Alkyl, Halogen oder Trifluormethyl bedeuten,
 R^5 Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, Halogen oder Trifluormethyl bedeutet,
 Y cis-Vinyl oder trans-Vinyl ist und das Symbol

—/—

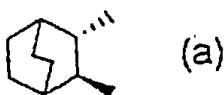
eine Einfachbindung oder Doppelbindung bedeutet, oder ein nicht-toxisches Salz derselben oder Cyclodextrinclathrat derselben.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin die Gruppe

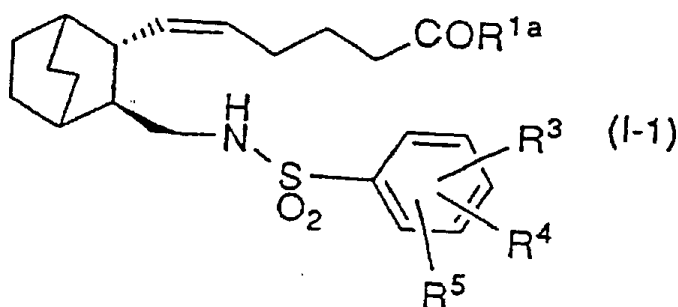


eine Gruppe der Formel (a)

ist.



3. Verbindung nach Anspruch 1, die die Formel (I-1) aufweist,



worin R^{1a} Hydroxy oder C_{1-4} -Alkoxy ist und die anderen Symbole wie in Anspruch 1 definiert sind, oder ein nicht-toxisches Salz derselben oder Cyclodextrinclathrat derselben.

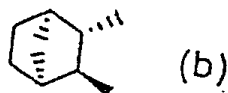
4. Verbindung nach Anspruch 2, die ausgewählt ist aus der Gruppe von

6-[3-(2,4-Dichlorphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo-[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[3-(2,4-Dimethylphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo-[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[3-(2,4-Dibromphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo-[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[3-(4-Chlor-2-methylphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[3-(4-Brom-2-methylphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[3-(4-Brom-2-fluorphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo-[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[3-(4-Chlor-2-fluorphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[3-(2,4-Dichlorphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo-[2.2.2]octan-2-yl]-2E,5Z-hexadiensäure,
 6-[3-(2,4,6-Trichlorphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo-[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[3-(2-Chlor-4-methylphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[3-(4-Chlor-2-trifluormethylphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[3-(2,4,6-Trimethylphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[3-(2,4-Dichlor-6-methylphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[3-(4-Chlor-2,6-dimethylphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[3-(2,4-Dichlorphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo-[2.2.2]octan-2-yl]-5E-hexensäure und
 6-[3-(4-Chlor-2-methylphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-5E-hexensäure und Methyl estern derselben.

5. Verbindung nach Anspruch 1, worin die Gruppe



eine Gruppe der Formel (b)



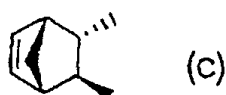
ist.

6. Verbindung nach Anspruch 5, die ausgewählt ist aus der Gruppe von
 6-[3-(2,4-Dichlorphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo-[2.2.1]heptan-2-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[3-(4-Brom-2-fluorphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo-[2.2.1]heptan-2-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[3-(4-Brom-2-methylphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[3-(4-Chlor-2-fluorphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[3-(4-Chlor-2-methylphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[3-(2,4,6-Trichlorphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo-[2.2.1]heptan-2-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[3-(4-Chlor-2,6-dimethylphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-5Z-hexensäure und
 6-[3-(2,4-Dichlor-6-methylphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-5Z-hexensäure und Methyl-
 estern derselben.

7. Verbindung nach Anspruch 1, worin die Gruppe



eine Gruppe der Formel (c)



ist.

8. Verbindung nach Anspruch 1, worin die Gruppe



eine Gruppe der Formel (d)



ist.

9. Verbindung nach Anspruch 1, worin die Gruppe



eine Gruppe der Formel (e)



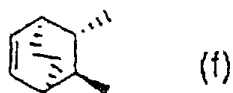
ist.

10. Verbindung nach Anspruch 9, die ausgewählt ist aus der Gruppe von
 6-[6-(2,4-Dichlorphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo-[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[6-(2,4,6-Trichlorphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo-[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[6-(4-Chlor-2-methylphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo-[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[6-(4-Chlor-2-fluorphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[6-(4-Chlor-2,6-dimethylphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[6-(2,4-Dichlor-6-methylphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[6-(4-Brom-2-methylphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure und
 6-[6-(2,4-Dimethylphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo-[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure und Methylestern
 derselben.

11. Verbindung nach Anspruch 1, worin die Gruppe



eine Gruppe der Formel (f)



ist.

12. Verbindung nach Anspruch 11, die ausgewählt ist aus der Gruppe von
 6-[6-(2,4-Dichlorphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo-[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[6-(4-Chlor-2,6-dimethylphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo [2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[6-(2,4-Dichlor-6-methylphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[6-(4-Chlor-2-fluorphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[6-(4-Chlor-2-methylphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[6-(2,4,6-Trichlorphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo-[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[6-(4-Brom-2-methylphenylsulfonylaminomethyl)-bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure und
 6-[6-(2,4-Dimethylphenylsulfonylaminomethyl)bicyclo-[2.2.2]oct-2-en-5-yl]-5Z-hexensäure und Methylestern
 derselben.

13. Verbindung nach Anspruch 1, worin die Gruppe



eine Gruppe der Formel (g)



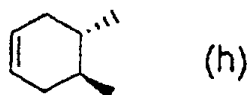
ist.

14. Verbindung nach Anspruch 13, die ausgewählt ist aus der Gruppe von
 6-[2-(2,4-Dichlorphenylsulfonylaminomethyl)-cyclohexyl]-5Z-hexensäure,
 6-[2-(4-Brom-2-fluorphenylsulfonylaminomethyl)-cyclohexyl]-5Z-hexensäure,
 6-[2-(4-Brom-2-methylphenylsulfonylaminomethyl)-cyclohexyl]-5Z-hexensäure,
 6-[2-(4-Chlor-2-fluorphenylsulfonylaminomethyl)-cyclohexyl]-5Z-hexensäure,
 6-[2-(2,4,6-Trichlorphenylsulfonylaminomethyl)-cyclohexyl]-5Z-hexensäure,
 6-[2-(4-Chlor-2-methylphenylsulfonylaminomethyl)-cyclohexyl]-5Z-hexensäure,
 6-[2-(4-Chlor-2,6-dimethylphenylsulfonylaminomethyl)-cyclohexyl]-5Z-hexensäure und
 6-[2-(2,4-Dichlor-6-methylphenylsulfonylaminomethyl)-cyclohexyl]-5Z-hexensäure und Methylestern derselben.

15. Verbindung nach Anspruch 1, worin die Gruppe



eine Gruppe der Formel (h)



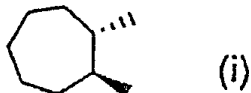
ist.

16. Verbindung gemäß Anspruch 15, die ausgewählt ist aus der Gruppe von
 6-[5-(2,4-Dichlorphenylsulfonylaminomethyl)-cyclohexen-4-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[5-(4-Chlor-2-methylphenylsulfonylaminomethyl)-cyclohexen-4-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[5-(4-Chlor-2-fluorphenylsulfonylaminomethyl)-cyclohexen-4-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[5-(4-Brom-2-fluorphenylsulfonylaminomethyl)-cyclohexen-4-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[5-(2,4,6-Trichlorphenylsulfonylaminomethyl)-cyclohexen-4-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[5-(4-Brom-2-methylphenylsulfonylaminomethyl)-cyclohexen-4-yl]-5Z-hexensäure,
 6-[5-(2,4-Dichlor-6-methylphenylsulfonylaminomethyl)-cyclohexen-4-yl]-5Z-hexensäure und
 6-[5-(4-Chlor-2,6-dimethylphenylsulfonylaminomethyl)-cyclohexen-4-yl]-5Z-hexensäure und Methylestern derselben.

17. Verbindung nach Anspruch 1, worin die Gruppe



eine Gruppe der Formel (i)

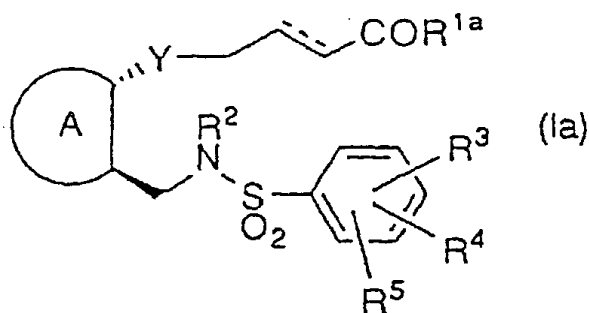


(i)

ist.

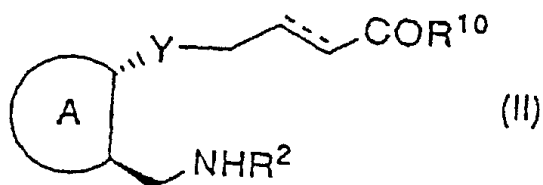
18. Verbindung nach Anspruch 17, die ausgewählt ist aus der Gruppe von 6-[2-(2,4-Dichlorphenylsulfonylaminomethyl)-cycloheptyl]-5Z-hexensäure und dem Methylester derselben.

19. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) gemäß der Definition in Anspruch 1, die die Formel (Ia) aufweist,

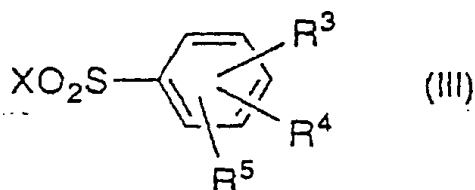


worin R^{1a} Hydroxy oder C_{1-4} -Alkoxy ist und die anderen Symbole wie in Anspruch 1 definiert sind, oder eines nicht-toxischen Salzes derselben oder Cyclodextrinclathrats derselben, wobei das Verfahren umfasst:

(a) die Reaktion einer Verbindung der Formel (II)

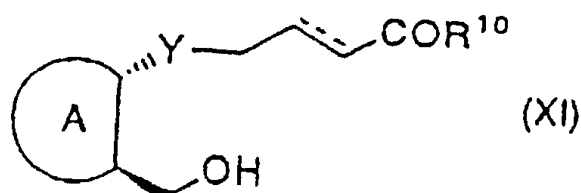


worin R^{10} C_{1-4} -Alkoxy ist und die anderen Symbole wie in Anspruch 1 definiert sind, oder eines Salzes derselben mit einer Verbindung der Formel (III)

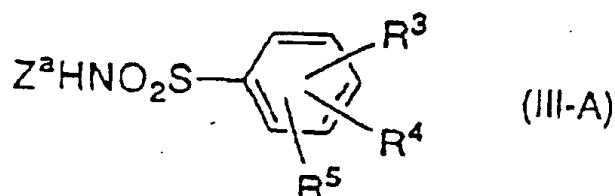


worin X Halogen ist und die anderen Symbole wie in Anspruch 1 definiert sind, unter Bildung einer Amidbindung und optional die anschließende Hydrolyse unter alkalischen Bedingungen oder unter Verwendung eines Enzyms oder

(b) die Reaktion einer Verbindung der Formel (XI)



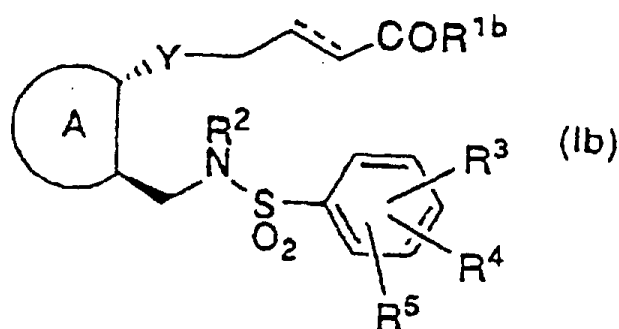
worin R^{10} C_{1-4} -Alkoxy ist und die anderen Symbole wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einer Verbindung der Formel (IIIA)



worin Z^a C_{1-4} -Alkyl oder eine unter sauren Bedingungen entfernbare Aminoschutzgruppe ist und die anderen Symbole wie in Anspruch 1 definiert sind, und optional die anschließende Entfernung der Aminoschutzgruppe unter sauren Bedingungen und/oder Hydrolyse unter alkalischen Bedingungen oder unter Verwendung eines Enzyms, und

(c) die optionale Umwandlung einer auf diese Weise erhaltenen Verbindung der Formel (I) in ein nicht-toxisches Salz oder Cyclodextrinclathrat derselben.

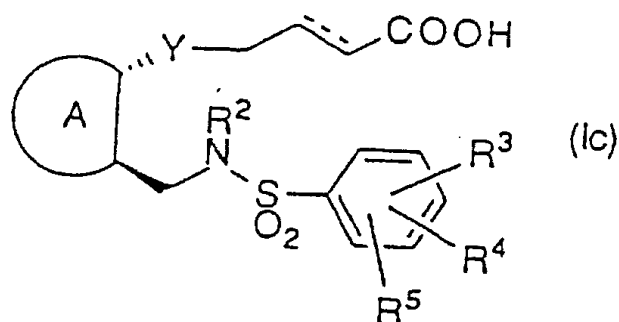
20. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) gemäß der Definition in Anspruch 1, die eine Verbindung der Formel (Ib) ist,



worin R^{1b} eine Gruppe der Formel



ist und die anderen Symbole wie in Anspruch 1 definiert sind, oder eines Cyclodextrinclathrats derselben, wobei das Verfahren die Reaktion einer Verbindung der Formel (Ic)



worin alle Symbole wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einer Verbindung der Formel (IV)



(IV)

worin alle Symbole wie in Anspruch 1 definiert sind, unter Bildung einer Amidbindung und

das optionale Umwandeln einer auf diese Weise erhaltenen Verbindung der Formel (I) in ein Cyclodextrinclathrat derselben umfasst.

21. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (I) gemäß der Definition in Anspruch 1 oder ein nicht-toxisches Salz derselben oder Cyclodextrinclathrat derselben mit einem Träger oder Überzug umfasst.

22. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) gemäß der Definition in Anspruch 1 oder eines nicht-toxischen Salzes derselben oder Cyclodextrinclathrats derselben bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung als Antagonist des EP1-Rezeptors.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen