



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 601 20 163 T2 2007.04.12

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 296 967 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 601 20 163.9

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US01/20756

(96) Europäisches Aktenzeichen: 01 950 669.0

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2002/000633

(86) PCT-Anmeldetag: 27.06.2001

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 03.01.2002

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 02.04.2003

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 31.05.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 12.04.2007

(51) Int Cl.⁸: C07D 277/82 (2006.01)

C07D 277/68 (2006.01)

C07D 215/36 (2006.01)

C07D 277/64 (2006.01)

C07D 215/20 (2006.01)

C07D 215/48 (2006.01)

C07D 215/12 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

214810 P 28.06.2000 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Amgen Inc., Thousand Oaks, Calif., US; Japan
Tobacco Inc., Tokio/Tokyo, JP

(72) Erfinder:

MCGEE, R., Lawrence, Pacifica, CA 94044, US;
HOUZE, B., Jonathan, San Mateo, CA 94402, US;
RUBENSTEIN, M., Steven, Pacifica, CA 94044, US;
HAGIWARA, Atsushi, Takatsuki, Osaka 569-1125,
JP; FURUKAWA, Noboru, Takatsuki, Osaka
569-1125, JP; SHINKAI, Hisashi, Takatsuki, Osaka
569-1125, JP

(74) Vertreter:

Patentanwälte Effert, Bressel und Kollegen, 12489
Berlin

(54) Bezeichnung: BENZOTHIAZOLYL PPARY MODULATOREN

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 eingelebt, 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

Gebiet der Erfindung:

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, die den PPARy-Rezeptor modulieren und bei der Diagnose und Behandlung von Typ II-Diabetes (und deren Komplikationen), Hypercholesterinämie (und verwandten Störungen, die mit anormal hohen oder niedrigen Plasmalipoprotein- oder -triglyzeridwerten zusammenhängen) und Entzündungserkrankungen nützlich sind.

Hintergrund der Erfindung:

[0002] Die Peroxisomenproliferator-aktivierten Rezeptoren (PPARs) sind Transducerproteine, die zur Steroid/Thyroid/Retinoidrezeptor-Superfamilie gehören. Die PPARs wurden ursprünglich als Orphanrezeptoren ohne bekannte Liganden identifiziert, wurden aber nach ihrer Fähigkeit benannt, die pleiotropen Wirkungen von Fettsäureperoxisomenproliferatoren zu vermitteln. Diese Rezeptoren arbeiten als Ligand-regulierte Transkriptionsfaktoren, die die Expression von Zielgenen durch Binden an ihre entsprechende DNA-Sequenz als Heterodimere mit RXR regulieren. Die Zielgene kodieren Enzyme, die am Lipidmetabolismus und an der Differenzierung von Fettzellen beteiligt sind. Demgemäß hat die Entdeckung von Transkriptionsfaktoren, die an der Regulation des Lipidmetabolismus' beteiligt sind, Einblick in die Regulation der Energiehomöostase bei Wirbeltieren gegeben und stellte ferner Ziele zur Entwicklung von therapeutischen Mitteln gegen Erkrankungen, wie Übergewicht, Diabetes und Dyslipidämie bereit.

[0003] PPARy ist ein Mitglied der Kernrezeptorsuperfamilie von Ligand-aktivierten Transkriptionsfaktoren, und es ist gezeigt worden, dass er auf eine Fettgewebe-spezifische Art und Weise exprimiert wird. Seine Expression wird während der Differenzierung von mehreren Vorfettzellen-Zelllinien früh induziert. Zusätzliche Forschung hat nun gezeigt, dass PPARy eine zentrale Rolle in der Adipogenese-Signalkaskade spielt. PPARy reguliert auch das ob/Leptin-Gen, welches an der Regulierung der Energiehomöostase beteiligt ist, und die Fettzellen-Differenzierung, von welcher gezeigt worden ist, dass sie ein kritischer Schritt ist, auf den bei Antiübergewicht- und Diabeteszuständen abgestellt wird.

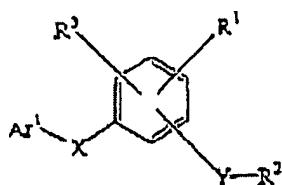
[0004] In dem Bestreben, die Rolle von PPARy bei der Fettzellen-Differenzierung zu verstehen, haben sich mehrere Forscher auf die Identifizierung von PPARy-Aktivatoren konzentriert. Eine Klasse von Verbindungen, die Thiazolidindione, von welchen bekannt ist, dass sie Adipogenesewirkungen auf Vorfettzellen und Mesenchymstammzellen in vitro und Antidiabeteswirkungen in Tiermodellen von nichtinsulinabhängigem Diabetes mellitus (NIDDM) haben, konnten ebenfalls als PPARy-selektive Liganden identifiziert werden. Vor kurzem wurde gezeigt, dass Verbindungen, die Maus-PPARy selektiv aktivieren, in vivo Antidiabetesaktivität in Mäusen besitzen.

[0005] Trotz der Fortschritte, die mit der Thiazolidindion-Klasse von Antidiabetesmitteln gemacht wurden, haben unannehbare Nebenwirkungen deren klinische Verwendung beschränkt. Demgemäß besteht nach wie vor eine Notwendigkeit an potenteren, selektiven Aktivatoren von PPARy, welche zur Behandlung von NIDDM und anderen Erkrankungen nützlich sind, die den Lipidmetabolismus und die Energiehomöostase betreffen. Weiterhin würden Verbindungen, die die PPARy-Aktivität blockieren, nützlich sein, die Reifung von Vorfettzellen zu Fettzellen zu behindern, und folglich würden sie zur Behandlung von Übergewicht und verwandten Erkrankungen nützlich sein, die mit unerwünschter Fettzellenreifung zusammenhängen. Überraschend stellt die vorliegende Erfindung Verbindungen, die als Aktivatoren sowie als Antagonisten der PPARy-Aktivität nützlich sind, Zusammensetzungen, die diese enthalten, und Verfahren zu deren Verwendung bereit.

[0006] Die nächstliegende Druckschrift, die den Stand der Technik wiedergibt, ist die Internationale PCT-Anmeldung Nr. WO 9938845, welche auch den Eigentümern der vorliegenden Erfindung gehört. Die Druckschrift, die den Stand der Technik wiedergibt, betrifft allgemein PPARy-Modulatoren.

Zusammenfassung der Erfindung:

[0007] Die vorliegende Erfindung stellt eine Verbindung bereit, die verwendet werden kann, um eine Stoffwechselerkrankung oder einen Entzündungszustand zu behandeln oder zu verhindern. Die Verbindung weist die Formel auf:



wobei Ar¹ ein substituiertes oder nichtsubstituiertes 2-Benzothiazolyl ist, X eine zweiwertige Bindung ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -O-, -C(O)-, -CH(R¹⁰)- und -N(R¹¹)-, wobei R¹⁰ ein Mitglied ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Cyano und (C₁-C₄)Alkyl; R¹¹ ein Mitglied ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff und (C₁-C₈)Alkyl; Y-N(R¹²)-S(O)₂ ist, wobei R¹² ein Mitglied ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff und (C₁-C₈)Alkyl; R¹ ein Mitglied ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cyano, Halogen und (C₁-C₈)Alkoxy; R² ein substituiertes Phenyl mit ein bis drei Substituenten ist, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Nitro, -OCF₃, -OH, -O(C₁-C₆)Alkyl, -CF₃ und (C₁-C₈)Alkyl; R³ ein Mitglied ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen und (C₁-C₈)Alkoxy; oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Solvat der Verbindung ist und wobei Alkyl als eine gerade oder verzweigte Kette oder als zyklischer Kohlenwasserstoffrest oder eine Kombination davon definiert ist, welches vollständig gesättigt, mono- oder polyungesättigt sein kann und zwei- und mehrwertige Reste einschließen kann, die die Anzahl der angegebenen Kohlenstoffatome aufweisen.

[0008] Die vorliegende Erfindung betrifft auch eine Zusammensetzung, die einen pharmazeutisch verträglichen Träger oder Excipienten und eine erfindungsgemäße Verbindung enthält.

[0009] Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung der Verbindung der vorliegenden Erfindung bei der in vitro-Modulation von PPAR_y.

[0010] Alle Beispiele, die in der folgenden Beschreibung vorgestellt werden, welche außerhalb des Schutzbereichs der vorstehenden Verbindung liegen, sind zu Zwecken der Information aufgenommen und werden nicht als Teil der vorliegenden Erfindung betrachtet.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung:

Abkürzungen und Definitionen

[0011] Die Abkürzungen, die hier verwendet werden, sind herkömmlich, wenn nicht etwas anderes bestimmt ist.

[0012] Gemäß vorliegender Anmeldung betrifft „Diabetes“ Typ I-Diabetes mellitus (juveniler Diabetes) oder Typ II-Diabetes mellitus (nichtinsulinabhängiger Diabetes mellitus oder NIDDM), vorzugsweise Typ II-Diabetes mellitus.

[0013] Die Begriffe „behandeln“, „Behandeln“ und „Behandlung“ beziehen sich auf ein Verfahren zum Lindern oder Heilen einer Krankheit und/oder ihrer begleitenden Symptome.

[0014] Die Begriffe „verhindern“, „Verhindern“ und „Verhinderung“ beziehen sich auf ein Verfahren zum Verringern der Wahrscheinlichkeit oder zum Beseitigen der Möglichkeit, dass man sich eine Krankheit zuzieht.

[0015] Gemäß vorliegender Anmeldung betrifft der Begriff „PPAR_y-vermittelter Zustand oder PPAR_y-vermittelte Störung“ und dergleichen einen Zustand oder eine Störung, die durch eine ungeeignete, z.B. eine geringere als oder eine größere PPAR_y-Aktivität gegenüber dem Normalzustand gekennzeichnet ist. Ein PPAR_y-vermittelter Zustand oder eine PPAR_y-vermittelte Störung kann vollständig oder teilweise durch eine ungeeignete PPAR_y-Aktivität vermittelt sein. Jedoch ist ein PPAR_y-vermittelter Zustand oder eine PPAR_y-vermittelte Störung eine, bei welchem/r die Modulation des PPAR_y eine gewisse Wirkung auf den zugrunde liegenden Zustand oder die zugrundeliegende Störung zur Folge hat (z.B. führt ein PPAR_y-Antagonist zu einer gewissen Verbesserung des Wohlbefindens des Patienten bei mindestens einigen Patienten). Beispielhafte PPAR_y-vermittelte Zustände und Störungen schließen Stoffwechselkrankungen, z.B. Diabetes, Übergewicht, Hyperglykämie, Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, Hypercholesterinämie, Hypertension, Hyperlipoproteinämie, Hyperlipidämie, Hypertriglyceridämie und Dyslipidämie sowie Entzündungszustände, z.B. rheumatoide Arthritis und Atherosklerose, ein.

[0016] Der Begriff „modulieren“ bezieht sich auf die Fähigkeit einer Verbindung, die Funktion oder Aktivität von PPAR zu erhöhen oder zu verringern. Modulation gemäß der vorliegenden Anmeldung schließt die Hemmung oder Aktivierung von PPAR entweder direkt oder indirekt ein. Inhibitoren sind Verbindungen, die z.B. binden an, teilweise oder vollständig blockieren die Stimulation von, verringern, verhindern, verzögern die Aktivierung von, inaktivieren, desensibilisieren oder herunterregulieren die Signaltransduktion, z.B. von Antagonisten. Aktivatoren sind Verbindungen, die z.B. binden an, stimulieren, zunehmen, öffnen, aktivieren, erleichtern, erhöhen die Aktivierung von, sensibilisieren oder hochregulieren die Signaltransduktion z.B. von Agonisten.

[0017] Der Begriff „therapeutisch wirksame Menge“ bezieht sich auf die Menge der verabreichten Verbindung, die ausreicht, um die Entwicklung eines oder mehrerer Symptome des Zustands oder der behandelten Störung zu verhindern oder in einem gewissen Umfange zu lindern.

[0018] Der Begriff „Person“ ist hier definiert, Tiere, wie Säugetiere, die Primaten (z.B. Menschen), Kühe, Schafe, Ziegen, Pferde, Hunde, Katzen, Kaninchen, Ratten, Mäuse und dergleichen einschließen, aber nicht auf diese beschränkt sind, einzuschließen. In den bevorzugten Ausführungsformen ist die Person ein Mensch.

[0019] Der Begriff „Alkyl“ alleine oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet, wenn nicht etwas anderes angegeben ist, eine gerade oder verzweigte Kette oder einen zyklischen Kohlenwasserstoffrest oder eine Kombination davon, welche vollständig gesättigt, mono- oder polyungesättigt sein kann und zwei- und mehrwertige Reste mit der angegebenen Anzahl von Kohlenstoffatomen einschließen kann (d.h. C₁-C₁₀ bedeutet ein bis zehn Kohlenstoffatome). Beispiele von gesättigten Kohlenwasserstoffresten schließen Gruppen, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, t-Butyl, Isobutyl, sek-Butyl, Cyclohexyl, (Cyclohexyl)ethyl, Cyclopentylmethyl, Homologe und Isomere, zum Beispiel von n-Pentyl, n-Hexyl, n-Heptyl-, n-Octyl und dergleichen, ein. Ein ungesättigter Alkylrest ist einer mit einer oder mehreren Doppelbindungen oder Dreifachbindungen. Beispiele ungesättigter Alkylreste schließen Vinyl, 2-Propenyl, Crotyl, 2-Isopentenyl, 2-(Butadienyl), 2,4-Pentadienyl, 3-(1,4-Pentadienyl), Ethinyl, 1- und 3-Propinyl, 3-Butinyl und die höheren Homologe und Isomere ein. Der Begriff „Alkyl“ bedeutet, wenn nicht etwas anderes bestimmt ist, auch, jene Derivate von Alkyl einzuschließen, die nachstehend ausführlicher als „Heteroalkyl“, „Cycloalkyl“ und „Alkylen“ definiert sind. Der Begriff „Alkylen“ alleine oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet einen zweiwertigen Rest, der sich von einem Alkan ableitet, wie beispielhaft angegeben durch -CH₂CH₂CH₂CH₂- . Typischerweise weist ein Alkylrest 1 bis 24 Kohlenstoffatome auf, wobei jene Reste mit 10 oder weniger Kohlenstoffatomen gemäß der vorliegenden Erfindung bevorzugt sind. Ein „Niederalkyl“ oder „Niederalkylen“ ist ein kürzer kettiger Alkyl- oder Alkylenrest mit allgemein acht oder weniger Kohlenstoffatomen.

[0020] Der Begriff „Heteroalkyl“ alleine oder in Verbindung mit einem anderen Begriff bedeutet, wenn nicht etwas anderes angegeben ist, eine stabile gerade oder verzweigte Kette oder einen zyklischen Kohlenwasserstoffrest oder Kombinationen davon, die aus der angegebenen Anzahl von Kohlenstoffatomen und ein bis drei Heteroatomen bestehen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus O, N, Si und S, und wobei die Stickstoff- und Schwefelatome gegebenenfalls oxidiert sind und das Stickstoffheteroatom gegebenenfalls eine quartäre Verbindung sein kann. Das/Heteroatom(e) O, N und S kann/können an jede Innenposition des Heteroalkylrests gesetzt werden. Das Heteroatom Si kann an jede Position des Heteroalkylrests gesetzt werden, die diejenige Position einschließt, an welcher der Alkylrest an den Rest des Moleküls gebunden ist. Beispiele schließen -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃, und -CH=CH-N(CH₃)-CH₃ ein. Bis zu zwei Heteroatome können aufeinander folgen, wie zum Beispiel -CH₂-NH-OCH₃ und -CH₂-O-Si(CH₃)₃. Der Begriff „Heteroalkyl“ schließt auch jene Reste ein, die nächstehend ausführlicher als „Heteroalkylen“ und „Heterocycloalkyl“ beschrieben sind. Der Begriff „Heteroalkylen“ alleine oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet einen zweiwertigen Rest, der sich von einem Heteroalkyl ableitet, wie beispielhaft angegeben durch -CH₂-CH₂-S-CH₂CH₂- und -CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂- . Bei Heteroalkylenresten können die Heteroatome auch einen oder beide der Kettenenden besetzen. Weiterhin ist bei Alkylen und Heteroalkylen-Verknüpfungsresten sowie allen anderen Verknüpfungsresten gemäß der vorliegenden Erfindung keine Orientierung des Verknüpfungsrests impliziert.

[0021] Die Begriffe „Cycloalkyl“ und „Heterocycloalkyl“ alleine oder in Verbindung mit anderen Begriffen stellen, wenn nichts anderes angegeben ist, zyklische Versionen von „Alkyl“ beziehungsweise „Heteroalkyl“ dar. Außerdem kann bei einem Heterocycloalkyl ein Heteroatom die Position besetzen, an welcher der Heterozyklus an den Rest des Moleküls gebunden ist. Beispiele von Cycloalkyl schließen Cyclopentyl, Cyclohexyl, 1-Cyclohexenyl, 3-Cyclohexenyl, Cycloheptyl und dergleichen ein. Beispiele von Heterocycloalkyl schließen 1-(1,2,5,6-Tetrahydropyridyl), 1-Piperidinyl, 2-Piperidinyl, 3-Piperidinyl, 4-Morpholinyl, 3-Morpholinyl, Tetrahy-

drofuran-2-yl, Tetrahydrofuran-3-yl, Tetrahydrothien-2-yl, Tetrahydrothien-3-yl, 1-Piperazinyl, 2-Piperazinyl und dergleichen ein.

[0022] Die Begriffe „Halo“ oder „Halogen“ alleine oder als Teil eines anderen Substituenten bedeuten, wenn nichts anderes angegeben ist, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom. Außerdem sollen Begriffe wie „Fluoral-
kyl“ Monofluoralkyl und Polyfluoralkyl einschließen.

[0023] Der Begriff „Aryl“, alleine oder in Verbindung mit anderen Begriffen (z.B. Aryloxy, Arylthioxy, Arylalkyl) verwendet, bedeutet, wenn nichts anderes angegeben ist, einen aromatischen Substituenten, welcher ein einzelner Ring oder mehrfache Ringe (bis zu drei Ringe), welche kondensiert oder kovalent miteinander verbunden sind, sein kann. Die Ringe können jeweils null bis vier Heteroatome enthalten, die ausgewählt sind aus N, O und S, wobei die Stickstoff- und Schwefelatome gegebenenfalls oxidiert sind und das/die Stickstoffatom(e) gegebenenfalls (eine) quartäre Verbindung(en) ist/sind. Die Arylreste, die Heteroatome enthalten, können als „Heteraryl“ bezeichnet werden und können durch ein Heteroatom an den Rest des Moleküls gebunden sein. Nichtbeschränkende Beispiele von Arylresten schließen Phenyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 4-Biphenyl, 1-Pyrrolyl, 2-Pyrrolyl, 3-Pyrrolyl, 3-Pyrazolyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, Pyrazinyl, 2-Oxazolyl, 4-Oxazolyl, 2-Phenyl-4-oxazolyl, 5-Oxazolyl, 3-Isoxazolyl, 4-Isoxazolyl, 5-Isoxazolyl, 2-Thiazolyl, 4-Thiazolyl, 5-Thiazolyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 2-Benzothiazolyl, 5-Benzothiazolyl, 2-Benzoxazolyl, 5-Benzoxazolyl, Purinyl, 2-Benzimidazolyl, 5-Indolyl, 1-Isochinolinyl, 5-Isochinolinyl, 2-Chinoxalinyl, 5-Chinoxalinyl, 3-Chinolinyl und 6-Chinolinyl ein. Substituenten für jedes der vorstehend genannten Arylringsysteme sind ausgewählt aus der Gruppe von nachstehend beschriebenen verträglichen Substituenten. Der Begriff „Arylalkyl“ soll jene Reste einschließen, bei welchen ein Arylrest an einen Alkylrest (z.B. Benzyl, Phenethyl, Pyridylmethyl und dergleichen) oder an einen Heteroalkylrest (z.B. Phenoxy-methyl, 2-Pyridyloxymethyl, 3-(1-Naphthoxy)propyl und dergleichen) gebunden ist.

[0024] Jeder der vorstehenden Begriffe (z.B. „Alkyl“, „Heteroalkyl“ und „Aryl“) soll sowohl substituierte als auch unsubstituierte Formen des angezeigten Rests einschließen. Bevorzugte Substituenten für jede Art von Rest sind nachstehend angegeben.

[0025] Substituenten für die Alkyl- und Heteroalkylreste (die jene Reste einschließen, die häufig als Alkylen, Alkenyl, Heteroalkylen, Heteroalkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Cycloalkenyl und Heterocycloalke-nyl bezeichnet sind) können eine Vielzahl von Resten sein, ausgewählt aus: -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -Halogen, -SiR'R''R'', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'C(O)NR''R'', -NR''C(O)₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -CN und -NO₂ in einer Anzahl, die im Bereich von null bis (2N + 1) liegt, wobei N die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome in einem derartigen Rest ist. R', R'' und R''' bezeichnen jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, unsubstituiertes (C₁-C₈)Alkyl und Heteroalkyl, unsubstituiertes Aryl, mit 1–3 Halogenatomen substituiertes Aryl, unsubstituiertes Alkyl, Alkoxy oder Thioalkoxy oder Aryl-(C₁-C₄)alkylreste. Wenn R' und R'' an dasselbe Stickstoffatom gebunden sind, können sie mit dem Stickstoffatom kombiniert werden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring zu bilden. Zum Beispiel soll -NR'R'' 1-Pyrrolidinyl und 4-Morpholinyl einschließen. Aus den vorstehenden Angaben über Substituenten ist es für den Fachmann selbstverständlich, dass der Begriff „Alkyl“ Reste, wie Halogenalkyl (z.B. -CF₃ und -CH₂CF₃) und Acyl (z.B. -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃ und dergleichen) einschließen soll. Vorzugsweise sind die Alkylreste (und verwandten Alkoxy-, Heteroalkylreste usw.) unsubstituiert oder weisen 1 bis 3 Substituenten auf, die ausgewählt sind aus Halogen, -OR', =O, =NR'R'', -SR', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -NR''C(O)R', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -CN und -NO₂. Stärker bevorzugt weisen die Alkyl- und verwandten Reste 0, 1 oder 2 Substituenten auf, die ausgewählt sind aus Halogen, -OR', =O, =NR'R'', -SR', -CO₂R', -CONR'R'', -NR''C(O)R', -CN und -NO₂.

[0026] Ähnlich variieren die Substituenten für die Arylreste und sind ausgewählt aus Halogen, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)₂R', -NR'C(O)NR''R'', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -N₃, -CH(Ph)₂, Perfluor(C₁-C₄)alkoxy und Perfluor(C₁-C₄)alkyl in einer Anzahl, die im Bereich von null bis zur Gesamtzahl der freien Valenzen des aromatischen Ringsystems liegt, und wobei R', R'' und R''' unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₈)Alkyl und Heteroalkyl, unsubstituiertes Aryl, (unsubstituiertes Aryl)-(C₁-C₄)Alkyl und (unsubstituiertes Aryl)oxy-(C₁-C₄)Alkyl sind. Vorzugsweise sind die Arylreste unsubstituiert oder weisen 1 bis 3 Substituenten auf, die ausgewählt sind aus Halogen, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -C(O)R', -NR''C(O)R', -S(O)R', -S(O)₂NR'R'', Perfluor(C₁-C₄)alkoxy und Perfluor(C₁-C₄)alkyl. Noch stärker bevorzugt weisen die Arylreste 0, 1 oder 2 Substituenten auf, die ausgewählt sind aus Halogen, -OR', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -NR''C(O)R', -S(O)R', -S(O)₂NR'R'', Perfluor(C₁-C₄)alkoxy und Perfluor(C₁-C₄)alkyl.

[0027] Zwei der Substituenten an benachbarten Atomen des Arylringes können gegebenenfalls gegen einen Substituenten der Formel ersetzt sein, bei welcher T und U unabhängig voneinander -NH-, -O-, -CH₂- oder eine Einfachbindung sind und q eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist. In einer anderen Ausführungsform können zwei der Substituenten an benachbarten Atomen des Arylringes gegebenenfalls gegen einen Substituenten der Formel -A-(CH₂)_r-B- ersetzt sein, wobei A und B unabhängig voneinander -CH₂-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'- oder eine Einfachbindung sind, und r eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist. Eine der Einfachbindungen des so erzeugten neuen Ringes kann gegebenenfalls durch eine Doppelbindung ersetzt sein. In einer anderen Ausführungsform können zwei der Substituenten an benachbarten Atomen des Arylringes gegebenenfalls gegen einen Substituenten der Formel -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t ersetzt sein, wobei s und t unabhängig voneinander ganze Zahlen von 0 bis 3 sind und X -O-, -NR', -S-, -S(O)-, -S(O)₂- oder -S(O)₂NR'- ist. Der Substituent R' in -NR'- und -S(O)₂NR'- ist ausgewählt aus Wasserstoff oder unsubstituiertem (C₁-C₆)Alkyl.

[0028] Gemäß der vorliegenden Anmeldung soll der Begriff „Heteroatom“ Sauerstoff (O), Stickstoff (N), Schwefel (S) und Silizium (Si) einschließen.

[0029] Der Begriff „pharmazeutisch verträgliche Salze“ soll Salze der aktiven Verbindungen einschließen, welche mit verhältnismäßig untoxischen Säuren oder Basen in Abhängigkeit von den bestimmten Substituenten, die an den hier beschriebenen Verbindungen gefunden werden, erzeugt werden. Wenn die Verbindungen der vorliegenden Erfindung verhältnismäßig saure Funktionalitäten enthalten, können Basenadditionssalze durch In-Kontakt-Bringen der neutralen Form derartiger Verbindungen mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Base entweder pur oder in einem geeigneten inerten Lösungsmittel erhalten werden. Beispiele von pharmazeutisch verträglichen Basenadditionssalzen schließen Natrium-, Kalium, Calcium-, Ammonium-, organisches Amino- oder Magnesiumsalz oder ein ähnliches Salz ein. Wenn Verbindungen der vorliegenden Erfindung verhältnismäßig basische Funktionalitäten enthalten, können Säureadditionssalze durch In-Kontakt-Bringen der neutralen Form derartiger Verbindungen mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Säure entweder pur oder in einem geeigneten inerten Lösungsmittel erhalten werden. Beispiele von pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalzen schließen jene, die sich von anorganischen Säuren ableiten, wie von Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Salpeter-, Kohlen-, Monohydrogenkohlen-, Phosphor-, Monohydrogenphosphor-, Dihydrogenphosphor-, Schwefel-, Monohydrogenschwefel-, Iodwasserstoff- oder phosphorige Säure und dergleichen, sowie die Salze ein, die sich von verhältnismäßig untoxischen organischen Säuren ableiten, wie von Essig-, Propion-, Isobutter-, Oxal-, Malein-, Malon-, Benzoe-, Bernstein-, Suberin-, Fumar-, Mandel-, Phthal-, Benzolsulfon-, p-Tolylsulfon-, Zitronen-, Wein-, Methansulfonsäure und dergleichen. Auch Salze von Aminosäuren, wie Arginat und dergleichen, und Salze von organischen Säuren, wie Glucuron- oder Galakturonsäuren und dergleichen, sind eingeschlossen (siehe zum Beispiel Berge, S. M., et al., „Pharmaceutical Salts“, Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Bestimmte spezifische Verbindungen der vorliegenden Erfindung enthalten sowohl basische als auch saure Funktionalitäten, die es ermöglichen, die Verbindungen entweder in Basen- oder Säureadditionssalze umzuwandeln.

[0030] Die neutralen Formen der Verbindungen können durch In-Kontakt-Bringen des Salzes mit einer Base oder Säure und Isolieren der Mutterverbindung auf herkömmliche Art und Weise wiedergewonnen werden. Die Mutterform der Verbindung unterscheidet sich von den verschiedenen Salzformen in bestimmten physikalischen Eigenschaften, wie der Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln, aber sonst sind die Salze der Mutterform der Verbindung für die Zwecke der vorliegenden Erfindung gleichwertig.

[0031] Bestimmte Verbindungen der vorliegenden Erfindung können in nichtsolvatisierter Form sowie in solvatisierter Form, die hydratisierte Formen einschließt, existieren. Allgemein sind die solvatisierten Formen zu den nichtsolvatisierten Formen äquivalent und sollen vom Schutzbereich der vorliegenden Erfindung umfasst sein. Bestimmte Verbindungen der vorliegenden Erfindung können in mehreren kristallinen oder amorphen Formen vorkommen. Allgemein sind alle physikalischen Formen für die Verwendungen gleichwirkend, die durch die vorliegende Erfindung erwogen werden, und sollen im Schutzbereich der vorliegenden Erfindung liegen.

[0032] Bestimmte Verbindungen der vorliegenden Erfindung besitzen asymmetrische Kohlenstoffatome (optische Zentren) oder Doppelbindungen; die Racemate, Diastereomere, geometrischen Isomere und die einzelnen Isomere sollen vom Schutzbereich der vorliegenden Erfindung umfasst sein.

[0033] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auch unnatürliche Anteile von Atomisotopen an einem oder mehreren der Atome enthalten, die derartige Verbindungen bilden. Zum Beispiel können die Verbindungen mit radioaktiven Isotopen, wie zum Beispiel Tritium (³H), Iod-125 (¹²⁵I) oder Kohlenstoff-14 (¹⁴C), radioaktiv markiert sein. Alle isotopischen Veränderungen der Verbindungen der vorliegenden Erfindung, ob ra-

dioaktiv oder nicht, sollen vom Schutzbereich der vorliegenden Erfindung umfasst sein.

Ausführungsformen der Erfindung

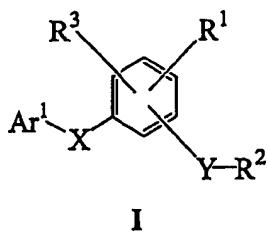
[0034] Eine neue Klasse von Verbindungen, die PPAR γ modulieren, ist nun entdeckt worden. In Abhängigkeit von der biologischen Umgebung (z.B. dem Zelltyp, pathologischen Zustand der Person usw.) können diese Verbindungen der vorliegenden Erfindung die PPAR γ -Aktivität aktivieren oder blockieren. Folglich sind die Verbindungen der Erfindung zur Behandlung oder Verhinderung von Zuständen und Erkrankungen nützlich, die mit der Energiehomöostase, dem Lipidmetabolismus, der Fettzellendifferentiation und Entzündung zusammenhängen (siehe Ricote et al. (1998) Nature 391: 79–82 und Jiang et al. (1998) Nature 391: 82–86). Zum Beispiel sind Verbindungen, die PPAR γ aktivieren, zur Behandlung von Stoffwechselerkrankungen, wie Diabetes, nützlich. Außerdem sind die Verbindungen der Erfindung zur Verhinderung und Behandlung von Komplikationen von Stoffwechselerkrankungen, wie Diabetes, z.B. Neuropathie, Retinopathie, Glomerulosklerose und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, nützlich.

[0035] Zusätzlich zu ihrer antidiabetischen Aktivität fördern viele synthetische PPAR γ -Liganden auch eine erhöhte Körpergewichtszunahme, eine Situation, die den Diabetes- und Übergewichtszustand verschlimmern kann. Die Liganden, die hier beispielhaft angegeben sind, übertreffen dieses Profil dadurch, dass die Serumglukosewerte beim Fehlen von derartigen profunden Zunahmen des Körpergewichts wirksam abgesenkt werden.

[0036] Verwandte Verbindungen der allgemeineren Klasse sind in bestimmten Fällen modifiziert worden, um pharmakologisch aktive Metabolite mit Expositionen und in vivo-Lebenszeiten zu erzeugen, die die Mutterverbindungen übersteigen. Bei der Behandlung von bestimmten chronischen Zuständen sind derartige Metabolite mit unerwünschten Zuständen verbunden worden. Einige der Verbindungen, die durch die vorliegende Erfindung erwogen wurden, vermeiden die Bildung derartiger langlebender Metabolite, während sie die erwünschten pharmakologischen Eigenschaften der allgemeinen Klasse noch immer aufrechterhalten.

PPAR γ -Modulatoren

[0037] Die vorliegende Erfindung stellt Verbindungen der Formel (I) zur Verfügung:

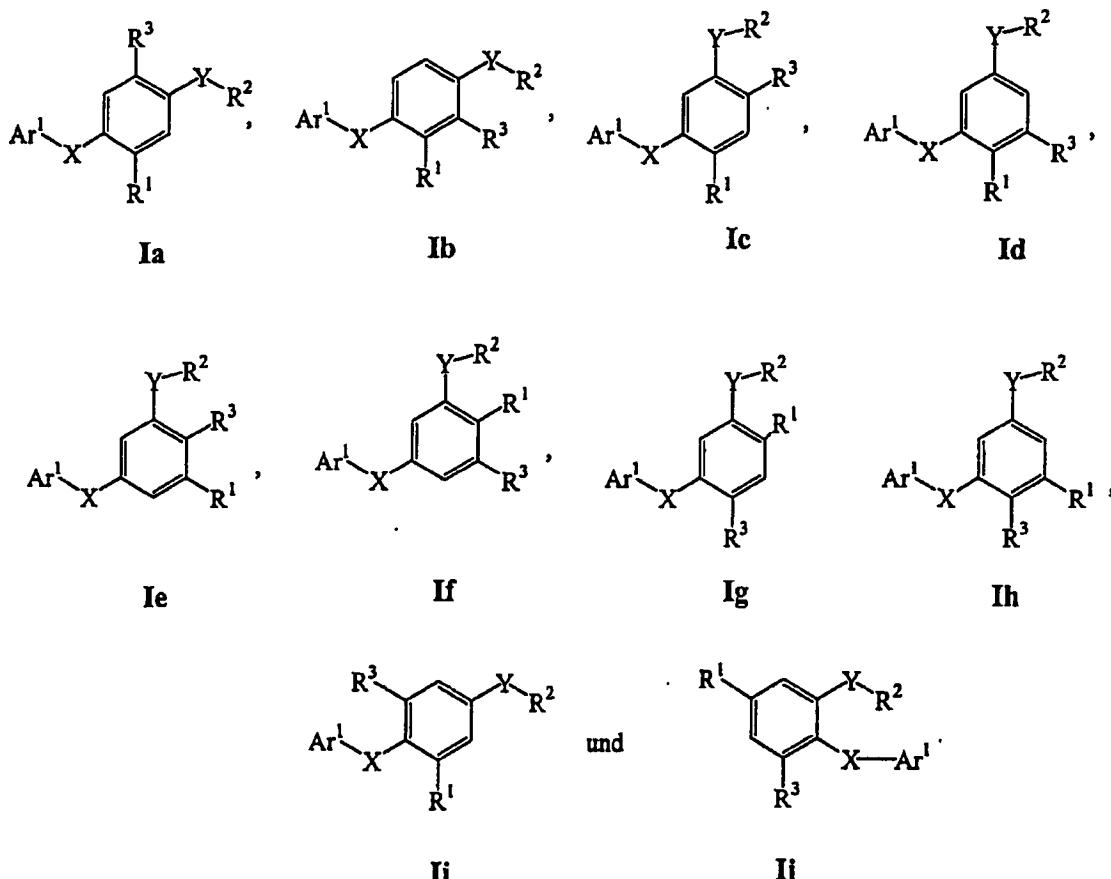


[0038] In Formel I stellt das Symbol Ar¹ einen substituierten oder unsubstituierten 2-Benzothiazolyl- oder einen substituierten oder unsubstituierten Chinolinylrest dar. Der Buchstabe X stellt eine zweiwertige Verknüpfung dar, die ausgewählt ist aus -O-, -C(O)-, -CH(R¹⁰)-, -N(R¹¹)- und -S(O)_k-, wobei R¹⁰ Wasserstoff, Cyano oder (C₁-C₄)Alkyl darstellt; und R¹¹ Wasserstoff oder (C₁-C₈)Alkyl darstellt, und der tiefgestellte Index k eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist; mit der Maßgabe, dass, wenn Ar¹ substituiertes oder unsubstituiertes 2-Benzothiazolyl ist, dann X ein anderer Rest ist als -S(O)_k-.

[0039] Der Buchstabe Y stellt eine zweiwertige Verknüpfung mit der Formel -N(R¹²)-S(O)₂- dar, wobei R¹² Wasserstoff oder (C₁-C₈)Alkyl ist. Das Symbol R¹ stellt Wasserstoff, (C₂-C₈)Heteroalkyl, Halogen, (C₁-C₈)Alkyl, (C₁-C₈)Alkoxy, -C(O)R¹⁴, -CO₂R¹⁴, -C(O)NR¹⁵R¹⁶, -S(O)_p-R¹⁴, -S(O)_q-NR¹⁵R¹⁶, -O-C(O)-R¹⁷ oder -N(R¹⁴)-C(O)-R¹⁷ dar, wobei R¹⁴ ausgewählt ist aus Wasserstoff, (C₁-C₈)Alkyl, (C₂-C₈)Heteroalkyl, Aryl und Aryl(C₁-C₄)alkyl; R¹⁵ und R¹⁶ Mitglieder sind, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, (C₁-C₈)Alkyl, (C₂-C₈)Heteroalkyl, Aryl und Aryl(C₁-C₄)alkyl, oder zusammengenommen mit dem Stickstoff, an welches jedes gebunden ist, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden; R¹⁷ ausgewählt ist aus (C₁-C₈)Alkyl, (C₂-C₈)Heteroalkyl, Aryl und Aryl(C₁-C₄)alkyl; der tiefgestellte Index p eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist; und der tiefgestellte Index q eine ganze Zahl von 1 bis 2 ist.

[0040] Das Symbol R² stellt substituiertes oder unsubstituiertes Aryl dar; und R³ stellt Halogen oder (C₁-C₈)Alkoxy dar.

[0041] Für den Fachmann ist es selbstverständlich, dass eine Anzahl von Strukturisomeren durch die Formel I dargestellt ist. In einer Gruppe von Ausführungsformen sind die Isomere jene, bei welchen die Gruppen am Phenylring Positionen besetzen, die nicht benachbart sind. In anderen Ausführungsformen sind die Verbindungen jene, die die Strukturorientierungen der Formeln (Ia–Ij) aufweisen:



Ar¹ ist substituiertes oder unsubstituiertes 2-Benzothiazolyl

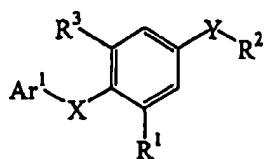
[0042] Eine Anzahl von bevorzugten Ausführungsformen wird hier vorgestellt. Zum Beispiel ist Ar¹ in einer bevorzugten Ausführungsform substituiertes oder unsubstituiertes 2-Benzothiazolyl; X ist -O- oder -N(R¹¹)-; Y ist -NH-S(O)₂; R¹ ist Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₈)Alkoxy, (C₁-C₈)Alkyl, -CO₂R¹⁴ oder -C(O)NR¹⁵R¹⁶, wobei R¹⁴ ausgewählt ist aus Wasserstoff, (C₁-C₈)Alkyl, (C₂-C₈)Heteroalkyl, Aryl und Aryl(C₁-C₄)alkyl, R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, (C₁-C₈)Alkyl, (C₂-C₈)Heteroalkyl, Aryl und Aryl(C₁-C₄)alkyl, oder zusammengenommen mit dem Stickstoff, an welches jeder Rest gebunden ist, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden; R² substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl ist; und R³ Halogen oder (C₁-C₄)Alkoxy ist.

[0043] In einer weiter bevorzugten Ausführungsform ist R¹ ausgewählt aus Halogen, Cyano, (C₁-C₈)Alkoxy, (C₁-C₈)Alkyl, -CO₂R¹⁴ und -C(O)NR¹⁵R¹⁶, wobei R¹⁴ (C₁-C₈)Alkyl ist, R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff und (C₁-C₈)Alkyl, oder zusammengenommen mit dem Stickstoff, an welches jeder Rest gebunden ist, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden.

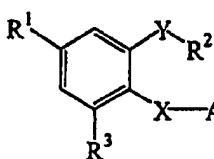
[0044] In noch anderen bevorzugten Ausführungsformen ist R¹ ausgewählt aus Halogen, Cyano, (C₁-C₈)Alkoxy und (C₁-C₈)Alkyl. In noch anderen bevorzugten Ausführungsformen ist X ausgewählt aus -O- und -NH-. In noch anderen bevorzugten Ausführungsformen ist R² substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl mit ein bis drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Halogen, Cyano, Nitro, -OCF₃, -OH, -O(C₁-C₆)Alkyl, -CF₃, (C₁-C₈)Alkyl.

[0045] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist Ar¹ ein substituierter oder unsubstituierter 2-Benzothiazolylrest; ist X -O- oder -NH-, Y ist -NH-S(O)₂; ist R¹ Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C₁-C₈)Alkoxy, (C₁-C₈)Alkyl, -CO₂R¹⁴ oder -C(O)NR¹⁵R¹⁶, wobei R¹⁴ Wasserstoff oder (C₁-C₈)Alkyl ist; R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff und (C₁-C₈)Alkyl, oder zusammengenommen mit dem Stickstoff, an welches jeder Rest gebunden ist, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden; ist R² ein

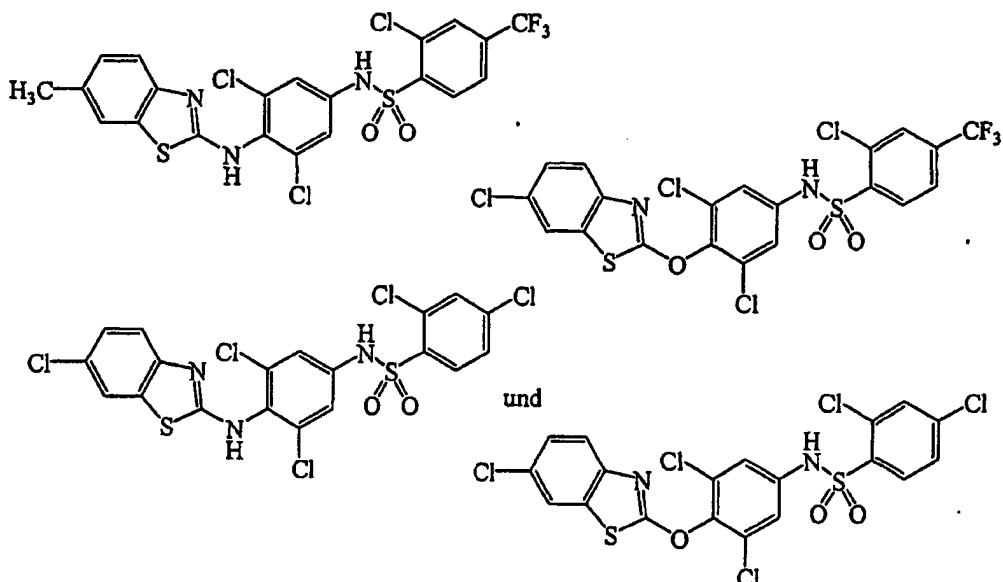
substituiertes Phenyl mit ein bis drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Halogen, Cyano, Nitro, $-OCF_3$, $-OH$, $-O(C_1-C_6)Alkyl$, $-CF_3$, $(C_1-C_8)Alkyl$; und ist R^3 Halogen oder $(C_1-C_4)Alkoxy$. Noch weiter bevorzugt sind jene Ausführungsformen, bei welchen die Verbindung durch eine Formel dargestellt wird, die ausgewählt ist aus:



und

**Ii****Ij**

[0046] In den am meisten bevorzugten Ausführungsformen ist die Verbindung ausgewählt aus:



Ar^1 ist substituiertes oder unsubstituiertes Chinolinyl

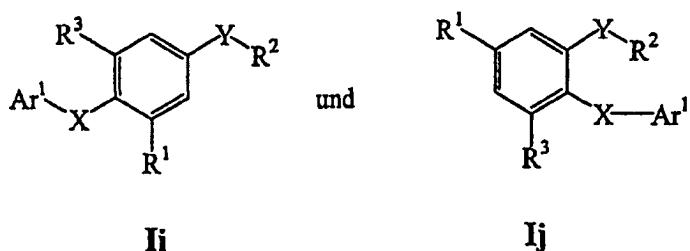
[0047] In einer anderen Gruppe von bevorzugten Ausführungsformen ist Ar^1 ein substituierter oder unsubstituierter Chinolinylrest; X ist ausgewählt aus $-O-$, $-S-$ und $-N(R^{11})-$; Y ist $-NR^{12}S(O)_2-$, wobei R^{12} ausgewählt ist aus Wasserstoff und $(C_1-C_8)Alkyl$; R^1 ist ausgewählt aus Wasserstoff, Halogen, Cyano, $(C_1-C_8)Alkoxy$, $(C_1-C_8)Alkyl$, $-CO_2R^{14}$ und $-C(O)NR^{15}R^{16}$, wobei R^{14} ausgewählt ist aus Wasserstoff, $(C_1-C_8)Alkyl$, $(C_1-C_8)Heteroalkyl$, Aryl und Aryl(C_1-C_4)alkyl, und R^{15} und R^{16} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, $(C_1-C_8)Alkyl$, $(C_2-C_8)Heteroalkyl$, Aryl und Aryl(C_1-C_4)alkyl, oder zusammengenommen mit dem Stickstoff, an welches jeder Rest gebunden ist, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden; R^2 ist substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl; und R^3 ist ausgewählt aus Halogen und $(C_1-C_4)Alkoxy$.

[0048] Noch weiter bevorzugt sind jene Verbindungen, bei welchen R^1 ausgewählt ist aus Halogen, Cyano, $(C_1-C_8)Alkoxy$, $(C_1-C_8)Alkyl$, $-CO_2R^{14}$ und $-C(O)NR^{15}R^{16}$, wobei R^{14} $(C_1-C_8)Alkyl$ ist, und R^{15} und R^{16} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff und $(C_1-C_8)Alkyl$, oder zusammengenommen mit dem Stickstoff, an welches jeder Rest gebunden ist, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden.

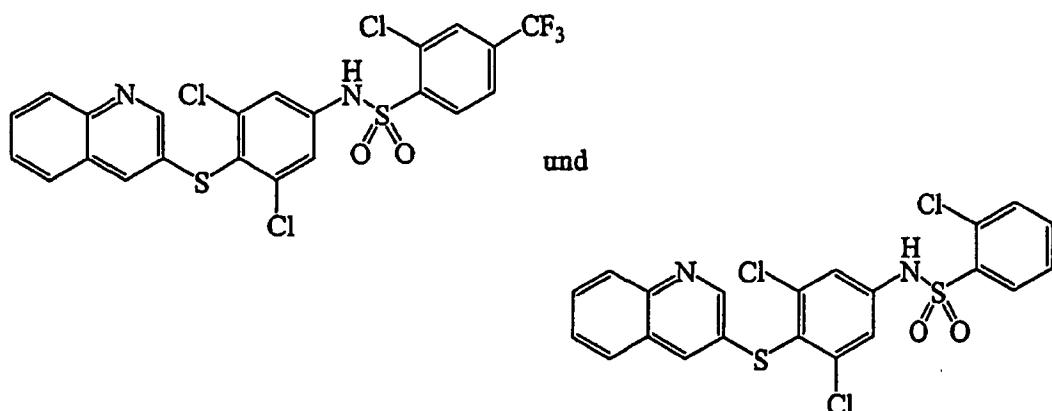
[0049] In noch anderen bevorzugten Ausführungsformen ist R^1 ausgewählt aus Halogen, Cyano, $(C_1-C_8)Alkoxy$ und $(C_1-C_8)Alkyl$. In noch anderen bevorzugten Ausführungsformen ist X ausgewählt aus $-O-$, $-S-$ und $-NH-$. In noch anderen bevorzugten Ausführungsformen ist $Y -NH-S(O)_2-$. In anderen bevorzugten Ausführungsformen ist R^2 substituiertes Phenyl mit ein bis drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Halogen, Cyano, Nitro, $-OCF_3$, $-OH$, $-O(C_1-C_6)Alkyl$, $-CF_3$, $-(C_1-C_8)Alkyl$.

[0050] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist Ar^1 ein substituierter oder unsubstituierter Chinolinylrest; X ist $-O-$, $-S-$ oder $-NH-$; Y ist $-NH-S(O)_2-$; R^1 ist Wasserstoff, Halogen, Cyano, $(C_1-C_8)Alkoxy$, $(C_1-C_8)Alkyl$, $-CO_2R^{14}$ oder $-C(O)NR^{15}R^{16}$, wobei R^{14} Wasserstoff oder $(C_1-C_8)Alkyl$ ist; R^{15} und R^{16} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff und $(C_1-C_8)Alkyl$, oder zusammengenommen mit dem Stickstoff, an welches jeder Rest gebunden ist, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden; R^2 ist sub-

stituiertes Phenyl mit ein bis drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Halogen, Cyano, Nitro, -OCF₃, -OH, -O(C₁-C₆)Alkyl, -CF₃, -(C₁-C₈)Alkyl; und R³ ist Halogen oder (C₁-C₄)Alkoxy. Noch weiter bevorzugt sind jene Ausführungsformen, bei welchen die Verbindung durch die Formel dargestellt ist, die ausgewählt ist aus:



[0051] In den am meisten bevorzugten Ausführungsformen ist die Verbindung ausgewählt aus:



[0052] Gemäß einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung Arzneimittel bereit, die mindestens eine der vorstehenden Verbindungen in einem Gemisch mit einem pharmazeutisch verträglichen Excipienten umfassen.

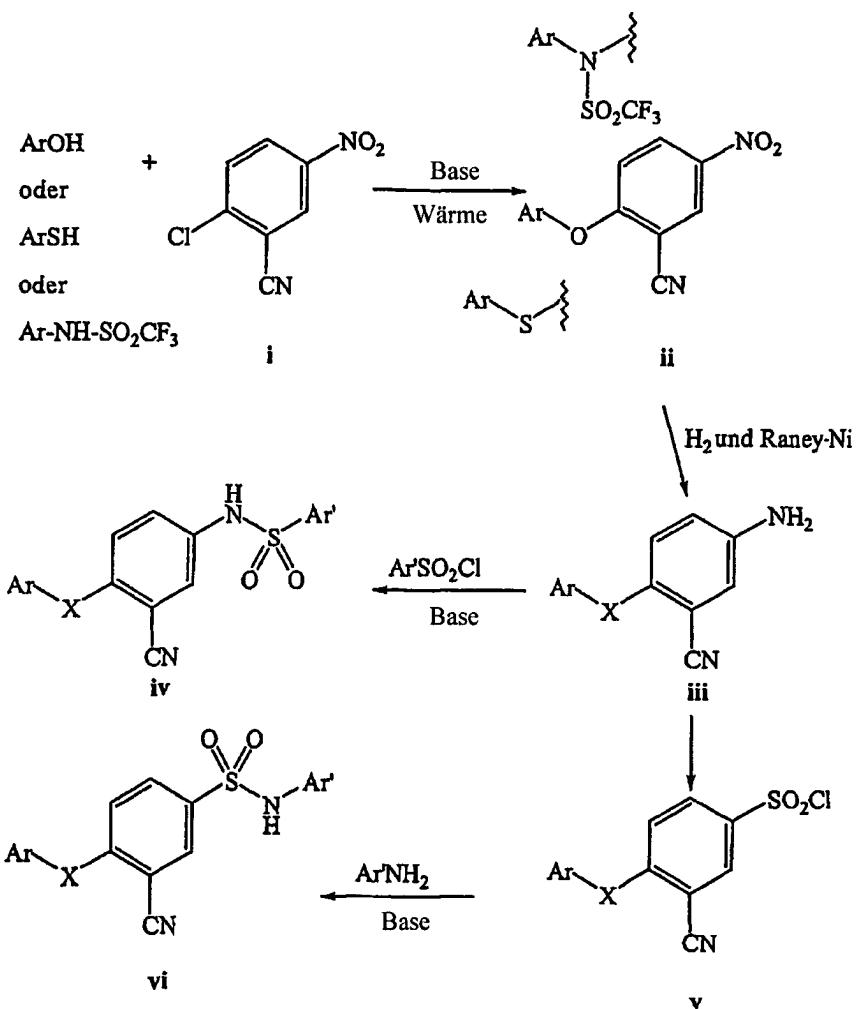
[0053] Gemäß noch einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung Verfahren zum Modulieren von Zuständen bereit, die durch PPAR_Y vermittelt werden. Insbesondere sind die Zustände ausgewählt aus einem insulinunabhängigen Diabetes mellitus, Übergewicht, Zuständen, die mit abnormalen Plasmawerten von Lipoproteinen oder Triglyceriden zusammenhängen, und Entzündungszuständen, wie zum Beispiel rheumatoider Arthritis und Atherosklerose.

Herstellung der Verbindungen:

[0054] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können unter Anwendung von synthetischen Standardverfahren hergestellt werden. Die Schemata 1–3 veranschaulichen beispielhaft Verfahren zur Herstellung von Verbindungen mit der Strukturformel (Ia). Für den Fachmann ist es selbstverständlich, dass ähnliche Verfahren zur Synthese von Verbindungen in den anderen Strukturklassen angewendet werden können.

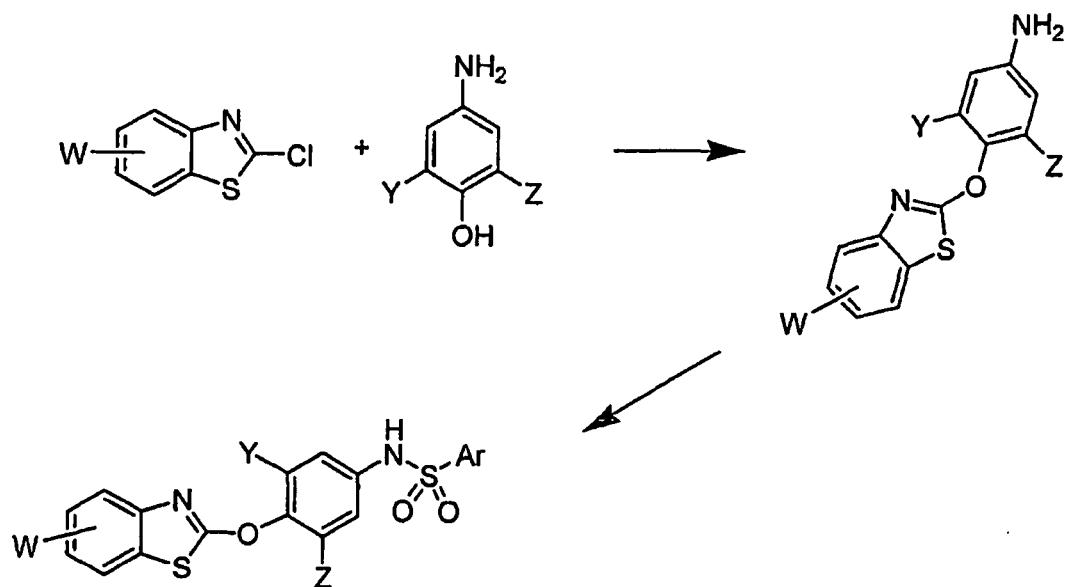
[0055] Wie in Schema 1 gezeigt, können Verbindungen der vorliegenden Erfindung hergestellt werden, wobei mit dem im Handel erhältlichen 2-Chlor-5-nitrobenzonitril (i) begonnen wird. Behandlung von i mit einem Phenol, Thiophenol oder gegebenenfalls einem geschützten Anilin in Gegenwart einer Base und Wärme führt zum Addukt (ii). Reduktion der Nitrogruppe in ii zum Beispiel mit H₂ in Gegenwart eines Raneynickel-Katalysators führt zu einem Anilinderivat (iii). Sulfonylierung von iii mit einem geeigneten Arylsulfonylhalogenid (Ar¹SO₂Cl) in Gegenwart einer Base (typischerweise einem tertiären Amin) führt zu einer Zielverbindung (iv). Verbindung iii kann auch in eine verwandte Verbindung der Formel (vi) umgewandelt werden, in welcher die Orientierung der Sulfonamidbindung umgekehrt ist. Folglich kann die Umwandlung des Anilins iii in das Benzolsulfonylchlorid v unter Anwendung von Verfahren erreicht werden, die in Hoffman, Organic Syntheses Collective Volume VII, S. 508–511, beschrieben sind. Nachfolgende Behandlung von v mit einem geeigneten Anilin führt zu einer Zielverbindung vi.

Schema 1



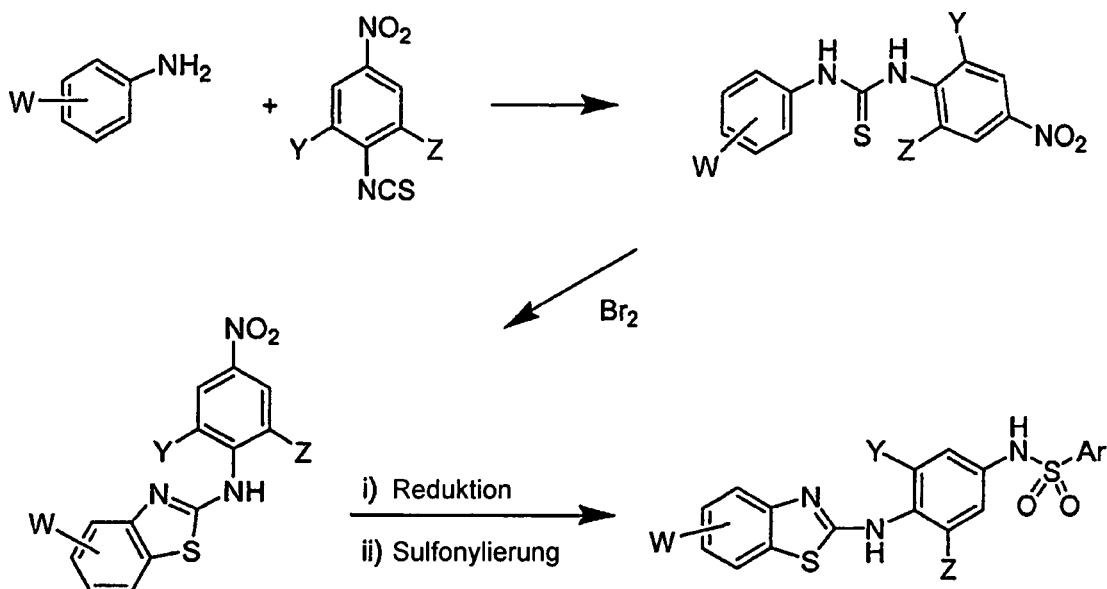
[0056] Schema 2 stellt eine alternative Herstellungsweise von Verbindungen mit der Formel I bildlich dar (wo bei Ar¹ substituiertes oder unsubstituiertes 2-Benzothiazolyl ist und X -O- ist).

Schema 2



[0057] Schema 3 stellt eine alternative Herstellungsweise von Verbindungen mit der Formel I bildlich dar, wo bei Ar¹ substituiertes oder unsubstituiertes 2-Benzothiazolyl ist und X -N(R¹¹)- ist.

Schema 3



[0058] Andere Verbindungen der vorliegenden Erfindung können hergestellt werden, indem zum Beispiel mit 3,4-Difluornitrobenzol, 3-Chlor-4-fluornitrobenzol, 2-Chlor-nitroanisol, 3-Brom-4-fluornitrobenzol und dergleichen begonnen wird.

Analyse der Verbindungen:

[0059] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können zur Modulation des PPAR γ -Rezeptors unter Verwendung von Analysen, wie jenen, die in Jiang, et al., Nature 391: 82–86 (1998), Ricote, et al., Nature 391: 79–82 (1998) und Lehmann, et al., J. Biol. Chem. 270(12): 12953–12956 (1995) beschrieben sind, bewertet werden. In einer anderen Ausführungsform können die Verbindungen auf ihre Fähigkeit, radioaktiv markiertes BRL 49653 aus einem PPAR γ -GST-Fusionsprotein zu verdrängen, wie folgt bewertet werden:

Materialien:

[0060] PPAR γ -GST-Fusionsprotein (das gemäß einem Standardverfahren hergestellt wurde), [^3H]-BRL 49653 mit einer spezifischen Aktivität von 50 Ci/mmol, Polyfiltronic Unifilter 350 Filtrationsplatte und Glutathion-Sepharose®-Kügelchen (von Pharmacia: zweimal gewaschen mit 10 × Bindungspuffer, bei welchem BSA und DTI weggelassen werden können).

Verfahren:

[0061] Bindungspuffer (10 mM Tris-HCl, pH 8,0, 50 mM KCl, 10 mM DTT, 0,02% BSA und 0,01% NP-40) wird den Vertiefungen der Filtrationsplatte in Mengen zu 80 μl zugefügt. Die Testverbindung wird dann in 10 μl DMSO zugefügt. Das PPAR γ -GST-Fusionsprotein und die radioaktiv markierte BRL-Verbindung werden in Bindungspuffer, der 10 mM DTT enthält, vorgemischt und den Vertiefungen der Platte in Mengen zu 10 μl zugefügt, so dass Endkonzentrationen von 1 $\mu\text{g}/\text{Vertiefung}$ des PPAR γ -GST-Fusionsproteins und 10 nM [^3H]-BRL 49653-Verbindung erhalten werden. Die Platte wird 15 Minuten lang inkubiert. Glutathion-Agarose-Kügelchen werden in 50 μl Bindungspuffer zugefügt, und die Platte wird eine Stunde lang kräftig gerüttelt. Die Platte wird viermal mit 200 $\mu\text{l}/\text{Vertiefung}$ Bindungspuffer (ohne BSA und DTT) gewaschen. Die Unterseite der Platte wird versiegelt, und 200 μl Szintillationscocktail/Vertiefung werden zugefügt. Die Oberseite der Platte wird dann versiegelt, und die Radioaktivität wird bestimmt.

Zusammensetzungen:

[0062] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können über jeden geeigneten Weg, am meisten bevorzugt oral oder parenteral, in einer Zubereitung, die für diesen Weg geeignet maßgeschneidert ist, verabreicht werden. Folglich können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung durch Injektion, zum Beispiel intravenös, intramuskulär, intrakutan, subkutan, intraduodenal oder intraperitoneal, verabreicht werden. Mit der vorliegenden Erfindung wird auch in Erwägung gezogen, auch Depotformulierungen, bei welchen der Wirk-

stoff/die Wirkstoffe über einen definierten Zeitraum freigegeben wird/werden, einsetzen. Die Verbindungen, die hier beschrieben sind, können auch durch Inhalation, zum Beispiel intranasal, verabreicht werden. Außerdem können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung transdermal verabreicht werden. Demgemäß stellt die vorliegende Erfindung auch Arzneimittel bereit, die einen pharmazeutisch verträglichen Träger oder Excipienten und entweder eine Verbindung mit der Formel I oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz einer Verbindung mit der Formel I umfassen.

[0063] Zum Herstellen von Arzneimitteln aus den Verbindungen der vorliegenden Erfindung können entweder feste oder flüssige pharmazeutisch verträgliche Träger eingesetzt werden. Zubereitungen in fester Form schließen Pulver, Tabletten, Pillen, Kapseln, Cachets, Suppositorien und dispergierbare Granulatkörper ein. Ein fester Träger kann ein oder mehrere Stoffe sein, welche auch als Verdünnungsmittel, Geschmacksmittel, Bindemittel, Konservierungsmittel, Tablettentrennmittel oder Einkapselmaterial dienen können.

[0064] In Pulvern ist der Träger ein feinverteilter Feststoff, welcher sich in einem Gemisch mit der feinverteilten aktiven Komponente befindet. In den Tabletten wird die aktive Komponente mit dem Träger mit den erforderlichen Bindungseigenschaften in geeigneten Anteilen gemischt und in der gewünschten Form und Größe zusammengepresst.

[0065] Die Pulver und Tabletten enthalten vorzugsweise 5% oder 10% bis 70% der aktiven Verbindung. Geeignete Träger sind Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Talkum, Zucker, Laktose, Pektin, Dextrin, Stärke, Gelatine, Tragant, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, ein niedrigschmelzendes Wachs, Kakao butter und dergleichen. Die Begriff „Zubereitung“ soll die Formulierung der aktiven Verbindung mit Einkapsel material als Träger einschließen, der eine Kapsel bereitstellt, in welcher die aktive Komponente mit oder ohne andere Träger durch einen Träger umgeben wird, welcher folglich in Verbindung mit ihm steht. In ähnlicher Weise sind Cachets und Pastillen eingeschlossen. Tabletten, Pulver, Kapseln, Pillen, Cachets und Pastillen können als feste Dosierungsformen verwendet werden, die zur oralen Verabreichung geeignet sind.

[0066] Zum Herstellen von Suppositorien wird zuerst ein niedrigschmelzendes Wachs, wie ein Gemisch aus Fettsäureglyzeriden oder Kakaobutter, geschmolzen, und die aktive Komponente wird beispielsweise durch Rühren darin homogen dispergiert. Das geschmolzene homogene Gemisch wird dann in Formen günstiger Größe gegossen, abkühlen und dadurch fest werden gelassen.

[0067] Zubereitungen in flüssiger Form schließen Lösungen, Suspensionen, und Emulsionen, zum Beispiel Wasser oder Wasser/Propylenglykol-Lösungen, ein. Zur parenteralen Injektion können flüssige Zubereitungen in Lösung in wässriger Polyethylenglykol-Lösung formuliert werden.

[0068] Wässrige Lösungen, die zur oralen Verwendung geeignet sind, können durch Lösen der aktiven Komponente in Wasser und Zufügen geeigneter farbgebender Stoffe, Geschmacksmittel, Stabilisierungsmittel und Verdickungsmittel, wie gewünscht, hergestellt werden. Wässrige Suspensionen, die zur oralen Verwendung geeignet sind, können durch Dispergieren der feinverteilten aktiven Komponente in Wasser mit viskosem Material, wie natürlichen oder synthetischen Gummisorten, Harzen, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und anderen bekannten Suspensionsmitteln hergestellt werden.

[0069] Es sind auch Zubereitungen in fester Form eingeschlossen, welche kurz vor der Verwendung in Zubereitungen in flüssiger Form zur oralen Verabreichung umgewandelt werden sollen. Derartige flüssige Formen schließen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen ein. Diese Zubereitungen können zusätzlich zur aktiven Komponente farbgebende Stoffe, Geschmacksmittel, Stabilisierungsmittel, Puffer, künstliche und natürliche Süßungsmittel, Dispersionsmittel, Verdickungsmittel, Solubilisierungsmittel und dergleichen enthalten.

[0070] Die pharmazeutische Zubereitung ist vorzugsweise in der Einnahmeeinheitsform. In derartiger Form wird die Zubereitung in Dosisinheiten unterteilt, die geeignete Mengen der aktiven Komponente enthalten. Die Einnahmeeinheitsform kann eine verpackte Zubereitung sein, wobei die Verpackung diskrete Mengen der Zubereitung, wie verpackte Tabletten, Kapseln und Pulver in Fläschchen oder Ampullen, enthält. Die Einnahmeeinheitsform kann auch eine Kapsel, Tablette, Cachet oder Pastille selbst sein, oder sie kann die geeignete Anzahl von einer von diesen in verpackter Form sein.

[0071] Die Menge der aktiven Komponente in einer Einnahmeeinheitszubereitung kann von 0,1 mg bis 1000 mg, vorzugsweise 1,0 mg bis 100 mg, gemäß der speziellen Anwendung und der Wirksamkeit der aktiven Komponente variiert oder eingestellt werden. Die Zusammensetzung kann auch, wenn gewünscht, andere verträgliche therapeutische Mittel enthalten.

[0072] Bei der therapeutischen Verwendung zur Behandlung von Übergewicht, Diabetes, Entzündungszuständen oder anderen Zuständen oder Erkrankungen, die durch PPARy vermittelt sind, werden die Verbindungen, die im erfindungsgemäßen pharmazeutischen Verfahren verwendet werden, bei der Anfangsdosierung von etwa 0,001 mg/kg bis etwa 100 mg/kg täglich verabreicht. Ein täglicher Dosisbereich von etwa 0,1 mg/kg bis etwa 10 mg/kg ist bevorzugt. Die Dosierungen können jedoch in Abhängigkeit von den Erfordernissen des Patienten, der Schwere des Zustands, der behandelt wird, und der Verbindung, die verwendet wird, variiert werden. Die Bestimmung der richtigen Dosierung für eine bestimmte Situation liegt innerhalb der Fähigkeit des Praktikers. Allgemein wird die Behandlung mit kleineren Dosierungen, welche kleiner als die optimale Dosis der Verbindung sind, gestartet. Danach wird die Dosierung durch kleine Zunahmen erhöht, bis die optimale Wirkung unter den Umständen erreicht ist. Zur Annehmlichkeit kann die tägliche Gesamtdosierung geteilt werden und während des Tages, wenn gewünscht, in Portionen verabreicht werden.

[0073] Die Zusammensetzungen können in Verbindung mit Mitteln vorteilhaft kombiniert und/oder verwendet werden, die bei der Behandlung und/oder Verhinderung von Stoffwechselerkrankungen und Entzündungszuständen, deren Komplikationen und Pathologien, die damit zusammenhängen (z.B. Herz-Kreislauf-Krankheit und Hypertension), nützlich sind. In vielen Fällen erhöht die Verabreichung der jeweiligen Verbindungen oder Zusammensetzungen in Verbindung mit diesen alternativen Mitteln die Wirksamkeit derartiger Mittel. Demgemäß können die vorliegenden Verbindungen, wenn sie in Verbindung z.B. mit Antidiabetesmitteln kombiniert oder verabreicht werden, in einigen Fällen in Dosierungen angewendet werden, welche kleiner als die erwarteten Mengen sind, wenn diese alleine verwendet werden, oder kleiner sind als die berechneten Mengen zur Kombinationstherapie.

[0074] Geeignete Mittel zur Kombinationstherapie schließen jene ein, die gegenwärtig im Handel erhältlich sind, sowie jene, die in der Entwicklung sind oder entwickelt werden. Beispielhafte Mittel, die bei der Behandlung von Stoffwechselerkrankungen nützlich sind, schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf: (a) Antidiabetesmittel, wie Insulin, Sulfonylharnstoffe (z.B. Meglinatid, Tolbutamid, Chlorpropamid, Acetohexamid, Tolazamid, Glyburid, Glipizid und Glimepirid), Biguanide, z.B. Metformin (Glucophage®), α-Glukosidase-Inhibitoren (Acarbose), Thiazolidinonverbindungen, z.B. Rosiglitazon (Avandia®), Troglitazon (Rezulin®) und Pioglitazon (Actos®); (b) β₃-adrenerge Rezeptoragonisten, Leptin oder deren Derivate und Neuropeptid Y-Antagonisten; (c) Gallensäuremaskierungsmittel (z.B. Cholestyramin und Colestipol), HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, z.B. Statine (z.B. Lovastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Pravastatin und Simvastatin), Nikotinsäure (Niacin), Fibrinsäurederivate (z.B. Gemfibrozil und Clofibrat) und Nitroglyzerin. Beispielhafte Mittel, die bei der Behandlung von Entzündungszuständen nützlich sind, schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf: (a) nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs), wie Propionsäurederivate (z.B. Alminoprofen, Benoxaprofen, Bucloinsäure, Carprofen, Fenbufen, Fenoprofen, Fluprofen, Flurbiprofen, Ibuprofen, Indoprofen, Ketoprofen, Miroprofen, Naproxen, Oxaprozin, Pirprofen, Pranoprofen, Suprofen, Tiaprofensäure und Tioxaprofen), Essigsäurederivate (z.B. Indometacin, Acemetacin, Alclofenac, Clidanac, Diclofenac, Fenclofenac, Fenclozinsäure, Fentiazac, Eurofenac, Ibufenac, Isoxepac, Oxpinacl, Sulindac, Tiopinac, Tolmetin, Zidometacin und Zomepirac), Fenaminsäure-Derivate (z.B. Flufenaminsäure, Meclofenaminsäure, Mefenaminsäure, Nifluminsäure und Tolfenaminsäure), Biphenylcarbonsäure-Derivate (z.B. Diflunisal und Flufenisal), Oxicame (z.B. Isoxicam, Piroxicam, Sudoxicam und Tenoxicam), Salicylate (z.B. Acetylsalicylsäure und Sulfasalazin) und die Pyrazolone (z.B. Apazon, Benzpiperylon, Feprazon, Mofebutazon, Oxyphenbutazon und Phenylbutazon); (b) Cyclooxygenase-2-(Cox-2-)Inhibitoren, wie Celecoxib (Celebrex®) und Rofecoxib (Vioxx®) und (c) Inhibitoren vom Phosphodiesterase-Typ IV (PDE-IV).

Verfahren zur Verwendung:

[0075] Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Verwendung der vorhergehenden Verbindungen und Zusammensetzungen, um eine Stoffwechselerkrankung oder einen Entzündungszustand zu behandeln oder zu verhindern. Die vorliegende Erfindung betrifft auch Verfahren zur Verwendung der vorhergehenden Verbindungen und Zusammensetzungen, um einen Zustand oder eine Störung zu behandeln oder zu verhindern, die von PPARy vermittelt wird. Die Verfahren umfassen das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung mit der Formel I an eine Person, die diese benötigt.

[0076] Gemäß noch einem anderen Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung Verfahren zur Verwendung der vorhergehenden Verbindungen und Zusammensetzungen, um PPARy zu modulieren. Die Verfahren umfassen das In-Kontakt-Bringen einer Zelle mit der Verbindung mit der Formel I.

[0077] Die folgenden Beispiele werden durch Veranschaulichung dargeboten und sollen nicht den Schutzbereich der Erfindung beschränken.

BEISPIELE:

[0078] Die nachstehend verwendeten Reagenzien und Lösungsmittel können aus kommerziellen Quellen, wie von Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA), erhalten werden. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden auf einem Varian Gemini 400 MHz NMR-Spektrometer aufgenommen. Wichtige Peaks sind in folgender Reihenfolge tabelliert: Anzahl der Protonen, Multiplizität (s, Singulett; d, Dublett; t, Triplet; q, Quartett; m, Multiplett; br s, breites Singulett) und Koppelungskonstante(n) in Hertz (Hz). Elektronen-Ionisations-(EI-)Massenspektren wurden auf einem Hewlett Packard 5989A-Massenspektrometer aufgenommen. Von den Massenspektrometrie-Ergebnissen wird als das Verhältnis der Masse zur Ladung berichtet, gefolgt von der relativen Häufigkeit jedes Ions (in Klammern). In den Tabellen wird von einem Einzel-m/e-Wert für das $\text{M} + \text{H}$ -Ion (oder als $\text{M} - \text{H}$ angegeben) berichtet, das die häufigsten Atomisotope enthält. Isotopenmuster entsprechen der erwarteten Formel in allen Fällen. Die Elektrospray-Ionisations-(ESI-)Massenspektrometrieanalyse wurde auf einem Hewlett-Packard 1100 MSD-Elektrospray-Massenspektrometer unter Verwendung der HP1 100 HPLC zur Probenzuführung durchgeführt. Normalerweise wurde der Analyt bei 0,1 mg/ml in Methanol gelöst, und 1 µl wurde mit dem Zuführösungsmittel in das Massenspektrometer eingebracht, welches von 100 bis 1500 Dalton (D) ge-scannzt wurde. Alle Verbindungen konnten unter Verwendung von 1:1 Acetonitril/Wasser mit 1% Essigsäure als Zuführösungsmittel im positiven ESI-Modus analysiert werden. Die nachstehend bereitgestellten Verbindungen konnten unter Verwendung von 2 mM NH_4OAc in Acetonitril/Wasser als Zuführösungsmittel auch im negativen ESI-Modus analysiert werden.

Abkürzungen:

[0079] Triethylamin (Et_3N), Methanol (MeOH), Dimethylsulfoxid (DMSO), N-Methylmorpholin (NMM), Dimethylformamid (DMF), 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP), 3-Chlorperoxybenzoësäure (mCPBA), Ethylacetat (AcOEt), Ethanol (EtOH), Hexamethylphosphoramid (HMPA), Essigsäure (AcOH), Silberbenzoat (AgOBz), Tetrahydrofuran (THF), N-Hydroxybenzotriazol (HOBT), 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU), 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAT), O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (ED-Cl).

[0080] Bestimmte Zwischenprodukte, die bei der Herstellung der nachstehenden Verbindungen verwendet wurden, sind in der gleichzeitig anhängigen PCT-Anmeldung Veröffentlichung WO 01/00579 beschrieben.

Beispiel 1

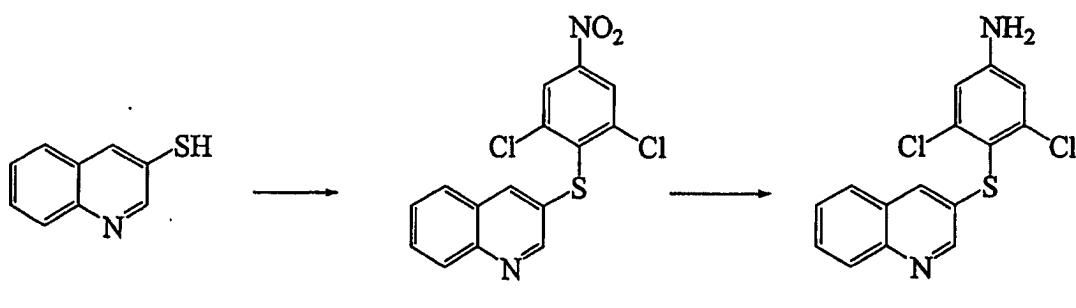
[0081] Die folgenden Benzolsulfonylchloride wurden durch das Verfahren von R. V. Hoffman (Org. Syn. Coll. Vol. VII, 508–511) aus den entsprechenden im Handel erhältlichen Anilinen hergestellt und verwendet, um die angezeigten Beispiele zu bilden.

2-Chlor-4-t-butylbenzolsulfonylchlorid (1a). Ausbeute 34%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,06 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,62 (1H, s), 7,48 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 1,37 (9H, s); Schmelzpunkt 68,8°C.

2-Trifluormethyl-4-chlorbenzolsulfonylchlorid (1b). Ausbeute 76% als Feststoff. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,325 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,966 (br s, 1H), 7,829 (br d, $J = 8,4$ Hz, 1H). Schmelzpunkt 37,0°C

2-Chlor-4-methylbenzolsulfonylchlorid (1c). Ausbeute 47% als Öl. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,02 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,46 (1H, s), 7,28 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 2,47 (3H, s).

Beispiel 2



[0082] Verbindung 2.3. Verbindung 2.1 wurde durch eine Änderung des veröffentlichten Verfahrens von Albert und Barlin (J. Chem. Soc. 2384–2396 (1959)) hergestellt. 3-Aminochinolin (15,0 g, 105 mmol) wurde in einem

Gemisch aus 10 N HCl (40 ml), Eis (21 g) und Wasser (100 ml) bei 0–5°C suspendiert, bevor Natriumnitrit (7,6 g, 110 mmol) langsam zugefügt wurde. Das Gemisch wurde dann portionsweise zu einer anderen Lösung von Kaliummethylxanthat (20,8 g, 125 mmol) in Wasser (60 ml) bei 45°C zugefügt. Das Gemisch wurde 1 Stunde lang erwärmt, bevor es abgekühlt wurde. Das Gemisch wurde dann mit Ether extrahiert. Die etherische Lösung wurde mit einer 2 N NaOH-Lösung, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, bevor sie über Magnesiumsulfat getrocknet wurde. Nach der Filtration ergab das Entfernen des Lösungsmittels ein braunes Öl (15 g), welches dann in Ethanol (150 ml) gelöst und über Nacht unter Stickstoff mit KOH (25 g) unter Rückfluss erhitzt wurde. Das Ethanollösungsmittel wurde dann unter Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde zwischen Wasser und Ether getrennt. Die etherische Lösung wurde verworfen. Die wässrige Lösung wurde auf pH = ~4 angesäuert, bevor sie mit Ether extrahiert wurde. Dann wurde die etherische Lösung mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum aufkonzentriert, wobei ein Rohprodukt (7,5 g) als braunes Öl erhalten wurde. Nachfolgende Flash-Chromatographie mit Eluent (0%–5%–10% Ethylacetat/Dichlormethan) erzeugte 3-Mercaptochinolin (2.1) (5,35 g, 32% Ausbeute) als Feststoff. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ 9,02 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,95–8,05 (2H, m), 7,75–8,02 (1H, m), 7,60–7,67 (1H, m).

[0083] Zu einem Gemisch aus 3-Mercaptochinolin (2.1) (1,18 g, 7,33 mmol) und 1,2,3-Chlor-5-nitrobenzol (1,66 g, 7,33 mmol), gelöst in Ethanol (100 ml), wurde eine THF-Lösung von t-BuOK (7,5 ml, 1 M) zugefügt. Das Gemisch wurde dann über Nacht auf 80°C erwärmt, bevor es abgekühlt wurde. Nach dem Entfernen des Ethanollösungsmittels wurde das Gemisch zwischen Ethylacetat und Wasser getrennt. Die organische Lösung wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde dann aufkonzentriert, wobei ein Rohprodukt erhalten wurde, welches dann mit Eluent (10% Hexan/Dichlormethan) flash-chromatographiert wurde, wobei 2.2 (1,80 g, 70% Ausbeute) als gelbes Öl erhalten wurde. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ 8,75 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,51 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,01 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,92 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,74–7,80 (1H, m), 7,60–7,66 (1H, m).

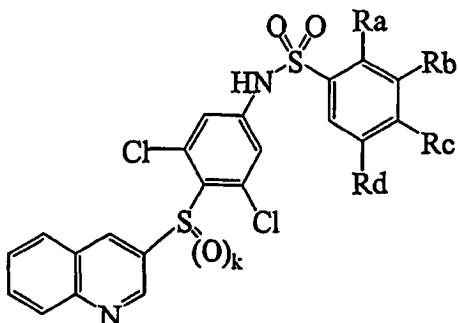
[0084] Eine Ethylacetatlösung (100 ml) von 2.2 (1,80 g, 5,1 mmol) und Zinnchlorid(II)-Dihydrat (6,88 g, 30 mmol) wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt, bevor sie abgekühlt wurde. Die Lösung wurde dann in 1 N NaOH-Lösung (400 ml) gegossen. Nach 30 Minuten langem Röhren wurde das Gemisch getrennt, und die organische Lösung wurde mit Wasser, gesättigtem Natriumhydrogencarbonat und Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde die Lösung filtriert und unter Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan (10 ml) gemischt und mit Ultraschall behandelt. Nachfolgende Vakuumfiltration ergab das Anilin 2.3 (1,35 g, 82% Ausbeute) als gebrochen weißen Feststoff. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ 8,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,96 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,88 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,83 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,67–7,72 (1H, m), 7,54–7,60 (1H, m). Schmelzpunkt 213,2°C.

Beispiel 3

[0085] Verbindung 3. Das Anilin 2.3 (250 mg, 0,78 mmol) und 2-Chlorbenzolsulfonylchlorid (339 mg, 1,60 mmol) wurden in einem Mischlösungsmittel aus THF (5 ml) und Dichlormethan (5 ml) gelöst. Zur Lösung wurde Pyridin (0,185 ml, 2,34 mmol) und eine katalytische Menge DMAP zugefügt. Die Lösung wurde auf 50°C erwärmt, um Dichlormethan und dann THF mit Unterstützung von Vakuum abzudestillieren. Der Rückstand wurde mit Eluent (2,5% Ethylacetat/Dichlormethan) flash-chromatographiert, wobei Sulfonamid 3 (siehe Tabelle 1) (302 mg, 78%) als gebrochen weißer Feststoff erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ 11,58 (1H, s), 8,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,19 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,83–8,00 (3H, m), 7,67–7,75 (3H, m), 7,56–7,65 (2H, m), 7,31 (2H, s). MS (M + H) 494,9. Schmelzpunkt: 219,6°C. Analyse berechnet: C 50,87, H 2,64, N 5,65; gefunden C 50,86, H 2,62, N 5,52.

Tabelle 1



Verbindung	k	R _a	R _b	R _c	R _d	m/e (M+H)
3	0	Cl	H	H	H	495
4.1	0	Cl	H	Cl	H	529
4.2	0	H	H	H	H	461
4.3	0	Cl	H	CF ₃	H	561 (M-H)
5.1	1	Cl	H	H	H	511
5.2	1	Cl	H	Cl	H	543 (M-H)
5.3	1	H	H	H	H	477

Beispiel 4

[0086] Die Verbindungen von Tabelle 1 wurden mit dem Verfahren von Beispiel 3 aus der Verbindung 2.3 und dem entsprechenden Arylsulfonylchlorid hergestellt.

Beispiel 4.1

¹H-NMR (DMSO) δ 11,66 (1H, breit), 8,63 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,85–8,00 (4H, m), 7,70–7,75 (2H, m), 7,57–7,62 (1H, m), 7,32 (2H, s). MS (M + H) 529,0. Schmelzpunkt 214,0°C. Elementaranalyse: Theorie C 47,56, H 2,28, N 5,28; gefunden C 47,30, H 2,36, N 5,37.

Beispiel 4.2

¹H-NMR (DMSO): δ 11,22 (1H, s), 8,61 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,82–7,98 (5H, m), 7,57–7,75 (5H, m), 7,34 (2H, s). MS (M + H) 461,0. Schmelzpunkt 246,8°C. Elementaranalyse: Theorie C 54,67, H 3,06, N 6,07; gefunden C 54,71, H 3,05, N 5,94.

Beispiel 4.3

¹H-NMR (DMSO) δ 11,70–12,00 (1H, breit), 8,60–8,67 (1H, m), 8,35–8,43 (1H, m), 8,20–8,25 (1H, m), 7,56–8,06 (6H, m), 7,32–7,38 (2H, m). MS (M – H) 560,9. Schmelzpunkt: 225,1°C. Elementaranalyse: Theorie C 46,86, H 2,15, N 4,97; gefunden C 47,01, H 2,26, N 4,98.

Beispiel 5

[0087] Allgemeines Verfahren zur Schwefeloxidation zum Sulfoxid. Ein Naphthylthioether von den Beispielen 3 oder 4 (0,2 mmol) wurde in einem Mischlösungsmittel aus Dichlormethan (10 ml) und Methanol (5 ml) gelöst. Zur Lösung wurde mCPBA (120 mg, 0,7 mmol, 77% rein) in sechs Chargen über Zeiträume von 20 Minuten zugefügt. Dann wurde die Lösung mit 5%-Natriumthiosulfatlösung, 1% Natriumhydrogencarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Filtrieren wurde das Filtrat aufkonzentriert, wobei ein Rohprodukt erhalten wurde, welches dann mit Eluent (5%–30% Ethylacetat/Dichlormethan) flash-chromatographiert wurde, wobei das entsprechende Sulfoxid erhalten wurde.

Beispiel 5.1

¹H-NMR (DMSO): δ 11,75 (1H, s), 8,82 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,15–8,20 (2H, m), 8,09 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,85–7,91 (1H, m), 7,67–7,75 (3H, m), 7,57–7,64 (1H, m), 7,17 (2H, s). MS (M + H) 511. Schmelzpunkt 239,5°C mit Zersetzung. Elementaranalyse: Theorie C 49,28, H 2,56, N 5,47; gefunden C 49,30, H 2,63, N 5,37.

Beispiel 5.2

¹H-NMR (DMSO): δ 11,5–12,0 (breit), 8,83 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,15–8,20 (2H, m), 8,09 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,85–7,92 (2H, m), 7,55–7,75 (2H, m), 7,17 (2H, s). MS (M – H) 542,9. Schmelzpunkt: 234,4°C. Elementaranalyse: Theorie C 46,17, H 2,21, N 5,13; gefunden C 45,97, H 2,26, N 4,92.

Beispiel 5.3

¹H-NMR (DMSO) δ 11,43 (1H, s), 8,81 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,09 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,82–7,90 (3H, m), 7,58–7,74 (4H, m), 7,21 (2H, s). MS (M + H) 476,9. Schmelzpunkt 261,8°C mit Zersetzung. Elementaranalyse: Theorie C 52,83, H 2,96, N 5,87; gefunden C 52,71, H 3,05, N 5,71.

Beispiel 6

[0088] 2-Amino-4-chlor-benzolthiol-Hydrochlorid (6). Mit dem Verfahren von Danley et al. (1965) Can. J. Chem. 43: 2610–2612, wurde Natriumtetrasulfid durch Lösen von Schwefel (Aldrich, 9,6 g, 300 mmol) in geschmolzenem Natriumsulfid-Nonahydrat (Aldrich, 24,0 g, 100 mmol) erhalten. Diese heiße Flüssigkeit wurde zu einer Lösung von 2,5-Dichlornitrobenzol (Aldrich, 38,4 g, 200 mmol) in 95% Ethanol (140 ml) zugefügt. Nachdem die exotherme Umsetzung beendet war, wurde das Gemisch 2 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt und noch heiß filtriert. Der Niederschlag wurde mit Wasser (50 ml) und Ethanol (50 ml) gewaschen, wobei 37,7 g Zwischenprodukt-Trisulfid als gelber Feststoff erhalten wurden. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,83 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H).

[0089] Konzentrierte Salzsäure (125 ml) wurde langsam (über Nacht, 15 Stunden lang) zu einer gut gerührten Suspension des vorstehend beschriebenen Trisulfids (37,7 g) und Zinn (Aldrich, 88 g, 737 mmol) in 95% Ethanol (200 ml) zugefügt. Nach Filtration der heißen Lösung wurde das Filtrat bei Raumtemperatur über Nacht stehengelassen, um das Rohprodukt auszufällen. Der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt, mit 1:1 Ethanol/konzentrierter HCl gewaschen. Umkristallisierung aus 1:1 MeOH/konzentrierter HCl ergab Verbindung 6 (13,8 g) als weiße Nadeln. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H).

Beispiel 7

[0090] 2-Amino-4-methyl-benzolthiol-Hydrochlorid (7). bis-(4-Methyl-2-nitrophenyl)-trisulfid wurde unter Anwendung des Verfahrens von Beispiel 6 hergestellt, wobei von 4-Chlor-3-nitro-toluol (Aldrich, 34,3 g, 200 mmol), Schwefel (Aldrich, 9,6 g, 300 mmol) und Natriumsulfid-Nonahydrat (Aldrich, 24,0 g, 100 mmol) in 95% EtOH (150 ml) ausgegangen wurde. 27,7 g Trisulfid wurden als gelber Feststoff erhalten. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,07 (br s, 1H), 7,58 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H).

[0091] Reduktion von bis-(4-Methyl-2-nitrophenyl)trisulfid wie in Beispiel 6 ergab Verbindung 7 (11,3 g) als Gemisch nach Umkristallisierung, welches aber direkt in nachfolgenden Umsetzungen verwendet wurde.

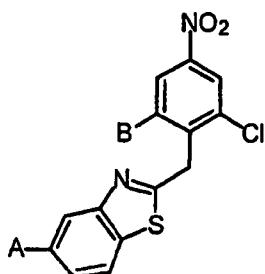
Beispiel 8

[0092] 5-Chlor-2-(2,6-dichlor-4-nitro-benzyl)-benzothiazol (8). Durch eine Änderung des Verfahrens von D. L. Boger (J. Org. Chem. 43: 2296–2297 (1978)) wurde eine Lösung von P₂O₅/MeSO₃H (Aldrich, 7,5 g, 1:10, w:w) mit 2-Amino-4-chlorbenzolthiol-Hydrochlorid (Beispiel 6, 1,96 g, 10,0 mmol) und (2,6-Dichlor-4-nitrophenyl)-essigsäure (2,50 g, 10,0 mmol) behandelt. Das so erhaltene Gemisch wurde 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt, dann über Nacht (15 Stunden lang) auf 90°C erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen, und das so erhaltene Gemisch wurde 3x mit EtOAc (50 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und zweimal mit einer Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum aufkonzentriert. Der Rohfeststoff wurde chromatographiert (CH₂Cl₂), wobei eine Ausbeute von 3,7 g (99%) Verbindung 8 als blassgelber Feststoff erhalten wurde. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,28 (s, 2H), 7,98 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 4,87 (s,

2H). MS (M + H) 373.

[0093] Die Verbindungen von Tabelle 2 wurden unter Anwendung des Verfahrens von Beispiel 8 hergestellt.

Tabelle 2



Verbindung	A	B
8	Cl	Cl
9	Cl	H
10	CF ₃	Cl
11	CF ₃	H
12	H	Cl
13	H	H
14	Me	Cl
15	Me	H

Beispiel 9

5-Chlor-2-(2-chlor-4-nitro-benzyl)-benzothiazol (9). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,35 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H). MS (M + H) 339.

Beispiel 10

2-(2,6-Dichlor-4-nitro-benzyl)-5-trifluormethyl-benzothiazol (10). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,42 (s, 2H), 8,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,28 (br s, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H). MS (M + H) 407.

Beispiel 11

[0094] 2-(2-Chlor-4-nitro-benzyl)-5-trifluormethyl-benzothiazol (11). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,33 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,27 (br s, 1H), 8,14 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,96 (br d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 2H) 4,70 (s, 2H). MS (M + H) 371.

Beispiel 12

2-(2,6-Dichlor-4-nitro-benzyl)-benzothiazol (12). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,41 (s, 2H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50–7,38 (m, 2H), 4,94 (s, 2H). MS (M – H) 337.

Beispiel 13

[0095] 2-(2-Chlor-4-nitro-benzyl)-benzothiazol (13). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,35 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,3 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H). MS (M + H) 305.

Beispiel 14

2-(2,6-Dichlor-4-nitro-benzyl)-5-methyl-benzothiazol (14). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ 8,41 (s, 2H), 7,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,41 (s, 3H). MS (M + H) 353.

Beispiel 15

2-(2-Chlor-4-nitro-benzyl)-5-methyl-benzothiazol (15). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ 8,35 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (br s, 1H), 7,25 (dd, J = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 2,42 (s, 3H). MS (M - H) 317.

Beispiele 16–23

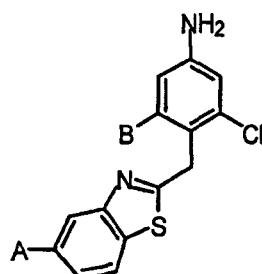
[0096] Die Verbindungen von Tabelle 2 wurden zu den Anilinen von Tabelle 3 unter Anwendung eines der Verfahren reduziert, die unten beschrieben sind, wie in Tabelle 3 angezeigt.

[0097] Verfahren A. Zu einer Lösung der Nitroverbindung in Ethylacetat (0,1 M) wurde unter Rückfluss Zinn(II)dichlorid-Dihydrat (5 Äquivalente) zugefügt. Nachdem 0,5 bis 2 Stunden unter Rückfluss gekocht worden war, wurde das heiße Gemisch in einen Scheidetrichter gegossen, der 2× das Volumen des Ethylacetats und von 50 Äquivalenten 1N KOH, frisch hergestellt und noch warm, enthielt. Das Gemisch wurde schnell extrahiert und getrennt. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und aufkonzentriert, wobei Anilin erhalten wurde, welches normalerweise im nächsten Schritt direkt verwendet werden konnte.

[0098] Verfahren B. Siehe Beispiel 39.

[0099] Verfahren C. Zu einer Lösung der Nitroverbindung (7 mmol) in Isopropanol (50 ml)/THF (20 ml) wurde eine Aufschämmung (0,5 ml) von Raneynickel in Wasser gegeben. Die Umsetzung wurde 24 Stunden lang unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Umgebungsdruck und -temperatur gerührt. Nach Filtration durch einen Kieselgurpropfen wurde die Lösung unter Vakuum aufkonzentriert, wobei das gewünschte Anilin erhalten wurde. Das restliche Raneynickel auf dem Kieselgurpropfen wurde in halogeniertem Lösungsmittel zur Deaktivierung suspendiert.

Tabelle 3



Verbindung	A	B	Verfahren
16	Cl	Cl	A
17	Cl	H	B
18	CF ₃	Cl	A
19	CF ₃	H	B
20	H	Cl	B
21	H	H	B
22	Me	Cl	B
23	Me	H	B

Beispiel 16

3,5-Dichlor-4-(5-chlor-benzothiazol-2-ylmethyl)-phenylamin (16). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 5,79 (s, 2H), 4,52 (s, 2H). MS (M + H) 343.

Beispiel 17

3-Chlor-4-(5-chlor-benzothiazol-2-ylmethyl)-phenylamin (17). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ 8,05–7,95 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,36 (s, 2H). MS (M + H) 309.

Beispiel 18

3,5-Dichlor-4-(5-trifluormethyl-benzothiazol-2-ylmethyl)phenylamin (18). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ 8,29 (br s, 1H), 8,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 5,81 (s, 2H), 4,56 (s, 2H). MS (M + H) 377.

Beispiel 19

3-Chlor-4-(5-trifluormethyl-benzothiazol-2-ylmethyl)-phenylamin (19). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ 8,25 (br s, 1H), 8,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,40 (s, 2H). MS (M + H) 343.

Beispiel 20

4-Benzothiazol-2-ylmethyl-3,5-dichlor-phenylamin (20). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ 7,99 (dd, J = 8,0, 0,6 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45 (td, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,38 (td, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 5,78 (s, 2H), 4,51 (s, 2H). MS (M + H) 309.

Beispiel 21

4-Benzothiazol-2-ylmethyl-3-chlor-phenylamin (21). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (td, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,38 (td, J = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,35 (s, 2H). MS (M + H) 275.

Beispiel 22

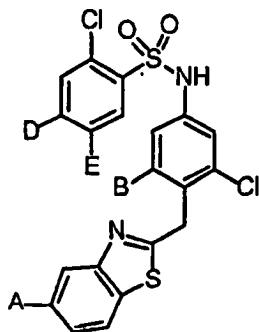
3,5-Dichlor-4-(5-methyl-benzothiazol-2-ylmethyl)-phenylamin (22). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ 7,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,73 (br s, 1H), 7,21 (dd, J = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 5,77 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 2,43 (s, 3H). MS (M + H) 323.

Beispiel 23

3-Chlor-4-(5-methyl-benzothiazol-2-ylmethyl)-phenylamin (23). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ 7,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 2,43 (s, 3H). MS (M + H) 289.

[0100] Die Verbindungen von Tabelle 4 wurden unter Anwendung herkömmlicher Verfahren aus Verbindungen aus Tabelle 3 und einem entsprechenden Arylsulfonylchlorid hergestellt.

Tabelle 4



Verbindung	A	B	D	E
24	Cl	Cl	CF ₃	H
25	Cl	Cl	Cl	H
26	Cl	Cl	Cl	Me
27	Cl	H	CF ₃	H
28	CF ₃	Cl	CF ₃	H
29	CF ₃	Cl	Cl	H
30	CF ₃	H	CF ₃	H
31	CF ₃	H	Cl	H
32	H	Cl	CF ₃	H
33	H	Cl	Cl	H
34	H	Cl	Cl	Me
35	H	H	CF ₃	H
36	Me	Cl	CF ₃	H
37	Me	H	CF ₃	H

Beispiel 24

2-Chlor-N-[3,5-dichlor-4-(5-chlor-benzothiazol-2-ylmethyl)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (24).
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 11,56 (br s, 1H), 8,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,00–7,95 (m, 2H), 7,45 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,23 (s, 2H), 4,62 (s, 2H). MS (M – H) 583.

Beispiel 25

2,4-Dichlor-N-[3,5-dichlor-4-(5-chlor-benzothiazol-2-ylmethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid (25). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 11,40 (br s, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,20 (s, 2H), 4,62 (s, 2H). MS (M – H) 549.

Beispiel 26

2,4-Dichlor-N-[3,5-dichlor-4-(5-chlor-benzothiazol-2-ylmethyl)-phenyl]-5-methyl-benzolsulfonamid (26).
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 11,33 (br s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,45 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,22 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 2,40 (s, 3H). MS (M – H) 563.

Beispiel 27

2-Chlor-N-[3-chlor-4-(5-chlor-benzothiazol-2-ylmethyl)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (27).
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 11,24 (br s, 1H), 8,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,16 (br s, 1H), 8,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H). MS (M – H) 549.

Beispiel 28

2-Chlor-N-[3,5-dichlor-4-(5-trifluormethyl-benzothiazol-2-ylmethyl)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (28). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 11,56 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,26 (br s, 1H), 8,20 (br s, 1H), 7,99 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,24 (s, 2H), 4,67 (s, 2H). MS (M – H) 617.

Beispiel 29

2,4-Dichlor-N-[3,5-dichlor-4-(5-trifluormethyl-benzothiazol-2-ylmethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid (29).
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 11,41 (s, 1H), 8,29 (br s, 1H), 8,27 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,21 (s, 2H), 4,67 (s, 2H). MS (M – H).

Beispiel 30

2-Chlor-N-[3-chlor-4-(5-trifluormethyl-benzothiazol-2-ylmethyl)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (30). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 11,25 (br s, 1H), 8,32–8,22 (m, 3H), 8,16 (br s, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H). MS (M – H) 583.

Beispiel 31

2,4-Dichlor-N-[3-chlor-4-(5-trifluormethyl-benzothiazol-2-ylmethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid (31). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 11,10 (br s, 1H), 8,28 (br s, 1H), 8,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H). MS (M – H) 549.

Beispiel 32

N-(4-Benzothiazol-2-ylmethyl-3,5-dichlor-phenyl)-2-chlor-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (32). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 11,54 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,20 (br s, 1H), 7,99 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (td, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,40 (td, J = 7,8, 0,9 Hz, 1H), 7,23 (s, 2H), 4,61 (s, 2H). MS (M – H) 549.

Beispiel 33

N-(4-Benzothiazol-2-ylmethyl-3,5-dichlor-phenyl)-2,4-dichlor-benzolsulfonamid (33). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 11,38 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,20 (s, 2H), 4,60 (s, 2H). MS (M – H) 515.

Beispiel 34

N-(4-Benzothiazol-2-ylmethyl-3,5-dichlor-phenyl)-2,4-dichlor-5-methyl-benzolsulfonamid (34). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 11,32 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,46 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,16 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 2,40 (s, 3H). MS (M – H) 531.

Beispiel 35

N-(4-Benzothiazol-2-ylmethyl-3-chlor-phenyl)-2-chlor-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (35). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 11,23 (br s, 1H), 8,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,15 (br s, 1H), 7,98 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,46 (td, J = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H). MS (M – H) 517.

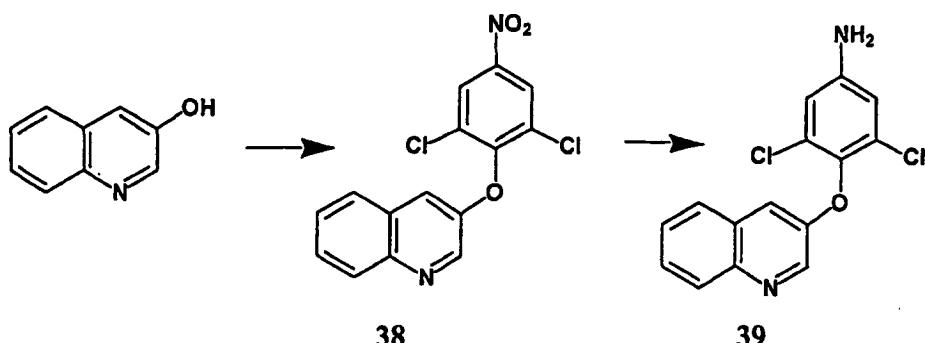
Beispiel 36

2-Chlor-N-[3,5-dichlor-4-(5-methyl-benzothiazol-2-ylmethyl)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (36).
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11,54 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,19 (br s, 1H), 8,00 (dd, $J = 8,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,26–7,18 (m, 3H), 4,58 (s, 2H), 2,40 (s, 3H). MS (M – H) 563.

Beispiel 37

2-Chlor-N-[3-chlor-4-(5-methyl-benzothiazol-2-ylmethyl)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (37).
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11,22 (br s, 1H), 8,19 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,15 (br s, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,3, 1,1$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,24–7,19 (m, 2H), 7,05 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 2,41 (s, 3H). MS (M – H) 529.

Beispiel 38



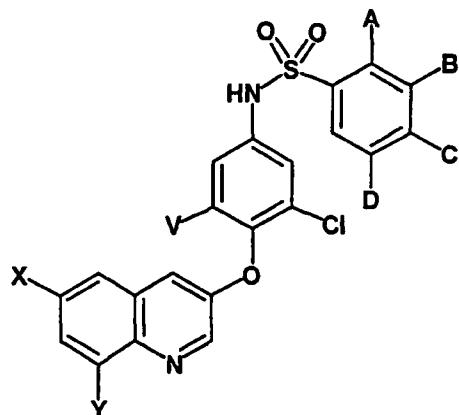
[0101] 3-Hydroxychinolin (hergestellt gemäß dem Verfahren von Naumann et. al., *Synthesis*, 1990, 4, 279–281)) (3 g) und 1,2,3-Trichlor-5-nitrobenzol (4,7 g) wurden in DMF (80 ml) gelöst und 2 Stunden lang mit Cäsiumcarbonat (7,4 g) auf 60°C erwärmt. Die Umsetzung wurde in Eis/Wasser (500 ml) gegossen. Der so erhaltene gebrochen weiße Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt und mit Hexan gespült, wobei Verbindung 38 als Feststoff (6,9 g) erhalten wurde, der zur Verwendung in der nächsten Umsetzung geeignet war.
 $^1\text{H-NMR}$ in CDCl_3 δ 8,863 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,360 (s, 2H), 8,106 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,646 (m, 2H), 7,529 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,160 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H).

Beispiel 39

[0102] Zu einer Lösung von Verbindung 38 (6,9 g) in Ethanol/THF/Wasser (Verhältnis 40:20:10) wurden Ammoniumchlorid (3,3 g) und Eisenpulver (3,4 g) zugefügt. Dieses Gemisch wurde 5 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das heiße Gemisch wurde dann durch Celit filtriert und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst und mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung, gefolgt von Wasser und dann Kochsalzlösung gewaschen. Diese Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und aufkonzentriert, wobei Verbindung 39 als gebrochen weißer Feststoff (5,6 g) erhalten wurde. $^1\text{H-NMR}$ in (DMSO) δ 8,846 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 8,010 (m, 1H), 7,915 (m, 1H), 7,645 (m, 1H), 7,560 (m, 1H), 7,401 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,778 (s, 2H), 5,762 (s, 2H).

[0103] Behandlung des Anilins 39 mit verschiedenen Sulfonylchloriden gemäß herkömmlicher Verfahren er gab die Sulfonamide 40–44 von Tabelle 5.

Tabelle 5



Verbindung	X	Y	V	A	B	C	D
40	H	H	Cl	CF ₃	H	Cl	H
41	H	H	Cl	Cl	H	CF ₃	H
42	H	H	Cl	Cl	H	Cl	H
43	H	H	Cl	Cl	H	Cl	Me
44	H	H	H	Cl	H	Cl	H
45	CO ₂ Me	H	Cl	Cl	H	Cl	H
46	H	CO ₂ Me	Cl	Cl	H	Cl	H
47	H	Cl	Cl	H	Cl	H	
48	H	CO ₂ H	Cl	Cl	H	Cl	H
49	Me	H	Cl	Cl	H	Cl	Me
50	H	H	F	Cl	H	Cl	Me

Beispiel 40

¹H-NMR (DMSO) δ 11,4–11,6 (1H, breit), 8,87 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,15–8,22 (2H, m), 8,00–8,08 (2H, m), 7,87 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,55–7,68 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,35 (2H, s). MS (M – H) 545. Schmelzpunkt 98,8°C.

Beispiel 41

¹H-NMR (DMSO) δ 11,58 (1H, s), 8,86 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,38 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,23 (1H, s), 8,01 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,53–7,68 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,34 (2H, s). MS (M – H) 545,0.

Beispiel 42

¹H-NMR (d_6 -Aceton) δ 9,9 (1H, br s), 8,794 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,23 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,035 (1H, br d, J = 8,4 Hz), 7,793 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,78 (1H, m), 7,62–7,70 (2H, m), 7,57 (1H, td, J = 6,8, 1,2 Hz), 7,476 (2H, s), 7,364 (1H, d, J = 2,6 Hz). MS (M – H) 511,0.

Beispiel 43

¹H-NMR (300 MHz/CDCl₃) δ 2,43 (3H, s), 7,10 (1H, d, J = 3 Hz), 7,26 (2H, s), 7,48–7,64 (4H, m), 7,96 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,78 (1H, d, J = 3 Hz). MS (M + H) 527. Schmelzpunkt 233–235°C.

Beispiel 44

¹H-NMR (300 MHz/CDCl₃) δ 7,14 (1H, dd, J = 2,6 Hz, J = 8,9 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,9 Hz); 7,33 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,56–7,58 (2H, m), 7,66–7,69 (2H, m), 7,87 (1H, m), 7,93 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,00 (1H, m), 8,09 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,80 (1H, d, J = 2,9 Hz), 11,06 (1H, br s). MS (M + H) 479. Schmelzpunkt 122°C.

Beispiel 45

[0104] 3-[2,6-Dichlor-4-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-phenoxy]chinolin-6-carbonsäuremethylester (45). Eine Lösung von 3-(4-amino-2,6-dichlorphenoxy)-chinolin-6-carbonsäuremethylester (96) (0,93 mmol) und 2,4-Dichlorbenzolsulfonylchlorid (250 mg, 1,02 mmol) in Pyridin (0,13 ml, 1,53 mmol) und CH₂Cl₂ (3,7 ml) wurde 12 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Gesättigtes NaHCO₃ wurde zum Reaktionsgemisch gegeben, welches dann zweimal mit AcOEt extrahiert wurde. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet und aufkonzentriert. Der Rohrückstand wurde durch Säulenchromatographie (Hexan/AcOEt = 2/1, 80 g Silicagel) gereinigt, wobei Verbindung 45 erhalten wurde (237 mg, 41%, in 3 Schritten). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,90 (3H, s), 7,31 (2H, s), 7,72 (1H, dd, J = 1,8, 7,8 Hz), 7,79 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,96 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,11 (2H, s), 8,18 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,64 (1H, s), 8,99 (1H, d, J = 3,0 Hz), 11,42 (1H, br s). MS (M + H) 571.

Beispiel 46

[0105] 3-[2,6-Dichlor-4-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-phenoxy]chinolin-8-carbonsäuremethylester (46). Zu einer Lösung von 3-(4-Amino-2,6-dichlor-phenoxy)-chinolin-8-carbonsäuremethylester (99) (1,26 mmol) in Pyridin (0,15 ml, 1,80 mmol) und CH₂Cl₂ (5 ml) wurde 2,4-Dichlorbenzolsulfonylchlorid (381 mg, 1,55 mmol) gegeben. Das Gemisch wurde 12 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Gesättigtes NaHCO₃ wurde zum Reaktionsgemisch gegeben, welches dann zweimal mit AcOEt extrahiert wurde. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und aufkonzentriert. Der Rohrückstand wurde durch Säulenchromatographie (Hexan/AcOEt = 2/1, 80 g Silicagel) gereinigt, wobei Verbindung 46 (506 mg, 70%) als weißer Feststoff erhalten wurde. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,91 (3H, s), 7,31 (2H, s), 7,57–7,65 (2H, m), 7,72 (1H, dd, J = 2,1, 8,6 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,96 (2H, d, J = 2,1 Hz), 8,03 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,94 (1H, d, J = 2,1 Hz), 11,4 (1H, br s), MS (M + H) 571.

Beispiel 47

[0106] 3-[2,6-Dichlor-4-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-phenoxy]chinolin-6-carbonsäure (47). Zu einer Lösung von 3-[2,6-Dichlor-4-(2,4-dichlorbenzolsulfonylamino)-phenoxy]-chinolin-6-carbonsäuremethylester (45) (200 mg, 0,35 mmol) in THF/MeOH (2 ml/2 ml) wurden 4 N NaOH (0,1 ml, 0,4 mmol) gegeben. Dieses Gemisch wurde 2,5 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 2 N HCl neutralisiert und dann aufkonzentriert. Der Rückstand wurde zweimal mit AcOEt extrahiert. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet und aufkonzentriert, wobei ein Feststoff erhalten wurde. Das Rohprodukt wurde aus Hexan/AcOEt umkristallisiert, wobei Verbindung 47 erhalten wurde (153 mg, 78%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,16 (2H, s), 7,62 (1H, dd, J = 2,0, 8,5 Hz), 7,73 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,82 (1H, s), 8,08–8,11 (3H, m), 8,60 (1H, s), 8,95 (1H, d, J = 2,9 Hz), 13,2 (1H, br s), MS (M + H) 557. Schmelzpunkt 228–2°C.

Beispiel 48

[0107] 3-[2,6-Dichlor-4-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-phenoxy]chinolin-8-carbonsäure (48). Zu einer Lösung von 3-[2,6-Dichlor-4-(2-chlor-4-trifluormethyl-benzolsulfonylamino)-phenoxy]-chinolin-8-carbonsäuremethylester (47) (402 mg, 0,7 mmol) in THF/MeOH = 0,1 ml/0,3 ml wurde 4 N NaOH (0,2 ml, 0,77 mmol) gegeben. Das Gemisch wurde 12 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch filtriert, um unlösliche Materialien zu entfernen. Das Filtrat wurde aufkonzentriert, und der Rückstand wurde in wässrigem NH₄Cl gelöst und zweimal mit AcOEt extrahiert. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet und aufkonzentriert, wobei Verbindung 48 (197 mg, 50%) als weißer Feststoff erhalten wurde. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,32 (2H, s), 7,70–7,81 (2H, m), 7,90 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,96 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,17–8,19 (1H, m), 8,22–8,24 (1H, m), 8,38–8,39 (1H, m), 9,11 (1H, d, J = 2,2 Hz), 11,4 (1H, br s), 15,4 (1H, br s). MS (M + H) 557. Schmelzpunkt 263–266°C.

Beispiel 49

[0108] 2,4-Dichlor-N-[3,5-dichlor-4-(6-methyl-chinolin-3-yloxy)-phenyl]-5-methyl-benzolsulfonamid (49). Zu einer Lösung von 3,5-Dichlor-4-(6-methyl-chinolin-3-yloxy)-phenylamin (100) (400 mg, 1,25 mmol) in Pyridin (0,12 ml, 1,48 mmol)-CH₂Cl₂ (4 ml) wurde 2,4-Dichlor-5-methylbenzolsulfonylchlorid (325 mg, 1,25 mmol) gegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 12 Stunden lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde aufkonzentriert, und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Hexan/AcOEt = 2/1, 80 g Silicagel) gereinigt, wobei Verbindung (49) (453 mg, 66%) als weißer Feststoff erhalten wurde. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,41 (3H, s), 2,44 (3H, s), 7,31 (3H, s), 7,49 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,61 (1H, s), 7,88–7,91 (2H, m), 8,19 (1H, s), 8,74 (1H, d, J = 3,0 Hz), 11,3 (1H, br s), MS (M + H) 541. Schmelzpunkt 228–230°C.

Beispiel 50

Teil 1

[0109] 3-Chlor-5-fluor-4-(chinolin-3-yloxy)nitrobenzol (50.1). Zu einer Lösung von 3,4-Difluornitrobenzol 1,00 g in konz. H₂SO₄ (20 ml) wurde Cl₂O in CCl₄ portionsweise zugefügt (25 ml, hergestellt, wie von Cady, G. H. et al. in: Inorg. Synth. Bd. 5, S. 156 (1957) beschrieben). Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde in zerstoßenes Eis gegossen und mit Et₂O (30 ml × 3) extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden mit 10% Na₂SO₃ und Kochsalzlösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde zu etwa 10 ml aufkonzentriert (diese Lösung enthielt 3-Chlor-4,5-difluornitrobenzol). Diese Lösung wurde mit Aceton (60 mL) verdünnt, und dann wurden 3-Hydroxychinolin 0,75 g und K₂CO₃ 2,2 g zu dieser Lösung gegeben. Das Gemisch wurde 1,5 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch durch ein kurzes Celitkissen filtriert. Das Filtrat wurde aufkonzentriert, wobei ein Öl erhalten wurde, welches dann durch Säulenchromatographie (Silicagel, AcOEt:Hexan = 1:5) gereinigt wurde, um die Zwischenproduktverbindung 50.1 (0,980 g) als gelbes Öl bereitzustellen.

Teil 2

[0110] 3-Chlor-5-fluor-4-(chinolin-3-yloxy)phenylamin (50.2). Zu einer Lösung von 3-Chlor-5-fluor-4-(chinolin-3-yloxy)nitrobenzol (50.1) (0,980 g) und NH₄Cl (1,64 g) in EtOH (50 ml)-H₂O (5 ml) wurde Eisenpulver (1,92 g) gegeben. Das Gemisch wurde 1 Stunde lang unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch durch ein kurzes Celitkissen filtriert. Das Filtrat wurde aufkonzentriert, mit gesättigter NaHCO₃ verdünnt und mit AcOEt (30 ml × 3) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Durch Aufkonzentration des Lösungsmittels wurde ein Rohprodukt erhalten, welches durch Säulenchromatographie (Silicagel, AcOEt:Hexan = 1:3) gereinigt wurde, so dass sich Anilin 50.2 (0,420 g) als farbloser Feststoff bildete.

Teil 3

[0111] N-(3-Chlor-5-fluor-4-(chinolin-3-yloxy)phenyl)-2,4-dichlor-5-methyl-benzolsulfonamid (50). Zu einer Lösung von 3-Chlor-5-fluor-4-(chinolin-3-yloxy)phenylamin (50.2) (0,420 g) in Pyridin (2,2 ml) wurde 2,4-Dichlor-5-methylbenzolsulfonylchlorid 0,360 g gegeben. Das Gemisch wurde 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt durch Säulenchromatographie gereinigt (Silicagel, AcOEt:Hexan = 1:3). Das Produkt wurde mit Hexan trituriert, wobei die oben genannte Verbindung erhalten wurde (0,522 g). Ausbeute 73% als Feststoff. ¹H-NMR (300 MHz/CDCl₃) δ 2,43 (3H, s), 7,05 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,09–7,11 (1H, m), 7,21 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,36 (1H, br s), 7,49–7,66 (4H, m), 7,96 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,80 (1H, br s), MS (M + H) 511. Schmelzpunkt 187°C.

Beispiel 51

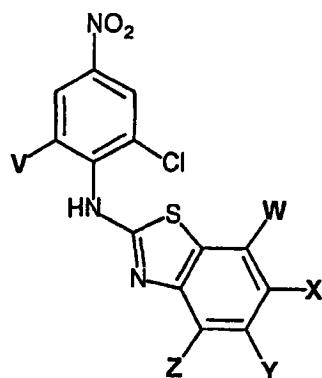
[0112] 3-Chlor-4-(chinolin-3-yloxy)nitrobenzol (51). Zu einer Lösung von 3-Hydroxychinolin (1,00 g) und 3-Chlor-4-fluornitrobenzol (1,21 g) in Aceton (20 ml) wurde K₂CO₃ (2,86 g) zugefügt. Das Gemisch wurde 1 Stunde lang unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch durch ein kurzes Celitkissen filtriert. Das Filtrat wurde aufkonzentriert, wobei Verbindung 51 (2,07 g, quantitativ) als braunes Öl erhalten wurde. ¹H-NMR (300 MHz/CDCl₃) δ 7,02 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,61 (1H, m), 7,72–7,80 (3H, m), 8,10–8,18 (2H, m), 8,45 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,82 (1H, d, J = 2,8 Hz).

Beispiel 52

[0113] 3-Chlor-4-(chinolin-3-yloxy)phenylamin (52). Zu einer Lösung von Nitrobenzol 51 (2,07 g) und NH_4Cl (1,84 g) in EtOH (40 ml)- H_2O (10 ml) wurde Eisenpulver (1,92 g) gegeben. Das Gemisch wurde 1 Stunde lang unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch durch ein kurzes Celitkissen filtriert. Das Filtrat wurde aufkonzentriert, mit gesättigter NaHCO_3 (30 ml) verdünnt und mit AcOEt (30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung (30 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Durch Aufkonzentration des Lösungsmittels wurde das Anilin 52 (1,77 g, 95%) als gelber Feststoff erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz/ CDCl_3) δ 3,77 (2H, br s), 6,63 (1H, dd, $J = 2,7$ Hz, $J = 8,6$ Hz), 6,83 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 6,99 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,24 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,49 (1H, m), 7,56–7,64 (2H, m), 8,08 (1H, m), 8,86 (1H, J = 2,8 Hz).

[0114] Die Strukturen für die Beispiele 53–54 und 56–61 sind in Tabelle 6 veranschaulicht.

Tabelle 6



Verbindung	V	W	X	Y	Z	MS (M-H)
53	Cl	H	Cl	H	H	372
54	H	H	H	H	H	304
56	H	Cl	H	H	Me	352
57	Cl	Cl	H	Cl	H	406
58	Cl	H	H	H	Me	354 (M+H)
59	Cl	H	Me	H	H	354 (M+H)
60	Cl	Cl	H	H	H	372
61	Cl	H	SO_2Me	H	H	416

Beispiel 53

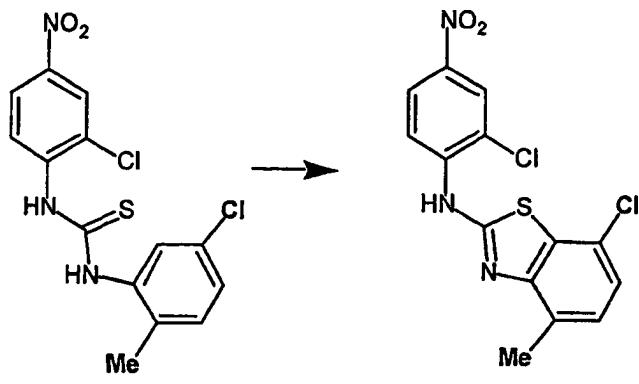
[0115] Verbindung 53. 2-Amino-6-chlorbenzothiazol (3,68 g, 20 mmol) und 1,2,3-Trichlor-5-nitrobenzol (4,53 g, 20 mmol) wurden in wasserfreiem DMSO (10 ml) gelöst. Festes K_2CO_3 (3,04 g, 22 mmol) wurde zugefügt und das Reaktionsgemisch 4 Stunden lang auf 150°C erwärmt. Es wurde abkühlen gelassen, dann in 53 ml deionisiertes Wasser gegossen. Ein feiner gelber Feststoff fiel aus, welcher durch Filtration gesammelt wurde, nachdem Versuche, das Produkt in Ethylacetat aufzulösen, scheiterten. Der gelbe Feststoff wurde in 100 ml Ethylacetat suspendiert und unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur ergaben Filtration, Spülen mit Ethylacetat, gefolgt von Hexanen, und Trocknen unter Vakuum die Nitroverbindung 53 als gelbes Pulver. (1,06 g) $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 8,37 (s, 2H); 7,76 (bs, 1H); 7,30 (dd, 1H); 7,23 (bs, 1H). MS (M – H) 372.

Beispiel 54

[0116] Verbindung 54. Zu einer Lösung von 2-Chlor-4-nitroanilin (2 g) und Kalium-t-butoxid (12 mmol) in THF

(18 ml) wurde eine Lösung von 2-Chlorbenzothiazol (2,75 g) in THF (6 ml) gegeben. Das Gemisch wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt, dann in Wasser (100 ml) abgeschreckt. Das Produkt wird mit Methylenechlorid extrahiert und durch Flash-Chromatographie gereinigt, wobei Verbindung 54 (300 mg) als gelber Feststoff erhalten wurde. $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -Aceton) δ 9,74 (br s, 1H), 9,214 (br d, 1H), 8,346 (m, 2H), 7,891 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,794 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,466 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,321 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H). MS (M – H) 304.

Beispiel 55



[0117] Verbindung 55. Mit dem Verfahren von Abuzar et al., (Ind. J. Chem. 20B, 230–233 (1981)) wurde 2-Chlor-4-nitrophenylisothiocyanat (Lancaster) (0,95 g) mit 2-Amino-4-chlortoluol (0,69 g) unter Rückfluss von Aceton gekoppelt, wobei der gemischte Thioharnstoff 55 (1,5 g) gebildet wurde. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ 10,021 (s, 1H), 9,789 (s, 1H), 8,373 (m, 1H), 8,197 (m, 2H), 7,441 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,315 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,268 (dd, $J = 8,4, 2$ Hz, 1H), 2,237 (s, 3H). MS (M + H) 356. CHN berechnet: 47,20% C, 3,11% H, 11,80% N. gefunden: 47,24% C, 3,15% H, 11,69% N.

Beispiel 56

[0118] Verbindung 56. Zu einer kühlen Lösung von Thioharnstoff 55 (0,63 g) in Chloroform (6 ml) wurde Brom (0,6 g) langsam zugefügt. Das Gemisch wurde dann 2 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Beim Abkühlen wurde der Feststoff durch Filtration gesammelt und dann mit Aceton trituriert, wobei Benzothiazol 56 als dessen HBr-Salz (0,5 g) erhalten wurde. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ 8,989 (br d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,365 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,291 (dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 1H), 7,259 (m, 2H), 5,4 (br s), 2,557 (s, 3H). MS (M – H) 352. CHN berechnet für M + 0,9HBr: 39,38% C, 2,34% H, 9,84% N; gefunden: 39,44% C, 2,35% H, 9,66% N.

Beispiel 57

[0119] Verbindung 57. Mit dem Verfahren aus den Beispielen 55 und 56 wurde 2,6-Dichlor-4-nitrophenylisothiocyanat mit 3,5-Dichloranilin gekoppelt, wobei der entsprechende gemischte Thioharnstoff gebildet wurde, welcher mit Brom zyklisiert wurde, wobei das Benzothiazol 57 erhalten wurde, das zur Verwendung in der nächsten Umsetzung geeignet war. MS (M – H) 406.

Beispiel 58

[0120] Mit dem Verfahren von Beispiel 53 wurde Benzothiazol 58 in einer Ausbeute von 78% als gelber Feststoff hergestellt. MS (M + H) 354.

Beispiel 59

[0121] Mit dem Verfahren von Beispiel 53 wurde Benzothiazol 59 in einer Ausbeute von 30% als gelber Feststoff hergestellt. MS (M + H) 354.

Beispiel 60

[0122] Verbindung 60. 2,7-Dichlorbenzothiazol (0,85 g, 4,2 mmol) und 2,6-Dichlor-4-nitroanilin (2,1 g, 10,4 mmol) wurden in wasserfreiem DMSO (10 ml) gelöst. Festes Cs_2CO_3 (4,1 g, 12,5 mmol) wurde zugefügt und das Reaktionsgemisch 16 Stunden lang auf 80°C erwärmt. Es wurde abkühlen gelassen, dann in 200 ml dei-

onisiertes Wasser gegossen. Überschüssiges Cäsiumcarbonat wurde mit Essigsäure neutralisiert. Die wässrige Phase wurde mit 2×100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und zu einem gelb-braunen Feststoff aufkonzentriert. Die Unlöslichkeit dieser Verbindung verhinderte eine Reinigung, also wurde das Rohmaterial direkt in der nächsten Umsetzung verwendet. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (d_6 -Aceton) δ 10,35 (bs, 1H); 8,36 (s, 2H); 7,37 (t, 1H); 7,30 (dd, 1H); 7,21 (dd, 1H). MS (M – H) 371,9.

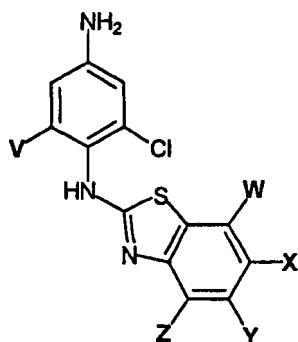
Beispiel 61

[0123] Mit dem Verfahren der Beispiele 55 und 56 wurde 2,6-Dichlor-4-nitrophenylisothiocyanat (GB1131780 (1966)) mit Methyl-(4-aminophenyl)sulfon gekoppelt, wobei der entsprechende gemischte Thioharnstoff gebildet wurde, welcher mit Brom zyklisiert wurde, wobei das Benzothiazol 61 erhalten wurde, das zur Verwendung in der nächsten Umsetzung geeignet war. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ 8,44 (s, 2H), 8,28 (br s, 2H), 7,82 (br d, 1H), 7,41 (br d, 1H), 3,19 (s, 3H). MS (M – H) 416.

Beispiele 62–69

[0124] Die Reduktion der Nitroderivate von Tabelle 6 mit Verfahren A, das in den Beispielen 16–23 beschrieben ist, ergab die entsprechenden Aniline, die in Tabelle 7 veranschaulicht sind.

Tabelle 7



Verbindung	V	W	X	Y	Z	MS (M+H)
62	Cl	H	Cl	H	H	344
63	H	H	H	H	H	276
64	H	Cl	H	H	Me	324
65	Cl	Cl	H	Cl	H	378
66	Cl	H	H	H	Me	324
67	Cl	H	Me	H	H	324
68	Cl	Cl	H	H	H	344
69	Cl	H	SO ₂ Me	H	H	388

Beispiel 62

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -Aceton) δ 8,78 (s, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,41 (d, 1H); 7,27 (d, 1H); 6,86 (s, 2H); 5,42 (s, 1H). MS (M + H) 344.

Beispiel 65

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ 10,09 (s, 1H), 7,48 (br s, 1H), 7,31 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,72 (s, 2H), 5,91 (br s, 2H). MS (M + H) 378.

Beispiel 68

[0125] Das Rohprodukt 58 wurde mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ nach den hier beschriebenen Verfahren reduziert, wobei die Verbindung 68 nach Umkristallisierung aus heißem Ethylacetat/Hexanen (1,14 g) als grünlich-grauer Feststoff erhalten wurde. $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -Aceton) δ 8,87 (bs, 1H); 7,40 (dd, 1H); 7,30 (t, 1H); 7,11 (d, 1H); 6,87 (s, 2H); 5,44 (bs, 2H). MS (M + H) 344,0.

Beispiel 69

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ 10,08 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,73 (s, 2H), 5,90 (s, 2H), 3,17 (s, 3H). MS (M – H) 388.

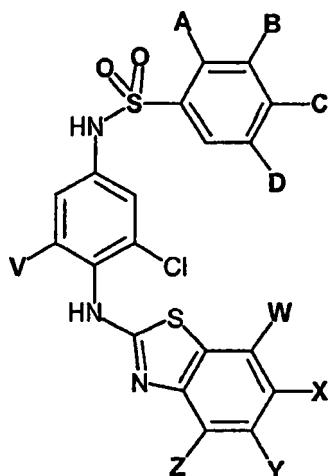
Beispiele 70–91

[0126] Sulfonierung der Aniline von Tabelle 7 mit dem Verfahren von Beispiel 3 oder eines der nachstehenden Verfahren ergibt die Verbindungen, die in Tabelle 8 veranschaulicht sind.

[0127] Verfahren D. Zu einer Lösung von Anilin in Methylenechlorid (10 ml/g) wurde Sulfonylchlorid (1,1 bis 1,5 Äquivalente) in Methylenechlorid gegeben. Dann wurde Pyridin (2 Äquivalente) zugefügt. Das Gemisch wurde durch die Platzierung an einem Rotationsverdampfer bei Umgebungsdruck mit einer Badtemperatur von 40 bis 60°C langsam aufkonzentriert. Nach 2 bis 18 Stunden wurde das Gemisch unter Vakuum aufkonzentriert und erneut in Methylenechlorid gelöst. Flash-Chromatographie mit 0–20% Ethylacetat in Methylenechlorid führte zu dem gewünschten Produkt, welches häufig mit Ether oder Hexan trituriert werden kann, um ein festes Produkt zu bilden.

[0128] Verfahren E. Eine Lösung von Anilin (0,5 mmol) in Aceton (3 ml) wurde mit Arylsulfonylchlorid (1 Äquivalent), 2,6-Lutidin (1 Äquivalent) und katalytischem DMAP über Nacht bei Umgebungstemperatur behandelt. Die Umsetzung wurde mit Methylenechlorid verdünnt, mit 1 N HCl und dann Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde aufkonzentriert, dann durch Flash-Chromatographie gereinigt, wobei ein Schaum erhalten wurde, welcher durch Trituration mit Ether/Hexan häufig kristallisiert werden konnte.

Tabelle 8



Verbindung	A	B	C	D	V	W	X	Y	Z	MS (M-H)
70	Cl	H	Cl	Me	Cl	H	Cl	H	H	564
71	Cl	H	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	550
72	Cl	H	CF ₃	H	Cl	H	Cl	H	H	584
73	Cl	H	Cl	H	H	H	H	H	H	482
74	Cl	H	CF ₃	H	H	H	H	H	H	516
75	Cl	H	Cl	Me	H	H	H	H	H	496
76	Cl	H	Cl	H	Cl	H	Cl	H	Me	530
77	Cl	H	CF ₃	H	Cl	H	Cl	H	Me	564
78	Cl	H	Cl	H	Cl	Cl	H	Cl	H	584
79	Cl	H	CF ₃	H	Cl	Cl	H	Cl	H	618
80	Cl	H	Cl	Me	Cl	Cl	H	Cl	H	598
81	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	H	Me	530
82	Cl	H	CF ₃	H	Cl	H	H	H	Me	564
83	Cl	H	Cl	Me	Cl	H	H	H	Me	544
84	H	H	COMe	H	Cl	H	H	H	Me	-
85	Cl	H	Cl	H	Cl	H	Me	H	H	530
86	Cl	H	CF ₃	H	Cl	H	Me	H	H	564
87	Cl	H	Cl	Me	Cl	H	Me	H	H	544
88	Cl	H	Cl	H	Cl	Cl	H	H	H	550
89	Cl	H	CF ₃	H	Cl	Cl	H	H	H	584
90	Cl	H	Cl	H	Cl	H	SO ₂ Me	H	H	594
91	Cl	H	CF ₃	H	Cl	H	SO ₂ Me	H	H	628

Beispiel 70

¹H-NMR (d₆-Aceton) δ 9,19 (bs, 1H); 8,51 (s, 1H); 7,74 (d, 1H); 7,72 (s, 1H); 7,43 (s, 2H); 7,37 (d, 1H); 7,28 (dd, 1H); 2,46 (s, 3H). MS (M – H) 563,9.

Beispiel 71

¹H-NMR (d₆-Aceton) δ 9,19 (bs, 1H); 8,22 (d, 1H); 7,78 (d, 1H); 7,74 (d, 1H); 7,67 (dd, 1H); 7,43 (s, 2H); 7,37 (d, 1H); 7,28 (dd, 1H). MS (M – H) 549,8.

Beispiel 72

¹H-NMR (d₆-Aceton) δ 10,05 (bs, 1H); 9,22- (bs, 1H); 8,45 (d, 1H); 8,06 (s, 1H); 7,98 (d, 1H); 7,73 (m, 1H); 7,45 (s, 2H); 7,36 (d, 1H); 7,28 (dt, 1H). MS (M – H) 583,8.

Beispiel 73

¹H-NMR (d₆-Aceton) δ 9,54 (bs, 1H); 8,56 (d, 1H); 8,12 (s, 1H); 7,78 (m, 2H); 7,61 (m, 2H); 7,41 (d, 1H); 7,36 (t, 1H); 7,30 (dd, 1H); 7,20 (s, 1H). MS (M – H) 482,0.

Beispiel 74

¹H-NMR (d₆-Aceton) δ 9,67 (br s, 1H); 9,07 (bs, 1H); 8,59 (d, 1H); 8,34 (d, 1H); 8,04 (s, 1H); 7,91 (d, 1H); 7,77 (d, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,42 (d, 1H); 7,36 (t, 1H); 7,32 (dd, 1H); 7,20 (t, 1H). MS (M – H) 515,9.

Beispiel 75

¹H-NMR (d_6 -Aceton) δ 9,47 (br s, 1H); 9,06 (br s, 1H); 8,55 (br s, 1H); 8,05 (br s, 1H); 7,8–7,6 (m, 3H); 7,5–7,10 (m, 4H); 2,24 (s, 3H). MS (M + H) 497,9.

Beispiel 76

¹H-NMR (DMSO) δ 10,96 (1H, s), 10,11 (1H, s), 8,12–8,22 (1H, breit), 8,06 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,90 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 8,6, 2,1 Hz), 7,23 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,10–7,20 (3H, m), 2,44 (3H, s). MS (M – H) 529,8.

Beispiel 77

¹H-NMR (DMSO) δ 11,11 (1H, s), 10,11 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,16 (2H, s), 7,94 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,10–7,26 (4H, m), 2,43 (3H, s). MS (M – H) 563,9. Schmelzpunkt 192,6°C.

Beispiel 78

¹H-NMR (DMSO) δ 11,49 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,164 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,95 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,4, 2 Hz, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,35 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,25 (s, 2H). MS (M – H) 584.

Beispiel 79

¹H-NMR (DMSO) δ 11,59 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,368 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,20 (br s, 1H), 8,00 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (br s, 1H), 7,344 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,274 (d, J = 1,6 Hz, 2H). MS (M – H) 618.

Beispiel 80

¹H-NMR (DMSO) δ 11,37 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,19 (br s, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,53 (br s, 1H), 7,35 (br s, 1H), 7,25 (br s, 2 H), 2,415 (s, 3H). MS (M – H) 598.

Beispiel 81

¹H-NMR (d_6 -DMSO) δ 11,44 (1H, breites s); 9,96 (1H, breites s); 8,33 (1H, d); 8,19 (1H, s); 7,99 (1H, dd); 7,43 (1H, breites s); 7,26 (2H, s); 7,07 (1H, d); 6,97 (1H, t); 2,35 (3H, s). MS (M – H) 529,9.

Beispiel 82

¹H-NMR (d_6 -DMSO) δ 11,26 (1H, breites s); 9,96 (1H, breites s); 8,12 (1H, d); 7,93 (1H, d); 7,69 (1H, dd); 7,43 (1H, breites s); 7,23 (2H, s); 7,08 (1H, d); 6,97 (1H, t); 2,36 (3H, s). MS (M – H) 564.

Beispiel 83

¹H-NMR (d_6 -DMSO) δ 11,23 (1H, breites s); 9,96 (1H, breites s); 8,14 (1H, s); 7,88 (1H, s); 7,43 (1H, breites s); 7,24 (2H, s); 7,08 (1H, d); 6,97 (1H, t); 2,40 (3H, s); 2,36 (3H, s). MS (M – H) 543,9.

Beispiel 84

¹H-NMR (d_6 -DMSO) δ 11,02 (1H, breites s); 9,96 (1H, breites s); 8,16 (2H, d); 7,97 (2H, d); 7,43 (1H, breites s); 7,26 (1H, s); 7,07 (1H, d); 6,97 (1H, t); 2,62 (3H, s); 2,36 (3H, s).

Beispiel 85

¹H-NMR (d_6 -DMSO) δ 11,28 (1H, breites s); 9,79 (1H, breites s); 8,13 (1H, d); 7,93 (2H, d); 7,70 (1H, dd); 7,44 (1H, breites s); 7,21 (3H, s); 7,05 (1H, d); 2,30 (3H, s). MS (M – H) 529,9.

Beispiel 86

¹H-NMR (d_6 -DMSO) δ 11,43 (1H, breites s); 9,79 (1H, breites s); 8,34 (1H, d); 8,19 (1H, s); 7,99 (1H, d); 7,44 (1H, breites s); 7,24 (3H, s); 7,04 (1H, d); 2,30 (3H, s). MS (M – H) 564.

Beispiel 87

¹H-NMR (d_6 -DMSO) δ 11,22 (1H, breites s); 9,79 (1H, breites s); 8,15 (1H, s); 7,89 (1H, s); 7,44 (1H, breites s); 7,23 (3H, s); 7,04 (1H, d); 2,41 (3H, s); 2,31 (3H, s). MS (M – H) 543,9.

Beispiel 88

¹H-NMR (d_6 -Aceton) δ 9,92 (bs, 1H); 9,35 (bs, 1H); 8,23 (d, 1H); 7,78 (d, 1H); 7,67 (dd, 1H); 7,45 (s, 2H); 7,36–7,29 (m, 2H); 7,16 (dd, 1H). MS (M – H) 549,8.

Beispiel 89

¹H-NMR (d_6 -Aceton) δ 8,45 (d, 1H); 8,06 (s, 1H); 7,97 (d, 1H); 7,46 (s, 2H); 7,33–7,29 (m, 2H); 7,16 (dd, 1H). MS (M – H) 583,8.

Beispiel 90

¹H-NMR (DMSO) δ 11,43 (br s, 1H), 10,40 (br s, 1H), 8,33 (br s, 1H), 8,16 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,94 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,753 (dd, J = 8,2, 2 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,4, 2 Hz, 1H), 7,55 (br s, 1H), 7,265 (s, 2H), 3,22 (s, 3H). MS (M – H) 594.

Beispiel 91

¹H-NMR (DMSO) δ 11,55 (br s, 1H), 10,40 (br s, 1H), 8,38 (m, 2H), 8,22 (br s, 1H), 8,02 (br d, 1H), 7,77 (dd, J = 8,4, 2 Hz, 1H), 7,55 (br s, 1H), 7,295 (s, 2H), 3,19 (s, 3H). MS (M – H) 628.

Beispiel 92

[0129] 3-Hydroxy-6-methylchinolin (92). Eine Lösung von 3-Amino-6-methylchinolin [(1,21 g, 7,65 mmol), hergestellt gemäß J. Chem. Soc. 2024–2027 (1948) Morley et al.] in 6 N H_2SO_4 (25 ml) wurde in einem Eisbad gekühlt. Zu der Lösung wurde $NaNO_2$ (560 mg, 8,10 mmol) in Wasser (2 ml) zugefügt und 30 Minuten lang bei 0°C gerührt. 5% H_2SO_4 wurde separat unter Rückfluss erhitzt, und das vorstehende Diazo-Reaktionsgemisch wurde zu dieser unter Rückfluss erhitzten Lösung zugegeben. Nach 30 Minuten wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 6 N NaOH neutralisiert. Das so erhaltene unlösliche Material wurde durch Filtration gesammelt. Dieser Feststoff wurde aus $CHCl_3/AcOEt$ umkristallisiert, wobei die Verbindung (92) (348 mg, 29%) erhalten wurde. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,34 (1H, dd, J = 1,9, 8,6 Hz), 7,42 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,55 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,50 (1H, d, J = 2,8 Hz).

Beispiel 93

[0130] 3(2,6-Dichlor-4-nitro-phenoxy)-6-methyl-chinolin (93). Zu einer Lösung von 3-Hydroxy-6-methylchinolin (92) (348 mg, 2,19 mmol) in DMF (3,5 ml) wurde NaH (60% Ölsuspension, 90 mg, 2,25 mmol) in einer Portion bei Raumtemperatur zugegeben. Nach 5 Minuten wurde 3,4,5-Trichlornitrobenzol (509 mg, 2,25 mmol) in DMF (2 ml) zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde unter 2 Stunden langem Rühren auf 50°C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Eis/Wasser zum Reaktionsgemisch zugefügt, welches dann mit 2 N HCl angesäuert und zweimal mit AcOEt extrahiert wurde. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem $MgSO_4$ getrocknet und konzentriert. Der Rohrückstand wurde durch Säulenchromatographie (Hexan/AcOEt = 4/1, 80 g Silicagel) gereinigt, wobei Verbindung 93 (510 mg, 67%) erhalten wurde. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,52–7,57 (2H, m), 7,61 (1H, s), 7,94 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,63 (2H, s), 8,86 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Beispiel 94

[0131] 3-(2,6-Dichlor-4-nitro-phenoxy)-chinolin-6-carbonsäure (94). Eine Lösung von 3-(2,6-Dichlor-4-nitro-phenoxy)-6-methyl-chinolin (93) (510 mg, 1,46 mmol) und Chrom(VI)oxid (292 mg, 2,92 mmol) in konz. H_2SO_4/H_2O = 2,4 ml/4,7 ml wurde auf 100°C erwärmt, während drei 292 mg-Portionen Chromsäureanhydrid in 8 Stunden-Abständen zugefügt wurden. Nach 32 Stunden wurde das Erwärmen gestoppt und über Nacht stehengelassen. Unlösliches Material wurde durch Filtration gesammelt, und dieser Feststoff wurde mit Wasser zweimal gewaschen, wobei Verbindung (94) (443 mg, 80%) erhalten wurde. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,94 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,14 (2H, s), 8,56 (1H, s), 8,65 (2H, s), 9,09 (1H, d, J = 3,0 Hz).

Beispiel 95

[0132] 3-(2,6-Dichlor-4-nitro-phenoxy)-chinolin-6-carbonsäuremethylester (95). Zu einer Lösung von 3-(2,6-Dichlor-4-nitro-phenoxy)-chinolin-6-carbonsäure (94) (443 mg, 0,93 mmol) in trockenem THF (20 ml) wurde CH_2N_2 in Et_2O -Lösung [hergestellt aus Nitrosomethylharnstoff (1,65 g) und 50% KOH (5 ml)] zugegeben. Dieses Gemisch wurde 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. AcOH (1 ml) wurde zum Reaktionsgemisch gegeben, welches dann aufkonzentriert wurde. Gesättigtes NaHCO_3 wurde zum Rückstand zugefügt, welcher zweimal mit AcOEt extrahiert wurde. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet und aufkonzentriert, wobei Verbindung 95 (415 mg) erhalten wurde. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,89 (3H, s), 5,75 (2H, br s), 6,76 (2H, s), 7,73 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 8,09 (2H, s), 8,67 (1H, s), 8,94 (1H, d, $J = 2,9$ Hz).

Beispiel 96

[0133] 3-(4-Amino-2,6-dichlor-phenoxy)-chinolin-6-carbonsäuremethylester (96). Zu einer Lösung von 3-(2,6-Dichlor-4-nitro-phenoxy)-chinolin-6-carbonsäuremethylester (95) (0,93 mmol) und NH_4Cl (283 mg, 5,3 mmol) in EtOH/THF/Wasser (8 ml/16 ml/1 ml) wurde Eisenpulver (296 mg, 5,3 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Unlösliche Materialien wurden durch ein Celitkissen entfernt, welches mit THF, Aceton und dann EtOH gewaschen wurde. Das Filtrat wurde aufkonzentriert, und gesättigtes NaHCO_3 wurde zugefügt und zweimal mit AcOEt extrahiert. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet und aufkonzentriert, wobei Verbindung 96 (372 mg, Mehrgewicht) erhalten wurde. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,89 (3H, s), 5,75 (2H, s), 6,76 (2H, s), 7,73 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 8,09 (2H, s), 8,67 (1H, s), 8,94 (1H, d, $J = 2,9$ Hz).

Beispiel 97

[0134] 3-Hydroxy-8-chinolincarbonsäuremethylester (97). Zum Gemisch von 8-Chinolincarbonsäure (500 mg, 2,89 mmol) in THF (80 ml) wurde CH_2N_2 in Et_2O -Lösung [hergestellt aus Nitrosomethylharnstoff (1,65 g) und 50% KOH (5 ml)] bei Raumtemperatur zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 12 Stunden lang gerührt und dann aufkonzentriert, wobei der Zwischenproduktester erhalten wurde. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,92 (3H, s), 7,60–7,70 (2H, m), 7,93–7,96 (1H, m), 8,14–8,17 (1H, m), 8,44–8,48 (1H, m), 8,97–8,99 (1H, m). Zu einer Lösung des Zwischenprodukts 8-Chinolincarbonsäuremethylester (2,89 mmol) in AcOH (4 ml) wurden 30% H_2O_2 (0,6 ml) zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 7,5 Stunden lang auf 85°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter NaHCO_3 behandelt und sechsmal mit CHCl_3 extrahiert. Die organische Phase wurde über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet und aufkonzentriert. Der Rohrückstand wurde mit $\text{CHCl}_3/\text{Toluol}$ trituriert, so dass Verbindung 97 (256 mg, 44%, in 2 Schritten) erhalten wurde. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,89 (3H, s), 7,52 (1H, d, $J = 6,9$ Hz), 7,57 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,66 (1H, dd, $J = 1,5, 6,9$ Hz), 7,95 (1H, dd, $J = 1,5, 8,1$ Hz), 8,63 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 10,5 (1H, br s).

Beispiel 98

[0135] 3-(2,6-Dichlor-4-nitro-phenoxy)-chinolin-8-carbonsäuremethylester (98). Zu einer Lösung von 3-Hydroxy-8-chinolincarbonsäuremethylester (97) (256 mg, 1,26 mmol) und 3,4,5-Trichlornitrobenzol (294 mg, 1,30 mmol) in Aceton (40 ml) wurde K_2CO_3 (870 mg, 6,30 mmol) zugefügt. Dieses Gemisch wurde 3,5 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, und unlösliche Materialien wurden durch Celitfiltration entfernt. Das Filtrat wurde aufkonzentriert, und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Hexan/AcOEt = 4/1, 80 g Silicagel) gereinigt, wobei Verbindung 98 erhalten wurde. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,92 (3H, s), 7,67 (1H, dd, $J = 7,3$ Hz), 7,79 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 1,5, 7,3$ Hz), 9,05 (1H, d, $J = 2,9$ Hz).

Beispiel 99

[0136] 3-(4-Amino-2,6-dichlor-phenoxy)-chinolin-8-carbonsäuremethylester (99). Zu einer Lösung von 3-(2,6-Dichlor-4-nitro-phenoxy)-chinolin-8-carbonsäuremethylester (98) (1,26 mmol) und NH_4Cl (370 mg, 6,91 mmol) in $\text{EtOH/THF/H}_2\text{O} = 8 \text{ ml}/4 \text{ ml}/2 \text{ ml}$ wurde Eisenpulver (386 mg, 6,91 mmol) zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 3,5 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurden unlösliche Materialien durch Celitfiltration filtriert. Das Filtrat wurde aufkonzentriert, und gesättigte NaHCO_3 wurde zum Rückstand zugefügt, welcher zweimal mit AcOEt extrahiert wurde. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und aufkonzentriert. Der Rohrückstand wurde durch Säulenchromatographie (Hexan/AcOEt = 2/1, 80 g Silicagel) gereinigt, wobei Verbindung 99 (543 mg) erhalten wurde.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,91 (3H, s), 5,77 (2H, br s), 6,78 (2H, s), 7,50 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 8,1 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 1,4, 6,4 Hz), 8,08 (1H, dd, J = 1,4 Hz, 6,4 Hz), 8,93 (1H, d, J = 3,0 Hz).

Beispiel 100

[0137] 3,5-Dichlor-4-(6-methyl-chinolin-3-yloxy)-phenylamin (100). Zu einer Lösung von 3-(2,6-Dichlor-4-nitro-phenoxy)-6-methyl-chinolin (93) (1,30 g, 3,71 mmol) und NH₄Cl (992 mg, 18,55 mmol) in EtOH/THF/H₂O = 12 ml/12 ml/3 ml wurde Eisenpulver (1,04 g, 18,55 mmol) zugefügt. Das Gemisch wurde 4 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Unlösliche Materialien wurden durch Celitfiltration entfernt. Das Filtrat wurde auf konzentriert, und gesättigte NaHCO₃ wurde zum Rückstand zugefügt, welcher dann zweimal mit AcOEt extrahiert wurde. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet und aufkonzentriert, wobei Verbindung 100 (1,18 g, 98%) erhalten wurde. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,44 (3H, s), 5,75 (2H, br s), 6,77 (2H, s), 7,27 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,67 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,74 (1H, d, J = 2,8 Hz).

Beispiel 101

[0138] 2,6-Dichlor-benzothiazol (101). 2-Amino-6-chlorbenzothiazol (15,7 g, 85 mmol) in H₃PO₄ (85%) (470 ml) wurde auf 100°C erwärmt und gelöst. Dann wurde die klare Lösung abgekühlt und mit einem mechanischen Rührer kräftig gerührt. NaNO₂ (17,6 g, 255 mmol) in Wasser (30 ml) wurde langsam zugefügt, was die Temperatur unter 0°C hielt. Separat wurde eine Lösung von CuSO₄·5 H₂O (85 g), NaCl (107 g) in Wasser (350 ml) auf -5°C abgekühlt und mit einem mechanischen Rührer gerührt. Nachdem die Farbe von Kaliumiodidstärkepapier verschwunden war, wurde die Diazoniumlösung kalt gehalten und unter kräftigem Röhren langsam zur Kupferchloridlösung zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur aufwärmen gelassen. Nach 1 Stunde wurden Wasser (1 l) und Ether (1 l) zum Reaktionsgemisch zugefügt und zweimal extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet und aufkonzentriert. Der Rohrückstand wurde durch Silicagelchromatographie (H/A = 4/1, 180 g Silicagel) gereinigt, wobei die oben genannte Verbindung 101 (7,46 g, 48%) erhalten wurde.

Beispiel 102

[0139] 3,5-Dichlor-4-(6-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenylamin (102). Zur Lösung von 4-Amino-2,6-dichlorphenol (6 g, 26,5 mmol) und 2,6-Dichlorbenzothiazol (101) (6 g, 29,4 mmol, 1,1 Äquivalente) in DMSO (25 ml) wurde K₂CO₃ (11 g, 80 mmol, 3,0 Äquivalente) zugefügt. Das Gemisch wurde gerührt und auf 160°C erwärmt. Nach 5,5 Stunden wurde Wasser (20 ml) zum Reaktionsgemisch zugefügt, welches mit 2 N HCl neutralisiert und dreimal mit AcOEt extrahiert wurde. Und die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet und dann aufkonzentriert. Der Rohrückstand wurde durch Säulenchromatographie (CHCl₃/Aceton = 9/1, 180 g Silicagel) gereinigt, wobei 3,5-Dichlor-4-(6-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenylamin (102) als schwarzer Feststoff (4,52 g, 49%) erhalten wurde. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,86 (2H, br s), 6,74 (2H, s), 7,48 (1H, dd, J = 2,1, 5,7 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,10 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Beispiel 103

[0140] 2-Chlor-N-[3,5-dichlor-4-(6-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethylbenzolsulfonamid (103). Eine Lösung von 3,5-Dichlor-4-(6-chlorbenzothiazol-2-yloxy)-phenylamin (102) (2,0 g, 5,79 mmol) und 3-Chlor-4-trifluormethylbenzolsulfonylchlorid (1,7 g, 6,08 mmol) in Pyridin (10 ml) wurde bei Raumtemperatur gerührt. Nach 3 Stunden wurde Wasser zum Reaktionsgemisch zugefügt, welches dann mit 2 N HCl angesäuert wurde. Das Reaktionsgemisch wurde zweimal mit AcOEt extrahiert. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und aufkonzentriert. Der Rohrückstand wurde durch Säulenchromatographie (H/A = 4/1, 80 g Silicagel) gereinigt, wobei die oben genannte Verbindung 103 (2,11 g, 65%) als weißer Feststoff erhalten wurde. Schmelzpunkt 82–84°C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,32 (2H, s), 7,46 (1H, dd, J = 2,2, 8,7 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,20 (1H, s), 8,38 (1H, d, J = 8,3 Hz), 11,6 (1H, br s). MS (M + H) 586.

Beispiel 104

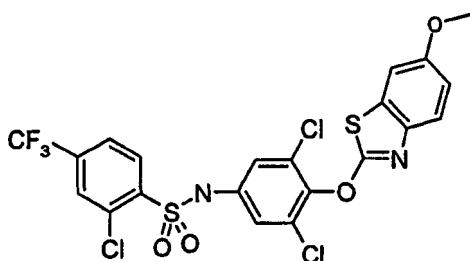
[0141] 2,4-Dichlor-N-[3,5-dichlor-4-(6-chlor-benzothiazol-2-yloxy)phenyl]benzolsulfonamid (104). Eine Lösung von 3,5-Dichlor-4-(6-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenylamin (102) (2,0 g, 5,79 mmol) und 2,4-Dichlorbenzolsulfonylchlorid (1,5 g, 6,08 mmol) in Pyridin (10 ml) wurde 12 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Wasser wurde zum Reaktionsgemisch zugefügt, welches dann mit 2 N HCl angesäuert wurde. Das Reaktions-

gemisch wurde zweimal mit AcOEt extrahiert. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und aufkonzentriert. Der Rohrückstand wurde durch Säulenchromatographie (H/A = 4/1, 80 g Silicagel) gereinigt, wobei oben genannte Verbindung (104) (1,49 g, 46%) als weißer Feststoff erhalten wurde. Schmelzpunkt 73–75°C. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,29 (2H, s), 7,46 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 2,2, 8,4 Hz), 7,95 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,4 Hz), 11,5 (1H, br s). MS (M + H) 553.

Beispiel 105

[0142] 3,5-Dichlor-4-(6-methoxybenzothiazol-2-yloxy)phenylamin (105). Zu einer Lösung von 2-Chlor-6-methoxybenzothiazol (hergestellt, wie von Weinstock et al., J. Med. Chem. 30: S. 1166 (1987) beschrieben) und 4-Amino-2,6-dichlorphenol 1,3 g (erhältlich von Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) in DMSO (9 ml) wurde K₂CO₃ 3,12 g zugefügt. Das Gemisch wurde 3 Stunden lang auf 150°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie (Silicagel, AcOEt:Hexan = 1:2) gereinigt, um das Anilin 105 (1,43 g, 56%) zu bilden. Schmelzpunkt 158–160°C. ¹H-NMR (300 MHz/CDCl₃) δ 3,84 (3H, s), 3,85 (2H, br s), 6,69 (2H, s) 6,97 (1H, dd, J = 2,6 Hz, J = 8,9 Hz), 7,18 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,9 Hz).

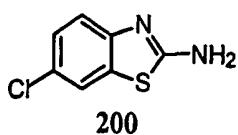
Beispiel 106 2-Chlor-N-[3,5-dichlor-4-(6-methoxybenzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (106).



106

[0143] Zu einer Lösung von 3,5-Dichlor-4-(6-methoxybenzothiazol-2-yloxy)phenylamin (105) (1,40 g) in Pyridin (5 ml) wurde 2-Chlor-4-trifluorbenzolsulfonamid 1,15 g zugefügt. Das Gemisch wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt durch Säulenchromatographie (Silicagel, AcOEt:Hexan = 1:3) gereinigt. Das Produkt wurde mit Hexan trituriert, wobei die oben genannte Verbindung 106 (1,97 g, 82%) als farbloses Pulver erhalten wurde. Schmelzpunkt 164–165°C. ¹H-NMR (300 MHz/DMSO-d₆) δ 3,79 (3H, s), 7,00 (1H, dd, J = 2,9 Hz, J = 8,8 Hz), 7,31 (2H, s), 7,55 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,58 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 1,5 Hz, J = 8,1 Hz), 8,20 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,1 Hz), 11,59 (1H, br s). MS (M + H) 583.

Beispiel 200

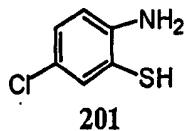


[0144] 6-Chlor-benzothiazol-2-ylamin (200). Konzentrierte Schwefelsäure (VWR, 5,4 ml, 100 mmol) wurde über einen Zeitraum von 10 Minuten zu einer gerührten Lösung von 4-Chloranilin (Aldrich, 25,52 g, 200 mmol) in 130 ml Chlorbenzol zugefügt. Eine dicke Suspension wurde erzeugt. Zu der vorstehenden Suspension wurde KSCN (Aldrich, 25,3 g, 260 mmol) zugefügt, und das Gemisch wurde dann 6 Stunden lang auf 110°C erwärmt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 300 ml Hexanen verdünnt und filtriert. Der Niederschlag wurde in 500 ml Wasser aufgenommen, 30 Minuten lang auf 80°C erwärmt. Filtration ergab 32,0 g Produkt.

[0145] Zu einer gerührten Lösung des vorstehenden Produktes in 120 ml CHCl₃ wurde über einen Zeitraum von 20 Minuten bei 10°C Brom (Aldrich, 68,8 g, 430 mmol) zugefügt. Das Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur 30 Minuten lang gerührt und dann 30 Minuten lang unter Rückfluss erhitzt. Filtration mit anschließendem Waschen des Feststoffs mit CHCl₃ und Ether ergab einen gelben Feststoff, welcher in Aceton suspendiert wurde. Dies bleichte die gelbe Farbe aus, und Filtration mit anschließendem Waschen mit Aceton und Ether

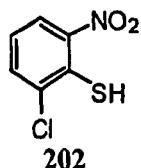
ergab einen weißen Feststoff. Der Feststoff wurde in 800 ml heißem Wasser gelöst, und die abgekühlte Lösung wurde mit konzentriertem NH_4OH auf pH 9 gebracht. Filtration mit anschließender Reinigung mit Wasser ergab 17,8 g Produkt. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H). MS (EI): m/z 185 (M + H).

Beispiel 201



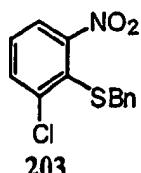
[0146] 2-Amino-5-chlor-benzolthiol (201). Eine Lösung von 6-Chlorbenzothiazol-2-ylamin (Beispiel 200, 17,8 g, 96,7 mmol) und KOH (EM, 87 g, 1,55 mol) in 150 ml Wasser wurde 2 Tage lang unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Eis verdünnt. Die Lösung wurde mit konzentrierter HCl auf pH 5 gebracht. Das Gemisch wurde 3× mit EtOAc (300 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und zweimal mit einer Kochsalzlösung (300 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels bei verminderter Druck ergab 10,5 g Produkt. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7,20 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,6 Hz, 1H) 5,30 (s, 3H). MS (EI): m/z 160 (M + H).

Beispiel 202



[0147] 2-Chlor-6-nitro-benzolthiol (202). Zu einer Lösung von 2,3-Dichlornitrobenzol (Aldrich, 19,2 g, 100 mmol) in 300 ml DMSO wurde pulverisiertes $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (Aldrich, 24,0 g, 100 mmol) zugefügt. Das Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur 24 Stunden lang gerührt, dann wurde mit 2 l Wasser verdünnt. Das Gemisch wurde durch Filtration gereinigt, und das Filtrat wurde mit konz. HCl auf pH 4 angesäuert. Das Gemisch wurde 3× mit Et₂O (400 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und zweimal mit einer Kochsalzlösung (400 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels bei verminderter Druck ergab 18,4 g Produkt. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8,11 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 7,40 (td, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H) 5,06 (s, 1H). MS (EI): m/z 188 (M – H).

Beispiel 203



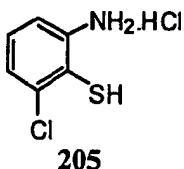
[0148] Benzyl-2-chlor-6-nitrobenzolthioether (203). Zu einer Lösung von 2-Chlor-6-nitrobenzolthiol (Beispiel 202, 9,5 g, 50 mmol) in 200 ml DMF wurde NaH (Aldrich, 2,60 g, 60%, 65 mmol) zugefügt. Das Gemisch wurde 20 Minuten lang gerührt, dann wurde Benzylbromid (Aldrich, 6,2 ml, 52 mmol) zugefügt. Nach 3 Stunden langem Rühren wurde das Gemisch mit 2 N HCl verdünnt, 3× mit EtOAc (200 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und zweimal mit einer Kochsalzlösung (200 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde chromatographiert (40%–60% $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexane}$), wobei 12,82 g (92%) Produkt erhalten wurden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7,87 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,1 Hz, 1H) 7,24–7,18 (m, 3H), 7,10–7,06 (m, 2H), 4,15 (s, 2H).

Beispiel 204



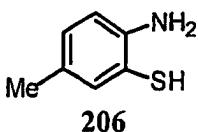
[0149] 2-Benzylsulfanyl-3-chlor-phenylamin (204). 2-Benzylsulfanyl-3chlor-phenylamin (204) wurde aus Benzyl-2-chlor-6-nitrobenzolthioether (203, 20,0 g, 71,6 mmol) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in den Beispielen 16–23 (Verfahren A) beschrieben, synthetisiert. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7,27–7,18 (m, 5H), 7,00 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H). Das Produkt wurde direkt für die nächste Umsetzung wie in Beispiel 205 verwendet.

Beispiel 205



[0150] 2-Amino-6-chlorbenzolthiol-Hydrochlorid (205). Zu einer Lösung von 2-Benzylsulfanyl-3-chlor-phenylamin (204) in 140 ml Benzol bei 0°C wurde AlCl_3 (Aldrich, 23,8 g, 179 mmol) portionsweise zugefügt. Das Gemisch wurde purpurrot. Nach dem Rühren bei Umgebungstemperatur über Nacht wurde das Gemisch auf Eis und EtOAc gegossen und 20 Minuten lang gerührt. Das Gemisch wurde 3x mit EtOAc (500 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden zweimal mit einer Kochsalzlösung (400 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum aufkonzentriert. Das Rohprodukt wurde mit 145 ml 1H HCl in Ether behandelt. Das Produkt (13,6 g) wurde durch Filtration gesammelt und mit Hexanen gewaschen. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7,05 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

Beispiel 206



[0151] 2-Amino-5-methyl-benzolthiol (206). 6-Methyl-2-aminobenzothiazol (5 g) wurde in einer Lösung von KOH (25 g) in Wasser (50 ml) suspendiert und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde die Lösung mit Essigsäure auf pH 6 eingestellt. Der dicke Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt und mit Wasser gespült. Der Rückstand wurde in Methylenechlorid gelöst, über Magnesiumsulfat getrocknet und aufkonzentriert, so dass sich ein gelber Feststoff (4,08 g) bildete, der das gewünschte 2-Amino-5-methyl-benzolthiol enthielt. (Reinheit 88%). $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) 6,982 (d, J = 2 Hz, 1H); 6,744 (dd, J = 8,2 Hz, 1H); 6,605 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 4,885 (br s, 2H); 3,32 (s, 1H); 2,103 (s, 3H). MS (EI): m/z 138 (M – H).

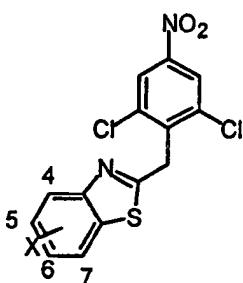


Tabelle 9

Verbindung	X
207	6-Cl
208	7-Cl
209	6-Me

[0152] Die Verbindungen von Tabelle 9 wurden unter Anwendung des Verfahrens von Beispiel 8 hergestellt.

Beispiel 207

6-Chlor-2-(2,6-dichlor-4-nitro-benzyl)-benzothiazol (207). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,41 (s, 2H), 8,23 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H). MS (EI): m/z 373 (M + H).

Beispiel 208

7-Chlor-2-(2,6-dichlor-4-nitro-benzyl)-benzothiazol (208). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,41 (s, 2H), 7,91 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H). MS (EI): m/z 373 (M + H).

Beispiel 209

2-(2,6-Dichlor-4-nitro-benzyl)-6-methyl-benzothiazol (209). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,40 (s, 2H), 7,84 (br s, 1H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H). MS (EI): m/z 353 (M + H).

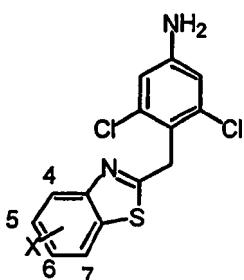


Tabelle 10

Verbindung	X
210	6-Cl
211	7-Cl
212	6-Me

[0153] Die Verbindungen von Tabelle 10 wurden unter Anwendung von Verfahren A hergestellt, das in den Beispielen 16–23 beschrieben wurde.

Beispiel 210

3,5-Dichlor-4-(6-chlor-benzothiazol-2-ylmethyl)-phenylamin (210). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,16 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 7,50 (dt, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 5,79 (s, 2H), 4,50 (s, 2H). MS (EI): m/z 343 (M + H).

Beispiel 211

3,5-Dichlor-4-(7-chlor-benzothiazol-2-ylmethyl)-phenylamin (211). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,94 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,92 (m, 2H), 6,70 (s, 2H), 5,82 (s, 2H), 4,54 (s, 2H). MS (EI): m/z 343 (M + H).

Beispiel 212

3,5-Dichlor-4-(6-methyl-benzothiazol-2-ylmethyl)-phenylamin (212). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82–7,75 (m, 2H), 7,28 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 5,76 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 2,40 (s, 3H). MS (EI): m/z 323 (M + H).

Beispiele 213–220

[0154] Die Verbindungen von Tabelle 11 wurden aus Verbindungen in Tabelle 10 und dem entsprechenden Arylsulfonylchlorid unter Anwendung von Verfahren D hergestellt, das in den Beispielen 70–91 beschrieben wurde.

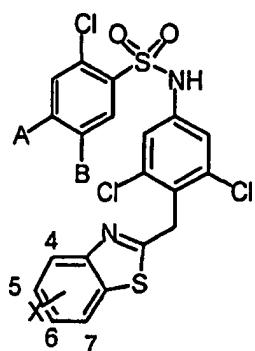


Tabelle 11

Verbindung	X	A	B
213	6-Cl	CF ₃	H
214	6-Cl	Cl	H
215	6-Cl	Cl	Me
216	7-Cl	CF ₃	H
217	7-Cl	Cl	H
218	6-Me	CF ₃	H
219	6-Me	Cl	H
220	6-Me	Cl	Me

Beispiel 213

2-Chlor-N-(3,5-dichlor-4-(6-chlor-benzothiazol-2-ylmethyl)phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (213). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,55 (br s, 1H), 8,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,15 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,49 (dt, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,23 (s, 2H), 4,60 (s, 2H). MS (EI): m/z 583 (M – H).

Beispiel 214

2,4-Dichlor-N-[3,5-dichlor-4-(6-chlor-benzothiazol-2-ylmethyl)phenyl]-benzolsulfonamid (214). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,40 (br s, 1H), 8,18–8,12 (m, 2H), 7,93 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,7, 1,1 Hz, 1H), 7,69 (dt, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (dt, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,20 (s, 2H), 4,60 (s, 2H). MS (EI): m/z 549 (M – H).

Beispiel 215

2,4-Dichlor-N-[3,5-dichlor-4-(6-chlor-benzothiazol-2-ylmethyl)phenyl]-5-methyl-benzolsulfonamid (215). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,33 (br s, 1H), 8,18–8,15 (m, 2H), 7,90 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,49 (dt, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,21 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 2,39 (s, 3H). MS (EI): m/z 563 (M – H).

Beispiel 216

2-Chlor-N-[3,5-dichlor-4-(7-chlor-benzothiazol-2-ylmethyl)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (216).
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,56 (br s, 1H), 8,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 7,2, 1,5 Hz, 1H), 7,58–7,50 (m, 2H), 7,23 (s, 2H), 4,64 (s, 2H). MS (EI): m/z 583 (M – H).

Beispiel 217

2,4-Dichlor-N-[3,5-dichlor-4-(7-chlor-benzothiazol-2-ylmethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid (217). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,40 (br s, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,95–7,90 (m, 2H), 7,69 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,58–7,48 (m, 2H), 7,20 (s, 2H), 4,64 (s, 2H). MS (EI): m/z 549 (M – H).

Beispiel 218

2-Chlor-N-[3,5-dichlor-4-(6-methyl-benzothiazol-2-ylmethyl)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (218).
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (br s, 1H), 8,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,78–7,70 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8,8,4 Hz, 1H), 7,22 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 2,39 (s, 3H). MS (EI): m/z 563 (M – H).

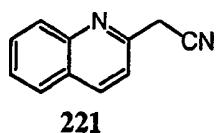
Beispiel 219

2,4-Dichlor-N-[3,5-dichlor-4-(6-methyl-benzothiazol-2-ylmethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid (219). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,37 (br s, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,79–7,74 (m, 2H), 7,69 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,20 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 2,40 (s, 3H). MS (EI): m/z 529 (M – H).

Beispiel 220

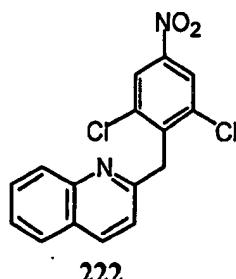
2,4-Dichlor-N-[3,5-dichlor-4-(6-methyl-benzothiazol-2-ylmethyl)-phenyl]-5-methyl-benzolsulfonamid (220).
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,30 (br s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80–7,74 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,21 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). MS (EI): m/z 543 (M – H).

Beispiel 221



[0155] Chinolin-2-yl-acetonitril (221). Zu einer Suspension von 2-Chlormethylchinolin-Hydrochlorid (TCI, 4,28 g, 20 mmol) in 50 ml EtOH wurde eine Lösung von NaHCO₃ (EM, 3,36 g, 40 mmol) in 30 ml H₂O zugegeben. Das Gemisch wurde 15 Minuten lang gerührt, dann wurden KI (Aldrich, 4,5 g, 30 mmol) und KCN (Acros, 1,95 g, 30 mmol) zugegeben, und das so erhaltene Gemisch wurde 4 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde EtOH bei verminderterem Druck entfernt. Der Rückstand wurde 3× mit EtOAc (200 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und zweimal mit einer Kochsalzlösung (200 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde chromatographiert (30% EtOAc/Hexane), wobei 2,76 g (82%) Produkt erhalten wurden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,05–7,97 (m, 2H), 7,85–7,76 (m, 1H), 7,67–7,60 (m, 1H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H). MS (EI): m/z 169 (M + H).

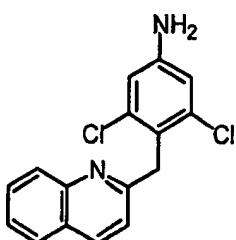
Beispiel 222



[0156] 2-(2,6-Dichlor-4-nitro-benzyl)-chinolin (222). Zu einer Lösung von Chinolin-2-yl-acetonitril (Beispiel 221, 2,76 g, 16,4 mmol) in 30 ml DMF wurde NaH (Aldrich, 1,44 g, 60%, 36,1 mmol) zugegeben, und das Gemisch wurde 15 Minuten lang gerührt. Zu dem vorstehenden Gemisch wurde 3,4,5-Trichlornitrobenzol (Acros, 3,71 g, 16,4 mmol) zugegeben, und das so erhaltene Gemisch wurde über Nacht (16 Stunden) gerührt. In 2 N HCl gegossen, wurde das Rohprodukt (5,50 g) durch Filtration mit anschließendem Waschen mit Wasser gesammelt. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,58 (s, 1H), 7,75 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50–7,42 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,22–7,14 (m, 2H).

[0157] Das vorstehende Rohprodukt (3,6 g) wurde in einem Gemisch aus 50 ml konz. HCl und 20 ml AcOH suspendiert, und das so erhaltene Gemisch wurde über Nacht (18 Stunden) unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch mit konz. NH₄OH auf pH 8 gebracht und dann 3× mit EtOAc (200 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und zweimal mit einer Kochsalzlösung (200 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde chromatographiert (10%–15% EtOAc/Hexane), wobei 2,66 g Produkt erhalten wurden. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (s, 2H), 8,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (td, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,56 (td, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H). MS (EI): m/z 333 (M + H).

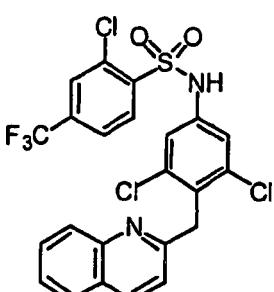
Beispiel 223



223

[0158] 3,5-Dichlor-4-chinolin-2-ylmethyl-phenylamin (223). 3,5-Dichlor-4-chinolin-2-ylmethyl-phenylamin (223) wurde aus 2-(2,6-Dichlor-4-nitro-benzyl)-chinolin (222) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in den Beispielen 16–23 (Verfahren A) beschrieben, synthetisiert (84%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,72 (td, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,54 (td, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 5,67 (s, 2H), 4,41 (s, 2H). MS (EI): m/z 303 (M + H).

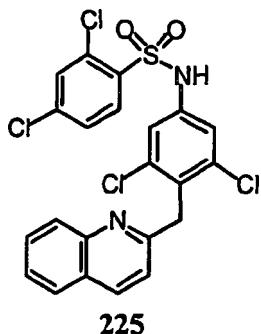
Beispiel 224



224

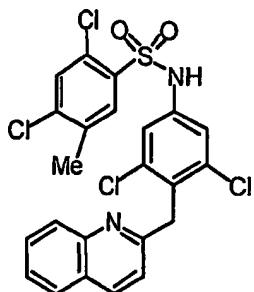
[0159] 2-Chlor-N-(3,5-dichlor-4-chinolin-2-ylmethyl-phenyl)-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (224). 2-Chlor-N-(3,5-dichlor-4-chinolin-2-ylmethyl-phenyl)-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid wurde aus 3,5-Dichlor-4-chinolin-2-ylmethyl-phenylamin (223), 2-Chlor-4-trifluormethylbenzolsulfonylchlorid (Maybridge) und Pyridin (EM) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in den Beispielen 70–91 beschrieben, synthetisiert (84%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,45 (br s, 1H), 8,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,67 (td, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,54 (td, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,22 (s, 2H), 4,48 (s, 2H). MS (EI): m/z 543 (M – H).

Beispiel 225



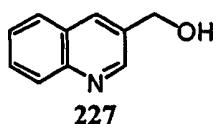
[0160] 2,4-Dichlor-N-(3,5-dichlor-4-chinolin-2-ylmethyl-phenyl)-benzolsulfonamid (225). 2,4-Dichlor-N-(3,5-dichlor-4-chinolin-2-ylmethyl-phenyl)-benzolsulfonamid wurde aus 3,5-Dichlor-4-chinolin-2-ylmethyl-phenylamin (223), 2,4-Dichlorbenzolsulfonylchlorid (Maybridge) und Pyridin (EM) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in den Beispielen 70–91 beschrieben, synthetisiert (76%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,29 (br s, 1H), 8,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,70–7,65 (m, 2H), 7,54 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,20 (s, 2H), 4,48 (s, 2H). MS (EI): m/z 509 (M – H).

Beispiel 226

**226**

[0161] 2,4-Dichlor-N-(3,5-dichlor-4-chinolin-2-ylmethyl-phenyl)-5-methyl-benzolsulfonamid (226). 2,4-Dichlor-N-(3,5-dichlor-4-chinolin-2-ylmethyl-phenyl)-5-methyl-benzolsulfonamid wurde aus 3,5-Dichlor-4-chinolin-2-ylmethyl-phenylamin (223), 2,4-Dichlor-5-methylbenzolsulfonylchlorid (Maybridge) und Pyridin (EM) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in den Beispielen 70–91 beschrieben, synthetisiert (76%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,22 (br s, 1H), 8,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,21 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 2,39 (s, 3H). MS (EI): m/z 523 (M – H).

Beispiel 227

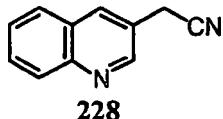


[0162] Chinolin-3-yl-methanol (227). Zu einer Suspension von Chinolin-3-carbonsäure (Aldrich, 4,85 g, 28,0 mmol) in 60 ml 10% MeOH/THF wurde tropfenweise eine Lösung von 2 M (Trimethylsilyl)diazomethan (Aldrich, 21 ml, 42 mmol) in Hexanen zugegeben. Das Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur 4 Stunden lang gerührt. Das Entfernen des Lösungsmittels bei verminderterem Druck ergab 5,03 g Rohprodukt, welches direkt für die nächste Umsetzung verwendet wurde.

[0163] Zu einer Lösung des vorstehenden Produktes in 100 ml THF bei -78°C wurde eine Lösung von 1 M LiAlH₄ (Aldrich, 40,3 ml, 40,3 mmol) in THF zugefügt. Das Gemisch wurde bei -78°C 30 Minuten lang gerührt, dann wurde es langsam auf 0°C aufwärmen gelassen. Abgekühlt auf -78°C , wurde zum Gemisch 1 ml EtOAc,

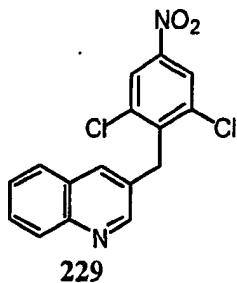
1 ml H₂O, 1 ml 2 N NaOH und 1 ml H₂O zugegeben. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt, mit EtOAc verdünnt, über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde chromatographiert (3% MeOH/CH₂Cl₂), wobei 2,12 g (48%) Produkt erhalten wurden. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,87 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,03–7,97 (m, 2H), 7,75–7,70 (m, 1H), 7,62–7,58 (m, 1H), 5,48 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 5,2 Hz, 2H). MS (EI): m/z 160 (M + H).

Beispiel 228



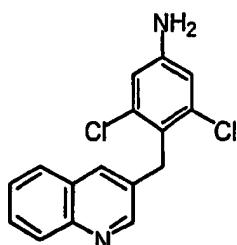
[0164] Chinolin-3-yl-acetonitril (228). Eine Lösung von Chinolin-3-yl-methanol (227, 3,1 g, 19,5 mmol) und Thionylchlorid (Aldrich, 16,5 ml, 195 mmol) in 50 ml Benzol wurde 3 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur, wurde das Lösungsmittel bei verminderterem Druck bis zur Trockene entfernt. Dieses Rohprodukt wurde direkt in der nächsten Umsetzung verwendet. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,20 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,21 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,97 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H). MS (EI): m/z 178 (M + H). Chinolin-3-yl-acetonitril wurde aus dem vorstehenden Rohprodukt, KCN, NaHCO₃ und KI auf ähnliche Art und Weise, wie in Beispiel 221 beschrieben, synthetisiert. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H). MS (EI): m/z 169 (M + H).

Beispiel 229



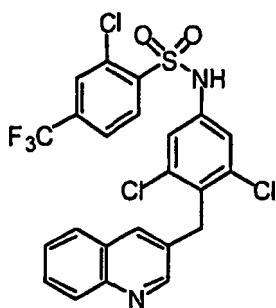
[0165] 3-(2,6-Dichlor-4-nitro-benzyl)-chinolin (229). 3-(2,6-Dichlor-4-nitro-benzyl)-chinolin wurde aus Chinolin-3-yl-acetonitril (228, 1,41 g, 8,4 mmol), 3,4,5-Trichlornitrobenzol (Acros, 1,90 g, 8,4 mmol) und NaH (Aldrich, 740 mg, 60%, 18,5 mmol) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in Beispiel 222 beschrieben, in zwei Schritten synthetisiert (71%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,88 (s, 1H), 8,42 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,92–7,86 (m, 2H), 7,72 (td, J = 7,0, 1,3 Hz, 1H), 7,58 (td, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H). MS (EI): m/z 333 (M + H).

Beispiel 230

**230**

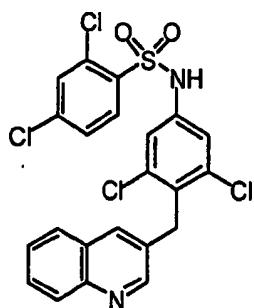
[0166] 3,5-Dichlor-4-chinolin-3-ylmethyl-phenylamin (230). 3,5-Dichlor-4-chinolin-3-ylmethyl-phenylamin (230) wurde aus 3-(2,6-Dichlor-4-nitro-benzyl)-chinolin (229) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in den Beispielen 16–23 (Verfahren A) beschrieben, synthetisiert (84%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 (td, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 4,27 (s, 2H). MS (EI): m/z 303 (M + H).

Beispiel 231

**231**

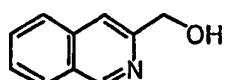
[0167] 2-Chlor-N-(3,5-dichlor-4-chinolin-3-ylmethyl-phenyl)-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (231). 2-Chlor-N-(3,5-dichlor-4-chinolin-3-ylmethyl-phenyl)-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid wurde aus 3,5-Dichlor-4-chinolin-3-ylmethyl-phenylamin (230), 2-Chlor-4-trifluormethylbenzolsulfonylchlorid (Maybridge) und Pyridin (EM) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in den Beispielen 70–91 beschrieben, synthetisiert (80%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,49 (br s, 1H), 8,78 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,98 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,24 (s, 2H), 4,34 (s, 2H). MS (EI): m/z 543 (M – H).

Beispiel 232

**232**

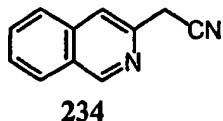
[0168] 2,4-Dichlor-N-(3,5-dichlor-4-chinolin-3-ylmethyl-phenyl)-benzolsulfonamid (232). 2,4-Dichlor-N-(3,5-dichlor-4-chinolin-3-ylmethyl-phenyl)-benzolsulfonamid wurde aus 3,5-Dichlor-4-chinolin-3-ylmethyl-phenylamin (230), 2,4-Dichlorbenzolsulfonylchlorid (Maybridge) und Pyridin (EM) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in den Beispielen 70–91 beschrieben, synthetisiert (63%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,34 (br s, 1H), 8,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73–7,68 (m, 2H), 7,58 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,21 (s, 2H), 4,34 (s, 2H). MS (EI): m/z 509 (M – H).

Beispiel 233

**233**

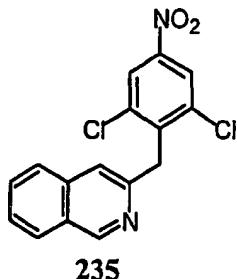
[0169] Isochinolin-3-yl-methanol (233). Isochinolin-3-yl-methanol wurde aus Isochinolin-3-carbonsäure (TCI, 5,0 g, 28,9 mmol) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in Beispiel 227 beschrieben, synthetisiert (32%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,24 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,50 (td, J = 5,7, 0,7 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 5,7 Hz, 2H). MS (EI): m/z 160 (M + H).

Beispiel 234



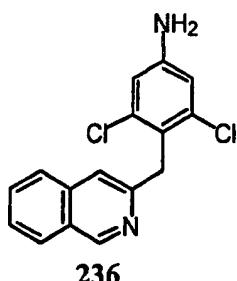
[0170] Isochinolin-3-yl-acetonitril (234). Isochinolin-3-yl-acetonitril wurde aus Isochinolin-3-yl-methanol (233) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in Beispiel 228 beschrieben, synthetisiert (80%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,33 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (td, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,70 (td, J = 7,8, 0,6 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H). MS (EI): m/z 169 (M + H).

Beispiel 235



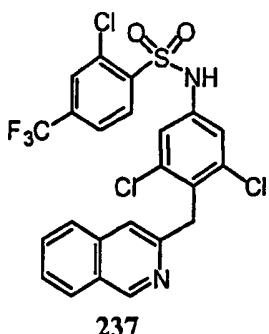
[0171] 3-(2,6-Dichlor-4-nitro-benzyl)-isochinolin (235). 3-(2,6-Dichlor-4-nitro-benzyl)-isochinolin wurde aus Isochinolin-3-yl-acetonitril (234, 1,22 g, 7,26 mmol), 3,4,5-Trichlornitrobenzol (Acros, 1,64 g, 7,26 mmol) und NaH (Aldrich, 640 mg, 60%, 16,0 mmol) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in Beispiel 222 beschrieben, in zwei Schritten synthetisiert (79%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,21 (s, 1H), 8,38 (s, 2H), 8,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,68 (s, 2H). MS (EI): m/z 333 (M + H).

Beispiel 236



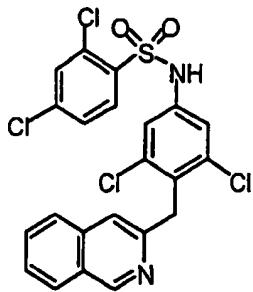
[0172] 3,5-Dichlor-4-isochinolin-3-ylmethyl-phenylamin (236). 3,5-Dichlor-4-isochinolin-3-ylmethyl-phenylamin (236) wurde aus 3-(2,6-Dichlor-4-nitro-benzyl)-isochinolin (235) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in den Beispielen 16–23 (Verfahren A) beschrieben, synthetisiert (84%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,24 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,70 (s, 2H), 5,65 (s, 2H), 4,37 (s, 2H). MS (EI): m/z 303 (M + H).

Beispiel 237



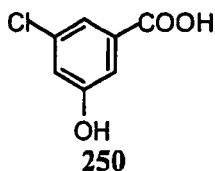
[0173] 2-Chlor-N-(3,5-dichlor-4-isochinolin-3-ylmethyl-phenyl)-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (237). 2-Chlor-N-(3,5-dichlor-4-isochinolin-3-ylmethyl-phenyl)-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid wurde aus 3,5-Dichlor-4-isochinolin-3-ylmethyl-phenylamin (236), 2-Chlor-4-trifluormethylbenzolsulfonylchlorid (Maybridge) und Pyridin (EM) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in den Beispielen 70–91 beschrieben, synthetisiert (65%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,46 (br s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,71 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,60 (td, J = 7,5, 0,8 Hz, 1H), 7,22 (s, 2H), 4,42 (s, 2H). MS (EI): m/z 543 (M – H).

Beispiel 238

**238**

[0174] 2,4-Dichlor-N-(3,5-dichlor-4-isochinolin-3-ylmethyl-phenyl)-benzolsulfonamid (238). 2,4-Dichlor-N-(3,5-dichlor-4-isochinolin-3-ylmethyl-phenyl)-benzolsulfonamid wurde aus 3,5-Dichlor-4-isochinolin-3-ylmethyl-phenylamin (236), 2,4-Dichlorbenzolsulfonylchlorid (Maybridge) und Pyridin (EM) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in den Beispielen 70–91 beschrieben, synthetisiert (63%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,30 (br s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,74–7,68 (m, 2H), 7,60 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 4,42 (s, 2H). MS (EI): m/z 509 (M – H).

Beispiel 250

**250**

[0175] 3-Chlor-5-hydroxy-benzoic acid (250). Zu einer Lösung von 3,5-Dichlorbenzoic acid (Aldrich, 19,2 g, 100 mmol) in HMPA wurde NaOMe (Aldrich, 27,0 g, 500 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde 2 Tage lang auf 150°C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch auf Eis/Wasser gegossen, mit konz. HCl auf pH 1 angesäuert, 3x mit EtOAc (400 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden zweimal mit einer Kochsalzlösung (300 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels bei verminderterem Druck ergab ein Rohprodukt.

[0176] Zu einer gerührten Lösung des vorstehenden Produktes in 100 ml AcOH bei 50°C wurden 140 ml 48% HBr (Aldrich) zugegeben. Das Gemisch wurde dann über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch auf Eis/Wasser gegossen. Das gewünschte Produkt wurde durch Filtration mit anschließendem Waschen mit Wasser gesammelt. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,3 (br s, 1H), 10,31 (s, 1H), 7,33 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 2,2, 1,5 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 2,1 Hz, 1H).

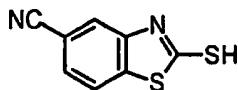
Beispiel 251

**251**

[0177] 3-Amino-4-chlorobenzonitrile (251). 3-Amino-4-chlorobenzonitrile wurde aus 4-Chlor-3-nitrobenzonitrile (Fluka) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in den Beispielen 16–23 (Verfahren A) beschrieben, synthetisiert

(98%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 5,89 (s, 2H).

Beispiel 252



252

[0178] 2-Mercapto-benzothiazol-5-carbonitril (252). Zu einer Lösung von 3-Amino-4-chlorbenzonitril (Beispiel 251, 9,0 g, 59 mmol) in 90 ml DMF wurde das Kaliumsalz der O-Ethylxanthinsäure (Aldrich, 21,23 g, 133 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde 4 Stunden lang auf 115°C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch mit Eis/Wasser verdünnt und mit 2 N HCl auf pH 2 angesäuert. Filtration mit anschließendem Waschen mit Wasser ergab ein Rohprodukt, welches aus EtOH/Wasser umkristallisiert wurde, wobei 5,6 g (49%) Produkt erhalten wurden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14,10 (br s, 1H), 7,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H). MS (EI): m/z 191 (M – H).

Beispiele 253–262

[0179] Die Verbindungen in Tabelle 12 wurden unter Anwendung des Verfahrens, das nachstehend in Beispiel 253 (Verfahren A in Tabelle 12) oder in Beispiel 255 (Verfahren B in Tabelle 12) beschrieben wurde, wie angezeigt, hergestellt.

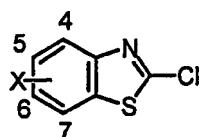


Tabelle 12

Verbindung	X	Verfahren
253	5-Cl	A
254	5-CN	A
255	4-Cl	B
256	4-Me	B
257	4-OMe	B
258	6-Me	B
259	6-Cl	B
260	6-F	B
261	6-OMe	B
262	6-COOEt	B

Beispiel 253

[0180] 2,5-Dichlor-benzothiazol (253). Zu 5-Chlor-benzothiazol-2-thiol (Aldrich, 10,09 g, 50 mmol) wurde SO₂Cl₂ zugegeben, und das Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur 1 Stunde lang gerührt, dann 30 Minuten lang auf 60°C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch auf Eis/Wasser gegossen und 30 Minuten lang gerührt. Das gewünschte Produkt wurde durch Filtration mit anschließendem Waschen mit Wasser gesammelt. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H).

Beispiel 254

[0181] 2-Chlor-benzothiazol-5-carbonitril (254). 2-Chlor-benzothiazol-5-carbonitril wurde aus 2-Mercapto-benzothiazol-5-carbonitril (252) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in Beispiel 253 beschrieben, synthetisiert. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz DMSO-d₆) δ 8,55 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H).

Beispiel 255

[0182] 2,4-Dichlor-benzothiazol (255). Wasserfreies CuCl₂ (Aldrich, 4,37 g, 32,5 mmol), t-Butylnitrit (Aldrich, 4,83 ml, 40,6 mmol) und wasserfreies Acetonitril (EM, 50 ml) wurden in einen 3-Hals-Rundkolben, der mit einem Rückflusskühler, einem Tropftrichter und einem Gasauslassschlauch ausgerüstet war, zugegeben. Das Gemisch wurde auf 65°C erwärmt, und eine Suspension von 2-Amino-4-chlorbenzothiazol in 50 ml Acetonitril wurde zugegeben. Während der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch schwarz, und es entwickelte sich Gas. Nachdem die Gasentwicklung beendet war, ließ man die Umsetzung Raumtemperatur erreichen. Das Reaktionsgemisch wurde zu 300 ml 20% wässrige HCl gegossen, 3× mit EtOAc (400 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden zweimal mit einer Kochsalzlösung (300 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie mit 60% CH₂Cl₂/Hexane gereinigt, wobei 4,8 g Produkt erhalten wurden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,10 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H).

Beispiel 256

[0183] 2-Chlor-4-methyl-benzothiazol (256). 2-Chlor-4-methylbenzothiazol wurde aus 2-Amino-4-methyl-benzothiazol (Aldrich) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in Beispiel 255 beschrieben, synthetisiert. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,91 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,42–7,38 (m, 2H), 2,60 (s, 3H).

Beispiel 257

[0184] 2-Chlor-4-methoxy-benzothiazol (257). 2-Chlor-4-methoxybenzothiazol wurde aus 2-Amino-4-methoxy-benzothiazol (Aldrich) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in Beispiel 255 beschrieben, synthetisiert. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,62 (dd, J = 8,2, 0,7 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

Beispiel 258

[0185] 2-Chlor-6-methyl-benzothiazol (258). 2-Chlor-6-methylbenzothiazol wurde aus 2-Amino-6-methyl-benzothiazol (Aldrich) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in Beispiel 255 beschrieben, synthetisiert. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 2,73 (s, 3H).

Beispiel 259

[0186] 2,6-Dichlor-benzothiazol (259). 2,6-Dichlor-benzothiazol wurde aus 2-Amino-6-chlorbenzothiazol (Aldrich) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in Beispiel 255 beschrieben, synthetisiert. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H).

Beispiel 260

[0187] 2-Chlor-6-fluor-benzothiazol (260). 2-Chlor-6-fluor-benzothiazol wurde aus 2-Amino-6-fluor-benzothiazol (Aldrich) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in Beispiel 255 beschrieben, synthetisiert. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,04 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,7, 5,0 Hz, 1H), 7,45 (td, J = 8,1, 2,7 Hz, 1H).

Beispiel 261

[0188] 2-Chlor-6-methoxy-benzothiazol (261). 2-Chlor-6-methoxybenzothiazol wurde aus 2-Amino-6-methoxy-benzothiazol (Aldrich) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in Beispiel 255 beschrieben, synthetisiert. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H).

Beispiel 262

[0189] 2-Chlor-benzothiazol-6-carbonsäureethylester (262). 2-Chlor-benzothiazol-6-carbonsäureethylester wurde aus 2-Amino-benzothiazol-6-carbonsäureethylester (Astatech) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in Beispiel 255 beschrieben, synthetisiert. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,35 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Beispiel 263

[0190] [3-Chlor-5-(5-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-carbaminsäure-tert-butylester (263). Zu einer Lösung von 3-Chlor-5-hydroxy-benzoësäure (Beispiel 250, 1,73 g, 10 mmol) in DMF wurde NaH (Aldrich, 840 mg, 60%, 21 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde 10 Minuten lang gerührt, dann wurde 2,5-Dichlorbenzothiazol (Beispiel 253, 2,03 g, 10 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde auf 60°C erwärmt, bis gemäß TLC kein Ausgangsmaterial übrigblieb. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch auf Eis/1 N HCl gegossen, 3x mit EtOAc (100 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden zweimal mit einer Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und aufkonzentriert. Das so erhaltene Material wurde direkt in der nächsten Umsetzung verwendet.

[0191] Zu einer Lösung des vorstehenden Produktes in 20 ml tert-Butanol wurden Diphenylphosphorylazid (Aldrich, 2,16 ml, 10 mmol) und Triethylamin (Aldrich, 1,4 ml, 10 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und bei verminderter Druck bis zur Trockene aufkonzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie mit 50%–70% CH₂Cl₂/Hexanen gereinigt, wobei 2,10 g Produkt erhalten wurden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,85 (br s, 1H), 8,01 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,53 (b s, 1H), 7,50 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H). MS (EI): m/z 411 (M + H).

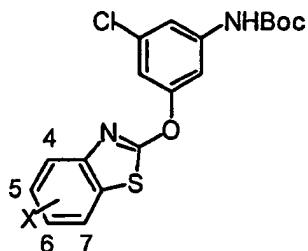


Tabelle 13

Verbindung	X
263	5-Cl
264	5-CN
265	4-Cl
266	4-Me
267	4-OMe
268	6-Me
269	6-Cl
270	6-F
271	6-OMe
272	6-COOEt

[0192] Die Verbindungen von Tabelle 13 wurden auf ähnliche Art und Weise hergestellt, wie in Beispiel 263 beschrieben.

Beispiel 264

[3-Chlor-5-(5-cyano-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-carbaminsäure-tert-butylester (264). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,

DMSO-d₆) δ 9,87 (br s, 1H), 8,26 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H). MS (EI): m/z 400 (M – H).

Beispiel 265

[3-Chlor-5-(4-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-carbaminsäure-tert-butylester (265). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,89 (br s, 1H), 7,95 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35–7,31 (m, 2H), 1,47 (s, 9H). MS (EI): m/z 355 (M⁺-C₄H₈).

Beispiel 266

[3-Chlor-5-(4-methyl-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-carbaminsäure-tert-butylester (266). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,85 (br s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,30–7,22 (m, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,47 (s, 9H). MS (EI): m/z 389 (M – H).

Beispiel 267

[3-Chlor-5-(4-methoxy-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-carbaminsäure-tert-butylester (267). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,86 (br s, 1H), 7,52–7,50 (m, 2H), 7,45 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,47 (s, 9H). MS (EI): m/z 407 (M + H).

Beispiel 268

[3-Chlor-5-(6-methyl-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-carbaminsäure-tert-butylester (268). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,85 (br s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,47 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,47 (s, 9H). MS (EI): m/z 389 (M – H).

Beispiel 269

[3-Chlor-5-(6-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-carbaminsäure-tert-butylester (269). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,85 (br s, 1H), 8,14 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,53–7,45 (m, 3H), 7,26 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H). MS (EI): m/z 355 (M⁺-C₄H₈).

Beispiel 270

[3-Chlor-5-(6-fluor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-carbaminsäure-tert-butylester (270). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,85 (br s, 1H), 7,92 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,9, 4,8 Hz, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,31 (td, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H). MS (EI): m/z 355 (M⁺-C₄H₈).

Beispiel 271

[3-Chlor-5-(6-methoxy-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-carbaminsäure-tert-butylester (271). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (br s, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,45 (br s, 1H), 7,21 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,47 (s, 9H). MS (EI): m/z 407 (M + H).

Beispiel 272

2-(3-tert-Butoxycarbonylamino-5-chlor-phenoxy)-benzothiazol-6-carbonsäure-ethylester (272). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,98 (br s, 1H), 8,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,54 (br s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,30 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 4,34 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (EI): m/z 393 (M⁺-C₄H₈).

Beispiel 273

[0193] 3-Chlor-5-(5-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenylamin (273). Zu [3-Chlor-5-(5-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-carbaminsäure-tert-butylester (263, 1,17 g, 2,85 mmol) wurde Trifluoressigsäure zugefügt. Das Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur 5 Stunden lang gerührt, wobei TLC zu dem Zeitpunkt zeigte, dass kein Ausgangsmaterial übrigblieb. Das Gemisch wurde bei verminderter Druck zur Trockene aufkonzentriert, in EtOAc gelöst. Die organische Lösung wurde mit 1 N NaOH gewaschen, zweimal mit einer Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie mit

CH_2Cl_2 gereinigt, wobei 785 mg Produkt erhalten wurden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,98 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz, 1H), 6,62 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,58 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,50 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 5,81 (s, 2H). MS (EI): m/z 311 ($M + H$).

Beispiele 274–282

[0194] Die Verbindungen in Tabelle 14 wurden aus Verbindungen in Tabelle 13 auf eine ähnliche Art und Weise hergestellt, wie im vorstehenden Beispiel 273 beschrieben.

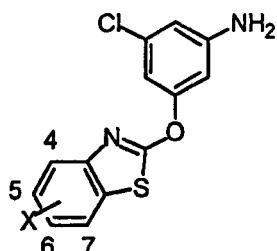


Tabelle 14

Verbindung	X
273	5-Cl
274	5-CN
275	4-Cl
276	4-Me
277	4-OMe
278	6-Me
279	6-Cl
280	6-F
281	6-OMe
282	6-COOEt

Beispiel 274

2-(3-Amino-5-chlor-phenoxy)-benzothiazol-5-carbonitril (274). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,25 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 8,3, 1,6$ Hz, 1H), 6,65 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,59 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,52 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,81 (s, 2H). MS (EI): m/z 302 ($M + H$).

Beispiel 275

3-Chlor-5-(4-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenylamin (275). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,92 (dd, $J = 8,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 7,9, 1,0$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,66 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,60 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,52 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,76 (s, 2H). MS (EI): m/z 311 ($M + H$).

Beispiel 276

3-Chlor-5-(4-methyl-benzothiazol-2-yloxy)-phenylamin (276). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,74 (dd, $J = 7,5, 1,0$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,62 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,57 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,51 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,82 (s, 2H), 2,50 (s, 3H). MS (EI): m/z 291 ($M + H$).

Beispiel 277

3-Chlor-5-(4-methoxy-benzothiazol-2-yloxy)-phenylamin (277). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,49 (dd, $J = 8,0, 0,9$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,57 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,56 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,46 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 3,87 (s, 3H). MS (EI): m/z 307 ($M + H$).

Beispiel 278

3-Chlor-5-(6-methyl-benzothiazol-2-yloxy)-phenylamin (278). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,73 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,56 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,49 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 2,39 (s, 3H). MS (EI): m/z 291 (M + H).

Beispiel 279

3-Chlor-5-(6-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenylamin (279). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 6,62 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,57 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 6,50 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 5,82 (s, 2H). MS (EI): m/z 311 (M + H).

Beispiel 280

3-Chlor-5-(6-fluor-benzothiazol-2-yloxy)-phenylamin (280). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,88 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,9, 4,9 Hz, 1H), 7,30 (td, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 6,60 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,56 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,50 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 5,81 (s, 2H). MS (EI): m/z 295 (M + H).

Beispiel 281

3-Chlor-5-(6-methoxy-benzothiazol-2-yloxy)-phenylamin (281). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,62 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 2,7 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,56 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,54 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 6,47 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 5,78 (s, 2H). MS (EI): m/z 307 (M + H).

Beispiel 282

2-(3-Amino-5-chlor-phenoxy)-benzothiazol-6-carbonsäureethylester (282). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,62 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,65 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,59 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,52 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,33 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (EI): m/z 349 (M + H).

Beispiele 283–311

[0195] Die Verbindungen in Tabelle 15 wurden aus Verbindungen in Tabelle 14 und dem entsprechenden Arylsulfonylchlorid unter Anwendung eines der Verfahren der Beispiele 70–91 hergestellt.

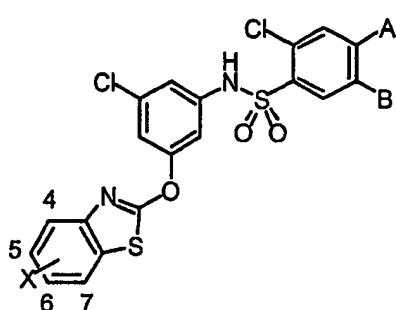


Tabelle 15

Verbindung	X	A	B
283	5-Cl	CF ₃	H
284	5-Cl	Cl	H
285	5-Cl	Cl	Me
286	5-CN	CF ₃	H
287	5-CN	Cl	H
288	5-CN	Cl	Me
290	4-Cl	CF ₃	H
291	4-Cl	Cl	H
292	4-Cl	Cl	Me
293	4-Me	CF ₃	H
294	4-Me	Cl	H
295	4-Me	Cl	Me
296	4-OMe	CF ₃	H
297	4-OMe	Cl	H
298	4-OMe	Cl	Me
299	6-Me	CF ₃	H
300	6-Me	Cl	H
301	6-Me	Cl	Me
302	6-Cl	CF ₃	H
303	6-Cl	Cl	H
304	6-F	CF ₃	H
305	6-F	Cl	H
306	6-F	Cl	Me
307	6-OMe	CF ₃	H
308	6-OMe	Cl	H
309	6-OMe	Cl	Me
310	6-COOEt	CF ₃	H
311	6-COOEt	Cl	H

Beispiel 283

2-Chlor-N-[3-chlor-5-(5-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (283). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,12–7,10 (m, 2H). MS (EI): m/z 551 (M – H).

Beispiel 284

2,4-Dichlor-N-[3-chlor-5-(5-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]benzolsulfonamid (284). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,38 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,10–7,06 (m, 2H). MS (EI): m/z 517 (M – H).

Beispiel 285

2,4-Dichlor-N-[3-chlor-5-(5-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-5-methyl-benzolsulfonamid (285). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,35 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,11–7,06 (m, 2H), 2,19 (s, 3H). MS (EI): m/z 531 (M – H).

Beispiel 286

2-Chlor-N-[3-chlor-5-(5-cyano-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (286). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,56 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,24–8,16 (m, 3H), 7,91 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,15–7,11 (m, 2H). MS (EI): m/z 542 (M – H).

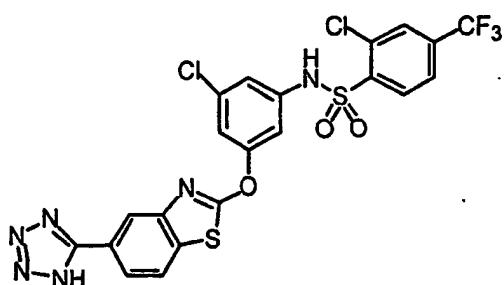
Beispiel 287

2,4-Dichlor-N-[3-chlor-5-(5-cyano-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-benzolsulfonamid (287). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,40 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,12–7,08 (m, 2H). MS (EI): m/z 508 (M – H).

Beispiel 288

2,4-Dichlor-N-[3-chlor-5-(5-cyano-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-5-methyl-benzolsulfonamid (288). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,37 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,11–7,06 (m, 2H), 2,16 (s, 3H). MS (EI): m/z 522 (M – H).

Beispiel 289



[0196] 2-Chlor-N-[3-chlor-5-[5-(1H-tetrazol-5-yl)-benzothiazol-2-yloxy]-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (289). Zu einer Lösung von 2-Chlor-N-[3-chlor-5-(5-cyanobenzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (Beispiel 286, 55 mg, 0,1 mmol) in 5 ml Toluol wurden Azidotrimethylsilan (Aldrich, 26 µl, 0,2 mmol) und Dibutylzinnoxid (Aldrich, 3 mg, 0,01 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht auf 90°C erwärmt, bis gemäß TLC kein Ausgangsmaterial mehr übrigblieb. Abgekühlt auf Raumtemperatur, wurden 1 N HCl und EtOAc zugegeben. Das Gemisch wurde 3x mit EtOAc (30 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden zweimal mit einer Kochsalzlösung (300 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie gereinigt, mit 10% EtOAc/CH₂Cl₂, dann 10% MeOH/CH₂Cl₂ eluiert, wobei 50 mg (85%) Produkt erhalten wurden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 1,9 Hz, 1H). MS (EI): m/z 585 (M – H).

Beispiel 290

2-Chlor-N-[3-chlor-5-(4-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (290). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,56 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 1,9 Hz, 1H). MS (EI): m/z 551 (M – H).

Beispiel 291

2,4-Dichlor-N-[3-chlor-5-(4-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]benzolsulfonamid (291). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,41 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 1,9 Hz, 1H). MS (EI): m/z 517 (M – H).

Beispiel 292

2,4-Dichlor-N-[3-chlor-5-(4-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-5-methyl-benzolsulfonamid (292). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,36 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H). MS (EI): m/z 531 (M – H).

Beispiel 293

2-Chlor-N-[3-chlor-5-(4-methyl-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (293). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 7,0, 2,3 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,30–7,24 (m, 2H), 7,21 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H). MS (EI): m/z 531 (M – H).

Beispiel 294

2,4-Dichlor-N-[3-chlor-5-(4-methyl-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-benzolsulfonamid (294). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,37 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,0, 2,2 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,31–7,24 (m, 2H), 7,16 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H). MS (EI): m/z 497 (M – H).

Beispiel 295

2,4-Dichlor-N-[3-chlor-5-(4-methyl-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-5-methyl-benzolsulfonamid (295). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,34 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 7,1, 2,1 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,30–7,24 (m, 2H), 7,16 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). MS (EI): m/z 511 (M – H).

Beispiel 296

2-Chlor-N-[3-chlor-5-(4-methoxy-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (296). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,35–7,30 (m, 2H), 7,11 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H). MS (EI): m/z 547 (M – H).

Beispiel 297

2,4-Dichlor-N-[3-chlor-5-(4-methoxy-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-benzolsulfonamid (297). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,38 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,08–7,03 (m, 2H), 3,87 (s, 3H). MS (EI): m/z 513 (M – H).

Beispiel 298

2,4-Dichlor-N-[3-chlor-5-(4-methoxy-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-5-methyl-benzolsulfonamid (298). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,33 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). MS (EI): m/z 527 (M – H).

Beispiel 299

2-Chlor-N-(3-chlor-5-(6-methyl-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl)-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (299). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,90 (dd, J =

DE 601 20 163 T2 2007.04.12

8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,74 (br s, 1H), 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H). MS (EI): m/z 531 (M – H).

Beispiel 300

2,4-Dichlor-N-[3-chlor-5-(6-methyl-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]benzolsulfonamid (300). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,37 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,76 (br s, 1H), 7,58 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,09–7,05 (m, 2H), 2,40 (s, 3H). MS (EI): m/z 497 (M – H).

Beispiel 301

2,4-Dichlor-N-[3-chlor-5-(6-methyl-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-5-methyl-benzolsulfonamid (301). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,33 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,74 (br s, 1H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,09–7,05 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,20 (s, 3H). MS (EI): m/z 511 (M – H).

Beispiel 302

2-Chlor-N-[3-chlor-5-(6-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (302). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,56 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 1,9 Hz, 1H). MS (EI): m/z 551 (M – H).

Beispiel 303

2,4-Dichlor-N-[3-chlor-5-(6-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]benzolsulfonamid (303). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,39 (s, 1H), 8,13 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,10–7,06 (m, 2H). MS (EI): m/z 517 (M – H).

Beispiel 304

2-Chlor-N-[3-chlor-5-(6-fluor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (304). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,54 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (br s, 1H), 7,93–7,88 (m, 2H), 7,70 (dd, J = 8,9, 4,9 Hz, 1H), 7,37 (br s, 1H), 7,31 (td, J = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 1,9 Hz, 1H). MS (EI): m/z 535 (M – H).

Beispiel 305

2,4-Dichlor-N-[3-chlor-5-(6-fluor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]benzolsulfonamid (305). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,38 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,9, 4,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (td, J = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 7,10–7,06 (m, 2H). MS (EI): m/z 501 (M – H).

Beispiel 306

2,4-Dichlor-N-[3-chlor-5-(6-fluor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-5-methyl-benzolsulfonamid (306). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,34 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 8,9, 4,9 Hz, 1H), 7,35–7,29 (m, 2H), 7,09–7,07 (m, 2H), 2,21 (s, 3H). MS (EI): m/z 515 (M – H).

Beispiel 307

2-Chlor-N-[3-chlor-5-(6-methoxy-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (307). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,52 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,18 (br s, 1H), 7,90 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H). MS (EI): m/z 547 (M – H).

Beispiel 308

2,4-Dichlor-N-[3-chlor-5-(6-methoxy-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]benzolsulfonamid (308). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,36 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,62–7,57 (m, 3H), 7,30 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,07–7,03 (m, 3H), 3,80 (s, 3H). MS (EI): m/z 513 (M – H).

Beispiel 309

2,4-Dichlor-N-[3-chlor-5-(6-methoxy-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-5-methyl-benzolsulfonamid (309). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,32 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,58–7,55 (m, 2H), 7,29 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,08–7,03 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). MS (EI): m/z 529 (M + H).

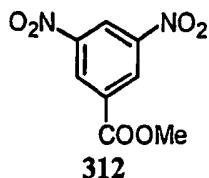
Beispiel 310

2-[3-Chlor-5-(2-chlor-4-trifluormethyl-benzolsulfonylamino)-phenoxy]-benzothiazol-6-carbonsäureethylester (310). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,56 (s, 1H), 8,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 4,33 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 1H). MS (EI): m/z 589 (M – H).

Beispiel 311

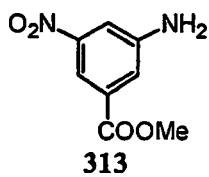
2-[3-Chlor-5-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-phenoxy]-benzothiazol-6-carbonsäureethylester (311). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,41 (s, 1H), 8,65 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,39 (br s, 1H), 7,12 (br s, 1H), 7,10 (br s, 1H), 4,34 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 1H). MS (EI): m/z 555 (M – H).

Beispiel 312



[0197] 3,5-Dinitro-benzoësäuremethylester (312). Zu 3,5-Dinitro-benzoësäure (Aldrich, 21,2 g, 100 mmol) wurde SOCl₂ zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das überschüssige SOCl₂ wurde bei verminderter Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 100 ml MeOH gelöst, im Eisbad abgekühlt, und Triethylamin (Aldrich, 21 ml, 150 mmol) wurde langsam zugegeben. Nachdem das Gemisch bei Umgebungstemperatur 3 Stunden lang gerührt worden war, wurde das Lösungsmittel bei verminderter Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit EtOAc und 1 N HCl verdünnt. Das Gemisch wurde 3x mit EtOAc (100 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden zweimal mit einer Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels ergab 22,0 g (97%) Produkt, welches rein genug für die nächste Umsetzung war. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,05 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H).

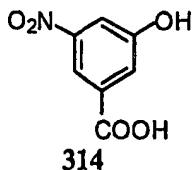
Beispiel 313



[0198] 3-Amino-5-nitro-benzoësäuremethylester (313). 3,5-Dinitro-benzoësäuremethylester (Beispiel 312, 13,7 g, 60,6 mmol), Pd/C (Aldrich, 1,34 g, 10%, 0,61 mmol), Triethylamin (Aldrich, 36,4 ml, 273 mmol) wurden in 30 ml CH₃CN gelöst. Zu der vorstehenden Lösung wurde eine Lösung von HCOOH (Aldrich, 9,7 ml, 261 mmol) in 30 ml CH₃CN tropfenweise zugegeben. Das Gemisch wurde dann 2 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch durch ein Celitekissen filtriert, mit EtOAc gewaschen, und das Filtrat wurde aufkonzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (5%–10% EtOAc/CH₂Cl₂) gereinigt, wobei 7,0 g (59%) Produkt erhalten wurden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,74 (t,

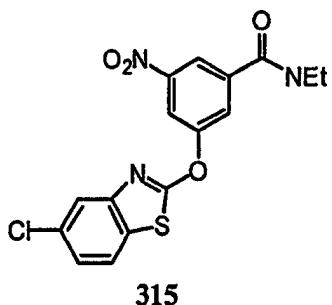
$J = 2,0$ Hz, 1H), 7,59 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,16 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

Beispiel 314



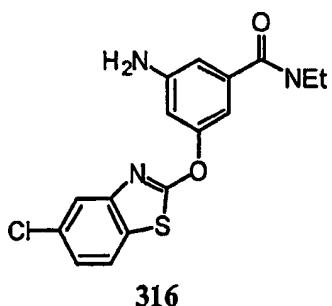
[0199] 3-Hydroxy-5-nitro-benzoesäure (314). Zu einer Lösung von 3-Amino-5-nitrobenzoesäuremethylester (Beispiel 313, 1,96 g, 10 mmol) in 23 ml H₂O und 5 ml konz. H₂SO₄ bei 0°C wurde eine Lösung von NaNO₂ (Aldrich, 900 mg, 13 mmol) in 9 ml H₂O zugegeben. Nach 50 Minuten langem Rühren wurde das so erhaltene Diazoniumsalz zu einer Lösung von 17 ml H₂O und 17 ml konz. H₂SO₄ bei 90°C zugegeben. Nach 90 Minuten langem Rühren bei 90°C wurde das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und mit konz. NH₄OH auf pH 3 gebracht. Das Gemisch wurde 3× mit EtOAc (100 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden zweimal mit einer Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (5%–10% MeOH/CH₂Cl₂) gereinigt, wobei 705 mg (39%) Produkt erhalten wurden. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,64 (br s, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,08 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,75 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 2,2, 1,3$ Hz, 1H), 6,16 (s, 2H), 3,87 (s, 3H). MS (EI): m/z 184 (M + H).

Beispiel 315



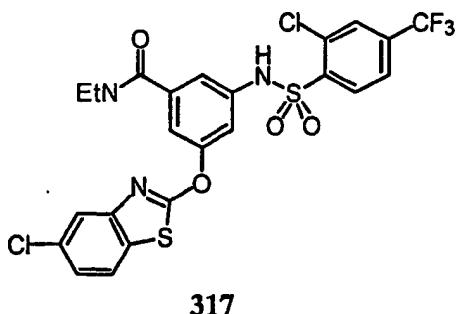
[0200] 3-(5-Chlor-benzothiazol-2-yloxy)-N-ethyl-5-nitro-benzamid (315). Zu einer Lösung von 3-Hydroxy-5-nitro-benzoesäure (Beispiel 314, 705 mg, 3,85 mmol) in DMF wurde NaH (Aldrich, 340 mg, 60%, 8,5 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde 10 Minuten lang gerührt, dann wurde 2,5-Dichlorbenzothiazol (Beispiel 253, 782 mg, 3,85 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde auf 60°C erwärmt, bis gemäß TLC kein Ausgangsmaterial mehr übrigblieb. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch auf Eis/1 N HCl gegossen und filtriert. Der Niederschlag wurde mit CH₂Cl₂/Hexanen trituriert, wobei 990 mg (74%) Produkt erhalten wurden. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,67 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,57 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,41 (dd, $J = 2,2, 1,4$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,6, 2,1$ Hz, 1H). MS (EI): m/z 351 (M + H). Zu einer Lösung des vorstehenden Produktes in THF wurde HOAT (385 mg, 2,83 mmol), HBTU (1,07 g, 2,83 mmol), N-Methylmorpholin (Aldrich, 0,8 ml, 7,1 mmol), gefolgt von Ethylamin (Aldrich, 1,7 ml, 2 M Lösung in THF, 3,4 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt. THF wurde bei verminderter Druck entfernt, und der Rückstand wurde mit EtOAc und 1 N HCl verdünnt. Das Gemisch wurde 3× mit EtOAc (500 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden zweimal mit einer Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (15% EtOAc/CH₂Cl₂) gereinigt, wobei 625 mg (56%) Produkt erhalten wurden. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,93 (br t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,68 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,59 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,38 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,6, 2,1$ Hz, 1H), 3,33 (m, 2H), 1,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H). MS (EI): m/z 378 (M + H).

Beispiel 316



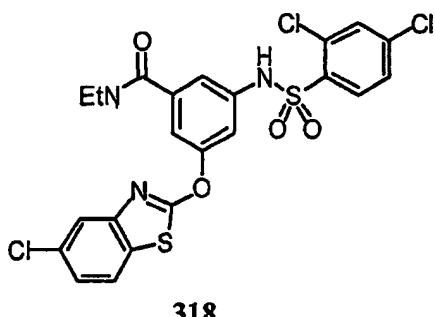
[0201] 3-Amino-5-(5-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-N-ethyl-benzamid (316). 3-Amino-5-(5-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-N-ethyl-benzamid (316) wurde aus 3-(5-Chlor-benzothiazol-2-yloxy)-N-ethyl-5-nitro-benzamid (315, 620 mg, 1,64 mmol) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in den Beispielen 16–23 (Verfahren A) beschrieben, synthetisiert. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 (br t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 6,66 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 3,23 (m, 2H), 1,08 (t, J = 7,2 Hz, 1H). MS (EI): m/z 378 (M + H).

Beispiel 317



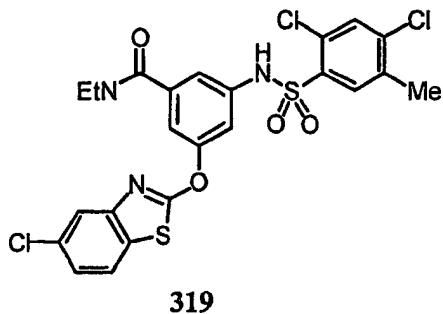
[0202] 3-(5-Chlor-benzothiazol-2-yloxy)-5-(2-chlor-4-trifluormethyl-benzolsulfonylamino)-N-ethyl-benzamid (317). 3-(5-Chlor-benzothiazol-2-yloxy)-5-(2-chlor-4-trifluormethyl-benzolsulfonylamino)-N-ethyl-benzamid (317) wurde aus 3-Amino-5-(5-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-N-ethyl-benzamid (316) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in den Beispielen 70–91 beschrieben, synthetisiert (71%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,41 (s, 1H), 8,51 (br t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 3,23 (m, 2H), 1,07 (t, J = 7,2 Hz, 1H). MS (EI): m/z 590 (M + H).

Beispiel 318



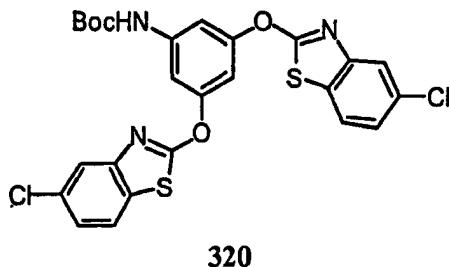
[0203] 3-(5-Chlor-benzothiazol-2-yloxy)-5-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-N-ethylbenzamid (318). 3-(5-Chlor-benzothiazol-2-yloxy)-5-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-N-ethyl-benzamid (318) wurde aus 3-Amino-5-(5-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-N-ethylbenzamid (316) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in den Beispielen 70–91 beschrieben, synthetisiert (83%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,26 (s, 1H), 8,51 (brt, J = 5,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,60–7,56 (m, 3H), 7,43 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 3,23 (m, 2H), 1,07 (t, J = 7,2 Hz, 1H). MS (EI): m/z 554 (M – H).

Beispiel 319



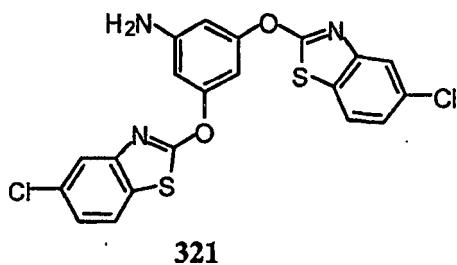
[0204] 3-(5-Chlor-benzothiazol-2-yloxy)-5-(2,4-dichlor-5-methyl-benzolsulfonylamino)-N-ethyl-benzamid (319). 3-(5-Chlor-benzothiazol-2-yloxy)-5-(2,4-dichlor-5-methyl-benzolsulfonylamino)-N-ethyl-benzamid (319) wurde aus 3-Amino-5-(5-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-N-ethyl-benzamid (316) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in den Beispielen 70–91 beschrieben, synthetisiert (81%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,24 (s, 1H), 8,50 (br t, J = 5,3 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,73 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,58–7,55 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,07 (t, J = 7,2 Hz, 1H). MS (EI): m/z 570 (M + H).

Beispiel 320



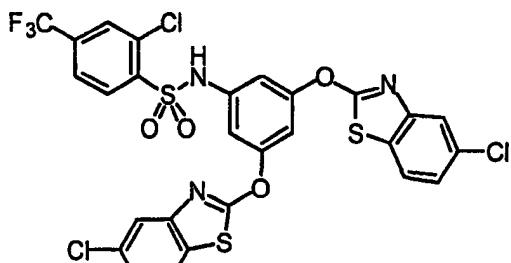
[0205] [3,5-bis-(5-Chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-carbaminsäure-tert-butylester (320). [3,5-bis-(5-Chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-carbaminsäure-tert-butylester (320) wurde aus 3,5-Dihydroxy-benzoësäure (Aldrich, 770 mg, 5 mmol) und 2,5-Dichlorbenzothiazol (253, 2,03 g, 10 mmol) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in Beispiel 263 beschrieben, synthetisiert (57%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,91 (br s, 1H), 8,02 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 7,54–7,51 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H). MS (EI): m/z 560 (M + H).

Beispiel 321



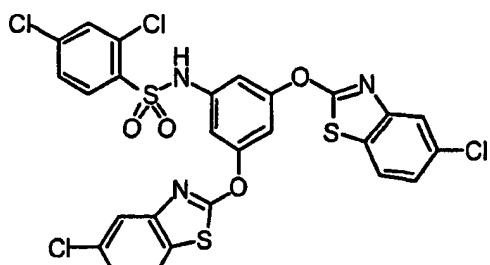
[0206] 3,5-bis-(5-Chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenylamin (321). 3,5-bis-(5-Chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenylamin (321) wurde aus [3,5-bis-(5-Chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-carbaminsäure-tert-butylester (320) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in Beispiel 273 beschrieben, synthetisiert (94%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,99 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,40 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 2H), 6,70 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,58–6,55 (m, 2H), 5,89 (s, 2H). MS (EI): m/z 460 (M + H).

Beispiel 322

**322**

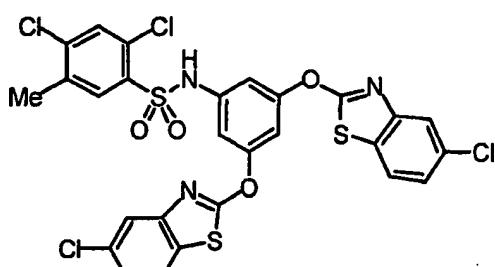
[0207] N-[3,5-bis-(5-Chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-2-chlor-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (322). N-[3,5-bis-(5-Chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-2-chlor-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (322) wurde aus 3,5-bis-(5-Chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenylamin (321) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in den Beispielen 70–91 beschrieben, synthetisiert (58%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,57 (br s, 1H), 8,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,45–7,41 (m, 3H), 7,15–7,14 (m, 2H). MS (EI): m/z 700 (M – H).

Beispiel 323

**323**

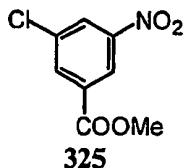
[0208] N-[3,5-bis-(5-Chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-2,4-dichlorbenzolsulfonamid (323). N-[3,5-bis-(5-Chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-2,4-dichlorbenzolsulfonamid (323) wurde aus 3,5-bis-(5-Chlorbenzothiazol-2-yloxy)-phenylamin (321) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in den Beispielen 70–91 beschrieben, synthetisiert (57%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,42 (br s, 1H), 8,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,45–7,41 (m, 3H), 7,12–7,09 (m, 2H). MS (EI): m/z 666 (M – H).

Beispiel 324

**324**

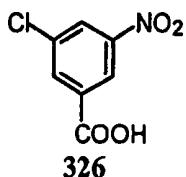
[0209] N-(3,5-bis-(5-Chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl)-2,4-dichlor-5-methyl-benzolsulfonamid (324). N-[3,5-bis-(5-Chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-2,4-dichlor-5-methyl-benzolsulfonamid (324) wurde aus 3,5-bis-(5-Chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenylamin (321) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in den Beispielen 70–91 beschrieben, synthetisiert (70%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,40 (br s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,43 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 1,8 Hz, 2H), 7,12–7,09 (m, 2H), 2,09 (s, 3H). MS (EI): m/z 680 (M – H).

Beispiel 325



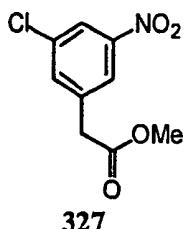
[0210] 3-Chlor-5-nitro-benzoesäuremethylester (325). 3-Chlor-5-nitro-benzoesäuremethylester (325) wurde aus 3-Amino-5-nitro-benzoesäuremethylester (313) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in Beispiel 255 beschrieben, synthetisiert (85%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,53 (dd, $J = 2,1, 1,4$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J = 1,8, 1,6$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

Beispiel 326



[0211] 3-Chlor-5-nitro-benzoesäure (326). Zu einer Lösung von 3-Chlor-5-nitro-benzoesäuremethylester (325, 2,75 g, 12,76 mmol) in 60 ml MeOH wurde eine Lösung von NaOH (EM, 5,10 g, 127,6 mmol) in 35 ml H_2O zugegeben. Das Gemisch wurde 2 Stunden lang gerührt. MeOH wurde bei verminderter Druck entfernt, und das Gemisch wurde mit Wasser verdünnt, mit konz. HCl auf pH 2 gebracht. Filtration mit anschließendem Waschen mit Wasser ergab 2,35 g (92%) gewünschtes Produkt. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,02 (s, 1H), 8,57–8,52 (m, 2H), 8,31 (dd, $J = 1,9, 1,2$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H). MS (EI): m/z 200 ($M - H$).

Beispiel 327



[0212] (3-Chlor-5-nitro-phenyl)-essigsäuremethylester (327). Zur 3-Chlor-5-nitro-benzoesäure (326, 2,35 g, 11,7 mmol) wurde SOCl_2 zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das überschüssige SOCl_2 wurde bei verminderter Druck entfernt, wobei das entsprechende Säurechlorid erhalten wurde. Das vorstehende Säurechlorid wurde in 15 ml CH_3CN gelöst, auf 0°C abgekühlt. Ein Gemisch von TMSCHN_2 (Aldrich, 11,7 ml, 2 M, 23,4 mmol) und Et_3N , welches auch auf 0°C abgekühlt wurde, wurde zugegeben. Das so erhaltene Gemisch wurde 4 Stunden lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei verminderter Druck entfernt, und der Rückstand wurde mit EtOAc und 1 N HCl verdünnt. Das Gemisch wurde 3x mit EtOAc (100 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden zweimal mit einer Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (20% EtOAc/Hexane) gereinigt, wobei 2,1 g (79%) Produkt erhalten wurden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53–8,50 (m, 2H), 8,35 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H).

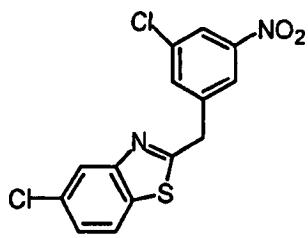
[0213] Zu einer Lösung des vorstehenden Produktes (2,1 g, 9,29 mmol) in 45 ml MeOH wurde ein Gemisch von AgOBz (Aldrich, 213 mg, 0,93 mmol) und Et_3N (Aldrich, 3,9 ml, 27,9 mmol) bei -25°C tropfenweise zugefügt. Das so erhaltene Gemisch wurde gerührt, bis Umgebungstemperatur erreicht wurde. Das Lösungsmittel wurde bei verminderter Druck entfernt, und der Rückstand wurde mit EtOAc und 1 N HCl verdünnt. Das Gemisch wurde 3x mit EtOAc (50 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden zweimal mit einer Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (20% EtOAc/Hexane) gereinigt, wobei 925 mg (43%) Produkt erhalten wurden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,07 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,63 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,73 (s, 3H).

Beispiel 328



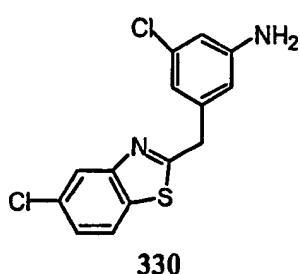
[0214] (3-Chlor-5-nitro-phenyl)-essigsäure (328). Zu einer Lösung von (3-Chlor-5-nitro-phenyl)-essigsäuremethylester (327, 920 mg, 4,0 mmol) in 20 ml MeOH wurde eine Lösung von NaOH (EM, 1,6 g, 40 mmol) in 10 ml H₂O zugegeben. Das Gemisch wurde 2 Stunden lang gerührt. MeOH wurde bei verminderter Druck entfernt, und das Gemisch wurde mit Wasser verdünnt, mit konz. HCl auf pH 2 gebracht. Das Gemisch wurde 3× mit EtOAc (50 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden zweimal mit einer Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels ergab 810 mg (94%) Produkt. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17–8,14 (m, 2H), 7,84 (br s, 1H), 3,77 (s, 3H).

Beispiel 329



[0215] 5-Chlor-2-(3-Chlor-5-nitro-benzyl)-benzothiazol (329). 5-Chlor-2-(3-Chlor-5-nitro-benzyl)-benzothiazol (329) wurde aus (3-Chlor-5-nitro-phenyl)-essigsäure (328, 430 mg, 2,0 mmol) und 2-Amino-4-chlor-benzothiazol-Hydrochlorid (6, 392 mg, 2,0 mmol) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in Beispiel 8 beschrieben, synthetisiert (92%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (br s, 1H), 8,22 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,03 (br s, 1H), 7,47 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H). MS (EI): m/z 339 (M + H).

Beispiel 330



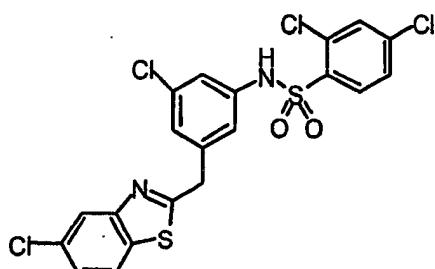
[0216] 3-Chlor-5-(5-chlor-benzothiazol-2-ylmethyl)-phenylamin (330). 3-Chlor-5-(5-chlor-benzothiazol-2-ylmethyl)-phenylamin (330) wurde aus 5-Chlor-2-(3-chlor-5-nitro-benzyl)-benzothiazol (329) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in den Beispielen 16–23 (Verfahren A) beschrieben, synthetisiert (95%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,046 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,53 (br s, 1H), 6,49 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,46 (br s, 1H), 4,30 (s, 2H). MS (EI): m/z 309 (M + H).

Beispiel 331

[0217] 2-Chlor-N-[3-chlor-5-(5-chlor-benzothiazol-2-ylmethyl)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (331). 2-Chlor-N-[3-chlor-5-(5-chlor-benzothiazol-2-ylmethyl)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (331) wurde aus 3-Chlor-5-(5-chlor-benzothiazol-2-ylmethyl)-phenylamin (330) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in den Beispielen 70–91 beschrieben, synthetisiert (83%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,26 (br s, 1H), 8,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,08–8,03 (m, 3H), 7,69 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,19

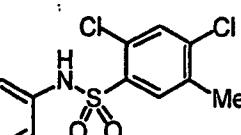
(t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,09 (br s, 1H), 7,04 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H). MS (EI): m/z 549 (M – H).

Beispiel 332

332

[0218] 2,4-Dichlor-N-[3-chlor-5-(5-chlor-benzothiazol-2-ylmethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid (332). 2,4-Dichlor-N-[3-chlor-5-(5-chlor-benzothiazol-2-ylmethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid (332) wurde aus 3-Chlor-5-(5-chlor-benzothiazol-2-ylmethyl)-phenylamin (330) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in den Beispielen 70–91 beschrieben, synthetisiert (78%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,09 (br s, 1H), 8,09 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,17 (br s, 1H), 7,04–7,01 (m, 2H), 4,41 (s, 2H). MS (EI): m/z 515 (M – H).

Beispiel 333

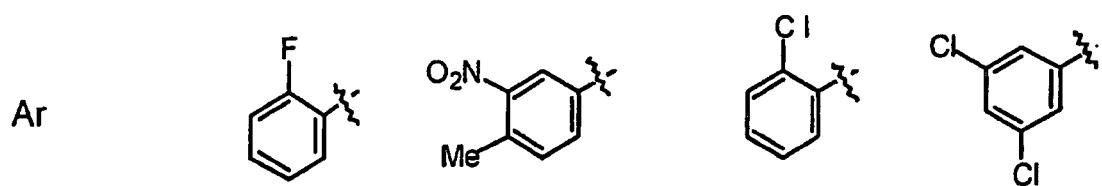
**333**

[0219] 2,4-Dichlor-N-[3-chlor-5-(5-chlor-benzothiazol-2-ylmethyl)-phenyl]-5-methyl-benzolsulfonamid (333). 2,4-Dichlor-N-[3-chlor-5-(5-chlor-benzothiazol-2-ylmethyl)-phenyl]-5-methyl-benzolsulfonamid (333) wurde aus 3-Chlor-5-(5-chlor-benzothiazol-2-ylmethyl)-phenylamin (330) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in den Beispielen 70–91 beschrieben, synthetisiert (83%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,03 (br s, 1H), 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,17 (br s, 1H), 7,07 (br s, 1H), 7,04 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,19 (s, 3H). MS (EI): m/z 529 (M – H).

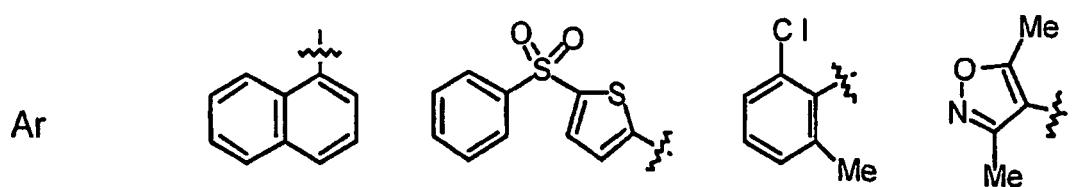
Beispiel 334

[0220] Bibliothek-Verbindungen. Zu einer Lösung von 3-Chlor-5-(5-chlor-benzothiazol-2-yl-oxy)-phenylamin (273, 31 mg, 0,1 mmol) in 1 ml Pyridin wurde das entsprechende Sulfonylchlorid zugefügt. Das Gemisch wurde bei 40°C über Nacht gerührt. Das Pyridin wurde unter Verwendung eines Genevac Vakuumsystems entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie unter Verwendung einer Silicagelkartusche (Varian, 2 g) und eines Vacmastersystems, das mit einem geeigneten Lösungsmittelsystem (50%–80% CH₂Cl₂/Hexane oder 5%–25% EtOAc/Hexane) eluiert wurde, gereinigt. Die Reinheit der Produkte wurde durch HPLC und LCMS überprüft.

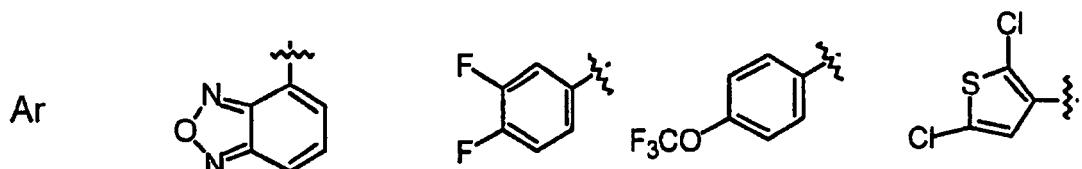
Ar				
Produkt	40 mg	60 mg	50 mg	45 mg
MS	479(M+H)	587(M+H)	499(M+H)	483(M+H)
Ar				
Produkt	50 mg	55 mg	25 mg	35 mg
MS	501(M+H)	602(M+H)	502(M+H)	485(M+H)
Ar				
Produkt	46 mg	45 mg	50 mg	50 mg
MS	613(M+H)	519(M+H)	519(M+H)	457(M+H)



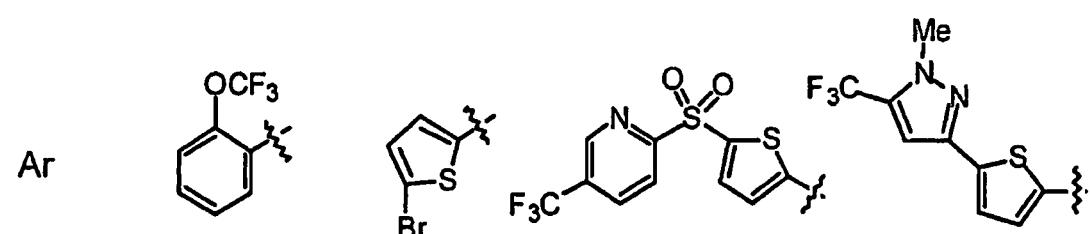
Produkt	38 mg	44 mg	50 mg	40 mg
MS	469(M+H)	510(M+H)	485(M+H)	519(M+H)



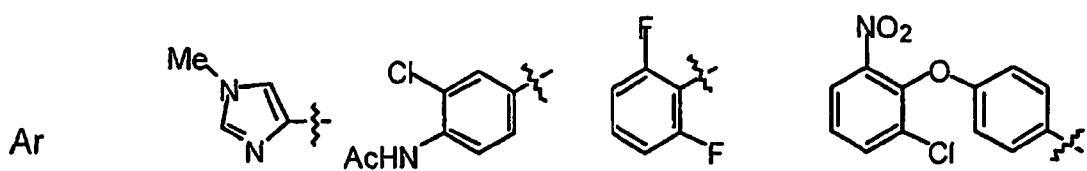
Produkt	40 mg	75 mg	50 mg	40 mg
MS	501(M+H)	597(M+H)	499(M+H)	470(M+H)



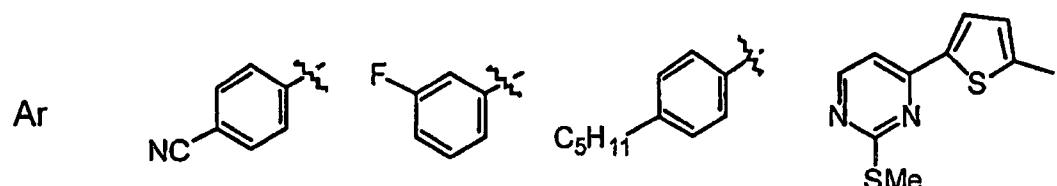
Produkt	20 mg	45 mg	45 mg	38 mg
MS	493(M+H)	487(M+H)	535(M+H)	525(M+H)



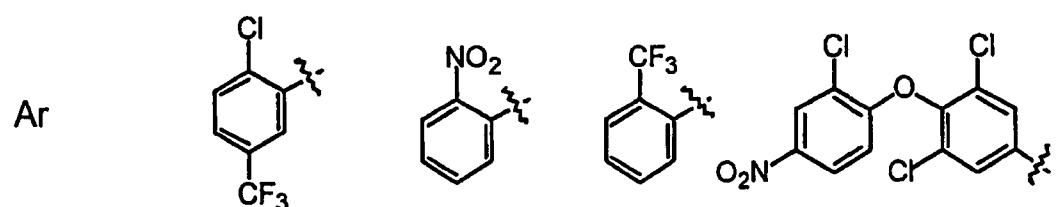
Produkt	40 mg	38 mg	70 mg	62 mg
MS	535(M+H)	535(M+H)	666(M+H)	605(M+H)



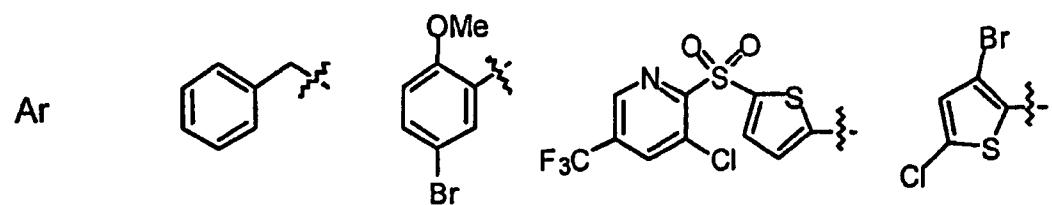
Produkt	26 mg	50 mg	35 mg	65 mg
MS	455(M+H)	542(M+H)	487(M+H)	622(M+H)



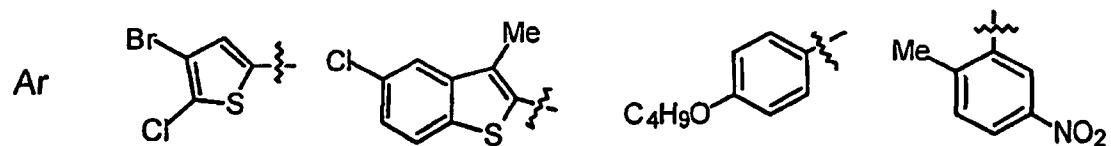
Produkt	38 mg	25 mg	45 mg	60 mg
MS	474(M+H)	487(M+H)	521(M+H)	581(M+H)



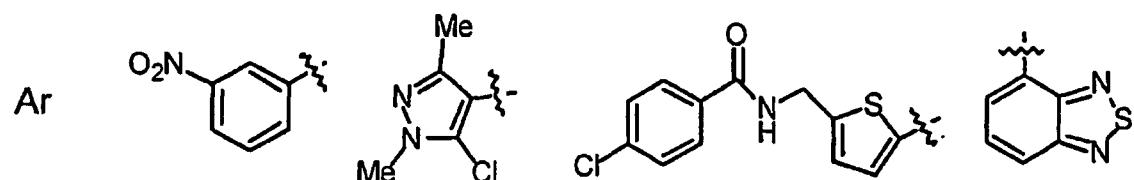
Produkt	50 mg	30 mg	45 mg	50 mg
MS	553(M+H)	496(M+H)	519(M+H)	688(M+H)



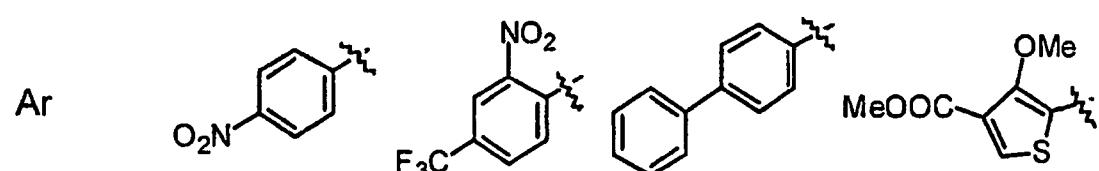
Produkt	35 mg	20 mg	25 mg	25 mg
MS	465(M+H)	559(M+H)	700(M+H)	567(M+H)



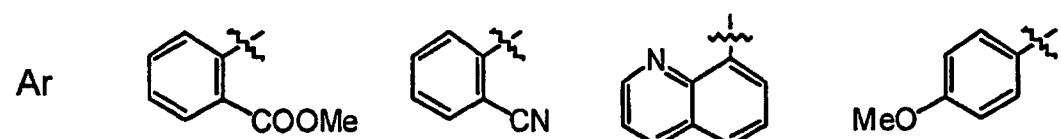
Produkt	25 mg	45 mg	45 mg	60 mg
MS	567(M+H)	555(M+H)	523(M+H)	510(M+H)



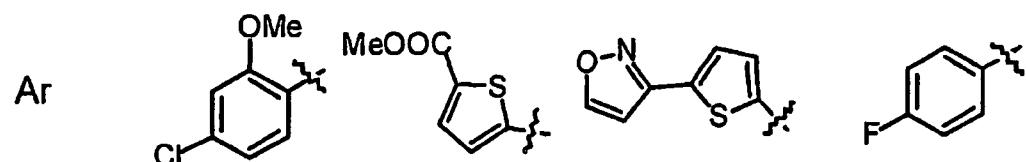
Produkt	12 mg	45 mg	45 mg	18 mg
MS	496(M+H)	503(M+H)	624(M+H)	509(M+H)



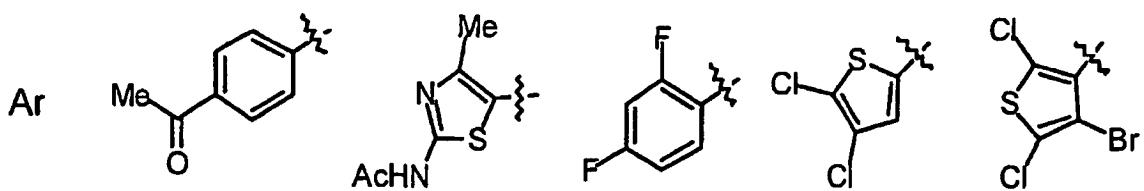
Produkt	50 mg	20 mg	20 mg	50 mg
MS	496(M+H)	564(M+H)	527(M+H)	545(M+H)



Produkt	40 mg	10 mg	20 mg	40 mg
MS	509(M+H)	476(M+H)	502(M+H)	481(M+H)

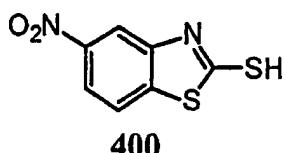


Produkt	45 mg	25 mg	15 mg	40 mg
MS	515(M+H)	515(M+H)	524(M+H)	469(M+H)



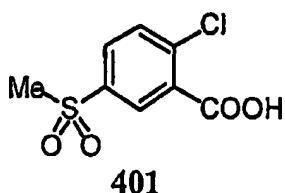
Produkt	30 mg	25 mg	4 mg	15 mg	10 mg
MS	493(M+H)	529(M+H)	489(M+H)	525(M+H)	603(M+H)

Beispiel 400



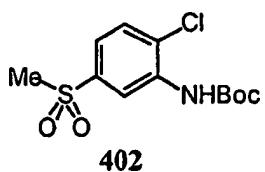
[0221] 5-Nitro-benzothiazol-2-thiol (400). 5-Nitro-benzothiazol-2-thiol wurde aus 2-Chlor-5-nitro-anilin (Lancaster) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in Beispiel 252 beschrieben, synthetisiert. Dieses Produkt wurde ohne weitere Reinigung direkt in Beispiel 409 verwendet. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,95 (br s, 1H), 8,14 (dd, $J = 8,8, 2,3$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H).

Beispiel 401



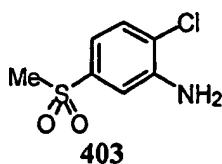
[0222] 2-Chlor-5-methansulfonyl-benzoësäure (401). Zu einer Lösung von 2-Chlor-5-methylsulfanyl-benzoësäure (Aldrich, 10,15 g, 50 mmol) in 100 ml 3:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ wurde m-CPBA (Aldrich, 37,83 g, 57–87%, 125 mmol) portionsweise zugefügt. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels bei verminderterem Druck wurde der Rückstand durch Chromatographie gereinigt, wobei mit 50% EtOAc/Hexanen, dann mit 10% MeOH/ CH_2Cl_2 eluiert wurde, wobei 8,5 g (70%) Produkt erhalten wurden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,26 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 8,4, 2,3$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,29 (s, 3H).

Beispiel 402



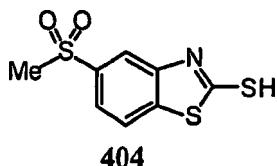
[0223] (2-Chlor-5-methansulfonyl-phenyl)-carbaminsäure-tert-butylester (402). (2-Chlor-5-methansulfonyl-phenyl)-carbaminsäure-tert-butylester wurde aus 2-Chlor-5-methansulfonyl-benzoësäure (401) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in Beispiel 263 beschrieben, synthetisiert (79%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,02 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 1,48 (s, 9H). MS (EI): m/z 304 (M – H).

Beispiel 403



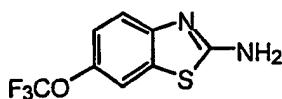
[0224] 2-Chlor-5-methansulfonyl-phenylamin (403). 2-Chlor-5-methansulfonyl-phenylamin wurde aus (2-Chlor-5-methansulfonyl-phenyl)-carbaminsäure-tert-butylester (402) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in Beispiel 273 beschrieben, synthetisiert. Dieses Produkt wurde ohne weitere Reinigung direkt in Beispiel 404 verwendet. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 3,14 (s, 3H).

Beispiel 404



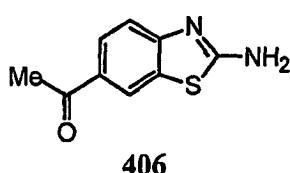
[0225] 5-Methansulfonyl-benzothiazol-2-thiol (404). 5-Methansulfonyl-benzothiazol-2-thiol wurde aus 2-Chlor-5-methansulfonyl-phenylamin (403) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in Beispiel 252 beschrieben, synthetisiert. Dieses Produkt wurde ohne weitere Reinigung direkt in Beispiel 410 verwendet. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14,25 (br s, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H).

Beispiel 405



[0226] 6-Trifluormethoxy-benzothiazol-2-ylamin (405). Zu einer Lösung von 4-Trifluormethoxyanilin (Aldrich, 4,83 g, 30 mmol) in 50 ml AcOH wurde KSCN (Aldrich, 11,64 g, 120 mmol) zugefügt. Nachdem das Gemisch 30 Minuten lang gerührt worden war, wurde eine Lösung von Brom (Aldrich, 1,55 ml, 30 mmol) in 20 ml AcOH über einen Zeitraum von 30 Minuten zugegeben, und das so erhaltene Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde mit Eis/Wasser verdünnt, mit konz. NH₄OH auf pH 8 gebracht. Das Gemisch wurde 3× mit EtOAc (300 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden zweimal mit einer Kochsalzlösung (300 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (40%–45% EtOAc/Hexane) gereinigt, wobei 6,0 g (85%) Produkt erhalten wurden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H). MS (EI): m/z 235 (M + H).

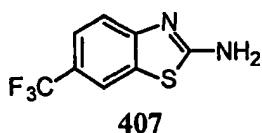
Beispiel 406



[0227] 1-(2-Amino-benzothiazol-6-yl)-ethanon (406). 1-(2-Amino-benzothiazol-6-yl)-ethanon wurde aus 4'-Aminoacetophenon (Aldrich) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in Beispiel 405 beschrieben, außer dem Aufarbeiten synthetisiert. Nachdem das Gemisch auf pH 8 gebracht worden war, wurde ein Niederschlag erzeugt. Filtration mit anschließendem Waschen mit Wasser ergab einen gelben Feststoff, welcher mit

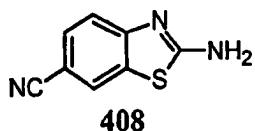
CH_2Cl_2 /Hexanen trituriert wurde. Dieses Produkt wurde ohne weitere Reinigung direkt in Beispiel 415 verwendet. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,83 (dd, $J = 8,4, 1,7$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,57 (s, 3H). MS (EI): m/z 193 ($M + H$).

Beispiel 407



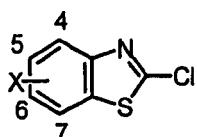
[0228] 6-Trifluormethyl-benzothiazol-2-ylamin (407). 6-Trifluormethyl-benzothiazol-2-ylamin wurde aus 4-Trifluormethylanilin (Aldrich) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in Beispiel 405 beschrieben, synthetisiert. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H).

Beispiel 408



[0229] 2-Amino-benzothiazol-6-carbonitril (408). 2-Amino-benzothiazol-6-carbonitril wurde aus 4-Amino-benzonitril (Aldrich) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in Beispiel 406 beschrieben, synthetisiert. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,62 (dd, $J = 8,4, 1,7$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H). MS (EI): m/z 176 ($M + H$).

Tabelle 17



Verbindung	X	Verfahren
409	5- NO_2	A
410	5- SO_2Me	A
411	6- NO_2	B
412	6- SO_2Me	B
413	6- OCF_3	B
414	6- CF_3	B
415	6-COMe	B
416	6-CN	B

[0230] Die Verbindungen von Tabelle 17 wurden unter Anwendung von Verfahren A, wie in Beispiel 253 beschrieben, oder Verfahren B, wie in Beispiel 255 beschrieben, hergestellt.

Beispiel 409

2-Chlor-5-nitro-benzothiazol (409). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 8,36 (dd, $J = 8,9, 2,2$ Hz, 1H).

Beispiel 410

2-Chlor-5-methansulfonyl-benzothiazol (410). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H).

Beispiel 411

2-Chlor-6-nitro-benzothiazol (411). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,18 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 9,0 Hz, 1H).

Beispiel 412

2-Chlor-6-methansulfonyl-benzothiazol (412). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H).

Beispiel 413

2-Chlor-6-trifluormethoxybenzothiazol (413). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,28 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,9, 1,5 Hz, 1H).

Beispiel 414

2-Chlor-6-trifluormethylbenzothiazol (414). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H).

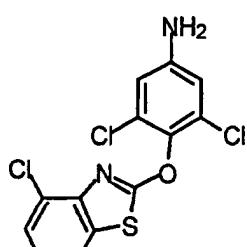
Beispiel 415

1-(2-Chlor-benzothiazol-6-yl)-ethanon (415). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H).

Beispiel 416

2-Chlor-6-cyanobenzothiazol (416). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H).

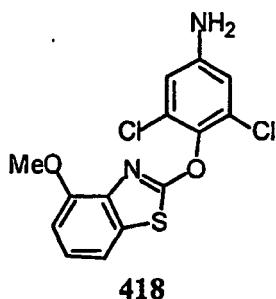
Beispiel 417



417

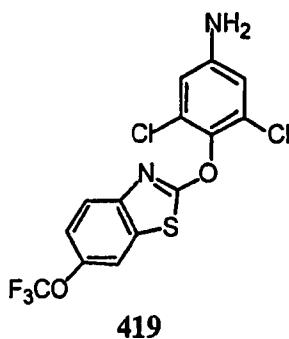
[0231] 3,5-Dichlor-4-(4-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenylamin (417). Zu einer Lösung von 2,4-Dichlorbenzothiazol (255, 2,23 g, 11 mmol) und 4-Amino-2,6-dichlorphenol (Aldrich, 1,78 g, 10 mmol) in 10 ml DMSO wurde K₂CO₃ (Aldrich, 4,14 g, 30 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde 4 Stunden lang auf 145°C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit EtOAc (300 ml) verdünnt und durch ein Kissen von Silicagel und aktiviertem Kohlenstoff mit anschließendem Waschen mit EtOAc (500 ml) filtriert. Das Filtrat wurde aufkonzentriert, und der Rückstand wurde durch Chromatographie (20%–30% EtOAc/Hexane) gereinigt, wobei 1,15 g (33%) Produkt erhalten wurden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,75 (s, 2H), 5,93 (s, 2H). MS (EI): m/z 345 (M + H).

Beispiel 418



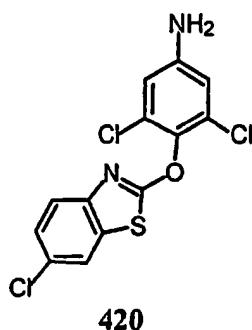
[0232] 3,5-Dichlor-4-(4-methoxy-benzothiazol-2-yloxy)-phenylamin (418). 3,5-Dichlor-4-(4-methoxy-benzothiazol-2-yloxy)-phenylamin wurde aus 2-Chlor-4-methoxybenzothiazol (257) und 4-Amino-2,6-dichlorphenol (Aldrich) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in Beispiel 417 beschrieben, synthetisiert (21%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,73 (s, 2H), 5,86 (s, 2H), 3,85 (s, 3H). MS (EI): m/z 341 ($\text{M} + \text{H}$).

Beispiel 419



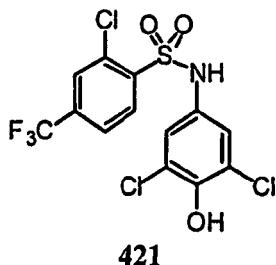
[0233] 3,5-Dichlor-4-(6-trifluormethoxy-benzothiazol-2-yloxy)-phenylamin (419). 3,5-Dichlor-4-(6-trifluormethoxy-benzothiazol-2-yloxy)-phenylamin wurde aus 2-Chlor-6-trifluormethoxybenzothiazol (413) und 4-Amino-2,6-dichlorphenol (Aldrich) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in Beispiel 417 beschrieben, synthetisiert (76%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,10 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,44 (ddd, $J = 8,8, 1,6, 0,8$ Hz, 1H), 6,74 (s, 2H), 5,87 (s, 2H). MS (EI): m/z 395 ($\text{M} + \text{H}$).

Beispiel 420



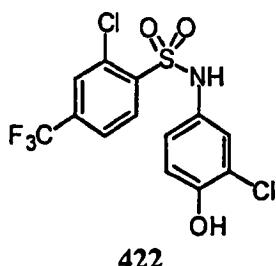
[0234] 3,5-Dichlor-4-(6-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenylamin (420). 3,5-Dichlor-4-(6-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenylamin wurde aus 2,6-Dichlorbenzothiazol (259) und 4-Amino-2,6-dichlorphenol (Aldrich) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in Beispiel 417 beschrieben, synthetisiert (65%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,10 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,7, 2,2$ Hz, 1H), 6,73 (s, 2H), 5,88 (s, 2H). MS (EI): m/z 345 ($\text{M} + \text{H}$).

Beispiel 421



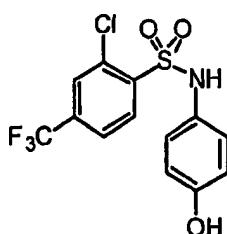
[0235] 2-Chlor-N-(3,5-dichlor-4-hydroxy-phenyl)-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (421). Zu einer Lösung von 4-Amino-2,6-dichlorphenol (Aldrich, 5,9 g, 33 mmol) in 30 ml THF wurde 2-Chlor-4-trifluormethylbenzolsulfonylchlorid (4,19 g, 15 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und mit EtOAc gewaschen. Das Filtrat wurde mit 2 N HCl, zweimal mit einer Kochsalzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (20%–25% EtOAc/Hexane) gereinigt, wobei 5,7 g (90%) Produkt erhalten wurden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,89 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Hz, 1H), 7,06 (s, 2H). MS (EI): m/z 418 ($M + H$).

Beispiel 422



[0236] 2-Chlor-N-(3-chlor-4-hydroxy-phenyl)-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (422). 2-Chlor-N-(3-chlor-4-hydroxy-phenyl)-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid wurde aus 4-Amino-2-chlorphenol (Aldrich) und 2-Chlor-4-trifluormethylbenzolsulfonylchlorid auf eine ähnliche Art und Weise, wie in Beispiel 421 beschrieben, synthetisiert (92%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,57 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 8,5, 1,4$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H). MS (EI): m/z 384 ($M + H$).

Beispiel 423

**423**

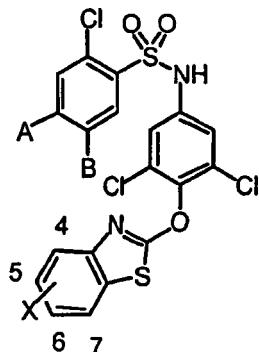
[0237] 2-Chlor-N-(4-hydroxy-phenyl)-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (423). 2-Chlor-N-(4-hydroxy-phenyl)-4-trifluormethylbenzolsulfonamid wurde aus 4-Aminophenol (Aldrich) und 2-Chlor-4-trifluormethylbenzolsulfonylchlorid auf eine ähnliche Art und Weise, wie in Beispiel 421 beschrieben, synthetisiert (98%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,30 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,89 (m, 2H), 6,61 (m, 2H). MS (EI): m/z 384 ($M + H$).

Beispiele 424–432

[0238] Die Verbindungen von Tabelle 18 wurden unter Anwendung von Verfahren D, das in den Beispielen

70–91 beschrieben wurde, und unter Verwendung des entsprechenden Arylsulfonylchlorids hergestellt.

Tabelle 18



Verbindung	X	A	B
424	4-Cl	CF ₃	H
425	4-Cl	Cl	H
426	4-Cl	Cl	Me
427	4-OMe	CF ₃	H
428	4-OMe	Cl	H
429	4-OMe	Cl	Me
430	6-OCF ₃	CF ₃	H
431	6-OCF ₃	Cl	H
432	6-OCF ₃	Cl	Me

Beispiel 424

2-Chlor-N-[3,5-dichlor-4-(4-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (424). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,65 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,0, 0,9 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (s, 2H). MS (EI): m/z 585 (M – H).

Beispiel 425

2,4-Dichlor-N-[3,5-dichlor-4-(4-chlor-benzothiazol-2-yloxy)phenyl]-benzolsulfonamid (425). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,50 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,98–7,94 (m, 2H), 7,70 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 7,9, 0,8 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (s, 2H). MS (EI): m/z 551 (M – H).

Beispiel 426

2,4-Dichlor-N-[3,5-dichlor-4-(4-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-5-methyl-benzolsulfonamid (426). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,43 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (s, 2H), 2,40 (s, 3H). MS (EI): m/z 565 (M – H).

Beispiel 427

2-Chlor-N-[3,5-dichlor-4-(4-methoxy-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (427). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,65 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,30 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H). MS (EI): m/z 581 (M – H).

Beispiel 428

2,4-Dichlor-N-[3,5-dichlor-4-(4-methoxy-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-benzolsulfonamid (428). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,49 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H). MS (EI): m/z 547 (M – H).

Beispiel 429

2,4-Dichlor-N-[3,5-dichlor-4-(4-methoxy-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-5-methyl-benzolsulfonamid (429). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,42 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,41 (s, 3H). MS (EI): m/z 561 (M – H).

Beispiel 430

2-Chlor-N-[3,5-dichlor-4-(6-trifluormethoxy-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (430). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,63 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H). MS (EI): m/z 635 (M – H).

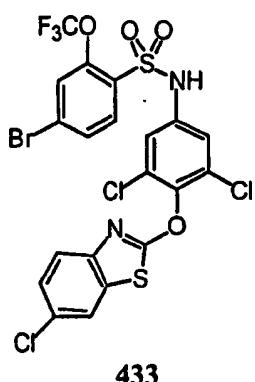
Beispiel 431

2,4-Dichlor-N-[3,5-dichlor-4-(6-trifluormethoxy-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-benzolsulfonamid (431). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,49 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H). MS (EI): m/z 601 (M – H).

Beispiel 432

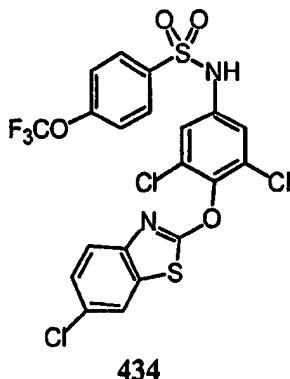
2,4-Dichlor-N-[3,5-dichlor-4-(6-trifluormethoxy-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-5-methyl-benzolsulfonamid (432). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,41 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 2,41 (s, 3H). MS (EI): m/z 615 (M – H).

Beispiel 433



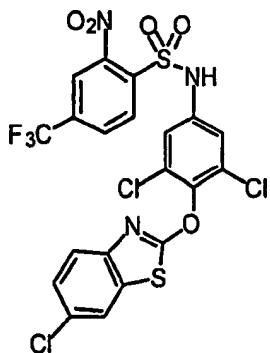
[0239] 4-Brom-N-[3,5-dichlor-4-(6-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-2-trifluormethoxy-benzolsulfonamid (433). 4-Brom-N-[3,5-dichlor-4-(6-chlorbenzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-2-trifluormethoxy-benzolsulfonamid wurde aus 3,5-Dichlor-4-(6-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenylamin (420) und 4-Brom-2-trifluormethoxy-benzolsulfonylchlorid (Maybridge) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in den Beispielen 70–91 beschrieben, synthetisiert (83%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,37 (s, 1H), 8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,91–7,87 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,31 (s, 2H). MS (EI): m/z 645 (M – H).

Beispiel 434



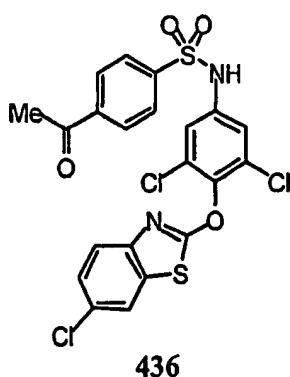
[0240] N-[3,5-Dichlor-4-(6-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethoxy-benzolsulfonamid (434). N-[3,5-Dichlor-4-(6-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethoxy-benzolsulfonamid wurde aus 3,5-Dichlor-4-(6-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenylamin (420) und 4-Trifluormethoxybenzylchlorid (Maybridge) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in den Beispielen 70–91 beschrieben, synthetisiert (83%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,16 (s, 1H), 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,03–7,98 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,46 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,31 (s, 2H). MS (EI): m/z 567 (M – H).

Beispiel 435



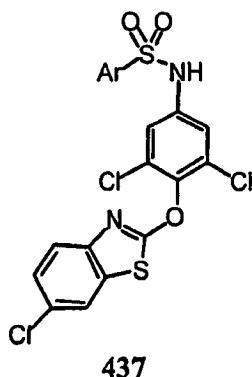
[0241] N-[3,5-Dichlor-4-(6-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-2-nitro-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (435). N-[3,5-Dichlor-4-(6-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-2-nitro-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid wurde aus 3,5-Dichlor-4-(6-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenylamin (420) und 2-Nitro-4-trifluormethylbenzylchlorid (Aldrich) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in den Beispielen 70–91 beschrieben, synthetisiert (48%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,65 (br s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,32–8,28 (m, 2H), 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,34 (s, 2H). MS (EI): m/z 596 (M – H).

Beispiel 436

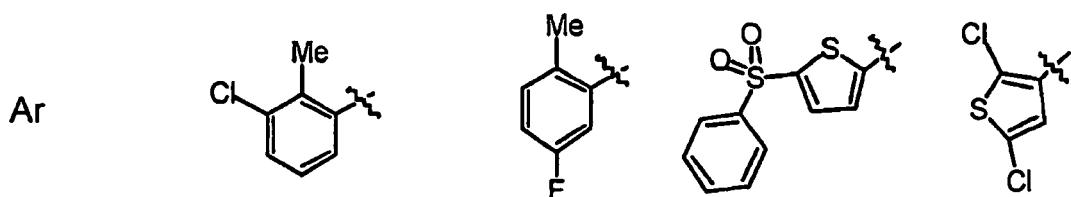


[0242] 4-Acetyl-N-[3,5-dichlor-4-(6-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-benzolsulfonamid (436). 4-Acetyl-N-[3,5-dichlor-4-(6-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-benzolsulfonamid wurde aus 3,5-Dichlor-4-(6-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenylamin (420) und 4-Acetyl-benzolsulfonylchlorid (Fluka) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in den Beispielen 70–91 beschrieben, synthetisiert (36%). ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,24 (br s, 1H), 8,18 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 2H), 8,15 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,7, 2,2$ Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 2,63 (s, 3H). MS (EI): m/z 525 (M – H).

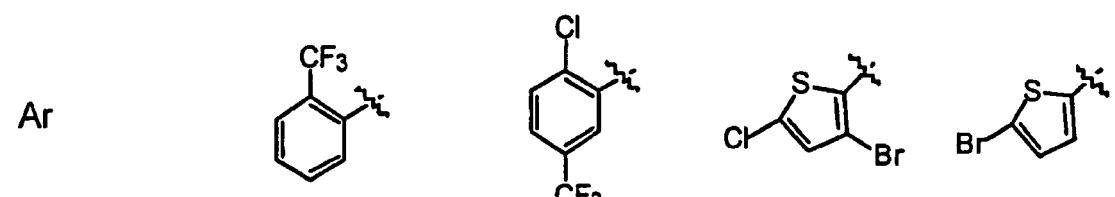
Beispiel 437



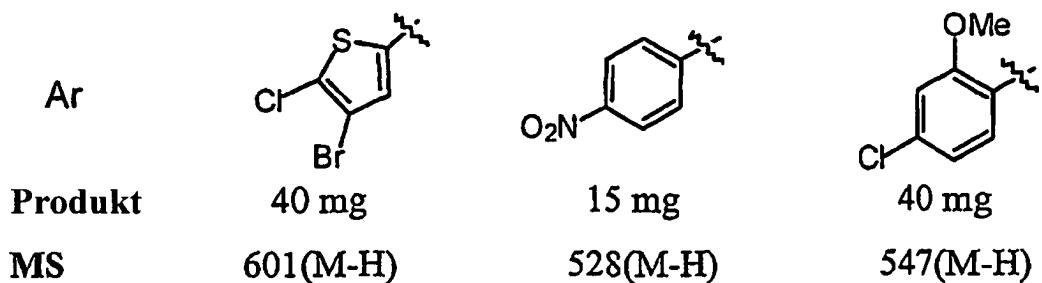
[0243] Verbindung 437 wurde auf eine ähnliche Art und Weise, wie in Beispiel 334 beschrieben, aus 3,5-Dichlor-4-(6-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenylamin (420) und einem entsprechendem Arylsulfonylchlorid synthetisiert.



Produkt	40 mg	30 mg	30 mg	40 mg
MS	531(M-H)	515(M-H)	629(M-H)	557(M-H)



Produkt	10 mg	25 mg	10 mg	10 mg
MS	551(M-H)	585(M-H)	601(M-H)	567(M-H)



Produkt	40 mg	15 mg	40 mg
MS	601(M-H)	528(M-H)	547(M-H)

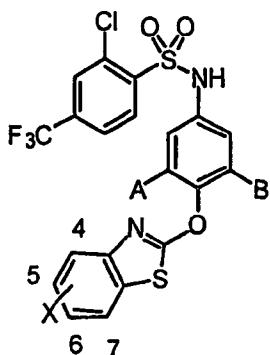
Beispiel 438

[0244] 2-Chlor-N-[3,5-dichlor-4-(6-nitro-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (438). Zu einer Lösung von 2-Chlor-N-(3,5-dichlor-4-hydroxy-phenyl)-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (421, 1,52 g, 3,41 mmol) in 10 ml DMF wurde NaH (Aldrich, 288 mg, 60%, 7,2 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde 10 Minuten lang gerührt, dann wurde 2-Chlor-6-nitrobenzothiazol (411, 765 mg, 3,56 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde gerührt, bis gemäß TLC kein 421 mehr übrigblieb. Das Gemisch wurde mit EtOAc und 2 N HCl verdünnt, 3x mit EtOAc (100 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden zweimal mit einer Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (15%–20% EtOAc/Hexane) gereinigt, wobei 1,5 g (74%) Produkt erhalten wurden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,69 (s, 1H), 9,08 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,26 (dd, $J = 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,33 (s, 2H). MS (EI): m/z 596 ($M - H$).

Beispiele 439–459

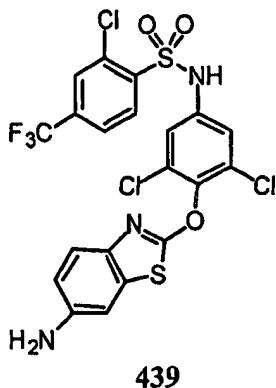
[0245] Die Verbindungen, welche in Tabelle 19 aufgeführt sind, wurden aus den Verbindungen 421–423 und 409–416 auf eine ähnliche Art und Weise, wie in Beispiel 438 beschrieben, hergestellt.

Tabelle 19



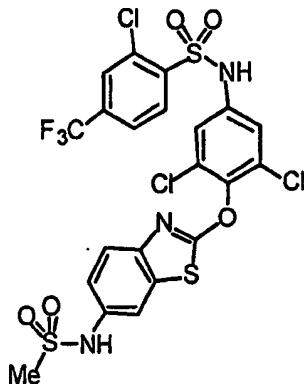
Verbindung	X	A	B
438	6-NO ₂	Cl	Cl
441	6-SO ₂ Me	Cl	Cl
442	6-NO ₂	Cl	H
445	6-SO ₂ Me	Cl	H
446	6-SO ₂ Me	H	H
447	6-NO ₂	H	H
450	6-Cl	H	H
451	6-OMe	H	H
452	4-OMe	H	H
453	6-CF ₃	H	H
454	6-CN	H	H
455	5-NO ₂	Cl	Cl
458	5-SO ₂ Me	Cl	Cl
459	6-COMe	Cl	Cl

Beispiel 439



[0246] N-[4-(6-Amino-benzothiazol-2-yloxy)-3,5-dichlor-phenyl]-2-chlor-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (439). N-[4-(6-Amino-benzothiazol-2-yloxy)-3,5-dichlor-phenyl]-2-chlor-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid wurde aus 2-Chlor-N-[3,5-dichlor-4-(6-nitro-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (438) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in den Beispielen 16–23 (Verfahren A) beschrieben, synthetisiert. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,36 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,99 (dd, $J = 8,3, 1,1$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 6,98 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,64, (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1H). MS (EI): m/z 568 ($M + H$).

Beispiel 440



[0247] 2-Chlor-N-[3,5-dichlor-4-(6-methansulfonylamino-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (440). 2-Chlor-N-[3,5-dichlor-4-(6-methansulfonylamino-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid wurde aus N-[4-(6-Amino-benzothiazol-2-yloxy)-3,5-dichlor-phenyl]-2-chlor-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (439) und Methansulfonylchlorid (Aldrich) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in den Beispielen 70–91 beschrieben, synthetisiert. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,64 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,23 (dd, $J = 8,8, 1,5$ Hz, 1H). MS (EI): m/z 644 ($M - H$).

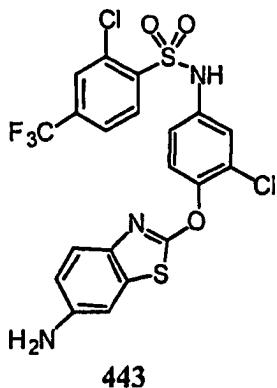
Beispiel 441

2-Chlor-N-[3,5-dichlor-4-(6-methansulfonyl-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (441). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,66 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 3,24 (s, 3H). MS (EI): m/z 629 ($M - H$).

Beispiel 442

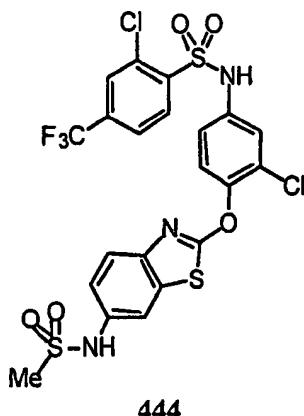
2-Chlor-N-[3-chlor-4-(6-nitro-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (442). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,43 (s, 1H), 9,04 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,26 (dd, $J = 9,0, 2,5$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J = 8,3, 1,1$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 8,9, 2,6$ Hz, 1H). MS (EI): m/z 562 ($M - H$).

Beispiel 443



[0248] N-[4-(6-Amino-benzothiazol-2-yloxy)-3-chlor-phenyl]-2-chlor-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (443). N-[4-(6-Amino-benzothiazol-2-yloxy)-3-chlor-phenyl]-2-chlor-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid wurde aus 2-Chlor-N-[3-chlor-4-(6-nitro-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethylbenzolsulfonamid (442) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in den Beispielen 16–23 (Verfahren A) beschrieben, synthetisiert. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,97, (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H). MS (EI): m/z 534 (M + H).

Beispiel 444



[0249] 2-Chlor-N-[3-chlor-4-(6-methansulfonylamino-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (444). 2-Chlor-N-[3-dichlor-4-(6-methansulfonylamino-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid wurde aus N-[4-(6-Amino-benzothiazol-2-yloxy)-3-chlor-phenyl]-2-chlor-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (443) und Methansulfonylchlorid (Aldrich) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in den Beispielen 70–91 beschrieben, synthetisiert. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,37 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H). MS (EI): m/z 610 (M – H).

Beispiel 445

2-Chlor-N-[3-chlor-4-(6-methansulfonyl-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (445). ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,42 (s, 1H), 8,63 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H). MS (EI): m/z 595 (M – H).

Beispiel 446

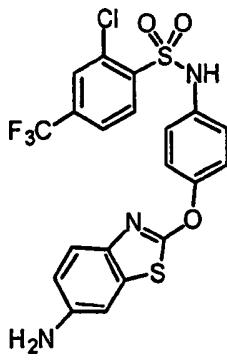
2-Chlor-N-[4-(6-methansulfonyl-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (446). ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,13 (s, 1H), 8,59 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,23

(d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 3,23 (s, 3H). MS (EI): m/z 561 (M – H).

Beispiel 447

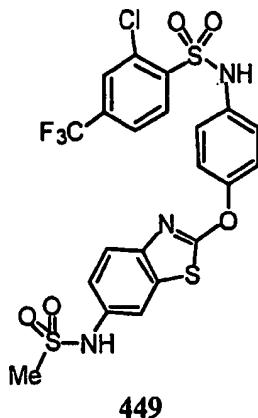
2-Chlor-N-[4-(6-nitro-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (447). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,15 (s, 1H), 9,00 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,26 (dd, $J = 9,0, 2,5$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,97 (dd, $J = 8,3, 1,2$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H). MS (EI): m/z 528 (M – H).

Beispiel 448



[0250] N-[4-(6-Amino-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-2-chlor-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (448). N-[4-(6-Amino-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-2-chlor-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid wurde aus 2-Chlor-N-[4-(6-nitro-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (447) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in den Beispielen 16–23 (Verfahren A) beschrieben, synthetisiert. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,02 (br s, 1H), 8,25 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J = 8,3, 1,0$ Hz, 1H), 7,32–7,27 (m, 3H), 7,20–7,15 (m, 2H), 6,93 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,65 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 5,25 (br s, 2H). MS (EI): m/z 500 (M + H).

Beispiel 449



[0251] 2-Chlor-N-[4-(6-methansulfonylamino-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (449). 2-Chlor-N-[4-(6-methansulfonylamino-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid wurde aus N-[4-(6-Amino-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-2-chlor-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (448) und Methansulfonylchlorid (Aldrich) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in den Beispielen 70–91 beschrieben, synthetisiert. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,07 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,95 (dd, $J = 8,3, 1,2$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,37–7,34 (m, 2H), 7,24 (dd, $J = 8,7, 2,2$ Hz, 1H), 7,23–7,19 (m, 2H). MS (EI): m/z 576 (M – H).

Beispiel 450

2-Chlor-N-[4-(6-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (450). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,10 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J =$

8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,40–7,35 (m, 2H), 7,23–7,19 (m, 2H). MS (EI): m/z 517 (M – H).

Beispiel 451

2-Chlor-N-[4-(6-methoxy-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (451). ^1H -NMR (400 MHz DMSO-d₆) δ 11,06 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,36–7,32 (m, 2H), 7,22–7,17 (m, 2H), 7,00 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H). MS (EI): m/z 513 (M – H).

Beispiel 452

2-Chlor-N-[4-(4-methoxy-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (452). ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,07 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,36–7,31 (m, 2H), 7,27 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23–7,18 (m, 2H), 6,99 (dd, J = 8,1, 0,6 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H). MS (EI): m/z 513 (M – H).

Beispiel 453

2-Chlor-N-[4-(6-trifluormethyl-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (453). ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,12 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,43–7,37 (m, 2H), 7,26–7,20 (m, 2H). MS (EI): m/z 551 (M – H).

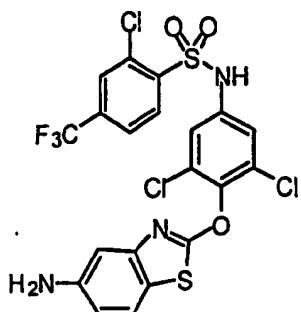
Beispiel 454

2-Chlor-N-[4-(6-cyano-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (454). ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,13 (s, 1H), 8,50 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,43–7,37 (m, 2H), 7,26–7,20 (m, 2H). MS (EI): m/z 508 (M – H).

Beispiel 455

2-Chlor-N-[3,5-dichlor-4-(5-nitro-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (455). ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11,66 (s, 1H), 8,48 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,25–8,20 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,33 (s, 2H). MS (EI): m/z 596 (M – H).

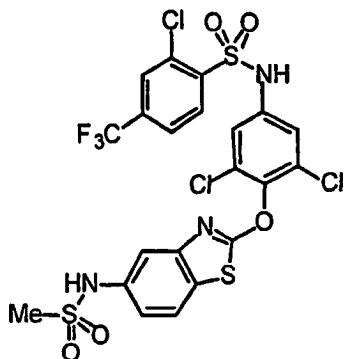
Beispiel 456



456

[0252] N-[4-(5-Amino-benzothiazol-2-yloxy)-3,5-dichlor-phenyl]-2-chlor-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (456). N-[4-(5-Amino-benzothiazol-2-yloxy)-3,5-dichlor-phenyl]-2-chlor-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid wurde aus 2-Chlor-N-[3,5-dichlor-4-(5-nitro-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (455) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in den Beispielen 16–23 (Verfahren A) beschrieben, synthetisiert. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,37 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 6,77 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H). MS (EI): m/z 568 (M + H).

Beispiel 457

**457**

[0253] 2-Chlor-N-[3,5-dichlor-4-(5-methansulfonylamino-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (457). 2-Chlor-N-[3,5-dichlor-4-(5-methansulfonylamino-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid wurde aus N-[4-(5-Amino-benzothiazol-2-yloxy)-3,5-dichlor-phenyl]-2-chlor-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (456) und Methansulfonylchlorid (Aldrich) auf eine ähnliche Art und Weise, wie in den Beispielen 70–91 beschrieben, synthetisiert. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,63 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,21 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H). MS (EI): m/z 644 (M – H).

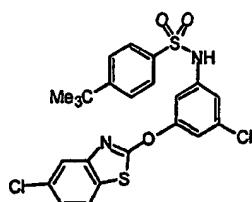
Beispiel 458

2-Chlor-N-[3,5-dichlor-4-(5-methansulfonyl-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (458). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,65 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,19 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,34 (s, 2H), 3,24 (s, 3H). MS (EI): m/z 629 (M – H).

Beispiel 459

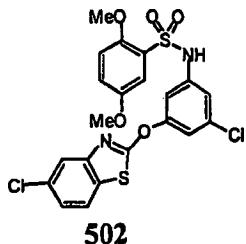
N-[4-(6-Acetyl-benzothiazol-2-yloxy)-3,5-dichlor-phenyl]-2-chlor-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (459). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,62 (s, 1H), 8,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,02–7,97 (m, 2H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 2,61 (s, 3H). MS (EI): m/z 629 (M – H).

Beispiel 501

501

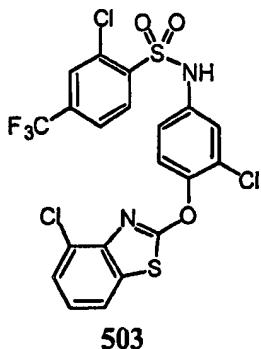
[0254] 4-tert-Butyl-N-[3-chlor-5-(5-chlor-benzothiazol-2-yloxy)]-benzolsulfonamid (501). 4-tert-Butyl-N-[3-chlor-5-(5-chlor-benzothiazol-2-yloxy)]-benzolsulfonamid wurde aus Anilin 273 unter Anwendung von Verfahren D, das in den Beispielen 70–91 beschrieben ist, synthetisiert (62%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,9 (s, 1H), 8,3 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 1,9, 1,9 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 1,9, 1,9 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 1,8, 1,8 Hz, 1H), 1,3 (s, 9H). MS (EI): m/z 505 (100, M – H), 506 (33, M – H), 507 (94, M – H), 508 (30, M – H), 509 (15, M – H).

Beispiel 502



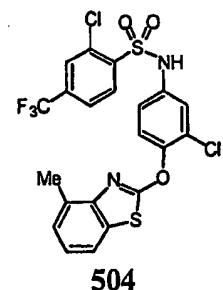
[0255] N-[3-Chlor-5-(5-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-2,5-dimethoxybenzolsulfonamid (502). N-[3-Chlor-5-(5-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-2,5-dimethoxybenzolsulfonamid wurde aus Anilin 273 unter Anwendung von Verfahren D, das in den Beispielen 70–91 beschrieben ist, synthetisiert (55%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,8 (s, 1H), 8,1 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,8 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,6, 2,1$ Hz, 2H), 7,34–7,28 (m, 2H), 7,23 (dd, $J = 9,0, 3,0$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,15–7,1 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,6 (s, 3H). MS (EI): m/z 509 (100, M – H), 510 (28, M – H), 511 (64, M – H), 512 (22, M – H), 513 (18, M – H).

Beispiel 503



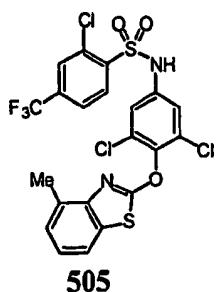
[0256] 2-Chlor-N-[3-chlor-4-(4-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethylbenzolsulfonamid (503). 2-Chlor-N-[3-chlor-4-(4-chlor-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethylbenzolsulfonamid wurde auf eine ähnliche Art und Weise, wie in Beispiel 424 beschrieben, synthetisiert (84%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,4 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,93 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,39–7,32 (m, 2H), 7,22 (dd, $J = 9,0, 2,5$ Hz, 1H). MS (EI): M/z 551 (92, M – H), 552 (23, M – H), 553 (100, M – H), 554 (25, M – H), 555 (40, M – H).

Beispiel 504



[0257] 2-Chlor-N-[3-chlor-4-(4-methyl-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethylbenzolsulfonamid (504). 2-Chlor-N-[3-chlor-4-(4-methyl-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethylbenzolsulfonamid wurde aus Phenol 422 auf eine ähnliche Art und Weise, wie in Beispiel 438 beschrieben, synthetisiert (45%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,4 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 7,2, 1,9$ Hz, 1H), 7,6 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,3–7,28 (m, 1H), 7,25 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,2 (d, $J = 8,4, 2,6$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H). MS (EI): m/z 531 (100, M – H), 532 (28, M – H), 533 (75, M – H), 534 (16, M – H), 535 (15, M – H).

Beispiel 505



[0258] 2-Chlor-N-[3,5-dichlor-4-(4-methyl-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (505). 2-Chlor-N-[3,5-dichlor-4-(4-methyl-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-4-trifluormethylbenzolsulfonamid wurde aus Phenol 421 auf eine ähnliche Art und Weise, wie in Beispiel 438 beschrieben, synthetisiert (16%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,6 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,0 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,28–7,22 (m, 2H), 2,35 (s, 3H). MS (EI): m/z 565 (100, M – H), 566 (28, M – H), 567 (75, M – H), 568 (16, M – H), 569 (15, M – H).

Beispiel 600

[0259] Unter Anwendung von Verfahren, die zu Lehmann et al., vorstehend, ähnlich sind, zeigten ausgewählte Verbindungen die folgenden IC₅₀-Werte in einem PPAR_γ-Liganden-Bindungsassay unter Verwendung von [³H]-BRL 49653 als Radioligand. Die IC₅₀-Werte sind als die Konzentration von Testverbindungen definiert, die erforderlich sind, um die spezifische Bindung von [³H]-BRL 49653 um 50% zu verringern, und werden durch (+) < 30 μM; (++) < 10 μM; (+++) < 1 μM dargestellt.

Tabelle 20

Verbindung	PPARγ-Bindung IC₅₀
3	+++
4.1	+++
4.2	+++
4.3	+++
5.2	+++
5.3	++
40	+++
41	++
42	+++
43	+++
44	+++
45	+++
46	+++
47	+++
48	+++
49	+++
50	+++
71	+++
72	+++
73	+++
74	+++
75	+++
76	++
77	++
78	+++
79	+++
80	+++
81	+++
82	+++
83	+++
84	+++
85	+++
86	+++
87	+++

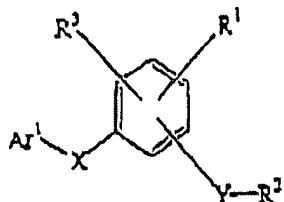
88	+++
89	+++
90	+++
91	+++
103	+++
104	++
106	+++
224	+++
225	+++
226	+++
231	+++
232	+++
237	+++
238	+++
283	++
284	+++
285	+++
286	++
287	+++
288	+++
289	+++
290	+
291	+
292	++
293	+++
294	+
295	++
296	++
297	++
298	+++
299	+++
300	+++
301	+++
302	+++
303	+++
304	+++
305	+++
306	+++

307	++
308	+++
309	+++
310	+++
311	+++
322	++
323	++
324	+++
331	+++
332	+++
333	+++
424	++
424	++
425	++
425	++
426	+++
426	+++
427	+++
427	+++
428	+++
428	+++
429	+++
429	+++
433	+++
434	++
435	+++
436	++
438	+++
440	+++
441	+++
442	+++
444	+++
445	+++
455	++
457	+++
458	+++
501	-
502	-

503	+
504	+
505	+

Patentansprüche

1. Verbindung mit der Formel:



wobei

Ar¹ substituiertes oder nichtsubstituiertes 2-Benzothiazolyl ist,

X eine zweiwertige Bindung ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -O-, -C(O)-, -CH(R¹⁰)- und -N(R¹¹)-, wobei

R¹⁰ ein Rest ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Cyano und (C₁-C₄)-Alkyl;

R¹¹ ein Rest ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff und (C₁-C₈)-Alkyl; Y-N(R¹²)-S(O)₂- ist, wobei

R¹² ein Rest ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff und (C₁-C₈)-Alkyl;

R¹ ein Rest ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cyano, Halogen und (C₁-C₈)-Alkoxy;

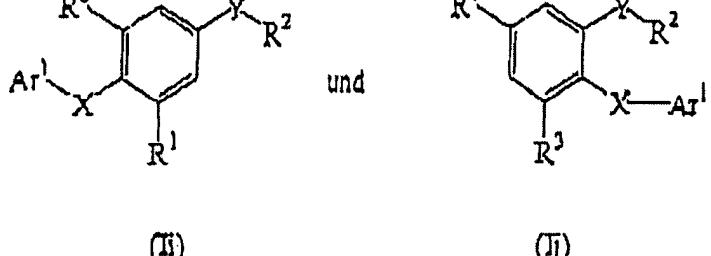
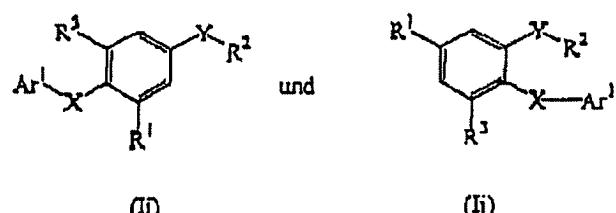
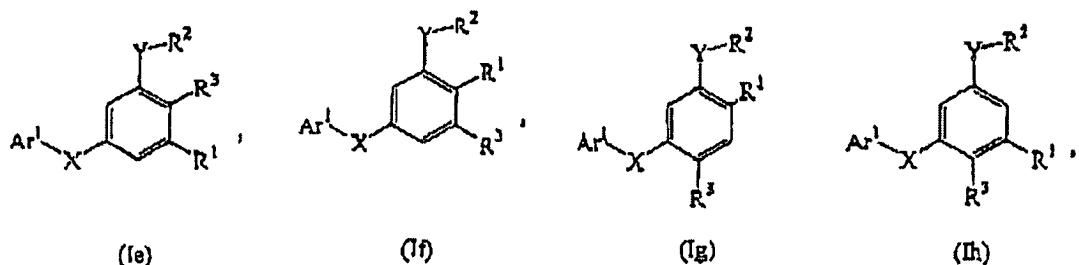
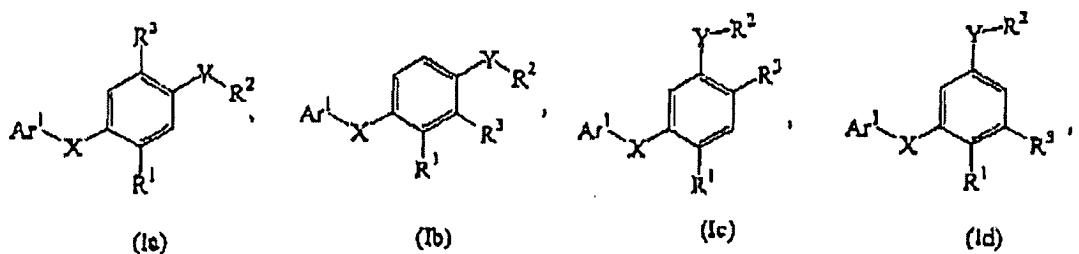
R² substituiertes Phenyl mit ein bis drei Substituenten ist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Nitro, -OCF₃, -OH, -O(C₁-C₆)-Alkyl, -CF₃ und (C₁-C₈)-Alkyl,

R³ ein Rest ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen und (C₁-C₈)-Alkoxy;

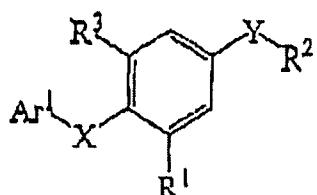
oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Solvat der Verbindung, und wobei ein Alkyl als eine gerade oder verzweigte Kette oder als ein zyklischer Kohlenwasserstoffrest oder eine Kombination davon definiert ist, welcher vollständig gesättigt, mono- oder mehrfach ungesättigt sein kann und zwei- und mehrwertige Reste einschließen kann, die die Anzahl der vorgesehenen Kohlenstoffatome aufweisen.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei X ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus -O- und -NH-.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Verbindung durch eine Formel dargestellt ist, die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:

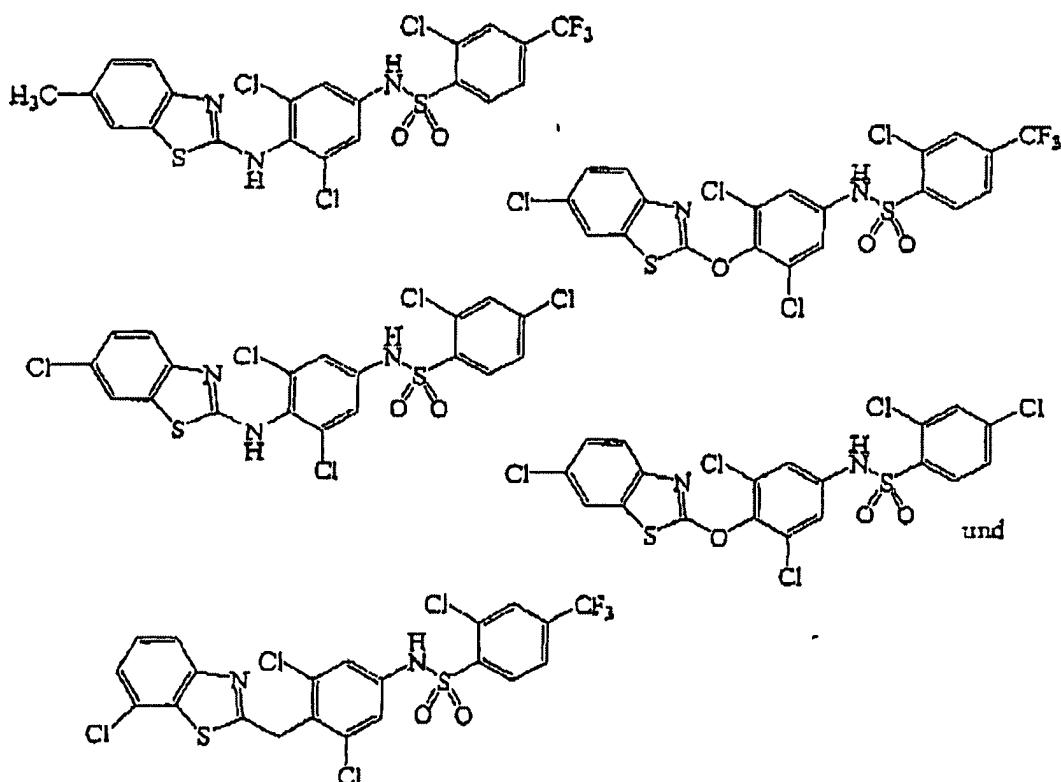


5. Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 4, die durch die folgende Formel dargestellt ist:



und die pharmazeutisch verträglichen Salze davon.

6. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:



7. Zusammensetzung, umfassend einen pharmazeutisch verträglichen Träger oder Excipienten und eine Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 6.

8. Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 6 zur Verwendung in einem Verfahren zum Behandeln oder Verhindern einer Stoffwechselerkrankung oder eines Entzündungszustands in einem Patienten.

9. Verbindung nach Anspruch 8, wobei die Stoffwechselerkrankung oder der Entzündungszustand durch PPAR γ vermittelt wird.

10. Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 6 zur Verwendung in einem Verfahren zum Behandeln oder Verhindern eines Zustands oder einer Erkrankung, die durch PPAR γ vermittelt wird.

11. Verbindung nach Anspruch 10, wobei der Zustand oder die Erkrankung eine Stoffwechselerkrankung oder ein Entzündungszustand ist.

12. Verbindung nach einem der Ansprüche 8 bis 11, wobei der Patient ein Mensch ist.

13. Verbindung nach einem der Ansprüche 8 bis 11, wobei die Verbindung oral verabreicht wird.

14. Verbindung nach einem der Ansprüche 8 bis 11, wobei die Verbindung parenteral verabreicht wird.

15. Verbindung nach einem der Ansprüche 8 bis 11, wobei die Verbindung topisch verabreicht wird.

16. Verbindung nach einem der Ansprüche 8, 9 und 11, wobei die Stoffwechselerkrankung ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Diabetes, Übergewicht, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie, Dyslipidämie, Hypertriglyceridämie, Hyperglykämie, Insulinresistenz und Hyperinsulinämie.

17. Verbindung nach einem der Ansprüche 8, 9 und 11, wobei der Entzündungszustand ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus rheumatoider Arthritis und Atherosklerose.

18. Verfahren zum Modulieren von PPAR γ , umfassend das In-Kontakt-Bringen einer Zelle in vitro mit einer Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 6.

19. Verfahren nach Anspruch 18, wobei die Verbindung ein PPAR γ -Antagonist ist.

20. Verfahren nach Anspruch 18, wobei die Verbindung ein PPAR γ -Agonist ist.
21. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Medikaments zum Behandeln oder Verhindern einer Stoffwechselerkrankung oder eines Entzündungszustands.
22. Verwendung nach Anspruch 21, wobei die Stoffwechselerkrankung ein insulinunabhängiger Diabetes mellitus ist.
23. Verwendung nach Anspruch 21, wobei das Medikament zur oralen Verabreichung formuliert ist.
24. Verwendung nach Anspruch 21, wobei das Medikament zur parenteralen Verabreichung formuliert ist.
25. Verwendung nach Anspruch 21, wobei das Medikament zur topischen Verabreichung formuliert ist.
26. Verwendung nach Anspruch 21, wobei die Stoffwechselerkrankung oder der Entzündungszustand durch PPAR γ vermittelt wird.
27. Verwendung nach Anspruch 21, wobei die Stoffwechselerkrankung oder der Entzündungszustand ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus insulinunabhängigem Diabetes mellitus (NIDDM), Übergewicht, Hypercholesterinämie und anderen lipidvermittelten Erkrankungen sowie Entzündungszuständen.
28. Verwendung nach Anspruch 21, wobei der Entzündungszustand rheumatoide Arthritis oder Atherosklerose ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen