

(12)

# PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 1639/89

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> : **C07D 409/12**

(22) Anmeldetag: 5. 7.1989

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 7.1991

(45) Ausgabetag: 27. 1.1992

(56) Entgegenhaltungen:

EP-A-229660

(73) Patentinhaber:

CHEMISCH-PHARMAZEUTISCHE FORSCHUNGSGESELLSCHAFT  
M.B.H.  
A-4021 LINZ, OBERÖSTERREICH (AT).

(72) Erfinder:

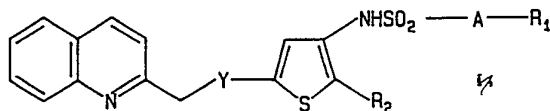
BINDER DIETER DR.  
WIEN (AT).  
ROVENSZKY FRANZ DIPL.ING. DR.  
BRUCK A. D. L., NIEDERÖSTERREICH (AT).  
BRUNNER NORMAN DIPL.ING.  
HAGENBRUNN, NIEDERÖSTERREICH (AT).  
FERBER HUBERT PETER DR.  
ANSFELDEN, OBERÖSTERREICH (AT).

(54) NEUE SULFAMOYL-THIOPHENE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG

(57) Sulfamoyl-Thiophene der allgemeinen Formel (I), wo-

rin  
R<sub>1</sub> = Methyl oder Trifluormethyl,  
A = eine Einfachbindung oder eine geradkettige oder  
verzweigte Alkylengruppe mit 1 - 5 Kohlenstoffatomen,  
R<sub>2</sub> = -COOR<sub>3</sub>, COOH oder Wasserstoff,  
R<sub>3</sub> = nieder Alkyl und  
Y = O oder S  
bedeutet und für den Fall, daß R<sub>3</sub> = COOH bedeutet,

ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, sind zur Be-  
handlung von Krankheiten, die durch Leukotriene ver-  
mittelt werden, wie z.B. Allergien und Asthma, verwend-  
bar.

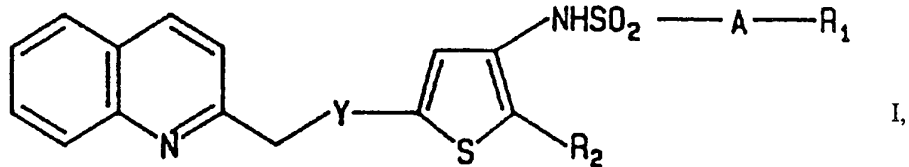


Die Erfindung betrifft neue therapeutisch wertvolle Sulfamoylthiophene.

Aus EP-A-229 660 sind Stickstoffarylmethoxythiophenderivate bekannt, die die 5-Lipoxygenase, die die Arachidonsäure in die 5-Hydroperoxyeikosatetraensäure einer Vorstufe der Leukotriene umwandelt, hemmen.

Diese Verbindungen sind jedoch nicht bei allen Indikationen, bei denen eine Hemmung der Leukotriene erforderlich ist zufriedenstellend und ohne Nebenwirkungen einsetzbar, sodaß weiterhin ein Bedarf an vor allem nebenwirkungsfreien Leukotrienantagonisten besteht.

Gegenstand der Erfindung sind daher neue therapeutisch wertvolle Sulfamoyl-Thiophene der allgemeinen Formel



worin

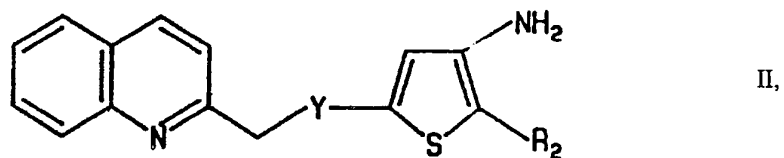
- 20
- R<sub>1</sub> = Methyl oder Trifluormethyl,
  - A = eine Einfachbindung oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 - 5 Kohlenstoffatomen,
  - R<sub>2</sub> = -COOR<sub>3</sub>, COOH oder Wasserstoff,
  - R<sub>3</sub> = nieder Alkyl und
  - Y = O oder S

25 bedeutet und für den Fall, daß R<sub>2</sub> = COOH bedeutet, ihre pharmazeutisch verträglichen Salze.

Eine bevorzugte Klasse von Verbindungen der allgemeinen Formel I sind jene, in denen A = eine Einfachbindung und R<sub>1</sub> = Trifluormethyl bedeutet.

Die Erfindung bezieht sich weiterhin auf ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man

- 30
- a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der R<sub>2</sub> = -COOR<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = nieder Alkyl und Y = O oder S bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R<sub>1</sub> und A die obige Bedeutung haben, und X = Cl oder -O-SO<sub>2</sub>-A-R<sub>1</sub> bedeutet, in einem inerten organischen Lösungsmittel umsetzt und

50 b) erwünschtenfalls eine im Verfahrensschritt a) erhaltenen Ester der allgemeinen Formel I, in der R<sub>3</sub> = nieder Alkyl bedeutet, zu einer freien Säure der allgemeinen Formel I, in der R<sub>2</sub> = -COOH bedeutet, verseift und gegebenenfalls mit anorganischen oder organischen Basen in ein pharmazeutisch verträgliches Salz überführt und

55 c) erwünschtenfalls eine im Verfahrensschritt b) erhaltene freie Säure der allgemeinen Formel I, in der R<sub>2</sub> = -COOH bedeutet zu einer Verbindung der Formel I, in der R<sub>2</sub> = Wasserstoff bedeutet, decarboxyliert.

Die erfindungsgemäße Umsetzung wird am besten so durchgeführt, daß man eine Verbindung der Formel II in einem inerten, organischen Lösungsmittel, wie einem halogenierten organischen Lösungsmittel z. B. Methylenechlorid

oder Chloroform oder einem Ether, z. B. Diethylether, löst bzw. suspendiert, mindestens zwei Äquivalente einer anorganischen oder organischen Base, bevorzugt Triethylamin oder Pyridin, zugebt und eine Lösung, einer Verbindung der allgemeinen Formel III im gleichen Lösungsmittel bei einer Temperatur zwischen  $-80$  und  $30$  °C, vorzugsweise zwischen  $-20$  und  $20$  °C zutropft. Die Reaktionszeit liegt dann zwischen 30 Minuten und 4 Stunden.

Die bei der Umsetzung in Verfahrensschritt a) erhaltenen Ester der allgemeinen Formel I können auf übliche Weise mit alkoholischem, wässrigem Alkali zu den freien Carbonsäuren der Formel I verseift werden.

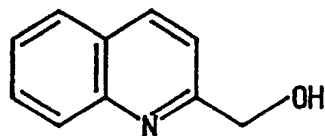
Dazu löst man das Ausgangsprodukt in einem Gemisch aus einem niederen aliphatischen Alkohol und Wasser und gibt mindestens zwei Äquivalente Alkali zu. Man rührt dann bei einer Temperatur zwischen  $30$  und  $100$  °C. Die Reaktionszeit liegt dabei zwischen 2 und 24 Stunden.

Die erhaltenen Verbindungen der Formel I, in der  $R_2 = -COOH$  bedeutet können mit anorganischen oder organischen Basen in ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze übergeführt werden. Die Salzbildung kann beispielsweise durchgeführt werden, indem man die genannten Verbindungen der Formel I in einem geeigneten Lösungsmittel, z. B. Wasser oder einem niederen aliphatischen Alkohol, löst, eine äquivalente Menge der gewünschten Base zusetzt, für eine gute Durchmischung sorgt und nach beendeter Salzbildung das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Gegebenenfalls können die Salze nach der Isolierung umkristallisiert werden.

Pharmazeutisch verwendbare Salze sind z. B. Metallsalze, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalze, wie Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze. Andere pharmazeutisch verwendbare Salze sind beispielsweise auch leicht kristallisierende Ammoniumsalze. Letztere werden abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen, z. B. Mono-, Di- oder Tri-nieder-(alkyl, cycloalkyl oder hydroxyalkyl)-aminen, Niederalkylendiaminen oder Hydroxy-niederalkyl oder Aryl-niederalkyl)-niederalkylammonium Basen, z. B. Methylamin, Diethylamin, Triethylamin, Dicyclohexylamin, Triethanolamin, Ethylendiamin, Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, Benzyltrimethylammoniumhydroxid und dergleichen.

Die nach Verfahrensschritt b) erhaltenen freien Säuren oder deren Salze können zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen  $R_2 = \text{Wasserstoff}$  bedeutet decarboxyliert werden. Dazu wird das Ausgangsprodukt in einem geeigneten Lösungsmittel, wie cyclischen oder aliphatischen Ethern oder in Pyridin, wässriger Ammoniaklösung oder einem niederen aliphatischen Alkohol, gelöst oder suspendiert und zwischen 15 Minuten und 8 Stunden bei einer Temperatur zwischen  $40$  und  $90$  °C unter guter Durchmischung erhitzt.

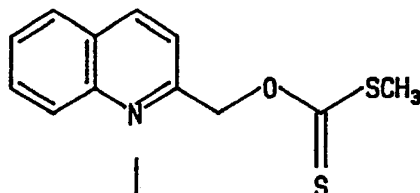
Die Verbindungen der allgemeinen Formel II können gemäß dem folgenden Reaktionsschema und den speziellen Angaben in den Beispielen hergestellt werden.



1.)  $\text{NaOCH}_3$

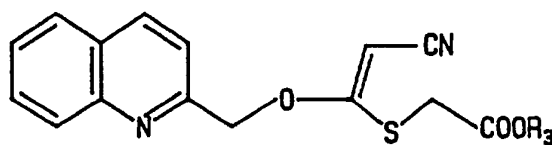
2.)  $\text{CS}_2$

3.)  $\text{CH}_3\text{I}$



1.)  $-\text{CH}_2\text{CN}$

2.)  $\text{BrCH}_2\text{COOR}_3$



↓  
Base

II

Die Sulfonsäurechloride oder -anhydride der allgemeinen Formel III sind literaturbekannt oder käuflich (z. B. ALDRICH 17,617-6 und 16,479-8).

Die neuen Verbindungen der Formel I und (für  $R_2 = -COOH$ ) ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze zeigen in in vivo und in vitro Modellen ausgezeichnete Hemmwirkung auf Leukotriene.

Aufgrund dieser pharmakologischen Eigenschaften können die neuen Verbindungen allein oder in Mischung mit anderen Wirksubstanzen in Form üblicher galenischer Zubereitung zur Behandlung von Krankheiten, die durch Leukotriene vermittelt werden, wie z. B. bei Asthma und Allergien, verwendet werden.

Die Erfindung bezieht sich weiterhin auf Heilmittel, die z. B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I in Mischung mit einem für die enterale oder parenterale Applikation geeigneten, pharmazeutischen, organischen oder anorganischen Trägermaterial, beispielsweise Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole, Vaseline oder dergleichen enthalten.

Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form z. B. als Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln, Mikrokapseln oder in flüssiger Form z. B. als Lösungen, Injektionslösungen, Suspensionen oder Emulsionen oder in Zusammensetzungen mit verzögerter Freigabe des Wirkstoffes vorliegen.

Gegebenfalls sind sie sterilisiert und/oder enthalten Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer.

Insbesondere können pharmazeutische Präparate die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit anderen therapeutisch wertvollen Stoffen enthalten. Mit diesen können die erfindungsgemäßen Verbindungen zusammen mit den oben angegebenen Hilfs- und/oder Trägerstoffen zu Kombinationspräparaten formuliert werden.

Die neuen Verbindungen können in den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen in einem Anteil von etwa 10 - 500 mg pro Tablette vorhanden sein, wobei der Rest ein pharmazeutisch annehmbarer Füllstoff ist.

Eine geeignete Dosis zur Verabreichung der neuen Verbindungen beträgt etwa 1 - 30 mg/kg pro Tag, jedoch kommen je nach dem Zustand des zu behandelnden Patienten auch andere Dosen in Frage. Die neuen Verbindungen können in mehreren Dosen und auf oralem Weg verabreicht werden.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher, ohne daß diese hierauf beschränkt sein soll.

**Beispiel 1:**

5-(2-Chinolinylmethoxy)-3-(1,1,1-trifluormethylsulfamoyl)-2-thiophencarbonsäuremethylester

30,0 g (0,095 mol) 3-Amino-5-(2-chinolinylmethoxy)-thiophen-2-carbonsäuremethylester werden in 400 ml abs. Methylchlorid bei Raumtemperatur suspendiert und unter Rühren mit 19,3 g (0,191 mol) abs. Triethylamin versetzt. Die klare Lösung wird auf 0 °C abgekühlt. Innerhalb von 50 Minuten werden 47,1 g (0,167 mol) in 50 ml abs. Methylchlorid gelöstes Trifluormethansulfonsäureanhydrid bei 0 °C zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird 30 Minuten bei 0 °C gerührt und dann das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Die klare, rotbraune Reaktionslösung wird mit 200 ml Methylchlorid verdünnt und zweimal mit je 100 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung ausgeschüttelt. Die Methylchloridphase wird zweimal mit je 100 ml 0,5 n Salzsäure extrahiert und dann mit 50 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat-Aktivkohle getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt (48,3 g) wird aus 700 ml Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 40,1 g braune Kristalle (94 % d. Th.)

**Fp:** 325 - 326 °C (Ethanol)

5 **DC:** LM: Benzol : Dioxan : Eisessig = 4 : 1 : 1; Rf ca. 0,75  
Ethylacetat : Petrolether = 1 : 1; Rf ca. 0,4

**<sup>1</sup>H-NMR:** (DMSO)

10  $\delta$  (ppm): 8,47 - 7,59 (m; 6H; Qu-H); 6,55 (s; 1H; Th-H<sub>4</sub>); 5,38 (s; 2H; -OCH<sub>2</sub>-); 3,71 (s; 3H; -OCH<sub>3</sub>)

Das Ausgangsprodukt kann wie folgt hergestellt werden:

Dithiokohlensäure-O-(2-chinolinylmethyl)-S-methylester

15 80,0 g (0,503 mol) 2-Chinolinmethanol [V. Bockelheide und W. J. Linn; J. Am. Chem. Soc. 76, 1286 (1954)] werden in 800 ml absolutem Methanol gelöst und mit 94 ml 5,4 m (0,506 mol) Natriummethylatlösung versetzt. Die klare Lösung wird eingedampft und im Feinvakuum getrocknet. Zum grauen, kristallinen Produkt (89,5 g) werden 600 ml Aceton zugegeben, die Suspension unter Rühren auf 0 °C abgekühlt und auf einmal mit 80,0 g (1,051 mol) Schwefelkohlenstoff versetzt. Es wird noch 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, wobei eine klare Lösung entsteht. Zu dieser Lösung werden 85,8 g (0,602 mol) Methyljodid in einer Portion zugegeben. Es wird 20 Minuten bei 40 °C gerührt, dann wird die Reaktionslösung mit 15,0 g Natriumsulfit versetzt und eingedampft. Der Rückstand wird zwischen 700 ml gesättigter Natriumsulfitlösung und 500 ml Ether verteilt und die wäßrige Phase noch zweimal mit je 300 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit 400 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat/Aktivkohle getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (118,6 g) wird bei Raumtemperatur in 500 ml Diisopropylether gelöst, mit Aktivkohle versetzt, filtriert und bei -20 °C ausfallen gelassen. Das Produkt wird abgesaugt, zweimal mit je 50 ml eiskaltem Diisopropylether digeriert und drei Stunden bei 25 °C/1 mbar getrocknet.

Ausbeute: 103,2 g ockerfarbene Kristalle (82 % d. Th.)

30 **Fp:** 42 - 43 °C (Diisopropylether)

**DC:** LM: Benzol : Diethylether = 9 : 1; Rf ca. 0,55  
Benzol : Diethylether = 5 : 1; Rf ca. 0,75

35 **<sup>1</sup>H-NMR:** (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm): 8,24 - 7,46 (m; 6H; Qu-H); 5,93 (s; 2H; -O-CH<sub>2</sub>-); 2,62 (s; 3H; -OCH<sub>3</sub>)

3-Amino-5-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thiophencarbonsäuremethylester

40 231 ml (0,578 mol) 2,5 m BuLi-Lösung in n-Hexan wird unter Rühren auf -80 °C abgekühlt und innerhalb von 25 Minuten mit 300 ml absolutem Tetrahydrofuran versetzt. Dann werden 22,2 g (0,539 mol) trockenes Acetonitril, in 100 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst, so zur BuLi-Lösung zugetropft, daß die Temperatur nicht über -75 °C steigt (30 Minuten). Es wird 45 Minuten bei -80 °C nachgerührt. Dann werden 133,6 g (0,536 mol) Dithiokohlensäure-O-(2-chinolinylmethyl)-S-methylester, gelöst in 300 ml absolutem Tetrahydrofuran, innerhalb von 35 Minuten zur Reaktionslösung so zugetropft, daß die Temperatur nicht über -80 °C steigt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei -80 °C nachgerührt, dann auf 0 °C erwärmen gelassen und eingedampft. Das zurückbleibende orangerote Öl wird in 300 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst, unter Rühren auf -30 °C abgekühlt und in einer Portion mit 84,9 g (0,555 mol) Bromessigsäuremethylester, gelöst in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran, versetzt, wobei die Temperatur auf 5 °C ansteigt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 150 Minuten unter Rückfluß erhitzt und dann eingedampft. Das ölige Rohprodukt wird zwischen 500 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung und insgesamt 800 ml Methylenchlorid verteilt. Die Methylenchloridphase wird dreimal mit je 60 ml 0,5n Salzsäure extrahiert, über Natriumsulfat/Aktivkohle getrocknet, auf 0 °C abgekühlt und unter Rühren mit gasförmiger Salzsäure das Endprodukt als Hydrochlorid gefällt. Es wird abgesaugt und zweimal mit je 100 ml kaltem Methylenchlorid gewaschen (75,4 g). Das Hydrochlorid wird in 500 ml Ethylacetat suspendiert, und mit 500 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase noch zweimal mit 500 ml Ethylacetat zweimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat/Aktivkohle getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand (57,2 g) wird aus 250 ml Ethanol, unter Verwendung von Aktivkohle umkristallisiert.

Ausbeute: 48,6 g hellbraune Kristalle (29 % d. Th.)

Fp: 117 - 118 °C (Diisopropylether)

5 DC: LM: Benzol : Diethylether = 3 : 1; Rf ca. 0,3  
Benzol : Diethylether = 1 : 1; Rf ca. 0,35 (n)

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>)

10 δ (ppm): 8,25 - 7,50 (m; 6H; Qu-H); 5,82 (s; 1H; Th-H<sub>4</sub>); 5,50 - 5,30 (breites s; 2H; -NH<sub>2</sub>); 5,37 (s; 2H; -O-CH<sub>2</sub>); 3,75 (s; 3H; -OCH<sub>3</sub>)

Beispiel 2:

5-(2-Chinolinylmethoxy)-3-(1,1,1-trifluormethylsulfamoyl)-2-thiophencarbonsäure

15 38,0 g (0,085 mol) 5-(2-Chinolinylmethoxy)-3-(1,1,1-trifluormethylsulfamoyl)-2-thiophencarbonsäure-methylester werden in 350 ml Methanol gelöst und mit ca. 100 ml 2n Natronlauge versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 7 Stunden unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf 20 % ihres Volumens eingeeengt und mit 500 ml Wasser verdünnt. Die wäßrige Phase wird viermal mit insgesamt 500 ml Ether extrahiert. Unter Rühren wird die wäßrige Phase auf 0 °C abgekühlt und mit 0,5n Salzsäure angesäuert. Das dabei ausgefallene Produkt wird abgesaugt, zweimal mit je 50 ml eiskaltem Ether digeriert und bei 60 °C/1 mbar getrocknet.

20

Ausbeute: 25,7 g hellbraune Kristalle (70 % d. Th.)

Fp: 101 - 102 °C (Zers.)

25 DC: LM: Benzol : Dioxan : Eisessig = 4 : 1 : 1; Rf ca. 0,5

<sup>1</sup>H-NMR: (DMSO)

30 δ (ppm): 8,59 - 7,60 (m; 6H; Qu-H); 6,80-6,30 (breites s; 1H; -COOH); 6,64 (s; 1H; Th-H<sub>4</sub>); 5,51 (s; 2H; -OCH<sub>2</sub>-)

30

Beispiel 3:

1,1,1-Trifluor-N-[5-(2-chinolinylmethoxy)-3-thienyl]methansulfonsäureamid

35 22,0 g (0,051 mol) 5-(2-Chinolinylmethoxy)-3-(1,1,1-trifluormethylsulfamoyl)-thiophen-2-carbonsäure werden in 220 ml Wasser suspendiert und mit 22 ml conc. Ammoniak versetzt. Die klare Lösung wird mit Aktivkohle versetzt, filtriert, unter Rühren 15 Minuten auf 75 °C erhitzt und dann auf 35 °C abkühlen gelassen. Unter starkem Rühren wird mit 2n Salzsäure angesäuert und sofort mit 250 ml Ether überschichtet. Die wäßrige Phase wird noch dreimal mit je 200 ml Ether ausgerührt, die vereinigten Etherphasen werden über Natriumsulfat/Aktivkohle getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt (15,8 g) wird in 620 ml Diisopropylether bei Raumtemperatur gelöst, mit Aktivkohle versetzt, filtriert und bei -20 °C im Tiefkühlschrank auskristallisieren gelassen. Das Produkt wird abgesaugt und zweimal mit wenig eiskaltem Diisopropylether digeriert. Das Endprodukt wird bei 60 °C/1 mbar getrocknet.

40

Ausbeute: 10,3 g farblose Kristalle (52 % d. Th.)

45 Fp: 115,5 - 116,5 °C (Diisopropylether)

DC: LM: Benzol : Dioxan : Eisessig = 4 : 1 : 1; Rf ca. 0,7

<sup>1</sup>H-NMR: (DMSO)

50 δ (ppm): 8,34-7,48 (m; 6H; Qu-H); 6,44; 6,42; 6,20; 6,17 (AB; 2H; Th-H<sub>2,4</sub>); 5,33 (s; 2H; -OCH<sub>2</sub>-)

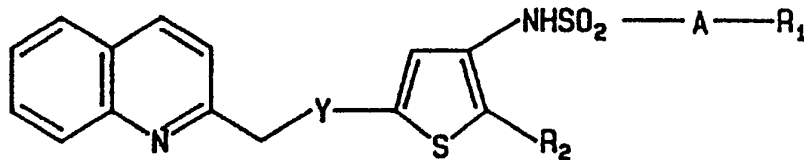
55

PATENTANSPRÜCHE

5

1. Sulfamoyl-Thiophene der allgemeinen Formel

10



15

20 worin

$R_1$  = Methyl oder Trifluormethyl,

A = eine Einfachbindung oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen,

$R_2$  =  $-COOR_3$ , COOH oder Wasserstoff,

25

$R_3$  = nieder Alkyl und

Y = O oder S

bedeutet und für den Fall, daß  $R_2$  = COOH bedeutet, ihre pharmazeutisch verträglichen Salze.

30

2. Verbindungen der in Anspruch 1 definierten allgemeinen Formel I, worin A = eine Einfachbindung und  $R_1$  = Trifluormethyl bedeutet.

3. 5-(2-Chinolinylmethoxy)-3-(1,1,1-trifluormethylsulfamoyl)-2-thiophencarbonsäuremethylester.

35

4. 5-(2-Chinolinylmethoxy)-3-(1,1,1-trifluormethylsulfamoyl)-2-thiophencarbonsäure.

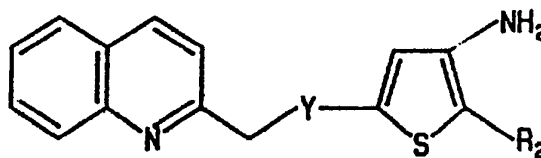
5. 1,1,1-Trifluor-N-[5-(2-chinolinylmethoxy)-3-thienyl]methansulfonsäureamid.

40

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel

45



50

55

in der  $R_2$  =  $-COOR_3$ ,  $R_3$  = nieder Alkyl und Y = O oder S bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



III,

5

10 in der  $\text{R}_1$ , A die obige Bedeutung haben, und  $\text{X} = \text{Cl}$  oder  $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{A}-\text{R}_1$  bedeutet, in einem inerten organischen Lösungsmittel umgesetzt und

15

b) erwünschtenfalls einen im Verfahrensschritt a) erhaltenen Ester der allgemeinen Formel I, in der  $\text{R}_3 =$  nieder Alkyl bedeutet zu einer freien Säure der allgemeinen Formel I, in der  $\text{R}_2 = -\text{COOH}$  bedeutet, verseift und gegebenenfalls mit anorganischen oder organischen Basen in ein pharmazeutisch verträgliches Salz überführt und

c) erwünschtenfalls eine im Verfahrensschritt b) erhaltene freie Säure der allgemeinen Formel I, in der  $\text{R}_2 = -\text{COOH}$  bedeutet zu einer Verbindung der Formel I, in der  $\text{R}_2 =$  Wasserstoff bedeutet, decarboxyliert.

20

7. Pharmazeutische Präparate, enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 oder (für  $\text{R}_2 = -\text{COOH}$ ) ein Salz davon in Kombination mit üblichen galenischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

25

8. Pharmazeutische Präparate, enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 oder (für  $\text{R}_2 = -\text{COOH}$ ) ein Salz davon in Kombination mit anderen therapeutisch wertvollen Wirkstoffen sowie üblichen galenischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

9. Verbindungen nach Anspruch 1 als Hemmer von Leukotrienen.

30

10. Verbindungen nach Anspruch 1 zur Verwendung als Wirkstoffe für Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten, die durch Leukotriene vermittelt werden, wie z. B. Allergien und Asthma.

35

40

45

50

55