

CAVELIER

AB GADOS

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@columsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
10-1995

TELEFAX: (57) (1) 347-3611
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Folios: 56

Radicación: 01009901 00000003

Fecha (RAD): 2001-06-11 17:14:55

Trámite: 002 PATENTES D I REGISTRO/ 329 COMPLETEN

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S.

Referencia : Expediente No. 01.009.901

Solicitante : MERCK PATENT GmbH

Asunto : Solicitud de patente para: "DERIVADOS DE
INDOL-3-IL0"

Fecha de solicitud : 09 de febrero de 2001.

TRAMITE: 002 - EVENTO: 001 - ACTUACIÓN: 329

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado de la solicitud en referencia, atentamente presento con este escrito una copia de la copia certificada de la solicitud de patente alemana No. 100 06 139.7 del 11 de febrero de 2000, de la cual se reclama prioridad en esta solicitud de patente. Le ruego se sirva concederme un plazo prudencial para allegar a ese Despacho el original de dicho documento junto con la traducción de sus reivindicaciones ya que el mismo ha tenido problemas de envío por parte del correo internacional.

2. Ruego a la Señora Jefe se sirva aceptar este escrito con sus anexos, y se continúe con el trámite de la solicitud.

Bogotá, 11 JUN 2001
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO 09266-801-026-4

MRE-203

NIT. 860.041.367-3

134
+10



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 100 06 139,7

Anmeldetag: 11. Februar 2000

Anmelder/Inhaber: Merck Patent GmbH, Darmstadt/DE

Bezeichnung: Indol-3-yl-Derivate

IPC: C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 27. Dezember 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

A 9181
5800
8044



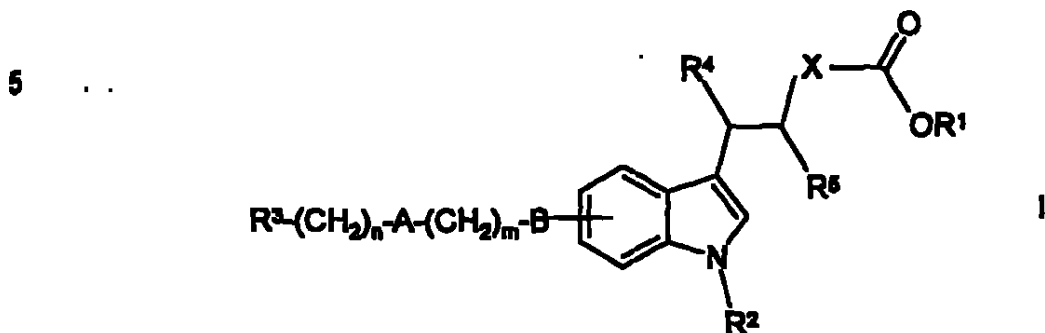
**Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
64271 Darmstadt**

Indol-3-yl-Derivate

136
142

Indol-3-yl-Derivate

Die Erfindung betrifft Indol-3-yl-Derivate der Formel I



worin

A und B jeweils unabhängig voneinander O, S, NH, NR⁷, CO, CONH, NHCO oder eine direkte Bindung,

X unsubstituiertes oder durch R⁴ oder R⁵ monosubstituiertes Alkyl mit 1 bis 2 C-Atomen oder eine direkte Bindung,

R¹ H, Z oder -(CH₂)₆-Ar,

R² H, R⁷ oder -C(O)Z,

R³ NHR⁶, -NR⁶-C(=NR⁶)-NHR⁶, -C(=NR⁶)-NHR⁶, -NR⁶-C(=NR⁶)-NHR⁶, -C(=NR⁶)-NHR⁶ oder Het¹,

20 R⁴ oder R⁵ jeweils unabhängig voneinander H, oxo, R⁷, -(CH₂)₆-Ar, -C(O)-(CH₂)₆-Ar, -C(O)-(CH₂)₆-R⁷, -C(O)-(CH₂)₆-Het, Het, NHR⁶, NHA¹, NH-Het, OR⁷, OAr, OR⁶ oder O-Het,

R⁶ H, -C(O)R⁷, -C(O)-Ar, R⁷, COOR⁷, COO-(CH₂)₆-Ar, SO₂-Ar, SO₂R⁷ oder SO₂-Het,

25 R⁷ Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen oder Cycloalkyl mit 1 bis 10 C-Atomen.

R⁸ Hal, NO₂, CN, Z, -(CH₂)₆-Ar, COOR¹, OR¹, CF₃, OCF₃, SO₂R¹, NHR¹, N(R¹)₂, NH-C(O)R¹, NHCOOR¹ oder C(O)R¹,

R⁹ CN oder NO₂.

Z Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

30 Ar unsubstituiertes oder durch R⁸ substituiertes Aryl,

Hal F, Cl, Br oder I,

137
HB

5 Het einen gesättigten, teilweise oder vollständig ungesättigten mono- oder bicyclischen heterocyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringgliedern, wobei 1 oder 2 N- und/oder 1 oder 2 S- oder O-Atome vorliegen können und der heterocyclische Rest ein- oder zweifach durch R⁶ substituiert sein kann,

Het¹ einen mono- oder bicyclischen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Hal, R⁷, OR⁷, CN, NHZ oder NO₂ substituiert sein kann,

n 0, 1 oder 2

10 m 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,

o 0, 1 oder 2

bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

15 Teilweise ähnliche Verbindungen sind aus WO 99/30713 oder WO 94/12478 bekannt.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Vor allem wirken sie als Integrin-Inhibitoren, wobei sie insbesondere die Wechselwirkungen der α v-, β 3- oder β 5-Integrin-Rezeptoren mit Liganden hemmen, wie z.B. die Bindung von Vitronectin an den Integrinrezeptor. Integrine sind membrangebundene, heterodimere Glycoproteine, die aus einer α -Untereinheit und einer kleineren β -Untereinheit bestehen. Die relative Affinität und Spezifität für eine Ligandenbindung wird durch Kombination der verschiedenen α - und β -

Untereinheiten bestimmt. Besondere Wirksamkeit zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen im Fall der Integrine $\alpha v\beta 1$, $\alpha v\beta 3$, $\alpha v\beta 5$, $\alpha IIb\beta 3$ sowie $\alpha v\beta 6$ und $\alpha v\beta 8$, bevorzugt von $\alpha v\beta 3$ und $\alpha v\beta 5$, sowie $\alpha IIb\beta 3$. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind insbesondere potente Inhibitoren des Vitronektinrezeptors $\alpha v\beta 3$ und/oder $\alpha v\beta 5$ und/oder des Fibrinogenrezeptors $\alpha IIb\beta 3$. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind besonders bevorzugt Inhibitoren des Vitronektinrezeptors $\alpha v\beta 3$.

Essentiell für die Aktivität von Integrininhibitoren ist die Anwesenheit einer Säurefunktion in einem geeigneten Abstand zu einem Basenzentrum. Durch Anpassung der Spacerlänge und Art des Basenzentrums kann die Aktivität und Spezifität gesteuert werden. Als zentrales Templat eignet sich Indol.

Das $\alpha v\beta 3$ Integrin wird auf einer Reihe von Zellen, z.B. Endothelzellen, Zellen der glatten Gefäßmuskulatur beispielsweise der Aorta, Zellen zum Abbau von Knochenmatrix (Osteoclasten) oder Tumorzellen, exprimiert.

Die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann z.B. nach der Methode nachgewiesen werden, die von J.W. Smith et al. in J. Biol. Chem. 1990, 265, 12267-12271 beschrieben wird.

B. Felding-Habermann und D.A. Cheresh beschreiben in Curr. Opin. Cell. Biol. 1993, 5, 864 die Bedeutungen der Integrine als Adhäsionsrezeptoren für die unterschiedlichsten Phänomene und Krankheitsbilder, speziell in Bezug auf den Vitronektinrezeptor $\alpha v\beta 3$.

Die Abhängigkeit der Entstehung von Angiogenese von der Wechselwirkung zwischen vaskulären Integrinen und extrazellulären Matrixproteinen ist von P.C. Brooks, R.A. Clark und D.A. Cheresh in Science 1994, 264, 569-571 beschrieben.

Die Möglichkeit der Inhibierung dieser Wechselwirkung und damit zum Einleiten von Apoptose (programmierter Zelltod) angiogener vaskulärer Zellen durch ein cyclisches Peptid ist von P.C. Brooks, A.M. Montgomery, M. Rosenfeld, R.A. Reisfeld, T. Hu, G. Klier und D.A. Cheresh in Cell 1994, 79, 1157-1164 beschrieben. Es wurden darin z.B. $\alpha\beta 3$ -Antagonisten oder Antikörper gegen $\alpha\beta 3$ beschrieben, die eine Schrumpfung von Tumoren durch Einleiten von Apoptose bewirken.

Der experimentelle Nachweis, daß auch die erfindungsgemäßen Verbindungen die Anheftung von lebenden Zellen auf den entsprechenden Matrixproteinen verhindern und dementsprechend auch die Anheftung von Tumorzellen an Matrixproteine verhindern, kann in einem Zelladhäsionstest erbracht werden, analog der Methode von F. Mitjans et al., J. Cell Science 1995, 108, 2825-2838.

P.C. Brooks et al. beschreiben in J. Clin. Invest. 1995, 96, 1815-1822 $\alpha\beta_3$ -Antagonisten zur Krebsbekämpfung und zur Behandlung tumor-induzierter angiogener Krankheiten.

Die Verbindungen können die Bindung von Metallproteinasen an Integrine hemmen und so verhindern, daß die Zellen die enzymatische Aktivität der Proteinase nutzen können. Ein Beispiel ist in der Hemmbarkett der Bindung von MMP-2- (Matrix-Metallo-Proteinase-2-) an den Vitronektin-Rezeptor $\alpha\beta 3$ durch ein Cyclo-RGD-Peptid zu finden, wie in P.C. Brooks et al., Cell 1996, 85, 683-693 beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können daher als Arzneimittelwirkstoffe insbesondere zur Behandlung von Tumorerkrankungen, Osteoporosen, osteolytischen Erkrankungen sowie zur Unterdrückung der Angiogenese eingesetzt werden.

Die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung läßt sich in vitro nach der Methode von Born (Nature 1962, 4832, 927-929) nachweisen.

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Therapie von Erkrankungen des Kreislaufs, Thrombose, Herzinfarkt, Arteriosklerose, Apoplexie, Angina pectoris, Tumorerkrankungen, wie Tumorentwicklung oder Tumormetastasierung, osteolytischen Krankheiten wie Osteoporose, pathologisch angiogenen Krankheiten wie z.B. Entzündungen, ophthalmologischen Krankheiten, diabetischer Retinopathie, makularer Degeneration, Myopia, okularer Histoplasmose, rheumatischer Arthritis, Osteoarthritis, rubeotischem Glaukom, ulcerativer Colitis, Morbus Crohn, Atherosklerose, Psoriasis, Restenose nach Angioplastie, Multiplesklerose, viraler Infektion, bakterieller Infektion, Pilzinfektion, bei akutem Nierenversagen und bei der Wundheilung zur Unterstützung des Heilungsprozesses.

Die Verbindungen der Formel I können als antimikrobiell wirkende Substanzen bei Operationen eingesetzt werden, wo Biomaterialien, Implantate, Katheter oder Herzschrittmacher verwendet werden. Dabei wirken sie antiseptisch. Die Wirksamkeit der antimikrobiellen Aktivität kann durch das von P. Valentin-Weigund et al. in Infection and Immunity, 1988, 2851-2855 beschriebene Verfahren nachgewiesen werden.

Ein Maß für die Aufnahme eines Arzneimittelwirkstoffs in einen Organismus ist seine Bioverfügbarkeit.

Wird der Arzneimittelwirkstoff in Form einer Injektionslösung dem Organismus intravenös zugefügt, so liegt seine absolute Bioverfügbarkeit, d.h. der Anteil des Pharmakons, der unverändert im systemischen Blut, d.h. in den großen Kreislauf gelangt, bei 100%.

Verbindungen der Formel I, die die Wechselwirkung von Integrinrezeptoren und Liganden, wie z.B. von Fibrinogen an den Fibrinogenrezeptor (Glycoprotein IIb/IIIa oder $\alpha\text{IIb}\beta 3$) blockieren, verhindern die Ausbreitung von Tumorzellen durch Metastase und können daher als antimetastatisch wirkende Substanzen bei Operationen eingesetzt werden, bei denen Tumore chirurgisch entfernt oder angegriffen werden. Dies wird durch folgende Beobachtungen belegt:

Die Verbreitung von Tumorzellen von einem lokalen Tumor in das vaskuläre System erfolgt durch die Bildung von Mikroaggregaten (Mikrothromben) durch die Wechselwirkung der Tumorzellen mit Blutplättchen. Die Tumorzellen sind durch den Schutz im Mikroaggregat abgeschlmt und werden von den Zellen des Immunsystems nicht erkannt. Die Mikroaggregate können sich an Gefäßwandungen festsetzen, wodurch ein weiteres Eindringen von Tumorzellen in das Gewebe erleichtert wird. Da die Bildung der Mikrothromben durch Ligandenbindung an die entsprechenden Integrinrezeptoren, z.B. $\alpha\text{v}\beta 3$ oder $\alpha\text{IIb}\beta 3$, auf aktivierten Blutplättchen vermittelt wird, können die entsprechenden Antagonisten als wirksame Metastase-Hemmer angesehen werden.

Verbindungen der Formel I hemmen neben der Bindung von Fibrinogen, Fibronectin und des von-Willebrand-Faktors an den Fibrinogenrezeptor der Blutplättchen auch die Bindung weiterer adhäsiver Proteine, wie Vitronectin, Kollagen und Laminin, an die entsprechenden Rezeptoren auf der Oberfläche verschiedener Zelltypen. Sie verhindern insbesondere die Entstehung von Blutplättchenthromben und können daher zur Behandlung von Thrombosen, Apoplexie, Herzinfarkt, Entzündungen und Arteriosklerose eingesetzt werden.

142
#18

Bei oraler Vergabe eines therapeutischen Wirkstoffs liegt der Wirkstoff in der Regel als Feststoff in der Formulierung vor und muß sich daher zuerst auflösen, damit er die Eintrittsbarrieren, beispielsweise den Gastrointestinaltrakt, die Mundschleimhaut, nasale Membranen oder die Haut, insbesondere das Stratum corneum, überwinden kann bzw. vom Körper resorbiert werden kann. Daten zur Pharmakokinetik, d.h. zur Bioverfügbarkeit können analog zu der Methode von J. Shaffer et al, J. Pharm. Sciences, 1999, 88, 313-318 erhalten werden.

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate als therapeutische Wirkstoffe.

Gegenstand der Erfindung sind demgemäß Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate als α v-Integrin-Inhibitoren.

Weiterhin sind Gegenstand der Erfindung Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate als GPIIb/IIIa-Antagonisten.

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Anwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.

Die Verbindungen der Formel I besitzen mindestens ein chirales Zentrum und können daher in mehreren stereoisomeren Formen auftreten. Alle diese Formen (z.B. D- und L-Formen) und deren Gemische (z.B. die DL-Formen) sind in der Formel eingeschlossen.

143
144

In die erfindungsgemäßen Verbindungen nach Anspruch 1 sind auch sogenannte Prodrug-Derivate eingeschlossen, d.h. mit z.B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

Ferner können freie Aminogruppen oder freie Hydroxygruppen als Substituenten von Verbindungen der Formel I mit entsprechenden Schutzgruppen versehen sein.

Unter Solvaten der Verbindungen der Formel I werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen der Formel I verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Additionsverbindungen mit Alkoholen, wie z.B. mit Methanol oder Ethanol.

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze und Solvate nach Anspruch 1 sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I sowie ihrer Salze und Solvate, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt, oder

b) einen Rest R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und/oder R^6 in einen anderen Rest R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und/oder R^6 umwandelt,

Indem man beispielsweise

- i) eine Aminogruppe durch Umsetzung mit einem amidierenden Mittel in eine Guanidinogruppe umwandelt,
- ii) einen Ester verseift,
- iii) eine Aminogruppe alkyliert oder acyliert,

iv) eine Cyangruppe in eine Amidinogruppe umwandelt,

und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

5

In den vorstehenden Formeln bedeutet Z Alkyl, ist linear oder verzweigt, und hat 1 bis 6, vorzugsweise 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome. Z bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl.

10

Besonders bevorzugt für Z ist Methyl oder Ethyl.

15

Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen kann linear oder verzweigt sein und hat vorzugsweise 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch n-Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, n-Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl oder n-Decyl.

20

Alkylen mit 1 bis 2 C-Atomen bedeutet Methylen der Ethylen, wobei mindestens eine C-H-Bindung des Alkylens durch eine C-R⁴- oder C-R⁵-Bindung substituiert sein kann.

25

Ar bedeutet unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach R⁶ substituiertes Aryl, wobei Aryl Phenyl, Naphthyl, Anthryl oder Biphenyl bedeutet.

Vorzugsweise ist Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R⁶

30

substituiertes Phenyl oder Naphthyl. Besonders bevorzugt bedeutet Ar unsubstituiertes oder durch R⁸ substituiertes Phenyl.

Ar bedeutet daher bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Methylphenyl, o-, m-
5 oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-
Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-
Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl,
o-, m-, p-Trifluormethylphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-
Chlorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-,
10 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethylphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-
Dihydroxyphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-,
2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder
3,5-Dibromphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethoxyphenyl
oder 3-Chlor-4-Fluorphenyl, 4-Fluor-2-hydroxyphenyl, Naphthalin-1-yl,
15 Naphthalin-2-yl oder 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Methyl-naphthalin-1-yl, 2-,
3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Ethyl-naphthalin-1-yl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-
Chlor-naphthalin-1-yl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Fluor-naphthalin-1-yl, 2-,
3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Brom-naphthalin-1-yl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-
Hydroxy-naphthalin-1-yl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Methyl-naphthalin-2-yl,
20 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Ethyl-naphthalin-2-yl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-
Chlor-naphthalin-2-yl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Fluor-naphthalin-2-yl, 1-,
3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Brom-naphthalin-2-yl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-
Hydroxy-naphthalin-2-yl.

Ganz besonders bevorzugt ist Ar Phenyl.

25 C(O)Z bedeutet Alkanoyl und ist vorzugsweise Formyl, Acetyl, Propionyl,
Butyryl, Pentanoyl oder Hexanoyl.

C(O)-Ar bedeutet Aroyl, wobei Ar die oben genannten Bedeutungen hat.
30 Besonders bevorzugt ist Benzoyl.

146
152

$\text{COO}-(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$ bedeutet Arylalkyloxycarbonyl, wobei $-(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$ eine der nachstehend angegebenen Bedeutungen hat. Besonders bevorzugt ist Benzyloxycarbonyl.

Cycloalkyl mit 3 bis 10 C-Atomen bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Cycloalkyl bedeutet ebenfalls mono- oder bicyclische Terpene, vorzugsweise p-Menthan, Menthol, Pinan, Borneol oder Campher, wobei jede bekannte stereoisomere Form eingeschlossen ist oder Adamantyl. Für Campher bedeutet dies sowohl L-Campher als auch D-Campher.

$-(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$ bedeutet bevorzugt Ar für $n = 0$ oder Benzyl, Phenylethyl oder Naphthylmethyl für $n = 1$ oder 2. Besonders bevorzugt für $-(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$ ist Benzyl, für $n = 1$ oder Ar, für $n = 0$.

Hal bedeutet F, Cl, Br oder I, besonders bevorzugt F, Cl oder Br.

Het ist vorzugsweise substituiertes oder unsubstituiertes 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-2H-Thiopyranyl, 2-, 3- oder 4-4H-Thiopyranyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothienyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-1H-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-

Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzthiazolyl, 4- oder 5-Benzothiadiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolnlyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolnlyl, 1-, 2-, 3-, 4- oder 9-Carbazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Acridinyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolnlyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolnlyl. Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein. Het kann also auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -3-pyrrolyl, Tetrahydro-1-, -2- oder 4-Imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-1H-Indolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1,2,3,6-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Azepanyl, 2-, 3- oder 4-Morpholnlyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridaznlyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolnlyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-Isochinolnlyl.

Het ist vorzugsweise substituiertes oder unsubstituiertes 4-Pyridyl oder 4-Benzothiadiazolyl.

Het' ist vorzugsweise substituiertes oder unsubstituiertes 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-1H-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder

148
154

5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolinyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolinyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Phthalazinyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinoxallinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl. Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein. Het¹ kann also auch bedeuten 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -3-pyrrolyl, Tetrahydro-1-, -2- oder 4-Imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-1H-Indolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,5-Dihydro-Imidazol-4-on-2- oder -5-yl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1,2,3,6-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Azepanyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-Isochinolinyl.

Die genannten heterocyclischen Ringe können auch ein- oder zweifach durch =O oder NHZ substituiert sein.

Het¹ bedeutet besonders bevorzugt 2-Pyridyl, 2-Benzimidazolyl oder 2-Imidazolyl.

A und B sind jeweils unabhängig voneinander O, S, NH, NR⁷, CO, CONH, NHCO oder eine direkte Bindung, wobei R⁷ eine der nachfolgend genannten Bedeutungen hat. Besonders bevorzugt für A ist NH, CONH, NHCO oder eine direkte Bindung, ganz besonders bevorzugt NH. Besonders bevorzugt für B ist O, CONH oder eine direkte Bindung, ganz besonders bevorzugt O.

X bedeutet unsubstituiertes oder durch R^4 oder R^6 monosubstituiertes Alkyl mit 1 bis 2 C-Atomen, wobei R^4 oder R^6 eine der nachstehend beschriebenen Bedeutungen haben, oder eine direkte Bindung. Besonders bevorzugt bedeutet X eine Bindung oder durch Phenyl substituiertes Methylen. Ganz besonders bevorzugt bedeutet X eine direkte Bindung.

m bedeutet 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6. Besonders bevorzugt ist m 1, 2, 3 oder 4. Ganz besonders bevorzugt ist m 3 oder 4.

n bedeutet 0, 1 oder 2. Besonders bevorzugt ist n 0.

R^1 bedeutet H, Z oder $-(CH_2)_6-Ar$, wobei Z und $-(CH_2)_6-Ar$ eine der zuvor genannten Bedeutungen hat. Besonders bevorzugt für R^1 ist H.

R^2 bedeutet H, R^7 oder $-C(O)Z$, wobei R^7 eine der nachstehenden Bedeutungen hat und Z eine der zuvor erwähnten Bedeutungen hat. Besonders bevorzugt für R^2 ist H, Methyl oder Acetyl. Ganz besonders bevorzugt ist R^2 H.

R^3 bedeutet NHR^6 , $-NR^6-C(=NR^6)-NHR^6$, $-C(=NR^6)-NHR^6$, $-NR^6-C(=NR^6)-NHR^6$, $-C(=NR^6)-NHR^6$ oder Het^1 , wobei R^6 eine der nachstehend angegebenen Bedeutungen hat und Het^1 eine der zuvor genannten Bedeutungen hat. Bevorzugt für R^6 ist Amino, Guanidino, $NHBoc$, $-C(=N-Boc)-NHBoc$, $-NH-C(=N-Boc)-NHBoc$, $-NBoc-C(=N-Boc)-NH_2$, wobei Boc tert.-Butyloxycarbonyl bedeutet oder 1H-Imidazol-2-yl, 1H-Benzimidazol-2-yl, 1H-Pyrrrol-2-yl, 4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl, 3,5-Dihydro-Imidazol-4-on-2-yl, Pyridin-2-yl oder 1,4,5,6-Tetrahydro-pyrimidin-2-yl. Besonders bevorzugt für R^3 ist 1H-Imidazol-2-yl oder Pyridin-2-yl.

R^4 und R^5 bedeuten jeweils unabhängig voneinander H, oxo, R^7 , $-(CH_2)_6-Ar$, $-C(O)-(CH_2)_6-Ar$, $-C(O)-(CH_2)_6-R^7$, $-C(O)-(CH_2)_6-Het$, Het, NHR^8 , $NHAr$, $NH-Het$, OR^7 , OAr , OR^8 oder $O-Het$, wobei Ar, $-(CH_2)_6-Ar$ und Het eine der zuvor angegebenen Bedeutungen haben und R^8 oder R^7 eine der nachstehenden Bedeutungen haben.

$-C(O)-(CH_2)_6-Ar$ bedeutet vorzugsweise Phenylcarbonyl, Benzylcarbonyl oder Phenylethylcarbonyl.

In $-C(O)-(CH_2)_6-R^7$ hat R^7 eine der nachstehend angegebenen Bedeutungen. $-C(O)-(CH_2)_6-R^7$ bedeutet vorzugsweise Acetyl, Propionyl, Butanoyl, Cyclohexylcarbonyl, Cyclopentylcarbonyl, Cyclohexylmethylcarbonyl oder Cyclohexylethylcarbonyl.

In $-C(O)-(CH_2)_6-Het$ hat Het eine der zuvor angegebenen Bedeutungen. Vorzugsweise bedeutet $-C(O)-(CH_2)_6-Het$ Pyridin-4-ylcarbonyl, Pyridin-4-ylmethylcarbonyl oder Pyridin-4-ylethylcarbonyl.

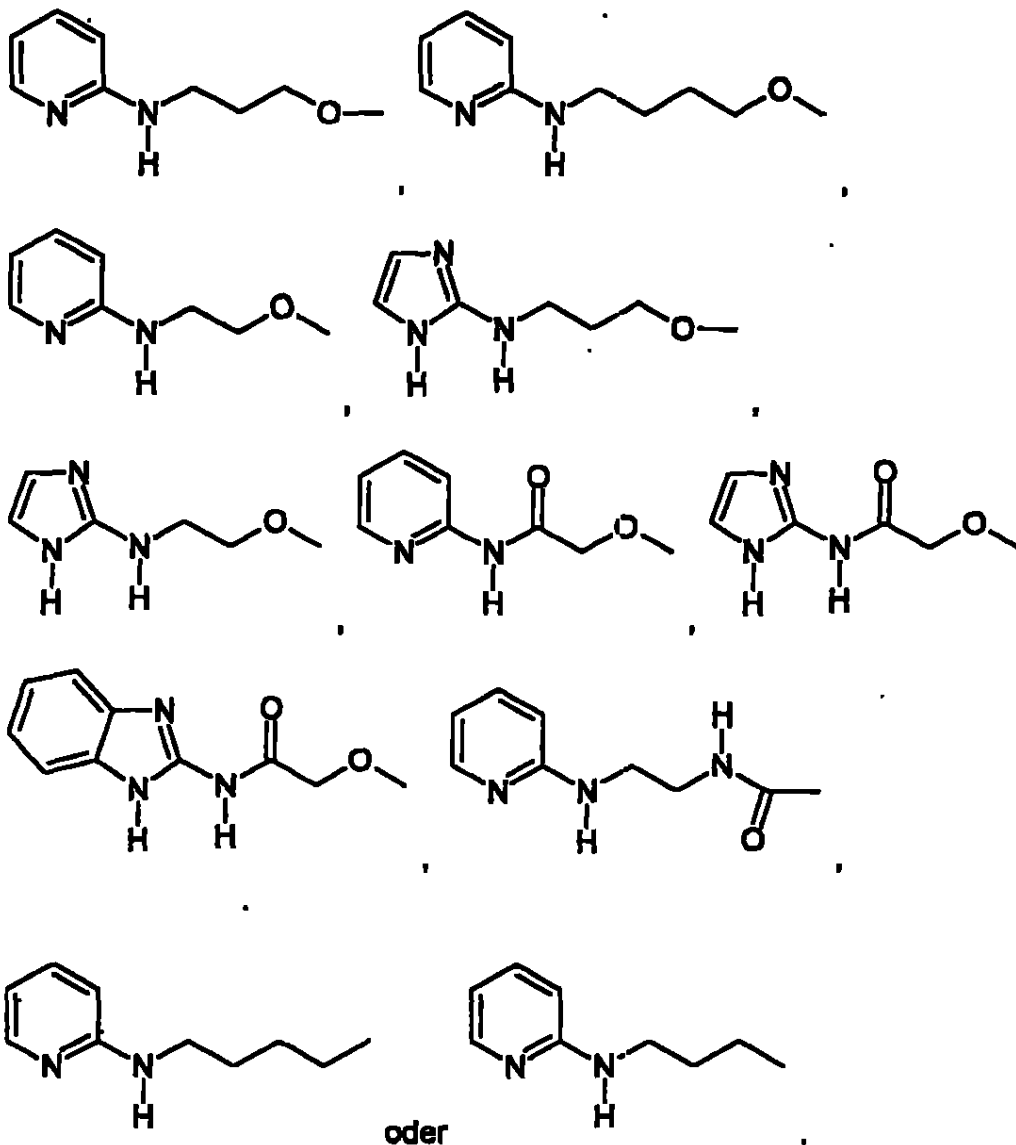
Vorzugsweise sind R^4 oder R^5 jeweils unabhängig voneinander H, oxo, Phenyl, 4-Methylphenyl, Phenylloxycarbonylamino, Benzamido, Benzensulfonamido, Phenylamino, Pyridin-4-yl, Benzothiadiazol-4-yl, Naphthalin-1-yl oder Naphthalin-2-yl. Besonders bevorzugt ist R^4 Phenyl. Besonders bevorzugt ist R^5 H.

R^8 ist vorzugsweise H, $-C(O)R^7$, $-C(O)-Ar$, R^7 , $COOR^7$, $COO-(CH_2)_6-Ar$, SO_2-Ar , SO_2R^7 oder SO_2-Het , wobei Ar und Het eine der zuvor angegebenen Bedeutungen haben und R^7 Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 10 C-Atomen bedeutet. R^8 ist bevorzugt H, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, tert.-Butyloxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl.

R^8 bedeutet Hal, NO_2 , CN, Z, $-(CH_2)_6-Ar$, $COOR^1$, OR^1 , CF_3 , OCF_3 , SO_2R^1 , NHR^1 , $N(R^1)_2$, $NH-C(O)R^1$, $NHCOOR^1$ oder $C(C)R^1$, wobei Hal, Z, $-(CH_2)_6-Ar$ und R^1 eine der zuvor angegebenen Bedeutungen haben.

R^1 bedeutet CN oder NO_2 .

Bevorzugte Ausführungen für den Substituenten $R^3-(\text{CH}_2)_n\text{-A-(CH}_2)_m\text{-B}$ sind

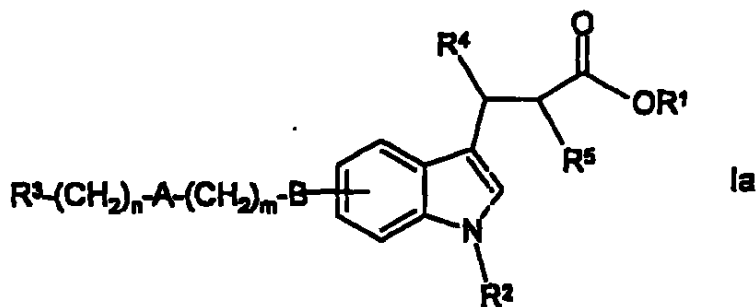


Bevorzugt befindet sich der Substituent $R^3-(\text{CH}_2)_n\text{-A-(CH}_2)_m\text{-B}$ in der 5- oder 6-Position des Indolrings, besonders bevorzugt in 6-Position.

152158

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis II ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

In Ia X eine direkte Bindung bedeutet

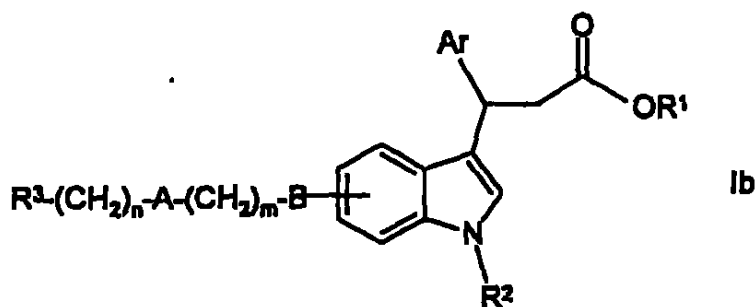


In Ib X eine direkte Bindung,

R² H,

R³ H und

R⁴ Ar bedeutet

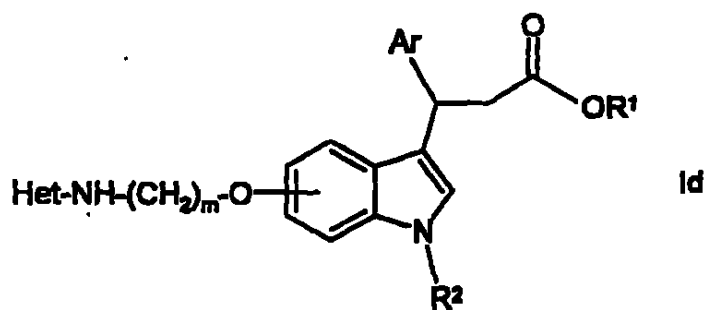


In Ic X eine direkte Bindung,

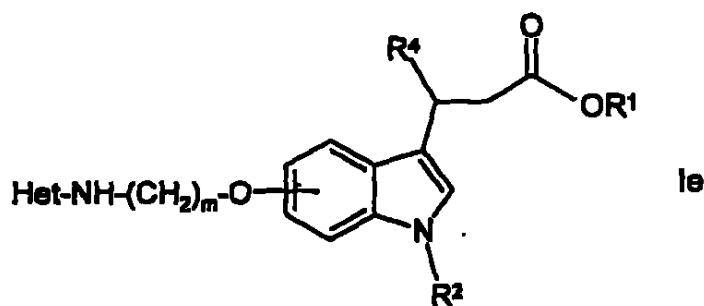
R³ H und

R⁴ Ar oder Het,
bedeutet;

In Id X eine direkte Bindung,
 R^3 H,
 B O,
 A NH,
 n 0,
 m 3 oder 4,
 R^3 Het und
 R^4 Ar bedeutet



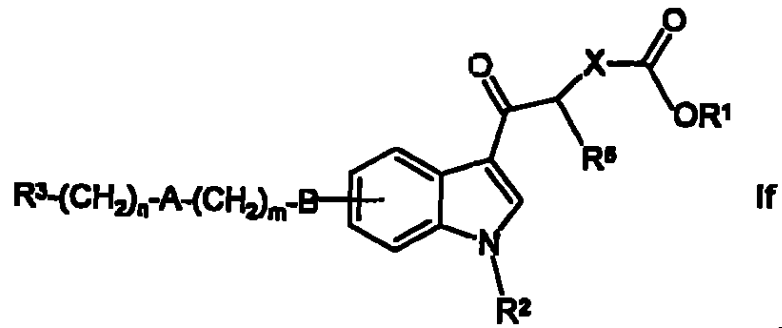
In Ie X eine direkte Bindung,
 R^5 H,
 B O,
 A NH,
 n 0,
 m 3 oder 4 und
 R^3 Het bedeutet



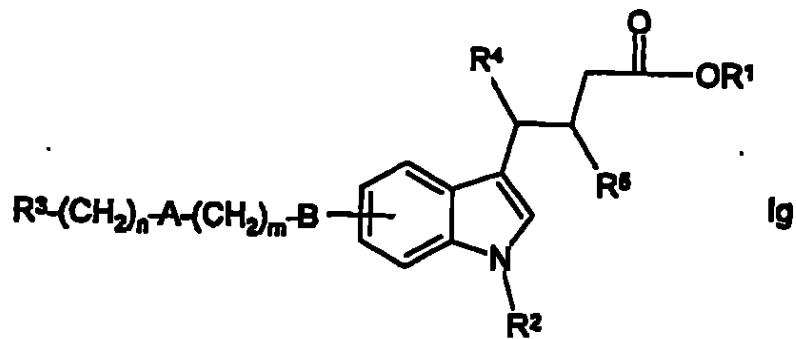
In If X unsubstituiertes oder durch Ar substituiertes Methylen,

154 162

R^2 H,
 R^3 H oder Ar und
 R^4 oxo bedeutet



in Ig X Methylen bedeutet,

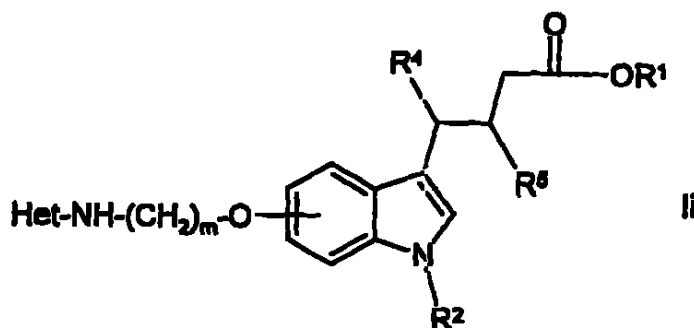


In Ih X Methylen,
 R^4 H oder Ar,
 R^5 H oder Ar und
 R^2 H bedeutet;

in li X Methylen,
 R^4 H oder Ar,
 R^5 H oder Ar,
B O,
A NH,
n 0,
m 3 oder 4
 R^3 Het und

161
155

R² H bedeutet



Die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 umsetzt.

Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt.

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, insbesondere

162
156

solche, die anstelle einer H-N-Gruppe ein SG¹-N-Gruppe tragen, worin SG¹ eine Aminoschutzgruppe bedeutet und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOSG² tragen, worin SG² eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden (vgl. dazu: T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 2. Aufl., Wiley, New York 1991 oder P.J. Kodlenski, *Protecting Groups*, 1. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New-York, 1994, H. Kunz, H. Waldmann in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 6 (Hrsg. B.M. Trost, I. Fleming, E. Winterfeldt), Pergamon, Oxford, 1991, S. 631-701).

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren). Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Alkoxymethyl- oder Alkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Synthesesequenz) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren im weitesten Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, allicyclischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxy-carbonyl-, Alkenyloxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Alkoxy-

157
103

carbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluy; Aryloxyalkanoyl wie Phenoxycetyl; Alkoxy-carbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxy-carbonyl, Boc, 2-Iodethoxycarbonyl; Alkenyloxycarbonyl wie Allyloxycarbonyl (Aloc), Aralkyloxycarbonyl wie CBZ (synonym mit Z), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl (MOZ), 4-Nitro-benzyloxycarbonyl oder 9-Fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc); 2-(Phenylsulfonyl)ethoxycarbonyl; Trimethylsilylethoxycarbonyl (Teoc) oder Arylsulfonyl wie 4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl-sulfonyl (Mtr). Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind Boc, Fmoc und Aloc, ferner Z, Benzyl und Acetyl.

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl-, Aroyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen, Alkyl-, Aryl- oder Aralkyl-silylgruppen oder O,O- oder O,S-Acetale. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Synthesesequenz wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Aralkylgruppen wie Benzyl, 4-Methoxybenzyl oder 2,4-Dimethoxybenzyl, Aroylgruppen wie Benzoyl oder p-Nitrobenzoyl, Acylgruppen wie Acetyl oder Pivaloyl, p-Toluolsulfonyl, Alkylgruppen wie Methyl oder tert.-Butyl, aber auch Allyl, Alkylsilylgruppen wie Trimethylsilyl (TMS), Triisopropylsilyl (TIPS), tert.-Butyldimethylsilyl (TBS) oder Triethylsilyl, Trimethylsilylethyl, Aralkylsilylgruppen wie tert.-Butyldiphenylsilyl (TBDPS), cyclische Acetale wie Isopropyliden-, Cyclopentyliden-, Cyclohexyliden-, Benzyliden-, p-Methoxybenzyliden- oder o,p-Dimethoxybenzylidenacetal, acyclische Acetale wie Tetrahydropyranyl

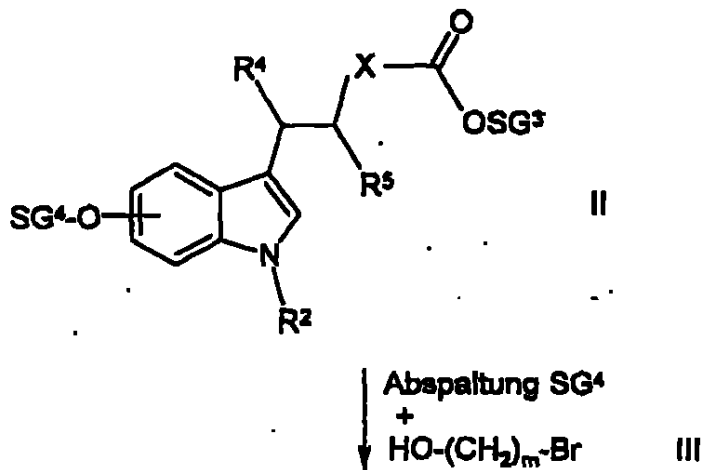
158
164

(Thp), Methoxymethyl (MOM), Methoxyethoxymethyl (MEM), Benzyloxymethyl (BOM) oder Methylthiomethyl (MTM). Besonders bevorzugte Hydroxyschutzgruppen sind Benzyl, Acetyl, tert.-Butyl oder TBS.

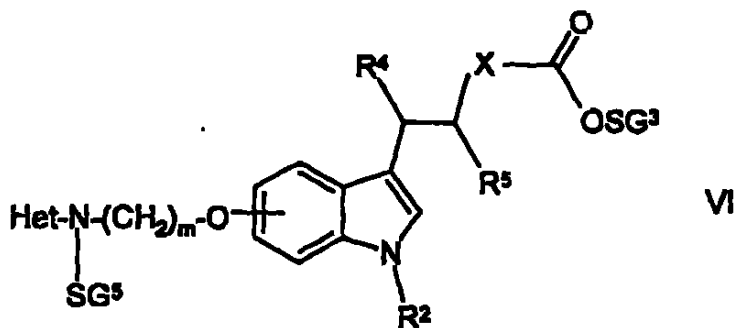
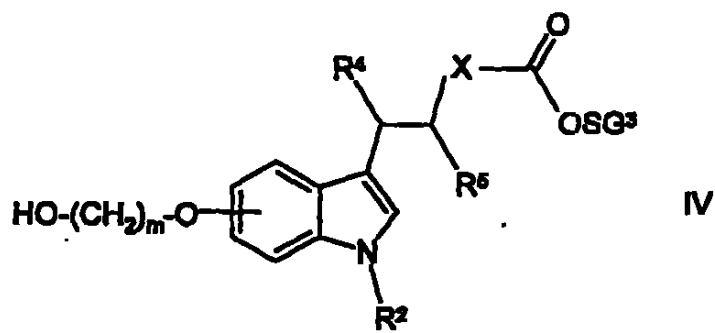
Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten ist für die jeweils benutzte Schutzgruppe aus der Literatur bekannt (z.B. T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 2. Aufl., Wiley, New York 1991 oder P.J. Kocienski, *Protecting Groups*, 1. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New-York, 1994). Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Verbindungen der Formel I, in denen $R^3 = \text{Het}$, $B = O$, $A = \text{NH}$ und $n = 0$ bedeutet, können vorzugsweise nach folgendem Reaktionsschema 1 erhalten werden. SG^3 oder SG^4 sind Hydroxyschutzgruppen, wie zuvor definiert. SG^5 ist eine Aminoschutzgruppe, wie zuvor beschrieben. Die in den Verbindungen II-VII genannten Reste X , R^1 , R^2 , R^4 und R^5 und die Variable m haben die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen.

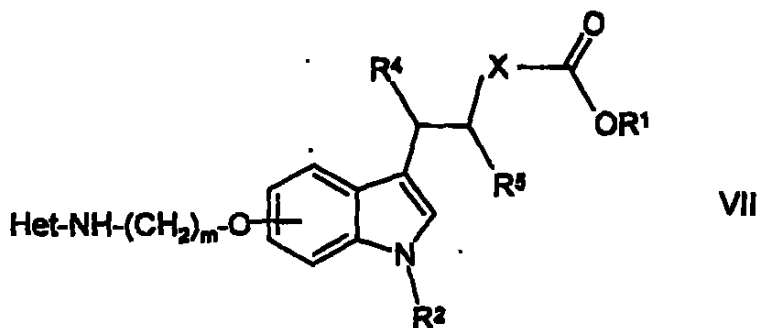
Reaktionsschema 1:



~~169~~
159



Abspaltung SG⁵
Umwandlung SG³ in R¹



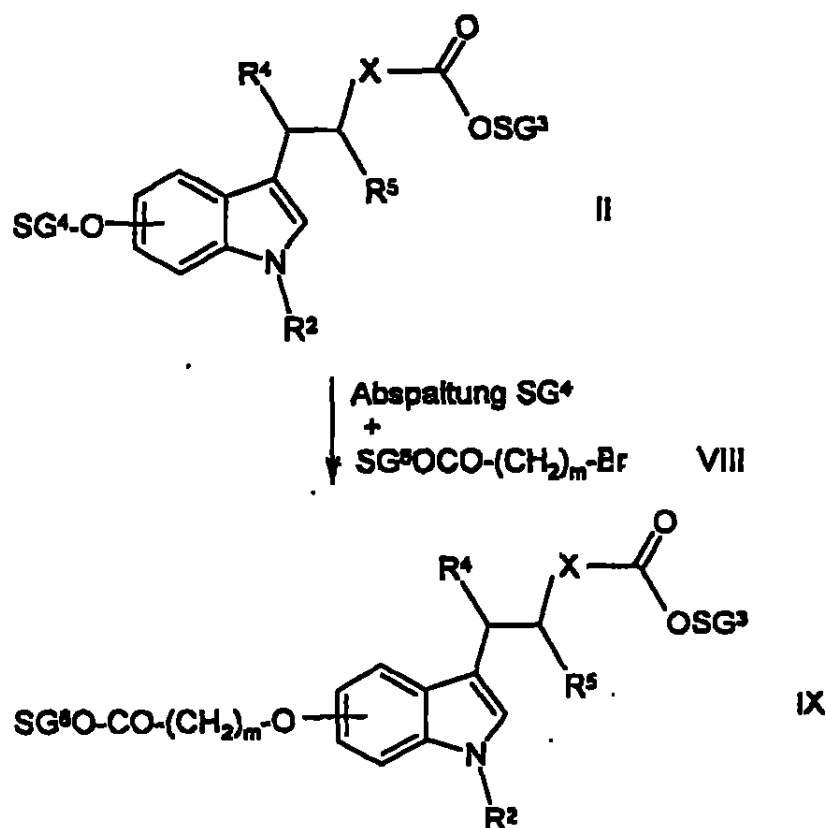
Nach Abspaltung der Hydroxyschutzgruppe SG⁴ der Verbindung der Formel II unter den entsprechenden bekannten Reaktionsbedingungen wird analog zu Reaktionsbedingungen von nucleophilen Substitutionen mit der Verbindung der Formel III umgesetzt. Unter den bekannten Reaktionsbedingungen für eine Mitsunobu Reaktion [Literatur: O.

166
160

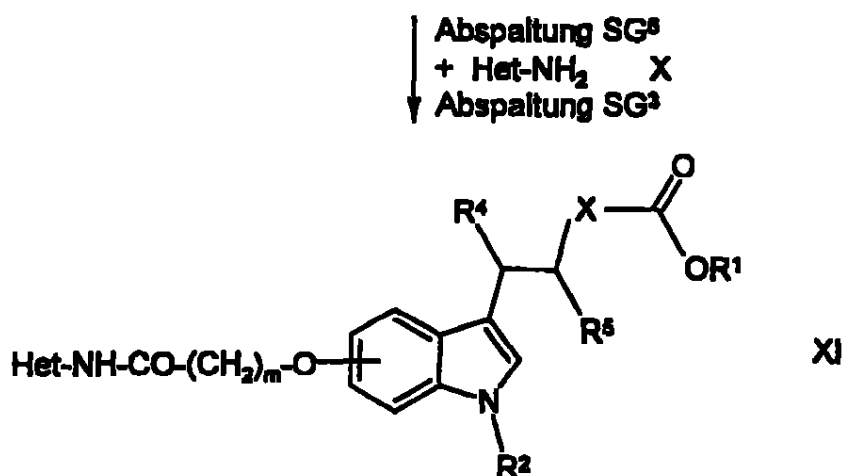
Mitsunobu, Synthesis 1981, 1-28] wird im nachfolgenden Schritt mit einer Verbindung der Formel V umgesetzt und die Aminoschutzgruppe SG⁵ entsprechend deblockiert. Eine Abspaltung der Hydroxyschutzgruppe SG³ führt zu einer freien Säure der Formel VII (R¹ = H). Gegebenenfalls wird die Hydroxyschutzgruppe SG³ in einen Substituenten R¹ umgewandelt.

Verbindungen der Formel I, in denen R³ = Het, B = O, A = NHCO und n = 0 bedeutet, können vorzugsweise nach folgendem Reaktionsschema 2 erhalten werden. SG³, SG⁴ oder SG⁹ sind Hydroxyschutzgruppen, wie zuvor definiert. Die in den Verbindungen II, VIII bis XI genannten Reste X, R¹, R², R⁴ und R⁵ und die Variable m haben die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen.

Reaktionsschema 2:



161



Nach Abspaltung der Hydroxyschutzgruppe SG^4 der Verbindung der Formel II unter den entsprechenden bekannten Reaktionsbedingungen wird analog zu Reaktionsbedingungen von nucleophilen Substitutionen mit der Verbindung der Formel VIII umgesetzt. Nach Abspaltung der Hydroxyschutzgruppe SG^5 wird unter den bekannten Reaktionsbedingungen für peptidanalogue Kupplungen mit einer Verbindung der Formel X umgesetzt. Eine Abspaltung der Hydroxyschutzgruppe SG^3 führt zu einer freien Säure der Formel XI ($R^1 = H$). Gegebenenfalls wird die Hydroxyschutzgruppe SG^3 in einen Substituenten R^1 umgewandelt.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff;

Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Ferner ist es möglich, daß man einen Rest R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und/oder R^6 in einen anderen Rest R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und/oder R^6 umwandelt.

So ist es möglich, einen Ester der Formel I unter Standardbedingungen, z.B. NaOH in Dioxan/Wasser, 0-60°C, zu verseifen.

Die Umwandlung einer Cyangruppe in eine Amidinogruppe erfolgt durch Umsetzung mit z.B. Hydroxylamin und anschließender Reduktion des N-Hydroxyamidins mit Wasserstoff in Anwesenheit eines Katalysators wie z.B. Pd/C.

Zur Herstellung eines Amidins der Formel I ($R^3 = -C(=NH)-NH_2$) kann man an ein Nitril der Formel I Ammoniak anlagern. Die Anlagerung erfolgt bevorzugt mehrstufig, indem man in an sich bekannter Weise a) das Nitril mit H_2S in ein Thioamid umwandelt, das mit einem Alkylierungsmittel, z.B. CH_3I , in den entsprechenden S-Alkylimidothioester übergeführt wird, welcher seinerseits mit NH_3 zum Amidin reagiert, b) das Nitril mit einem Alkohol, z.B. Ethanol in Gegenwart von HCl in den entsprechenden Imidoester umwandelt und diesen mit Ammoniak behandelt, oder c) das Nitril mit Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid umsetzt und das Produkt anschließend hydrolysiert.

Die Umwandlung einer Aminogruppe in eine Guanidinogruppe erfolgt mit einem amidierenden Mittel, z.B. 1-Amidino-3,5-dimethylpyrazol (DPFN), das insbesondere in Form seines Nitrats eingesetzt wird. Man arbeitet zweckmäßig unter Zusatz einer Base wie Triethylamin oder Ethyldiisopropylamin in einem inerten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z.B. Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise zwischen 60 und 120°C.

Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und/oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°C.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz überführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, schweflige Säure, Dithionsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure; Phosphorsäuren wie z.B. Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Hexansäure, Octansäure, Decansäure, Hexadecansäure, Octadecansäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Trimethoxybenzoesäure, Adamantancarbonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Glycolsäure, Embonsäure, Chlorphenoxyessigsäure, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Prolin, Glyoxylsäure, Palmitinsäure, Parachlorphenoxyisobuttersäure, Cyclohexancarbonsäure, Glucose-1-phosphat, Naphthalin-mono- und

disulfonsäuren oder Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall- oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden. Als Salze kommen ferner substituierte Ammoniumsalze, z.B. die Dimethyl-, Diethyl- oder Diisopropyl-ammoniumsalze, Monoethanol-, Diethanol- oder Diisopropylammoniumsalze, Cyclohexyl-, Dicyclohexylammoniumsalze, Dibenzylethylendiammoniumsalze, weiterhin z.B. Salze mit Arginin oder Lysin.

Die Verbindungen der Formel I enthalten mindestens ein chirales Zentrum und können daher in racemischer oder in optisch-aktiver Form vorliegen. Erhaltene Racemate können nach an sich bekannten Methoden mechanisch oder chemisch in die Isomeren getrennt werden.

Vorzugsweise werden aus dem racemischen Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktive Säuren, wie die D- und L- Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren wie β -Camphersulfonsäure. Vorteilhaft ist auch eine Enantiomerentrennung mit Hilfe einer mit einem optisch aktiven Trennmittel (z.B. Dinitrobenzoyl-phenylglycin) gefüllten Säule; als Laufmittel eignet sich z.B. ein Gemisch Hexan/Isopropanol/Acetonitril, z.B. im Volumenverhältnis 82:15:3.

Eine Diastereomerentrennung kann auch durch Standardreinigungsprozesse, wie z.B. Chromatographie oder fraktionierte Kristallisation erfolgen.

Natürlich ist es auch möglich, optisch aktive Verbindungen der Formel I nach den oben beschriebenen Methoden zu erhalten, indem man Ausgangsstoffe verwendet, die bereits optisch aktiv sind.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate, die insbesondere auf nicht-chemischem Wege hergestellt werden. Hierbei können die Verbindungen der Formel I zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlenhydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-,

Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Für die Applikation als Inhalationsspray können Sprays verwendet werden, die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgas oder Treibgasgemisch (z.B. CO₂ oder Fluorchlorkohlenwasserstoffen) enthalten. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegen sein können, z.B. Ethanol. Inhalationslösungen können mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabreicht werden.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können als Integrin-Inhibitoren bei der Bekämpfung von Krankheiten, insbesondere von Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, Tumoren, Osteoporose, Entzündungen und Infektionen verwendet werden.

Die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze finden auch Verwendung bei pathologischen Vorgängen, die durch Angiogenese unterhalten oder propagiert werden, insbesondere bei Tumoren, Restenosen, diabetischer Retinopathie, makularer degenerativer Krankheit oder rheumatoider Arthritis.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, im Handel befindlichen Peptiden, insbesondere aber in Analogie zu den in WO 99/30713 und WO 94/12478 beschriebenen Verbindungen verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen

129
167

zwischen etwa 0,05 und 500 mg, insbesondere zwischen 0,5 und 100 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 2 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneimittelkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die parenterale Applikation ist bevorzugt.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man wäscht die organische Phase mit gesättigter NaHCO₃-Lösung, gegebenenfalls mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel, durch präparative HPLC und/oder durch Kristallisation. Die gereinigten Verbindungen werden gegebenenfalls gefriergetrocknet.

HPLC: Eluent A = Wasser + 0.3% TFA, Eluent B = Acetonitril/Wasser + 0.3% TFA im Verhältnis 4:1. R_t bedeutet Retentionszeit. R_f bedeutet Retentionsfaktor.

Beispiel 1:

1. 5-{Phenyl-(6-O-benzyl-indol-3-yl)-methyl}-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4,6-dion 2

5 g (22.4 mmol) 6-Benzoyloxy-indol werden mit 2.28 ml (22.4 mmol) Benzaldehyd und 3.23 g (22.4 mmol) Meldrumsäure (2,2-Dimethyl-

168
174

[1,3]dioxan-4,6-dion) in 100 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und in Gegenwart von 129 mg (1.1 mmol) L-Prolin bei 30°C bis zur vollständigen Umsetzung gerührt (3 h, DC-Kontrolle). Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen, saugt den entstandenen Niederschlag ab und wäscht diesen mit Ether aus. Nach gutem Trocknen wird das Rohprodukt 5-[Phenyl-(6-O-benzyl-indol-3-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4,6-dion ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

HPLC: (RP-18, Gradient A/B 50:50→1:99 in 1 h mit A = Wasser + 0.3%TFA, B = Acetonitril/Wasser + 0.3% TFA 4:1) $R_t = 41.4$ min;

DC: Si-60, Toluol/Aceton 4:1, $R_f = 0.3$;

FAB-MS: $M+1 = 456$.

2. 3-Phenyl-3-(6-O-benzyl-Indol-3-yl)-propionsäure-ethylester 3

5 g (11 mmol) 2 werden mit 300 mg Kupferpulver und 3 ml getrocknetem Ethanol in 30 ml wasserfreiem Pyridin vorgelegt und 3 h unter Rückfluß und Rühren gekocht (DC-Kontrolle). Anschließend filtriert man über Kieselgur, engt die Lösung ein und nimmt den Rückstand in Ethylacetat auf. Es wird wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 3-Phenyl-3-(6-O-benzyl-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester, der durch Chromatographie an Kieselgel mit Toluol/Aceton 20:1 als Eluent gereinigt wird.

HPLC: (RP-18, Gradient A/B 50:50→1:99 in 1 h wie oben) $R_t = 54$ min;

DC: Si-60, Toluol/Aceton 4:1, $R_f = 0.7$;

FAB-MS: $M+1 = 400$.

3. 3-Phenyl-3-(6-hydroxy-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester 4

169
175

3.7 g (9.26 mmol) 3 werden in 80 ml Ethanol gelöst und bei Raumtemperatur und Normaldruck 2.5 h in Gegenwart von 900 mg Palladium/10% auf Aktivkohle hydriert. Nach vollständiger Benzylspaltung filtriert man vom Katalysator ab, wäscht mit etwas Ethanol nach und engt die Lösung ein. Man erhält 3-Phenyl-3-(6-hydroxy-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester.

HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99:1 → 1:99 in 1 h) $R_t = 40.3$ min;

DC: Si-60, Toluol/Aceton 4:1, $R_f = 0.2$;

FAB-MS: $M+1 = 310$.

4. 3-Phenyl-3-[6-(3-hydroxy-propyloxy)-indol-3-yl]-propionsäure-ethylester 5

1.2 g (3.88 mmol) 4 werden mit 0.86 ml (7.6 mmol) 3-Brom-1-propanol und 2.1 g (15.2 mmol) Kaliumcarbonat in 30 ml Aceton über Nacht unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen filtriert man vom unlöslichen Rückstand und engt das Filtrat ein. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Eluentengradient Toluol/Aceton 9:1 → 4:1) gereinigt werden. Man erhält 3-Phenyl-3-[6-(3-hydroxy-propyloxy)-indol-3-yl]-propionsäure-ethylester.

HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99:1 → 1:99 in 1 h) $R_t = 42.4$ min;

DC: Si-60, Toluol/Aceton 4:1, $R_f = 0.1$;

FAB-MS: $M+1 = 368$.

5. 3-Phenyl-3-(6-{3-[(pyridin-2-yl)-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-amino]-propyloxy}-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester 6

170
196

In 7.5 ml wasserfreiem THF werden 500 mg (1.36 mmol) 5 und 550 mg (2.04 mmol) 2-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-amino)-pyridin und 907 mg (2.72 mmol) Triphenylphosphin (polymergebunden) vorgelegt und dazu bei Raumtemperatur eine Lösung von 0.32 ml (2.04 mmol) Azodicarbonsäurediethylester (Diethylazodicarboxylat, DEAD) in 7.5 ml THF innerhalb von 30 min zugetropft. Die DC-Kontrolle zeigt nach 1.5 h einen vollständigen Umsatz. Das Polymer wird abfiltriert, die Lösung mit etwas Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand lässt sich durch Chromatographie an Kieselgel (Eluentengradient Toluol/Aceton 20:1→4:1). Man erhält 3-Phenyl-3-(6-{3-[(pyridin-2-yl)-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-amino]-propyloxy}-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester.

HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99:1→1:99 in 1 h) $R_f = 56.1$ min;

DC: SI-60, Toluol/Aceton 4:1, $R_f = 0.5$;

FAB-MS: $M+1 = 619$.

6. 3-Phenyl-3-(6-{(3-pyridin-2-yl-amino)-propyloxy}-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester 7

275 mg (0.44 mmol) 6 werden mit 500 mg Zinkstaub, 0.5 ml Wasser und 0.5 ml Essigsäure in 5 ml THF bei Raumtemperatur 2.5 h gerührt. Nach vollständiger Reaktion filtriert man vom Zink ab, engt die Lösung ein und reinigt den Rückstand durch präparative HPLC an RP-18 (Eluentengradient Wasser/Acetonitril 99:1→1:99). Man erhält 3-Phenyl-3-(6-{(3-pyridin-2-yl-amino)-propyloxy}-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester Trifluoracetat.

HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99:1→1:99 in 1 h) $R_f = 42.8$ min;

FAB-MS: $M+1 = 444$.

171

7. 3-Phenyl-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure 8

80 mg (0.18 mmol) 7 werden in 2 ml Dioxan gelöst und bei Raumtemperatur über Nacht mit 0.9 ml 1 N NaOH (0.9 mmol) gerührt. Nach vollständiger Esterspaltung neutralisiert man die Lösung mit etwas Essigsäure. Man erhält 3-Phenyl-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC erhält man 3-Phenyl-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat; Smp. 232° (Zers.).

HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99:1 → 1:99 in 1 h) $R_t = 34.7$ min;

FAB-MS: $M+1 = 416$.

Beispiel 2:

1. 3-Phenyl-3-{6-[3-[(imidazol-2-yl)-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-amino]-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure-ethylester 9

Entsprechend Beispiel 1.5 werden zu einer Lösung von 500 mg (1.36 mmol) 5, 527 mg (2.04 mmol)) und 2-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-amino)-imidazol in 7.5 ml wasserfreiem THF 907 mg (2.72 mmol) Triphenylphosphin (polymergebunden) zugegeben und anschließend bei Raumtemperatur 0.32 ml (2.04 mmol) DEAD langsam zugetropft. Man rührt die Lösung über Nacht, filtriert vom Polymer ab, wäscht die THF-Lösung mit Wasser und engt nach dem Trocknen über $MgSO_4$ ein. Das Rohprodukt wird durch präparative HPLC gereinigt. Man erhält 3-Phenyl-3-{6-[3-[(imidazol-2-yl)-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-amino]-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure-ethylester Trifluoracetat.

172

HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99:1→1:99 in 1 h) R_t = 47.5 min

FAB-MS: $M+1$ = 608.

2. 3-Phenyl-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-
propionsäure-ethylester 10

Entsprechend Beispiel 1.6 werden 185 mg (0.304 mmol) 9 mit 400 mg
Zinkstaub und 0.4 ml Essigsäure in 4 ml THF umgesetzt und aufgearbeitet.
Die Reinigung erfolgt durch präparative HPLC an RP-18. Man erhält 3-
Phenyl-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure-
ethylester Trifluoracetat.

HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99:1→1:99 in 1 h) R_t = 40.9 min;

FAB-MS: $M+1$ = 433.

3. 3-Phenyl-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-
propionsäure 11

25 mg (0.058 mmol) 10 werden in 1 ml Dioxan mit 0.3 ml 1 N HCl (0.3
mmol) 36 h bei 70°C gerührt. Man erhält 3-Phenyl-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-
amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC erhält
man 3-Phenyl-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-
propionsäure Trifluoracetat.

HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99:1→1:99 in 1 h) R_t = 33.4 min;

FAB-MS: $M+1$ = 405.

Beispiel 3:

Analog zu Beispiel 1 erhält man aus der Umsetzung von 6-Benzoyloxy-indol

179
173

mit 4-Methyl-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-(4-Methyl-phenyl)-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(4-Methyl-phenyl)-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

mit 3-Methyl-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-(3-Methyl-phenyl)-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(3-Methyl-phenyl)-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

mit 2-Methyl-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-(2-Methyl-phenyl)-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(2-Methyl-phenyl)-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

mit 4-Trifluormethyl-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-(4-Trifluormethyl-phenyl)-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(4-Trifluormethyl-phenyl)-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

mit 4-Methoxy-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-(4-Methoxy-phenyl)-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(4-Methoxy-phenyl)-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

mit 4-Ethoxy-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-(4-Ethoxy-phenyl)-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(4-Ethoxy-phenyl)-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

174
180

mit 4-Chlor-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-(4-Chlor-phenyl-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-Indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(4-Chlor-phenyl-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-Indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

mit 4-Fluor-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-(4-Fluor-phenyl-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-Indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(4-Fluor-phenyl-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-Indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

mit Pyridin-4-carbaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-Pyridin-4-yl-3-{6-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-1H-Indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-Pyridin-4-yl-3-{6-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

mit Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-carbaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-yl-3-{6-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-yl-3-{6-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

mit Naphthalin-1-carbaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-Naphthalin-1-yl-3-{6-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-Naphthalin-1-yl-3-{6-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat oder

mit Naphthalin-2-carbaldehyd und anschließender Synthesesequenz

181
175

3-Naphthalin-2-yl-3-{6-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-Naphthalin-2-yl-3-{6-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat.

Beispiel 4:

Analog zu Beispiel 1 und Beispiel 2 erhält man aus der Umsetzung von 6-Benzoyloxy-Indol

mit 4-Methyl-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-(4-Methyl-phenyl)-3-{6-[3-(Imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure

Nach präparativer HPLC: 3-(4-Methyl-phenyl)-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

mit 3-Methyl-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-(3-Methyl-phenyl)-3-{6-[3-(Imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(3-Methyl-phenyl)-3-{6-[3-(Imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

mit 2-Methyl-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-(2-Methyl-phenyl)-3-{6-[3-(Imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(2-Methyl-phenyl)-3-{6-[3-(Imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-Indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

mit 4-Trifluormethyl-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-(4-Trifluormethyl-phenyl)-3-{6-[3-(Imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(4-Trifluormethyl-phenyl)-3-{6-[3-(Imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

mit 4-Methoxy-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-(4-Methoxy-phenyl)-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-Indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(4-Methoxy-phenyl)-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-Indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

mit 4-Ethoxy-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-(4-Ethoxy-phenyl)-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-Indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(4-Ethoxy-phenyl)-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-Indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

mit 4-Chlor-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-(4-Chlor-phenyl)-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-Indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(4-Chlor-phenyl)-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-Indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

mit 4-Fluor-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-(4-Fluor-phenyl)-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-Indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(4-Fluor-phenyl)-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-Indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

mit Pyridin-4-carbaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-Pyridin-4-yl-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propoxy]-1H-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-Pyridin-4-yl-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propoxy]-1H-Indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

mit Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-carbaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-yl-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propoxy]-1H-Indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-

+88
177

Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-yl-3-{6-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

mit Naphthalin-1-carbaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-Naphthalin-1-yl-3-{6-[3-(imidazol-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-Naphthalin-1-yl-3-{6-[3-(imidazol-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat oder

mit Naphthalin-2-carbaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-Naphthalin-2-yl-3-{6-[3-(imidazol-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-Naphthalin-2-yl-3-{6-[3-(imidazol-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat.

Beispiel 5:

5 1. 3-Phenyl-3-[6-(4-hydroxy-butyloxy)-indol-3-yl]-propionsäure-ethylester 12

Analog zu Beispiel 1.4 werden 1.2 g (3.88 mmol) 3-Phenyl-3-(6-hydroxy-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester mit 1.16 g (7.6 mmol) 4-Brom-1-butanol in Gegenwart von 2.1 g (15.2 mmol) Kaliumcarbonat in 30 ml Aceton umgesetzt. Man erhält 3-Phenyl-3-[6-(4-hydroxy-butyloxy)-indol-3-yl]-propionsäure-ethylester.

HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99:1 → 1:99 in 1 h wie oben) $R_f = 43.4$ min;

DC: SI-60, Toluol/Aceton 4:1, $R_f = 0.13$;

25 FAB-MS: $M+1 = 382$.

2. 3-Phenyl-3-(6-{4-[(pyridin-2-yl)-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-amino]-butyloxy}-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester 13

30

184
178

Die Umsetzung von 170 mg (0.45 mmol) 12 mit 178 mg (0.68 mmol) 2-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-amino)-pyridin in Gegenwart von 293 mg (0.88 mmol) Triphenylphosphin (polymergebunden) und 0.103 ml (0.68 mmol) DEAD in 6 ml THF entsprechend Beispiel 1.5 liefert nach Aufarbeitung und Chromatographie 3-Phenyl-3-(6-[4-[(pyridin-2-yl)-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-amino]-butyloxy]-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester.

HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99:1 → 1:99 in 1 h wie oben) $R_t = 57.4$ min;

DC: SI-60, Toluol/Aceton 4:1, $R_f = 0.47$;

FAB-MS: $M+1 = 633$.

3. 3-Phenyl-3-(6-[4-(pyridin-2-yl-amino)-butyloxy]-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester 14

Analog zu Beispiel 1.6 erhält man nach Troc-Spaltung mit Zink in Essigsäure/THF 3-Phenyl-3-(6-[4-(pyridin-2-yl-amino)-butyloxy]-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester.

HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99:1 → 1:99 in 1 h wie oben) $R_t = 44.3$ min;

FAB-MS: $M+1 = 458$.

4. 3-Phenyl-3-(6-[4-(pyridin-2-yl-amino)-butyloxy]-indol-3-yl)-propionsäure 15

Analog zu Beispiel 1.7 erhält man nach basischer Ethylesterspaltung mit 1 N Natronlauge in Dioxan 3-Phenyl-3-(6-[4-(pyridin-2-yl-amino)-butyloxy]-indol-3-yl)-propionsäure. Nach präparativer HPLC 3-Phenyl-3-(6-[4-(pyridin-2-yl-amino)-butyloxy]-indol-3-yl)-propionsäure Trifluoracetat.

195
179

HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99:1 → 1:99 in 1 h wie oben) $R_t = 36.1$ min;
FAB-MS: $M+1 = 430$.

Beispiel 6:

- 0 1. Analog zu Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 5-Benzoyloxy-Indol mit Benzaldehyd und Meldrumsäure und nachfolgender Synthesesequenz 3-Phenyl-3-{5-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-Indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-Phenyl-3-{5-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-Indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat, Smp. 240° (Zers.).

HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99:1 → 1:99 in 1 h wie oben) $R_t = 33.5$ min;
FAB-MS: $M+1 = 416$.

- 5 2. Analog zu Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 5-Benzoyloxy-Indol mit Benzaldehyd und Meldrumsäure und nachfolgender Synthesesequenz mit 4-Brom-1-butanol 3-Phenyl-3-{5-[4-(pyridin-2-yl-amino)-butyloxy]-Indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-Phenyl-3-{5-[4-(pyridin-2-yl-amino)-butyloxy]-Indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat.

20

HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99:1 → 1:99 in 1 h wie oben) $R_t = 35.1$ min;
FAB-MS: $M+1 = 430$.

Beispiel 7:

- 25 1. 3-Phenyl-3-[6-(tert.butoxy-carbonylmethoxy)-Indol-3-yl]-propionsäure-ethylester 18

30 Die analog zu Beispiel 1.1-1.3 hergestellte Verbindung 3-Phenyl-3-(6-hydroxy-Indol-3-yl)-propionsäure-ethylester 4 (3.23 mmol) wird mit 0.94 ml (6.4 mmol) Bromessigsäure-tert.butylester und 1.8 g (13 mmol)

186
180

Kaliumcarbonat in 20 ml Aceton bei 60°C über Nacht gerührt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle Toluol/Aceton 4:1) wird vom Rückstand abfiltriert, die Lösung eingeeengt und das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel (Eluent Toluol/Aceton 9:1) gereinigt. Man erhält 3-Phenyl-3-[6-(tert.butoxy-carbonylmethoxy)-indol-3-yl]-propionsäure-ethylester.

DC: SI-60, Toluol/Aceton 4:1, $R_f = 0.56$;

FAB-MS: $M+1 = 424$.

0

2. 3-Phenyl-3-(6-carboxymethoxy-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester 19

1 g (2,36 mmol) 18 werden in 20 ml Dichlormethan gelöst und mit 2 ml Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur 20 h gerührt. Anschließend engt man die Lösung ein und reinigt den Rückstand durch präparative HPLC an RP-18. Man erhält 3-Phenyl-3-(6-carboxymethoxy-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester Trifluoracetat.

5

Ausbeute: 320 mg (37% d. Th.) 19 als weißes, amorphes Pulver.

20 HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99:1 → 1:99 in 1 h) $R_t = 40.72$ min;

FAB-MS: $M+1 = 368$.

3. 3-Phenyl-3-[6-(pyridin-2-yl-amidocarboxymethoxy)-indol-3-yl]-propionsäure-ethylester 20

25

100 mg (0.27 mmol) 19 werden mit 51 mg (0.54 mmol) 2-Amino-pyridin in Gegenwart von 112 mg (0.35 mmol) TBTU (O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat), 11 mg (81 µmol) HOBT, (1-Hydroxy-benzotriazol Hydrat) und 90 µl (0.82 mmol) 4-Methylmorpholin in 5 ml DMF über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Umsetzung gießt man die Reaktionslösung auf 100 ml Wasser und

30

187
187

extrahiert mit Ethylacetat. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 3-Phenyl-3-[6-(pyridin-2-yl-amidocarboxymethoxy)-indol-3-yl]-propionsäure-ethylester.

HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99:1 → 1:99 in 1 h) $R_t = 40.96$ min;
FAB-MS: $M+1 = 444$.

4. 3-Phenyl-3-[6-(pyridin-2-yl-amidocarboxymethoxy)-indol-3-yl]-propionsäure 21

10

Die Umsetzung von 50 mg (113 μ mol) 20 mit 0.15 ml 1-N NaOH in 1 ml Dioxan liefert bei Raumtemperatur nach 24 h 3-Phenyl-3-[6-(pyridin-2-yl-amidocarboxymethoxy)-indol-3-yl]-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-Phenyl-3-[6-(pyridin-2-yl-amidocarboxymethoxy)-indol-3-yl]-propionsäure Trifluoracetat.

15

FAB-MS: $M+1 = 416$.

Beispiel 8:

20

1. Analog zu Beispiel 7.3 wird 3-Phenyl-3-(6-carboxymethoxy-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester mit 2-Amino-benzimidazol umgesetzt. Man erhält nach Esterverselfung unter den Bedingungen von Beispiel 7.4 3-Phenyl-3-[6-(benzimidazol-2-yl-amidocarboxymethoxy)-indol-3-yl]-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-Phenyl-3-[6-(benzimidazol-2-yl-amidocarboxymethoxy)-indol-3-yl]-propionsäure Trifluoracetat.

25

FAB-MS: $M+1 = 455$.

30

2. Analog zu Beispiel 7.3 wird 3-Phenyl-3-(6-carboxymethoxy-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester mit 2-Amino-imidazol umgesetzt. Man erhält nach

188
182

Esterverseifung unter den Bedingungen von Beispiel 7.4 3-Phenyl-3-[6-(imidazol-2-yl-amidocarboxymethoxy)-indol-3-yl]-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-Phenyl-3-[6-(imidazol-2-yl-amidocarboxymethoxy)-indol-3-yl]-propionsäure Trifluoracetat.

5

HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99:1 → 1:99 in 1 h) R_f = xxx min

FAB-MS: $M+1$ = 405.

10

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

15

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

20

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

25

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

30

794
187

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

10

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

15

Beispiel G: Kapseln

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

20

Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

25

Beispiel I: Inhalations-Spray

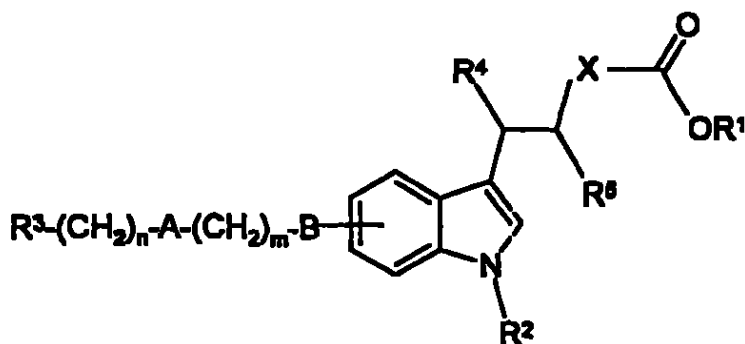
Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

30

184

Patentansprüche

1. Indol-3-yl-Derivate der Formel I



worin

A und B jeweils unabhängig voneinander O, S, NH, NR⁷, CO, CONH, NHCO oder eine direkte Bindung,

X unsubstituiertes oder durch R⁴ oder R⁵ monosubstituiertes Alkyl mit 1 bis 2 C-Atomen oder eine direkte Bindung,

R¹ H, Z oder -(CH₂)₆-Ar,

R² H, R⁷ oder -C(O)Z,

R³ NHR⁶, -NR⁶-C(=NR⁶)-NHR⁶, -C(=NR⁶)-NHR⁶, -NR⁶-C(=NR⁶)-NHR⁶, -C(=NR⁶)-NHR⁶ oder Het¹,

R⁴ oder R⁵ jeweils unabhängig voneinander H, oxo, R⁷, -(CH₂)₆-Ar, -C(O)-(CH₂)₆-Ar, -C(O)-(CH₂)₆-R⁷, -C(O)-(CH₂)₆-Het, Het, NHR⁶, NHar, NH-Het, OR⁷, OAr, OR⁶ oder O-Het,

R⁶ H, -C(O)R⁷, -C(O)-Ar, R⁷, COOR⁷, COO-(CH₂)₆-Ar, SO₂-Ar, SO₂R⁷ oder SO₂-Het,

R⁷ Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen oder Cycloalkyl mit 1 bis 10 C-Atomen,

R⁸ Hal, NO₂, CN, Z, -(CH₂)₆-Ar, COOR¹, OR¹, CF₃, OCF₃, SO₂R¹, NHR¹, N(R¹)₂, NH-C(O)R¹, NHCOOR¹ oder C(O)R¹,

R⁹ CN oder NO₂,

Z Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

Ar unsubstituiertes oder durch R⁸ substituiertes Aryl,

Hal F, Cl, Br oder I,

185

- 5 Hat einen gesättigten, teilweise oder vollständig ungesättigten mono- oder bicyclischen heterocyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringgliedern, wobei 1 oder 2 N- und/oder 1 oder 2 S- oder O-Atome vorliegen können und der heterocyclische Rest ein- oder zweifach durch R⁶ substituiert sein kann,
- Hat¹ einen mono- oder bicyclischen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Hal, R⁷, OR⁷, CN, NHZ oder NO₂ substituiert sein kann,
- n 0, 1 oder 2
- 10 m 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,
- o 0, 1 oder 2
- bedeuten,
- sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

15 2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1

- a) 3-Phenyl-3-[6-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl]-propionsäure;
- b) 3-Phenyl-3-[6-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl]-propionsäure;
- 20 c) 3-Phenyl-3-[6-[4-(pyridin-2-ylamino)-butoxy]-1H-indol-3-yl]-propionsäure;
- d) 3-Phenyl-3-[5-[4-(pyridin-2-ylamino)-butoxy]-1H-indol-3-yl]-propionsäure;
- e) 3-Phenyl-3-[5-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl]-propionsäure;
- 25 f) 3-Phenyl-3-[6-(pyridin-2-yl-amidocarboxymethoxy)-indol-3-yl]-propionsäure;
- g) 3-Phenyl-3-[6-(benzimidazol-2-yl-amidocarboxymethoxy)-indol-3-yl]-propionsäure oder

30

fest
186

h) 3-Phenyl-3-[6-(imidazol-2-yl)-amldocarbomethoxy]-indol-3-yl]-
propionsäure
sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

5 3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach
Anspruch 1 sowie ihrer Salze oder Solvate, dadurch gekennzeichnet,
daß man

a) eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen
Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder
10 hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

oder

b) daß man einen Rest R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und/oder R^6 in einen
anderen Rest R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und/oder R^6 umwandelt,
indem man beispielsweise

15 i) eine Aminogruppe durch Umsetzung mit einem amidierenden
Mittel in eine Guanidinogruppe umwandelt,

ii) einen Ester verseift,

iii) eine Aminogruppe alkylert oder acyliert,

iv) eine Cyangruppe in eine Amidinogruppe umwandelt,

20

und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze
umwandelt.

25 4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch
unbedenklichen Salze oder Solvate als therapeutische Wirkstoffe.

5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch
unbedenklichen Salze oder Solvate als Integrin-Inhibitoren.

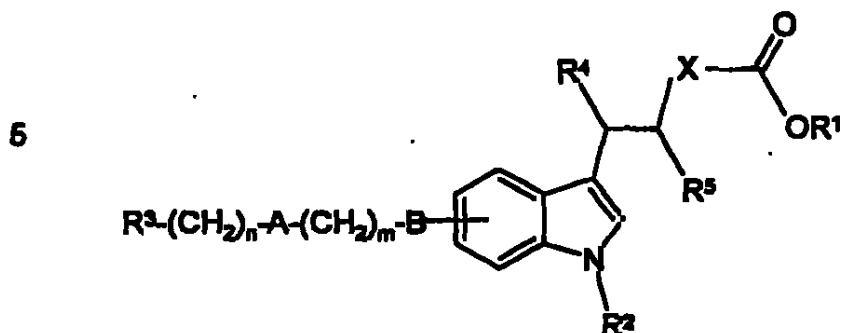
30

6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Anwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.
- 5 7. Pharmazeutische Zubereitung gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate.
- 10 8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels.
- 15 9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, Entzündungen, rheumatischer Arthritis, makularer degenerativer Krankheit, diabetischer Retinopathie, Tumorerkrankungen, Osteoporose, Infektionen und Restenose nach Angioplastie.
- 20
- 25
- 30

1984
188

Zusammenfassung

Indol-3-yl-Derivate der allgemeinen Formel I



10 worin A, B, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, n oder m die in Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate sind Integrininhhibitoren und können zur Bekämpfung von Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, Entzündungen, Tumoren, Osteoporose, rheumatischer

15 Arthritis, makularer degenerativer Krankheit, diabetischer Retinopathie, Infektionen und Restenose nach Angioplastie oder bei pathologischen Vorgängen, die durch Angiogenese unterhalten oder propagiert werden, eingesetzt werden.

20

25

30