



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 13 263 T2** 2004.01.29

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 017 681 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 13 263.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/FR98/02039**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 945 363.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/015507**

(86) PCT-Anmeldetag: **23.09.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **01.04.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **12.07.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **09.04.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.01.2004**

(51) Int Cl.⁷: **C07D 233/52**

**A61K 31/415, C07C 49/747, C07C 333/04,
C07C 323/22**

(30) Unionspriorität:

9711859 24.09.1997 FR

(73) Patentinhaber:

**Aventis Pharma S.A., Antony Cedex, FR;
Genentech, Inc., South San Francisco, Calif., US**

(74) Vertreter:

Zumstein & Klingseisen, 80331 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**CARNIATO, Denis, F-91460 Marcoussis, FR;
GADEK, R., Thomas, Oakland, US; GOUBET,
François, F-75015 Paris, FR; GOURVEST,
Jean-François, F-77140 Claye-Souilly, FR;
KNOLLE, Jochen, South San Francisco, US;
MCDOWELL, Robert, San Francisco, US;
SCHEUNEMANN, Karl-Heinz, D-65835 Liederbach,
DE**

(54) Bezeichnung: **HYDRAZONO-BENZAZULEN-DERIVATE, PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN UND
ZWISCHENPRODUKTE**

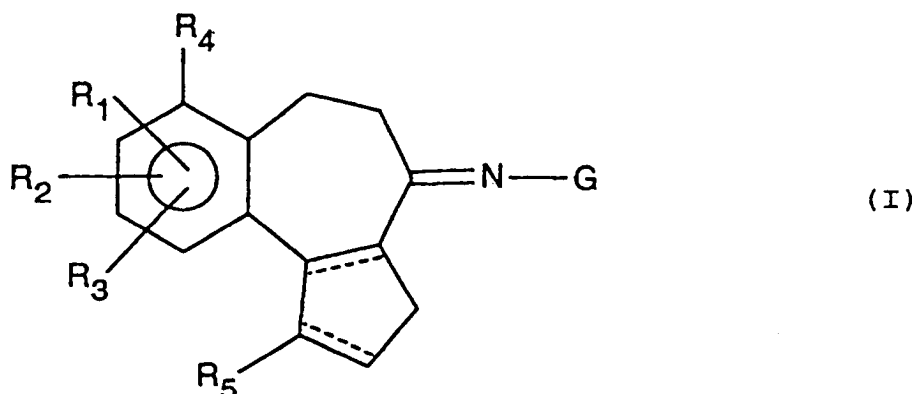
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt,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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue tricyclische Verbindungen, ihr Herstellungsverfahren und die Zwischenprodukte dieses Verfahrens, ihre Anwendung als Arzneimittel und die sie enthaltenden pharmazeutischen Zusammensetzungen.

[0002] Die vorliegende Erfindung hat die Verbindungen der allgemeinen



zum Gegenst

in der R_1 eine Gruppe $-S(O)_x-[A]-[B]-COR_6$ darstellt, in der x gleich 0, 1 oder 2 ist, $-[A]-$ einen linearen oder verzweigten, bivalenten Rest Alkylen, Alkenylen oder Alkinylen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

$[B]$ einen Rest Phenyl, einen Rest $CH(Z)$ oder eine einfache Bindung darstellt,

(Z) ein Wasserstoffatom, eine Gruppe $(CH_2)_{0-6}-NRaRb$,

$(CH_2)_{0-6}-NH-SO_2-Rc$, $(CH_2)_{0-6}-NH-CO_2-Rc$, $(CH_2)_{0-6}-NH-CO-Rc$,

$(CH_2)_{0-6}-NH-SO_2-NH-Rc$, $(CH_2)_{0-6}-NH-CO-NH-Rc$, $(CH_2)_{0-6}-CO_2-Rc$,

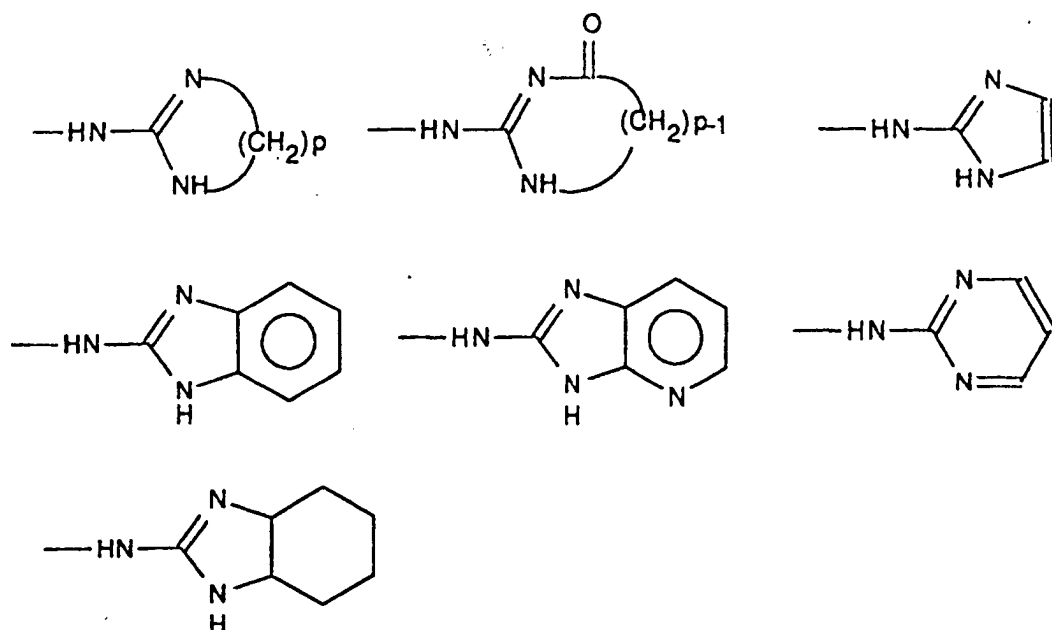
$(CH_2)_{0-6}-SO_2-Rc$, $(CH_2)_{0-6}-CO-Rc$ oder $(CH_2)_{0-6}-Rc$ bedeutet, worin

$(CH_2)_{0-6}$ ein bivalenter Rest Alkylen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine einfache Bindung im Fall von $(CH_2)_0$

ist, Ra , Rb und Rc ein Wasserstoffatom oder einen Rest $(CH_2)_{0-3}-Ar$ darstellen, worin Ar eine Gruppe Phenyl oder ein Rest $(CH_2)_{0-3}-Alk$ ist, worin Alk einen linearen, verzweigten oder cyclischen Rest Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei die Reste Ar und Alk nicht substituiert oder substituiert sein können durch

- Halogen,
 - Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen,
 - Oxo, Cyano, Nitro, Formyl, Carboxy und Carboxyalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Carboxamid,
 - Alkoxy mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen,
 - Alkylthio mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen,
 - Amino, Alkylamino mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen,
 - Dialkylamino mit 2 bis 24 Kohlenstoffatomen,
 - Aminoalkyl mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen,
 - Dialkylaminoalkyl mit 3 bis 25 Kohlenstoffatomen,
 - Dialkylaminoalkoxy mit 3 bis 25 Kohlenstoffatomen,
 - Hydroxyl, gegebenenfalls acyliert, mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen,
 - Acyl mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen oder Benzoyl, gegebenenfalls substituiert durch ein Atom von Chlor, Iod oder Fluor,
 - Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyridinyl oder Benzyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Aminoalkyl oder Dialkylamino wie oben angegeben, oder auch
- Ra und Rb zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus darstellen, ausgewählt unter Morpholin, Piperidin, Piperazin, Pyrrolidin, Pyrimidin, Pyridin oder Pyrazin,
- R_6 eine Gruppe $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-O-(CH_2)_2-OH$, $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$, $-O-(CH_2)_2-NH_2$, $-O-(CH_2)_2-N-(CH_3)_2$, $-NH_2$ oder $-O-(CH_2)-phenyl$ bedeutet,
 - R_2 und R_3 , gleich oder verschieden, ein Wasserstoffatom, einen Rest Hydroxyl oder einen Rest $O-Me$ darstellen,
 - R_4 ein Wasserstoffatom ist,
 - R_5 ein Wasserstoffatom ist,
 - G darstellt:

entweder einen Rest der Formel $G1$



worin p eine ganze Zahl von 2, 3 oder 4 ist,
 oder einen Rest N_RaR_b (Rest G₂), worin R_a und R_b wie oben definiert sind,
 oder einen Rest -NH-C(=X)-NHR_c (Rest G₄), worin X ein Schwefelatom oder Sauerstoffatom oder NH bedeutet und R_c wie vorstehend definiert ist,
 oder einen Rest -NH-SO₂R_c (Rest G₅), worin R_c wie vorstehend definiert ist,
 wobei die punktierten Linien eine eventuelle zweite Bindung darstellen, sowie die Additionssalze mit Säuren oder Basen,
 und wobei sich R₁, R₂ und R₃ in Position 8, 9 oder 10 der Tricyclus befinden können.

[0003] Mit Verbindung der Formel (I) bezeichnet man alle geometrischen Isomeren und möglichen Stereoisomeren, allein betrachtet oder in Mischung.

[0004] -[A]- stellt insbesondere die Reste Alkylen wie -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- oder -CH₂CH₂CH₂CH₂-, oder auch die Reste Alkenylen oder Alkinylen wie -CH=CH-CH₂- oder -C≡C-CH₂-.

[0005] Wenn diese bivalenten Reste verzweigt sind, so kann es sich um Reste handeln wie -CH(CH₃)-, -C(Me)₂-, -CH₂-C(Me)₂-, -CH(Et)-, -CH(C≡CH)- oder -C(C≡CH)(Et)-.

[0006] Wenn [B] einen bivalenten Rest -Ph- darstellt, so kann sich die Gruppe COR₆ in Position ortho, meta oder para befinden. Vorzugsweise befindet sie sich in Position para.

[0007] (CH₂)₀₋₆ wird vorzugsweise eine einfache Bindung sein oder eine Gruppe (CH₂)_n, worin n eine ganze Zahl von 1, 2 oder 3 ist.

[0008] Wenn R_a, R_b und R_c eine Gruppe (CH₂)₀₋₃-Ar, (CH₂)₀₋₃-Alk darstellen, so bedeutet (CH₂)₀₋₃ eine einfache Bindung im Fall von (CH₂)₀ oder die Reste -CH₂-, -(CH₂)₂- oder -(CH₂)₃-.

[0009] Mit dem Ausdruck Alk bezeichnet man die Reste Alkyl wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl, 2-Methylpentyl, 2,3-Dimethylbutyl, n-Heptyl, 2-Methylhexyl, 2,2-Dimethylpentyl, 3,3-Dimethylpentyl, 3-Ethylpentyl, n-Octyl, 2,2-Dimethylhexyl, 3,3-Dimethylhexyl, 3-Methyl-3-ethylpentyl, Nonyl, 2,4-Dimethylheptyl oder n-Decyl, die Reste Alkenyl wie Vinyl, Propenyl, Isopropenyl, Allyl, 2-Methylallyl, Butenyl oder Isobutenyl, die Reste Alkynyl wie Ethinyl, Propinyl, Propargyl, Butinyl oder Isobutinyl, und die Reste Cycloalkyl wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Adamantyl.

[0010] G₂ kann insbesondere eine Gruppe NH₂, NH-Alk wie NHMe, NH₂Et, N(Alk)₂ wie NMe₂, NEt₂, NMeEt, NH-(CH₂)₀₋₁-Ar wie NHPh, NHCH₂Ph sein. Wenn G einen Rest -NH-C(=X)-NHR_c (Rest G₄) oder NHSO₂R_c (Rest G₅) darstellt, worin X ein Schwefelatom, Sauerstoffatom oder NH bedeutet und R_c wie vorstehend definiert ist, so handelt es sich insbesondere um die Gruppen -NH-C(=NH)-NH₂, -NH-C(=O)-NH₂ oder -NH-C(=S)-NH₂, -NH-C(=NH)-NHCH₂-Ar wie -NH-C(=NH)-NHCH₂Ph, -NH-C(=NH)-NH-Alk wie -NH-C(=NH)-NHCH₃, oder -NH-SO₂Ph, wobei die Gruppen Ar oder Alk substituiert oder nicht substituiert sind.

[0011] Die eventuellen Substituenten der Reste Alk oder Ar sind vorzugsweise die folgenden Reste:

- Halogen: Fluor, Chlor, Brom Iod,
- Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Vinyl oder Allyl,
- Oxo, Cyano, Nitro, Formyl, Carboxy und Carboxyalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Carboxamid,
- Alkoxy mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butyloxy,
- Alkylthio mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen wie Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio,

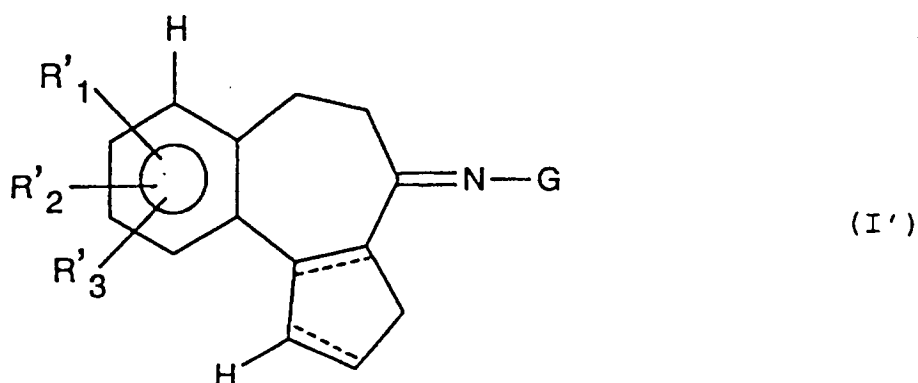
- Amino, Alkylamino mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen wie Methylamino oder Ethylamino,
- Dialkylamino mit 2 bis 24 Kohlenstoffatomen wie Dimethylamino, Diethylamino, Methyllethylamino,
- Aminoalkyl mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen wie Aminomethyl oder Aminoethyl,
- Dialkylaminoalkyl mit 3 bis 25 Kohlenstoffatomen wie Dimethylamino-methyl oder -ethyl,
- Dialkylaminoalkoxy mit 3 bis 25 Kohlenstoffatomen wie Dimethylaminoethoxy,
- Hydroxyl, gegebenenfalls acyliert, mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Acetoxy,
- Acyl mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen wie Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Isovaleryl, Succinyl, Pivaloyl, Benzoyl, gegebenenfalls substituiert durch ein Atom von Chlor, Iod oder Fluor. Man kann die Reste Chloracetyl, Dichloracetyl, Trichloracetyl, Bromacetyl oder Trifluoracetyl nennen.
- Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyridinyl oder Benzyl, wobei diese Reste selbst gegebenenfalls substituiert sein können durch Reste Halogen, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Aminoalkyl oder Dialkylamino wie oben angegeben.

[0012] Selbstverständlich können ein oder mehrere, gleiche oder verschiedene Substituenten anwesend sein.

[0013] Es ist ebenfalls selbstverständlich, daß in dem Fall, wo Ra, Rb und Rc eine wie oben definierte Gruppe Alkyl oder Aryl darstellen, diese unabhängig voneinander gleich oder verschieden sein können.

[0014] Die Erfindung erstreckt sich selbstverständlich auf die Salze der Verbindungen der Formel (I), wie beispielsweise, wenn die Verbindungen der Formel (I) eine Funktion Amino oder Aminoguanidin umfassen, auf die mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Ameisensäure, Propionsäure, Benzoesäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Citronensäure, Oxalsäure, Glyoxylsäure, Asparaginsäure, Alkansulfonsäuren wie Methan- oder Ethansulfonsäure, Arensulfonsäuren wie Benzol- oder para-Toluolsulfonsäure und Arylcarbonsäuren gebildeten Salze, oder wenn die Verbindungen der Formel (I) eine saure Funktion umfassen, auf die Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalze oder auf die Ammoniumsalze, gegebenenfalls substituiert.

[0015] In einer ersten bevorzugten Gruppe hat die Erfindung die wie vorstehend definierten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zum Gegenstand, die der allgemeinen Formel (I') entsprechen



in der R₁' eine Gruppe -S(O)_x-[A']-[B']-COR₆' darstellt, in der x gleich 0, 1 oder 2 ist, -[A']- einen bivalenten Rest Alkylen, Alkenylen oder Alkinylen mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, [B'] einen Rest CH(Z') oder eine einfache Bindung darstellt,

(Z') ein Wasserstoffatom, eine Gruppe (CH₂)₀₋₆-NRaRb,

(CH₂)₀₋₆-NH-SO₂-Rc, (CH₂)₀₋₆-NH-CO₂-Rc, (CH₂)₀₋₆-NH-CO-Rc,

(CH₂)₀₋₆-NH-SO₂-NH-Rc, (CH₂)₀₋₆-NH-CO-NH-Rc, (CH₂)₀₋₆-CO₂-Rc,

(CH₂)₀₋₆-SO₂-Rc, (CH₂)₀₋₆-CO-Rc oder (CH₂)₀₋₆-Rc bedeutet, Ra, Rb und Rc wie vorstehend definiert sind, R₆' wie vorstehend bei R₆ definiert ist,

R₂' und R₃' ein Wasserstoffatom oder einen Rest Methoxy darstellen und G wie vorstehend definiert ist,

wobei die punktierten Linien eine eventuelle zweite Bindung darstellen, sowie die Additionssalze mit Säuren oder Basen.

[0016] In einer zweiten bevorzugten Gruppe hat die Erfindung die wie vorstehend definierten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zum Gegenstand, worin R₆ eine Gruppe -OH oder -OCH₃ darstellt, sowie die Additionssalze mit Säuren oder Basen.

[0017] In einer dritten bevorzugten Gruppe hat die Erfindung die wie vorstehend definierten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zum Gegenstand, worin R₁' eine Gruppe -S(O)_x-(CH₂)₂-CH(Z')-COOH darstellt, sowie die Additionssalze mit Säuren oder Basen.

[0018] In einer vierten bevorzugten Gruppe hat die Erfindung die wie vorstehend definierten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zum Gegenstand, worin (Z') die Gruppe (CH₂)₀₋₆-NH-CO₂-Rc oder (CH₂)₀₋₆-NH-Rb bedeutet und Rb und Rc wie vorstehend definiert sind, sowie die Additionssalze mit Säuren oder Basen.

[0019] In einer fünften bevorzugten Gruppe hat die Erfindung die wie vorstehend definierten Verbindungen

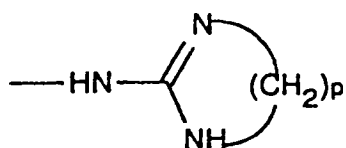
der allgemeinen Formel (I) zum Gegenstand, worin (Z') die Gruppe NHCO_2Rc oder NHRb ist, sowie die Additionssalze mit Säuren oder Basen.

[0020] In einer sechsten bevorzugten Gruppe hat die Erfindung die wie vorstehend definierten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zum Gegenstand, worin Rb und Rc die Gruppen $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-Ar}$ oder $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-Alk}$ darstellen und Ar und Alk wie vorstehend definiert sind und substituiert oder nicht substituiert sein können, sowie die Additionssalze mit Säuren oder Basen.

[0021] In einer siebten bevorzugten Gruppe hat die Erfindung die wie vorstehend definierten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zum Gegenstand, worin G eine Gruppe G4 der allgemeinen Formel -NH-C(=NH)-NHRc darstellt und Rc wie vorstehend definiert ist, sowie die Additionssalze mit Säuren oder Basen.

[0022] In einer achten bevorzugten Gruppe hat die Erfindung die wie vorstehend definierten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zum Gegenstand, worin G eine Gruppe G4 der allgemeinen Formel -NH-C(=NH)-NH_2 darstellt, sowie die Additionssalze mit Säuren oder Basen.

[0023] In einer neunten bevorzugten Gruppe hat die Erfindung die wie vorstehend definierten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zum Gegenstand, worin G die Gruppe



bedeutet und p eine ganze Zahl von 2, 3 oder 4 ist, sowie die Additionssalze mit Säuren oder Basen.

[0024] In einer zehnten bevorzugten Gruppe hat die Erfindung die wie vorstehend definierten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zum Gegenstand, mit den folgenden Namen:

— S-{4-[(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-hydrazono]-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz[e]-azuleny l}-N-[(phenylmethoxy)-carbonyl]-DL-homocystein

— 4-{[4-[(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-hydrazono]-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz[e]-azulen yl]-sulfinyl}-2-[[[(phenylmethoxy)-carbonyl]-amino]-butansäure

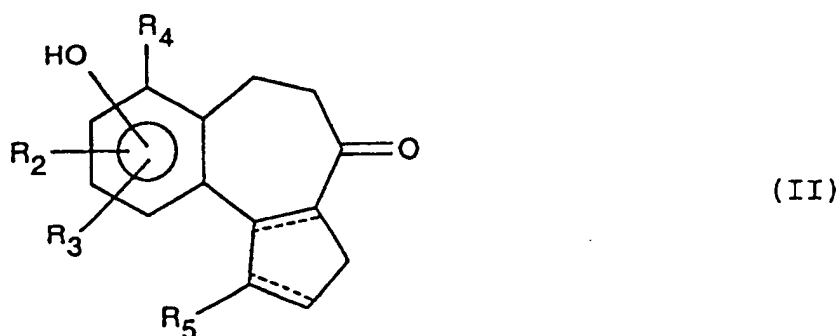
— 4-{[4-[(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-hydrazono]-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz[e]-azulen yl]-sulfonyl}-2-[[[(phenylmethoxy)-carbonyl]-amino]-butansäure.

[0025] Die Erfindung hat ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zum Gegenstand, umfassend die folgenden Stufen:

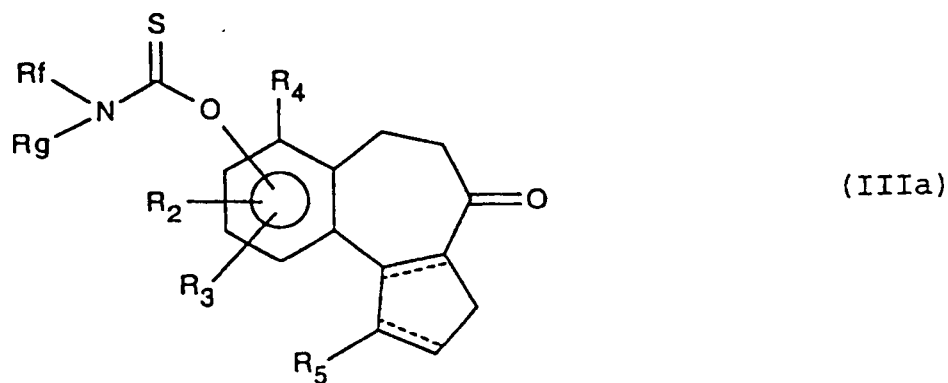
a) Einwirkung einer Verbindung der Formel (F1)



in der Hal ein Atom von Chlor oder Brom darstellt und Rf und Rg einen Rest Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, in Anwesenheit einer Base auf eine Verbindung der Formel (II)

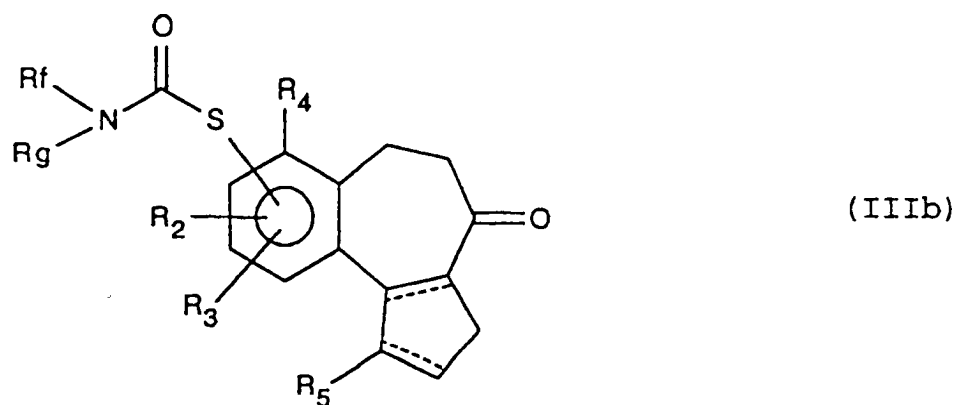


in der R₂, R₃, R₄ und R₅ so sind wie vorstehend beschrieben, mit Ausnahme des Wertes Hydroxyl, um die Verbindung der Formel (IIIa)



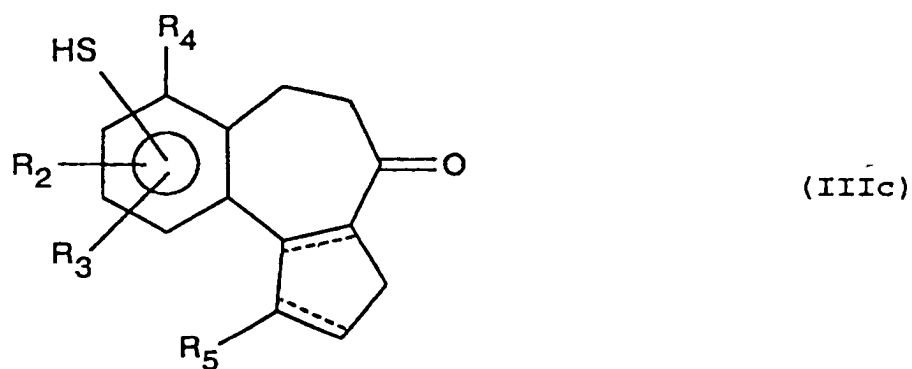
zu erhalten,

b) Pyrolyse der Verbindung der Formel (IIIa) um die Verbindung der Formel (IIIb)



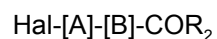
zu erhalten,

c) Hydrolyse der Verbindung der Formel (IIIb) im basischen Medium und anschließende Neutralisation, um das Thiol der Formel (IIIc)



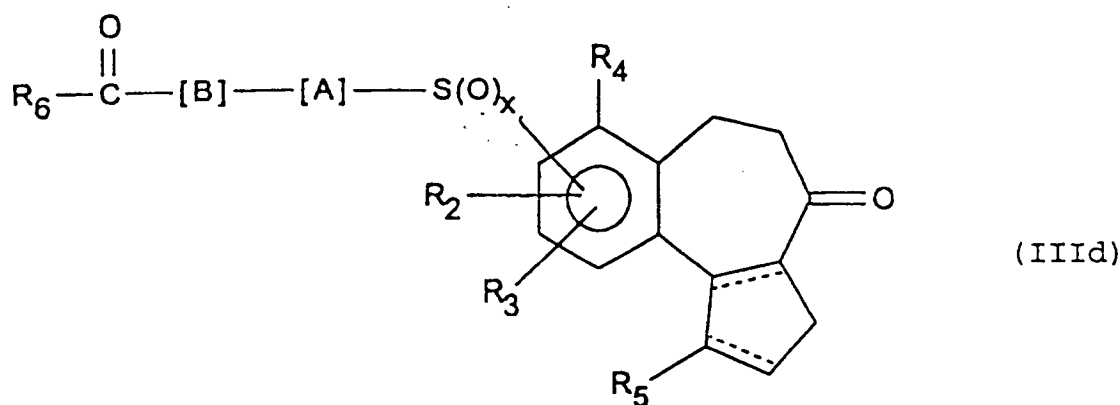
zu erhalten,

d) Einwirkung einer Verbindung der Formel (F2)



(F2)

in der Hal, [A], [B] und R_6 wie vorstehend definiert sind und [B] ebenfalls die Gruppe -CH-NHP darstellen kann, worin P eine Schutzgruppe für die Aminfunktion ist, auf die Verbindung der Formel (IIIc), um eine Verbindung der Formel (IIId)

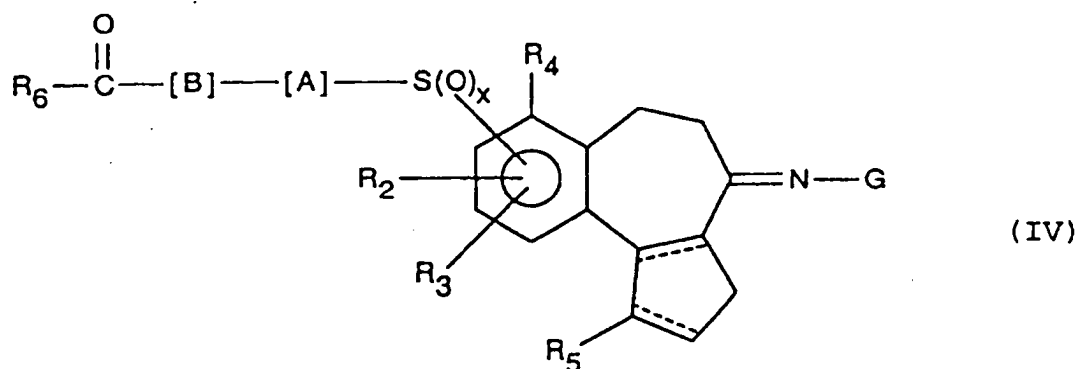


zu erhalten, in der x gleich 0 ist,

e) Einwirkung einer Verbindung der Formel (F3)

H₂N-G (F3)

in der G wie vorstehend definiert ist, auf die Verbindung der Formel (IIIId), um eine Verbindung der Formel (IV)



zu erhalten, die den Verbindungen der Formel (I) entspricht mit x = 0,

f) und man die Verbindung der Formel (IV) gegebenenfalls in irgendeiner Reihenfolge unterzieht:

- der Einwirkung eines Oxidationsmittels für den Schwefel, um die Verbindungen der Formel (IV) mit x = 1 oder 2 zu erhalten,
- der Einwirkung einer Base oder einer Säure, um den Ester -COR₆ zu spalten und die entsprechende Säure zu erhalten,
- der Einwirkung eines Mittels zur Dealkylierung,
- der Einwirkung eines Mittels zur Abspaltung der Schutzgruppe von der Funktion NH-P in beta von CO-R₆, wenn [B] die Gruppe CH-NHP darstellt,
- der Bildung der Gruppe NH-SO₂R_c, NH-CO₂R_c, NHCOR_c, NH-SO₂-NH-R_c, NH-CO-NH-R_c, ausgehend von dem entsprechenden Amin in beta von COR₆,
- der Einwirkung einer Säure oder einer Base, um die entsprechenden Salze zu erhalten, oder der Einwirkung eines Mittels zur Veresterung, um die entsprechenden Ester zu erhalten.

[0026] Die Einwirkung des Halogenides von Dialkylthiocarbamat der Formel (F1) erfolgt vorzugsweise unter den von M. S. Newman, J. Org. Chem. 31, 3980 (1966) beschriebenen Bedingungen.

[0027] Die Pyrolyse-Reaktion erfolgt vorzugsweise bei etwa 260°C.

[0028] Die Hydrolyse der Verbindungen der Formel (IIIb) im basischen Medium erfolgt in Anwesenheit von 2 N Natriumhydroxid.

[0029] Die Einwirkung der Verbindung der Formel Hal-[A]-[B]-COR₂ (F2) wird vorzugsweise in Anwesenheit einer Mineralbase wie Kaliumcarbonat oder Natriumcarbonat sowie in Anwesenheit eines dipolaren aprotischen Lösungsmittels wie Dimethylformamid durchgeführt. Hal ist vorzugsweise ein Atom von Chlor oder Brom.

[0030] Die Einwirkung von NH₂-G (F3) erfolgt entweder ohne Lösungsmittel oder in einem alkoholischen Lösungsmittel wie Ethanol, Isopropanol oder Butanol. Der Reaktand NH₂-G wird gegebenenfalls in Form eines Salzes wie Hydrochlorid oder Hydrobromid verwendet.

[0031] Die Reaktion der Verseifung der Esterfunktion erfolgt beispielsweise durch Einwirkung einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in Tetrahydrofuran oder einem niederen Alkohol wie Methanol oder Ethanol. Man kann auch den Ester im sauren Medium nach dem Fachmann bekannten Methoden spalten.

[0032] Die Reaktion zur Oxidation des Schwefels erfolgt vorzugsweise nach der von W. C. Stevens in Synthesis (1997) 764 beschriebenen Methode. Die verwendete Menge von Magnesium-monoperoxyphthalat richtet sich danach, ob man das Sulfoxid oder das Sulfon erhalten möchte (0,6 ml Oxidationsmittel zum Erhalten des Sulfoxids, 1,2 ml Oxidationsmittel, wenn man das Sulfon erhalten will).

[0033] Die Reaktion der Oxidation wird vorzugsweise bei der Verbindung der Formel (III d) stattfinden, das heißt, vor dem Einbringen der Gruppe G durch Einwirkung von (F3) (Stufe e).

[0034] Die Reaktion der Dealkylierung, die den Zugang zu den Produkten der Formel (I) mit R_2 , R_3 , R_4 oder R_5 als Hydroxyle ermöglicht, erfolgt in Anwesenheit von Aluminiumchlorid oder Bortribromid.

[0035] Die Funktionalisierung von NH_2 in alpha von COR_6 , wobei [B] $CH(NH_2)$ oder $CH(NH_2.HCl)$ darstellt, erfolgt nach klassischen Methoden wie sie in der organischen Chemie bekannt sind.

[0036] Die Bildung von $NHSO_2R_6$ ausgehend von dem entsprechenden Amin erfolgt vorzugsweise durch Einwirkung von R_6SO_2Hal in Anwesenheit einer Base, beispielsweise Triethylamin.

[0037] Die Bildung von $NHCO_2R_6$ ausgehend von dem entsprechenden Amin erfolgt vorzugsweise durch Einwirkung von ROH nach der in J. Org. Chem., 61, 3929–3934 beschriebenen Methode, nachdem zuvor Triphosgen in Anwesenheit von Natriumbicarbonat zur Reaktion gebracht wurde, um als Zwischenprodukt das Isocyanat zu erhalten. Die Reaktionen zur Salzbildung können unter üblichen Bedingungen durchgeführt werden. Man arbeitet beispielsweise, um die Endgruppe CO_2H von R_1 in Salz zu überführen, in Anwesenheit eines Natriumsalzes wie Natriumcarbonat oder dem sauren Carbonat von Natrium oder Kalium.

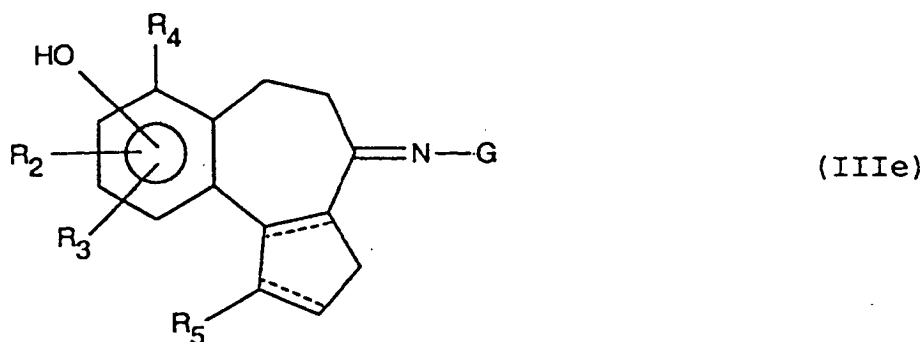
[0038] In gleicher Weise wird die Salzbildung des Amins oder des Aminoguanidins, die G darstellen kann, durch eine Säure unter üblichen Bedingungen realisiert. Man arbeitet beispielsweise mit Chlorwasserstoffsäure, beispielsweise in etherischer Lösung.

[0039] Die eventuelle Veresterung der Produkte wird unter klassischen, dem Fachmann bekannten Bedingungen durchgeführt.

[0040] Man verfährt im allgemeinen in der Weise, daß man die Säure der Formel (I) oder ein funktionelles Derivat mit einem Reaktanden zur Reaktion bringt, der geeignet ist, die Estergruppe einzuführen, von der eine nicht erschöpfende Aufstellung oben bei der Definition von R_6 zu finden ist.

[0041] Die Produkte der allgemeinen Formeln (F1), (F2) oder (F3) sind bekannt oder werden nach dem Fachmann bekannten Methoden hergestellt.

[0042] Man kann ebenfalls die Reihenfolge der Umsetzung mit den verschiedenen Reaktanden umkehren, nämlich die Verbindung der Formel (II) der Einwirkung einer Verbindung der Formel (F3) unterziehen, um als Zwischenverbindung das Produkt der Formel (III e)



zu erhalten, das anschließend den wie in den Stufen a), b), c) und gegebenenfalls f) beschriebenen Reaktionen unterzogen wird, um die Verbindungen der Formel (I) zu erhalten.

[0043] In diesen Fällen ist es eventuell erforderlich, einen Schutz der Gruppe G des Produktes der Formel (III e) vorzusehen und anschließend eine Abspaltung der Schutzgruppen nach dem Fachmann bekannten Methoden vorzunehmen (T. W. GREENE Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons Inc. 1991).

[0044] Die Reaktion der Abspaltung der Schutzgruppe von der Gruppe NH-P in beta von $CO-R_6$, wobei [B] die Gruppe $CH-NHP$ darstellt, erfolgt ebenfalls nach dem Fachmann bekannten Methoden, insbesondere wenn P die Gruppe CO_2tBu ist, durch eine Reaktion der Decarboxylierung, wie beispielsweise durch Einwirkung von Chlorwasserstoffsäure.

[0045] Der Knochen wird ständig einem dynamischen Prozeß unterzogen, der die Knochenresorption und die Knochenbildung einschließt. Diese Prozesse werden über spezialisierte Zellen vermittelt. Die Knochenbildung ist das Ergebnis der Ablagerung einer mineralischen Matrix durch die Osteoblasten und die Knochenresorption ist das Ergebnis der Auflösung dieser Knochenmatrix durch die Osteoclasten. Die Osteoporose ist durch einen

vollkommenen Verlust dieser Knochenmatrix gekennzeichnet. Ein Osteoclast reift aktiviert an den Knochen resorbiert nach Adhäsion an die Knochenmatrix über die Sekretion von proteolytischen Enzymen und Protonen im Inneren der Adhäsionszone heran und es kommt zu Depressionen oder Aushöhlungen der Knochenoberfläche in dem Moment, wo sich der Osteoclast vom Knochen ablöst.

[0046] Die Verbindungen der Formel (I) sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Additionssalze weisen interessante pharmakologische Eigenschaften auf. Diese Verbindungen inhibieren die Knochenresorption, die über die Osteoclasten vermittelt wird.

[0047] Die Verbindungen der Formel (I) sind somit nützlich bei der Behandlung von Erkrankungen, die durch einen Verlust der Knochenmatrix hervorgerufen werden, insbesondere bei Osteoporose, bösartiger Hypercalcämie, Osteopenie, einhergehend mit Knochen-Metastasen, Parodontitis, Hyperparathyreoidismus, periartikulären Erosionen bei der rheumatoiden Arthritis, Paget-Erkrankung, Osteopenie, hervorgerufen durch Immobilisierung, Behandlungen durch Glucocorticoide oder Mangel an männlichen oder weiblichen Sexualhormonen.

[0048] Sie können ebenfalls bei der Behandlung von inflammatorischen, kanzerogenen und kardiovaskulären Störungen einschließlich Arteriosklerose, Restenose verwendet werden.

[0049] Sie können schließlich als Inhibitoren der Angiogenese und somit zur Behandlung von Tumoren durch Inhibierung ihrer Neovascularisation und von diabetischen und nephropathischen Retinopathien verwendet werden.

[0050] Frühere Untersuchungen haben gezeigt, daß die Fixierung des Osteoclasten an den Knochen durch Rezeptoren vermittelt wird: die Integrine.

[0051] Die Integrine sind eine Überfamilie der Rezeptoren, die Prozesse von Zelladhäsion/Zelle und ganz besonders Zelle/Matrix vermitteln, die insbesondere $\alpha 2\beta 3$ als Rezeptor der Blutplättchen (Fibrinogen) und $\alpha \nu \beta 3$ als Rezeptor des Vitronectins, Sialoproteine des Knochens wie Osteopontin und Thrombospondin einschließen. Diese Rezeptoren, die heterodimere Proteinverbindungen der zwei Untereinheiten α und β sind, besitzen Bereiche zur Fixierung von divalenten Ionen wie insbesondere Ca^{2+} und einen Bereich zur Wiedererkennung ihres durch die Qualität ihrer Untereinheiten vordefinierten Liganden.

[0052] Der Rezeptor $\alpha \nu \beta 3$ ist ein transmembranes Glycoprotein, das in einer großen Anzahl von Zellen exprimiert ist, einschließlich der endothelialen Zellen, der Zellen des glatten Muskels, des Osteoclasten und der kanzerogenen Zellen, was auf diese Weise eine vielfache Einsatzmöglichkeit der Verbindungen gemäß der Erfindung zur Folge hat.

[0053] Die im Bereich der Membran der Osteoclasten exprimierten Rezeptoren $\alpha \nu \beta 3$ wirken nämlich auf der Basis von Prozessen der Adhäsion/Resorption, die zur Organisierung des zellularen Cytoskelettes beitragen und somit bei der Osteoporose einbezogen sind (Ross et al., J. Biol. Chem., 1987, 262, 7703).

[0054] Die im Bereich der Zellen des glatten Muskels der Aorta exprimierten Rezeptoren $\alpha \nu \beta 3$ stimulieren ihre Migration in das Neointima, was die Bildung von Arteriosklerose und das plötzliche Auftreten von post-angioplastischen Restenosen nach sich zieht [Brown et al., cardiovascular Res. (1994), 28, 1815].

[0055] Die endothelialen Zellen sondern Wachstumsfaktoren ab, die für das Endothelium mitogen sind und zur Bildung von neuen Blutgefäßen (Angiogenese) beitragen können. Die angiogenische Stimulierung ruft die Bildung von neuen Blutgefäßen hervor.

[0056] Die Antagonisten des Integrins $\alpha \nu \beta 3$ können auf diese Weise eine Regression der kanzerogenen Tumore bewirken, indem sie die Apoptose der angiogenischen Blutgefäße induzieren [Brook et al. Cell. (1994), 79, 1157].

[0057] Die natürlichen Liganden des Integrins $\alpha \nu \beta 3$ enthalten alle die Struktureinheit RGD (Arg-Gly-Asp). Die Peptide, die diese Struktureinheit RGD sowie die Antikörper anti $\alpha \nu \beta 3$ enthalten, sind für ihre Fähigkeit zur Inhibierung der Resorption von Dentin und die Verhinderung der Adhäsion der Osteoclasten an die mineralisierten Matrices bekannt [Norton et al. Exp. Cell. Res. (1991), 195, 368].

[0058] Das Peptid Echistatin, isoliert aus Schlangengift, das ebenfalls eine Struktureinheit RGD enthält und beschrieben ist als Inhibitor der Adhäsion der Osteoclasten an den Knochen, ist somit ein wirksamer Inhibitor der Knochenresorption in den Geweben von Kulturen in vitro [Sato et al. J. Cell. Biol. (1990), 111, 1713] und in vivo an der Ratte [Fisher et al. Endocrinology (1993) 132, 1411].

[0059] Die Verbindungen der Formel (I) sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Additionssalze und ihre Ester können insbesondere eine Affinität gegenüber dem Rezeptor von Vitronectin $\alpha \nu \beta 3$ oder gegenüber anderen Integrinen besitzen, die einen Liganden für Vitronectin haben ($\alpha \nu \beta 1$, $\alpha \nu \beta 5$, $\alpha 2\beta 3$), indem sie die Bindung an ihren natürlichen Liganden inhibieren.

[0060] Diese Eigenschaft macht die Verbindungen gemäß der Erfindung verwendbar für die Vorbeugung oder Behandlung von Erkrankungen, deren tiefer liegende Pathologie durch die Liganden oder die Zellen hervorgerufen wird, die mit dem Rezeptor von Vitronectin in Wechselwirkung treten.

[0061] Diese Verbindungen können ebenfalls eine Aktivität gegenüber anderen Integrinen besitzen, die mit ihrem Liganden über die Tripeptidsequenz RGD in Wechselwirkung treten und ihnen pharmakologische Eigenschaften verleihen, aufgrund der sie für die Behandlung von mit diesen Rezeptoren assoziierten Erkrankungen geeignet sind.

[0062] Diese Aktivität gegenüber den Integrinen macht somit die Verbindungen der Erfindung für die Behandlung von zahlreichen Erkrankungen verwendbar, wie sie weiter oben erwähnt oder in der Zeitschrift von Dermot Cox DN&P 8(4) Mai 1995, 197–205 beschrieben sind, deren Inhalt in die vorliegende Patentanmeldung aufgenommen wurde.

[0063] Die Erfindung hat daher die Verbindungen der Formel (I) sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Additionssalze und ihre Ester als Arzneimittel zum Gegenstand.

[0064] Unter den Arzneimitteln der Erfindung kann man ganz besonders die im experimentellen Teil beschriebenen Verbindungen nennen.

[0065] Unter diesen Produkten hat die Erfindung ganz speziell die vorstehend aufgeführten Verbindungen der Formel (I) zum Gegenstand. Die Dosierung schwankt in Abhängigkeit von der zu behandelnden Erkrankung und dem Weg der Verabreichung, sie kann beispielsweise von 1 mg bis 1000 mg pro Tag beim Erwachsenen auf oralem Weg variieren.

[0066] Die Erfindung erstreckt sich auch auf die pharmazeutischen Zusammensetzungen, die als Wirkstoff mindestens ein wie oben definiertes Arzneimittel umfassen.

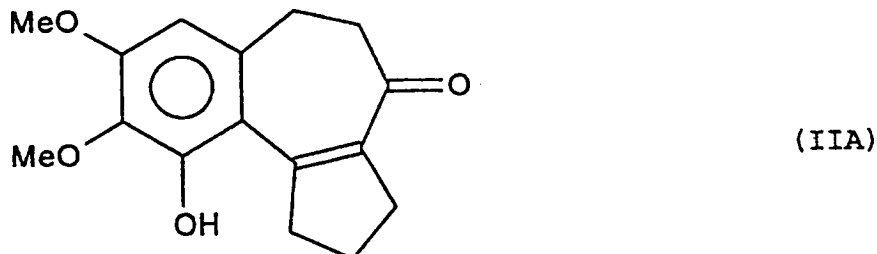
[0067] Die Verbindungen der Formel (I) werden auf dem Verdauungsweg, dem parenteralen oder lokalen Weg, beispielsweise auf perkutanem Weg angewendet. Sie können in Form von einfachen oder dragierten Tabletten, Kapseln, Granulaten, Suppositorien, Vaginalzäpfchen, Injektionspräparaten, Salben, Cremes, Gelen, Mikrokügelchen, Nanokügelchen, Implantaten und Pflastern verschrieben werden, die alle nach üblichen Methoden herzustellen sind.

[0068] Der oder die Wirkstoffe können dabei in die üblicherweise bei diesen pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendeten Füll- oder Trägerstoffe eingebracht werden, wie Talk, Gummi arabicum, Lactose, Stärke, Magnesiumstearat, Kakaobutter, wäßrige oder nicht wäßrige Trägerstoffe, Fette tierischen oder pflanzlichen Ursprungs, Paraffinderivate, Glycole, verschiedene Netzmittel, Dispergierungsmittel oder Emulgatoren sowie Konservierungsstoffe.

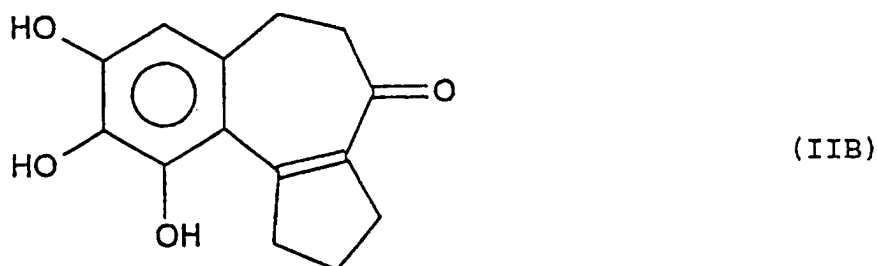
[0069] Die Produkte der Formel (II), worin sich die Reste Hydroxy in Position 10, R_2 in Position 8 und R_3 in Position 9 befinden und die eine Gruppe O-Me aufweisen sowie R_4 und R_5 Wasserstoffatome sind, werden nach der in der europäischen Patentanmeldung No. 0729933 und in der Internationalen Anmeldung WO 97/34865 (Herstellung 2) beschriebenen Methode hergestellt.

[0070] Die zwei anderen Positionsisomeren können auf die folgende Art und Weise hergestellt werden:

Man unterzieht eine Verbindung der Formel (IIA)

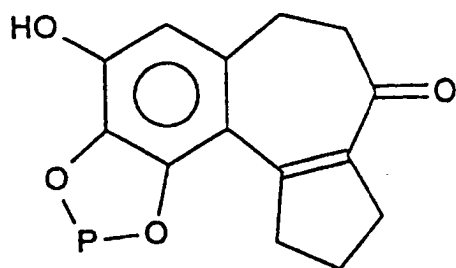


der Einwirkung eines Reaktanden zur Dealkylierung, um die Verbindung der Formel (IIB)



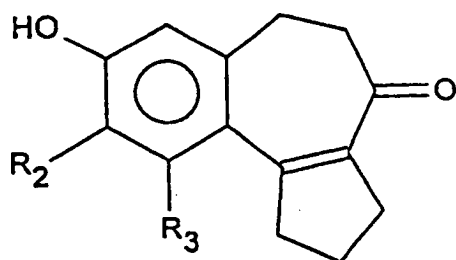
zu erhalten, die man unterwirft:

entweder der Einwirkung eines Reaktanden zum Schutz des Diols im basischen Medium, um selektiv das Produkt der Formel (IIC)



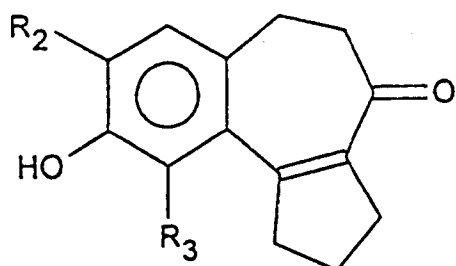
(IIC)

zu erhalten, in der P den Rest eines Reaktanden für den Schutz der Dirole darstellt, die man dann nacheinander der Einwirkung eines Reaktanden zum Schutz des Phenols, eines Reaktanden zur Abspaltung der Schutzgruppe von den Diolen, eines Mittels zur Alkylierung und anschließend eines Mittels zur Abspaltung der Schutzgruppe vom Phenol unterzieht, um die Verbindung der Formel (IID) zu erhalten, die dem trisubstituierten Produkt der Formel (II) entspricht, mit OH in Position 8:



(IID)

oder nacheinander der Einwirkung eines Mittels zum Schutz des Phenols, eines Mittels zur Alkylierung und anschließend eines Mittels zur Abspaltung der Schutzgruppe unterzieht, um die Verbindung der Formel (IIE) zu erhalten, die dem trisubstituierten Produkt der Formel (II) entspricht, mit OH in Position 9:



(IIE)

[0071] Unter Reaktand zur Dealkylierung versteht man vorzugsweise Mittel wie Bortribromid oder Aluminiumchlorid.

[0072] Der Reaktand zum Schutz der Dirole, den man mit den Produkten der Formel (IIB) zur Reaktion bringen kann, kann ein Borderivat sein wie Borsäure, ein Trialkylborat, beispielsweise Trimethyl oder Triethyl oder auch Borax.

[0073] Unter Mittel zum Schutz des Phenols versteht man insbesondere ein Halogenid wie das Chlorid oder das Bromid von Mesyl oder Tosyl oder auch ein Benzylderivat wie das Tosylat oder das Mesylat von Benzyl.

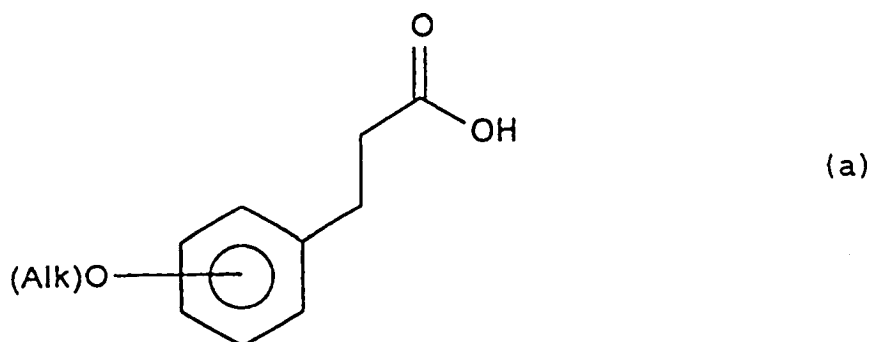
[0074] Unter Reaktand zum Abspalten der Schutzgruppe von den Diolen versteht man insbesondere eine starke Säure wie Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder auch para-Toluolsulfonsäure oder ein Oxidationsmittel, beispielsweise Wasserstoffperoxid im Fall eines Schutzes durch ein Borderivat.

[0075] Unter Mittel zur Alkylierung versteht man alle klassischen, dem Fachmann bekannten Mittel zur Alkylierung von Phenolen. Man kann beispielsweise ein Alkylhalogenid wie Methylchlorid oder Ethylchlorid, ein Alkylsulfat wie Methylsulfat oder Ethylsulfat, oder auch Diazomethan nennen.

[0076] Unter Mittel zum Abspalten der Schutzgruppe versteht man eine Base wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder auch Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat.

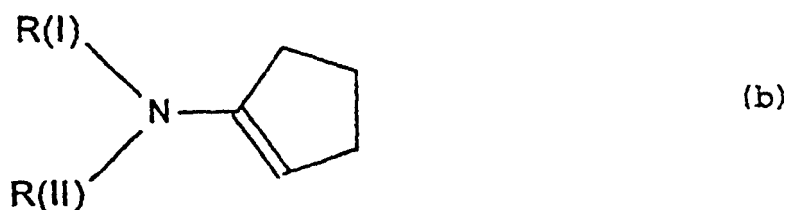
[0077] Die monosubstituierten Produkte der Formel (II), in der R₂, R₃, R₄ und R₅ ein Wasserstoffatom darstellen, werden nach einer analogen Methode hergestellt, wie sie in der europäischen Patentanmeldung No. 0729933 beschrieben ist:

(i) man unterzieht eine Verbindung (a)

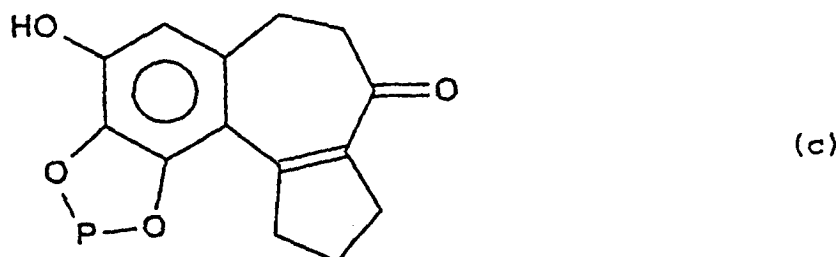


in der sich O-(Alk) in Position meta oder para zur Gruppe Alkylcarboxyl befindet und (Alk) wie vorstehend definiert ist, der Einwirkung eines Mittels zur Halogenierung, um das entsprechende Acylhalogenid zu erhalten, das man

(ii) der Einwirkung eines Reaktanden der Formel (b)

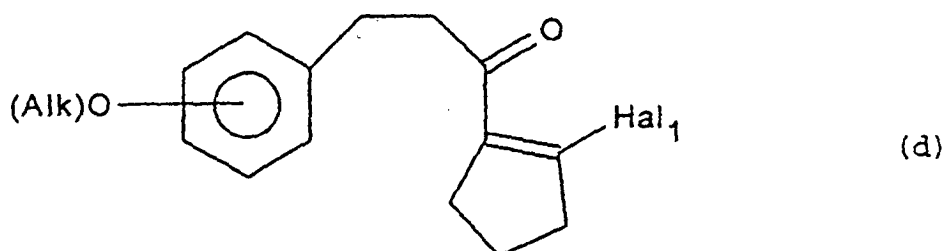


unterwirft, in der R(I) und R(II), gleich oder verschieden, eine Gruppe Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellen oder R(I) und R(II) zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclen mit 5 oder 6 Ringgliedern bedeuten, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom umfaßt, ausgewählt unter O und N, um eine Verbindung der



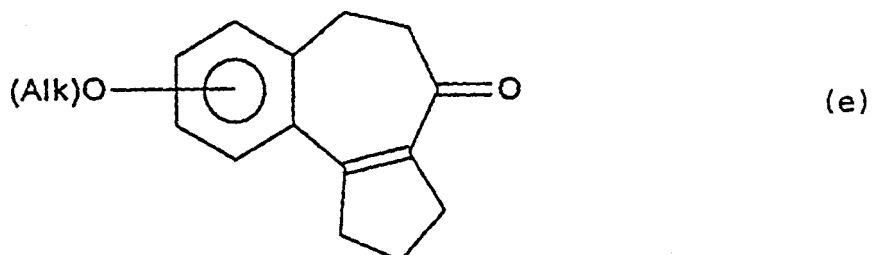
zu erhalten, die man

(iii) der Einwirkung eines Mittels zur Halogenierung unterwirft, um eine Verbindung der Formel (d)



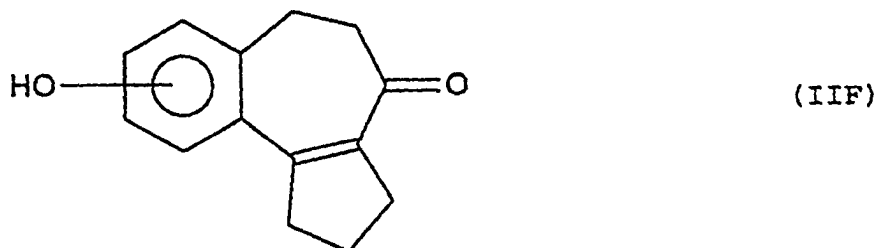
zu erhalten, in der Hal₁ ein Halogenatom ist, die man

(iv) der Einwirkung einer Lewis-Säure unterzieht, um die Verbindung der Formel (e)

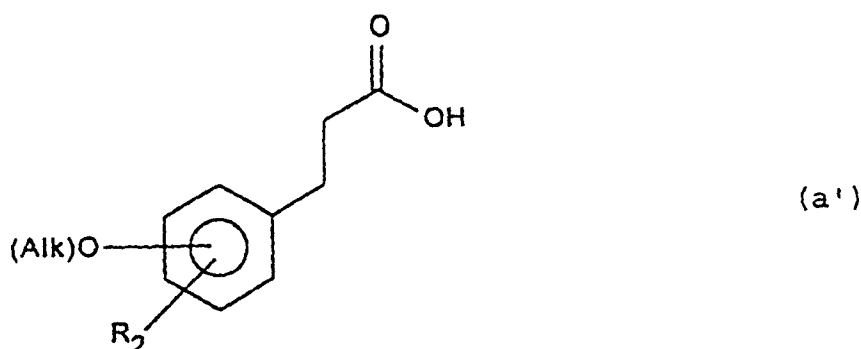


zu erhalten, die man

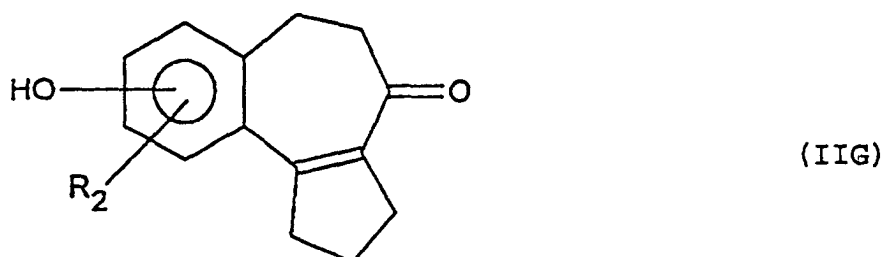
(v) der Einwirkung eines Reaktanden zur Dealkylierung unterwirft, um das Produkt der Formel (IIF) zu erhalten, das dem erwarteten monosubstituierten Produkt der Formel (II) entspricht:



[0078] Die disubstituierten Produkte der Formel (II), in der R_2 O-Me ist, R_3 , R_4 und R_5 Wasserstoffatome darstellen und OH und R_2 sich in Position 8, 9 oder 10 befinden, werden nach der oben beschriebenen Methode hergestellt, ausgehend von der Verbindung der Formel (a')



in der sich O-(Alk) und R_2 in Position meta oder para zur Alkylcarboxyl-Kette befinden und R_2 eine Gruppe O-Me ist, indem man sie nacheinander den Reaktionen (i), (ii), (iii), (iv) und (v) unterzieht, und auf diese Weise die Produkte der Formel (IIG) erhält, die den erwarteten disubstituierten Produkten der Formel (II) entsprechen:



[0079] Das Halogenierungsmittel, das man mit der Verbindung der Formel (a) oder (a') zur Reaktion bringt, ist beispielsweise Thionylchlorid, Oxalylchlorid oder jedes andere dem Fachmann bekannte Mittel zur Herstellung eines Säurehalogenides.

[0080] Der Reaktand der Formel (b) wird ausgehend von Cyclopentanon und einem sekundären Amin hergestellt, beispielsweise Diethylamin, Piperidin, Piperazin oder vorzugsweise Morpholin. Man arbeitet in Anwesenheit eines stark sauren Katalysators, beispielsweise para-Toluolsulfonsäure.

[0081] Die Einwirkung des Enamins der Formel (b) auf das Säurehalogenid wird vorzugsweise in Anwesenheit eines tertiären Amins realisiert, wie Triethylamin oder Pyridin.

[0082] Das Halogenierungsmittel, das man mit der Verbindung der Formel (c) oder ihrem disubstituierten Äquivalent der Formel (c') zur Reaktion bringt, kann beispielsweise Thionylchlorid, Phosgen, Phosphorylchlorid oder vorzugsweise Oxalylchlorid sein.

[0083] Die Lewis-Säure, die für die Cyclisierung der Verbindung der Formel (d) oder ihres disubstituierten Äquivalents der Formel (d') verwendet wird, ist beispielsweise Aluminiumchlorid, Titan-tetrachlorid oder vorzugsweise Eisen(III)-chlorid oder Zinn-tetrachlorid. Die Reaktion wie die vorstehende kann beispielsweise in einem halogenierten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform oder Dichlorethan durchgeführt werden.

[0084] Der Reaktand zur Dealkylierung der Verbindung der Formel (e) oder ihrem disubstituierten Äquivalent der Formel (e') zur Herstellung der entsprechenden Phenole ist vorzugsweise Aluminiumchlorid oder Bortribromid.

[0085] Die Produkte der Formel (II), in der R_5 ein Wasserstoffatom ist und in der es eine Doppelbindung in 1-2 gibt, werden nach dem Fachmann bekannten Methoden hergestellt, und insbesondere nach der in der europäischen Patentanmeldung No. 0729933 beschriebenen Methode, das heißt, durch Dehydratisierung oder

Dealkoxylierung im wasserfreien, sauren Medium.

[0086] Die Produkte der Formel (II), in der die Bindung zwischen dem Ring bei 5 und dem Ring bei 7 gesättigt ist, werden nach klassischen Methoden der Hydrierung der entsprechenden Doppelbindung hergestellt, insbesondere in Anwesenheit von Palladium auf Kohle. Die Reaktion der Hydrierung erfolgt vorzugsweise bei den Verbindungen der Formeln (IIA), (IID), (IIE), (IIF) oder (IIG).

[0087] Die Erfindung hat ebenfalls als Zwischenprodukte die Produkte der Formeln (IIIa), (IIIb), (IIIc) und (IIId) zum Gegenstand.

[0088] Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung ohne sie jedoch einzuschränken.

BEISPIEL 1 :

S-(4-[(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-hydrazono]-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz[e]-azulenyl)-N[(phenylmethoxy)-carbonyl]-DL-homocystein

Stufe A: Dimethyl-carbamothioat von O-9,10-Dimethoxy-1,2,3,4, 5,6-hexahydro-4-oxo-8-benz[e]-azulenyl

Einführung der Bindung O-CS-NMe₂ in Position 8

[0089] Man gibt zu 2,74 g 9,10-Dimethoxy-8-hydroxy-2,3,5,6-tetrahydrobenz[e]-azulen-4(1H)-on, erhalten wie in Herstellung 3 der Patentanmeldung WO 97/34865 angegeben, in 3 ml Dimethylformamid bei 5°C unter inerter Atmosphäre 45 mg Natriumhydrid und danach 144 mg Dimethylthiocarbamoyl-Chlorid in 1 ml Dimethylformamid und erhitzt 16 Stunden lang auf 80°C.

[0090] Nach dem Gießen in eine Lösung von Bicarbonat, Extraktion mit Ethylacetat und Eindampfen unter reduziertem Druck erhält man 400 mg des rohen Produktes, das durch Chromatographie gereinigt wird, indem man mit einer Mischung von Dichlormethan/Aceton (17/3) eluiert. Man erhält auf diese Weise 176 mg des erwarteten reinen Produktes, Schmelzpunkt = 134–135 °C.

[0091] NMR (CDCl₃)

1,88 (m) 2H	CH ₂ in Position 2
2,63 (m) 2H	=C-CH ₂
2,75 (m) 2,86 (sl)	
3,83 (s)	=C-N-Me
3,48 (s)	
3,83 (s)	=C-OCH ₃
3,88 (s)	
6,76 (s)	Ph-H (H in Position 7)

Stufe B: Dimethyl-carbamothioat von S-9,10-Dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-4-oxo-8-benz[e]-azulenyl

Pyrolyse

[0092] Man erhitzt 635 mg des in der vorstehenden Stufe erhaltenen Produktes 5 Minuten lang auf 260°C. Man erhält auf diese Weise 475 mg des erwarteten Produktes, Schmelzpunkt = 136–137°C.

[0093] NMR (CHCl₃)

1,88 (m) 2H	CH ₂ in Position 2
4,66 (m) 2,76 (m)	=C-CH ₂
4,85 (m) 3,10 (m)	
3,04 (sl) 3,14 (sl)	CONMe ₂
3,82 (s) 3,86 (s)	=C-OCH ₃
7,16 (s)	Ph-H (H in Position 7)

Stufe C: 9,10-Dimethoxy-8-thiol-2,3,5,6-tetrahydro-benz[e]azulen-4-(1H)-on

Hydrolyse: Herstellung des Thiols

[0094] Man erhitzt 474 mg des in der vorstehenden Stufe erhaltenen Produktes, 12 ml Methanol und 1 ml 2 N Natriumhydroxid 7 Stunden und 30 Minuten lang unter Rückfluß, setzt wiederum 0,5 ml 2 N Natriumhydroxid hinzu und erhitzt nochmals 30 Minuten lang unter Rückfluß. Nach dem Zurückführen des pH-Wertes auf 4,5 mit 2 N Chlorwasserstoffsäure extrahiert man, wäscht und dampft unter reduziertem Druck ein, bis man 500 mg des erwarteten rohen Produktes erhält.

Stufe D: S-[9,10-Dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-4-oxo-8-benz[e]-azulenyl]-N-[(phenylmethoxy)-carbonyl]-DL-homocysteinethylester

Alkylierung

[0095] Man mischt unter inerter Atmosphäre 500 mg des in der vorstehenden Stufe erhaltenen Produktes, 4 ml Dimethylformamid, 400 mg Kaliumcarbonat, 20 mg 4-Dimethylaminopyridin und 520 mg 4-Brom-2-[[[(phenylmethoxy)-carbonyl]-amino]-buttersäure-ethylester und rührt über Nacht bei Umgebungstemperatur. Anschließend gießt man in Wasser, extrahiert mit Ethylacetat, wäscht und dampft unter reduziertem Druck ein, bis man 800 mg des rohen Produktes erhält, das durch Chromatographie gereinigt wird, indem man mit einer Mischung von Dichlormethan/Aceton (18/2) eluiert. Man erhält auf diese Weise 564 mg des erwarteten reinen Produktes.

[0096] NMR (CDCl₃)

1,27 (t)	4,22 (q)	CO ₂ Et
1,87 (m)		CH ₂ in Position 2
2,04 (m)	2,25 (m)	S-CH ₂ -CH ₂ der Kette
2,63 (m)	2H	
2,75 (m)	2H	
2,81 (m)	2H	S-CH ₂ -CH ₂ der Kette
2,96 (m)	2H	
3,04 (m)	2H	
3,80 (s)	3,83 (s)	=C-OCH ₃
4,51 (m)		CH ₂ -CH-NH-C(O)-
5,46 (dl)		CH ₂ -CH-NH-C(O)-
5,12 (s)		CO ₂ -CH ₂ -Ph
6,81 (s)		Ph-H, H in Position 7
7,35		5H aromatisch

Stufe E:

S-{4-[(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-hydrazono]-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz[e]-azulenyl}-N-[(phenylmethoxy)-carbonyl]-DL-homocystein-ethylester

Einführung der Gruppe G

[0097] Zu 240 mg des in der vorstehenden Stufe erhaltenen Produktes gibt man 2,5 mg Isopropanol, 9 mg para-Toluolsulfonsäure-Monohydrat, 40 mg 2-Hydrazino-2-imidazolin-Hydrobromid und rührt 30 Minuten lang unter Rückfluß. Anschließend dampft man unter reduziertem Druck ein, bis man 400 mg des rohen Produktes erhält, das durch Chromatographie gereinigt wird, indem man mit einer Mischung von Dichlorethan/Metha-

nol/Ammoniumhydroxid (95/5/0,5) eluiert. Man erhält auf diese Weise 266 mg (rf $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_2\text{OH} = 0,25$).

NMR (CDCl_3)

1,26 (t) 4,20 (q)	CO_2Et
1,88 (m)	CH_2 in Position 2
4,03 (m) 2,20 (m)	$\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$
2,70 bis 3,10 (m) 10H	$\text{S}-\text{CH}_2$ und $=\text{C}-\text{CH}_2$
3,59 (s) 4H	$\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$
3,74 (s) 3,82 (s)	$\text{CH}_3\text{O}-\text{C}=\text{}$
4,49 (m, dd nach Austausch)	$\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}-$
5,47 (dl mobil)	$\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}-$
5,12 (s)	$\text{CO}_2-\text{CH}_2-\text{Ph}$
6,76 (s)	$\text{Ph}-\text{H}$, H in Position 7
7,35 (m)	5H aromatisch

Stufe F:

S-{4-[(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-hydrazono]-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz[e]-azulenyl}-N-[(phenylmethoxy)-carbonyl]-DL-homocystein

[0098] Zu 155 mg des in der vorstehenden Stufe erhaltenen Produktes in 3 ml Methanol gibt man 0,5 ml 2 N Natriumhydroxid und rührt 1 Stunde und 30 Minuten lang bei Umgebungstemperatur. Nach dem Einstellen des pH-Wertes auf 5–6, indem man 0,5 bis 0,6 ml 2 N Chlorwasserstoffsäure zusetzt, dampft man unter reduziertem Druck ein und reinigt das rohe Produkt durch Chromatographie, indem man mit einer Mischung von Dichlormethan/Methanol/Ammoniumhydroxid (85/15/1,5) Man erhält auf diese Weise 172 mg des erwarteten reinen Produktes.

NMR (CDCl_3)

1,75 bis 2,10 (m) 4H	CH_2 in Position 7, $\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$
2,60 bis 3,10 (m) 10H	$\text{S}-\text{CH}_2$ und $\text{CH}_2-\text{C}=\text{}$
3,57 (sl) 4H	$\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$
3,69 (s) 6H	$\text{CH}_3\text{O}-\text{C}=\text{}$
4,00 (m)	$\text{CH}-\text{NHCO}$
~ 7,18 (m)	$\text{CH}-\text{NHCO}$
5,02 (AB)	$\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CO}_2$
6,89 (s)	$\text{Ph}-\text{H}$, H in Position 7
7,13 bis 7,40 (m)	5H aromatisch

BEISPIEL 2:

4-[[4-[(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-hydrazono]-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-Benz[e]-azulenyl]-sulfinyl]-2-[[phenylmethoxy)-carbonyl]-amino]-butansäure

Stufe A:

4-[9,10-Dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-4-oxo-8-benz[e]-azulenyl]-sulfinyl]-2-[[phenylmethoxy)-carbonyl]-amino]-butansäure-ethylester

Oxidation

[0099] Man vermischt unter inerter Atmosphäre 1 g Siliciumdioxid (0,06-0,04 mm) und 0,5 ml Wasser, rührt 20 Minuten lang bis zur Absorption des Wassers und setzt anschließend 2 ml Dichlormethan, 171 mg Magnesium-monoperoxophthalat, 280 mg des in Stufe D von Beispiel 1 erhaltenen Produktes und noch 3,6 ml Dichlormethan hinzu. Nach 3 Stunden Rühren bei Umgebungstemperatur zentrifugiert man das Siliciumdioxid ab, wäscht, trocknet und dampft unter reduziertem Druck ein. Man erhält auf diese Weise 170 mg des erwarteten Produktes.

IR (CHCl₃)

=C-NH	3426 cm ⁻¹
C=O	1722, 1651 cm ⁻¹
C=C +	1597, 1577, 1554, 1508 cm ⁻¹

Aromaten +

Amid II

Absorption Region S=O

Stufe B:

4-[[4-[(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-hydrazono]-[9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz[e]-azulenyl]-sulfinyl]-2-[[phenylmethoxy)-carbonyl]-amino]-butansäure

Einführung von G und anschließende Verseifung

[0100] Man verfährt wie in den Stufen E und danach F von Beispiel 1, jedoch ausgehend von 160 mg des in der vorstehenden Stufe erhaltenen Produktes. Man erhält auf diese Weise 152 mg des erwarteten reinen Produktes.

NMR (CDCl₃)

1,65 bis 2,30 (m)	CH ₂ in Position 2, S-CH ₂ -CH ₂
2,60 bis 3,20 (m) 11 H	CH ₂ -C=
3,57 (sl) 3,60 4H	N-CH ₂ -CH ₂ -N
3,70 (s) 3,76 (s)	CH ₃ O-C=
3,78 (s) 6H	
3,7 bis 4,1	CH ₂ -CH-NHCO
4,95 bis 5,20 (m)	CO ₂ -CH ₂ Ph
7,10 bis 7,40 (m) 8H	Ph-H, H in Position 7, H aromatisch
7,7 breit	H mobil.

BEISPIEL 3:

4-[[4-[(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-hydrazono]-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz[e]-azulenyl]-sulfonyl]-2-[[[(phenylmethoxy)-carbonyl]-amino]-butansäure

Stufe A: 4-[(9,10-Dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-4-oxo-8-benz[e]-azulenyl)-sulfonyl]-2-[[[(phenylmethoxy)-carbonyl]-amino]-butansäure-ethylester

[0101] Man verfährt wie in Beispiel 2 Stufe A, jedoch ausgehend von 1,10 mg des in der Stufe D von Beispiel 1 erhaltenen Produktes und unter Verwendung von 370 mg (1,2 ml) Oxidationsmittel. Man erhält auf diese Weise 80 mg des erwarteten reinen Produktes.

IR (CHCl₃)

NH	3424 cm ⁻¹
C=O	1723 cm ⁻¹ , 1655 cm ⁻¹ konjugiertes Keton
Aromaten +	1600, 1578, 1508 cm ⁻¹
Amid II	
SO ₂	1307, 1142 cm ⁻¹

Stufe B:

4-[[4-[(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-hydrazono]-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz[e]-azulenyl]-sulfonyl]-2-[[[(phenylmethoxy)-carbonyl]-amino]-butansäure

[0102] Man verfährt wie in Stufe B von Beispiel 2 (Einführung von G und anschließende Verseifung), ausgehend von 74 mg des in der vorstehenden Stufe erhaltenen Sulfons. Man erhält auf diese Weise 76 mg des erwarteten reinen Produktes.

NMR (CDCl₃)

1,80 bis 2,15 (m breit) 4H	CH ₂ in Position 2, S-CH ₂ -CH ₂
2,84 (m breit)	CH ₂ -C=
3,30 bis 3,55 (m)	CH ₂ X
3,60 (sl) 4H	N-CH ₂ -CH ₂ -N
3,70 (s) 3,84 (s)	CH ₃ O-C=
3,92 (m)	CH ₂ -CH-NHCO
7,15 (m breit mobil)	CH ₂ -CH-NHCO
4,99 (AB)	CO ₂ -CH ₂ Ph
7,34 (m)	Phenyl
7,55 (s)	Ph-H, H in Position 7,
7,90 (Schulter)	H mobil.

BEISPIEL 4 : S-{4-[(2-Imidazolidinyliden)-hydrazono]-1,2,3,4, 5,6-hexahydro-8-benz[e]-azulenyl}-N-[(phenylmethoxy)-carbonyl]-DL-homocystein

Stufe A: Dimethyl-carbamothioat von O-(1,2,3,4,5,6-Hexahydro-4-oxo-8-benz[e]-azulenyl)

[0103] Zu 450 mg Natriumhydrid gibt man tropfenweise 2,14 g 8-Hydroxy-2,3,5,6-tetrahydro-benz[e]-azulenat(1)-on, erhalten wie in Herstellung 7 der Patentanmeldung WO 97/34865 angegeben, in Lösung von 15 ml Dimethylformamid. Am Ende der Entwicklung von Wasserstoff kühlt man die Mischung auf 0°C/+5°C ab, setzt 1,65 g Dimethylthiocarbamoyl-Chlorid hinzu, erhitzt anschließend 3 Stunden lang auf 50 °C ± 5 °C und rührt

16 Stunden lang bei Umgebungstemperatur. Danach gießt man 200 ml einer Lösung von Natriumhydrogencarbonat zur Hälfte, extrahiert mit Ethylacetat, wäscht mit Salzwasser, trocknet, entfernt die Lösungsmittel unter reduziertem Druck, chromatographiert den Rückstand über Kieselerde (Eluent $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (95/5) und gewinnt 2,45 g des erwarteten Produktes, Schmelzpunkt = 116–118 °C.

IR (CHCl_3)

C=O	1640 cm^{-1}
Konjugiertes System)	1604, 1594, 1570, 1537, 1496 cm^{-1}
+ Aromaten)	

Stufe B: Dimethyl-carbamothioat von S-(1,2,3,4,5,6-hexahydro-4-oxo-8-benz[e]-azulenyl)

Thermische Umlagerung

[0104] Man erhitzt 2,4 g des in der vorstehenden Stufe erhaltenen Produktes unter Rühren 6 Minuten lang auf 260°C. Dann kühlt man ab, setzt Dichlormethan hinzu, chromatographiert über Kieselerde (Eluent $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 95/5) und erhält auf diese Weise 1,97 g des erwarteten Produktes.

IR (CHCl_3)

C=O	1654 cm^{-1}
Aromaten	1597, 1588, 1550, 1485 cm^{-1}

Stufe C: 8-Mercapto-2,3,5,6-tetrahydro-4-(1H)-benz[e]-azulenon

[0105] Man trägt 100 mg des in der vorstehenden Stufe erhaltenen Produktes in 1 ml Ethylenglycol ein, setzt 0,1 ml einer Lösung hinzu, die 870 mg Kaliumhydroxid in 1 ml Wasser umfaßt, erhitzt 30 Minuten lang unter Rückfluß, läßt auf Umgebungstemperatur zurückkehren, gibt 2 N Chlorwasserstoffsäure bis zum Erreichen eines pH-Wertes von 3–4 hinzu, extrahiert mit Dichlormethan, wäscht mit Salzwasser, trocknet, entfernt die Lösungsmittel unter reduziertem Druck und erhält nach Chromatographie über Kieselerde (Eluent $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 97/3) 56 mg des erwarteten Produktes.

IR (CHCl_3)

C=O	1639 cm^{-1}
C=C + Aromaten	1595, 1549, 1489 cm^{-1}

Stufe D: S-(1,2,3,4,5,6-Hexahydro-4-oxo-8-benz[e]-azulenyl)-N-[(phenylmethoxy)-carbonyl]-DL-homocystein-ethylester

[0106] Zu 738 mg des in der Stufe C erhaltenen Produktes in 10 ml Dimethylformamid gibt man 1,28 g Kaliumcarbonat, 64 mg 4-Dimethylaminopyridin und 1,67 g 4-Brom-2-[(phenylmethoxy)-carbonyl]amino-buttersäure-ethylester, hergestellt in analoger Weise wie der Methyl ester, beschrieben in der Herstellung 8 der Internationalen Patentanmeldung WO 97/34865.

[0107] Man und rührt 40 Minuten lang, gießt die Reaktionsmischung in 60 ml Wasser, extrahiert mit Ether, wäscht mit Salzwasser, verdampft das Lösungsmittel unter reduziertem Druck, chromatographiert den Rückstand über Kieselerde (Eluent $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton}$ 98/2) und erhält auf diese Weise 1,46 g des erwarteten Produktes.

IR (CHCl_3)

NH	3434 cm^{-1}
C=O	1722 (max. Komplex) 1639 cm^{-1}
Aromaten)	1592, 1545, 1507 cm^{-1}
+ Amid II)	

Stufe E:

S-{4-[(2-Imidazolidinyliden)-hydrazono]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-Benz[e]-azulenyl}-N-[(phenylmethoxy)-carbonyl]-DL-homocystein-ethylester-Hydrobromid

[0108] Man erhitzt 260 mg des in der Stufe D erhaltenen Produktes in 2,5 mg Isopropanol und in Anwesenheit von 11 mg para-Toluol- sulfonsäure und 115 mg 2-Hydrazino-2-imidazolin-Hydrobromid 13 Stunden lang unter Rückfluß. Anschließend läßt man auf Umgebungstemperatur zurückkehren, löst den unlöslichen Anteil unter Rückfluß in Methanol, kühlt ab, zentrifugiert die Kristalle und gewinnt 299 mg des erwarteten Produktes, Schmelzpunkt = 226–227°C.

Stufe F: S-{4-[(2-Imidazolidinyliden)-hydrazono]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz[e]-azulenyl}-N-[(phenylmethoxy)-carbonyl]-DL-homocystein

[0109] Man rührt 250 mg des in der Stufe E erhaltenen Produktes in 20 ml Methanol und in Anwesenheit von 1 ml 2 N Natriumhydroxid 45 Minuten lang unter Rückfluß. Anschließend läßt man auf Umgebungstemperatur zurückkehren, säuert mit 2 N Chlorwasserstoffsäure auf einen pH-Wert von 5–6 an, verdampft die Lösungsmittel unter reduziertem Druck, nimmt den Rückstand in einer Mischung von Dichlormethan/Methanol (50/50) auf, verdampft von neuem die Lösungsmittel, chromatographiert den Rückstand über Kieselerde (Eluent $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 80/20/4) und gewinnt 181 mg des erwarteten Produktes, Schmelzpunkt = 160°C. NMR (DMSO)

1,83 (m) (2H)	CH_2 in 9
1,94 (m) (2H)	CH_2 Kette
2,71 (sl) (4H))	die $=\text{C}-\text{CH}_2$
2,87 (sl) (4H))	und $\Phi-\text{S}-\text{CH}_2$
3,00 (m) (2H))	
3,55 (sl) (4H)	die $=\text{N}-\text{CH}_2$
3,99 (q) (1H)	$=\text{C}-\text{CH}-\text{N}-\text{C}=\text{C}$
5,02 (sl) (2H)	$\text{COO}-\text{CH}_2-\Phi$
$\cong$ 7,13 bis 7,38 (m) (8H)	$\Phi-\text{C}$ und H aromatisch

BEISPIEL 5: 4-{[4-[(2-Imidazolidinyliden)-hydrazono]-1,2,3,4, 5,6-hexahydro-8-benz[e]-azulenyl]-sulfonyl}-2-{[(phenylmethoxy)carbonyl]-amino}-butansäure-Hydrochlorid

Stufe A: 4-[(1,2,3,4,5,6-Hexahydro-4-oxo-8-benz[e]-azulenyl)-sulfonyl]-2-{[(phenylmethoxy)-carbonyl]-amino}-butansäureethylester

[0110] Man gibt tropfenweise 2,5 ml Wasser zu 5 g Siliciumdioxid, hält das Ganze 20 Minuten lang unter Rühren, setzt 1,05 g Magnesiummonoperoxyphthalat und 25 ml Dichlormethan hinzu, rührt 20 Minuten lang, gibt 0,31 g der in Stufe D von Beispiel 4 erhaltenen Verbindung in 5 ml Dichlormethan zu, rührt 1 Stunde lang, filtriert und spült mit Dichlormethan, wäscht die Reaktionsmischung mit einer Lösung von Natrium-metabisulfit und danach mit Natriumchlorid, trocknet, verdampft die Lösungsmittel, chromatographiert den Rückstand über Kieselerde (Eluent $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton}$ 95/5) und erhält 302 mg des erwarteten Produktes.

IR (CHCl_3)

NH	3423 cm^{-1}
C=O	1722 - 1650 cm^{-1}
Aromaten)	1601, 1589, 1507 cm^{-1}
+ Amid II)	
SO_2	1304, 1149 cm^{-1}

Stufe B:

4-{{4-[(2-Imidazolidinyliden)-hydrazono]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-Benz[e]-azulenyl]-sulfonyl}-2-[[phenylmethoxy)-carbonyl]-amino}-butansäure-ethylester-Hydrobromid

[0111] Man verfährt wie in Stufe E von Beispiel 4, unter Verwendung von 290 mg des in Stufe A erhaltenen Produktes als Ausgangsprodukt, 3 ml Isopropanol, 110 mg 2-Hydrazin-2-imidazolin-Hydrobromid und 10 mg para-Toluolsulfonsäure. Anschließend chromatographiert man das erhaltene Produkt über Kieselerde (Eluent $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,5) und erhält 194 mg des erwarteten Produktes, Schmelzpunkt = 209–210°C. NMR (DMSO)

1,14 (t))	COOEt
4,08 (q))	
$\cong$ 1,90 (m)	CH_2 in 9
$\cong$ 2,05 (ml)	CH_2 zentral
2,73 (l) (2H))	die $=\text{C}-\text{CH}_2$
2,90 bis 3,00 (6H))	
3,72 (sl)	die $=\text{N}-\text{CH}_2$
4,17 (m) (1H)	$=\text{C}-\text{CH}-\text{N}-\text{C}=\text{C}$
5,00 [AB]	$\text{COO}-\text{CH}_2-\Phi$
$\cong$ 7,34 (l)	$\Phi-\text{C}$
7,60 (d, J=8) (1H))	$=\text{CH}$ aromatisch
7,75 bis 7,85 (3H))	und $=\text{C}-\text{NH}$
11,06 (sl)	H mobil

Stufe C: 4-{{4-[(2-Imidazolidinyliden)-hydrazono]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz[e]-azulenyl]-sulfonyl}-2-[[phenylmethoxy)- carbonyl]-amino}-butansäure-Hydrochlorid

[0112] Man verfährt wie in Stufe F von Beispiel 4, unter Verwendung von 248 mg des oben in Stufe B erhaltenen Produktes als Ausgangsprodukt und 1 ml 2 N Natriumhydroxid in 20 ml Methanol.

[0113] Nach dem Einstellen des pH-Wertes auf 5–6 konzentriert man auf die Hälfte, zentrifugiert, spült mit Wasser und danach mit eiskaltem Methanol und mit Ether, trocknet unter reduziertem Druck bei 40°C und erhält 227 mg rohes Produkt, das man in 3 ml N Chlorwasserstoffsäure aufnimmt, das gebildete Gummi in Methanol löst, das Lösungsmittel unter reduziertem Druck verdampft, mit Wasser spült und trocknet. Man gewinnt auf diese Weise 208 mg des erwarteten Produktes.

NMR (DMSO)

3,70 (s)		N-CH ₂ -CH ₂ -N
7,60 (d, J=8)		H ₁
7,77 (dd, J=2, 8)		H ₂
7,83 (d, J=2)		H ₄
2,78 (m) (2H)	)	C-CH ₂ in 5-6-8 und 10
2,97 (m) (6H)	)	
1,8 bis 2,05		CH ₂ in 9
3,28 (m)	)	SO ₂ CH ₂
1,8 bis 2,05	)	die C-CH ₂ -C
4,09 (m, dd, J=5, 9		CH-N-
nach Austausch)		
7,67 (d, J=8, 5)		NH-C-O mobil O
5,00 (System AB)		OCH ₂ -C=) CBz
~ 7,34 (m)		Φ)
8,25	)	H mobil
21,36	)	

BEISPIEL 6: 4-[[4-[(2-Imidazolidinyliden)-hydrazono]-1,2,3,4, 5,6-hexahydro-8-benz[e]-azulenyl]-sulfinyl]-2-[[[(phenylmethoxy)-carbonyl]-amino]-butansäure

Stufe A: 4-[(1,2,3,4,5,6-Hexahydro-4-oxo-8-benz[e]-azulenyl)-sulfinyl]-2-[[[(phenylmethoxy)-carbonyl]-amino]-butansäureethylester

[0114] Man verfährt wie in Beispiel 5, unter Verwendung von 1,25 g Siliciumdioxid, 0,63 ml Wasser, 210 mg Magnesium-monoperoxyphthalat, 6 l Dichlormethan und 300 mg der in Beispiel 4, Stufe D erhaltenen Verbindung in 3 ml Dichlormethan als Ausgangsprodukt. Man erhält auf diese Weise 217 mg des erwarteten Produktes.

IR (CHCl₃)

NH	3425 cm ⁻¹
C=O	1721 - 1647 cm ⁻¹
C=C	1599, 1588, 1508 cm ⁻¹
+ Aromaten + Amid II	
S->O	1044 cm ⁻¹

Stufe B: 4-{4-[4-[(2-Imidazolidinyliden)-hydrazono]-1,2,3,4, 5,6-hexahydro-8-benz[e]-azulenyl]-sulfinyl]-2-[[[(phenylmethoxy)-carbonyl]-amino]-butansäure-ethylester

[0115] Man verfährt wie in Beispiel 5 Stufe B, unter Verwendung von 210 mg des in der Stufe A erhaltenen Produktes als Ausgangsprodukt, 2,2 ml Isopropanol, 88 mg 2-Hydrazin-2-imidazolin-Hydrobromid und 8 mg para-Toluolsulfonsäure. Nach der Chromatographie über Kieselerde (Eluent CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95/5/0, 5) erhält man 225 mg des erwarteten Produktes.

IR (CHCl₃)

NH	3450 cm ⁻¹ (max)
C=O	1721 cm ⁻¹ (max)
C=N C=C +	1664 (Schulter, f), 1623 (max, F), 1544,
Aromaten + Amid II	1506, 1488 cm ⁻¹
S->O	1044 cm ⁻¹

Stufe C:

4-[[4-[(2-Imidazolidinyliden)-hydrazono]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz[e]-azulenyl]-sulfinyl]-2-[[phenylmethoxy]-carbonyl]-amino}-butansäure

[0116] Man verfährt wie in Stufe F von Beispiel 4, unter Verwendung von 225 mg des in Stufe B erhaltenen Produktes als Ausgangsprodukt, 8 ml Methanol und 1 ml 2 N Natriumhydroxid sowie Erhitzen 8 Stunden lang unter Rückfluß. Man gewinnt auf diese Weise 177 mg des erwarteten Produktes, Schmelzpunkt = 191–192°C. NMR (DMSO)

1,60 bis 2,20 (m) 4H	2 CH ₂ zentral
2,65 bis 3,10 (m) ~11H	die CH ₂ -O
~ 3,57 (s breit) ~4H	N-CH ₂ -CH ₂ -N
3,96 (m)	CO-NH-CH-CH ₂
5,00 (s) 5,01 (s)	CO ₂ CH ₂ Φ
7,15 bis 7,50 (m) ~8H	aromatisch

+ Ethylether

(CH₂SO vermutlich maskiert).

Pharmazeutische Zusammensetzungen

[0117] Man stellt Tabletten her, die der folgen Formulierung entsprechen:

- Produkt von Beispiel 1 ... 50 mg
- Füllstoff (Talk, Stärke, Magnesiumstearat) für 1 Tablette ... zu 120 mg

Pharmakologische Untersuchung der Produkte der Erfindung

1 – Untersuchung über die Verschiebung der Bindung: Vitronectin/Rezeptor Vitronectin (α_vβ₃)

[0118] Vorschrift:

Es werden Platten mit 96 Vertiefungen MaxiSorp über Nacht bei 4°C mit 100 µl humanem Vitronectin [vgl. Yatothgo et al. Cell., Structure and fraction 13 : 281–292 (1988)] zu 2 µg/ml (Verdünnung in Beschichtungspuffer) beschichtet.

[0119] Am folgenden Tag werden die Vertiefungen entleert und die Liganden (Vitronectin) anschließend während 1 Stunde bei Umgebungstemperatur unter leichtem Rühren fixiert (siehe Fixierungspuffer). Dann werden die Vertiefungen sechsmal gewaschen (siehe Waschpuffer), und anschließend gibt man in jede Vertiefung in dieser Reihenfolge:

- 40 µl Inkubationspuffer,
- 10 µl der Verdünnung des zu testenden Produktes (die Produkte werden in einer Mischung 50/50 von DMSO/H₂O verdünnt),
- 50 µl des humanen Rezeptors α_vβ₃ [vgl. Pytela et al., Methods Enzymol (1987) 144 : 475] (Verdünnung im Inkubationspuffer zur Anpassung an die Gruppe des Rezeptors und gemäß dem Liganden).

[0120] Der Ligand, der humane Rezeptor α_vβ₃ und die zu untersuchenden Produkte werden 3 Stunden lang bei Umgebungstemperatur unter leichtem Rühren inkubiert.

[0121] Anschließend werden die Vertiefungen von neuem sechsmal gewaschen und danach 2 Stunden lang bei Umgebungstemperatur unter leichtem Rühren in Anwesenheit von 100 µl Antikörper 4B12–HRP, Antirezeptor-

tor, gekuppelt an eine Peroxidase (der Antikörper 4B12–HRP wird im Inkubationspuffer verdünnt. Die Verdünnung ist gemäß der Rezeptorgruppe anzupassen) inkubiert.

[0122] Danach werden die Vertiefungen sechsmal gewaschen, bevor die Messung der Bindung Ligand-Rezeptor durch Vermittlung eines Bestimmungs-Kits für Peroxidase (TMB Microwell Peroxidase Substrate System Kirkegaard : Ref. cat. 50-76-00) erfolgt.

[0123] Dieses Kit enthält einen Flakon A mit Substrat (3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin zu 0,4 g/l) und einen Flakon B (H_2O_2 zu 0,02% in Puffer Citrat/Citronensäure). Zur frischen Herstellung wird dann ein Volumen von A mit einem Volumen von B vermischt und danach die Reaktionsmischung im Verhältnis von 100 μ l/Vertiefung aufgeteilt. Die enzymatische Reaktion entwickelt sich innerhalb von 12' für Vitronectin/ $\alpha_v\beta_3$, und anschließend wird ihre Fortentwicklung durch Zugabe von 100 μ l 1 M Phosphorsäure gestoppt.

[0124] Die optische Dichte wird bei 450 nm gemessen.

Puffer

- Beschichtungspuffer : Carbonat 0,05 M, NaOH pH 9,6
- Fixierungspuffer : PBS, enthaltend 0,5% BSA (pH 7,4)
- Waschpuffer : PBS, enthaltend 0,05% Tween 20 (pH 7,4)
- Znkubationspuffer:
- 50 mM TRIS pH 7,4
- 0,5% BSA
- 0,05% Tween 20
- 1 mM $MnCl_2$
- 50 μ M $CaCl_2$
- 50 μ M $MgCl_2$
- 100 mM NaCl.

Ausdruck der Ergebnisse

[0125] Man trägt die folgenden Kurven auf: den Prozentsatz der Bindung von humanem Vitronectin in Funktion vom Logarithmus der Konzentration von jedem getesteten Produkt.

[0126] Für jedes getestete Produkt bestimmt man die IC_{50} nach der folgenden Formel:

$$IC_{50} = (BO + Bmin)/2$$

BO = Maximum der Bindung bei Abwesenheit jedes Produktes

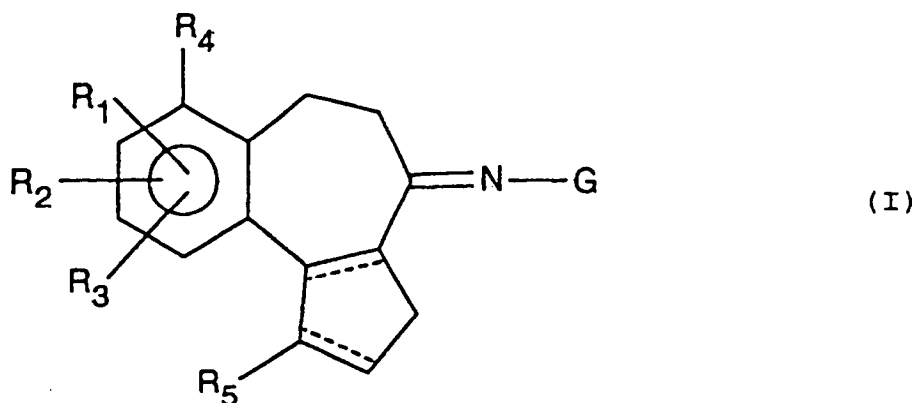
Bmin = Minimum der Bindung in Anwesenheit der höchsten Konzentration an Produkt.

ERGEBNISSE

Beispiele	Test der konkurrierenden Bindung V_n/VR ($\alpha_v\beta_3$), IC_{50} in μ M
Beispiel 1	0,040
Beispiel 4	0,030
Beispiel 5	0,033
Beispiel 6	0,230

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

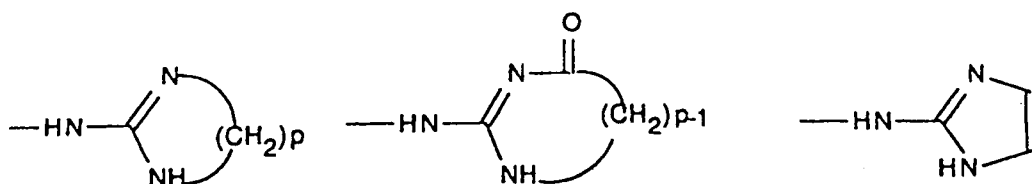


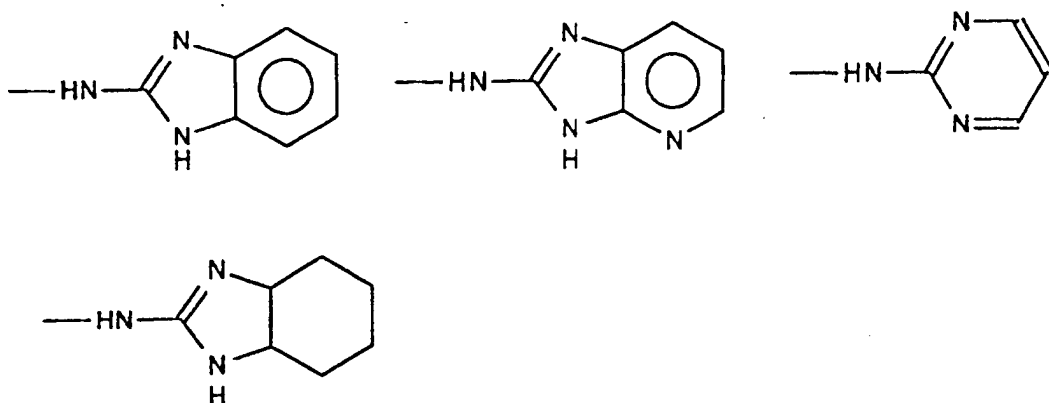
in der R_1 eine Gruppe $-S(O)_x-[A]-[B]-COR_6$ darstellt, in der x gleich 0, 1 oder 2 ist, $-[A]-$ einen linearen oder verzweigten, bivalenten Rest Alkylen, Alkenylen oder Alkinylen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, $[B]$ einen Rest Phenyl, einen Rest $CH(Z)$ oder eine einfache Bindung darstellt, (Z) ein Wasserstoffatom, eine Gruppe $(CH_2)_{0-6}-NRaRb$, $(CH_2)_{0-6}-NH-SO_2-Rc$, $(CH_2)_{0-6}-NH-CO_2-Rc$, $(CH_2)_{0-6}-NH-CO-Rc$, $(CH_2)_{0-6}-NH-SO_2-NH-Rc$, $(CH_2)_{0-6}-NH-CO-NH-Rc$, $(CH_2)_{0-6}-CO_2-Rc$, $(CH_2)_{0-6}-SO_2-Rc$, $(CH_2)_{0-6}-CO-Rc$ oder $(CH_2)_{0-6}-Rc$ bedeutet, worin $(CH_2)_{0-6}$ ein bivalenter Rest Alkylen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine einfache Bindung im Fall von $(CH_2)_0$ ist,

Ra , Rb und Rc ein Wasserstoffatom oder einen Rest $(CH_2)_{0-3}-Ar$ darstellen, worin Ar eine Gruppe Phenyl oder ein Rest $(CH_2)_{0-3}-Alk$ ist, worin Alk einen linearen, verzweigten oder cyclischen Rest Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei die Reste Ar und Alk nicht substituiert oder substituiert sein können durch

- Halogen, - Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen,
 - Oxo, Cyano, Nitro, Formyl, Carboxy und Carboxyalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Carboxamid,
 - Alkoxy mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen,
 - Alkylthio mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen,
 - Amino, Alkylamino mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen,
 - Dialkylamino mit 2 bis 24 Kohlenstoffatomen,
 - Aminoalkyl mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen,
 - Dialkylaminoalkyl mit 3 bis 25 Kohlenstoffatomen,
 - Dialkylaminoalkoxy mit 3 bis 25 Kohlenstoffatomen,
 - Hydroxyl, gegebenenfalls acyliert, mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen,
 - Acyl mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen oder Benzoyl, gegebenenfalls substituiert durch ein Atom von Chlor, Iod oder Fluor,
 - Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyridinyl oder Benzyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Aminoalkyl oder Dialkylamino wie oben angegeben, oder auch
- Ra und Rb zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus darstellen, ausgewählt unter Morpholin, Piperidin, Piperazin, Pyrrolidin, Pyrimidin, Pyridin oder Pyrazin,
- R_6 eine Gruppe $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-O-(CH_2)_2-OH$, $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$, $-O-(CH_2)_2-NH_2$, $-O-(CH_2)_2-N-(CH_3)_2$, $-NH_2$ oder $-O-(CH_2)-phenyl$ bedeutet,
 - R_2 und R_3 , gleich oder verschieden, ein Wasserstoffatom, einen Rest Hydroxyl oder einen Rest $O-Me$ darstellen,
 - R_4 ein Wasserstoffatom ist,
 - R_5 ein Wasserstoffatom ist,
 - G darstellt:

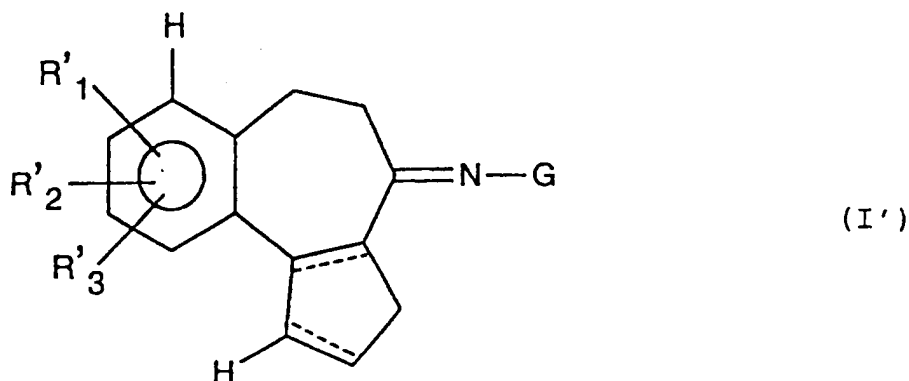
entweder einen Rest der Formel G1





worin p eine ganze Zahl von 2, 3 oder 4 ist,
 oder einen Rest NRaRb (Rest G2), worin Ra und Rb wie oben definiert sind,
 oder einen Rest $-\text{NH}-\text{C}(=\text{X})-\text{NHRc}$ (Rest G4), worin X ein Schwefelatom oder Sauerstoffatom oder NH bedeutet und Rc wie vorstehend definiert ist,
 oder einen Rest $-\text{NH}-\text{SO}_2\text{Rc}$ (Rest G5), worin Rc wie vorstehend definiert ist,
 wobei die punktierten Linien eine eventuelle zweite Bindung darstellen, sowie die Additionssalze mit Säuren oder Basen, und wobei sich R_1 , R_2 und R_3 in Position 8, 9 oder 10 der Tricyclus befinden können.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wie in Anspruch 1 definiert, die der allgemeinen Formel (I')



entsprechen, in der R'_1 eine Gruppe $-\text{S}(\text{O})_x-[\text{A}']-[\text{B}']-\text{COR}'_6$ darstellt, in der x gleich 0, 1 oder 2 ist, $-\text{[A]'}$ einen bivalenten Rest Alkylen, Alkenylen oder Alkinylen mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, $[\text{B}']$ einen Rest $\text{CH}(\text{Z}')$ oder eine einfache Bindung darstellt, (Z') ein Wasserstoffatom, eine Gruppe $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{NRaRb}$, $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{Rc}$, $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{NH}-\text{CO}_2-\text{Rc}$, $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{NH}-\text{CO}-\text{Rc}$, $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{Rc}$, $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{Rc}$, $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{CO}_2-\text{Rc}$, $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{SO}_2-\text{Rc}$, $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{CO}-\text{Rc}$ oder $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{Rc}$ bedeutet, Ra , Rb und Rc wie in Anspruch 1 definiert sind, R'_6 eine Gruppe $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}_2$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{N}-(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}_2$ oder $-\text{O}-(\text{CH}_2)-\text{phenyl}$ bedeutet, R'_2 und R'_3 ein Wasserstoffatom oder einen Rest Methoxy darstellen und G wie in Anspruch 1 definiert ist, wobei die punktierten Linien eine eventuelle zweite Bindung darstellen, sowie die Additionssalze mit Säuren oder Basen.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wie in Anspruch 1 oder 2 definiert, worin R_6 eine Gruppe $-\text{OH}$ oder $-\text{OCH}_3$ darstellt, sowie die Additionssalze mit Säuren oder Basen.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wie in Anspruch 1 definiert, worin R_1 eine Gruppe $-\text{S}(\text{O})_x-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{Z}')-\text{COOH}$ darstellt, in der x gleich 0, 1 oder 2 ist und Z' wie in Anspruch 2 definiert ist, sowie die Additionssalze mit Säuren oder Basen.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wie in Anspruch 4 definiert, worin (Z') die Gruppe $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{NH}-\text{CO}_2-\text{Rc}$ oder $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{NH}-\text{Rb}$ bedeutet und Rb und Rc wie in Anspruch 1 definiert sind, sowie die Additionssalze mit Säuren oder Basen.

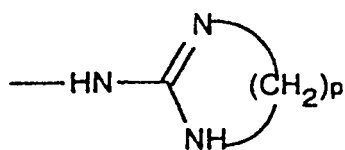
6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wie in Anspruch 5 definiert, worin (Z') NHCO_2Rc oder NHRb ist, sowie die Additionssalze mit Säuren oder Basen.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wie in Anspruch 6 definiert, worin Rb und Rc Gruppen $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-Ar}$ oder $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-Alk}$ sind und Ar und Alk wie in Anspruch 1 definiert sind, sowie die Additionssalze mit Säuren oder Basen.

8. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 7 definiert, worin G eine Gruppe G4 der allgemeinen Formel -NH-C(=NH)-NHRc darstellt und Rc wie in Anspruch 1 definiert ist, sowie die Additionssalze mit Säuren oder Basen.

9. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wie in Anspruch 8 definiert, worin Rc ein Wasserstoffatom ist, sowie die Additionssalze mit Säuren oder Basen.

10. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wie in Anspruch 1 definiert, worin G die Gruppe



bedeutet und p eine ganze Zahl von 2, 3 oder 4 ist, sowie die Additionssalze mit Säuren oder Basen.

11. Verbindungen der Formel (I) wie in Anspruch 1 definiert, mit den folgenden Namen:

– S-{4-[(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-hydrazono]-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz[e]-azulenyl}-N-[(phenylmethoxy)-carbonyl]-DL-homocystein

– 4-[[4-[(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-hydrazono]-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz[e]-azulenyl]-sulfanyl]-2-[[[(phenylmethoxy)-carbonyl]-amino]-butansäure

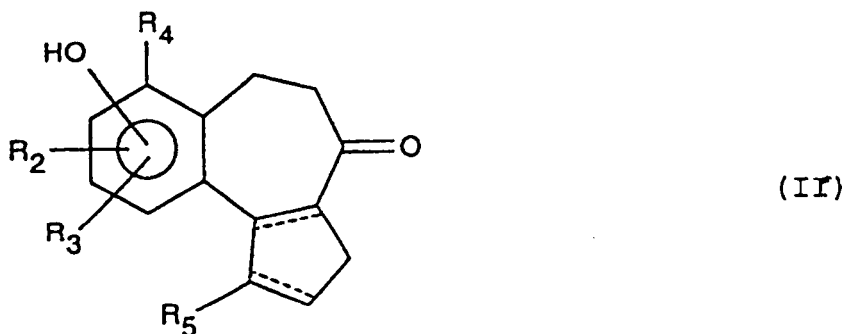
– 4-[[4-[(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-hydrazono]-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz[e]-azulenyl]-sulfonyl]-2-[[[(phenylmethoxy)-carbonyl]-amino]-butansäure.

12. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) wie in Anspruch 1 definiert, umfassend die folgenden Stufen:

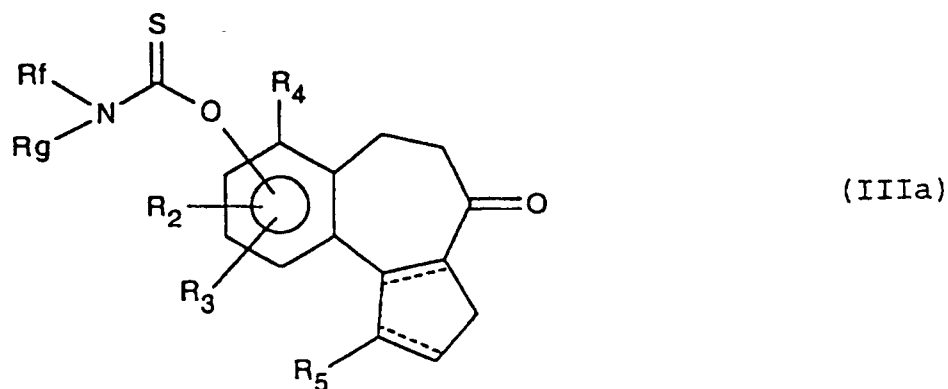
a) Einwirkung einer Verbindung der Formel (F1)



in der Hal ein Atom von Chlor oder Brom darstellt und Rf und Rg einen Rest Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, in Anwesenheit einer Base auf eine Verbindung der Formel (II)

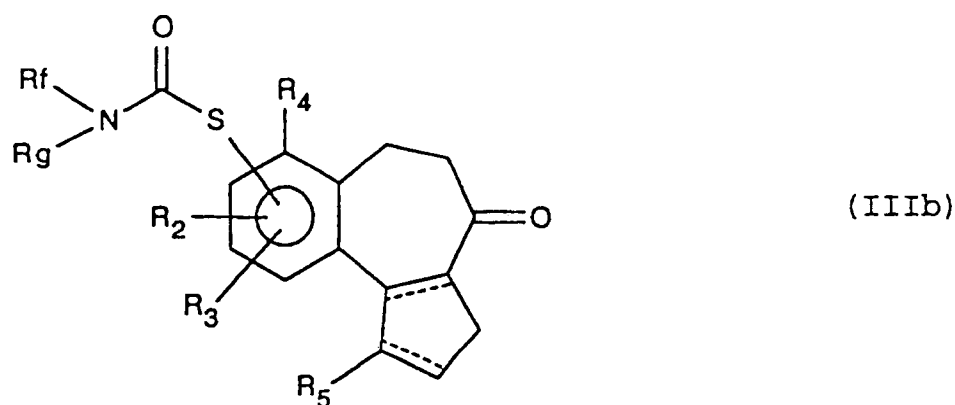


in der R_2 , R_3 , R_4 und R_5 so sind wie in Anspruch 1 beschrieben, mit Ausnahme des Wertes Hydroxyl, um die Verbindung der Formel (IIIa)



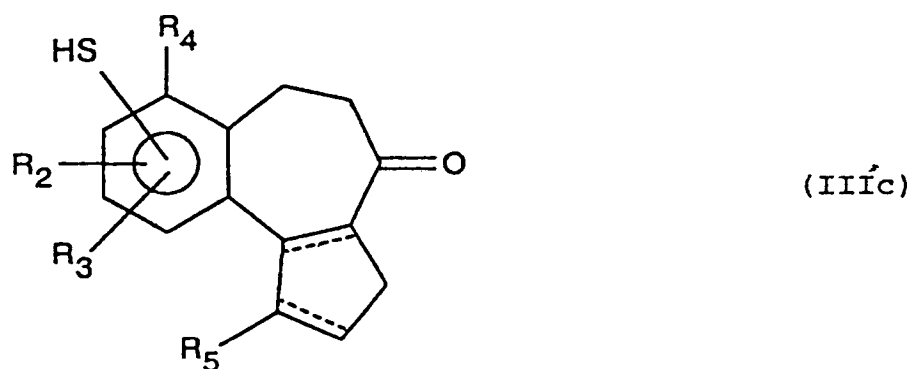
zu erhalten,

b) Pyrolyse der Verbindung der Formel (IIIa) um die Verbindung der Formel (IIIb)



zu erhalten,

c) Hydrolyse der Verbindung der Formel (IIIb) im basischen Medium und anschließende Neutralisation, um das Thiol der Formel (IIIc)

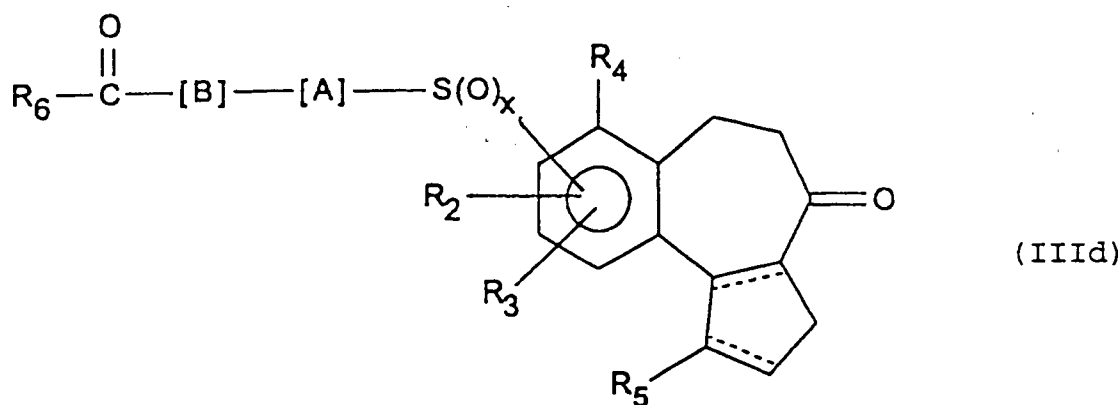


zu erhalten,

d) Einwirkung einer Verbindung der Formel (F2)



in der Hal, [A], [B] und R₆ wie in Anspruch 1 definiert sind und [B] ebenfalls die Gruppe -CH-NHP darstellen kann, worin P eine Schutzgruppe für die Aminfunktion ist, auf die Verbindung der Formel (IIIc), um eine Verbindung der Formel (IIId)



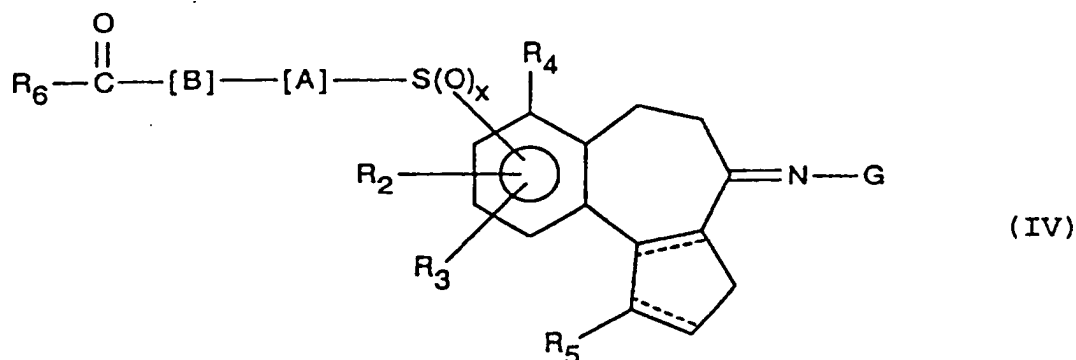
zu erhalten, in der x gleich 0 ist,

e) Einwirkung einer Verbindung der Formel (F3)

H₂N-G

(F3)

in der G wie in Anspruch 1 definiert ist, auf die Verbindung der Formel (IIIId), um eine Verbindung der Formel (IV)

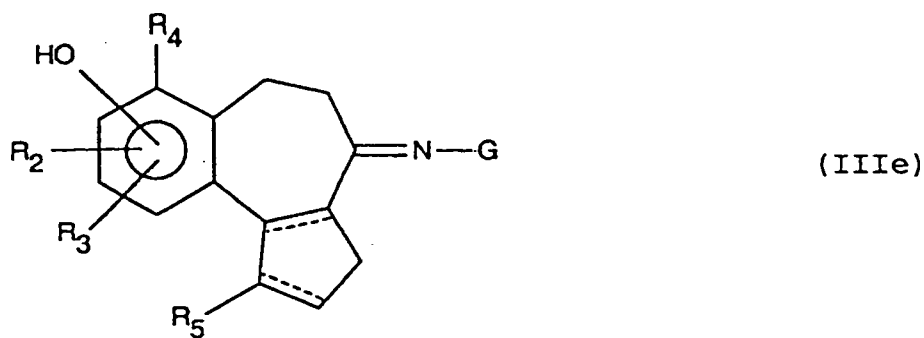


zu erhalten, die den Verbindungen der Formel (I) entspricht mit x = 0,

f) und man die Verbindung der Formel (IV) gegebenenfalls in irgendeiner Reihenfolge unterzieht:

- der Einwirkung eines Oxidationsmittels für den Schwefel, um die Verbindungen der Formel (IV) mit x = 1 oder 2 zu erhalten,
- der Einwirkung einer Base oder einer Säure, um den Ester -COR₆ zu spalten und die entsprechende Säure zu erhalten,
- der Einwirkung eines Mittels zur Dealkylierung, - der Einwirkung eines Mittels zur Abspaltung der Schutzgruppe von der Funktion NH-P in beta von CO-R₆, wenn [B] die Gruppe CH-NHP darstellt,
- der Bildung der Gruppe NH-SO₂R_c, NH-CO₂R_c, NHCOR_c, NH-SO₂-NH-R_c, NH-CONH-R_c, ausgehend von dem entsprechenden Amin in beta von COR₆,
- der Einwirkung einer Säure oder einer Base, um die entsprechenden Salze zu erhalten, oder der Einwirkung eines Mittels zur Veresterung, um die entsprechenden Ester zu erhalten.

13. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) wie in Anspruch 1 definiert, dadurch gekennzeichnet, daß man zuerst eine Verbindung der Formel (II), wie in Anspruch 12 definiert, der Einwirkung einer Verbindung der Formel (F3), wie in Anspruch 12 definiert, unterzieht, um eine Verbindung der Formel (II-le)



zu erhalten, die man anschließend den Reaktionen unterwirft, wie sie in den Stufen a), b), c), d) und gegebenenfalls f) beschrieben und in Anspruch 12 definiert sind.

14. Als Arzneimittel die Verbindungen der Formel (I) wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 10 definiert, sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Additionssalze.

15. Als Arzneimittel die Verbindungen der Formel (I) wie in Anspruch 11 definiert.

16. Pharmazeutische Zusammensetzungen, umfassend als Wirkstoff mindestens eines der in Anspruch 14 oder 15 definierten Arzneimittel.

17. Als Zwischenprodukte die Verbindungen der allgemeinen Formeln (IIIa), (IIIb), (IIIc) und (IIId) wie in Anspruch 12 definiert.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen