



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2007 035 334 A1** 2009.01.29

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2007 035 334.2**

(22) Anmeldetag: **27.07.2007**

(43) Offenlegungstag: **29.01.2009**

(51) Int Cl.⁸: **C07F 9/572** (2006.01)

C07F 9/6541 (2006.01)

C07F 9/653 (2006.01)

C07F 9/6503 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

(71) Anmelder:

**Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,
55218 Ingelheim, DE**

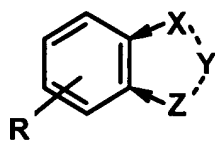
(72) Erfinder:

**Wagner, Holger, Dr., 88400 Biberach, DE;
Langkopf, Elke, Dr., 88447 Warthausen, DE;
Eckhardt, Matthias, Dr., 88400 Biberach, DE;
Streicher, Rüdiger, Dr., 88400 Biberach, DE;
Schoelch, Corinna, Dr., 88441 Mittelbiberach, DE;
Schuler-Metz, Annette, Dr., 89081 Ulm, DE;
Pautsch, Alexander, Dr., 89075 Ulm, DE**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Neue substituierte Arylsulfonylglycine, deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel**

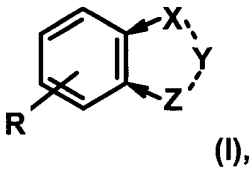
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Arylsulfonylglycine der allgemeinen Formel



in der R, X, Y und Z wie in Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere ein Unterbinden der Interaktion der Glycogenphosphorylase α mit der G_L -Unerinheit der Glycogen-assoziierten Proteinphosphatase 1 (PP1), sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

Beschreibung

[0001] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind substituierte Arylsulfonylglycine der allgemeinen Formel I



wobei die Reste R, X, Y und Z wie nachfolgend definiert sind, einschließlich deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze. Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung betrifft Arzneimittel enthaltend eine erfindungsgemäße Verbindung der Formel I sowie die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Stoffwechselerkrankungen, insbesondere von Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2. Darüber hinaus sind Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels sowie einer erfindungsgemäßen Verbindung Gegenstand dieser Erfindung.

[0002] Verbindungen der Formel I sind geeignet, die inhibierende Wirkung der Glycogenphosphorylase auf die Aktivität der Glycogensynthase zu hemmen, indem sie die Interaktion der Glycogenphosphorylase α mit der G_{α} -Untereinheit der Glycogenassoziierten Proteinphosphatase 1 (PP1) unterbinden. Verbindungen mit diesen Eigenschaften stimulieren die Glycogensynthase und werden zur Behandlung von Stoffwechselerkrankungen, insbesondere von Diabetes vorgeschlagen (P. Cohen, Nature Reviews Molecular Cell Biology 2006, 7, 867-874).

Aufgabe der Erfindung

[0003] Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Arylsulfonylglycine bereit zu stellen, welche die Interaktion der Glycogenphosphorylase α mit der G_{α} -Untereinheit der Glycogen-assoziierten Proteinphosphatase 1 (PP1) unterbinden.

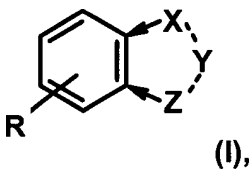
[0004] Ferner ist es eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue Arzneimittel bereit zu stellen, welche zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Stoffwechselerkrankungen, insbesondere von Diabetes geeignet sind.

[0005] Ebenfalls eine Aufgabe dieser Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen bereit zu stellen.

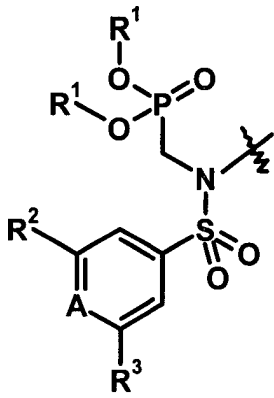
[0006] Weitere Aufgaben der vorliegenden Erfindung ergeben sich für den Fachmann unmittelbar aus den vorhergehenden und nachfolgenden Ausführungen.

Gegenstand der Erfindung

[0007] Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue substituierte Arylsulfonylglycine der allgemeinen Formel



in der
R eine Gruppe der Formel



in der

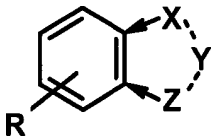
R¹ H, C₁₋₆-Alkyl-carbonyl-oxy-C₁₋₃-alkyl oder C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl-oxy-C₁₋₃-alkyl,

R² und R³ unabhängig voneinander H, Halogen, C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₃-Perfluoralkyl, C₁₋₃-Perfluoralkoxy, C₁₋₃-Alkoxy, Cyano, Nitro oder Hydroxy

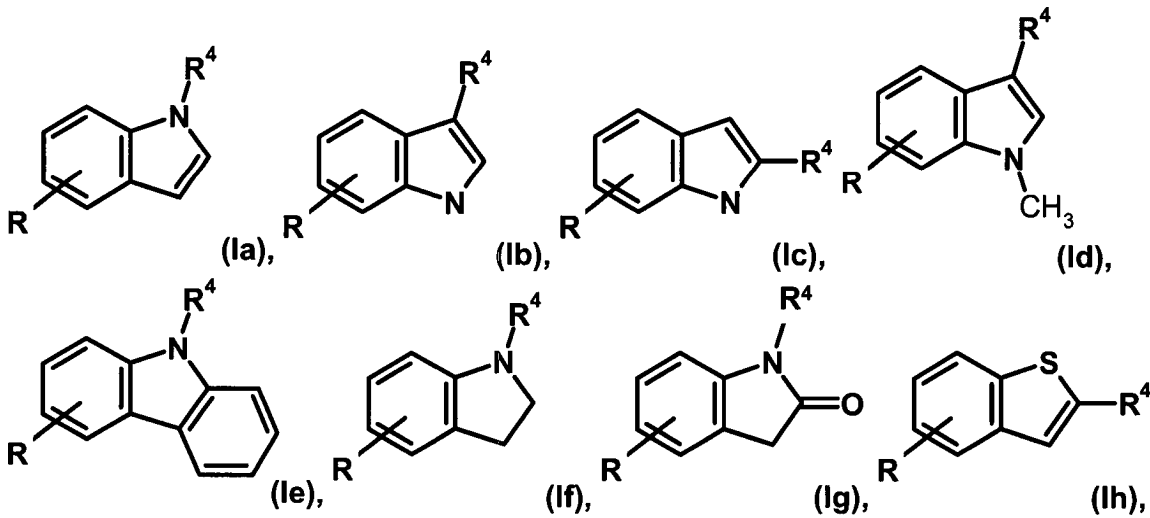
und

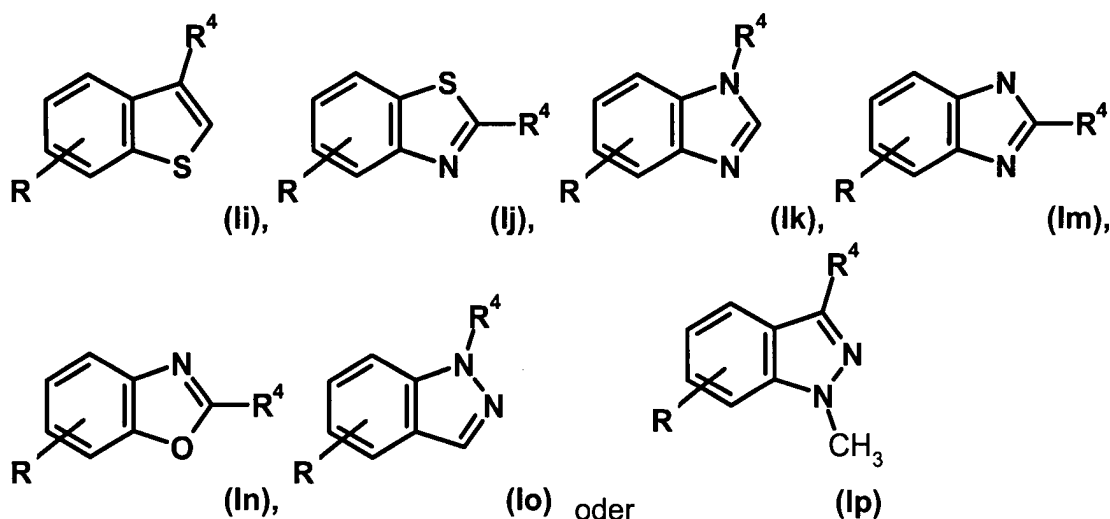
A CH oder N bedeuten,

und der Heterocyclus



eine Gruppe der Formel





bedeuten,

wobei die vorstehend aufgeführten Heterocyclen der Formeln (la), (lb), (lc), (ld), (lf), (lg), (lh), (li), (lk) und (lo) an den Kohlenstoffatomen des 5-Ringes gegebenenfalls jeweils durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe C₁₋₃-Alkyl, Cyano, C₁₋₃-Perfluoralkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl, C₁₋₃-Perfluoralkyl-carbonyl, Carboxyl, Aminomethyl, C₁₋₃-Alkyl-aminomethyl, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminomethyl, C₁₋₃-Alkyl-carboxyl, Carboxy-C₁₋₃-alkyl, Aminocarbonyl, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl substituiert sein können und R⁴ H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl-carbonyl, Cyano, Carboxyl, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl, Phenylcarbonyl, 5-Chlor-1H-indol-2-yl-carbonyl, Aminocarbonyl, C₁₋₆-Alkylaminocarbonyl, Di-(C₁₋₆-alkyl)-aminocarbonyl, C₃₋₆-Cycloalkyl-aminocarbonyl, N-(C₃₋₆-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₆-alkyl)-aminocarbonyl, Morpholin-4-yl-carbonyl, Piperazin-1-yl-carbonyl, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl, Aryl-aminocarbonyl, N-Oxy-Pyridylamino-carbonyl, Aminocarbonyl-carbonyl, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-carbonyl, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-carbonyl, Pyrrolidinyldarbonyl-carbonyl, Piperidinyldarbonyl-carbonyl, Morpholinylcarbonyl-carbonyl, Piperazinylcarbonyl-carbonyl, 4-Methyl-piperazin-1-ylcarbonyl-carbonyl, C₁₋₃-Alkyl-sulfonyl oder Phenyl-sulfonyl bedeutet, wobei der oben in der Definition von R⁴ erwähnte C₁₋₆-Alkyl-Rest mit Phenyl oder Phenylsulfonyl substituiert sein kann,

die oben in der Definition von R⁴ erwähnte C₁₋₆-Alkyl-carbonyl-Gruppe im Alkylteil mit Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder Phenyl substituiert sein kann,

die oben in der Definition von R⁴ erwähnten C₁₋₆-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₆-alkyl)-aminocarbonyl- und N-(C₃₋₆-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₆-alkyl)-aminocarbonyl-Gruppen jeweils im Alkylteil mit C₁₋₃-Alkyl-amino, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino, C₃₋₆-Cycloalkyl-amino, N-(C₃₋₆-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₆-alkyl)-amino, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder Methylaminocarbonyl substituiert sein können, der Arylteil des oben in der Definition von R⁴ erwähnten Aryl-aminocarbonyl-Rests ein 6-gliedriges aromatisches System ist, welches 0 bis 3 Stickstoffatome enthält und mit Nitro substituiert sein kann,

die oben in der Definition von R⁴ erwähnten C₁₋₆-Alkyl-Gruppen des Di-(C₁₋₆-alkyl)-aminocarbonyl-Rests zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein gesättigtes 4- bis 7-gliedriges Ringsystem bilden können, welches mit Hydroxy substituiert sein kann, und

die oben in der Definition von R⁴ erwähnte C₁₋₃-Alkyl-sulfonyl-Gruppe im Alkylteil mit Phenyl substituiert sein kann.

[0008] Gegenstand der Erfindung sind auch die Tautomere, Stereoisomere, Gemische und Salze, insbesondere die physiologisch verträglichen Salze, der erfindungsgemäßen Verbindungen.

[0009] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere unterbinden sie die Interaktion der Glycogenphosphorylase a mit der G_L-Untereinheit der Glycogen-assoziierten Proteinphosphatase 1 (PP1).

[0010] Daher ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich der physiologisch verträglichen Salze, als Arzneimittel ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung.

[0011] Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R¹ nicht Wasserstoff, sondern einen der anderen genannten Reste bedeutet, stellen sogenannte Prodrugs dar. Unter Prodrugs versteht man Verbindungen, welche an sich nicht aktiv sind, aber in vivo unter Abspaltung des Prodrug-Restes in die entsprechen-

de aktive Verbindung umgewandelt werden.

[0012] Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung oder ein erfindungsgemäßes physiologisch verträgliches Salz neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

[0013] Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines physiologisch verträglichen Salzes solch einer Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung oder Prophylaxe von Erkrankungen oder Zuständen geeignet ist, die durch ein Unterbinden der Interaktion der Glycogenphosphorylase a mit der G_L-Untereinheit der Glycogen-assoziierten Proteinphosphatase 1 (PP1) beeinflussbar sind.

[0014] Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von Stoffwechselerkrankungen, beispielsweise von Diabetes mellitus Typ I oder II, geeignet ist.

[0015] Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels zum Unterbinden der Interaktion der Glycogenphosphorylase a mit der G_L-Untereinheit der Glycogen-assoziierten Proteinphosphatase 1 (PP1).

[0016] Ferner ist ein Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Arzneimittels Gegenstand dieser Erfindung, dadurch gekennzeichnet, dass auf nicht-chemischem Wege eine erfindungsgemäße Verbindung in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

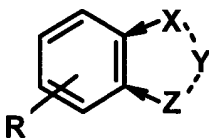
[0017] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

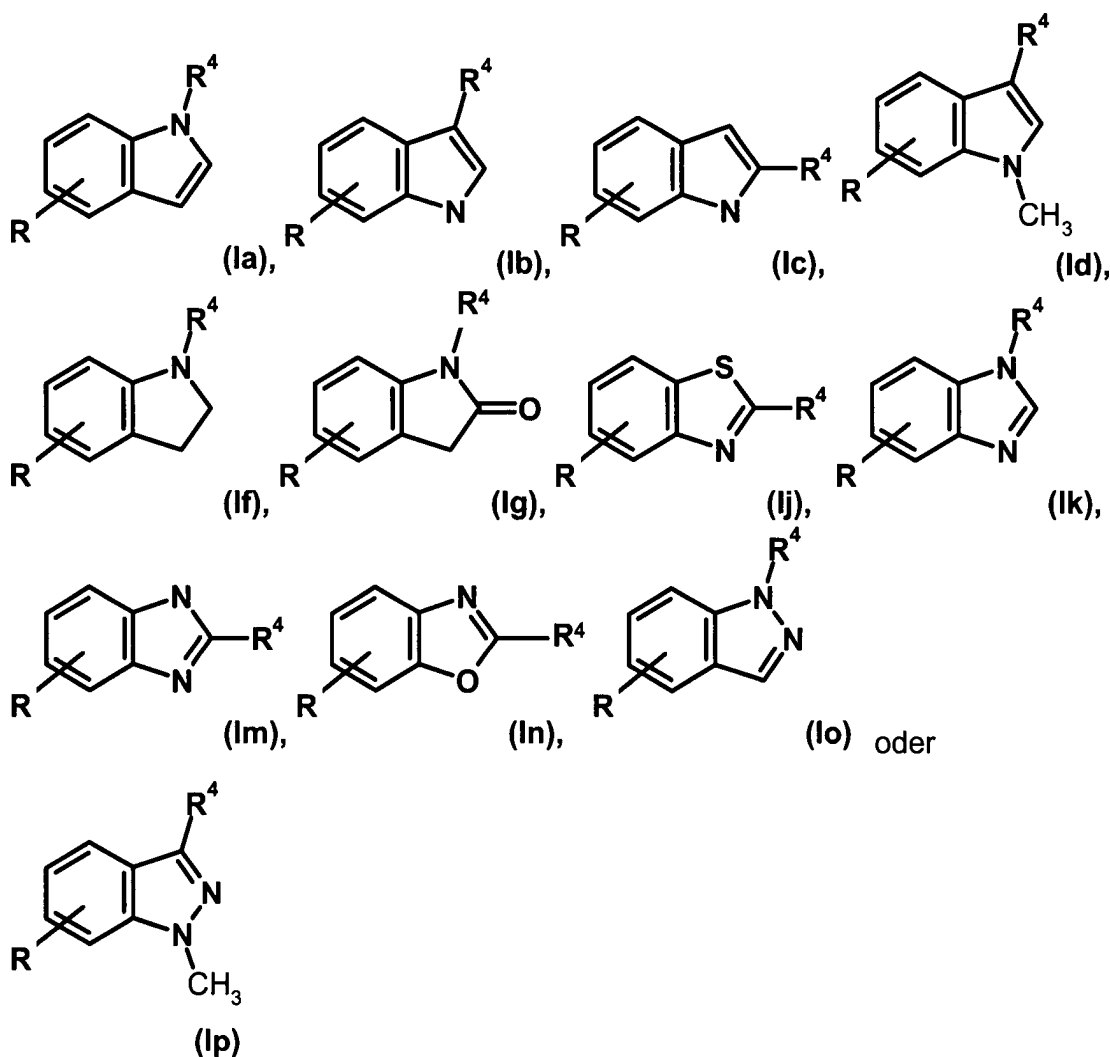
[0018] Sofern nicht anders angegeben besitzen die Gruppen, Reste und Substituenten, insbesondere R, X, Y und Z die zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen.

[0019] Kommen Reste, Substituenten oder Gruppen in einer Verbindung mehrfach vor, so können diese eine gleiche oder verschiedene Bedeutungen aufweisen.

[0020] Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R einen Rest der oben erwähnten Formel darstellt, in der R¹ H, C₁₋₆-Alkyl-carbonyl-oxy-C₁₋₂-alkyl oder C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl-oxy-C₁₋₂-alkyl, R² und R³ unabhängig voneinander Halogen, C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₃-Perfluoralkyl, C₁₋₂-Alkoxy oder Cyano und A CH oder N bedeuten, und der Heterocyclus



eine Gruppe der Formel



bedeuten,

wobei die vorstehend aufgeführten Heterocyclen der Formeln (Ia), (If) und (Ig) an den Kohlenstoffatomen des 5-Ringes gegebenenfalls jeweils durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe C_{1-3} -Alkyl, C_{1-3} -Alkyl-carbonyl oder C_{1-3} -Perfluoralkyl-carbonyl substituiert sein können und

R^4 H, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkyl-carbonyl, Cyano, Carboxyl, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl, Phenylcarbonyl, 5-Chlor-1H-indol-2-yl-carbonyl, Aminocarbonyl, C_{1-4} -Alkyl-aminocarbonyl, Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminocarbonyl, C_{3-6} -Cycloalkyl-aminocarbonyl, N-(C_{3-6} -Cycloalkyl)-N-(C_{1-4} -alkyl)-aminocarbonyl, Morpholin-4-yl-carbonyl, Piperazin-1-yl-carbonyl, 4-(Methyl)-piperazin-1-yl-carbonyl, N,N-Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-amino-carbonyl, Aryl-amino-carbonyl, C_{1-2} -Alkyl-sulfonyl, Phenyl- C_{1-2} -alkyl-sulfonyl oder Phenyl-sulfonyl bedeutet,

wobei der oben in der Definition von R^4 erwähnte C_{1-4} -Alkyl-Rest mit Phenyl substituiert sein kann, die oben in der Definition von R^4 erwähnte C_{1-4} -Alkyl-carbonyl-Gruppe im Alkylteil mit Morpholin-4-yl oder Phenyl substituiert sein kann,

der Arylteil des oben in der Definition von R^4 erwähnten Aryl-amino-carbonyl-Rests ein 6-gliedriges aromatisches System ist, welches 0 bis 2 Stickstoffatome enthält, und

die oben in der Definition von R^4 erwähnten C_{1-4} -Alkyl-Gruppen des Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminocarbonyl-Rests zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein gesättigtes 4- bis 6-gliedriges Ringsystem bilden können, welches mit Hydroxy substituiert sein kann.

[0021] Besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen

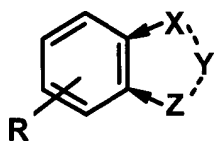
R einen Rest der oben erwähnten Formel darstellt, in der

R^1 H, C_{1-4} -Alkyl-carbonyl-oxy- C_{1-2} -alkyl oder C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-oxy- C_{1-2} -alkyl,

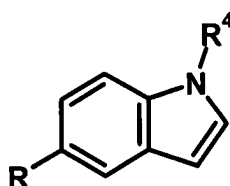
R^2 und R^3 unabhängig voneinander Chlor, Brom oder C_{1-2} -Alkyl und

A CH oder N bedeuten,

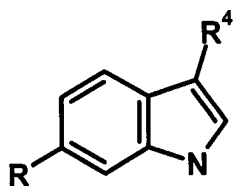
und der Heterocyclus



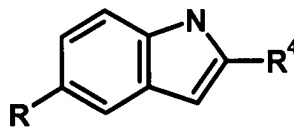
eine Gruppe der Formel



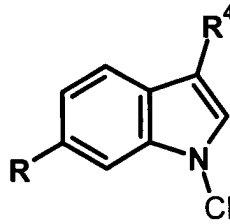
(Ia-1),



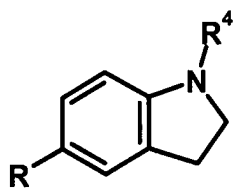
(Ib-1),



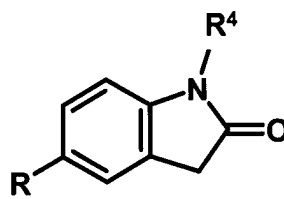
(Ic-1),



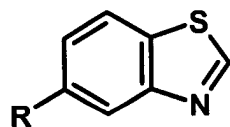
(Id-1),



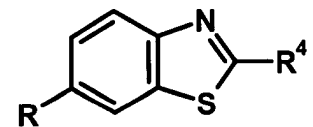
(If-1),



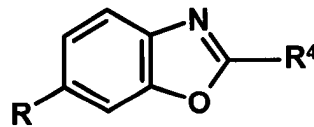
(Ig-1),



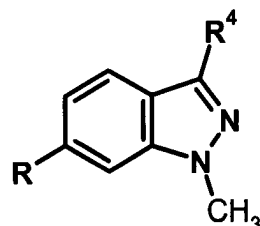
(Ij-1),



(Ij-2),



(In-1) oder



(Ip-1) bedeuten,

wobei die vorstehend aufgeführten Heterocyclen der Formeln (Ia) und (If) an den Kohlenstoffatomen des 5-Ringes gegebenenfalls jeweils durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, Methylcarbonyl oder Trifluormethylcarbonyl substituiert sein können und

R⁴ H, C₁₋₄-Alkyl, Benzyl, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, Phenylcarbonyl, 5-Chlor-1H-indol-2-yl-carbonyl, Aminocarbonyl, C₁₋₄-Alkyl-aminocarbonyl, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl, C₃₋₆-Cycloalkyl-aminocarbonyl, N-(C₃₋₆-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl, 3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl-carbonyl, Piperidin-1-yl-carbonyl, Morpholin-4-yl-carbonyl, Piperazin-1-yl-carbonyl, N,N-Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-amino-carbonyl, Phenylamino-carbonyl, Pyridinylamino-carbonyl, Aminocarbonyl-carbonyl, Benzyl-sulfonyl oder Phenyl-sulfonyl bedeutet,

wobei die oben in der Definition von R⁴ erwähnte C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-Gruppe im Alkylteil mit Morpholin-4-yl substituiert sein kann;

insbesondere jedoch diejenigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen

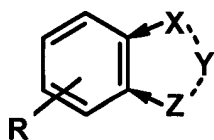
R einen Rest der oben erwähnten Formel darstellt, in der

R¹ H, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-oxy-methyl oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-oxy-methyl,

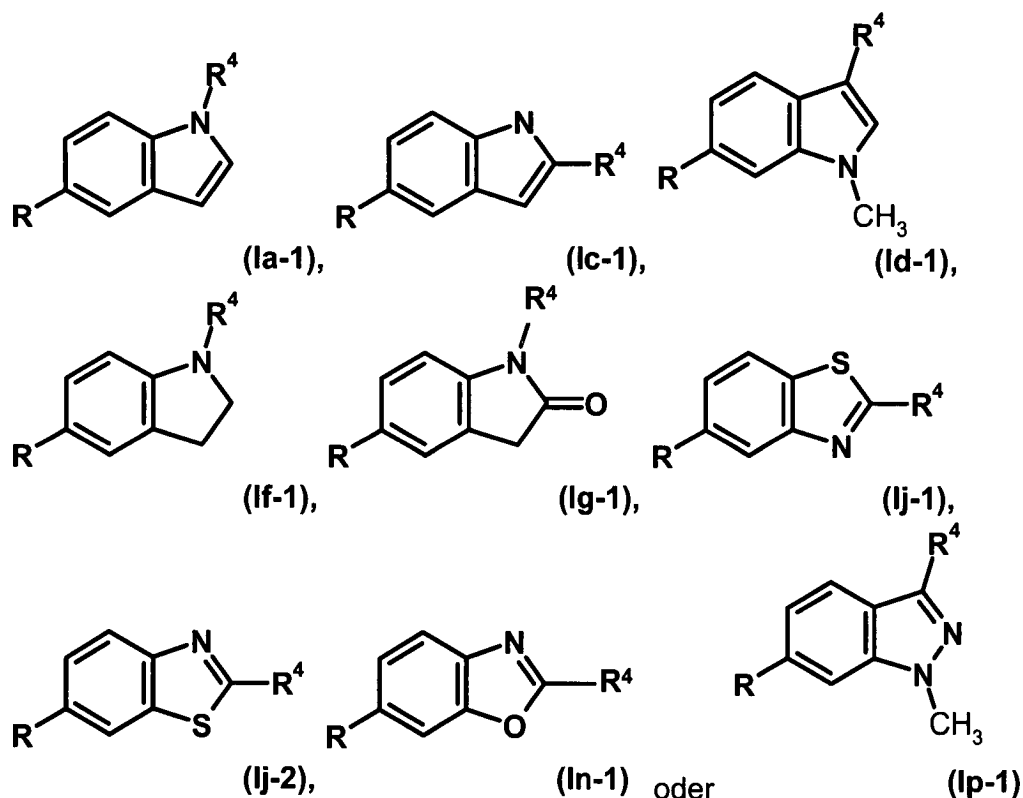
R² und R³ unabhängig voneinander Chlor, Brom oder Methyl und

A CH oder N bedeuten,

und der Heterocyclus



eine Gruppe der Formel



bedeuten, wobei

R^4 H, C_{1-3} -Alkyl, Benzyl, C_{1-3} -Alkyl-carbonyl, Morpholin-4-yl-methyl-carbonyl, C_{1-2} -Alkoxy-carbonyl, Phenylcar-
 bonyl, 5-Chlor-1H-indol-2-yl-carbonyl, Aminocarbonyl, C_{1-3} -Alkyl-aminocarbonyl, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonyl,
 Cyclopropylaminocarbonyl, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl, 3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl-carbonyl, Piperidin-1-yl-carbo-
 nyl, Morpholin-4-yl-carbonyl, Piperazin-1-yl-carbonyl, N,N-Dimethyl-amino-ethyl-amino-carbonyl, Phenylami-
 no-carbonyl, Pyridinylaminocarbonyl, Benzyl-sulfonyl oder Phenyl-sulfonyl bedeutet.

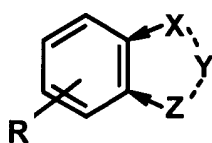
[0022] Ganz besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R einen Rest der oben erwähnten Formel darstellt, in der

R^1 H, tert.-Butyl-carbonyl-oxy-methyl oder iso-Propyloxy-carbonyl-oxy-methyl,

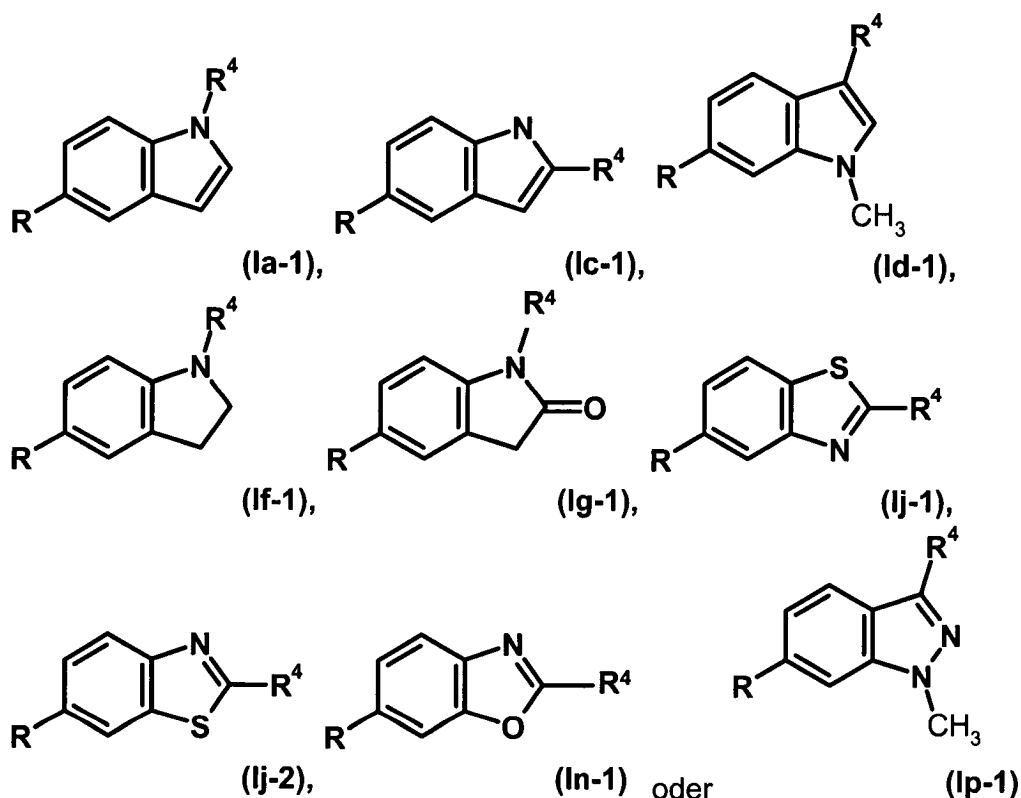
R^2 und R^3 unabhängig voneinander Chlor, Brom oder Methyl und

A CH bedeutet,

und der Heterocyclus



eine Gruppe der Formel



bedeuten, wobei

R^4 H, $C_{1,2}$ -Alkyl, Benzyl, $C_{1,2}$ -Alkyl-carbonyl, Morpholin-4-yl-methyl-carbonyl, Ethoxycarbonyl, Phenylcarbonyl, 5-Chlor-1H-indol-2-yl-carbonyl, Aminocarbonyl, $C_{1,2}$ -Alkyl-aminocarbonyl, Di- $(C_{1,2}$ -alkyl)-aminocarbonyl, Cyclopropyl-aminocarbonyl, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl, 3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl-carbonyl, Piperidin-1-yl-carbonyl, Morpholin-4-yl-carbonyl, Piperazin-1-yl-carbonyl, N,N-Dimethyl-amino-ethyl-amino-carbonyl, Phenylamino-carbonyl, Pyridinylamino-carbonyl, Benzyl-sulfonyl oder Phenyl-sulfonyl bedeutet,

insbesondere jedoch diejenigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen

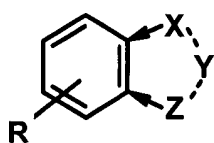
R einen Rest der oben erwähnten Formel darstellt, in der

R^1 H, tert.-Butyl-carbonyl-oxy-methyl oder iso-Propyloxy-carbonyl-oxy-methyl,

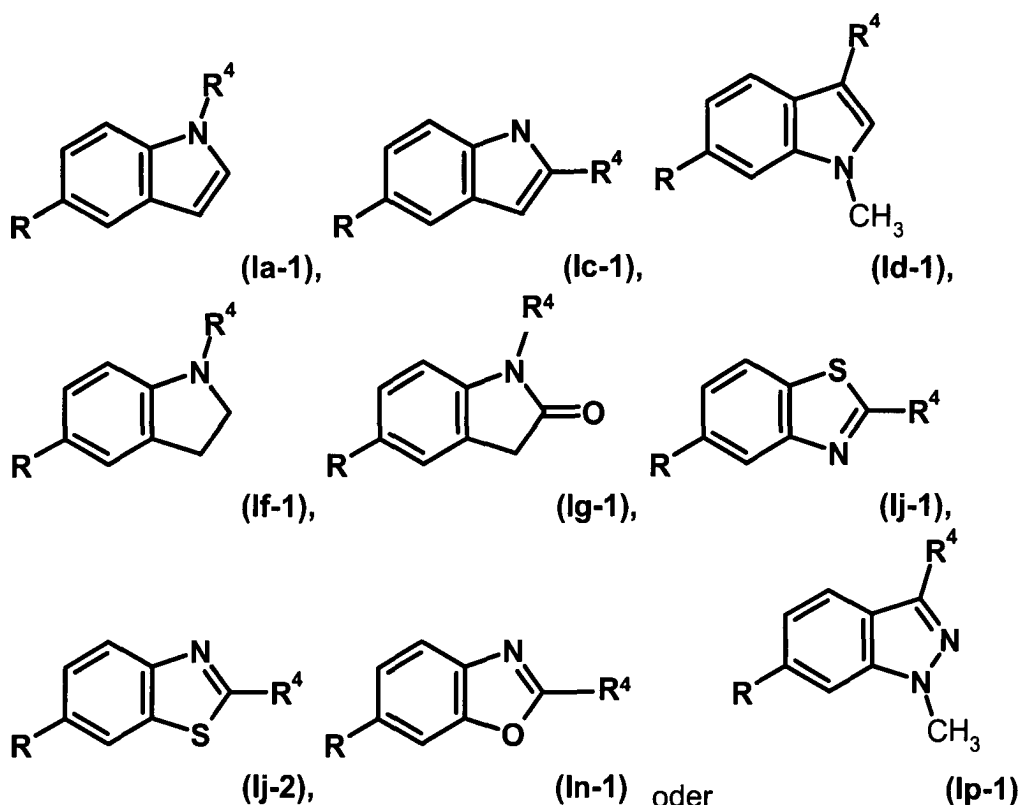
R^2 und R^3 unabhängig voneinander Chlor oder Methyl und

A CH bedeutet,

und der Heterocyclus



eine Gruppe der Formel



bedeuten, wobei

R^4 H, C_{1-2} -Alkyl, C_{1-2} -Alkyl-carbonyl, Morpholin-4-yl-methyl-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, 5-Chlor-1H-indol-2-yl-carbonyl, Aminocarbonyl, C_{1-2} -Alkyl-amino-carbonyl, Di-(C_{1-2} -alkyl)-aminocarbonyl, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl, N,N-Dimethyl-amino-ethyl-amino-carbonyl oder Phenylamino-carbonyl, bedeutet, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

[0023] Besonders hervorzuheben sind folgende Verbindungen der allgemeinen Formel (I):

- (1) {{{(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure,
- (2) {{{(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure,
- (3) {{{(1-Acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-(3,5-dichlor-phenylsulfonyl)-amino]-methyl}-phosphonsäure,
- (4) {{{(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(1-methylcarbamoyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure,
- (5) 2,2-Dimethyl-propionsäure-{{{(1-acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-(3,5-dichlor-phenylsulfonyl)-amino]-methyl}}-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethyl-ester und
- (6) {{{(1-Acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-(3,5-dichlor-phenylsulfonyl)-amino]-methyl}-phosphonsäure-diisopropoxycarbonyloxymethyl-ester,

sowie deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

[0024] Im folgenden werden Begriffe, die zuvor und nachfolgend zur Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden, näher definiert.

[0025] Die Bezeichnung Halogen bezeichnet ein Atom ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br und I, insbesondere F, Cl und Br.

[0026] Die Bezeichnung C_{1-n} -Alkyl, wobei n einen Wert wie vorstehend oder nachfolgend definiert besitzen kann, bedeutet eine gesättigte, verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, tert-Pentyl, n-Hexyl, iso-Hexyl, etc..

[0027] Der Begriff C_{1-n} -Alkoxy oder C_{1-n} -Alkyloxy bezeichnet eine C_{1-n} -Alkyl-O-Gruppe, worin C_{1-n} -Alkyl wie

oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, iso-Propoxy, n-Butoxy, iso-Butoxy, sec-Butoxy, tert-Butoxy, n-Pentoxy, iso-Pentoxy, neo-Pentoxy, tert-Pentoxy, n-Hexoxy, iso-Hexoxy etc..

[0028] Der Begriff C_{1-n} -Alkyl-carbonyl bezeichnet eine C_{1-n} -Alkyl-C(=O)-Gruppe, worin C_{1-n} -Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, n-Propylcarbonyl, iso-Propylcarbonyl, n-Butylcarbonyl, iso-Butylcarbonyl, sec-Butylcarbonyl, tert-Butylcarbonyl, n-Pentylcarbonyl, iso-Pentylcarbonyl, neo-Pentylcarbonyl, tert-Pentylcarbonyl, n-Hexylcarbonyl, iso-Hexylcarbonyl, etc..

[0029] Der Begriff C_{3-n} -Cycloalkyl bezeichnet eine gesättigte mono-, bi-, tri- oder spirocarbocyclische Gruppe mit 3 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, Cyclododecyl, Bicyclo[3.2.1.]octyl, Spiro[4.5]decyl, Norpinyl, Norbornyl, Norcaryl, Adamantyl, etc.. Vorzugsweise umfasst der Begriff C_{3-7} -Cycloalkyl gesättigte monocyclische Gruppen.

[0030] Der Begriff C_{3-n} -Cycloalkyloxy beziehungsweise C_{3-n} -Cycloalkoxy bezeichnet eine C_{3-n} -Cycloalkyl-O-Gruppe, worin C_{3-n} -Cycloalkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy, Cycloheptyloxy, etc..

[0031] Der Begriff C_{1-n} -Alkoxy-carbonyl bezeichnet eine C_{1-n} -Alkyl-O-C(=O)-Gruppe, worin C_{1-n} -Alkyl wie oben definiert ist.

[0032] Der Begriff C_{3-n} -Cycloalkyl-carbonyl bezeichnet eine C_{3-n} -Cycloalkyl-C(=O)-Gruppe, worin C_{3-n} -Cycloalkyl wie oben definiert ist.

[0033] Die Begriffe C_{1-n} -Alkyl-amino und Di-(C_{1-n} -alkyl)-amino bezeichnet eine C_{1-n} -Alkyl-NH-beziehungsweise eine Di-(C_{1-n} -alkyl)-N-Gruppe, worin C_{1-n} -Alkyl wie oben definiert ist.

[0034] Der Begriff C_{3-n} -Cycloalkyl-amino bezeichnet eine C_{3-n} -Cycloalkyl-NH-Gruppe, worin C_{3-n} -Cycloalkyl wie oben definiert ist.

[0035] Der Begriff N-(C_{3-n} -Cycloalkyl)-N-(C_{1-n} -alkyl)-amino bezeichnet eine N-(C_{3-n} -Cycloalkyl)-N-(C_{1-n} -alkyl)-N-Gruppe, worin C_{3-n} -Cycloalkyl und C_{1-n} -Alkyl wie oben definiert sind.

[0036] Die Begriffe C_{1-n} -Alkyl-aminocarbonyl und Di-(C_{1-n} -alkyl)-aminocarbonyl bezeichnet eine C_{1-n} -Alkyl-NH-C(=O)- beziehungsweise eine Di-(C_{1-n} -alkyl)-N-C(=O)-Gruppe, worin C_{1-n} -Alkyl wie oben definiert ist.

[0037] Der Begriff C_{3-n} -Cycloalkyl-aminocarbonyl bezeichnet eine C_{3-n} -Cycloalkyl-NH-C(=O)-Gruppe, worin C_{3-n} -Cycloalkyl wie oben definiert ist.

[0038] Der Begriff N-(C_{3-n} -Cycloalkyl)-N-(C_{1-n} -alkyl)-amino bezeichnet eine N-(C_{3-n} -Cycloalkyl)-N-(C_{1-n} -alkyl)-N-C(=O)-Gruppe, worin C_{3-n} -Cycloalkyl und C_{1-n} -Alkyl wie oben definiert sind.

[0039] Die Begriffe Di-(C_{1-n} -alkyl)amino und Di-(C_{1-n} -alkyl)aminocarbonyl, wobei n einen Wert wie oben definiert besitzt, umfasst Amino-Gruppen, die gleiche oder zwei verschiedene Alkylgruppen aufweisen.

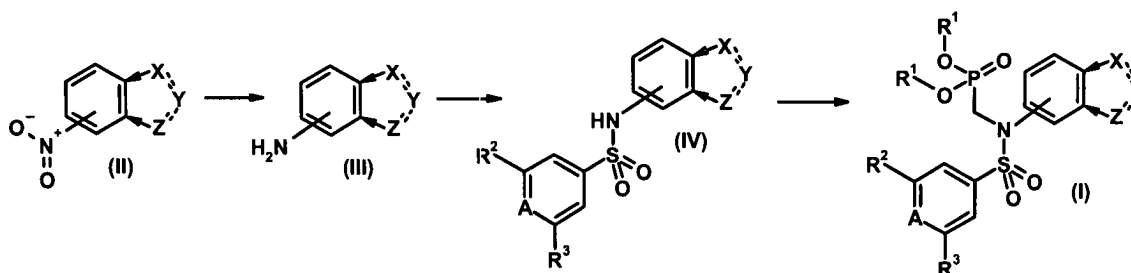
[0040] Der Begriff C_{1-n} -Perfluoralkyl bezeichnet eine F-(CF₂)_n-Gruppe. Beispiele solcher Gruppen umfassen Trifluormethyl, Pentafluorethyl, Heptafluor-n-propyl, Heptafluor-iso-propyl etc., bevorzugt jedoch Trifluormethyl, Pentafluorethyl.

[0041] Der Begriff C_{1-n} -Perfluoralkoxy bezeichnet eine F-(CF₂)_n-O-Gruppe. Beispiele solcher Gruppen umfassen Trifluormethoxy, Pentafluorethoxy, Heptafluor-n-propoxy, Heptafluor-iso-propoxy etc., bevorzugt jedoch Trifluormethoxy, Pentafluorethoxy.

[0042] Der Begriff C_{1-n} -Alkylsulfonyl bezeichnet eine C_{1-n} -Alkyl-S(=O)₂-Gruppe, worin C_{1-n} -Alkyl wie oben definiert ist.

[0043] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind unter Anwendung im Prinzip bekannter Syntheseverfahren erhältlich. Bevorzugt werden die Verbindungen nach den nachfolgend näher erläuterten Herstellungsverfahren erhalten.

[0044] Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I kann gemäß dem in Schema 1, in dem X, Y, Z, R¹, R², R³ und A wie zuvor definiert sind, gezeigten **Verfahren a)** ausgehend von einer Verbindung der allgemeinen Formel II erfolgen.



Schema 1: Verfahren a

a) Dabei werden Verbindungen der allgemeinen Formel III durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel II mit einem Reduktionsmittel erhalten. Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II bzw. III sind entweder kommerziell erhältlich oder können durch Aufbau des Heterocyclus und/oder Nitrierung (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, BandX/1, 463–890) gemäß an sich bekannten Verfahren ausgehend von kommerziell erhältlichen Verbindungen hergestellt werden.

[0045] Als Reduktionsmittel eignet sich beispielsweise Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators, wie Palladium auf Kohle, Palladiumhydroxid auf Kohle oder Raney-Nickel, wobei Palladium auf Kohle besonders geeignet ist. Die Hydrierung wird in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Tetrahydrofuran, Dichlormethan oder Essigsäureethylester, vorzugsweise jedoch Methanol, Ethanol oder Tetrahydrofuran, bei einem Druck zwischen 0,5 und 7 bar, vorzugsweise jedoch bei einem Druck zwischen 0,5 und 3 bar, und bei einer Temperatur zwischen 0°C und 60°C, vorzugsweise jedoch bei einer Temperatur zwischen 15°C und 40°C, durchgeführt.

[0046] Ebenfalls geeignet zur Reduktion ist Zinnchlorid Hydrat in niederen alkoholischen Lösungsmitteln wie Methanol oder Ethanol bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und 80°C.

[0047] Alternativ kann Titantrichlorid als Reduktionsmittel eingesetzt werden. Als Lösungsmittel dienen dabei Gemische aus Aceton und Wasser. Die Reaktion wird zwischen 0°C und 60°C, bevorzugt jedoch zwischen 15°C und 40°C und in Anwesenheit von Ammoniumacetat durchgeführt.

[0048] Verbindungen der allgemeinen Formel IV werden durch Sulfonylierung von Verbindungen der allgemeinen Formel III erhalten.

[0049] Die Sulfonylierung wird mit aromatischen Sulfonylchloriden in Anwesenheit einer Base, wie Triethylamin, N,N-Diisopropyl-N-ethylamin, Pyridin oder 4-Dimethylaminopyridin, vorzugsweise jedoch Pyridin, durchgeführt. Die Reaktion kann in geeigneten Lösungsmitteln, wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol, Pyridin, Dichlormethan oder Chloroform, vorzugsweise jedoch Dichlormethan, durchgeführt werden. Dabei kann die Temperatur zwischen 0°C und 60°C, vorzugsweise jedoch zwischen 15°C und 40°C, liegen.

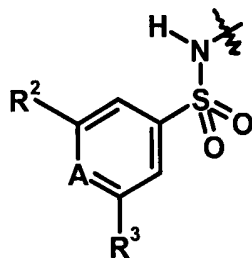
[0050] Verbindungen der allgemeinen Formel I werden aus Verbindungen der allgemeinen Formel IV durch eine Alkylierung erhalten.

[0051] Als Alkylierungsmittel eignen sich Methylphosphonsäureesterderivate, die an der Methylgruppe eine Abgangsgruppe wie Chlor, Brom, Iod, p-Tolylsulfonat, Methylsulfonat oder Trifluormethylsulfonat enthalten. Die Alkylierung wird in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Tetrahydrofuran, Acetonitril, N-Methylpyrrolidon oder Dimethylsulfoxid, vorzugsweise jedoch in Dimethylformamid, in Anwesenheit einer Base wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, vorzugsweise jedoch Kaliumcarbonat, und einer Temperatur zwischen 0°C und 100°C, vorzugsweise jedoch zwischen 15°C und 50°C, durchgeführt.

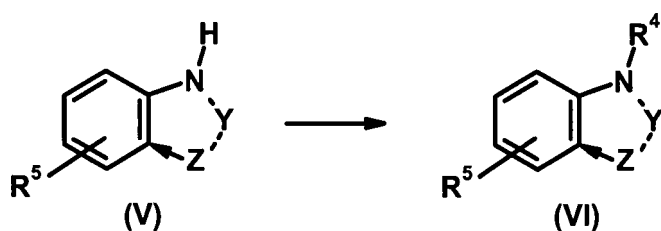
[0052] Werden als Alkylierungsmittel Methylphosphonsäureesterderivate mit Phosphonsäureethylester-Gruppen eingesetzt, erhält man Verbindungen der allgemeinen Formel I mit R¹ = Ethyl. Die Abspaltung der Ethylgruppen erfolgt darin vorzugsweise durch Behandlung mit Trimethylsilylbromid oder Trimethylsilyliodid in Dichlormethan oder 1,2-Dichlorethan.

b) Verbindungen der allgemeinen Formel VI, in denen R⁴ an X gebunden ist und X Stickstoff bedeutet, kön-

nen beispielsweise nach dem in Schema 2 gezeigten Verfahren b) aus Verbindungen der allgemeinen Formel V erhalten werden, wobei $-Y...Z \rightarrow$ die Bedeutung $-CH=CH \rightarrow$ oder $-CH_2-CH_2 \rightarrow$ hat, wobei die Kohlenstoffatome darin wie zuvor definiert substituiert sein können und R^4 einen Acyl-, Sulfonyl, Alkoxy-carbonyl, substituierten Amino-carbonyl- oder gegebenenfalls substituierten Alkyl-Rest darstellt und R^5 den wie oben erwähnt definierten Rest R, eine Nitrogruppe oder einen Rest der Formel



darstellt, wobei R, R^2 , R^3 und A wie zuvor definiert sind.



Schema 2: Verfahren b

[0053] Dabei können Acylreste eingeführt werden durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel V mit einem Acylierungsreagens wie beispielsweise einem Säurechlorid oder Säureanhydrid. Die Umsetzung kann in Anwesenheit einer Base wie Natriumhydroxid, Natriumhydrid, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat, Triethylamin oder N,N-Diisopropyl-N-ethyl-amin sowie in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen -30°C und 200°C , bevorzugt jedoch zwischen 0°C und 160°C erfolgen. Alternativ kann die Umsetzung durch Acylierung mit einer Säure erfolgen. Dazu wird die Säure in situ durch Zugabe von Diisopropylcarbodiimid, Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethyl-carbodiimid, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TBTU), O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), O-(7-AzaBenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HATU), (Benzotriazol-1-yloxy)-tris-(dimethylamino)-phosphonium-hexafluorophosphat (BOP), (Benzotriazol-1-yloxy)-tripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat (PyBOP) aktiviert und in einem dipolar aprotischen Lösungsmittel wie beispielsweise Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Tetrahydrofuran, Acetonitril, N-Methylpyrrolidon oder Dimethylsulfoxyd, vorzugsweise jedoch in Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidon mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V in Anwesenheit einer Base wie Triethylamin, N,N-Diisopropyl-N-ethyl-amin und gegebenenfalls eines Katalysators wie 4-N,N-Dimethylaminopyridin bei Temperaturen zwischen -20°C und 80°C , bevorzugt jedoch zwischen 0°C und 50°C umgesetzt.

[0054] Sulfonylreste können eingeführt werden durch Umsetzung mit einem Sulfonylchlorid in Anwesenheit einer Base wie beispielsweise Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat, Triethylamin oder N,N-Diisopropyl-N-ethyl-amin, bevorzugt jedoch Kaliumcarbonat in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen -30°C und 100°C , bevorzugt jedoch zwischen 0°C und 60°C .

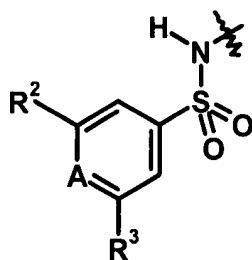
[0055] Alkoxy-carbonylreste können eingeführt werden durch Umsetzung mit einem Chlorameisensäurealkylester in Anwesenheit einer Base wie beispielsweise Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat, Triethylamin oder N,N-Diisopropyl-N-ethyl-amin, bevorzugt jedoch Kaliumcarbonat in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen -30°C und 100°C , bevorzugt jedoch zwischen 0°C und 60°C . Alternativ werden Alkoxy-carbonylreste durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel V mit Phosgen in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran oder Dioxan in Anwesenheit einer Base wie beispielsweise Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat, Triethylamin oder N,N-Diisopropyl-N-ethyl-amin, bevorzugt jedoch Triethylamin oder N,N-Diisopropyl-N-ethyl-amin und nachfolgende Behandlung mit einem Alkohol bei Temperaturen zwischen -20°C und 100°C , bevorzugt jedoch zwischen 0°C und 50°C erhalten.

[0056] Aminocarbonylreste können eingeführt werden durch Umsetzung mit einem Isocyanat gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base wie beispielsweise Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat, Triethylamin oder N,N-Diisopropyl-N-ethyl-amin in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen -30°C und 150°C , bevorzugt jedoch zwischen 0°C und 100°C . Alternativ werden Aminocarbonylreste durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel V mit Phosgen in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran oder Dioxan in Anwesenheit einer Base wie beispielsweise Natriumhydrid, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat, Triethylamin oder N,N-Diisopropyl-N-ethyl-amin, bevorzugt jedoch Natriumhydrid, Triethylamin oder N,N-Diisopropyl-N-ethyl-amin und nachfolgende Behandlung mit einem Amin bei Temperaturen zwischen -20°C und 100°C , bevorzugt jedoch zwischen 0°C und 50°C erhalten.

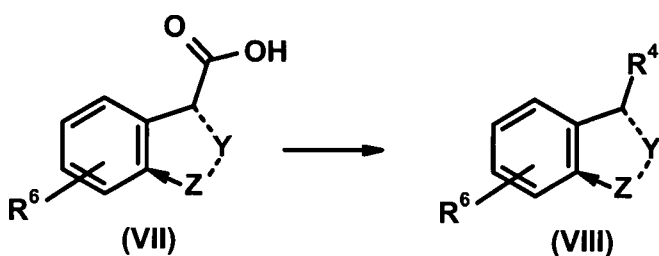
[0057] Zur Einführung von Alkyl-Resten werden die Verbindungen der allgemeinen Formel V mit einer Base wie beispielsweise Natriumhydrid, Kaliumhydrid, Natriumamid, Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazid, Kaliumhexamethyldisilazid oder Natriumhexamethyldisilazid und einem Alkylierungsmittel umgesetzt. Die Reaktion wird in einem Lösungsmittel wie beispielsweise Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon oder Acetonitril bei Temperaturen zwischen -40°C und 120°C , bevorzugt jedoch zwischen -10°C und 100°C durchgeführt.

[0058] Die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel VI entsprechen Intermediaten aus Schema 1 und können nach dem Verfahren a) in die Endverbindungen der allgemeinen Formel I überführt werden.

c) Verbindungen der allgemeinen Formel VIII, in denen R^4 an X gebunden ist und X ein Kohlenstoffatom oder CH bedeutet, können nach dem in Schema 3 gezeigten Verfahren c) aus Verbindungen der allgemeinen Formel VII erhalten werden, wobei Y...Z \rightarrow die Bedeutung $=\text{CH}-\text{N}(\text{H})\rightarrow$, $=\text{CH}-\text{N}(\text{Me})\rightarrow$ oder $=\text{N}-\text{N}(\text{Me})\rightarrow$ hat, wobei die Kohlenstoffatome darin wie zuvor definiert substituiert sein können, und R^4 einen gegebenenfalls substituierten Amino-carbonyl- oder einen Alkoxy-carbonyl-Rest darstellt und R^6 Nitro oder



darstellt, wobei R^2 , R^3 und A wie zuvor definiert sind.



Schema 3: Verfahren c

[0059] Die Transformation kann so durchgeführt werden, dass die Säure zunächst in ein Säurechlorid überführt wird. Dazu wird eine Verbindung der allgemeinen Formel VII mit Thionylchlorid gegebenenfalls in Anwesenheit eines Lösungsmittels wie Toluol oder Benzol versetzt und auf Temperaturen zwischen 50°C und 150°C , bevorzugt jedoch zwischen 80°C und 120°C erhitzt. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile wird das so erhaltene Säurechlorid mit dem Alkohol beziehungsweise Amin in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid, bevorzugt jedoch Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen -30°C und 150°C , bevorzugt jedoch zwischen 0°C und 80°C und gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base wie Triethylamin, N,N-Diisopropyl-N-ethyl-amin und gegebenenfalls in Anwesenheit eines Katalysators wie 4-N,N-Dimethylaminopyridin umgesetzt.

[0060] Alternativ kann die Säure in ein Säureimidazolid überführt werden. Dazu wird eine Verbindung der allgemeinen Formel VII mit Carbonyldiimidazol in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20°C und 100°C zur Reaktion gebracht. Das so erhaltene Säureimidazolid

wird mit dem Alkohol beziehungsweise Amin in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid, bevorzugt jedoch Tetrahydrofuran, bei Temperaturen zwischen -30°C und 150°C , bevorzugt jedoch zwischen 0°C und 80°C , und gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base wie Triethylamin, N,N-Diisopropyl-N-ethylamin und gegebenenfalls in Anwesenheit eines Katalysators wie 4-N,N-Dimethylaminopyridin umgesetzt.

[0061] Desweiteren können Verbindungen der allgemeinen Formel VIII hergestellt werden durch in situ Aktivierung der Carbonsäure. Dazu wird die Säure durch Zugabe von Diisopropylcarbodiimid, Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TBTU), O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), O-(7-AzaBenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HATU), (Benzotriazol-1-yloxy)-tris-(dimethylamino)-phosphonium-hexafluorophosphat (BOP), (Benzotriazol-1-yloxy)-tripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat (PyBOP) aktiviert und in einem dipolar aprotischen Lösungsmittel wie beispielsweise Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Tetrahydrofuran, Acetonitril, N-Methylpyrrolidon oder Dimethylsulfoxid, vorzugsweise jedoch in Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidon, mit dem einem Alkohol beziehungsweise einem Amin in Anwesenheit einer Base wie Triethylamin, N,N-Diisopropyl-N-ethylamin und gegebenenfalls eines Katalysators wie 4-N,N-Dimethylaminopyridin bei Temperaturen zwischen -20°C und 80°C , bevorzugt jedoch zwischen 0°C und 50°C umgesetzt.

[0062] Verbindungen der allgemeinen Formel VIII in denen R^4 Alkoxy-carbonyl bedeutet können außerdem durch Alkylierung von Carbonsäuren der allgemeinen Formel VII hergestellt werden. Dazu wird die Carbonsäure mit einem Alkylierungsmittel umgesetzt. Als Alkylierungsmittel eignen sich Alkylderivate, die eine Abgangsgruppe wie Chlor, Brom, Iod, p-Tolylsulfonat, Methylsulfonat oder Trifluormethylsulfonat enthalten. Die Alkylierung wird in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Tetrahydrofuran, Acetonitril, N-Methylpyrrolidon oder Dimethylsulfoxid, vorzugsweise jedoch in Dimethylformamid, in Anwesenheit einer Base wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, vorzugsweise jedoch Kaliumcarbonat, und einer Temperatur zwischen 0°C und 100°C , vorzugsweise jedoch zwischen 15°C und 50°C , durchgeführt.

[0063] Die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel VIII entsprechen Intermediaten aus Schema 1 und können nach dem Verfahren a) in die Endverbindungen der allgemeinen Formel I überführt werden.

d) Verbindungen der allgemeinen Formel III, in denen X die Gruppe $-\text{C}(\text{R}^4)=$ bedeutet, wobei R^4 einen der oben erwähnten gegebenenfalls substituierten Alkylcarbonyl- oder Arylcarbonyl-Reste bedeutet, und Y und Z wie oben erwähnt definiert sind, können nach dem Verfahren d) aus Verbindungen der allgemeinen Formel III, in denen C die Gruppe $-\text{CH}=\text{}$ bedeutet und Y und Z wie oben erwähnt definiert sind, erhalten werden.

[0064] Dazu wird eine Verbindung der allgemeinen Formel III, in denen C die Gruppe $-\text{CH}=\text{}$ bedeutet und Y und Z wie oben erwähnt definiert sind, mit einem Säurechlorid oder einem Säureanhydrid, bevorzugt jedoch einem Säureanhydrid, umgesetzt. Die Reaktion kann ohne Lösungsmittel oder mit einem Lösungsmittel wie beispielsweise Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Toluol, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon und gegebenenfalls in Anwesenheit eines Katalysators wie beispielsweise Aluminiumtrichlorid oder Bortrifluorid-Etherat und bei Temperaturen zwischen -10°C und 180°C , bevorzugt jedoch zwischen 0°C und 120°C , durchgeführt werden.

[0065] Die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel III entsprechen Intermediaten aus Schema 1 und können nach dem Verfahren a) in die Endverbindungen der allgemeinen Formel I überführt werden.

e) Verbindungen der allgemeinen Formel III, in denen X die Gruppe $-\text{C}(\text{R}^4)=$ bedeutet, wobei R^4 einen der oben erwähnten gegebenenfalls substituierten Aminocarbonyl- oder Alkoxy-carbonyl-Reste bedeutet, und Y und Z wie oben erwähnt definiert sind, können nach dem Verfahren e) aus Verbindungen der allgemeinen Formel III, in denen X die Gruppe $-\text{C}(\text{CF}_3)=\text{CF}_3$ bedeutet und Y und Z wie oben erwähnt definiert sind, erhalten werden.

[0066] Dabei werden die Verbindungen der allgemeinen Formel III, in denen X die Gruppe $-\text{C}(\text{CF}_3)=$ bedeutet und Y und Z wie oben erwähnt definiert sind, mit 5 bis 50%-iger, bevorzugt jedoch 40%-iger Natron- oder Kalilauge bei Temperaturen zwischen 0°C und 200°C , bevorzugt jedoch zwischen Raumtemperatur und 150°C umgesetzt.

[0067] Die so erhaltenen Carbonsäuren der allgemeinen Formel III, in denen X die Gruppe $-\text{C}(\text{COOH})-$ bedeutet, können anschließend beispielsweise in ein Säurechlorid überführt werden. Dazu wird die aus dem ersten Verfahrensschritt erhaltene Carbonsäure mit Thionylchlorid gegebenenfalls in Anwesenheit eines Lösungsmittels wie Toluol oder Benzol versetzt und auf Temperaturen zwischen 50°C und 150°C , bevorzugt je-

doch zwischen 80°C und 120°C erhitzt. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile wird das so erhaltene Säurechlorid mit dem Alkohol beziehungsweise Amin in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid, bevorzugt jedoch Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen -30°C und 150°C, bevorzugt jedoch zwischen 0°C und 80°C und gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base wie Triethylamin, N,N-Diisopropyl-N-ethylamin und gegebenenfalls in Anwesenheit eines Katalysators wie 4-N,N-Dimethylaminopyridin umgesetzt.

[0068] Alternativ kann die Säure in ein Säureimidazolid überführt werden. Dazu wird die Carbonsäure mit Carbonyldiimidazol in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20°C und 100°C zur Reaktion gebracht. Das so erhaltene Säureimidazolid wird mit dem Alkohol beziehungsweise Amin in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid, bevorzugt jedoch Tetrahydrofuran, bei Temperaturen zwischen -30°C und 150°C, bevorzugt jedoch zwischen 0°C und 80°C, und gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base wie Triethylamin, N,N-Diisopropyl-N-ethylamin und gegebenenfalls in Anwesenheit eines Katalysators wie 4-N,N-Dimethylaminopyridin umgesetzt.

[0069] Desweiteren können Verbindungen der allgemeinen Formel III, in denen X die Gruppe $-C(R^4)=$ bedeutet, wobei R^4 einen der oben erwähnten gegebenenfalls substituierten Aminocarbonyl- oder Alkoxy-carbonyl-Reste bedeutet, und Y und Z wie oben erwähnt definiert sind, durch in situ Aktivierung der Carbonsäure hergestellt werden. Dazu wird die Säure durch Zugabe von Diisopropylcarbodiimid, Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethyl-carbodiimid, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TBTU), O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), O-(7-Aza-Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HATU), (Benzotriazol-1-yloxy)-tris(dimethylamino)-phosphonium-hexafluorophosphat (BOP), (Benzotriazol-1-yloxy)-tripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat (PyBOP) aktiviert und in einem dipolar aprotischen Lösungsmittel wie beispielsweise Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Tetrahydrofuran, Acetonitril, N-Methylpyrrolidon oder Dimethylsulfoxyd, vorzugsweise jedoch in Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidon, mit dem einem Alkohol beziehungsweise einem Amin in Anwesenheit einer Base wie Triethylamin, N,N-Diisopropyl-N-ethylamin und gegebenenfalls eines Katalysators wie 4-N,N-Dimethylaminopyridin bei Temperaturen zwischen -20°C und 80°C, bevorzugt jedoch zwischen 0°C und 50°C umgesetzt.

[0070] Verbindungen der allgemeinen Formel III, in denen, in denen Y und Z wie oben erwähnt definiert sind und X die Gruppe $-C(R^4)=$ bedeutet, wobei R^4 Alkoxy-carbonyl bedeutet, können durch Alkylierung von Carbonsäuren der allgemeinen Formel VII hergestellt werden. Dazu wird die Carbonsäure mit einem Alkylierungsmittel umgesetzt. Als Alkylierungsmittel eignen sich Alkylderivate, die eine Abgangsgruppe wie Chlor, Brom, Iod, p-Tolylsulfonat, Methylsulfonat oder Trifluormethylsulfonat enthalten. Die Alkylierung wird in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Tetrahydrofuran, Acetonitril, N-Methylpyrrolidon oder Dimethylsulfoxyd, vorzugsweise jedoch in Dimethylformamid, in Anwesenheit einer Base wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, vorzugsweise jedoch Kaliumcarbonat, und einer Temperatur zwischen 0°C und 100°C, vorzugsweise jedoch zwischen 15°C und 50°C, durchgeführt.

[0071] Die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel II entsprechen Intermediaten aus Schema 1 und können nach dem Verfahren a) in die Endverbindungen der allgemeinen Formel I überführt werden.

f) Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^1 C_{1-6} -Alkyl-carbonyl-oxy- C_{1-3} -alkyl oder C_{1-6} -Alkoxy-carbonyl-oxy- C_{1-3} -alkyl bedeutet und R^2 , R^3 , A, X, Y und Z wie zuvor erwähnt definiert sind, können nach dem Verfahren f) ausgehend von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^1 Wasserstoff bedeutet und R^2 , R^3 , A, X, Y und Z wie zuvor erwähnt definiert sind, erhalten werden,

[0072] Dabei werden Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^1 Wasserstoff bedeutet und R^2 , R^3 , A, X, Y und Z wie zuvor erwähnt definiert sind, mit C_{1-6} -Alkyl-carbonyl-oxy- C_{1-3} -alkyl-chloriden oder C_{1-6} -Alkoxy-carbonyl-oxy- C_{1-3} -alkyl-chloriden umgesetzt. Die Reaktion wird in Anwesenheit von Silbercarbonat und katalytischen Mengen Kaliumiodid in einem dipolar aprotischen Lösungsmittel wie Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidin, Acetonitril, bevorzugt jedoch Acetonitril, eventuell unter Zusatz geringer Mengen Wassers bei Temperaturen zwischen 0°C und 150°C, bevorzugt jedoch zwischen Raumtemperatur und 90°C, durchgeführt.

[0073] Cyanofunktionalitäten können jeweils aus in den Synthesen erhaltenen primären Amiden hergestellt werden. Geeignete Methoden für diese Transformation sind beispielsweise die Umsetzung mit Thionylchlorid und gegebenenfalls katalytischen Mengen Dimethylformamid in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Toluol oder Aceton bei Temperaturen zwischen 0°C und 100°C, die Umsetzung mit Trifluoressigsäureanhydrid oder Trichloressigsäureanhydrid, einer Base wie beispielsweise Pyridin, Triethylamin oder

N,N-Diisopropyl-N-ethyl-amin in einem Lösungsmittel wie beispielsweise Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan oder Toluol bei Temperaturen zwischen -10°C und 100°C , sowie die Umsetzung mit Phosphoroxchlorid und gegebenenfalls einer Base wie Pyridin oder N,N-Dimethylanilin in Abwesenheit oder Anwesenheit eines Lösungsmittels wie beispielsweise Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan oder Toluol bei Temperaturen zwischen -10°C und 120°C .

[0074] Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Carboxy-, Hydroxy-, Amino- oder Alkylaminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

[0075] Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Carboxygruppe die Methyl-, Ethyl-, tert.-Butyl oder die Benzylgruppe in Betracht.

[0076] Beispielsweise kommen als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Acetyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe in Betracht.

[0077] Als Schutzreste für eine Amino- oder Alkylaminogruppe kommen beispielsweise die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe in Betracht.

[0078] Die Spaltung einer Carboxymethyl- oder Carboxyethyl-Einheit erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Methanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, vorzugsweise jedoch in Methanol/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid vorzugsweise jedoch Natriumhydroxid, oder aprotisch, z. B. in Gegenwart von Iodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C , vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C .

[0079] Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt vorteilhaft hydrogenolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium auf Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig, gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C , und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 1 bis 3 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

[0080] Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Iodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

[0081] Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I oder Zwischenprodukte der Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem Stereozentrum in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

[0082] So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I oder Zwischenprodukte der Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I oder Zwischenprodukte der Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel I, mit mindestens zwei asymmetrischen Kohlenstoffatomen, auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z. B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren aufgetrennt werden können.

[0083] Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Chromatographie an chiralen Phasen oder durch Umkristallisation aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z. B. Ester oder Amide bildenden optische aktiven Substanz, ins-

besondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z. B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optische aktive Säuren sind z. B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-O-p-toluoyl-weinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

[0084] Des weiteren können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I oder Zwischenprodukte der Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in ihre Salze insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihren physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, überführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

[0085] Außerdem lassen sich die erhaltenen neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I oder Zwischenprodukte der Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihren physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

[0086] Bei den Verbindungen der allgemeinen Formel I handelt es sich um Inhibitoren der Interaktion zwischen der humanen Glykogenphosphorylase der Leber (HLGP) und Proteins PPP1R3 (G_L -Untereinheit der Glycogen-assoziierten Proteinphosphatase 1 (PP1)). Der Effekt der Verbindungen auf die Bindung des Proteins PPP1R3 and die durch Phosphorylierung aktivierte Glykogenphosphorylase wird in einem Bindungstest basierend auf der SPA-Technologie (Amersham Pharmacia) bestimmt. Durch die Bindung der Substanzen wird die Interaktion der Glykogenphosphorylase mit dem Protein PPP1R3B inhibiert. Alle Messungen wurden im 384-well Format (Optiplate, Perkin Elmer) in Triplikaten durchgeführt.

[0087] Humane Glykogen Phosphorylase wird rekombinant in *E. coli* exprimiert und gereinigt. Die isolierte nicht phosphorylierte HLGP wird in einer Markierungsreaktion durch Phosphorylase Kinase (200–500 U/ mg, P2014, Sigma) und ^{33}P -gamma ATP (110 TBq/ mmol, Hartmann Analytic) radioaktiv markiert (Ref.: Cohen et al., Methods Enzymol. 1988, Vol 159 pp 390). In einem Bindungstest werden in einem Volumen von 100 μl (Testpuffer: 50 mM Tris/HCl pH 7.0, 0.1 mM EGTA, 0.1% Merkaptoethanol) verschiedene Mengen einer Testsubstanz (Endkonzentration: 1 nM bis 30 μM) mit 100000 cpm markierter HLGP, 375 μg Streptavidin-SPA Beads (RPNQ 0007, Amersham Pharmacia), 0.1 μg GL-Peptid (Biotin-FPEWPSYLGYEKLGPIYY) für 16 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Nach einer Zentrifugation für 5 Minuten bei 500 g wird die Platte gemessen (Topcount, Packard). Die gemessenen cpm-Werte werden für die Kalkulation der angegebenen IC_{50} -Werte verwendet. Der basale Wert wird in Abwesenheit des Peptides und der maximale Wert in Abwesenheit der Testsubstanz bestimmt.

[0088] Die Verbindungen der allgemeinen Formel I weisen dabei IC_{50} -Werte im Bereich von 30 nM bis 1,3 μM auf.

[0089] Im Hinblick auf die Fähigkeit, die Interaktion der Glycogenphosphorylase a mit der G_L -Untereinheit der Glycogen-assoziierten Proteinphosphatase 1 (PP1) zu unterbinden, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre entsprechenden pharmazeutisch akzeptablen Salze prinzipiell geeignet, alle diejenigen Zustände oder Krankheiten zu behandeln und/oder vorbeugend zu behandeln, die durch eine Hemmung der Interaktion der Glycogenphosphorylase a mit der G_L -Untereinheit der Glycogen-assoziierten Proteinphosphatase 1 (PP1) beeinflusst werden können. Daher sind die erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere zur Prophylaxe oder Behandlung von Krankheiten, insbesondere Stoffwechselerkrankungen oder Zuständen wie Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, diabetische Komplikationen (wie z. B. Retinopathie, Nephropathie oder Neuropathien, diabetischer Fuß, Ulcus, Makroangiopathien), metabolische Azidose oder Ketose, reaktiver Hypoglykämie, Hyperinsulinämie, Glukosestoffwechselstörung, Insulinresistenz, Metabolischem Syndrom, Dyslipidämien unterschiedlichster Genese, Atherosklerose und verwandte Erkrankungen, Adipositas, Bluthochdruck, chronisches Herzversagen, Ödeme, Hyperurikämie geeignet. Darüber hinaus sind diese Substanzen geeignet, die beta-Zelldegeneration wie z. B. Apoptose oder Nekrose von pankreatischen beta-Zellen zu verhindern. Die Substanzen sind weiter geeignet, die Funktionalität von pankreatischen Zellen

zu verbessern oder wiederherzustellen, daneben die Anzahl und Größe von pankreatischen beta-Zellen zu erhöhen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenfalls als Diuretika oder Antihypertensiva einsetzbar und zur Prophylaxe und Behandlung des akuten Nierenversagens geeignet.

[0090] Ganz besonders sind die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren physiologisch verträglichen Salze, zur Prophylaxe oder Behandlung von Diabetes, insbesondere Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, und/oder diabetischen Komplikationen geeignet.

[0091] Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung bei der Behandlung oder Prophylaxe erforderliche Dosierung hängt üblicherweise von der zu verabreichenden Verbindung, vom Patienten, von der Art und Schwere der Krankheit oder des Zustandes und der Art und Häufigkeit der Verabreichung ab und liegt im Ermessen des zu behandelnden Arztes. Zweckmäßigerweise kann die Dosierung bei intravenöser Gabe im Bereich von 0,1 bis 1000 mg, vorzugsweise 0,5 bis 500 mg, und bei oraler Gabe im Bereich von 1 bis 1000 mg, vorzugsweise 10 bis 500 mg, jeweils 1 bis 4 × täglich, liegen. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Lösungen, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

[0092] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor angegebenen Krankheiten und Zustände verwendet werden. Für solche Kombinationen kommen als weitere Wirksubstanzen insbesondere solche in Betracht, die beispielsweise die therapeutische Wirksamkeit eines erfindungsgemäßen Inhibitors der Interaktion der Glycogenphosphorylase a mit der G_L -Untereinheit der Glycogen-assoziierten Proteinphosphatase 1 (PP1) im Hinblick auf eine der genannten Indikationen verstärken und/oder die eine Reduzierung der Dosierung eines erfindungsgemäßen Inhibitors der Interaktion der Glycogenphosphorylase a mit der G_L -Untereinheit der Glycogen-assoziierten Proteinphosphatase 1 (PP1) erlauben. Zu den zu einer solchen Kombination geeigneten Therapeutika gehören z. B. Antidiabetika, wie etwa Metformin, Sulfonylharnstoffe (z. B. Glibenclamid, Tolbutamid, Glimperiride), Nateglinide, Repaglinide, Thiazolidindione (z. B. Rosiglitazone, Pioglitazone), PPAR-gamma-Agonisten (z. B. Gl 262570) und -Antagonisten, PPAR-gamma/alpha Modulatoren (z. B. KRP 297), alpha-Glucosidasehemmer (z. B. Miglitol, Acarbose, Voglibose), DPPIV Inhibitoren (z. B. Sitagliptin, Vildagliptin), SGLT2-Inhibitoren, alpha2-Antagonisten, Insulin und Insulinanaloge, GLP-1 und GLP-1 Analoga (z. B. Exendin-4) oder Amylin. Daneben sind weitere als Kombinationspartner geeignete Wirkstoffe Inhibitoren der Protyrosinphosphatase 1, Substanzen, die eine deregulierte Glucoseproduktion in der Leber beeinflussen, wie z. B. Inhibitoren der Glucose-6-phosphatase oder der Fructose-1,6-bisphosphatase, der Glycogenphosphorylase, Glucagonrezeptor Antagonisten und Inhibitoren der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase, der Glykogensynthasekinase oder der Pyruvatdehydrokinase, Lipidsenker, wie etwa HMG-CoA-Reduktasehemmer (z. B. Simvastatin, Atorvastatin), Fibrate (z. B. Bezafibrat, Fenofibrat), Nikotinsäure und deren Derivate, PPAR-alpha Agonisten, PPAR-delta Agonisten, ACHT Inhibitoren (z. B. Avasimibe) oder Cholesterolsorptionsinhibitoren wie zum Beispiel Ezetimibe, gallensäurebindende Substanzen wie zum Beispiel Colestyramin, Hemmstoffe des ilealen Gallensäuretransportes, HDL-erhöhende Verbindungen wie zum Beispiel Inhibitoren von CETP oder Regulatoren von ABC1 oder Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, wie etwa Sibutramin oder Tetrahydrolipstatin, Dexfenfluramin, Axokine, Antagonisten des Cannabinoid 1 Rezeptors, MCH-1 Rezeptorantagonisten, MC4 Rezeptor Agonisten, NPY5 oder NPY2 Antagonisten oder β 3-Agonisten wie SB-418790 oder AD-9677 ebenso wie Agonisten des 5HT2c Rezeptors.

[0093] Daneben ist eine Kombination mit Medikamenten zur Beeinflussung des Bluthochdrucks, des chronischen Herzversagens oder der Atherosklerose wie z. B. A-II Antagonisten oder ACE Inhibitoren, ECE-Inhibitoren, Diuretika, β -Blocker, Ca-Antagonisten, zentral wirksamen Antihypertensiva, Antagonisten des alpha-2-adrenergen Rezeptors, Inhibitoren der neutralen Endopeptidase, Thrombozytenaggregationshemmer und anderen oder Kombinationen daraus geeignet. Beispiele von Angiotensin II Rezeptor Antagonisten sind Candesartan Cilexetil, Kalium Losartan, Eprosartan Mesylat, Valsartan, Telmisartan, Irbesartan, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, Olmesartan, Medoxomil, Tasosartan, KT-3-671, GA-0113, RU-64276, EMD-90423, BR-9701, etc.. Angiotensin II Rezeptor Antagonisten werden vorzugsweise zur Behandlung oder Prophylaxe von Bluthochdruck und diabetischen Komplikationen verwendet, oft in Kombination mit einem Diuretikum wie Hydrochlorothiazide.

[0094] Zur Behandlung oder Prophylaxe der Gicht ist eine Kombination mit Harnsäuresynthese Inhibitoren oder Urikosurika geeignet.

[0095] Zur Behandlung oder Prophylaxe diabetischer Komplikationen kann eine Kombination mit GABA-Rezeptor-Antagonisten, Na-Kanal-Blockern, Topiramat, Protein-Kinase C Inhibitoren, advanced glycation endproduct Inhibitoren oder Aldose Reduktase Inhibitoren erfolgen.

[0096] Die Dosis für die zuvor angeführten Kombinationspartner beträgt hierbei zweckmäßigerweise 1/5 der üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung.

[0097] Daher betrifft ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines physiologisch verträglichen Salzes solch einer Verbindung in Kombination mit mindestens einem der zuvor als Kombinationspartner beschriebenen Wirkstoffe zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung oder Prophylaxe von Erkrankungen oder Zuständen geeignet ist, die durch die Inhibition der Interaktion der Glycogenphosphorylase a mit der G_L-Untereinheit der Glycogen-assoziierten Proteinphosphatase 1 (PP1) beeinflussbar sind. Hierbei handelt es sich vorzugsweise um eine Stoffwechselerkrankung, insbesondere eine der zuvor angeführten Erkrankungen oder Zustände, ganz besonders Diabetes oder diabetischer Komplikationen.

[0098] Die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindung oder eines physiologisch verträglichen Salzes hiervon, in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff kann zeitgleich oder zeitlich versetzt, insbesondere aber zeitnah erfolgen. Bei einer zeitgleichen Verwendung werden beide Wirkstoffe dem Patienten zusammen verabreicht; bei einer zeitlich versetzten Verwendung werden beide Wirkstoffe dem Patienten in einem Zeitraum von kleiner gleich 12, insbesondere kleiner gleich 6 Stunden nacheinander verabreicht.

[0099] Folglich betrifft ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ein Arzneimittel, das eine erfindungsgemäße Verbindung oder ein physiologisch verträgliches Salz solch einer Verbindung sowie mindestens einen der zuvor als Kombinationspartner beschriebenen Wirkstoffe neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln aufweist.

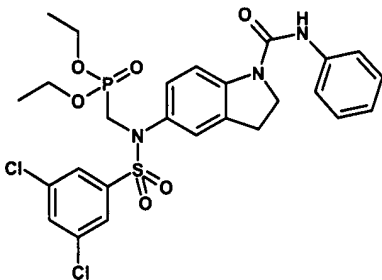
[0100] So weist beispielsweise ein erfindungsgemäßes Arzneimittel eine Kombination aus einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I oder eines physiologisch verträglichen Salzes solch einer Verbindung sowie mindestens einem Angiotensin II Rezeptor Antagonisten neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln auf.

[0101] Die erfindungsgemäße Verbindung oder eines physiologisch verträglichen Salzes, und der damit zu kombinierende weitere Wirkstoff können zusammen in einer Darreichungsform, beispielsweise einer Tablette oder Kapsel, oder getrennt in zwei gleichen oder verschiedenen Darreichungsformen, beispielsweise als sogenanntes kit-of-parts, vorliegen.

[0102] Vorstehend und nachfolgend werden in Strukturformeln H-Atome von Hydroxylgruppen nicht in jedem Fall explizit dargestellt. Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern ohne diese zu beschränken:

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Beispiel I



{[(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(1-phenylcarbamoyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure-diethyl-ester

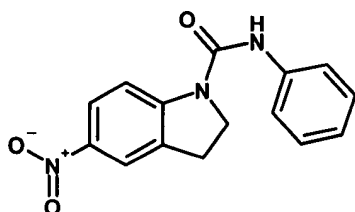
[0103] 1,5 g 5-Nitro-2,3-dihydro-1H-indol werden in 12 ml Dichlormethan gelöst. Man gibt 510 mg Kaliumcarbonat und 654 µl Phenylisocyanat zu. Nach Rühren für 2 Stunden wird mit Essigsäureethylester verdünnt und mit verdünnter Zitronensäurelösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat werden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Cyclohexan/Essigsäureethylester 30:70 auf 0:100).

Ausbeute: 1,05 g (56% der Theorie)

Massenspektrum (ESI+): $m/z = 610$ [M-H]⁻

[0104] Analog zu Beispiel I werden folgende Verbindungen erhalten:

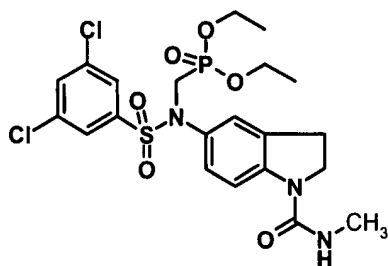
(1) 5-Nitro-2,3-dihydro-indol-1-carbonsäure-phenylamid



[0105] Nach der Reaktion wird zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt. Der sich dabei bildende Feststoff wird abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Massenspektrum (ESI+): $m/z = 284$ [M+H]⁺

Beispiel II



{{[(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(1-methylcarbamoyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure-diethyl-ester

[0106] 1,27 g {{[(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure-diethyl-ester werden in 10 ml Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Dazu werden 410 µl N,N-Diisopropyl-ethylamin und 6,8 ml einer 20%-igen Lösung von Phosgen in Toluol gegeben. Man läßt 1 Stunde nachrühren und entfernt dann die Lösungsmittel im Stickstoffstrom. Der Rückstand wird in 40 ml Tetrahydrofuran aufgenommen, 6,45 ml einer 2 M Lösung von Methylamin in Tetrahydrofuran zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird mit Dichlormethan verdünnt und 1 N Salzsäure und mit halbgesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet, die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Dichlormethan/Methanol 95:5 auf 60:40).

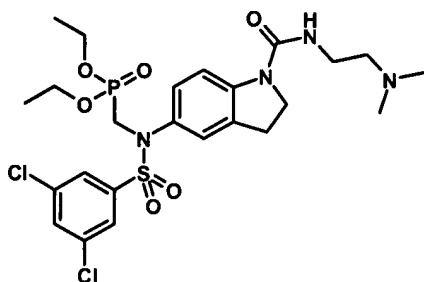
Ausbeute: 1,21 g (85% der Theorie)

Massenspektrum (ESI+): $m/z = 567$ [M+NH₄]⁺

[0107] Analog zu Beispiel II werden folgende Verbindungen erhalten:

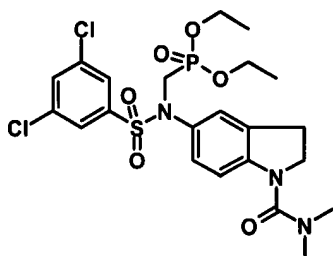
(1)

{{(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-[1-(2-dimethylamino-ethylcarbamoyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-amino}-methyl)-phosphonsäure-diethylester



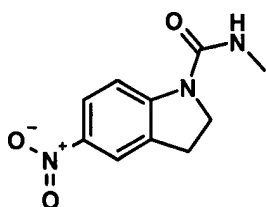
[0108] Das Rohprodukt wird direkt weiter umgesetzt in 1 (12).
Massenspektrum (ESI+): $m/z = 607$ [M+H]⁺

(2) {[3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(1-dimethylcarbamoyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure-diethyl-ester



Massenspektrum (ESI+): $m/z = 564$ [M+H]⁺

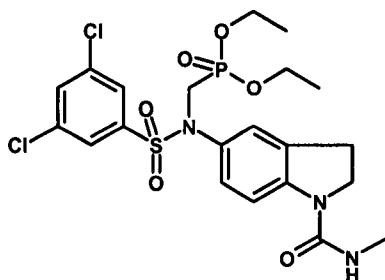
(3) 5-Nitro-2,3-dihydro-indol-1-carbonsäure-methylamid



[0109] Nach beendeter Reaktion werden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird aus 1 N HCl auserührt.

Massenspektrum (ESI+): $m/z = 222$ [M+H]⁺

Beispiel III



{{[3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(1-methylcarbamoyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure-diethyl-ester

[0110] 2,2 g 5-(3,5-Dichlor-phenylsulfonylamino)-2,3-dihydro-indol-1-carbonsäure-methyl-amid werden in 15

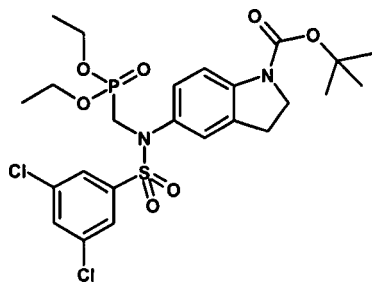
ml Dimethylformamid gelöst. Dazu werden 1,67 g Kaliumcarbonat und 1,32 ml Trifluor-methansulfonsäure-diethoxy-phosphorylmethyl-ester gegeben. Man läßt 3 Stunden bei Raumtemperatur rühren, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und verteilt den Rückstand zwischen Wasser und Essigsäureethylester. Die wässrige Phase wird 2 mal Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Diisopropyl-ether/Essigsäureethylester ausgerührt.

Ausbeute: 2,3 g (76% der Theorie)

Massenspektrum (ESI+): $m/z = 550 [M+H]^+$

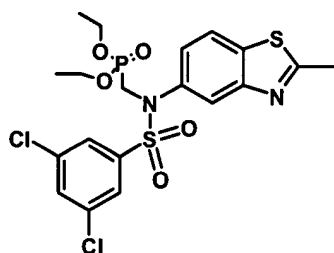
[0111] Analog zu Beispiel III werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) 5-[(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(diethoxy-phosphorylmethyl)-amino]-2,3-dihydro-indol-1-carbonsäure-tert-butyl-ester



R_f -Wert: 0,27 (Kieselgel: Petrolether/Essigsäureethylester 1:1)

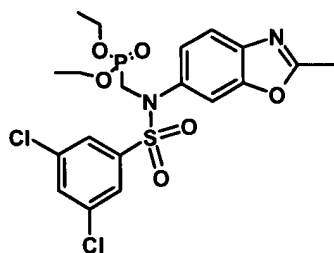
- (2) {[(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure-diethyl-ester



[0112] Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert.

Massenspektrum (ESI+): $m/z = 523 [M+H]^+$

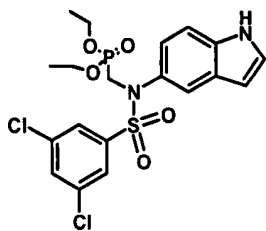
- (3) {[(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(2-methyl-benzooxazol-6-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure-diethyl-ester



[0113] Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert.

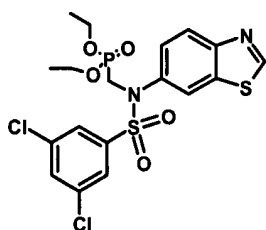
Massenspektrum (ESI+): $m/z = 507 [M+H]^+$

(4) {[3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(1H-indol-5-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure-diethyl-ester



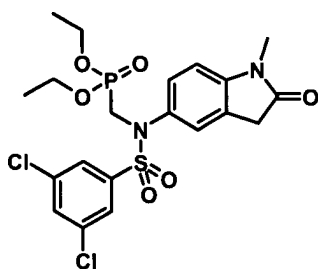
[0114] Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert.
Massenspektrum (ESI+): $m/z = 491$ $[M+H]^+$

(5) {[Benzothiazol-6-yl-(3,5-dichlor-phenylsulfonyl)-amino]-methyl}-phosphonsäure-diethyl-ester



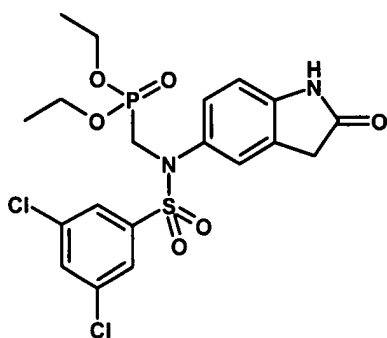
[0115] Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert.
Massenspektrum (ESI+): $m/z = 509$ $[M+H]^+$

(6) {[(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure-diethyl-ester



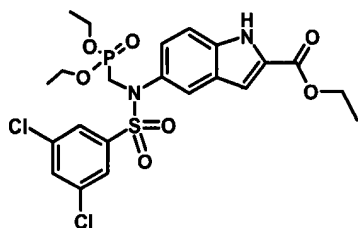
[0116] Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert.
Massenspektrum (ESI+): $m/z = 521$ $[M+H]^+$

(7) {[(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure-diethyl-ester



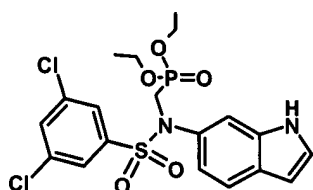
[0117] Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert.
Massenspektrum (ESI+): $m/z = 507$ $[M+H]^+$

(8) 5-[(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(diethoxy-phosphorylmethyl)-amino]-1H-indol-2-carbonsäure-ethyl-ester



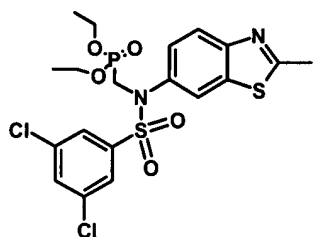
[0118] Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert.
Massenspektrum (ESI+): $m/z = 563$ $[M+H]^+$

(9) {[3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(1H-indol-6-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure-diethyl-ester



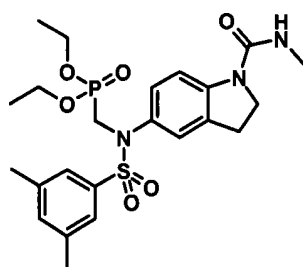
[0119] Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert.
Massenspektrum (ESI+): $m/z = 491$ $[M+H]^+$

(10) {[3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(2-methyl-benzothiazol-6-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure-diethyl-ester



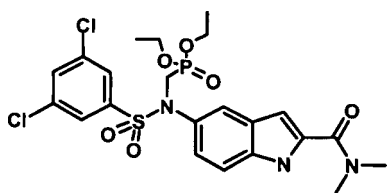
[0120] Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert.
Massenspektrum (ESI+): $m/z = 523$ $[M+H]^+$

(11) {[3,5-Dimethyl-phenylsulfonyl)-(1-methylcarbamoyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure-diethyl-ester



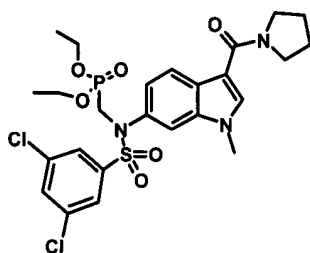
[0121] Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert.
Massenspektrum (ESI+): $m/z = 510$ $[M+H]^+$

(12) {[{(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(2-dimethylcarbamoyl-1H-indol-5-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure-diethyl-ester



Massenspektrum (ESI+): $m/z = 562$ $[M+H]^+$

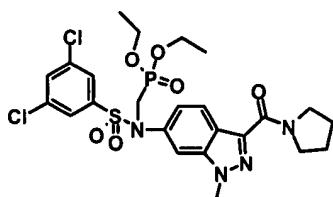
(13) ({[(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-[1-methyl-3-(pyrrolidin-1-carbonyl)-1H-indol-6-yl]-amino]-methyl}-phosphonsäure-diethyl-ester



[0122] Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert.

Massenspektrum (ESI+): $m/z = 619$ $[M+NH_4]^+$

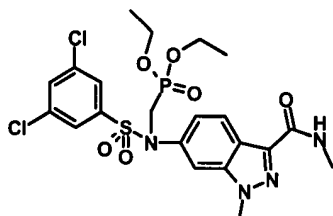
(14) ({[(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-[1-methyl-3-(pyrrolidin-1-carbonyl)-1H-indazol-6-yl]-amino]-methyl}-phosphonsäure-diethyl-ester



[0123] Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert.

Massenspektrum (ESI+): $m/z = 603$ $[M+H]^+$

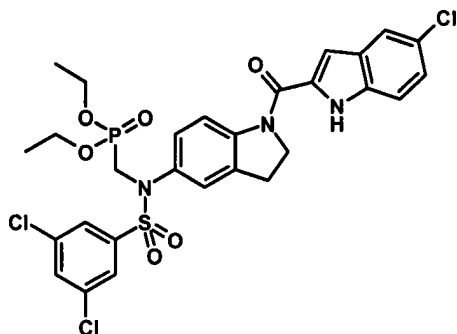
(15) {[{(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(1-methyl-3-methylcarbamoyl-1H-indazol-6-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure-diethyl-ester



[0124] Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert.

Massenspektrum (ESI+): $m/z = 580$ $[M+NH_4]^+$

Beispiel IV



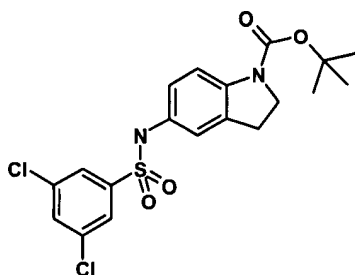
{[[[1-(5-Chlor-1H-indol-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-(3,5-dichlor-phenylsulfonyl)-amino]-methyl]-phosphonsäure-diethyl-ester

[0125] 50 mg 5-Chlor-1H-indol-2-carbonsäure werden in 2 ml Thionylchlorid gelöst und 1 Stunde auf 80°C erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand 2 mal mit Dichlormethan versetzt und dieses wieder im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird in 5 ml Dichlormethan aufgenommen und die Lösung zu einer Mischung aus 100 mg {[(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure-diethyl-ester und 60 mg Kaliumcarbonat in 2 ml Dimethylformamid getropft. Man läßt 2 Stunden bei Raumtemperatur rühren, verdünnt mit Essigsäureethylester und wäscht mit 1 N HCl und gesättigter Natriumchloridlösung. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat werden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol 95:5 auf 70:30).

Ausbeute: 65 mg (48% der Theorie)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 670 [M+H]⁺

Beispiel V



5-(3,5-Dichlor-phenylsulfonylamino)-2,3-dihydro-indol-1-carbonsäure-tert-butyl-ester

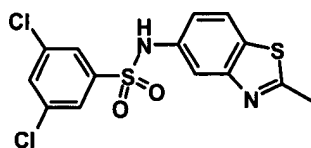
[0126] 6 g 5-Amino-2,3-dihydro-indol-1-carbonsäure-tert-butyl-ester werden in 50 ml Pyridin und 50 ml Dichlormethan gelöst. Dazu tropft man eine Lösung von 6,5 g 3,5-Dichlor-phenylsulfonylchlorid in 50 ml Dichlormethan und läßt 1 Stunde bei Raumtemperatur rühren. Anschließend verdünnt man mit Dichlormethan und wäscht mit 1 N Salzsäure und mit gesättigter Natriumchloridlösung. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat werden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Cyclohexan/Essigsäureethylester 70:30 auf 30:70).

Ausbeute: 8,6 g (76% der Theorie)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 460 [M+NH₄]⁺

[0127] Analog zu Beispiel V werden folgende Verbindungen erhalten:

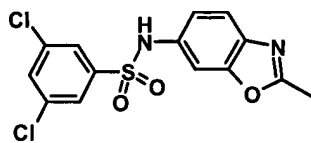
(1) 3,5-Dichlor-N-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-phenylsulfonamid



[0128] Die Reaktion wird in Dichlormethan in Anwesenheit von 1,4 Äquivalenten 2,6-Lutidin durchgeführt.

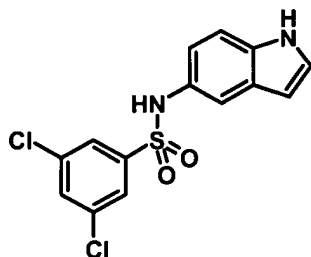
Massenspektrum (ESI+): $m/z = 373 [M+H]^+$

(2) 3,5-Dichlor-N-(2-methyl-benzooxazol-6-yl)-phenylsulfonamid



Massenspektrum (ESI+): $m/z = 357 [M+H]^+$

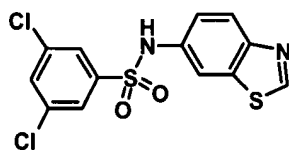
(3) 3,5-Dichlor-N-(1H-indol-5-yl)-phenylsulfonamid



[0129] Die Reaktion wird in Pyridin durchgeführt.

Massenspektrum (ESI+): $m/z = 339 [M-H]^-$

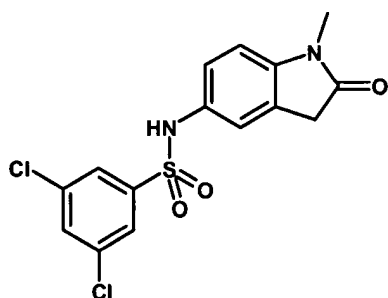
(4) N-Benzothiazol-6-yl-3,5-dichlor-phenylsulfonamid



[0130] Die Reaktion wird in Dichlormethan in Anwesenheit von 1,4 Äquivalenten 2,6-Lutidin durchgeführt.

Massenspektrum (ESI+): $m/z = 357 [M-H]^-$

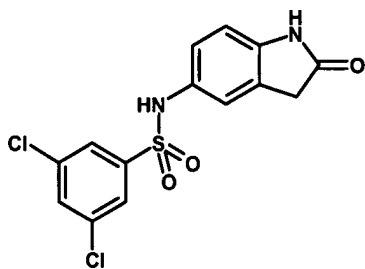
(5) 3,5-Dichlor-N-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-phenylsulfonamid



[0131] Die Reaktion wird in Pyridin durchgeführt. Das Produkt wird aus Diisopropylether/Petrolether ausgerührt.

Massenspektrum (ESI+): $m/z = 371 [M+H]^+$

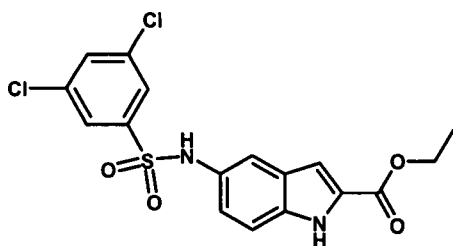
(6) 3,5-Dichlor-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-phenylsulfonamid



[0132] Die Reaktion wird in Pyridin durchgeführt. Das Produkt wird aus Diisopropylether/Petrolether ausgeführt.

Massenspektrum (ESI+): $m/z = 355$ [M-H]⁻

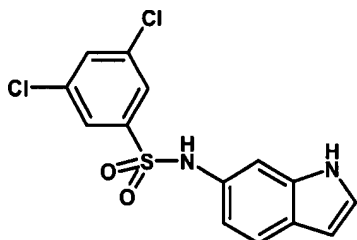
(7) 5-(3,5-Dichlor-phenylsulfonylamino)-1H-indol-2-carbonsäure-ethyl-ester



[0133] Die Reaktion wird in Dichlormethan in Anwesenheit von 1,4 Äquivalenten 2,6-Lutidin durchgeführt.

Massenspektrum (ESI+): $m/z = 411$ [M-H]⁻

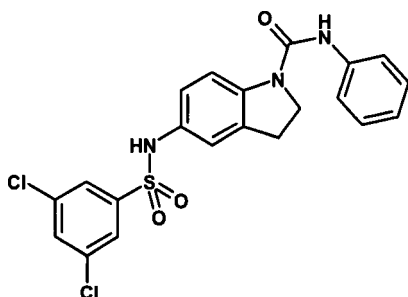
(8) 3,5-Dichlor-N-(1H-indol-6-yl)-phenylsulfonamid



[0134] Die Reaktion wird in Dichlormethan in Anwesenheit von 1,4 Äquivalenten 2,6-Lutidin durchgeführt.

Massenspektrum (ESI+): $m/z = 341$ [M+H]⁺

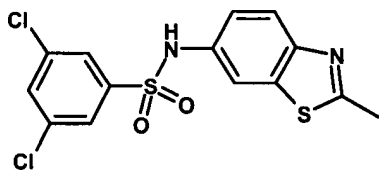
(9) 5-(3,5-Dichlor-phenylsulfonylamino)-2,3-dihydro-indol-1-carbonsäure-phenylamid



[0135] Die Reaktion wird in Pyridin durchgeführt.

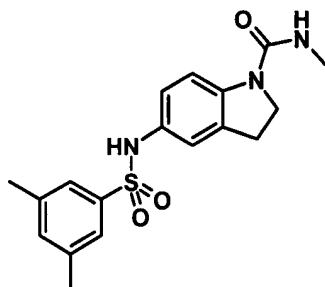
Massenspektrum (ESI+): $m/z = 462$ [M+H]⁺

(10) 3,5-Dichlor-N-(2-methyl-benzothiazol-6-yl)-phenylsulfonamid



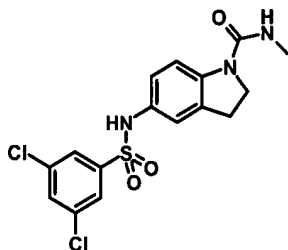
[0136] Die Reaktion wird in Dichlormethan in Anwesenheit von 1,4 Äquivalenten 2,6-Lutidin durchgeführt. Massenspektrum (ESI+): $m/z = 371$ [M-H]⁻

(11) 5-(3,5-Dimethyl-phenylsulfonylamino)-2,3-dihydro-indol-1-carbonsäure-methylamid



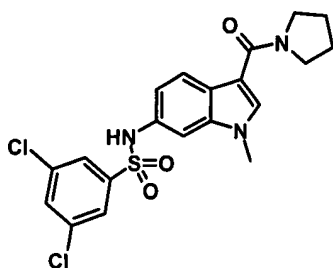
[0137] Die Reaktion wird in Pyridin durchgeführt. Das Produkt wird aus Diisopropylether ausgereinigt. Massenspektrum (ESI+): $m/z = 360$ [M+H]⁺

(12) 5-(3,5-Dichlor-phenylsulfonylamino)-2,3-dihydro-indol-1-carbonsäure-methylamid



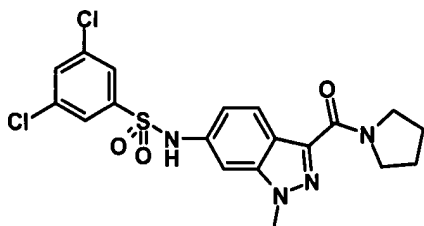
[0138] Die Reaktion wird in Pyridin durchgeführt. Das Produkt wird aus Diisopropylether ausgereinigt. Massenspektrum (ESI+): $m/z = 400$ [M+H]⁺

(13) 3,5-Dichlor-N-[1-methyl-3-(pyrrolidin-1-carbonyl)-1H-indol-6-yl]-phenylsulfonamid



[0139] Die Reaktion wird in Dichlormethan/Pyridin 2:1 durchgeführt. Massenspektrum (ESI⁻): $m/z = 452$ [M+H]⁺

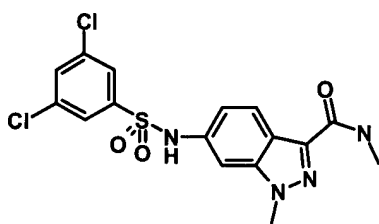
(14) 3,5-Dichlor-N-[1-methyl-3-(pyrrolidin-1-carbonyl)-1H-indazol-6-yl]-phenylsulfonamid



[0140] Die Reaktion wird in Dichlormethan in Anwesenheit von 2,3 Äquivalenten Pyridin durchgeführt. Das Produkt wird aus wenig Methanol ausgerührt.

Massenspektrum (EST⁻): $m/z = 453 [M+H]^+$

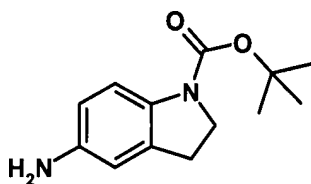
(15) 6-(3,5-Dichlor-phenylsulfonylamino)-1-methyl-1H-indazol-3-carbonsäure-methylamid



[0141] Die Reaktion wird in Dichlormethan in Anwesenheit von 3,8 Äquivalenten Pyridin durchgeführt.

Massenspektrum (ESI⁻): $m/z = 413 [M+H]^+$

Beispiel VI



5-Amino-2,3-dihydro-indol-1-carbonsäure-tert-butyl-ester

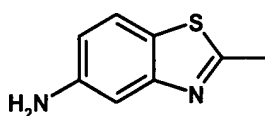
[0142] 6,8 g 5-Nitro-2,3dihydro-indol-1-carbonsäure-tert-butyl-ester werden in 120 ml Methanol gelöst. Dazu gibt man 600 mg Palladium auf Kohle (10%) und hydriert 1,5 Stunden bei Raumtemperatur. Danach wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 6 g (100% der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 235 [M+H]^+$

[0143] Analog zu Beispiel VI werden folgende Verbindungen erhalten:

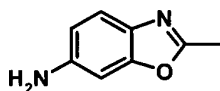
(1) 2-Methyl-benzothiazol-5-ylamin



[0144] Die Reaktion wird in Essigsäureethylester/Methanol 5:1 durchgeführt. Das Produkt wird an Kieselgel chromatographiert.

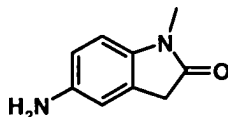
Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 165 [M+H]^+$

(2) 2-Methyl-benzooxazol-6-ylamin



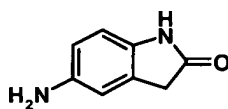
[0145] Die Reaktion wird in Essigsäureethylester/Methanol 5:1 durchgeführt
R_f-Wert: 0,70 (Kieselgel: Essigsäureethylester)

(3) 5-Amino-1-methyl-1,3-dihydro-indol-2-on



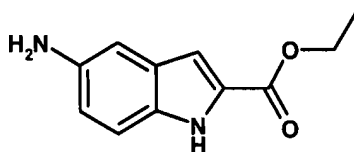
[0146] Die Reaktion wird in Methanol durchgeführt. Das Rohprodukt wird direkt in V (5) weiter umgesetzt.

(4) 5-Amino-1,3-dihydro-indol-2-on



[0147] Die Reaktion wird in Methanol durchgeführt. Das Rohprodukt wird direkt in V (6) weiter umgesetzt.

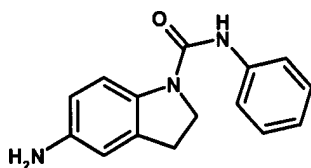
(5) 5-Amino-1H-indol-2-carbonsäure-ethyl-ester



[0148] Als Lösungsmittel wird ein 3:2:2 Gemisch aus Essigsäureethylester, Methanol und Tetrahydrofuran eingesetzt.

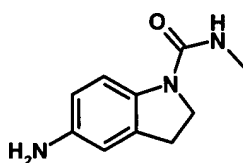
Massenspektrum (ESI+): m/z = 205 [M+H]⁺

(6) 5-Amino-2,3-dihydro-indol-1-carbonsäure-phenylamid



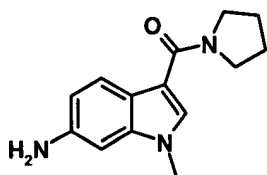
[0149] Die Reaktion wird in Methanol durchgeführt. Das Rohprodukt wird direkt in V (9) weiter umgesetzt.

(7) 5-Amino-2,3-dihydro-indol-1-carbonsäure-methylamid



Massenspektrum (ESI+): m/z = 192 [M+H]⁺

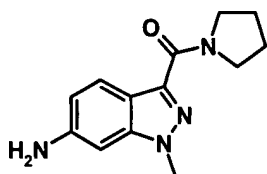
(8) (6-Amino-1-methyl-1H-indol-3-yl)-pyrrolidin-1-yl-methanon



[0150] Die Reaktion wird in Tetrahydrofuran durchgeführt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert.

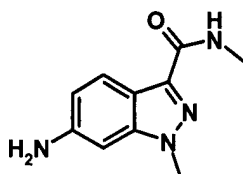
Massenspektrum (ESI+): $m/z = 244$ [M+H]⁺

(9) (6-Amino-1-methyl-1H-indazol-3-yl)-pyrrolidin-1-yl-methanon



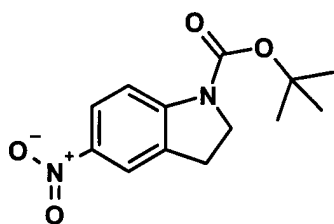
R_F-Wert: 0,40 (Kieselgel: Dichlormethan/Methanol 95:5)

(10) 6-Amino-1-methyl-1H-indazol-3-carbonsäure.methylamid



R_F-Wert: 0,40 (Kieselgel: Dichlormethan/Methanol 95:5)

Beispiel VII



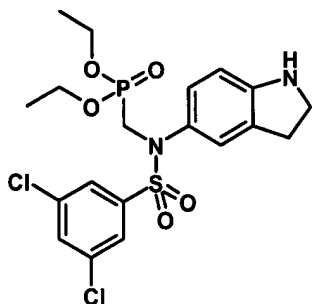
5-Nitro-2,3-dihydro-indol-1-carbonsäure-tert-butyl-ester

[0151] 5 g 5-Nitro-2,3-dihydro-1H-indol werden in 70 ml Acetonitril gelöst. Man gibt 7,3 g Di-tert-butyl-dicarbonat und 900 mg 4-Dimethylaminopyridin zu. Nach Rühren für 24 Stunden bei Raumtemperatur wird zwischen 1 N HCl und Essigsäureethylester verteilt. Die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat werden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird aus Diisopropylether/Petrolether ausgerührt.

Ausbeute: 6,6 g (82% der Theorie)

Massenspektrum (ESI+): $m/z = 265$ [M+H]⁺

Beispiel VIII



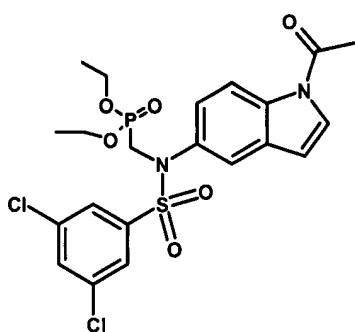
{[(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure-diethyl-ester

[0152] 13,39 g 5-[(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(diethoxy-phosphorylmethyl)-amino]-2,3-dihydro-indol-1-carbonsäure-tert-butyl-ester werden in 50 ml Dichlormethan gelöst. Dazu werden 10 ml Trifluoressigsäure gegeben und die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Diethylether und Wasser verteilt. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Anschließend wird mit Magnesiumsulfat und Aktivkohle versetzt und 1 Stunde gerührt. Nach Filtration werden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 6,3 g (57% der Theorie)

Massenspektrum (ESI+): $m/z = 510$ [M-NH₄]-

Beispiel IX



{[(1-Acetyl-1H-indol-5-yl)-(3,5-dichlor-phenylsulfonyl)-amino]-methyl}-phosphonsäure-diethyl-ester

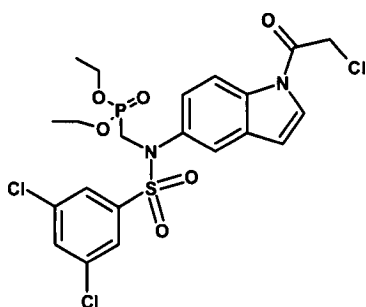
[0153] 100 mg {[(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(1H-indol-5-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure-diethyl-ester werden in 1 ml Essigsäureanhydrid gelöst und über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird zwischen Essigsäureethylester und Eiswasser verteilt. Anschließend wird durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat werden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Petrolether/Essigsäureethylester 1:2 auf 1:3).

Ausbeute: 78 mg (72% der Theorie)

Massenspektrum (ESI+): $m/z = 533$ [M+H]⁺

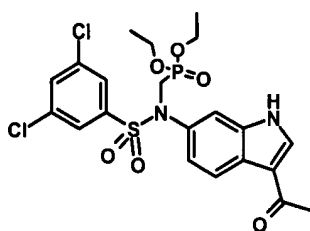
[0154] Analog zu Beispiel IX werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) {{{1-(2-Chlor-acetyl)-1H-indol-5-yl}-(3,5-dichlor-phenylsulfonyl)-amino}-methyl}-phosphonsäure-diethyl-ester



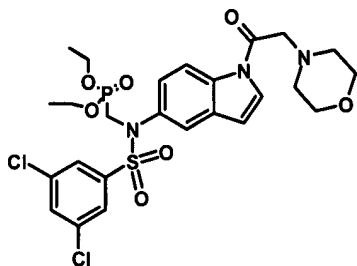
[0155] Statt Essigsäureanhydrid wird Chloressigsäureanhydrid verwendet.
Massenspektrum (ESI+): m/z = 567 [M+H]⁺

(2) {{{3-Acetyl-1H-indol-6-yl}-(3,5-dichlor-phenylsulfonyl)-amino}-methyl}-phosphonsäure-diethyl-ester



[0156] Die Reaktion wird bei 200°C für 30 Minuten im verschlossenen Gefäß in der Mikrowelle durchgeführt.
Massenspektrum (ESI+): m/z = 531 [M-H]⁻

Beispiel X



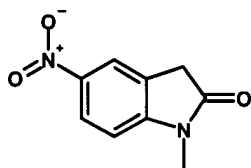
(((3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-[1-(2-morpholin-4-yl-acetyl)-1H-indol-5-yl]-amino)-methyl)-phosphonsäure-diethyl-ester

[0157] 125 mg {{{1-(2-Chlor-acetyl)-1H-indol-5-yl}-(3,5-dichlor-phenylsulfonyl)-amino}-methyl}-phosphonsäure-diethyl-ester werden in 2 ml Dimethylformamid gelöst, mit 34 mg Kaliumcarbonat sowie 22 µl Morpholin versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man verteilt zwischen Essigsäureethylester und Wasser. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat werden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Essigsäureethylester/Methanol 30:1 auf 10:1).

Ausbeute: 76 mg (56% der Theorie)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 618 [M+H]⁺

Beispiel XI



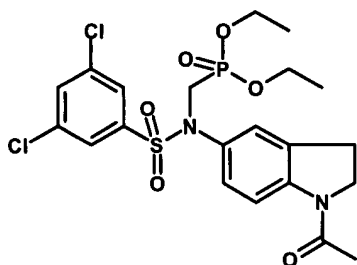
1-Methyl-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-on

[0158] 2 g 1-Methyl-1,3-dihydro-indol-2-on werden in 10 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst und auf 0°C gekühlt. Dazu tropft man eine Lösung von 620 µl konzentrierter Salpetersäure in 2 ml konzentrierter Schwefelsäure und läßt 30 Minuten nachrühren. Anschließend gießt man auf 50 g Eis, läßt 1 Stunde rühren, saugt den Feststoff ab und trocknet im Vakuum.

Ausbeute: 1,7 g (65% der Theorie)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 193 [M+H]⁺

Beispiel XII



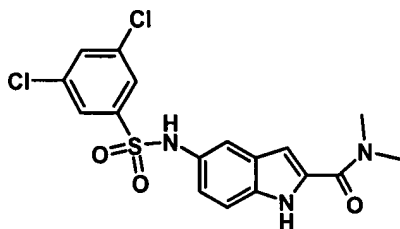
[[[(1-Acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-(3,5-dichlor-phenylsulfonyl)-amino]-methyl]-phosphonsäure-diethyl-ester

[0159] 1,45 g [[(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-amino]-methyl]-phosphonsäure-diethyl-ester werden in 20 ml Dichlormethan gelöst, mit 2 ml Essigsäureanhydrid versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man verdünnt mit Dichlormethan, kühlt auf 0°C und gibt 20 ml 4 N Natronlauge hinzu. Nach Rühren für 30 Minuten werden die Phasen getrennt und die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Anschließend wird mit Magnesiumsulfat getrocknet, die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt und der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol 95:5 auf 75:25).

Ausbeute: 1,46 g (93% der Theorie)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 552 [M+NH₄]⁺

Beispiel XIII



5-(3,5-Dichlor-phenylsulfonylamino)-1H-indol-2-carbonsäure-dimethylamid

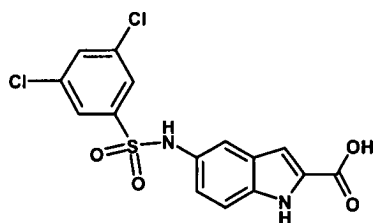
[0160] 110 mg 5-(3,5-Dichlor-phenylsulfonylamino)-1H-indol-2-carbonsäure werden in 4 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 51 mg Carbonyldiimidazol versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur sowie 1 Stunde bei 40°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 600 µl einer 2 M Lösung von Dimethylamin in Tetrahydrofuran zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand zwischen Essigsäureethylester und 0,5 N Salzsäure verteilt und die organische Phase mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Essigsäureethyl-

ester).

Ausbeute: 30 mg (26% der Theorie)

Massenspektrum (ESI+): $m/z = 410$ [M-H]⁻

Beispiel XIV



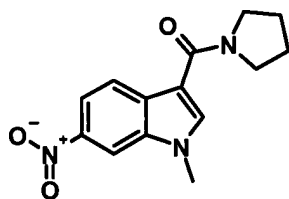
5-(3,5-Dichlor-phenylsulfonylamino)-1H-indol-2-carbonsäure

[0161] 100 mg 5-(3,5-Dichlor-phenylsulfonylamino)-1H-indol-2-carbonsäure-ethyl-ester werden in 2 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 2 ml 1 N Natronlauge versetzt und 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Tetrahydrofuran im Vakuum entfernt, mit etwas Wasser verdünnt und mit 2 ml 2 N Salzsäure versetzt. Der Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 60 mg (64% der Theorie)

Massenspektrum (ESI+): $m/z = 383$ [M-H]⁻

Beispiel XV



(1-Methyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-pyrrolidin-1-yl-methanon

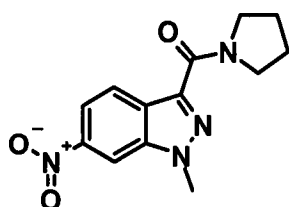
[0162] 400 mg 1-Methyl-6-nitro-1H-indol-3-carbonsäure werden in 4 ml Dimethylformamid gelöst, mit 774 μ l N,N-Diisopropyl-N-ethyl-amin sowie 583 mg O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TBTU) versetzt und 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt 225 μ l Pyrrolidin hinzu und läßt 5 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Anschließend wird zwischen Wasser und Essigsäureethylester verteilt, die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 450 mg (91% der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁻): $m/z = 274$ [M+H]⁺

[0163] Analog zu Beispiel XV werden folgende Verbindungen erhalten:

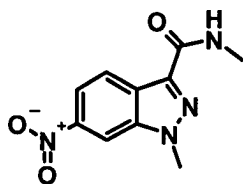
(1) (1-Methyl-6-nitro-1H-indazol-3-yl)-pyrrolidin-1-yl-methanon



[0164] Wird erhalten bei der Umsetzung eines Gemisches aus 1-Methyl-6-nitro-1H-indazol-3-carbonsäure und 2-Methyl-6-nitro-2H-indazol-3-carbonsäure. Das Produkt wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

Massenspektrum (ESI⁻): $m/z = 275$ [M+H]⁺

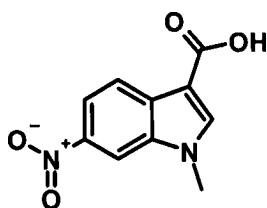
(2) 1-Methyl-6-nitro-1H-indazol-3-carbonsäure-methylamid



[0165] Wird erhalten bei der Umsetzung eines Gemisches aus 1-Methyl-6-nitro-1H-indazol-3-carbonsäure und 2-Methyl-6-nitro-2H-indazol-3-carbonsäure. Das Produkt wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 235 [M+H]⁺

Beispiel XVI



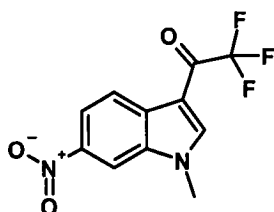
1-Methyl-6-nitro-1H-indol-3-carbonsäure

[0166] 1,87 g 2,2,2-Trifluor-1-(1-methyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-ethanon werden mit 32 ml 6 N Natronlauge versetzt und 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird mit Wasser verdünnt und mit Essigsäureethylester gewaschen. Anschließend wird durch vorsichtige Zugabe von 3 N Salzsäure auf pH 2 eingestellt und 2 mal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 1,12 g (74% der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 219 [M-H]⁻

Beispiel XVII



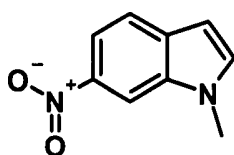
2,2,2-Trifluor-1-(1-methyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-ethanon

[0167] 2 g 1-Methyl-6-nitro-1H-indol werden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und auf 0°C gekühlt. Dazu werden 2,4 ml Trifluoressigsäureanhydrid getropft und 1 Stunde bei 0°C sowie 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 1,87 g (61% der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 317 [M-HCOO]⁻

Beispiel XVIII



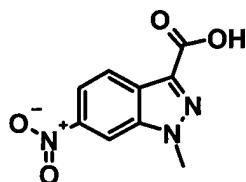
1-Methyl-6-nitro-1H-indol

[0168] Zu 800 mg Natriumhydrid (60% in Mineralöl) in 20 mg Dimethylformamid werden bei 0°C portionsweise 4 g 6-Nitro-1H-indol gegeben. Man läßt 10 Minuten rühren, tropft dann 1,86 ml Methyljodid hinzu und läßt über Nacht auf Raumtemperatur kommen. Anschließend wird zwischen Wasser und Essigsäureethylester verteilt, die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat werden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 4,54 g (104% der Theorie)

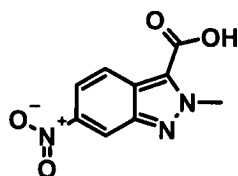
Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 177 [M+H]⁺

Beispiel IXX



1-Methyl-6-nitro-1H-indazol-3-carbonsäure

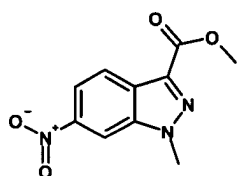
und



2-Methyl-6-nitro-2H-indazol-3-carbonsäure

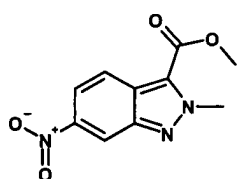
[0169] 670 mg eines Gemisches aus 1-Methyl-6-nitro-1H-indazol-3-carbonsäure-methyl-ester und 2-Methyl-6-nitro-2H-indazol-3-carbonsäure-methyl-ester (Beispiel XX) werden in 20 ml Ethanol gelöst, mit 10 ml 1 M Natronlauge versetzt und 2 Stunden gerührt. Anschließend werden 10 ml 1 M Salzsäure zugegeben, mit Wasser verdünnt und der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt. Danach wird der Feststoff in Dichlormethan/Methanol 90:10 gelöst. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat werden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Es werden 640 mg eines Gemisches aus 1-Methyl-6-nitro-1H-indazol-3-carbonsäure und 2-Methyl-6-nitro-2H-indazol-3-carbonsäure erhalten, welches direkt in Beispiel XV (1) beziehungsweise in XV (2) weiter umgesetzt wird.

Beispiel XX



1-Methyl-6-nitro-1H-indazol-3-carbonsäure-methyl-ester

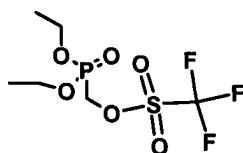
und



2-Methyl-6-nitro-2H-indazol-3-carbonsäure-methyl-ester

[0170] 830 mg 6-Nitro-1H-indazol-3-carbonsäure werden in 16 ml Dimethylformamid gelöst, mit 1,66 g Kaliumcarbonat und 823 µl Methyljodid versetzt und 4 Stunden bei 50°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird zwischen Wasser und Essigsäureethylester verteilt. Die wässrige Phase wird 2 mal mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat werden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in heißem Dimethylformamid gelöst und nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der ausgefallene Feststoff abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Dabei werden 670 mg eines Gemisches aus 1-Methyl-6-nitro-1H-indazol-3-carbonsäure-methyl-ester und 2-Methyl-6-nitro-2H-indazol-3-carbonsäure-methyl-ester erhalten, welches direkt in Beispiel IXX weiter umgesetzt wird.

Beispiel XXI



Trifluoro-methansulfonsäure-diethoxy-phosphorylmethyl-ester

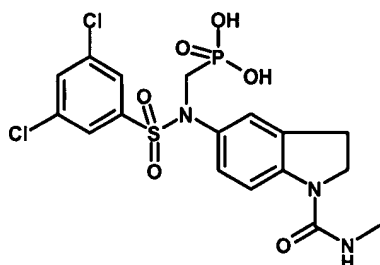
[0171] 5,01 ml Diethyl-(hydroxyethyl)-phosphonat werden in 50 ml Dichlormethan gelöst, mit 4,42 ml 2,6-Lutidin versetzt und auf -50°C gekühlt. Anschließend wird eine Lösung von 6 ml Trifluormethansulfonsäureanhydrid in 10 ml Dichlormethan langsam zugetropft. Innerhalb von 1,5 Stunden läßt man auf 0°C kommen und verdünnt dann mit 300 ml kaltem Diethylether. Man filtriert ausgefallene Feststoffe ab und wäscht das Filtrat 2 mal mit Eiswasser, 1 mal mit 1 N Salzsäure und 1 mal mit gesättigter Natriumchloridlösung. Nach Trocknen mit Natriumsulfat werden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 8,2 g (89% der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 301 [M+H]⁺

Herstellung der Endverbindungen:

Beispiel 1



{{(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(1-methylcarbamoyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure

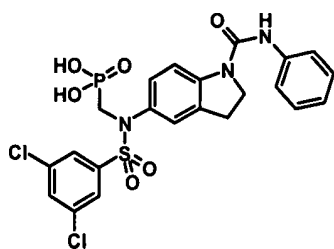
[0172] 1,2 g {{(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(1-methylcarbamoyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure-diethyl-ester werden in 30 ml Dichlormethan gelöst. Unter Rühren gibt man 1,2 ml Trimethylsilylbromid zu. Anschließend wird 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt und nach Abkühlung auf Raumtemperatur mit 30 ml Methanol versetzt. Man läßt 1 Stunde rühren, entfernt die Lösungsmittel im Vakuum, fügt nochmals 30 ml Methanol hinzu und läßt weitere 10 Minuten rühren. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand im Vakuum bei 80°C getrocknet. Dann wird aus Diethylether ausgerührt, der Feststoff abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 990 mg (92% der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 511 [M+NH₄]⁺

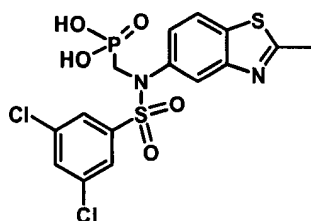
[0173] Analog zu Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) {[(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(1-phenylcarbamoyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure



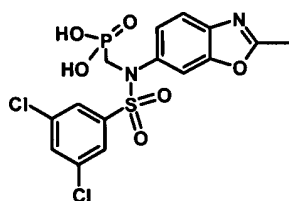
[0174] Das Rohprodukt wird aus Diisopropylether/Cyclohexan ausgerührt.
Massenspektrum (ESI+): m/z = 554 [M-H]⁻

(2) {[(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure



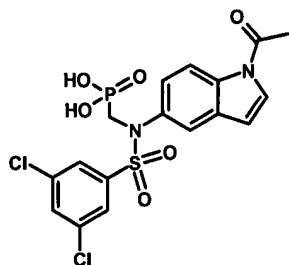
[0175] Das Rohprodukt wird aus Diisopropylether/Diethylether ausgerührt.
Massenspektrum (ESI+): m/z = 467 [M+H]⁺

(3) {[(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(2-methyl-benzooxazol-6-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure



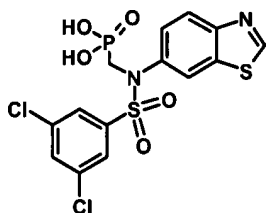
[0176] Das Rohprodukt wird aus Wasser/Ethanol ausgerührt.
¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 2.59 (s, 3H); 3.64 (d, J = 11.2 Hz, 2H); 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.44-7.58 (m, 4H); 7.92 (s, 1H)

(4) {[(1-Acetyl-1H-indol-5-yl)-(3,5-dichlor-phenylsulfonyl)-amino]-methyl}-phosphonsäure



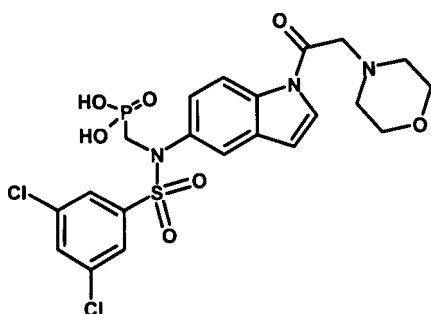
[0177] Das Rohprodukt wird aus Wasser ausgerührt.
Massenspektrum (ESI+): m/z = 477 [M+H]⁺

(5) {[Benzothiazol-6-yl-(3,5-dichlor-phenylsulfonyl)-amino]-methyl}-phosphonsäure



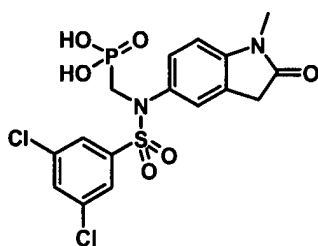
[0178] Das Produkt fällt beim Rühren mit Methanol aus und wird abgesaugt und getrocknet.
Massenspektrum (ESI+): $m/z = 453$ [M+H]⁺

(6) ({(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-[1-(2-morpholin-4-yl-acetyl)-1H-indol-5-yl]-amino}-methyl)-phosphonsäure·HBr



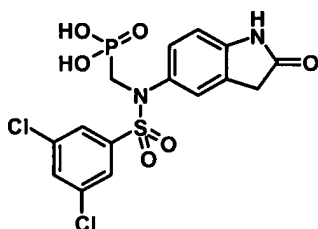
[0179] Nach der ersten Zugabe von Methanol wird 1 Stunde gerührt und dann mit 11 Äquivalenten Natriumhydrogencarbonat versetzt. Nach 10 Minuten wird etwas Wasser zugegeben, 5 Minuten gerührt und dann die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man nimmt in Dichlormethan/Methanol 10:1 auf, filtriert den Feststoff ab und befreit die Mutterlauge im Vakuum von den Lösungsmitteln. Der Rückstand wird aus Diethylether verrieben, der Feststoff abgesaugt und getrocknet.
Massenspektrum (ESI+): $m/z = 562$ [M+H]⁺

(7) {[{(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure



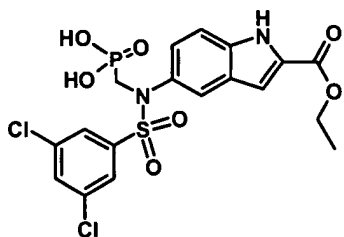
[0180] Das Rohprodukt wird aus Diisopropylether/Cyclohexan ausgerührt.
Massenspektrum (ESI+): $m/z = 463$ [M-H]⁻

(8) {[{(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure



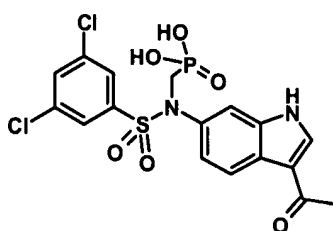
[0181] Das Rohprodukt wird aus Diisopropylether/Cyclohexan ausgerührt.
Massenspektrum (ESI+): $m/z = 449$ [M-H]⁻

(9) 5-[(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-phosphonomethyl-amino]-1H-indol-2-carbonsäureethyl-ester

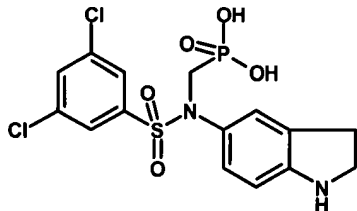
**[0182]** Das Rohprodukt wird aus Diethylether ausgerührt.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H); 3.93 (d, J = 11.2 Hz, 2H); 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H); 6.97 (dd, J = 1.2 Hz und 8.8 Hz, 1H); 7.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H); 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H); 7.52 (d, J = 1.6 Hz, 2H); 7.99 (t, J = 1.6 Hz, 1H); 11.98 (s, 1H)

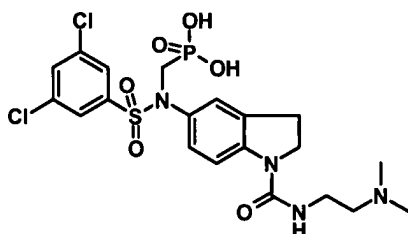
(10) {[3-Acetyl-1H-indol-6-yl)-(3,5-dichlor-phenylsulfonyl)-amino]-methyl}-phosphonsäure

**[0183]** Das Rohprodukt wird aus Diethylether und dann aus Dichlormethan ausgerührt.Massenspektrum (ESI+): m/z = 475 [M-H]⁻

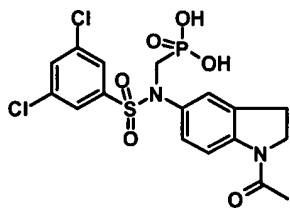
(11) {[3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure-HBr

**[0184]** Das Rohprodukt wird in Methanol gelöst, mit Wasser verdünnt und dann mit Essigsäureethylester gewaschen. Die wässrige Phase wird gefriergetrocknet.Massenspektrum (ESI+): m/z = 435 [M-H]⁻

(12) ((3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-[1-(2-dimethylamino-ethylcarbamoyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-amino)-methyl}-phosphonsäure

**[0185]** Das Rohprodukt wird in Methanol gelöst, mit Wasser verdünnt und dann mit Essigsäureethylester gewaschen. Die wässrige Phase wird gefriergetrocknet. Der Rückstand wird in Methanol gelöst und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wird bei 80°C im Vakuum getrocknet und der so erhaltene Rückstand aus Diethylether verrührt.Massenspektrum (ESI+): m/z = 551 [M+H]⁺

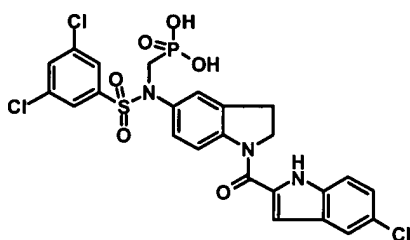
(13) {[[(1-Acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-(3,5-dichlor-phenylsulfonyl)-amino]-methyl]-phosphonsäure



[0186] Das Rohprodukt wird aus Dichlormethan/Methanol 95:5 ausgerührt. Die Lösungsmittel werden im Vakuum weitgehend entfernt und dann aus Essigsäureethylester ausgerührt. Der Feststoff wird abgesaugt und getrocknet.

Massenspektrum (ESI+): $m/z = 496 [M+NH_4]^+$

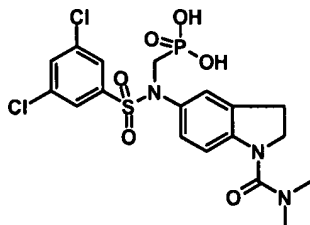
(14) {[[1-(5-Chlor-1H-indol-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-(3,5-dichlor-phenylsulfonyl)-amino]-methyl]-phosphonsäure



[0187] Das Rohprodukt wird aus Diethylether/Methanol ausgerührt.

Massenspektrum (ESI+): $m/z = 612 [M-H]^-$

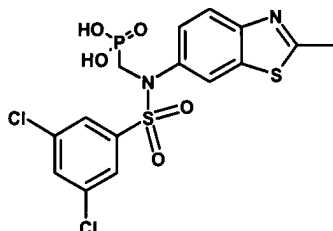
(15) {[[(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(1-dimethylcarbamoyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-amino]-methyl]-phosphonsäure



[0188] Das Rohprodukt wird aus Diethylether ausgerührt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): 2.83-2.99 (m, 8H); 3.80-3.86 (m, 4H); 6.77-6.85 (m, 2H); 6.95 (s, 1H); 7.53 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H); 8.00 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H)

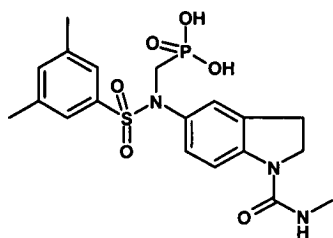
(16) {[[(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(2-methyl-benzothiazol-6-yl)-amino]-methyl]-phosphonsäure



[0189] Das Rohprodukt wird aus Diethylether ausgerührt.

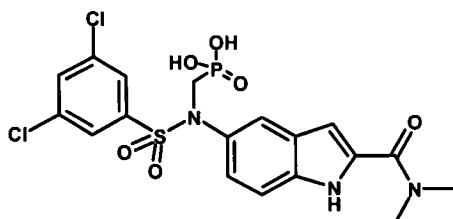
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): 2.79 (s, 3H); 4.00 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 7.15 (dd, $J = 2.0$ Hz und 8.8 Hz, 1H); 7.55 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H); 7.71 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H); 7.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 8.01 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H)

(17) {[{(3,5-Dimethyl-phenylsulfonyl)-(1-methylcarbamoyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure



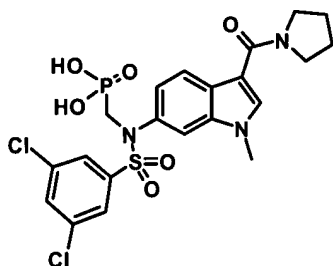
[0190] Das Rohprodukt wird aus Ethanol ausgerührt.
Massenspektrum (ESI+): m/z = 471 [M+NH4]⁺

(18) {[{(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(2-dimethylcarbamoyl-1H-indol-5-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure



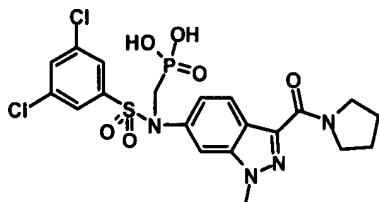
[0191] Das Rohprodukt wird aus Diethylether ausgerührt.
Massenspektrum (ESI+): m/z = 504 [M-H]⁻

(19) {[{(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-[1-methyl-3-(pyrrolidin-1-carbonyl)-1H-indol-6-yl]-amino]-methyl}-phosphonsäure



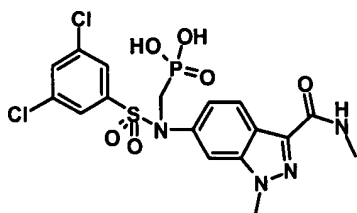
[0192] Das Rohprodukt wird aus Methanol/Wasser ausgerührt.
Massenspektrum (ESI+): m/z = 546 [M+H]⁺

(20) {[{(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-[1-methyl-3-(pyrrolidin-1-carbonyl)-1H-indazol-6-yl]-amino]-methyl}-phosphonsäure



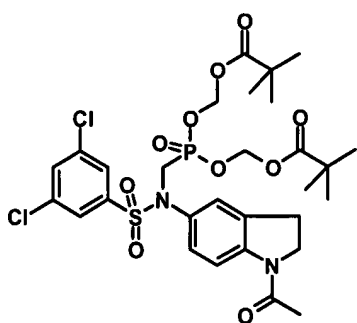
[0193] Das Rohprodukt wird aus Diethylether ausgerührt.
Massenspektrum (ESI+): m/z = 547 [M+H]⁺

(21) {[{(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(1-methyl-3-methylcarbamoyl-1H-indazol-6-yl)-amino]-methyl}-phosphon-säure



[0194] Das Rohprodukt wird aus Diethylether ausgerührt.
Massenspektrum (ESI+): $m/z = 524$ $[M+NH_4]^+$

Beispiel 2



2,2-Dimethyl-propionsäure-[[{(1-acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-(3,5-dichlorphenylsulfonyl)-amino]-methyl}-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyl-oxymethyl-ester

[0195] 300 mg {[{(1-Acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-(3,5-dichlor-phenylsulfonyl)-amino]-methyl}-phosphon-säure werden in 8 ml Acetonitril gelöst und 400 mg Silbercarbonat, 10 mg Kaliumiodid sowie 5 μ l Wasser zugegeben. Anschließend erwärmt man auf 70°C und gibt 465 μ l Pivalinsäure-chlormethyl-ester zu. Man läßt 12 Stunden rühren, auf Raumtemperatur abkühlen, verdünnt mit Methanol, versetzt mit Aktivkohle, filtriert und entfernt die Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird aus Diethylether ausgerührt. Der so erhaltene Feststoff wird an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol 95:5 auf 85:15). Das so erhaltene Produkt wird aus Diethylether/Petrolether ausgerührt.

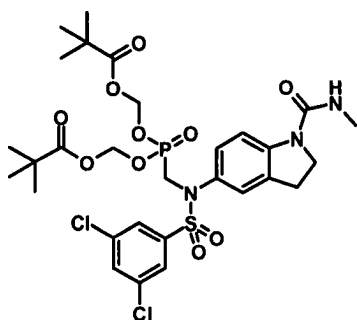
Ausbeute: 125 mg (28% der Theorie)

Massenspektrum (ESI+): $m/z = 724$ $[M+NH_4]^+$

[0196] Analog zu Beispiel 2 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1)

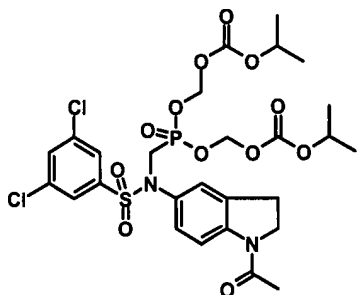
2,2-Dimethyl-propionsäure-[[{(3,5-dichlor-phenylsulfonyl)-(1-methylcarbamoyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-amino]-methyl}-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethyl-ester



Massenspektrum (ESI+): $m/z = 739$ $[M+NH_4]^+$

(2)

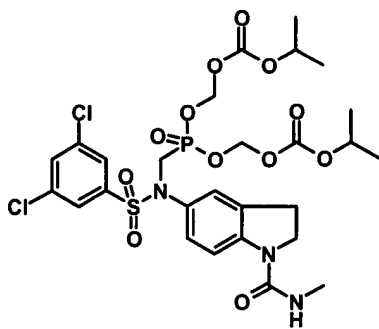
{{[(1-Acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-(3,5-dichlor-phenylsulfonyl)-amino]-methyl}-phosphonsäure-diisopropoxycarbonyloxymethyl-ester



Massenspektrum (ESI+): $m/z = 728$ $[M+NH_4]^+$

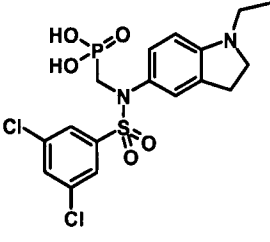
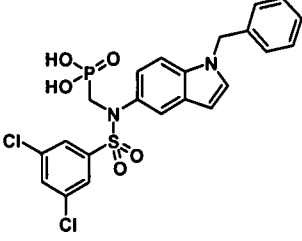
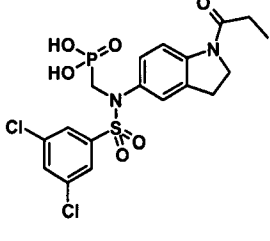
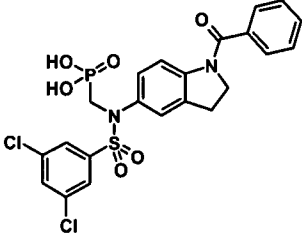
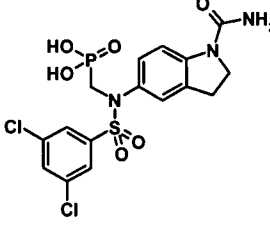
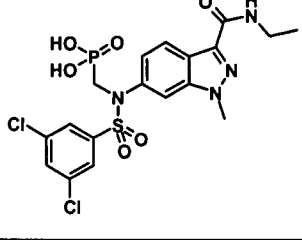
(3)

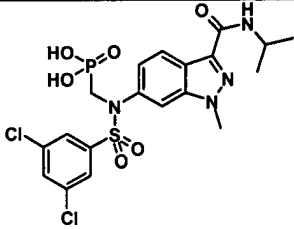
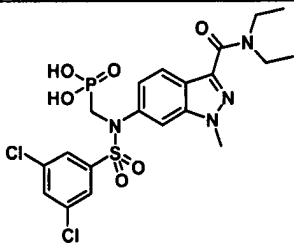
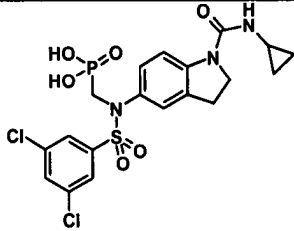
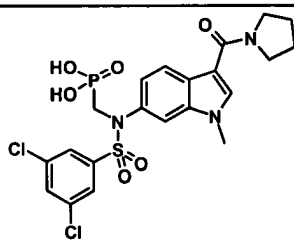
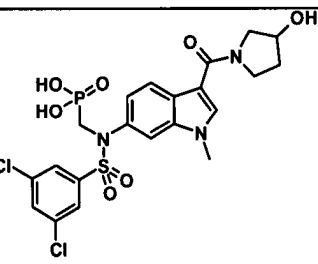
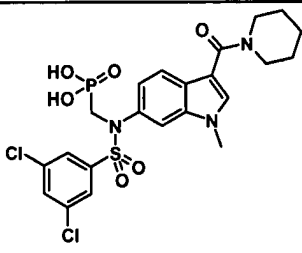
{{[(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(1-methylcarbamoyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure-diisopropoxycarbonyloxymethyl-ester



Massenspektrum (ESI+): $m/z = 743$ $[M+NH_4]^+$

[0197] Analog den vorstehenden Beispielen und anderen literaturbekannten Verfahren werden die folgenden Verbindungen erhalten:

Nr.	Name	Strukturformel
(1)	{[{(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(1-ethyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure	
(2)	{[{(1-Benzyl-1H-indol-5-yl)-(3,5-dichlor-phenylsulfonyl)-amino]-methyl}-phosphonsäure	
(3)	{[{(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(1-propionyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure	
(4)	{[{(1-Benzoyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-(3,5-dichlor-phenylsulfonyl)-amino]-methyl}-phosphonsäure	
(5)	{[{(1-Carbamoyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-(3,5-dichlor-phenylsulfonyl)-amino]-methyl}-phosphonsäure	
(6)	{[{(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(3-ethylcarbamoyl-1-methyl-1H-indazol-6-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure	

(7)	<p>{[(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(3-isopropylcarbamoyl-1-methyl-1H-indazol-6-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure</p>	
(8)	<p>{[(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(3-diethylcarbamoyl-1-methyl-1H-indazol-6-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure</p>	
(9)	<p>{[(1-Cyclopropylcarbamoyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-(3,5-dichlor-phenylsulfonyl)-amino]-methyl}-phosphonsäure</p>	
(10)	<p>{[(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-[1-methyl-3-(pyrrolidin-1-carbonyl)-1H-indol-6-yl]-amino]-methyl}-phosphonsäure</p>	
(11)	<p>{[(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-[3-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-carbonyl)-1-methyl-1H-indol-6-yl]-amino]-methyl}-phosphonsäure</p>	
(12)	<p>{[(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-[1-methyl-3-(piperidin-1-carbonyl)-1H-indol-6-yl]-amino]-methyl}-phosphonsäure</p>	

(13)	<p>{{(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-[1-methyl-3-(morpholin-4-carbonyl)-1H-indol-6-yl]-amino}-methyl)-phosphonsäure</p>	
(14)	<p>{{(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-[1-methyl-3-(piperazin-1-carbonyl)-1H-indol-6-yl]-amino}-methyl)-phosphonsäure</p>	
(15)	<p>{{(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-[1-(pyridin-3-ylcarbamoyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-amino}-methyl)-phosphonsäure</p>	
(16)	<p>{{(1-Benzensulfonyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-(3,5-dichlor-phenylsulfonyl)-amino]-methyl)-phosphonsäure</p>	
(17)	<p>{{(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(1-phenylmethansulfonyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-amino]-methyl)-phosphonsäure</p>	
(18)	<p>{{(3-Brom-5-methyl-phenylsulfonyl)-(1-methylcarbamoyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-amino]-methyl)-phosphonsäure</p>	

Beispiel 3

Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	75,0 mg
Calciumphosphat	93,0 mg
Maisstärke	35,5 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	15,0 mg
Magnesiumstearat	1,5 mg
	230,0 mg

Herstellung:

[0198] Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablettiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

Kerngewicht: 230 mg

Stempel: 9 mm, gewölbt

[0199] Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs gegläntzt.

Dragéegewicht: 245 mg.

Beispiel 4

Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	100,0 mg
Milchzucker	80,0 mg
Maisstärke	34,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	2,0 mg
	220,0 mg

Herstellungsverfahren:

[0200] Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zuge-mischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

Tablettengewicht: 220 mg

Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe.

Beispiel 5

Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	150,0 mg
Milchzucker pulv.	89,0 mg
Maisstärke	40,0 mg
Kolloide Kieselsäure	10,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
	300,0 mg

Herstellung:

[0201] Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen.

[0202] Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg

Stempel: 10 mm, flach

Beispiel 6

Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

1 Kapsel enthält:

Wirkstoff	150,0 mg
Maisstärke getr.	ca. 180,0 mg
Milchzucker pulv.	ca. 87,0 mg
Magnesiumstearat	3,0 mg
	ca. 420,0 mg

Herstellung:

[0203] Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt. Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

Beispiel 7

Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	150,0 mg
Polyethylenglykol 1500	550,0 mg
Polyethylenglykol 6000	460,0 mg
Polyoxyethylensorbitanmonostearat	840,0 mg
	2000,0 mg

Herstellung:

[0204] Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

Beispiel 8

Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

100 ml Suspension enthalten:

Wirkstoff	1,00 g
Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0,10 g
p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,05 g
p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0,01 g
Rohrzucker	10,00 g
Glycerin	5,00 g
Sorbitlösung 70%ig	20,00 g
Aroma	0,30 g
Wasser dest.	ad 100 ml

Herstellung:

[0205] Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert. 5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

Beispiel 9

Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirkstoff	10,0 mg
0,01 n Salzsäure s. q.	
Aqua bidest	ad 2,0 ml

Herstellung:

[0206] Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

Beispiel 10

Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirkstoff	50,0 mg
0,01 n Salzsäure s. q.	
Aqua bidest	ad 10,0 ml

Herstellung:

[0207] Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

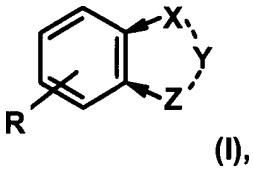
Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Nicht-Patentliteratur

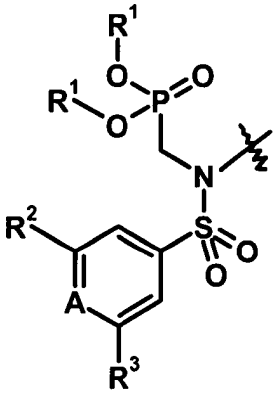
- P. Cohen, Nature Reviews Molecular Cell Biology 2006, 7, 867-874 [\[0002\]](#)
- Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971 [\[0082\]](#)
- Cohen et al., Methods Enzymol. 1988, Vol 159 pp 390 [\[0087\]](#)

Patentansprüche

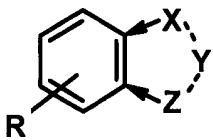
1. Verbindungen der allgemeinen Formel



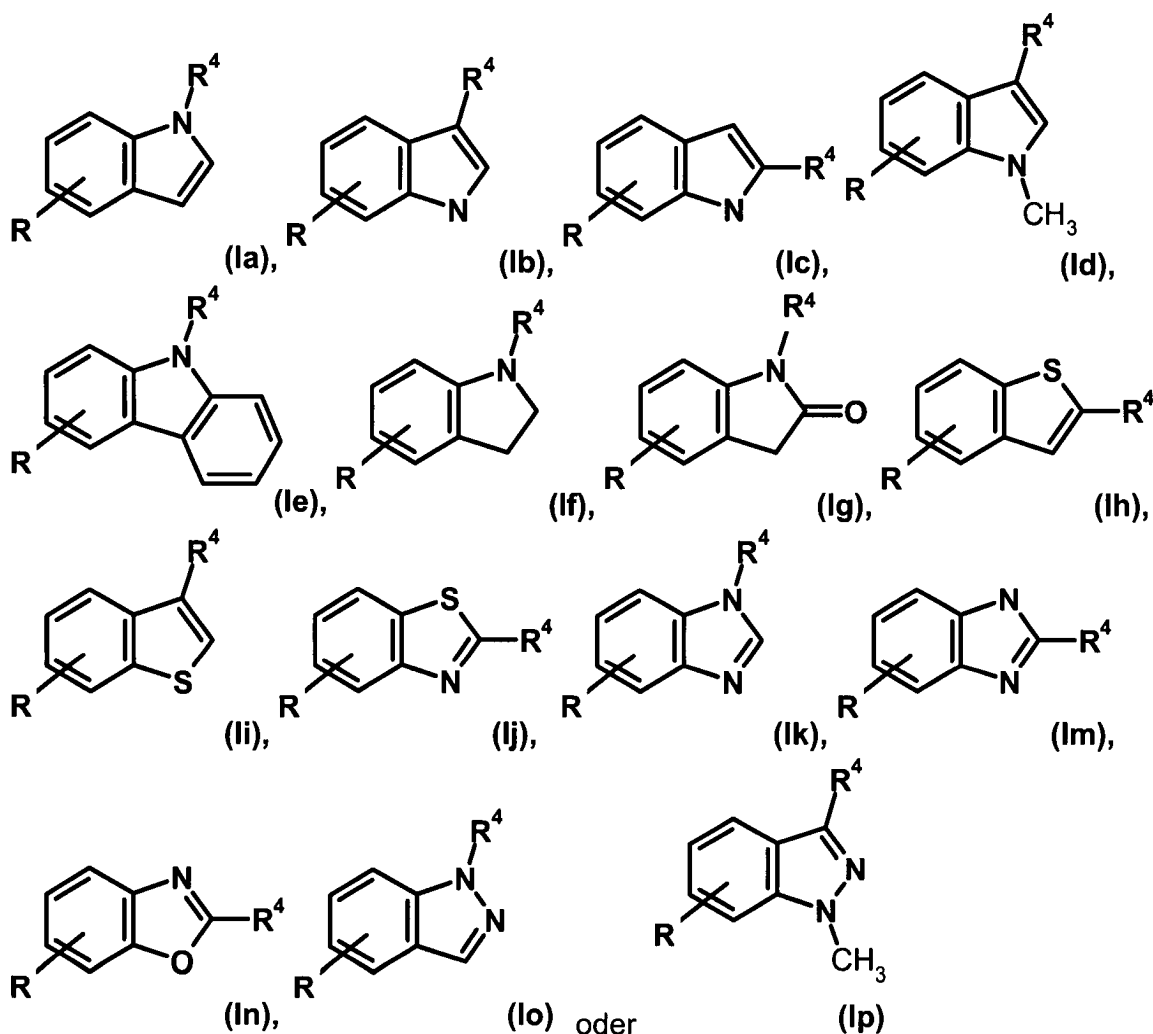
in der
R eine Gruppe der Formel



in der
R¹ H, C₁₋₆-Alkyl-carbonyloxy-C₁₋₃-alkyl oder C₁₋₆-Alkoxy-carbonyloxy-C₁₋₃-alkyl,
R² und R³ unabhängig voneinander H, Halogen, C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₃-Perfluoralkyl, C₁₋₃-Perfluoralkoxy, C₁₋₃-Alkoxy,
Cyano, Nitro oder Hydroxy
und
A CH oder N bedeuten, und der Heterocyclus



eine Gruppe der Formel



bedeuten,

wobei die vorstehend aufgeführten Heterocyclen der Formeln (la), (lb), (lc), (ld), (lf), (lg), (lh), (li), (lk) und (lo) an den Kohlenstoffatomen des 5-Ringes gegebenenfalls jeweils durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe C_{1-3} -Alkyl, Cyano, C_{1-3} -Perfluoralkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, C_{1-3} -Alkyl-carbonyl, C_{1-3} -Perfluoralkyl-carbonyl, Carboxyl, Aminomethyl, C_{1-3} -Alkyl-aminomethyl, Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminomethyl, C_{1-3} -Alkyl-carboxyl, Carboxy- C_{1-3} -alkyl, Aminocarbonyl, C_{1-3} -Alkyl-aminocarbonyl oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl substituiert sein können und R^4 H, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkyl-carbonyl, Cyano, Carboxyl, C_{1-6} -Alkoxy-carbonyl, Phenylcarbonyl, 5-Chlor-1H-indol-2-yl-carbonyl, Aminocarbonyl, C_{1-6} -Alkyl-aminocarbonyl, Di-(C_{1-6} -alkyl)-aminocarbonyl, C_{3-6} -Cycloalkyl-aminocarbonyl, N-(C_{3-6} -Cycloalkyl)-N-(C_{1-6} -alkyl)-aminocarbonyl, Morpholin-4-yl-carbonyl, Piperazin-1-yl-carbonyl, 4-(C_{1-3} -Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl, Arylamino-carbonyl, N-Oxy-Pyridylamino-carbonyl, Aminocarbonyl-carbonyl, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl-carbonyl, Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl-carbonyl, Pyrrolidinylcarbonyl-carbonyl, Piperidinylcarbonyl-carbonyl, Morpholinylcarbonyl-carbonyl, Piperazinylcarbonyl-carbonyl, 4-Methyl-piperazin-1-ylcarbonyl-carbonyl, C_{1-3} -Alkyl-sulfonyl oder Phenyl-sulfonyl bedeutet, wobei der oben in der Definition von R^4 erwähnte C_{1-6} -Alkyl-Rest mit Phenyl oder Phenylsulfonyl substituiert sein kann,

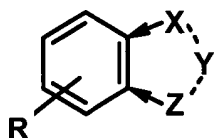
die oben in der Definition von R^4 erwähnte C_{1-6} -Alkyl-carbonyl-Gruppe im Alkylteil mit Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder Phenyl substituiert sein kann,

die oben in der Definition von R^4 erwähnten C_{1-6} -Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-6} -alkyl)-aminocarbonyl- und N-(C_{3-6} -Cycloalkyl)-N-(C_{1-6} -alkyl)-aminocarbonyl-Gruppen jeweils im Alkylteil mit C_{1-3} -Alkyl-amino, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino, C_{3-6} -Cycloalkyl-amino, N-(C_{3-6} -Cycloalkyl)-N-(C_{1-6} -alkyl)-amino, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder Methylaminocarbonyl substituiert sein können, der Arylteil des oben in der Definition von R^4 erwähnten Aryl-amino-carbonyl-Rests ein 6-gliedriges aromatisches System ist, welches 0 bis 3 Stickstoffatome enthält und mit Nitro substituiert sein kann, die oben in der Definition von R^4 erwähnten C_{1-6} -Alkyl-Gruppen des Di-(C_{1-6} -alkyl)-aminocarbonyl-Rests zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein gesättigtes 4- bis 7-gliedriges Ringsystem bilden können, welches mit Hydroxy substituiert sein kann, und

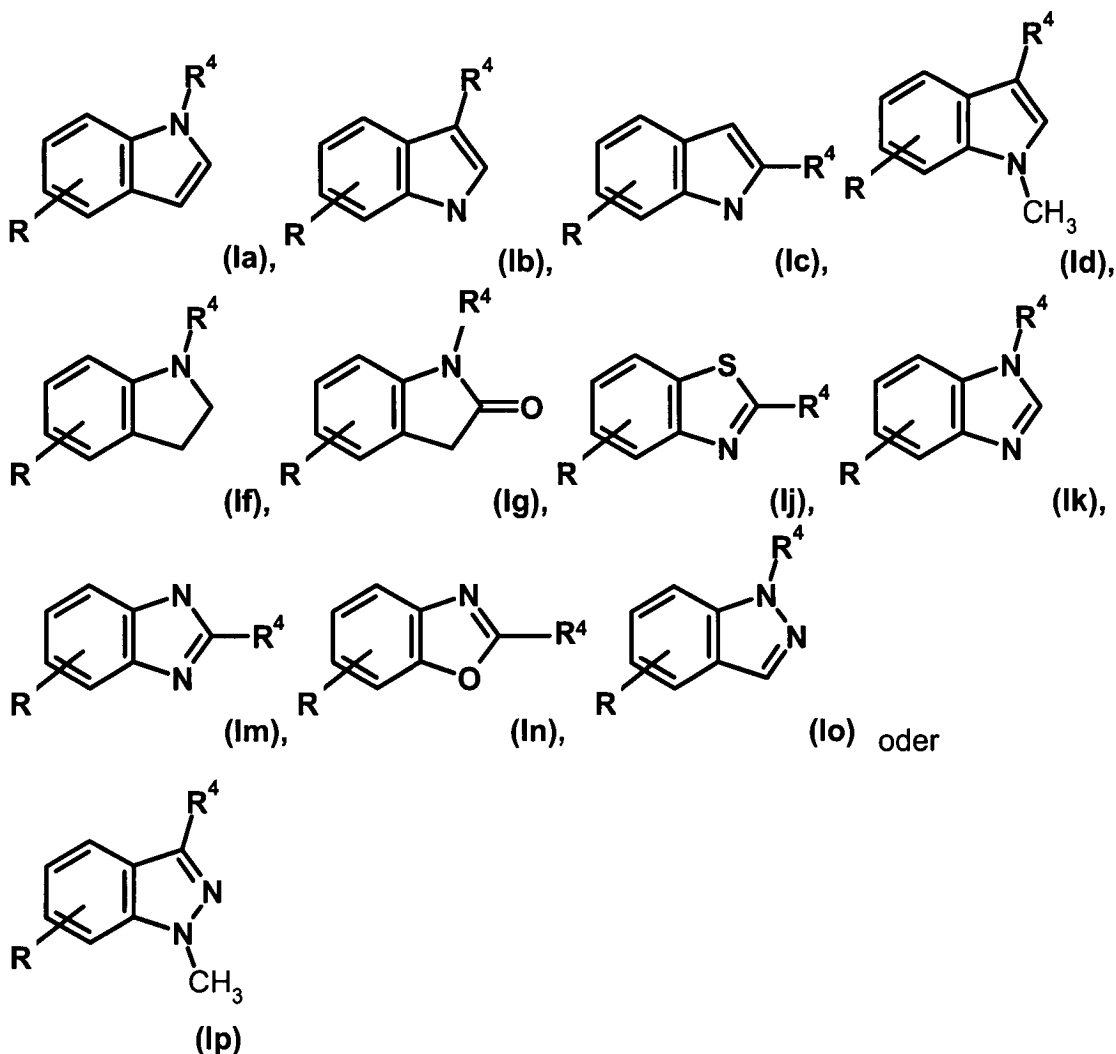
die oben in der Definition von R^4 erwähnte C_{1-3} -Alkyl-sulfonyl-Gruppe im Alkylteil mit Phenyl substituiert sein kann.

sowie deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen R einen Rest der in Anspruch 1 erwähnten Formel darstellt, in der R^1 H, C_{1-6} -Alkyl-carbonyl-oxy- C_{1-2} -alkyl oder C_{1-6} -Alkoxy-carbonyl-oxy- C_{1-2} -alkyl, R^2 und R^3 unabhängig voneinander Halogen, C_{1-3} -Alkyl, C_{1-3} -Perfluoralkyl, C_{1-2} -Alkoxy oder Cyano und A CH oder N bedeuten, und der Heterocyclus



eine Gruppe der Formel



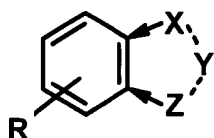
bedeuten,

wobei die vorstehend aufgeführten Heterocyclen der Formeln (Ia), (If) und (Ig) an den Kohlenstoffatomen des 5-Ringes gegebenenfalls jeweils durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe C_{1-3} -Alkyl, C_{1-3} -Alkyl-carbonyl oder C_{1-3} -Perfluoralkyl-carbonyl substituiert sein können und

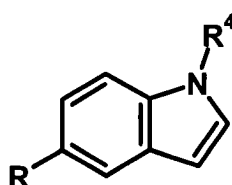
R^4 H, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkyl-carbonyl, Cyano, Carboxyl, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl, Phenylcarbonyl, 5-Chlor-1H-indol-2-yl-carbonyl, Aminocarbonyl, C_{1-4} -Alkyl-aminocarbonyl, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-aminocarbonyl, C_{3-6} -Cycloalkyl-aminocarbonyl, N- $(C_{3-6}$ -Cycloalkyl)-N- $(C_{1-4}$ -alkyl)-aminocarbonyl, Morpholin-4-yl-carbonyl, Piperazin-1-yl-carbonyl, 4-(Methyl)-piperazin-1-yl-carbonyl, N,N-Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-amino-carbonyl, Aryl-amino-carbonyl, C_{1-2} -Alkyl-sulfonyl, Phenyl- C_{1-2} -alkyl-sulfonyl oder Phenyl-sulfonyl bedeutet,

wobei der oben in der Definition von R^4 erwähnte C_{1-4} -Alkyl-Rest mit Phenyl substituiert sein kann, die oben in der Definition von R^4 erwähnte C_{1-4} -Alkyl-carbonyl-Gruppe im Alkylteil mit Morpholin-4-yl oder Phenyl substituiert sein kann, der Arylteil des oben in der Definition von R^4 erwähnten Aryl-amino-carbonyl-Rests ein 6-gliedriges aromatisches System ist, welches 0 bis 2 Stickstoffatome enthält, und die oben in der Definition von R^4 erwähnten C_{1-4} -Alkyl-Gruppen des Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminocarbonyl-Rests zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein gesättigtes 4- bis 6-gliedriges Ringsystem bilden können, welches mit Hydroxy substituiert sein kann, sowie deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

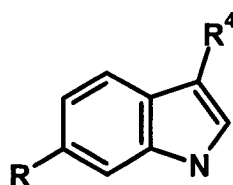
3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 2, in denen R einen Rest der in Anspruch 1 erwähnten Formel darstellt, in der R^1 H, C_{1-4} -Alkyl-carbonyl-oxy- C_{1-2} -alkyl oder C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-oxy- C_{1-2} -alkyl, R^2 und R^3 unabhängig voneinander Chlor, Brom oder C_{1-2} -Alkyl und A CH oder N bedeuten, und der Heterocyclus



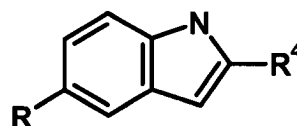
eine Gruppe der Formel



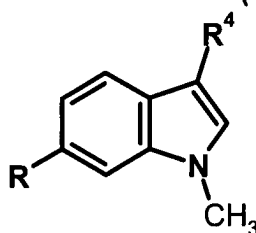
(Ia-1),



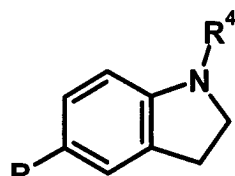
(Ib-1),



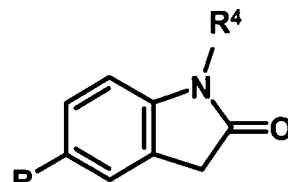
(Ic-1),



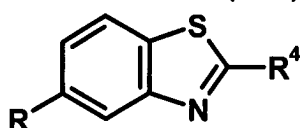
(Id-1),



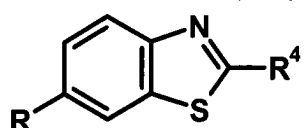
(If-1),



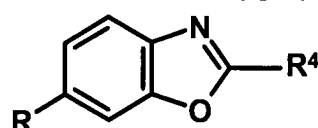
(Ig-1),



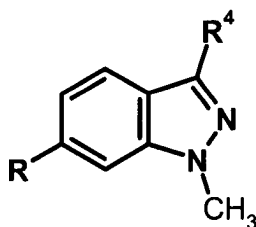
(Ij-1),



(Ij-2),



(In-1) oder



(Ip-1)

bedeuten,

wobei die vorstehend aufgeführten Heterocyclen der Formeln (Ia) und (If) an den Kohlenstoffatomen des 5-Ringes gegebenenfalls jeweils durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, Methylcarbonyl oder Trifluormethyl-carbonyl substituiert sein können und

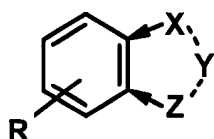
R^4 H, C_{1-4} -Alkyl, Benzyl, C_{1-4} -Alkyl-carbonyl, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl, Phenylcarbonyl, 5-Chlor-1H-indol-2-yl-carbonyl, Aminocarbonyl, C_{1-4} -Alkyl-aminocarbonyl, Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminocarbonyl, C_{3-5} -Cycloalkyl-aminocarbonyl,

N-(C₃₋₆-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl, 3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl-carbonyl, Piperidin-1-yl-carbonyl, Morpholin-4-yl-carbonyl, Piperazin-1-yl-carbonyl, N,N-Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-amino-carbonyl, Phenylamino-carbonyl, Pyridinylamino-carbonyl, Benzyl-sulfonyl oder Phenyl-sulfonyl bedeutet,

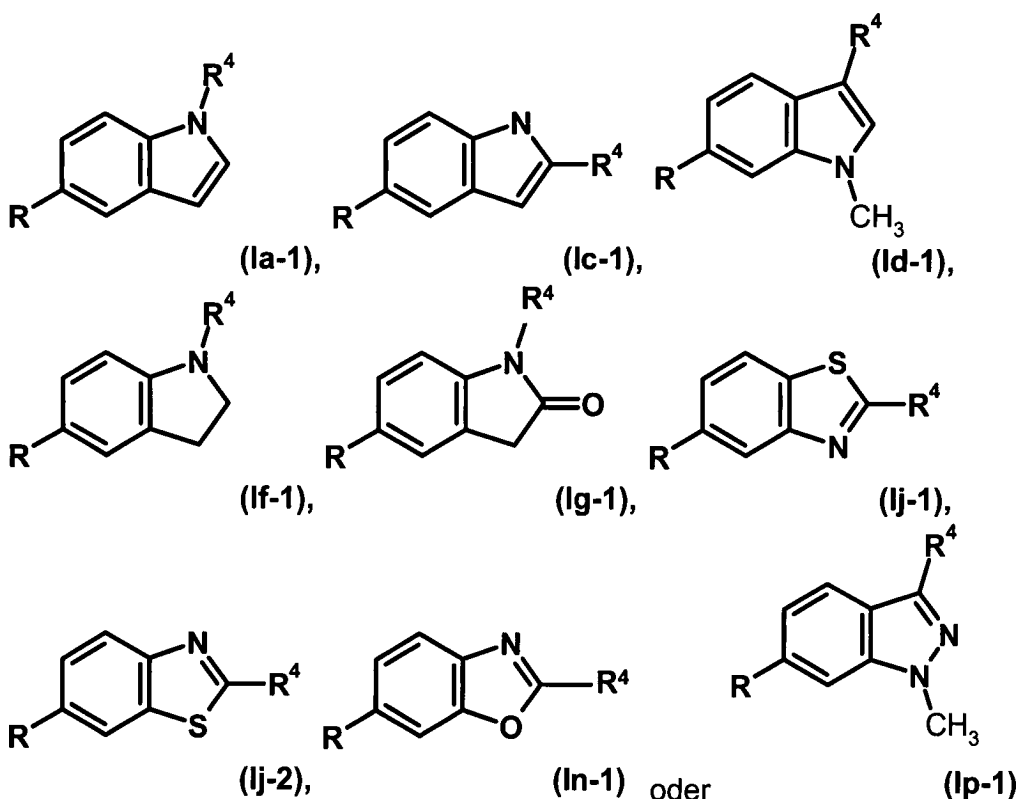
wobei die oben in der Definition von R⁴ erwähnte C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-Gruppe im Alkylteil mit Morpholin-4-yl substituiert sein kann,

sowie deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 3, in denen R einen Rest der in Anspruch 1 erwähnten Formel darstellt, in der R¹ H, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-oxy-methyl oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-oxy-methyl, R² und R³ unabhängig voneinander Chlor, Brom oder Methyl und A CH oder N bedeuten, und der Heterocyclus



eine Gruppe der Formel

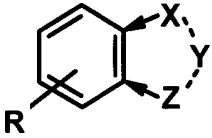


bedeuten, wobei

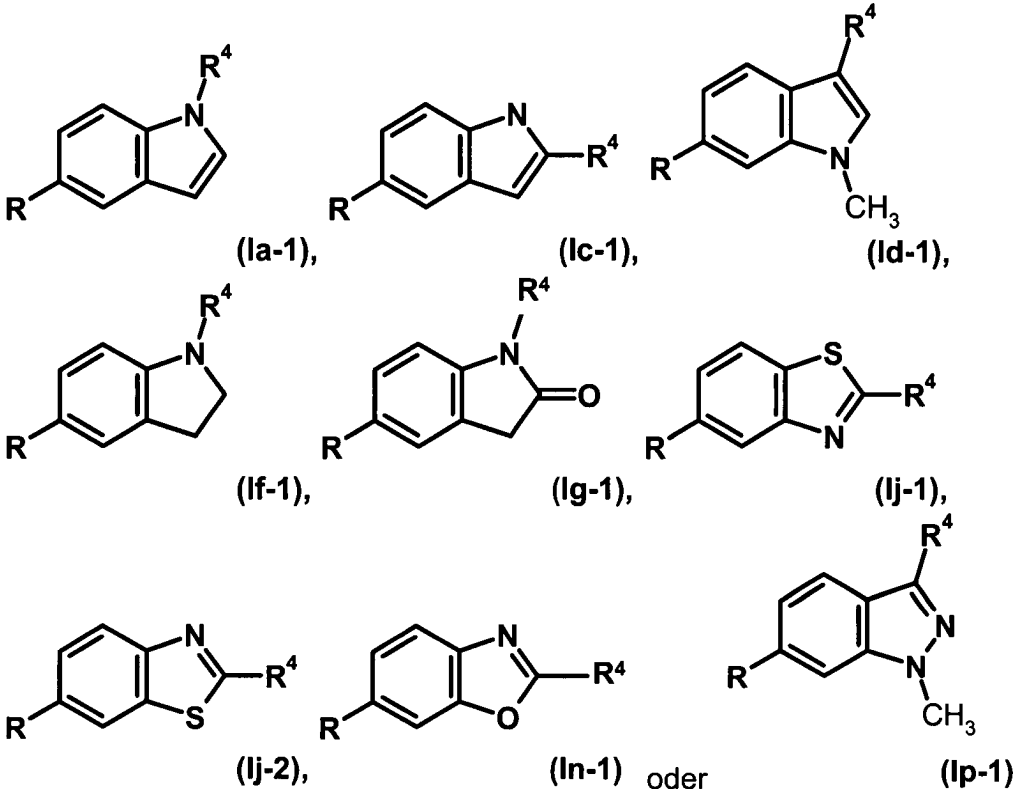
R⁴ H, C₁₋₃-Alkyl, Benzyl, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl, Morpholin-4-yl-methyl-carbonyl, C₁₋₂-Alkoxy-carbonyl, Phenylcarbonyl, 5-Chlor-1H-indol-2-yl-carbonyl, Aminocarbonyl, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl, Cyclopropyl-aminocarbonyl, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl, 3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl-carbonyl, Piperidin-1-yl-carbonyl, Morpholin-4-yl-carbonyl, Piperazin-1-yl-carbonyl, N,N-Dimethyl-amino-ethyl-amino-carbonyl, Phenylamino-carbonyl, Pyridinylamino-carbonyl, Benzyl-sulfonyl oder Phenylsulfonyl bedeutet, sowie deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 4, in denen R einen Rest der in Anspruch 1 erwähnten Formel darstellt, in der R¹ H, tert.-Butyl-carbonyl-oxy-methyl oder iso-Propyloxy-carbonyl-oxy-methyl, R² und R³ unabhängig voneinander Chlor, Brom oder Methyl und A CH bedeutet,

und der Heterocyclus



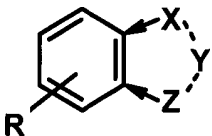
eine Gruppe der Formel



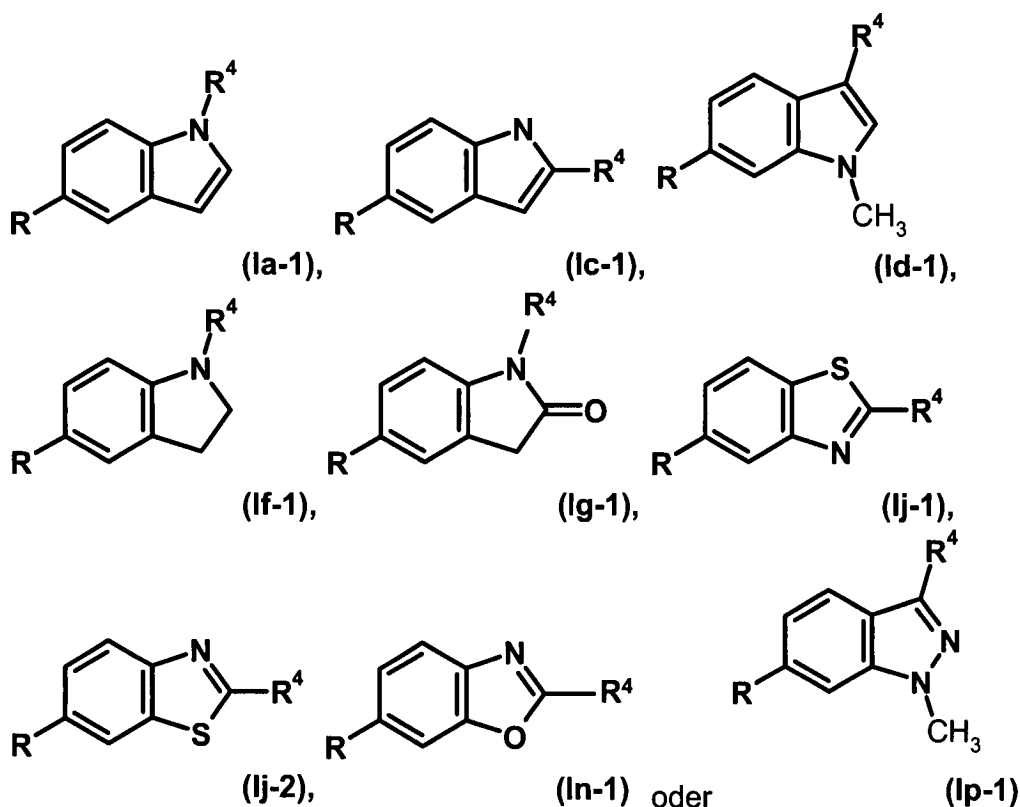
bedeuten, wobei

R^4 H, C_{1-2} -Alkyl, Benzyl, C_{1-2} -Alkyl-carbonyl, Morpholin-4-yl-methyl-carbonyl, Ethoxycarbonyl, Phenylcarbonyl, 5-Chlor-1H-indol-2-yl-carbonyl, Aminocarbonyl, C_{1-3} -Alkyl-aminocarbonyl, Di- $(C_{1-2}$ -alkyl)-aminocarbonyl, Cyclopropyl-aminocarbonyl, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl, 3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl-carbonyl, Piperidin-1-yl-carbonyl, Morpholin-4-yl-carbonyl, Piperazin-1-yl-carbonyl, N,N-Dimethyl-amino-ethyl-amino-carbonyl, Phenylamino-carbonyl, Pyridinyl-amino-carbonyl, Benzyl-sulfonyl oder Phenyl-sulfonyl bedeutet, sowie deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 5, in denen R einen Rest der in Anspruch 1 erwähnten Formel darstellt, in der R^1 H, tert.-Butyl-carbonyl-oxy-methyl oder iso-Propyloxy-carbonyl-oxy-methyl, R^2 und R^3 unabhängig voneinander Chlor oder Methyl und A CH bedeutet, und der Heterocyclus



der wie oben beschrieben mit R^4 substituiert sein kann, eine Gruppe der Formel



bedeuten, wobei

R^4 H, C_{1-2} -Alkyl, C_{1-2} -Alkyl-carbonyl, Morpholin-4-yl-methyl-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, 5-Chlor-1H-indol-2-yl-carbonyl, Aminocarbonyl, C_{1-2} -Alkyl-amino-carbonyl, Di-(C_{1-2} -alkyl)-aminocarbonyl, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl, N,N-Dimethyl-amino-ethyl-amino-carbonyl oder Phenylamino-carbonyl bedeutet, sowie deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

7. Folgende Verbindungen gemäß Anspruch 1:

- (1) {{{(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure,
 - (2) {{{(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure,
 - (3) {{{(1-Acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-(3,5-dichlor-phenylsulfonyl)-amino]-methyl}-phosphonsäure,
 - (4) {{{(3,5-Dichlor-phenylsulfonyl)-(1-methylcarbonyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-amino]-methyl}-phosphonsäure,
 - (5) 2,2-Dimethyl-propionsäure-{{{(1-acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-(3,5-dichlor-phenylsulfonyl)-amino]-methyl}-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethyl-ester und
 - (6) {{{(1-Acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-(3,5-dichlor-phenylsulfonyl)-amino]-methyl}-phosphonsäure-diisopropoxycarbonyloxymethyl-ester,
- sowie deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

8. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

9. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Verwendung als Arzneimittel.

10. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ I und Typ II.

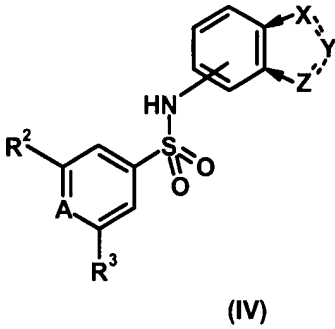
11. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 oder ein Salz gemäß Anspruch 8 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

12. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 oder eines Salzes gemäß Anspruch 8 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ I und Typ

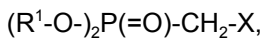
II geeignet ist.

13. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 oder ein Salz gemäß Anspruch 8 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

14. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV)



in der R^2 , R^3 , X, Y, Z und A wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind, mittels einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der X eine Abgangsgruppe bedeutet, alkyliert wird und

gewünschtenfalls anschließend oder gleichzeitig ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, überführt wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen