



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 15 000 T2** 2007.08.09

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 395 590 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 15 000.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/CA02/00745**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 729 708.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/094830**

(86) PCT-Anmeldetag: **22.05.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **28.11.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **10.03.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **27.09.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **09.08.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 487/04** (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

C07D 209/00 (2006.01)

C07D 221/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

293077 P 23.05.2001 US

(73) Patentinhaber:

Merck Frosst Canada & Co, Kirkland, Quebec, CA

(74) Vertreter:

Abitz & Partner, 81677 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**WANG, Zhaoyin, Kirkland, Quebec H9H 3L1, CA;
BEAULIEU, Christian, Kirkland, Quebec H9H 3L1,
CA; DUFRESNE, Claude, Kirkland, Quebec H9H
3L1, CA; GUAY, Daniel, Kirkland, Quebec H9H 3L1,
CA; LEBLANC, Yves, Kirkland, Quebec H9H 3L1,
CA**

(54) Bezeichnung: **Dihydropyrroloil[1,2-a]indol- und Tetrahydropyridol[1,2-a]indol-Derivate als Prostaglan-
din-D2-Rezeptor-Antagonisten**

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

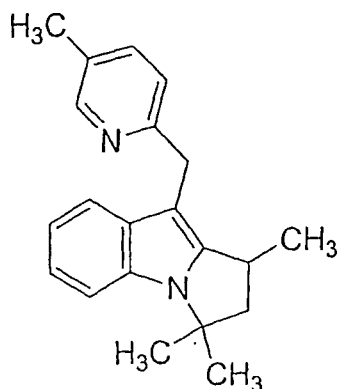
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung**HINTERGRUND DER ERFINDUNG**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen und Verfahren zur Behandlung von prostaglandinvermittelten Erkrankungen und bestimmte pharmazeutische Zusammensetzungen davon. Insbesondere unterscheiden sich die Verbindungen der Erfindung strukturell von Steroiden, Antihistaminen oder adrenergen Agonisten und sind Antagonisten der Nasenverstopfungs- und Lungenstauungswirkungen von D-Typ-Prostaglandinen.

[0002] Zwei Übersichtsartikel beschreiben die Charakterisierung und therapeutische Bedeutung der Prostanoidrezeptoren sowie der am häufigsten verwendeten selektiven Agonisten und Antagonisten: Eicosanoids: From Biotechnology to Therapeutic Applications, Folco, Samuelsson, Maclouf und Velo, Hrsg., Plenum Press, New York, 1996, Kap. 14, 137-154, und Journal of Lipid Mediators and Cell Signalling, 1996, 14, 83-87. Ein Artikel von T. Tsuru et al., veröffentlicht 1997 im Journal of Medicinal Chemistry, Band 40, S. 3504-3507, besagt, dass "PGD2 als ein wichtiger Mediator bei verschiedenen allergischen Erkrankungen, wie z.B. allergischer Rhinitis, atopischem Asthma, allergischer Konjunktivitis und atopischer Dermatitis, angesehen wird". Kürzlich beschrieb ein Artikel von Matsuoka et al. in Science (2000), 287:2013-2017, PGD2 als einen Hauptmediator bei allergischem Asthma. Ferner werden in Patenten, wie z.B. in der US 4 808 608, Prostaglandinantagonisten als zur Behandlung von allergischen Erkrankungen und insbesondere allergischem Asthma geeignet beschrieben. PGD2-Antagonisten sind zum Beispiel in der Europäischen Patentanmeldung 837 052 und in der PCT-Anmeldung WO 98/25919 sowie in der WO99/62555 beschrieben.

[0003] In Arch. Pharm. (1972), 305(2): 96-103 ist die Verbindung



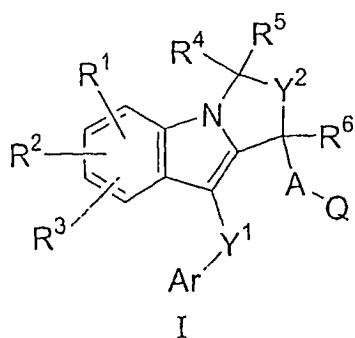
offenbart.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0004] Die vorliegende Erfindung stellt neue Verbindungen zur Verfügung, welche Prostaglandinrezeptorantagonisten sind; insbesondere sind sie Prostaglandin-D2-Rezeptorantagonisten (DP-Rezeptorantagonisten). Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung eignen sich Behandlung verschiedener prostaglandinvermittelter Erkrankungen und Störungen; demgemäß stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Behandlung von prostaglandinvermittelten Erkrankungen durch Verwendung der hierin beschriebenen neuen Verbindungen sowie pharmazeutische Zusammensetzungen, welche diese enthalten, zur Verfügung.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0005] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I:



I

und pharmazeutisch annehmbare Salze und Hydrate davon, wobei:

R^1 , R^2 und R^3 jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff und R^g ,

R^4 ausgewählt ist aus H, CN, C_{1-6} Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit ein bis sechs Halogenen, OR^a und $S(O)_n C_{1-6}$ Alkyl,

R^5 ausgewählt ist aus H und C_{1-6} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit ein bis sechs Halogenen, oder

R^4 und R^5 zusammen ein Oxo bedeuten, oder

R^4 und R^5 zusammengenommen einen 3- oder 4gliedrigen Ring bilden, der 0 oder 1 Heteroatome, ausgewählt aus NR^f , S und O, enthält, gegebenenfalls substituiert mit einer oder zwei Gruppen, ausgewählt aus F, CF_3 und CH_3 ,

R^6 ausgewählt ist aus H und C_{1-6} Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit ein bis sechs Gruppen, unabhängig ausgewählt aus OR^a und Halogen,

Ar Aryl oder Heteroaryl ist, jeweils gegebenenfalls substituiert mit ein bis vier Gruppen, unabhängig ausgewählt aus R^g ,

A C_{1-3} Alkyl ist, gegebenenfalls substituiert mit ein bis vier Halogenatomen, $O(CH_2)_{1-2}$, $S(CH_2)_{1-2}$, Q ausgewählt ist aus:

- (1) $COOH$,
- (2) $CONR^a R^b$,
- (3) $C(O)NHSO_2 R^c$,
- (4) $SO_2 NHR^a$,
- (5) $SO_3 H$,
- (6) $PO_3 H_2$ und
- (7) Tetrazolyl,

Y^1 $-(CR^d R^e)_a - X - (CR^d R^e)_b -$, Phenylen, C_{3-6} -Cycloalkyliden oder C_{3-6} -Cycloalkylen ist, wobei a und b Zahlen 0-1 sind, so dass die Summe aus a und b gleich 0, 1 oder 2 ist,

X eine Bindung, O, S, NR^a , $C(O)$, $OC(O)$, $C(O)O$, $C(O)NR^a$, $OC(O)NR^a$, $NR^a C(O)$, $CR^d = CR^e$ oder $C \equiv C$ ist,

Y^2 $CR^d R^e$, $CR^d R^e - CR^d R^e$ oder $CR^d = CR^e$ ist,

R^a und R^b unabhängig ausgewählt sind aus H, C_{1-10} -Alkyl, C_{2-10} -Alkenyl, C_{2-10} -Alkinyl, Cy und Cy- C_{1-10} -Alkyl, wobei Alkyl, Alkenyl, Alkinyl und Cy gegebenenfalls substituiert sind mit ein bis sechs Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Amino, Carboxy, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Aryl, Heteroaryl, Aryl- C_{1-4} -alkyl, Hydroxy, CF_3 , $OC(O)C_{1-4}$ -Alkyl, $OC(O)NR^i R^j$ und Aryloxy, oder

R^a und R^b zusammen mit dem/den Atom(en), an das/die sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring aus 4 bis 7 Gliedern bilden, der 0-2 zusätzliche Heteroatome, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und N- R^f , enthält,

R^c ausgewählt ist aus C_{1-6} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit ein bis sechs Halogenen, Aryl und Heteroaryl, wobei das Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls substituiert sind mit Halogen, OC_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkyl, und wobei das Alkyl gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis sechs Halogenen,

R^d und R^e unabhängig H, Halogen, Aryl, Heteroaryl, C_{1-6} -Alkyl oder Halogen- C_{1-6} -alkyl sind, oder R^f ausgewählt ist aus H, C_{1-6} -Alkyl, Halogen- C_{1-6} -alkyl, Cy, $C(O)C_{1-6}$ -Alkyl, $C(O)$ -Halogen- C_{1-6} -alkyl und $C(O)$ -Cy,

R^g ausgewählt ist aus

- (1) Halogen,
- (2) CN,
- (3) C_{1-6} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit ein bis acht Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Halogen, $NR^a R^b$, $C(O)R^a$, $C(OR^a)R^a R^b$, SR^a und OR^a , wobei Aryl, Heteroaryl und Alkyl jeweils gegebenenfalls substituiert sind mit ein bis sechs Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen, CF_3 und $COOH$,
- (4) C_{2-6} -Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit ein bis sechs Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halo-

gen und OR^a ,

(5) Cy,

(6) $C(O)R^a$,

(7) $C(O)OR^a$,

(8) $CONR^aR^b$,

(9) $OCOR^aR^b$,

(10) OC_{1-6} -Alkyl, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis sechs Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Aryl, Heteroaryl, OH und $OC(O)R^a$,

(11) O-Aryl,

(12) O-Heteroaryl,

(13) $S(O)_n$ - C_{1-6} -Alkyl, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis sechs Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Aryl, Heteroaryl, OH und $OC(O)R^a$,

(14) $S(O)_n$ -Aryl,

(15) $S(O)_n$ -Heteroaryl,

(16) $-NR^aS(O)_nR^b$,

(17) $-NR^aR^b$,

(18) $-NR^aC(O)R^b$,

(19) $-NR^aC(O)OR^b$,

(20) $-NR^aC(O)NR^aR^b$,

(21) $S(O)_nNR^aR^b$,

(22) NO_2 ,

(23) C_{5-8} -Cycloalkenyl,

wobei Cy gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis acht Gruppen, unabhängig ausgewählt

aus Halogen, $C(O)R^a$, OR^a , C_{1-3} -Alkyl, Aryl, Heteroaryl und CF_3 ,

R^i und R^j unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, C_{1-10} -Alkyl, Cy und $Cy-C_{1-10}$ -Alkyl, oder R' und R' zusammen mit dem Kohlenstoff, an den sie gebunden sind, einen Ring aus 5 bis 7 Gliedern bilden, der 0-2 Heteroatome enthält, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff,

Cy ausgewählt ist aus Heterocyclyl, Aryl und Heteroaryl,

n 0, 1 oder 2 ist.

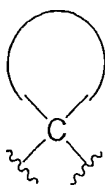
[0006] Die Erfindung umfasst auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine Verbindung der Formel I enthalten, und Verfahren zur Behandlung oder Prävention von prostaglandinvermittelten Erkrankungen durch Verwendung von Verbindungen der Formel I.

[0007] Die Erfindung wird unter Verwendung der folgenden Definitionen beschrieben, sofern nichts anderes angegeben ist.

[0008] Die Bezeichnung "Halogen" oder "Halo" umfasst F, Cl, Br und I.

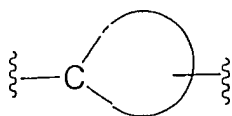
[0009] Die Bezeichnung "Alkyl" bedeutet lineare, verzweigte und cyclische und bicyclische Strukturen und Kombinationen davon, welche die angegebene Anzahl von Atomen enthalten. Nichtlimitierende Beispiele für Alkylgruppen sind u.a. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, s- und t-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Undecyl, Dodecyl, Tridecyl, Tetradecyl, Pentadecyl, Eicosyl, 3,7-Diethyl-2,2-dimethyl-4-propylnonyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclopropylmethyl, Cyclopentylethyl, methylsubstituiertes Cyclopropyl, ethylsubstituiertes Cyclobutyl, Adamantyl, Cyclododecylmethyl, 2-Ethyl-1-bicyclo[4.4.0]decyl und dergleichen. Die Bezeichnung C_{1-6} -Alkyl umfasst acyclische Alkylgruppen mit der angegebenen Anzahl von Kohlenstoffatomen sowie $-C_x$ -Alkyl- C_z -cycloalkyl, wobei x 0 bis 3 ist und z 3 bis 6 ist, mit der Maßgabe, dass $x+z = 3$ bis 6.

[0010] "Cycloalkyliden" bedeutet den folgenden bivalenten Rest, wobei die Verknüpfungspunkte sich am selben Kohlenstoffatom befinden:



[0011] "Cycloalkylen" bedeutet den folgenden bivalenten Rest, wobei die Verknüpfungspunkte sich an ver-

schiedenen Kohlenstoffatomen befinden:



[0012] "Phenylen" bedeutet den folgenden bivalenten Rest und umfasst 1,2-Phenylen, 1,3-Phenylen und 1,4-Phenylen:



[0013] "Halogenalkyl" bedeutet eine Alkylgruppe, wie sie oben beschrieben ist, wobei ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Halogenatome ersetzt sind, bis zur vollständigen Substitution aller Wasserstoffatome durch Halogensgruppen. C₁₋₆-Halogenalkyl umfasst zum Beispiel -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃ und dergleichen.

[0014] "Alkoxy" bedeutet Alkoxygruppen mit einer geraden, verzweigten oder cyclischen Konfiguration mit der angegebenen Anzahl von Kohlenstoffatomen. C₁₋₆-Alkoxy umfasst zum Beispiel Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy und dergleichen.

[0015] "Halogenalkoxy" bedeutet eine Alkoxygruppe, wie sie oben beschrieben ist, wobei ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Halogenatome ersetzt sind, bis zur vollständigen Substitution aller Wasserstoffatome durch Halogensgruppen. C₁₋₆-Halogenalkoxy umfasst zum Beispiel -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OCF₂CF₃ und dergleichen.

[0016] "Alkenyl" bedeutet lineare oder verzweigte Strukturen und Kombinationen davon mit der angegebenen Anzahl von Kohlenstoffatomen mit wenigstens einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung, wobei Wasserstoff durch eine zusätzliche Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung ersetzt sein kann. C₂₋₆-Alkenyl umfasst zum Beispiel Ethenyl, Propenyl, 1-Methylethenyl, Butenyl und dergleichen.

[0017] "Heterocyclyl" bedeutet einen nichtaromatischen Ring mit 1 bis 4 Heteroatomen, wobei der Ring isoliert oder an einen zweiten Ring, ausgewählt aus einem 3- bis 7-gliedrigen alicyclischen Ring mit 0 bis 4 Heteroatomen, Aryl und Heteroaryl, kondensiert ist, wobei die Heteroatome unabhängig ausgewählt sind aus O, N und S. Nichtlimitierende Beispiele für Heterocyclyl sind u.a. Oxetanyl, 1,3-Dithiacyclopentan, Dihydrobenzofuran und dergleichen.

[0018] "Aryl" bedeutet ein 6-14gliedriges carbocyclisches aromatisches Ringsystem aus 1-3 Benzolringen. Wenn zwei oder mehrere aromatische Ringe vorhanden sind, sind die Ringe so miteinander kondensiert, dass benachbarte Ringe eine gemeinsame Bindung besitzen. Beispiele sind u.a. Phenyl und Naphthyl.

[0019] Die Bezeichnung "Heteroaryl" (Het), so wie sie hier verwendet wird, bedeutet ein 5-10gliedriges aromatisches Ringsystem, das einen Ring oder zwei kondensierte Ringe und 1-4 Heteroatome, ausgewählt aus O, S und N, enthält. Het umfasst, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Tetrazolyl, Benzothienyl, Chinolinyl, Benzothiazolyl, Furanyl, Diazinyl, Imidazolyl, Isooxazolyl, Isothiazolyl, Oxadiazolyl, Oxazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Tetrazinyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Thienyl, Triazinyl, Triazolyl, 1H-Pyrrol-2,5-dionyl, 2-Pyron, 4-Pyron, Pyrrolopyridin, Europyridin und Thienopyridin.

[0020] "Therapeutisch wirksame Menge" bedeutet die Menge eines Arzneistoffes oder pharmazeutischen Mittels, die die biologische oder medizinische Reaktion eines Gewebes, eines Systems, eines Tieres oder eines Menschen hervorruft, die von einem Forscher, Tiermediziner, Mediziner oder einem anderen Kliniker erwünscht wird.

[0021] Die Bezeichnung "Behandlung" oder "Behandeln" umfasst die Linderung, Verbesserung, Abschwächung oder die sonstige Verringerung der Anzeichen und Symptome, die mit einer Erkrankung oder Störung verbunden sind.

[0022] Die Bezeichnung "Prophylaxe" bedeutet die Verhinderung oder Verzögerung des Ausbruchs oder Fortschreitens einer Erkrankung oder Störung oder der Anzeichen und Symptome, die mit einer solchen Erkrankung oder Störung verbunden sind.

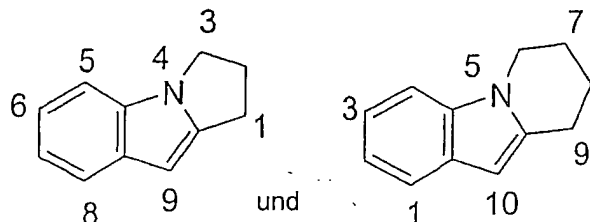
[0023] Die Bezeichnung "Zusammensetzung", wie in pharmazeutische Zusammensetzung, soll ein Produkt umfassen, das den/die Wirkstoffe) und den/die inerten Bestandteile) (pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe), die den Träger bilden, sowie ein beliebiges Produkt enthält, das direkt oder indirekt durch Kombination, Komplexierung oder Aggregation von irgendwelchen zwei oder mehreren der Bestandteile oder durch Dissoziation von einem oder mehreren der Bestandteile oder durch andere Arten von Reaktionen oder Wechselwirkungen von einem oder mehreren der Bestandteile entsteht. Demgemäß umfassen die pharmazeutisch annehmbaren Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung jede beliebige Zusammensetzung, die durch Vermischen einer Verbindung der Formel I und eines pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffs hergestellt wird.

[0024] Für die Zwecke dieser Beschreibung haben die folgenden Abkürzungen die angegebenen Bedeutungen:

Ac = Acetyl
 AcO = Acetat
 BOC = t-Butyloxycarbonyl
 CBZ = Carbobenzoxy
 CDI = Carbonyldiimidazol
 DCC = 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid
 DCE = 1,2-Dichlorethan
 DIBAL = Diisobutylaluminiumhydrid
 DIEA = N,N-Diisopropylethylamin
 DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin
 DMF = Dimethylformamid
 EDCI = 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid
 EDTA = Ethylendiamintetraessigsäure-Tetranatriumsalz-Hydrat
 FAB = Fast-Atom-Bombardment
 Fmoc = 9-Fluorenylmethoxycarbonyl
 HMPA = Hexamethylphosphoramid
 HATU = O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat
 HOBt = 1-Hydroxybenzotriazol
 HRMS = Hochauflösende Massenspektrometrie
 ICBF = Isobutylchlorformiat
 KHMDS = Kaliumhexamethyldisilazan
 LDE = Lithiumdiisopropylamid
 MCPBA = Metachlorperbenzoesäure
 MMPP = Magnesiummonoperoxyphthalat-Hexahydrat
 Ms = Methansulfonyl = Mesyl
 MsO = Methansulfonat = Mesylat
 NBS = N-Bromsuccinimid
 NMM = 4-Methylmorpholin
 NMP = N-Methylpyrrolidinon
 PCC = Pyridiniumchlorchromat
 PDC = Pyridiniumdichromat
 Ph = Phenyl
 PPTS = Pyridinium-p-toluolsulfonat
 pTSA = p-Toluolsulfonsäure
 PyH.Br₃ = Pyridiniumhydrobromidperbromid
 RT = Raumtemperatur
 rac. = racemisch
 TFA = Tetrafluoressigsäure
 TfO = Trifluormethansulfonat = Triflat
 THF = Tetrahydrofuran
 DC = Dünnschichtchromatographie
 TMSCl = Trimethylsilylchlorid
 Alkylgruppenabkürzungen
 Me = Methyl
 Et = Ethyl
 n-Pr = Normalpropyl
 i-Pr = Isopropyl
 c-Pr = Cyclopropyl
 n-Bu = Normalbutyl

i-Bu = Isobutyl
 c-Bu = Cyclobutyl
 s-Bu = sekundäres Butyl
 t-Bu = tertiäres Butyl

[0025] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung besitzen eine der beiden folgenden, nachstehend mit ihrem hierin verwendeten Nummerierungssystem dargestellten tricyclischen Kernstrukturen:



[0026] In einer Ausführungsform der Formel I sind Verbindungen, bei denen Y^1 ausgewählt ist aus einer Bindung, O, S, NR^a , CHR^d , CHR^dCHR^d , $C(O)$, $C(O)CHR^d$, Phenylen und C_{3-6} -Cycloalkylen. In einer Unterklasse ist Y^1 Phenylen, S, $C(O)$ oder CH_2 , in einer weiteren Unterklasse ist Y^1 S, in einer weiteren Unterklasse ist Y^1 $C(O)$, in einer weiteren Unterklasse ist Y^1 CH_2 . Beispiele für Y^1 sind u.a. O, S, $C(O)$, CH_2 , CH_2CH_2 , $CH(CH_3)$, $CH(CH_2CH_3)C(O)CH_2$, 1,4-Phenylen, 1,3-Phenylen, 1,1-Cyclopropylen, 1,4-Cyclohexylen, NH, $N(CH_3)$, $N(CH_2CH_3)$, $OC(O)$, $C(O)O$, $C(O)NH$, $NHC(O)$, $CH=CH$, $C\equiv C$ und dergleichen.

[0027] In einer weiteren Ausführungsform der Formel I sind Verbindungen, bei denen Ar Naphthyl oder Phenyl ist, jeweils gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus R^9 . In einer Unterklasse ist Ar 1- oder 2-Naphthyl. In einer weiteren Unterklasse ist Ar Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Aryl, $S(O)_n C_{1-6}$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit ein bis sechs Halogenen, C_{1-6} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit ein bis fünf Halogenatomen, CN, $CON-R^a R^b$ und $C(O)R^a$, wobei R^a und R^b wie bei Formel I definiert sind. In einer weiteren Unterklasse ist Ar 4-Chlorphenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem zweiten Halogenatom. Beispiele für Ar in dieser Ausführungsform sind u.a. 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Phenyl, 3-(n-Butoxy)phenyl, 4-Chlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 2,4,6-Trichlorphenyl, 2,4,5-Trichlorphenyl, 2-, 3- oder 4-Biphenyl, 4-Chlor-2-(methylsulfonyl)phenyl, 4-Chlor-2-(carboxamido)phenyl, 2-Cyano-4-chlorphenyl, 4-Chlor-2-iodphenyl, 4-(Trifluormethyl)phenyl, 4-(Methylsulfonyl)phenyl, 4-Chlor-2-fluorphenyl, 2-Chlor-4-fluorphenyl, 2,3,4-Trichlorphenyl, 2-Chlor-4-cyanophenyl, 4-Acetyl-2-chlorphenyl, 3-Chlor-4-acetylphenyl, 2-Brom-4-chlorphenyl, 3-Brom-4-chlorphenyl, 4-Brom-2-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 4-Cyanophenyl, 2-Chlor-4-(trifluormethyl)phenyl und dergleichen.

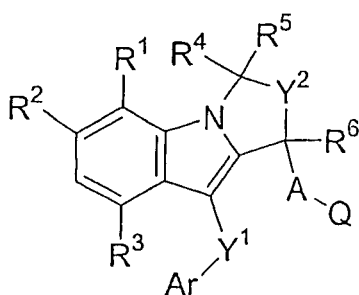
[0028] In einer weiteren Ausführungsform von Formel I sind Verbindungen, bei denen Ar ein Heteroaryl ist, ausgewählt aus Furyl, Pyridyl, Benzothiazolyl, Chinoliny und Pyrimidinyl, jeweils gegebenenfalls substituiert mit ein oder zwei Halogenatomen.

[0029] In einer weiteren Ausführungsform von Formel I sind Verbindungen, bei denen Y^2 ausgewählt ist aus CH_2 und CH_2CH_2 . In einer Unterklasse ist Y^2 CH_2 , in einer weiteren Unterklasse ist Y^2 CH_2CH_2 . Beispiele für Y^2 sind u.a. CH_2 , CH_2CH_2 , $CH=CH$, $CHCl$, CH_2CHCl , CCl_2 , CCl_2-CCl_2 , $CH(CH_3)$, $CH_2CH(Ph)$, $C(Cl)=C(Cl)$ und dergleichen.

[0030] In einer weiteren Ausführungsform von Formel 1 sind Verbindungen, bei denen A C_{1-3} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit ein bis vier Halogenatomen, ist und Q COOH oder Tetrazolyl ist. In einer Unterklasse ist A-Q ausgewählt aus CH_2COOH , CF_2COOH und $CH(CH_3)COOH$. In einer weiteren Unterklasse ist A-Q CH_2COOH . Beispiele für A sind u.a. CH_2 , CH_2CH_2 , $CH(CH_3)$, $CH(CH_3)_2$, CHF, $CHFCH_2$, $CHCl$, 1,1-Cyclopropylen, 1,2-Cyclopropylen und dergleichen. Beispiele für Q sind u.a. COOH, $CONH_2$, $CONH(CH_3)$, SO_2NH_2 , Tetrazolyl und dergleichen.

[0031] In einer weiteren Ausführungsform der Formel 1 sind Verbindungen, bei denen R^1 , R^2 und R^3 unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, CN, Halogen, $S(O)_n C_{1-3}$ -Alkyl, OC_{1-6} -Alkyl (gegebenenfalls substituiert mit ein bis sechs Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Aryl, Heteroaryl, OH und $OC(O)R^a$), C_{1-6} -Alkyl (gegebenenfalls substituiert mit ein bis acht Gruppen, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Halogen, $NR^a R^b$, $C(O)R^a$, $C(OR^a)R^a R^b$, SR^a und OR^a , wobei Aryl, Heteroaryl und Alkyl jeweils gegebenenfalls substituiert sind mit ein bis sechs Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen, CF_3 und COOH), Aryl, Heteroaryl, Heterocy-

clyl, C₂₋₆-Alkenyl (gegebenenfalls substituiert mit ein bis sechs Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen und OR^a), C(O)OC₁₋₃-Alkyl, S(O)_nNR^aR^b, C(O)R^a, C(OH)R^aR^b, C₅₋₈-Cycloalkenyl und C(OC₁₋₃-Alkyl)R^aR^b, wobei Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl jeweils gegebenenfalls substituiert sind mit ein bis acht Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen, C(O)R^a, OR^a, C₁₋₃-Alkyl, Aryl, Heteroaryl und CF₃, n=0, 1 oder 2, R^a und R^b unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff und C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Halogen. Beispiele für R¹, R² und R³ sind u.a. Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Methylsulfinyl, Methoxy, Isopropoxy, Methylthio, Benzylthio, Acetyl, Trifluoracetyl, 1-Hydroxy-2,2,2-trifluorethyl, 1-Hydroxy-2-methylpropyl, 1-Hydroxyethyl, 1-Methoxyethyl, 1-Methoxypropyl, 1-Methoxy-2,2,2-trifluorethyl, 1-Hydroxypropyl, 1-Methoxypropyl, 1-Methylthioethyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, 3-Pentyl, Ethenyl, 2-Propenyl, 2-Penten-3-yl, Phenyl, 4-Chlorphenyl, 2-Methylphenyl, 3-(1-Pyrazolyl)phenyl, 2-Methoxyphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, Cyano, 1- und 2-Methyltetrazol, 1-Methyl-2-pyrrolyl, 1-Methyl-5-pyrazolyl, 2-Thienyl, 3-Methyl-2-thienyl, 3-Thienyl, 4-Methyl-3-thienyl, 2-Formyl-3-thienyl, 2-Naphthyl, 3-Pyridyl, 6- und 8-Chinolinyl, 3-Benzothienyl, 3,5-Dimethyl-4-isoxazolyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, 2-Hydroxy-1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-propyl, 2-Methoxy-1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-propyl und dergleichen. In einer Unterklasse sind R¹, R² und R³ wie nachstehend in Formel Ia gezeigt positioniert, und sämtliche Variablen sind wie bei Formel 1 definiert:

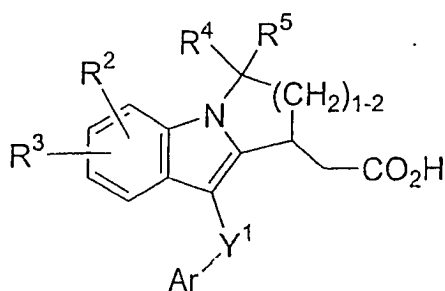


Ia

[0032] In einer Untergruppe von Formel Ia sind Verbindungen, bei denen R¹ Wasserstoff ist. In einer weiteren Untergruppe von Formel Ia sind Verbindungen, bei denen R¹ Wasserstoff ist, A-Q CH₂COOH ist und R² ausgewählt ist aus Halogen, S(O)_nC₁₋₃-Alkyl, OC₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert mit Aryl), CN, C₂₋₆-Alkenyl, 1- und 2-Methyltetrazolyl, 1-Methylpyrrolyl und C₁₋₆-Alkyl. In einer weiteren Untergruppe von Formel Ia sind Verbindungen, bei denen R¹ Wasserstoff ist, A-Q CH₂COOH ist und R³ ausgewählt ist aus Halogen, S(O)_nC₁₋₃-Alkyl, OC₁₋₆-Alkyl, C(O)R^a, C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert mit 3 bis 6 Halogenatomen und 0 oder 1 Gruppe, ausgewählt aus OR^a, SR^a), C₂₋₆-Alkenyl, C₅₋₈-Cycloalkenyl, Phenyl (gegebenenfalls substituiert mit einer Gruppe, ausgewählt aus C₁₋₃-Alkyl, OR^a und Pyrazolyl), Naphthyl und Heteroaryl, ausgewählt aus Pyrrolyl, Thienyl, Pyrazolyl, Chinolinyl, Benzothienyl, Isoxalyl, Pyridyl, wobei jedes davon gegebenenfalls mit C₁₋₃-Alkyl substituiert ist.

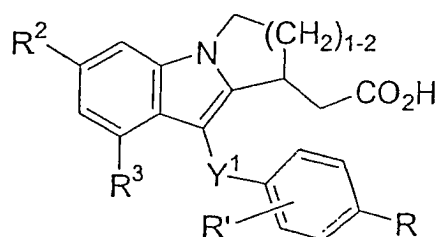
[0033] In einer weiteren Ausführungsform von Formel 1 sind Verbindungen, bei denen R⁴ und R⁵ jeweils unabhängig ausgewählt sind aus H und C₁₋₄-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit ein bis sechs Halogenatomen, vorzugsweise Fluor, oder bei denen R⁴ OR^a ist, wobei R^a wie bei Formel I definiert ist, vorzugsweise Wasserstoff, oder R⁴ und R⁵ an dasselbe Kohlenstoffatom gebunden sind und Oxo bedeuten. In einer Unterklasse sind R⁴ und R⁵ jeweils Wasserstoff.

[0034] In einer weiteren Ausführungsform von Formel I sind Verbindungen der Formel Ib:



Ib,

wobei Ar und R¹-R⁵ wie bei Formel I definiert sind und Y¹ O, S, C(O) oder CH₂ ist. In einer Unterklasse sind R⁴ und R⁵ jeweils Wasserstoff, und R² und R³ bedeuten einen oder zwei Nicht-N-Substituenten. In einer weiteren Unterklasse von Formel Ib sind Verbindungen der Formel Ic:



Ic,

wobei Y¹ C(O), CH₂ oder S ist, R und R' unabhängig Wasserstoff, Halogen, Cyano, C₁₋₃-Alkanoyl oder CF₃ sind und R² und R³ jeweils ein Nicht-Wasserstoff-Substituent sind. In einer Untergruppe von Formel Ic ist R² ausgewählt aus Halogen, S(O)_nC₁₋₃-Alkyl, OC₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert mit Aryl), CN, C₂₋₆-Alkenyl, 1- oder 2-Methyltetrazolyl, 1-Methylpyrrolyl und C₁₋₆-Alkyl. In einer weiteren Untergruppe von Formel Ic ist R³ ausgewählt aus Halogen, S(O)_nC₁₋₃-Alkyl, OC₁₋₆-Alkyl, C(O)R^a, C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert mit 3 bis 6 Halogenatomen und 0 oder 1 Gruppe, ausgewählt aus OR^a, SR^a), C₂₋₆-Alkenyl, C₅₋₈-Cycloalkenyl, Phenyl (gegebenenfalls substituiert mit einer Gruppe, ausgewählt aus C₁₋₃-Alkyl, OR^a und Pyrazolyl), Naphthyl und Heteroaryl, ausgewählt aus Pyrrolyl, Thienyl, Pyrazolyl, Chinoliny, Benzothienyl, Isoxalyl, Pyridyl, wobei jedes davon gegebenenfalls substituiert ist mit C₁₋₃-Alkyl. In einer weiteren Untergruppe von Formel Ic ist R² F, R ist Cl und R' ist Wasserstoff oder Halogen. In einer weiteren Untergruppe von Formel Ic sind Verbindungen, bei denen R² F ist, R Cl ist, R' Wasserstoff ist und R³ ausgewählt ist aus Halogen, S(O)_nC₁₋₃-Alkyl, OC₁₋₆-Alkyl, C(O)R^a, C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert mit 3 bis 6 Halogenatomen und 0 oder 1 Gruppe, ausgewählt aus OR^a, SR^a), C₂₋₆-Alkenyl, C₅₋₈-Cycloalkenyl, Phenyl (gegebenenfalls substituiert mit einer Gruppe, ausgewählt aus C₁₋₃-Alkyl, OR^a und Pyrazolyl), Naphthyl und Heteroaryl, ausgewählt aus Pyrrolyl, Thienyl, Pyrazolyl, Chinoliny, Benzothienyl, Isoxazolyl, Pyridyl, wobei jedes davon gegebenenfalls substituiert ist mit C₁₋₃-Alkyl.

OPTISCHE ISOMERE-DIASTEREOMERE-KONFIGURATIONISOMERE-TAUTOMERE

[0035] Die Verbindungen der Formel I enthalten ein oder mehrere Asymmetriezentren und können somit als Racemate und racemische Mischungen, als einzelne Enantiomere, Diastereomerenmischungen und als einzelne Diastereomere vorkommen. Die vorliegende Erfindung soll alle solchen isomeren Formen der Verbindungen der Formel I umfassen.

[0036] Einige der hierin beschriebenen Verbindungen enthalten olefinische Doppelbindungen, und es sollen, sofern nichts anderes angegeben ist, sowohl die E- als auch die Z-Strukturisomere umfasst sein.

[0037] Einige der hierin beschriebenen Verbindungen können mit verschiedenen Wasserstoff-Verknüpfungspunkten, als Tautomere bezeichnet, existieren. Ein solches Beispiel kann ein Keton und dessen Enolform sein, bekannt als Keto-Enol-Tautomere. Die einzelnen Tautomere sowie Mischungen davon sind von den Verbindungen der Formel I umfasst.

[0038] Die Verbindungen der Formel I können in Diastereoisomerenpaare von Enantiomeren zum Beispiel durch fraktionierte Kristallisation aus einem geeigneten Lösungsmittel, zum Beispiel Methanol oder Ethylacetat oder einer Mischung daraus, aufgetrennt werden. Das dabei erhaltene Enantiomerenpaar kann durch herkömmliche Mittel, zum Beispiel durch Verwendung einer optisch aktiven Säure als Trennmittel, in einzelne Stereoisomere aufgetrennt werden.

[0039] Alternativ kann ein beliebiges Enantiomer einer Verbindung der allgemeinen Formel I oder Ia durch stereospezifische Synthese unter Verwendung optisch reiner Ausgangsmaterialien oder Reagenzien bekannter Konfiguration erhalten werden.

SALZE

[0040] Die Bezeichnung "pharmazeutisch annehmbare Salze" bedeutet Salze, die aus pharmazeutisch annehmbaren nichttoxischen Basen erhalten worden sind, einschließlich anorganischer Basen und organischer Basen. Aus anorganischen Basen hergeleitete Salze sind u.a. Aluminium-, Ammonium-, Calcium-, Kupfer-, Eisen(II)-, Eisen(III)-, Lithium-, Magnesium-, Mangan(III)-, Mangan(II)-, Kalium-, Natrium-, Zinksalze und dergleichen. Besonders bevorzugt sind die Ammonium-, Calcium-, Magnesium-, Kalium- und Natriumsalze. Aus pharmazeutisch annehmbaren organischen nichttoxischen Basen erhaltene Salze sind u.a. Salze von primären, sekundären und tertiären Aminen, substituierten Aminen, einschließlich natürlich vorkommender substituierter Amine, cyclischer Amine und basischer Ionenaustauschharze, wie z.B. Arginin, Betain, Koffein, Cholin, N,N'-Dibenzylethylendiamin, Diethylamin, 2-Diethylaminoethanol, 2-Dimethylaminoethanol, Ethanolamin, Ethylendiamin, N-Ethylmorpholin, N-Ethylpiperidin, Glucamin, Glucosamin, Histidin, Hydrabamin, Isopropylamin, Lysin, Methylglucamin, Morpholin, Piperazin, Piperidin, Polyaminharze, Procain, Purine, Theobromin, Triethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin, Tromethamin und dergleichen.

[0041] Wenn die Verbindung der vorliegenden Erfindung basisch ist, können Salze aus pharmazeutisch annehmbaren nichttoxischen Säuren, einschließlich anorganischer und organischer Säuren, hergestellt werden. Solche Säuren sind u.a. Essig-, Benzolsulfon-, Benzoe-, Camphersulfon-, Citronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glutam-, Bromwasserstoff-, Salz-, Isethion-, Milch-, Malein-, Äpfel-, Mandel-, Methansulfon-, Schleim-, Salpeter-, Pamoä-, Pantothén-, Phosphor-, Succin-, Schwefel-, Wein-, p-Toluolsulfonsäure und dergleichen. Besonders bevorzugt sind Citronen-, Bromwasserstoff-, Salz-, Malein-, Phosphor-, Schwefel- und Weinsäure.

[0042] Es ist zu verstehen, dass, sofern nichts anderes angegeben ist, Bezugnahmen auf die Verbindung der Formel 1 auch die pharmazeutisch annehmbaren Salze umfassen sollen.

NUTZEN

[0043] Die Fähigkeit von Verbindungen der Formel I, mit Prostaglandinrezeptoren wechselzuwirken, macht sie zur Prävention oder Umkehrung unerwünschter Symptome, die von Prostaglandinen bei einem Säuger, insbesondere einem Menschen, hervorgerufen werden, geeignet. Dieses Nachahmen oder dieser Antagonismus der Wirkungen von Prostaglandinen zeigt, dass die Verbindungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen davon geeignet sind, um bei Säugern und insbesondere Menschen zu behandeln, verhindern oder verbessern: Atembeschwerden, allergische Zustände, Schmerz, Entzündungszustände, Schleimabsonderungen, Knochenstörungen, Schlafstörungen, Fruchtbarkeitsstörungen, Blutgerinnungsstörungen, Sehstörungen sowie Immun- und Autoimmunerkrankungen. Zusätzlich kann eine solche Verbindung neoplastische Zelltransformationen und metastatisches Tumorwachstum inhibieren und somit bei der Behandlung von Krebs verwendet werden. Die Verbindungen der Formel I können auch zur Behandlung und/oder Prävention von prostaglandinvermittelten Proliferationsstörungen geeignet sein, wie sie z.B. bei der diabetischen Retinopathie und der Tumorangiogenese auftreten können. Die Verbindungen der Formel I können auch die prostanoinduzierte Glattmuskelkontraktion durch Antagonisierung kontraktile Prostanoiden oder durch Nachahmung relaxierender Prostanoiden inhibieren und können somit zur Behandlung von Dysmenorrhöe, vorzeitigen Wehen und eosinophilbezogenen Störungen geeignet sein. Insbesondere sind Verbindungen der Formel I Antagonisten von Prostaglandin D2.

[0044] Demgemäß stellt ein weiterer Aspekt der Erfindung ein Verfahren zur Behandlung oder Prävention einer prostaglandinvermittelten Erkrankung zur Verfügung, umfassend die Verabreichung einer Verbindung der Formel I in einer Menge, die zur Behandlung oder Prävention der prostaglandinvermittelten Erkrankung wirksam ist, an einen Säugerpatienten, der eine solche Behandlung benötigt. Prostaglandinvermittelte Erkrankungen sind u.a., ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, allergische Rhinitis, nasale Kongestion, Rhinorrhöe, anhaltende Rhinitis (perennial rhinitis), Nasenentzündung, Asthma, einschließlich allergischen Asthmas, chroni-

schen obstruktiven Lungenerkrankungen und anderen Formen von Lungenentzündung; Schlafstörungen und Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus; prostanoidinduzierte Glattmuskelkontraktion, verbunden mit Dysmenorrhöe und vorzeitigen Wehen; eosinophilbezogene Störungen; Thrombose; Glaukom und Sehstörungen; okklusive Gefäßerkrankungen; Stauungsinsuffizienz des Herzens; Erkrankungen oder Zustände, die eine Antikoagulationsbehandlung erfordern, wie z.B. eine Behandlung nach einer Verletzung oder nach einer Operation; Entzündung, Gangrän; Raynaud-Krankheit; Schleimabsonderungen, einschließlich Zytoprotektion; Schmerz und Migräne; Erkrankungen, die die Steuerung der Knochenbildung und -resorption erfordern, wie zum Beispiel Osteoporose; Schock; Wärmeregulierung, einschließlich Fieber, und Immunstörungen oder -zuständen, bei denen eine Immunregulierung wünschenswert ist. Insbesondere ist die zu behandelnde Erkrankung eine durch Prostaglandin D2 vermittelte Erkrankung, wie z.B. nasale Kongestion, Lungenstauung und Asthma, einschließlich allergischen Asthmas.

[0045] Eine Ausführungsform der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung oder Prävention einer prostaglandinvermittelten Erkrankung, umfassend die Verabreichung einer Verbindung der Formel I in einer Menge, die zur Behandlung oder Prävention einer prostaglandinvermittelten Erkrankung wirksam ist, an einen Säugerpatienten, der eine solche Behandlung benötigt, wobei die prostaglandinvermittelte Erkrankung nasale Kongestion, Rhinitis, einschließlich allergischer und anhaltender Rhinitis, und Asthma, einschließlich allergischen Asthmas, ist.

[0046] Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung oder Prävention einer prostaglandin-D2-vermittelten Erkrankung, umfassend die Verabreichung einer Verbindung der Formel I in einer Menge, die zur Behandlung oder Prävention einer prostaglandin-D2-vermittelten Erkrankung wirksam ist, an einen Säugerpatienten, der eine solche Behandlung benötigt, wobei die prostaglandin-D2-vermittelte Erkrankung nasale Kongestion oder Asthma ist.

[0047] Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung von nasaler Kongestion bei einem Patienten, der eine solche Behandlung benötigt, umfassend die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel 1 an den Patienten.

[0048] Noch eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung von Asthma, insbesondere allergischem Asthma, bei einem Patienten, der eine solche Behandlung benötigt, umfassend die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I an den Patienten.

[0049] Noch eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung von allergischer Rhinitis, einschließlich saisonaler allergischer Rhinitis und anhaltender allergischer Rhinitis, bei einem Patienten, der eine solche Behandlung benötigt, umfassend die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I an den Patienten.

DOSISBEREICHE

[0050] Die Größenordnung einer prophylaktischen oder therapeutischen Dosis einer Verbindung der Formel I wird natürlich von der Beschaffenheit und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der speziellen Verbindung der Formel I und von deren Verabreichungsweg abhängen. Sie wird auch entsprechend einer Reihe von Faktoren, einschließlich des Alters, des Gewichts, der allgemeinen Gesundheit, des Geschlechts, der Ernährung, der Verabreichungszeit, der Ausscheidungsrate, der Arzneistoffkombination und des Ansprechverhaltens des einzelnen Patienten, variieren. Im Allgemeinen wird die Tagesdosis von etwa 0,001 mg bis etwa 100 mg pro kg Körpergewicht eines Säugers, vorzugsweise von 0,01 mg bis etwa 10 mg pro kg, variieren. Andererseits kann es in manchen Fällen notwendig sein, Dosen außerhalb dieser Grenzen zu verwenden.

[0051] Die Wirkstoffmenge, die mit den Trägermaterialien kombiniert werden kann, um eine Einzeldosisform zu erzeugen, wird von dem behandelten Wirt und von der speziellen Verabreichungsart abhängen. Zum Beispiel kann eine zur oralen Verabreichung an Menschen gedachte Formulierung 0,05 bis 5 g Wirkstoff, compounding mit einer entsprechenden und zweckmäßigen Menge Trägermaterial, die von etwa 5 bis etwa 99,95 Prozent der Gesamtzusammensetzung variieren kann, enthalten. Dosisinheitsformen werden im Allgemeinen zwischen etwa 0,1 mg und etwa 0,4 g eines Wirkstoffes enthalten, typischerweise 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg oder 400 mg.

[0052] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung stellt pharmazeutische Zusammensetzungen zur Verfügung, die eine Verbindung der Formel I mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthalten. Die Bezeichnung "Zusammensetzung", wie in pharmazeutische Zusammensetzung, soll ein Produkt umfassen, das den/die Wirkstoffe) und den/die inerten Bestandteile) (pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe; enthält, die den Träger bilden, sowie jegliches Produkt, das direkt oder indirekt durch Kombination, Komplexierung oder Aggregation von beliebigen zwei oder mehreren der Bestandteile oder durch Dissoziation von einem oder mehreren der Bestandteile oder durch andere Arten von Reaktionen oder Wechselwirkungen von einem oder mehreren der Bestandteile erhalten wird. Demgemäß umfassen die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung eine beliebige Zusammensetzung, die durch Vermischen einer Verbindung der Formel I, zusätzlichem/n Wirkstoff(en) und pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen erzeugt wird.

[0053] Zur Behandlung irgendwelcher der prostanoidvermittelten Erkrankungen können die Verbindungen der Formel 1 oral, durch ein Inhalationsspray, topisch, parenteral oder rektal in Dosiseinheitsformulierungen, die herkömmliche nichttoxische pharmazeutisch annehmbare Träger, Hilfsstoffe und Vehikel enthalten, verabreicht werden. Der Ausdruck parenteral, so wie er hier verwendet wird, umfasst subkutane Injektionen, intravenöse, intramuskuläre, intrasternale Injektions- oder Infusionstechniken. Zusätzlich zur Behandlung von warmblütigen Tieren, wie z.B. Mäusen, Ratten, Pferden, Rindern, Schafen, Hunden, Katzen usw., ist die Verbindung der Erfindung zur Behandlung von Menschen wirksam.

[0054] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen, die den Wirkstoff enthalten, können in einer zur oralen Verwendung geeigneten Form vorliegen, zum Beispiel als Tabletten, Pastillen, Arzneimittelpfätzchen, wässrige oder Ölsuspensionen, dispergierbare Pulver oder Granulate, Emulsionen, Hart- oder Weichkapseln oder Sirupe oder Elixiere. Zusammensetzungen, die zur oralen Verwendung gedacht sind, können gemäß einem beliebigen im Fachgebiet bekannten Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen hergestellt werden, und solche Zusammensetzungen können ein oder mehrere Mittel enthalten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Süßstoffen, Aromastoffen, Farbmitteln und Konservierungsstoffen, um pharmazeutisch geschmackvolle und wohlschmeckende Präparate zu ergeben. Tabletten enthalten den Wirkstoff in einer Mischung mit nichttoxischen pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen, die zur Herstellung von Tabletten geeignet sind. Diese Hilfsstoffe können zum Beispiel inerte Verdünnungsmittel, wie z.B. Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Lactose, Calciumphosphat oder Natriumphosphat, Granulier- und Sprengmittel, zum Beispiel Maisstärke oder Alginsäure, Bindemittel, zum Beispiel Stärke, Gelatine oder Akaziengummi, und Gleitmittel, zum Beispiel Magnesiumstearat, Stearinsäure oder Talk, sein. Die Tabletten können überzugsfrei oder durch bekannte Verfahren überzogen sein, um die Auflösung und Absorption im Magendarmtrakt zu verzögern und dadurch über einen längeren Zeitraum eine verzögerte Wirkung zu ergeben. Zum Beispiel kann ein Zeitverzögerungsmaterial, wie z.B. Glycerinmonostearat oder Glycerindistearat, verwendet werden. Sie können auch durch die in den US-Patenten 4 256 108, 4 166 452 und 4 265 874 beschriebenen Verfahren überzogen werden, um osmotische therapeutische Tabletten zur gesteuerten Freisetzung zu bilden.

[0055] Formulierungen zur oralen Verwendung können auch als Hartgelatine kapseln, worin der Wirkstoff mit einem inerten festen Verdünnungsmittel, zum Beispiel Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Kaolin, vermischt ist, oder als Weichgelatine kapseln, worin die Wirkstoffe mit wassermischbaren Lösungsmitteln, wie z.B. Propylenglycol, PEGs und Ethanol, oder einem Ölmedium, zum Beispiel Erdnussöl, Flüssigparaffin oder Olivenöl, vermischt sind, vorgelegt werden.

[0056] Wässrige Suspensionen enthalten den Wirkstoff in einer Mischung mit Hilfsstoffen, die zur Herstellung von wässrigen Suspensionen geeignet sind. Solche Hilfsstoffe sind Suspensionsmittel, zum Beispiel Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Natriumalginat, Polyvinylpyrrolidon, Tragantgummi und Akaziengummi; Dispersions- oder Benetzungsmittel können ein natürlich vorkommendes Phosphatid, zum Beispiel Lecithin, oder Kondensationsprodukte eines Alkylendioxyds mit Fettsäuren, zum Beispiel Polyoxyethylenstearat, oder Kondensationsprodukte von Ethylenoxyd mit langkettigen aliphatischen Alkoholen, zum Beispiel Heptadecaethylenoxycetanol, oder Kondensationsprodukte von Ethylenoxyd mit Teilestern, erhalten aus Fettsäuren und einem Hexitol, wie z.B. Polyoxyethylensorbitolmonooleat, oder Kondensationsprodukte von Ethylenoxyd mit Teilestern, erhalten aus Fettsäuren und Hexitolanhydriden, zum Beispiel Polyethylensorbitanmonooleat, sein. Die wässrigen Suspensionen können auch ein oder mehrere Konservierungsstoffe, zum Beispiel Ethyl- oder n-Propyl, p-Hydroxybenzoat, ein oder mehrere Farbmittel, ein oder mehrere Aromastoffe und ein oder mehrere Süßstoffe, wie z.B. Saccharose, Saccharin oder Aspartam, enthalten.

[0057] Ölige Suspensionen können durch Suspendieren des Wirkstoffs in einem Pflanzenöl, zum Beispiel

Arachisöl, Olivenöl, Sesamöl oder Kokosnussöl, oder in Mineralöl, wie z.B. Flüssigparaffin, formuliert werden. Die öligen Suspensionen können ein Verdickungsmittel, zum Beispiel Bienenwachs, Hartparaffin oder Cetylalkohol, enthalten. Süßstoffe, wie sie z.B. oben genannt wurden, und Aromastoffe können hinzugegeben werden, um ein wohlschmeckendes Oralpräparat zu ergeben. Diese Zusammensetzungen können durch die Zugabe eines Antioxidationsmittels, wie z.B. Ascorbinsäure, konserviert werden.

[0058] Dispergierbare Pulver und Granulate, die zur Herstellung einer wässrigen Suspension durch Zugabe von Wasser geeignet sind, stellen den Wirkstoff in einer Mischung mit einem Dispersions- oder Benetzungsmittel, Suspensionsmittel und einem oder mehreren Konservierungsmitteln zur Verfügung. Beispiele für geeignete Dispersions- oder Benetzungsmittel und Suspensionsmittel sind diejenigen, die bereits oben genannt wurden. Zusätzliche Hilfsstoffe, zum Beispiel Süß-, Aroma- und Farbstoffe, können ebenfalls vorhanden sein.

[0059] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der Erfindung können auch in Form einer Öl-in-Wasser-Emulsion vorliegen. Die ölige Phase kann ein Pflanzenöl, zum Beispiel Olivenöl oder Arachisöl, oder ein Mineralöl, zum Beispiel Flüssigparaffin, oder Mischungen aus diesen sein. Geeignete Emulgatoren können natürlich vorkommende Phosphatide, zum Beispiel Sojabohnen, Lecithin und Ester oder Teilester, erhalten aus Fettsäuren und Hexitolanhydriden, zum Beispiel Sorbitanmonooleat, und Kondensationsprodukte der Teilester mit Ethylenoxid, zum Beispiel Polyoxyethylensorbitanmonooleat, sein. Die Emulsionen können auch Süß- und Aromastoffe enthalten.

[0060] Sirupe und Elixiere können mit Süßstoffen, zum Beispiel Glycerin, Propylenglycol, Sorbit oder Saccharose, formuliert werden. Solche Formulierungen können auch ein Linderungsmittel, ein Konservierungsmittel und Aroma- und Farbstoffe enthalten. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können in der Form einer sterilen injizierbaren wässrigen oder öligen Suspension vorliegen. Diese Suspension kann gemäß dem bekannten Stand der Technik unter Verwendung derjenigen geeigneten Dispersions- oder Benetzungsmittel und Suspensionsmittel, die oben genannt wurden, formuliert werden. Das sterile injizierbare Präparat kann auch eine sterile injizierbare Lösung oder Suspension in einem nichttoxischen, parenteral annehmbaren Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel sein, zum Beispiel eine Lösung in 1,3-Butandiol. Unter den annehmbaren Vehikeln und Lösungsmitteln, die verwendet werden können, sind Wasser, Ringer-Lösung und isotonische Natriumchloridlösung. Co-Lösungsmittel, wie z.B. Ethanol, Propylenglycol oder Polyethylenglycole, können ebenfalls verwendet werden. Zusätzlich werden sterile nichtflüssige Öle herkömmlicherweise als ein Lösungsmittel oder Suspensionsmedium verwendet. Für diesen Zweck kann jedes beliebige milde nichtflüssige Öl verwendet werden, einschließlich synthetischer Mono- und Diglyceride. Zusätzlich finden Fettsäuren, wie z.B. Ölsäure, Verwendung bei der Herstellung injizierbarer Präparate.

[0061] Verbindungen der Formel I können auch in der Form von Zäpfchen zur rektalen Verabreichung des Arzneistoffes verabreicht werden. Diese Zusammensetzungen können durch Vermischen des Arzneistoffes mit einem geeigneten nichtreizenden Hilfsstoff, der bei normalen Temperaturen fest ist, bei der Rektaltemperatur jedoch flüssig ist und deshalb im Rektum schmelzen wird, um den Arzneistoff freizusetzen, hergestellt werden. Solche Materialien sind Kakaobutter und Polyethylenglycole.

[0062] Zur topischen Verwendung werden Cremes, Salben, Gele, Lösungen oder Suspensionen usw. verwendet, welche die Verbindung der Formel I enthalten. (Für die Zwecke dieser Anmeldung soll die topische Anwendung Mundwaschungen und Gurgelanwendungen beinhalten.) Topische Formulierungen können allgemein aus einem pharmazeutischen Träger, Co-Lösungsmittel, Emulgator, Penetrationsverstärker, Konservierungssystem und erweichenden Mittel bestehen.

KOMBINATIONEN MIT ANDEREN ARZNEISTOFFEN

[0063] Zur Behandlung und Prävention von prostaglandinvermittelten Erkrankungen kann die Verbindung der Formel I zusammen mit anderen therapeutischen Mitteln verabreicht werden. Daher stellt in einem weiteren Aspekt die vorliegende Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen zur Behandlung prostaglandinvermittelter Erkrankungen zur Verfügung, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I und ein oder mehrere andere therapeutische Mittel. Geeignete therapeutische Mittel zur Kombinationstherapie mit einer Verbindung der Formel I sind u.a.: (1) ein Prostaglandin-D2-Antagonist, wie z.B. S-5751; (2) ein Kortikosteroid, wie z.B. Triamcinolonacetonid; (3) ein β -Agonist, wie z.B. Salmeterol, Formoterol, Terbutalin, Metaproterenol, Albuterol und dergleichen; (4) ein Leukotrien-Modifizierungsmittel, einschließlich eines Leukotrien-Antagonisten oder eines Lipooxygenase-Inhibitors, wie z.B. Montelukast, Zafirlukast, Pranlukast oder Zileuton; (5) ein Antihistamin, wie z.B. Brompheniramin, Chlorpheniramin, Dexchlorpheniramin, Triprolidin, Clemastin, Diphenhydramin, Diphenylpyralin, Tripeleminamin, Hydroxyzin, Methdilazin, Promethazin,

Trimeprazin, Azatadin, Cyproheptadin, Antazolin, Pheniramin, Pyrilamin, Astemizol, Terfenadin, Loratadin, Cetirizin, Fexofenadin, Descarboethoxyloratadin und dergleichen; (6) ein Abschwellungsmittel, einschließlich Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Pseudophedrin, Oxymetazolin, Ephinephrin, Naphazolin, Xylometazolin, Propylhexedrin oder Levodesoxyephedrin; (7) ein Hustenmittel, einschließlich Codein, Hydrocodon, Caramiphen, Carbetapentan oder Dextramethorphan; (8) ein weiterer Prostaglandinligand, einschließlich eines Prostaglandin-F-Agonisten, wie z.B. Latanoprost, Misoprostol, Enprostil, Rioprostil, Ornoprostol oder Rosaprostol; (9) ein Diuretikum; (10) nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs), wie z.B. Propionsäurederivate (Alminoprofen, Benoxaprofen, Bucloxinsäure, Carprofen, Fenbufen, Fenoprofen, Fluprofen, Flurbiprofen, Ibuprofen, Indoprofen, Ketoprofen, Miroprofen, Naproxen, Oxaprozin, Pirprofen, Pranoprofen, Suprofen, Tiaprofensäure und Tiopropfen), Essigsäurederivate (Indomethacin, Acemetacin, Alclofenac, Clidanac, Diclofenac, Fenclofenac, Fenclozinsäure; Fentiazac, Furofenac, Ibufenac, Isoxepac, Oxpinac, Sulindac, Tiopinac, Tolmetin, Zidometacin und Zomepirac), Fenaminsäurederivate (Flufenaminsäure, Meclofenaminsäure, Mefenaminsäure, Nifluminsäure und Tolfenaminsäure), Biphenylcarbonsäurederivate (Diflunisal und Flufenisal), Oxicame (Isoxicam, Piroxicam, Sudoxicam und Tenoxicam), Salicylate (Acetylsalicylsäure, Sulfasalazin) und die Pyrazolone (Aparazon, Bezpiperylon, Feprazon, Mofebutazon, Oxyphenbutazon, Phenylbutazon); (11) Cyclooxygenase-2-(COX-2)-Inhibitoren, wie z.B. Celecoxib und Rofecoxib; (12) Phosphodiesterase-Typ-IV-(PDE-IV)-Inhibitoren, z.B. Ariflo, Roflumilast; (13) Antagonisten der Chemokinrezeptoren, insbesondere CCR-1, CCR-2 und CCR-3; (14) Cholesterinsenker, wie z.B. HMG-CA-Reduktaseinhibitoren (Lovastatin, Simvastatin und Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin und andere Statine), Sequestriermittel (Cholestyramin und Colestipol), Nicotinsäure, Fenofibrinsäurederivate (Gemfibrozil, Clofibrat, Fenofibrat und Benzafibrat) und Probucol; (15) Antidiabetika, wie z.B. Insulin, Sulfonylharnstoffe, Biguanide (Metformin), α -Glucosidaseinhibitoren (Acarbose) und Glitazone (Troglitazon, Pioglitazon, Englitazon, Rosiglitazon und dergleichen); (16) Interferon-beta-Präparate (Interferon-beta 1a, Interferon-beta 1b); (17) Anticholinerge Mittel, wie z.B. muskarinische Antagonisten (Ipratropiumbromid und Tiotropiumbromid), sowie selektive muskarinische M3-Antagonisten; (18) Steroide, wie z.B. Beclomethason, Methylprednisolon, Betamethason, Prednison, Dexamethason und Hydrokortison; (19) Triptane, die häufig zur Behandlung von Migräne verwendet werden, wie z.B. Sumatriptan und Rizatriptan; (20) Alendronat und andere Behandlungen gegen Osteoporose; (21) andere Verbindungen, wie z.B. 5-Aminosalicylsäure und Prodrugs davon, Antimetabolite, wie z.B. Azathioprin und 6-Mercaptopurin, zytotoxische Krebs-Chemotherapeutika, Bradykinin (BK2)-Antagonisten, wie z.B. FK-3657, TP-Rezeptorantagonisten, wie z.B. Seratrodast, Neurokinin-Antagonisten (NK1/NK2), VLA-4-Antagonisten, wie z.B. diejenigen, die in der US 5 510 332, WO97/03094, WO97/02289, WO96/40781, WO96/22966, WO96/20216, WO96/01644, WO96/06108, WO95/15973 und der WO96/31206 beschrieben sind. Zusätzlich umfasst die Erfindung ein Verfahren zur Behandlung prostaglandin-D2-vermittelter Erkrankungen, umfassend: Verabreichung einer nichttoxischen therapeutisch wirksamen Menge der Verbindung der Formel I, gegebenenfalls gemeinsam mit einem oder mehreren solcher wie unmittelbar oben aufgeführten Bestandteile, an einen Patienten, der eine solche Behandlung benötigt.

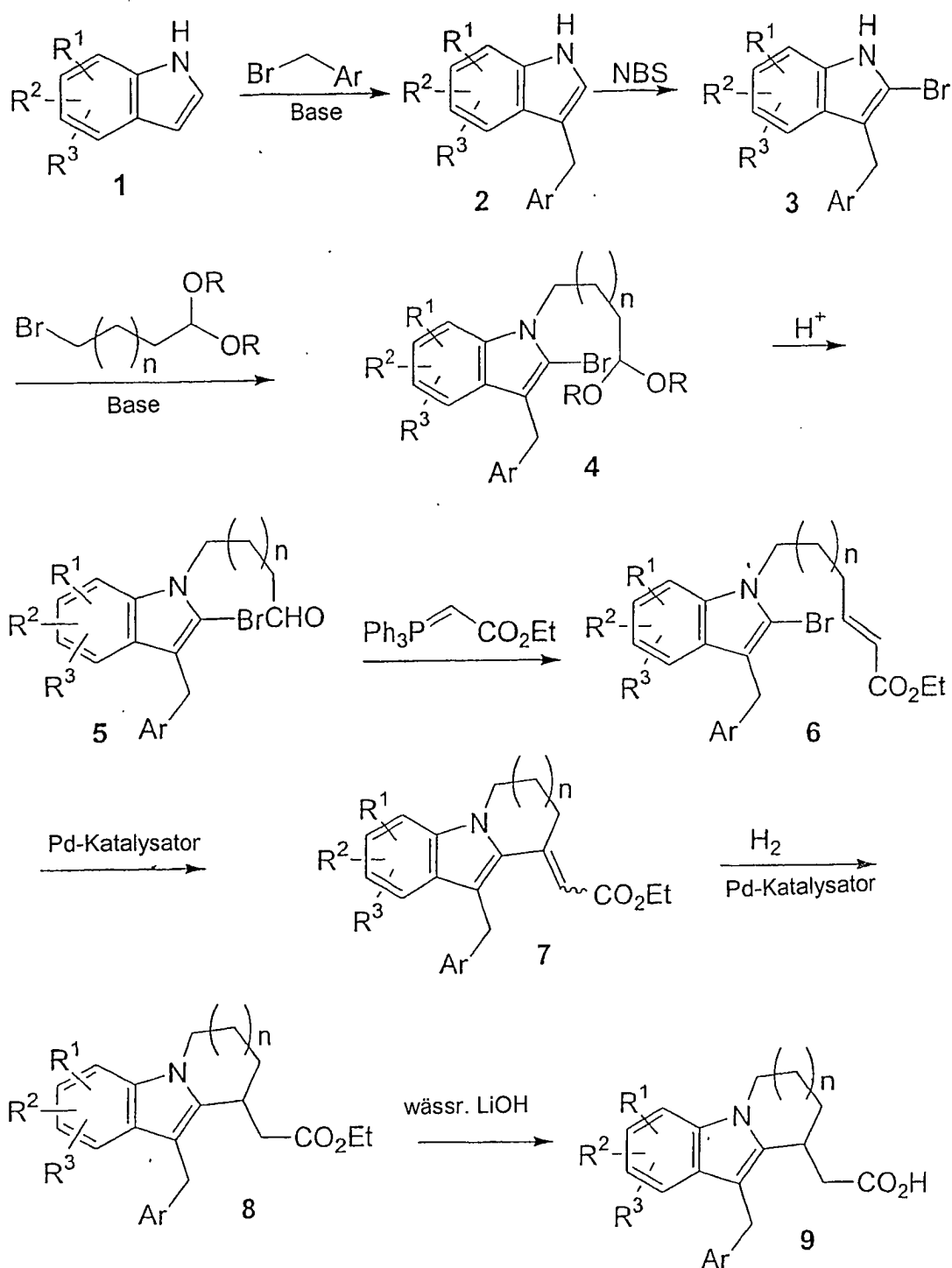
SYNTHESEVERFAHREN

[0064] Die Verbindungen der Formel I der vorliegenden Erfindung können gemäß den in den Schemata 1 bis 21 skizzierten Synthesewegen und durch Nacharbeiten der hierin beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

VERFAHREN 1

[0065] Indol 1 kann unter basischen Bedingungen mit einem Halogenid in der 3-Position alkyliert werden, um 2 zu ergeben. Verbindung 2 kann in der 2-Position halogeniert werden, um 3 zu ergeben, das mit einem geeigneten Halogenid alkyliert wird, um 4 zu ergeben. Die Acetalgruppe in 4 kann hydrolysiert werden, um Aldehyd 5 zu ergeben. Die Wittig-Reaktion von 5 mit einem Phosphoran ergibt ungesättigten Ester 6. Unter Heck-Kupplungsbedingungen cyclisiert Verbindung 6 und ergibt 7. Die Hydrierung von 7, gefolgt von der basischen Hydrolyse, ergibt das Endprodukt 9.

SCHEMA 1

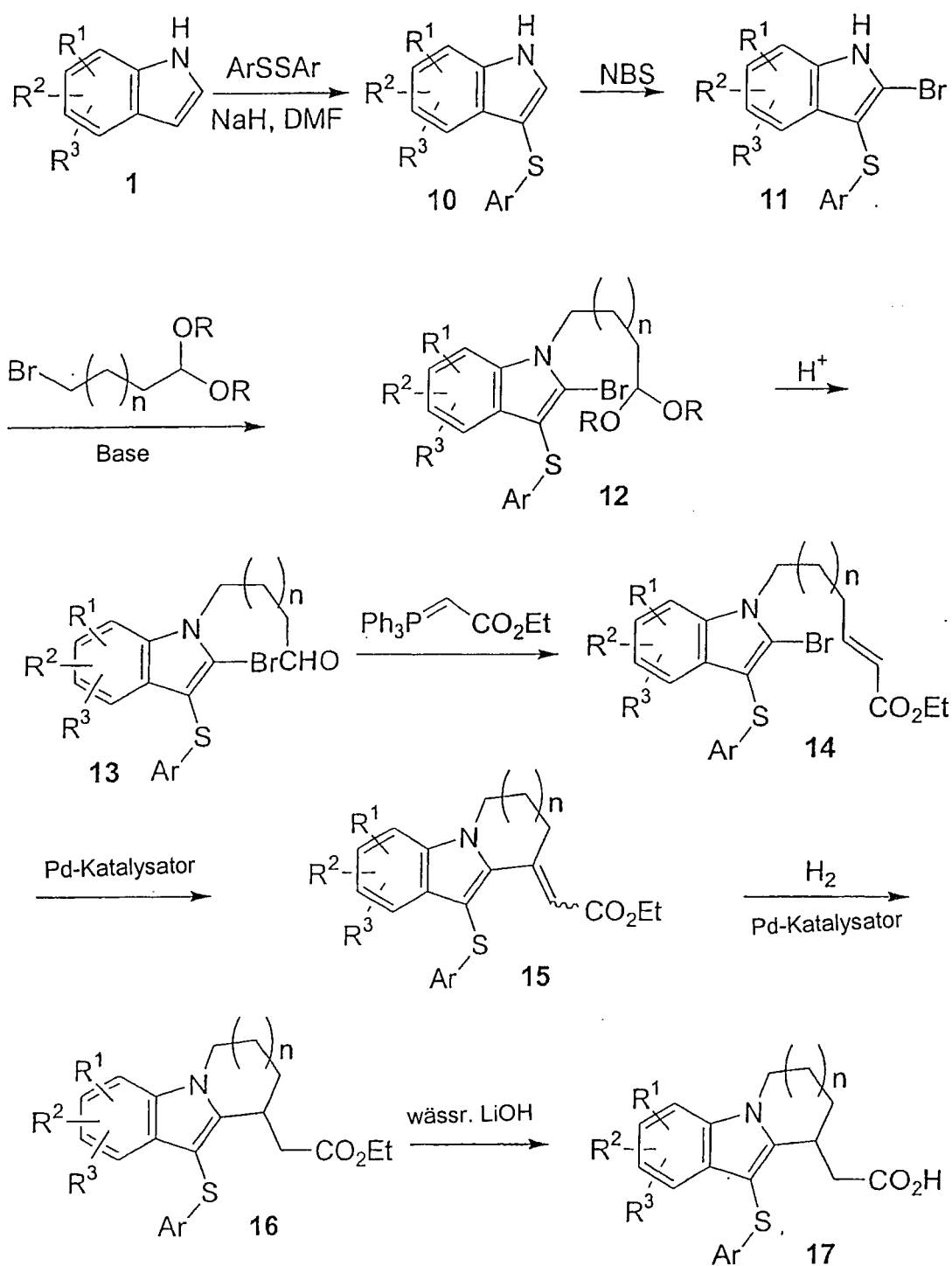


$n = 0$ oder 1 ; R ist zum Beispiel Alkyl.

VERFAHREN 2

[0066] Indol I kann unter basischen Bedingungen mit einem Disulfid in der 3-Position sulphenyliert werden, um 10 zu ergeben. Verbindung 10 kann durch Nacharbeiten derselben Schritte wie in Verfahren 1 beschrieben in das Endprodukt 17 umgewandelt werden.

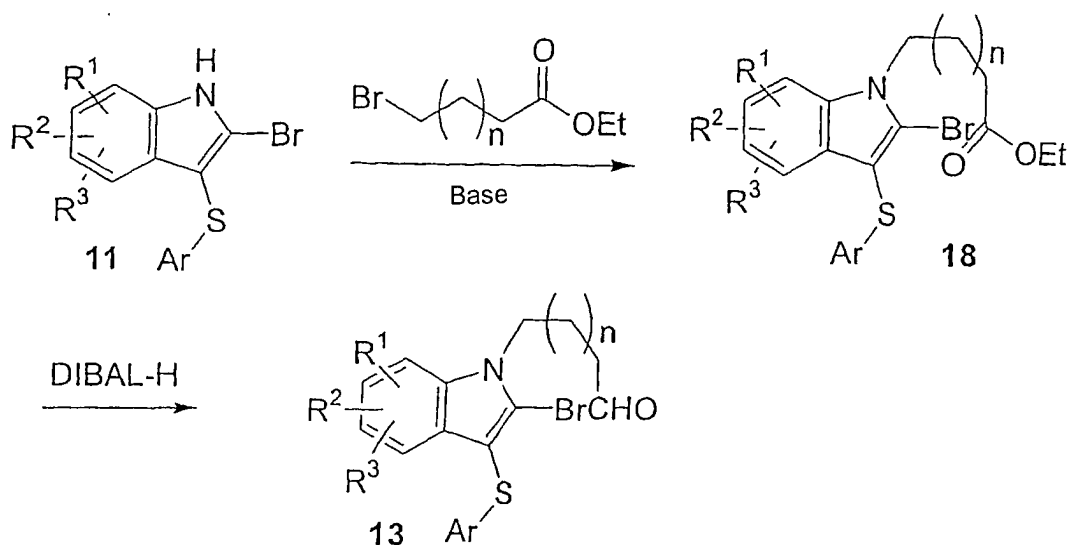
SCHEMA 2



$n = 0$ oder 1 ; R ist zum Beispiel Alkyl

[0067] Alternativ kann der intermediäre Aldehyd 13 durch die in Schema 3 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

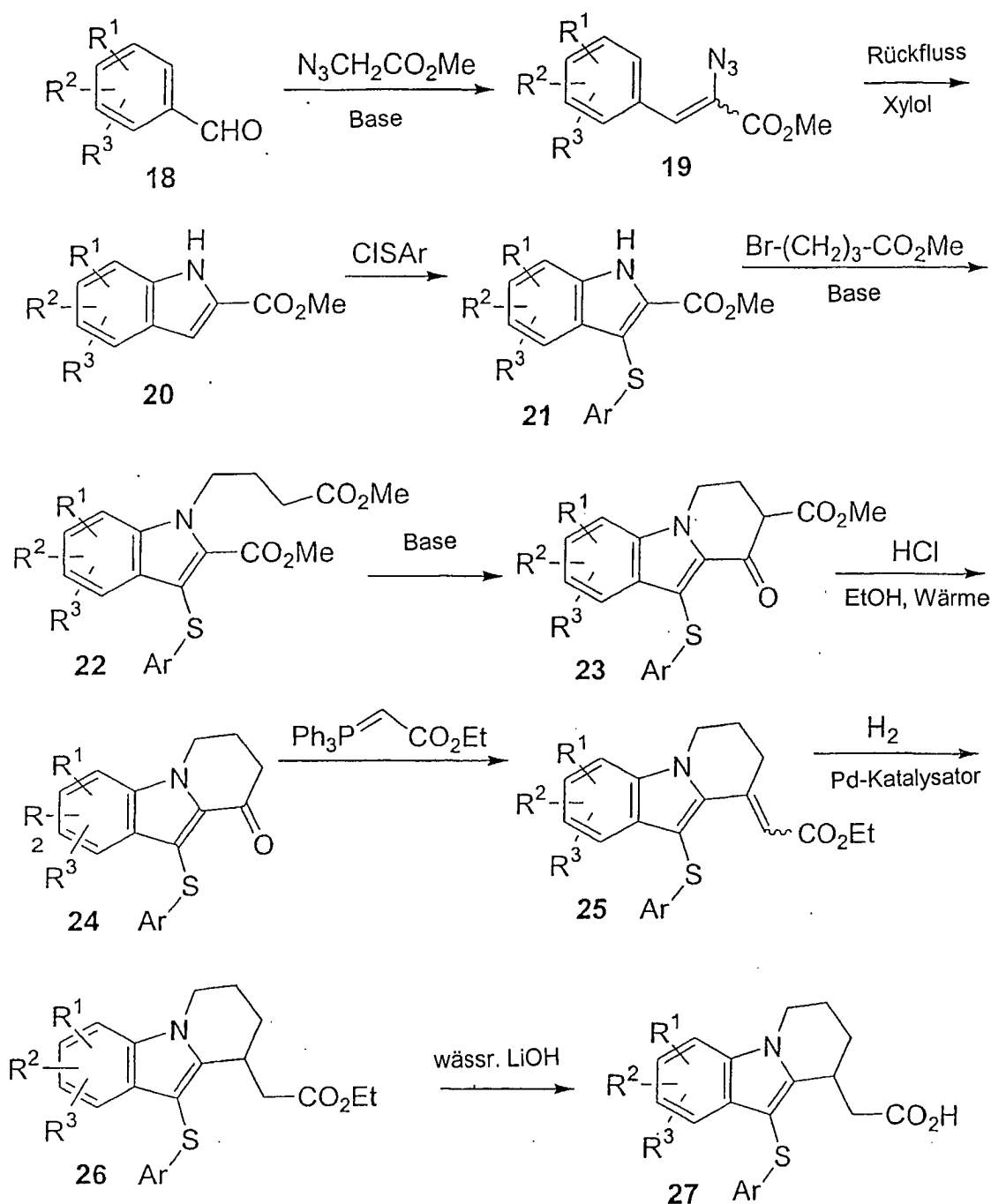
SCHEMA 3



VERFAHREN 3

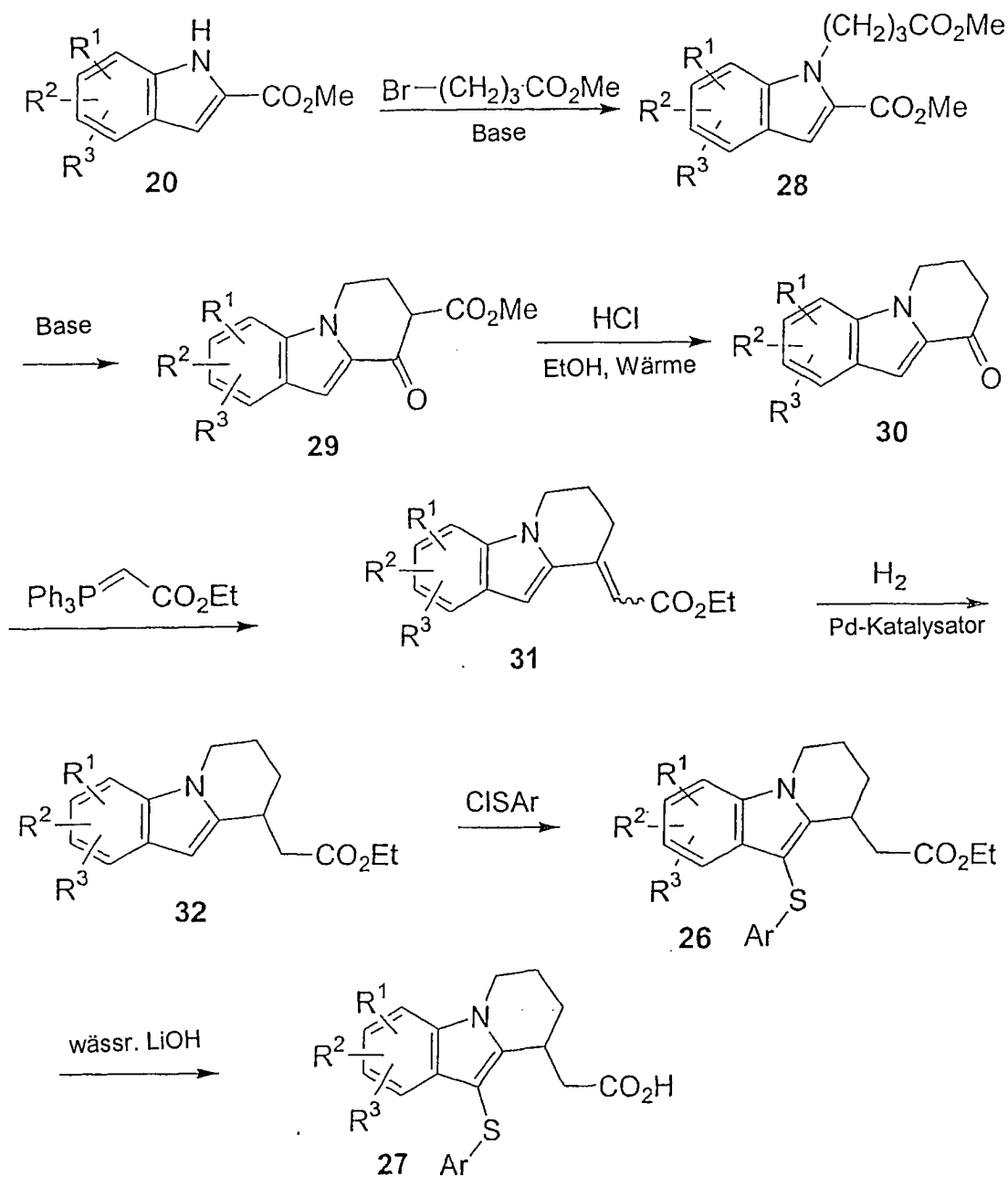
[0068] Das intermediäre Indol 25 kann durch das in Schema 4 dargestellte Verfahren hergestellt werden. Benzaldehyd 18 wird mit N₃CH₂CO₂Me unter basischen Bedingungen kondensiert, um Ester 19 zu ergeben, der durch Thermolyse in Indol 20 umgewandelt werden kann. Die Sulphenylierung von Indol 20 mit ClSAr ergibt 21, das dann mit einem geeigneten Bromester alkyliert werden kann, um Diester 22 zu ergeben. Die basenunterstützte Cyclisierung von 22 ergibt Ketoester 23, der, nach der Decarboxylierung, Keton 24 ergibt. Die Wittig-Reaktion von 24, gefolgt von der Hydrierung und Hydrolyse, ergibt das Endprodukt 27.

SCHEMA 4



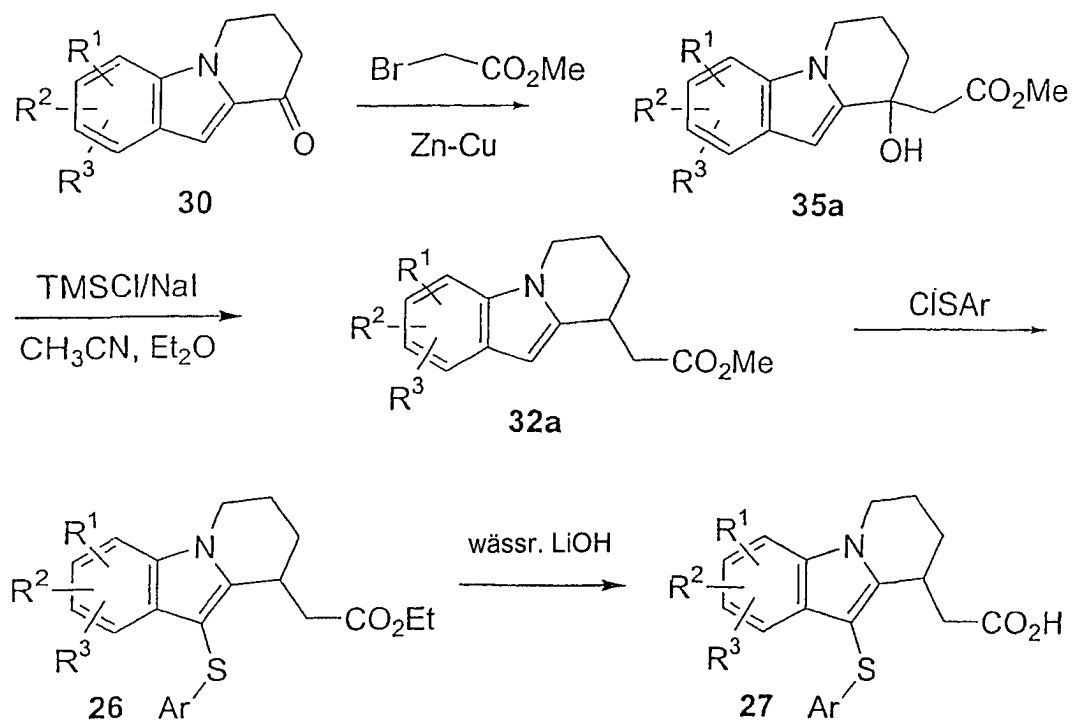
[0069] Die Sequenz in Schema 4 kann wie in Schema 5 beschrieben abgeändert werden. Die Sulphenylierungsreaktion kann mit Verbindung 32 durchgeführt werden, welche aus Verbindung 20 unter den gleichen Bedingungen wie in Schema 4 beschrieben hergestellt werden kann.

SCHEMA 5



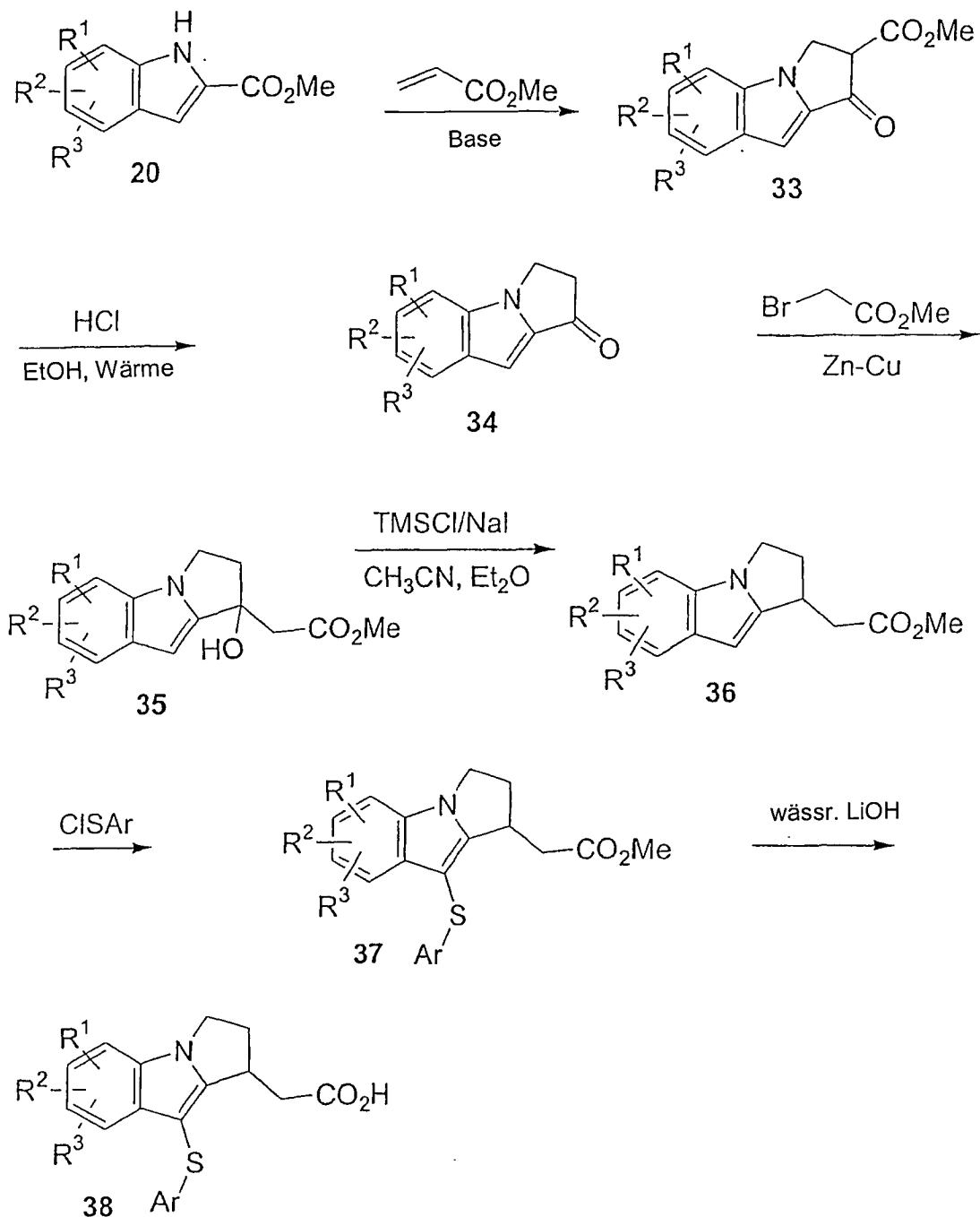
[0070] Alternativ kann durch die in Schema 6 beschriebene Sequenz eine Verbindung mit einem sechsgliedrigen Ring hergestellt werden. Die Reformatsky-Reaktion mit 30 ergibt Alkohol 35a. Die Desoxygenierung von 35a ergibt Ester 32a, der anschließend mit ClSAr sulphenyliert wird, um 26 zu ergeben. Die basische Hydrolyse von 26 ergibt die Zielverbindung 27.

SCHEMA 6



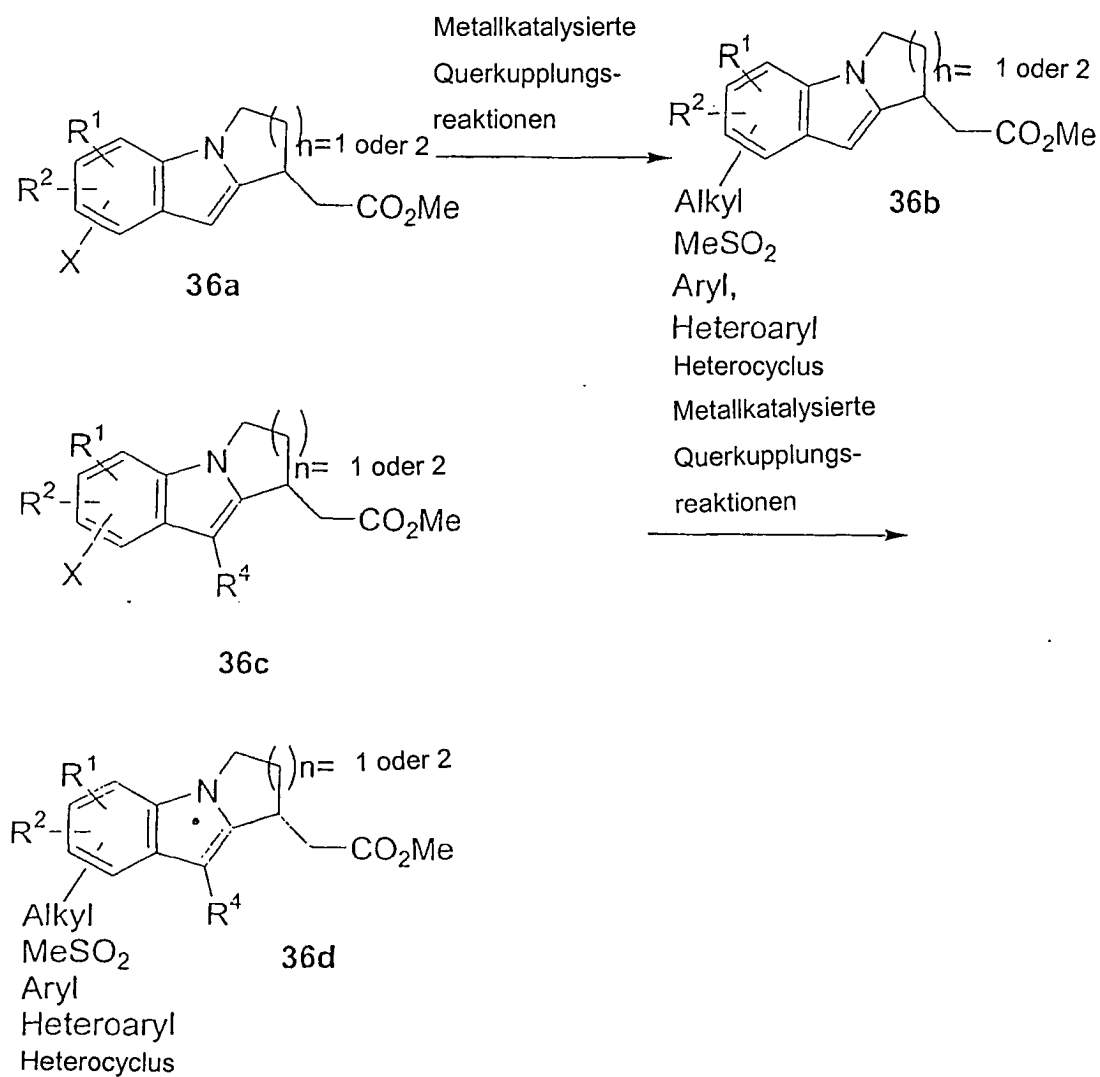
[0071] Verbindungen mit einem fünfgliedrigen Ring können aus Indol 20 durch das in Schema 7 dargestellte Verfahren hergestellt werden. Indol 20 wird mit Methylacrylat unter basischen Bedingungen kondensiert, um Ketoester 33 zu ergeben. Die Decarboxylierung von 33, gefolgt von der Reformatsky-Reaktion, ergibt Alkohol 35. Die Desoxygenierung von 35 ergibt Ester 36, der anschließend mit ClSAr sulphenyliert wird, um 37 zu ergeben. Die basische Hydrolyse von 37 ergibt die Zielverbindung 38.

SCHEMA 7



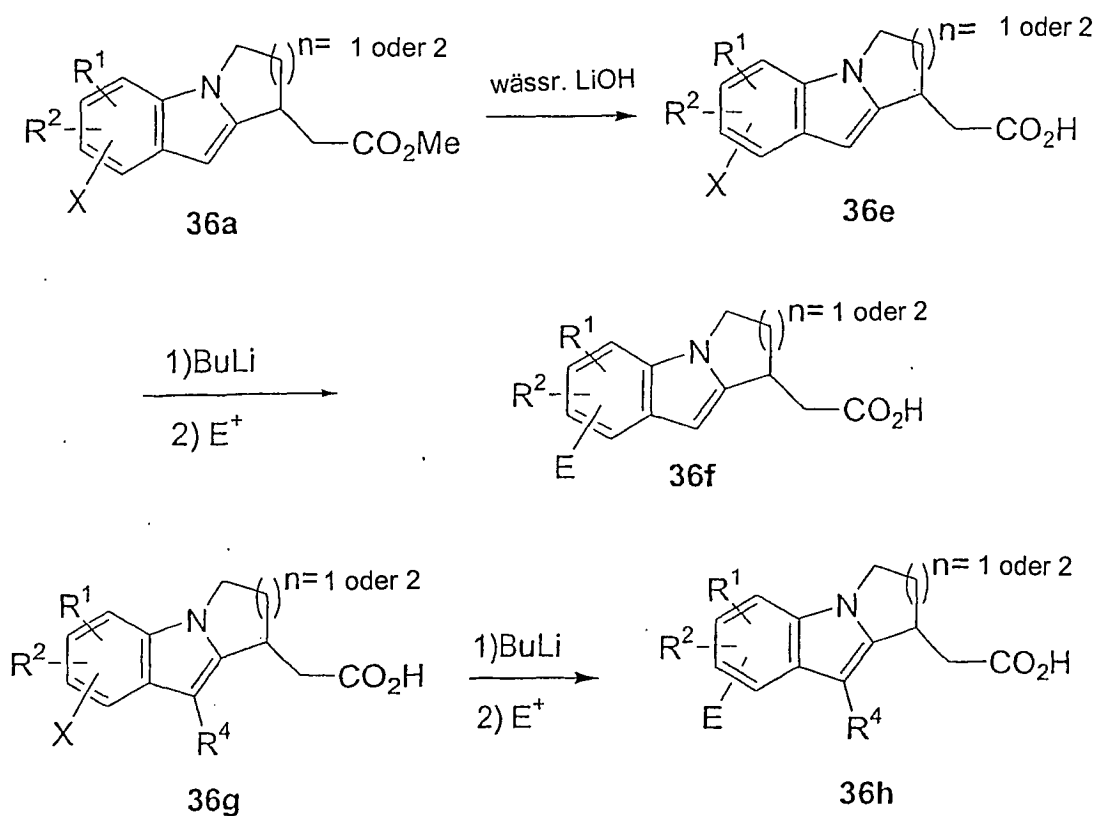
[0072] Wenn R^1 , R^2 oder $\text{R}^3 = \text{X}$ (X könnte sein: Cl, Br, I, OTf), dann könnte Alkylmethansulfonyl, Cyano, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclus am Indolgerüst durch metallkatalysierte Querkupplungsreaktionen an 36a und/oder 36c wie in Schema 8 beschrieben eingeführt werden.

SCHEMA 8



[0073] Für Verbindungen, bei denen X ein Br- oder I-Atom ist, könnte der Metall-Halogen-Austausch an 36e und 36g durchgeführt werden, und die resultierende metallorganische Spezies könnte wie in Schema 9 beschrieben zu einem Elektrophil, wie z.B. Alkyldisulfiden und Aldehyden, zugegeben werden.

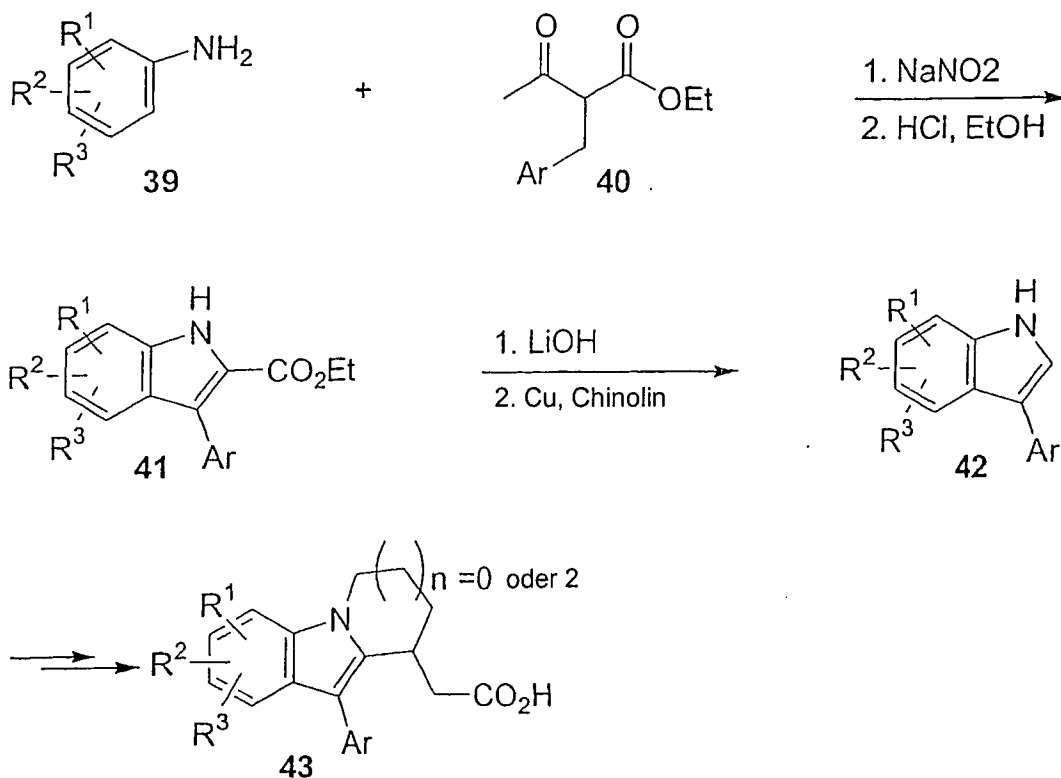
SCHEMA 9



VERFAHREN 4

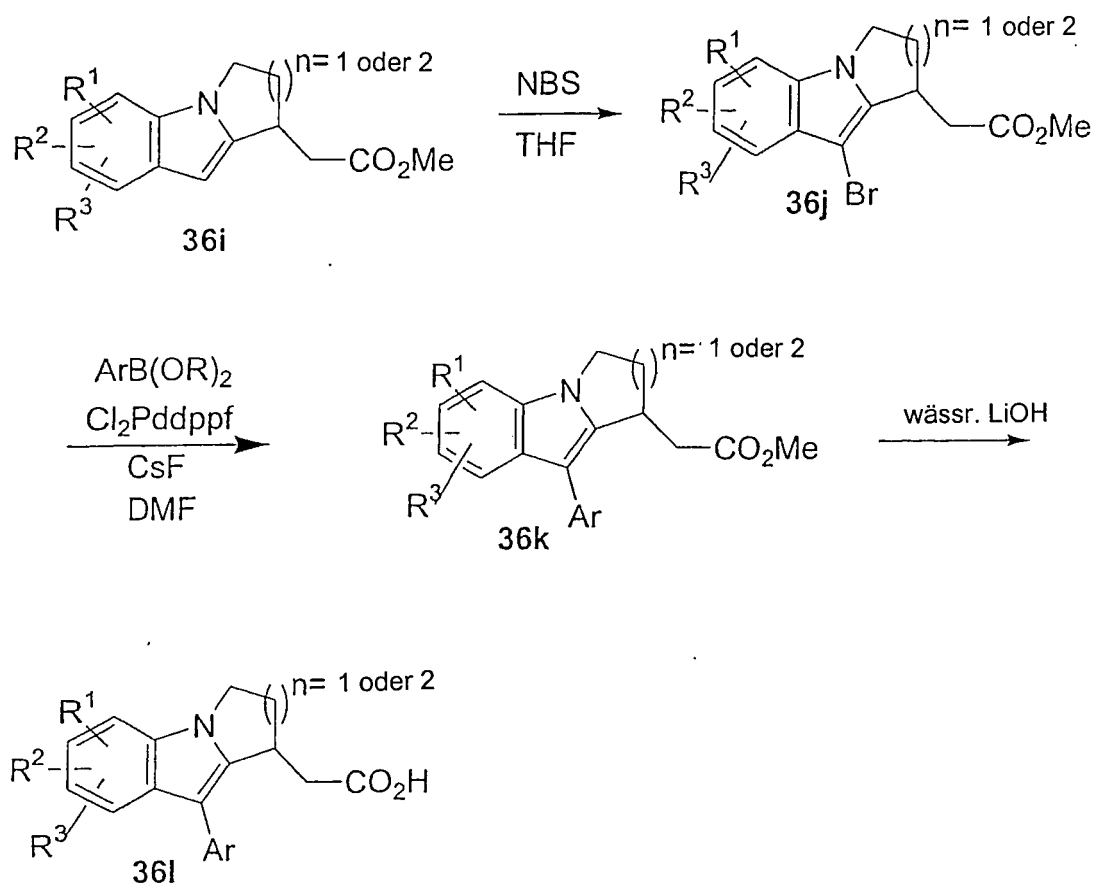
[0074] Verbindungen mit einer direkt an die 3-Position von Indol gebundenen Arylgruppe, wie z.B. 43, können gemäß der in Schema 10 beschriebenen Sequenz synthetisiert werden. Das intermediäre Indol 41 kann aus Anilin 39 und einem α -substituierten Acetoacetat 40 hergestellt werden. Die Decarboxylierung von 41 ergibt das Indol 42, das dann durch Nacharbeiten der in Schema 1-3 beschriebenen Sequenzen in die Zielverbindung 43 umgewandelt werden kann.

SCHEMA 10



[0075] Verbindungen mit einer direkt an die 3-Position von Indol gebundenen Arylgruppe, wie z.B. **43**, können auch gemäß der in Schema 11 beschriebenen Sequenz synthetisiert werden. Indol **36i** wird mit NBS bromiert, um das Bromindol **36j** zu ergeben, das unter Suzuki-Kupplungsbedingungen das Arylindol **36k** ergeben kann. Die basische Hydrolyse von **36k** ergab die Zielverbindung **36l**.

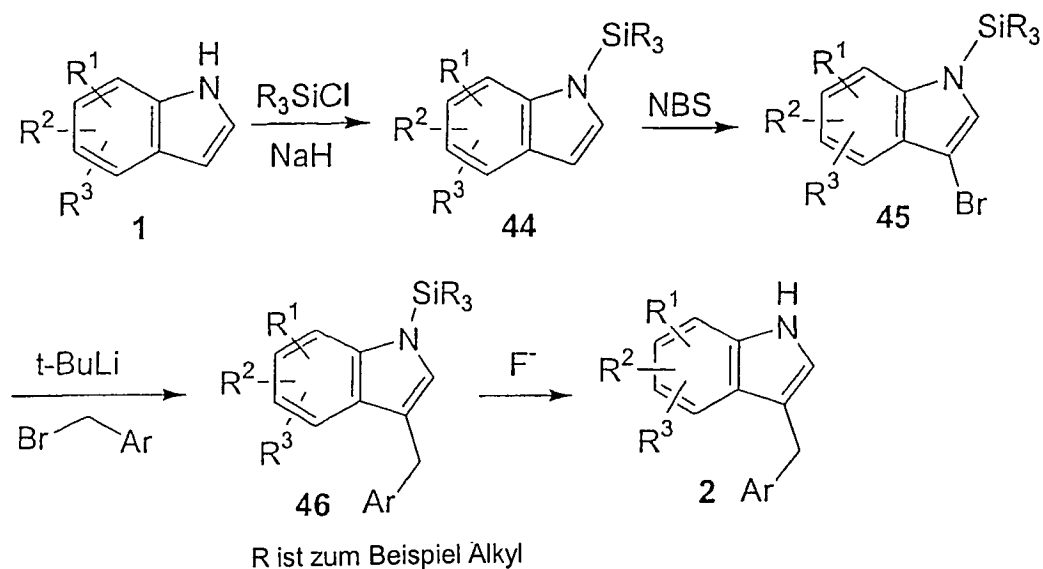
SCHEMA 11



VERFAHRENS

[0076] 3-Substituiertes Indol 2 kann durch das in Schema 12 beschriebene Verfahren hergestellt werden. Indol 1 kann mit einem Trialkylsilylhalogenid unter basischen Bedingungen silyliert werden, um silyliertes Indol 44 zu ergeben. Die Bromierung von 44 ergibt 45, das mit einem Alkyl lithium lithiiert und mit einem geeigneten Halogenid alkyliert werden kann, um 3-substituiertes Indol 2 zu ergeben.

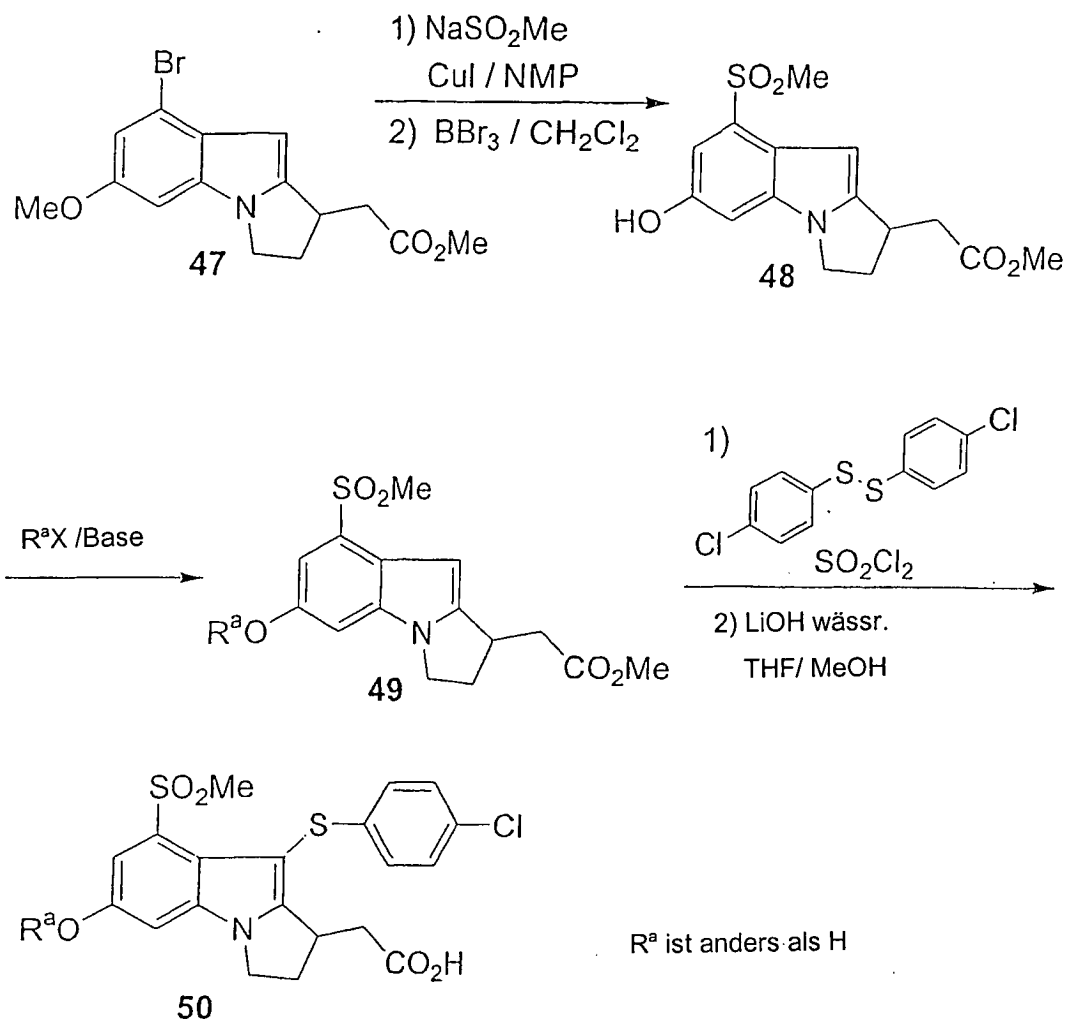
SCHEMA 12



VERFAHREN 6

[0077] Die mit einer Reihe von Alkoxy, Aryloxy oder Heteroaryloxy in den 6-Positionen der Indolstruktur substituierten Verbindungen können gemäß der in Schema 13 beschriebenen Reaktionssequenz synthetisiert werden. Zwischenprodukt 47 kann durch die in Verfahren 3 beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Durch Methylsulfonylierung und Demethylierung von 47 wird Phenol 48 erhalten, das mit einer Reihe von Alkylhalogeniden, Arylhalogeniden oder Heteroarylhalogeniden und einer Base reagieren kann, um 49 zu ergeben. Durch Sulphenylierung und Hydrolyse unter den in Verfahren 3 beschriebenen Reaktionsbedingungen kann die Endverbindung 50 erhalten werden.

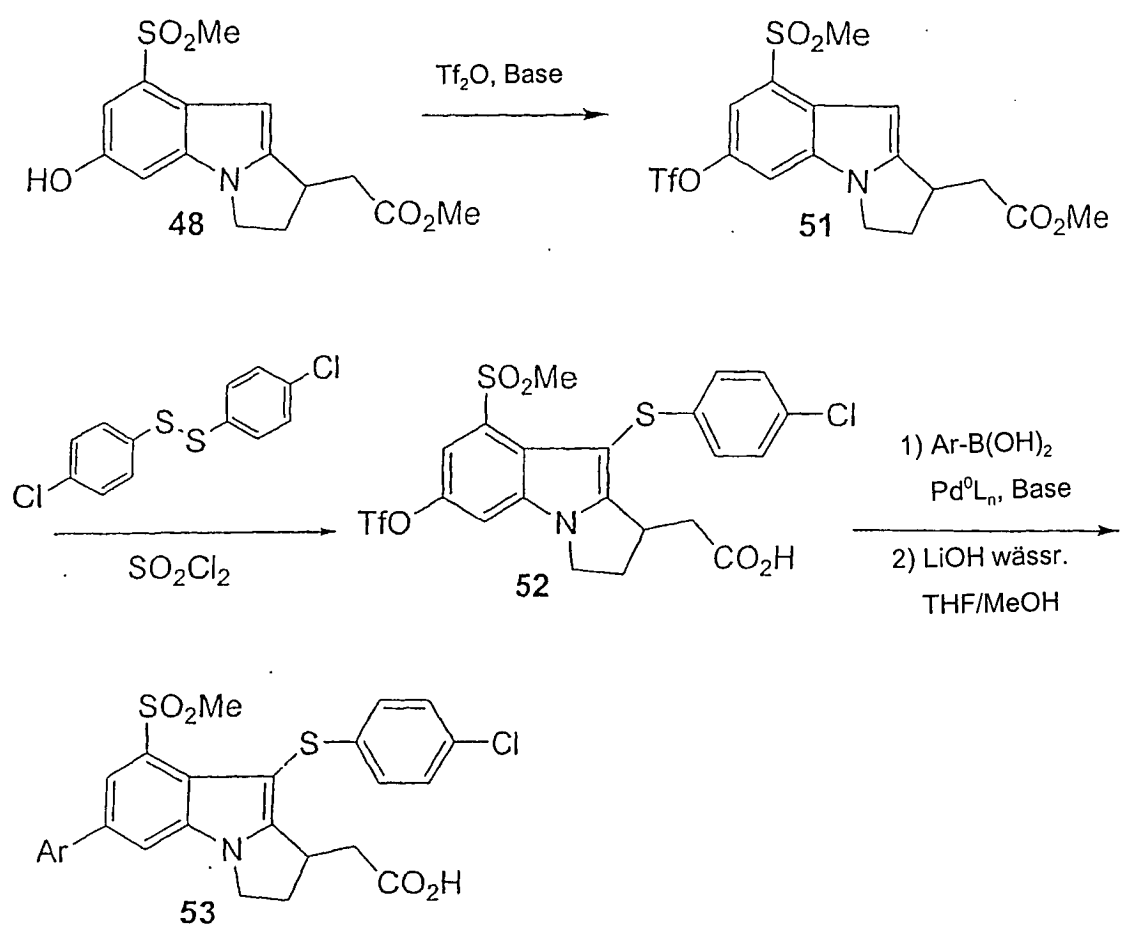
SCHEMA 13



VERFAHREN 7

[0078] Zwischenprodukt 47 kann in Trifluormethansulfonat 51 umgewandelt werden. Die Sulphenylierung von 51 ergibt Verbindung 52 (Schema 14), das übergangsmetallkatalysierten Querkupplungsreaktionen unterworfen werden kann, um nach der basischen Hydrolyse die 6-Arylsubstituierte Verbindung 53 zu ergeben.

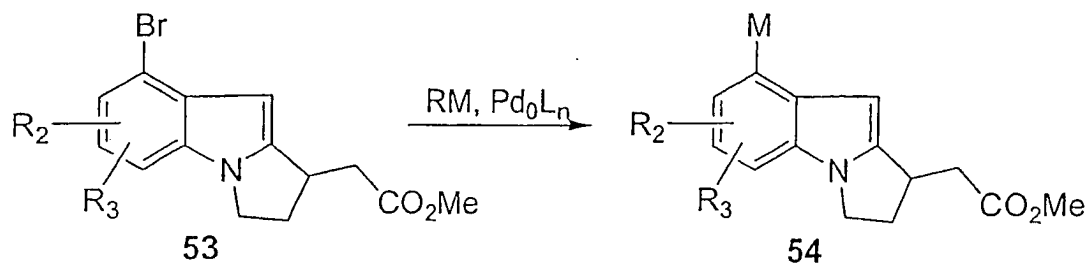
SCHEMA 14



VERFAHREN 8

[0079] Die mit einer Reihe von Alkyl, Alkenyl oder Aryl in den 8-Positionen der Indolstruktur substituierten Verbindungen können gemäß der in Schema 15 beschriebenen Reaktionssequenz synthetisiert werden. Zwischenprodukt 54 kann durch die in Verfahren 3 beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Die übergangsmetallkatalysierte Querkupplungsreaktion von 54 mit einem metallorganischen Reagenz RM ($\text{R} = \text{Alkyl, Alkenyl, Alkynyl oder Aryl}$ und $\text{M} = -\text{B(OH)}_2, -\text{SnBu}_3, -\text{ZnCl}$ oder $-\text{ZnBr}$) ergibt 55, das durch Nacharbeiten der in Verfahren 3, 6 und 7 beschriebenen Reaktionsbedingungen in das Endprodukt umgewandelt werden kann.

SCHEMA 15

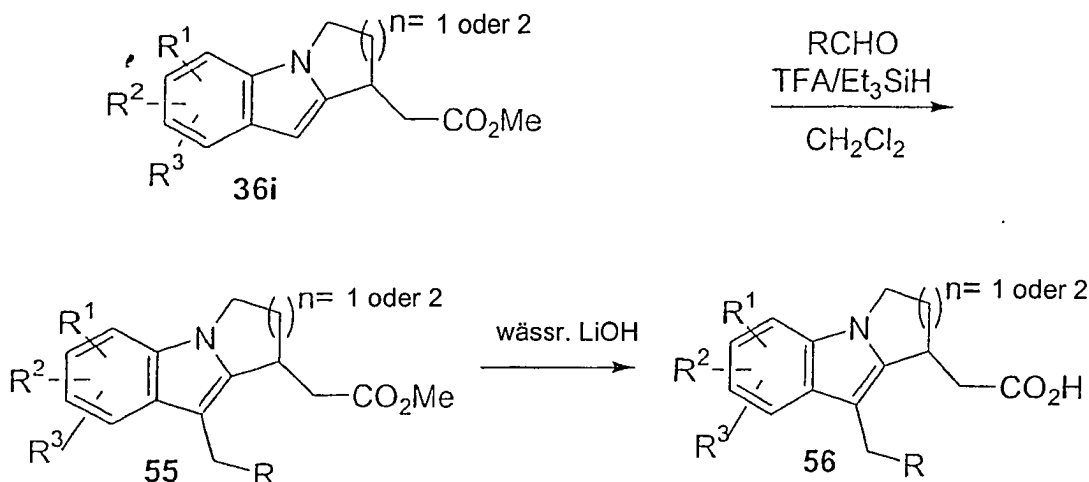


VERFAHREN 9

[0080] 3-Substituiertes Methylenindol kann durch Anwendung der in Schema 16 beschriebenen Sequenz

hergestellt werden. Indol 36i wird unter sauren Bedingungen alkyliert, um 3-substituiertes Indol 55 zu ergeben, das unter basischen Bedingungen hydrolysiert wird, um 56 zu ergeben.

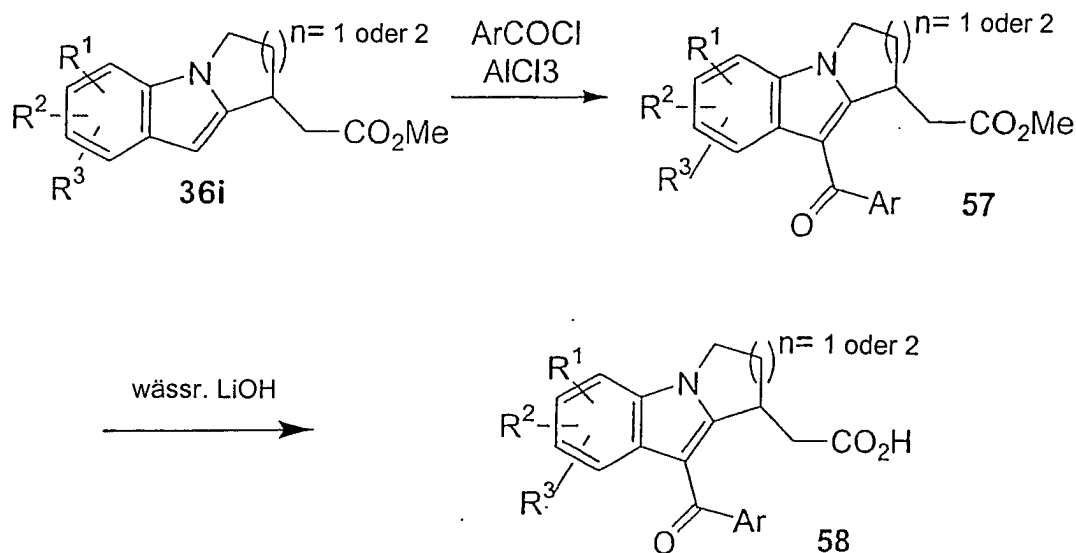
SCHEMA 16



VERFAHREN 10

[0081] 3-Carbonylindol kann durch Anwendung der in Schema 17 beschriebenen Sequenz hergestellt werden. Indol 36i wird unter Friedel-Craft-Bedingungen acyliert, um 3-Carbonylindol 57 zu ergeben, das unter basischen Bedingungen hydrolysiert wird, um 58 zu ergeben.

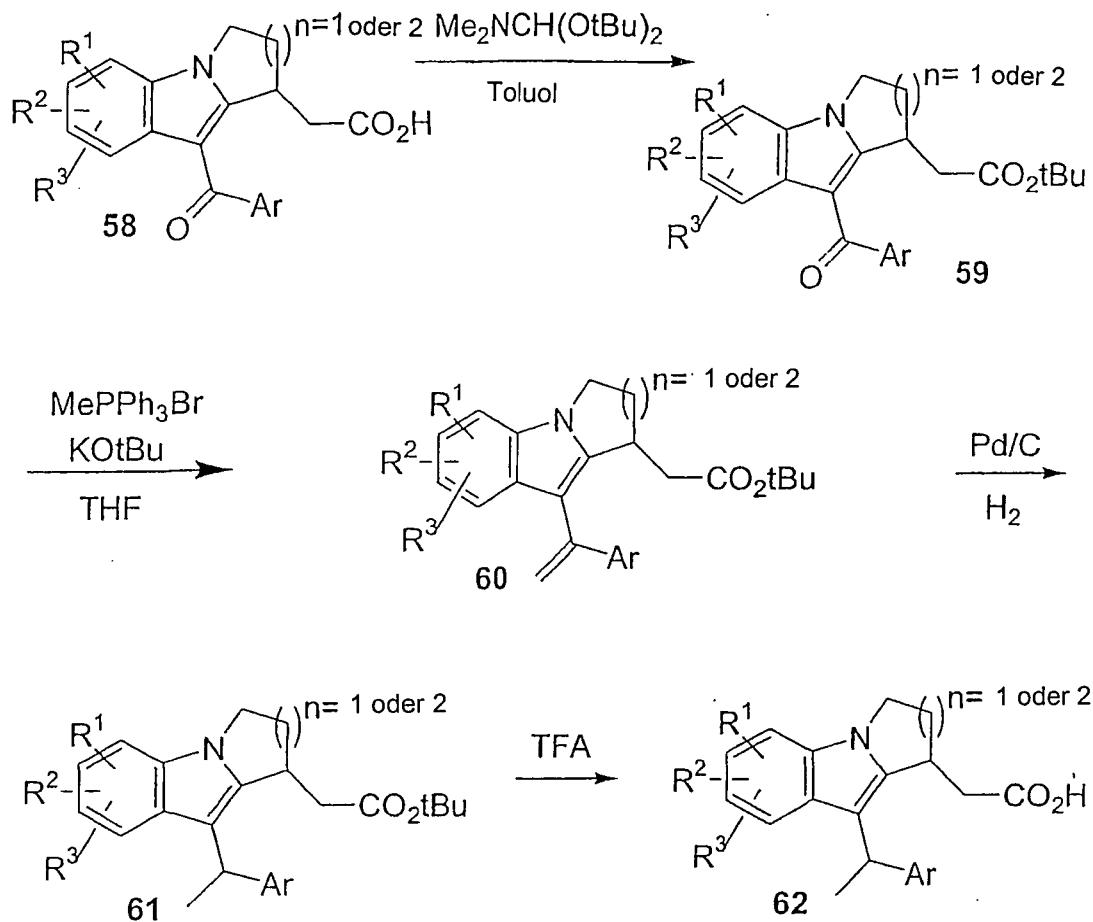
SCHEMA 17



VERFAHREN 11

[0082] 3-alpha-Methylindol kann durch Anwendung der in Schema 18 beschriebenen Sequenz hergestellt werden. Säure 58 wird zum t-Butylester 59 verestert, welcher nach der Wittig-Olefinierung das Vinylindol 60 ergibt. Die Vinylgruppe von Indol 60 wird durch Hydrierung mit Pd/C reduziert, um 61 zu ergeben, welches unter sauren Bedingungen mit TFA hydrolysiert wird, um 62 zu ergeben.

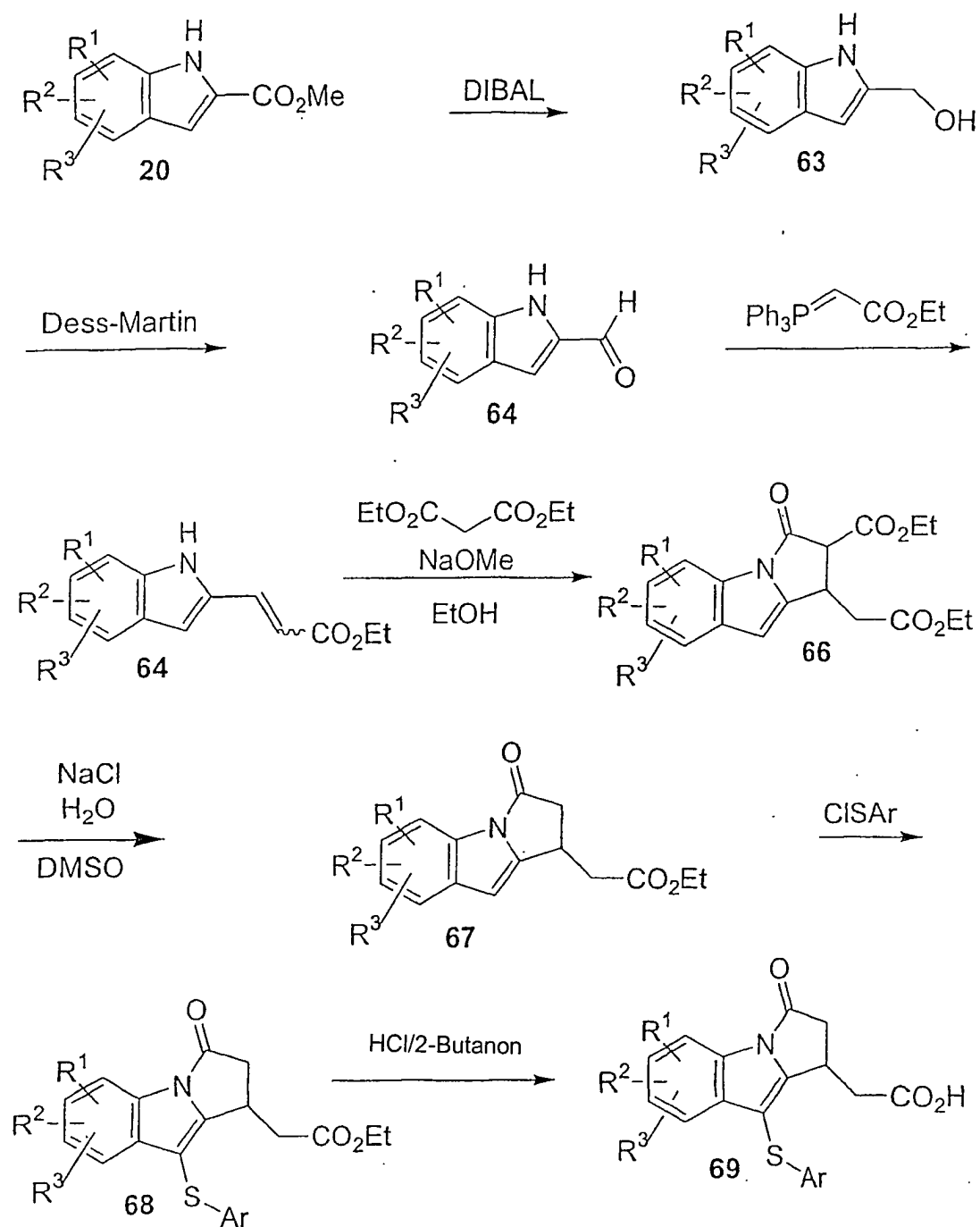
SCHEMA 18



VERFAHREN 12

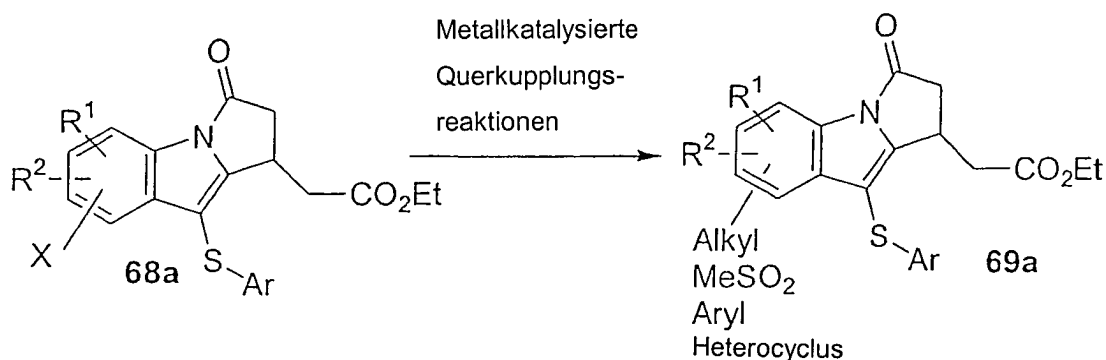
[0083] Oxopyrroloindol kann durch Anwendung der in Schema 19 beschriebenen Sequenz hergestellt werden. Das Indol 20 wurde mit DIBAL zum Alkohol 63 reduziert. Die Oxidation von 63 mit Dess-Martin-Periodinan ergibt das den Aldehyd 64, der nach der Wittig-Reaktion mit einem Phosphoran in den ungesättigten Ester 65 umgewandelt werden kann. Durch Zugabe des Anions von Diethylmalonat zu ungesättigtem Ester 65 und die Decarboxylierung des resultierenden Indols 66 wird 67 erhalten. Das Indol 67 wird mit ClAr sulphenyliert, um 68 zu ergeben, das unter sauren Bedingungen hydrolysiert wird, um die Zielverbindung 69 zu ergeben.

SCHEMA 19



[0084] Wenn $\text{R}^3 = \text{X}$ (X könnte sein: Cl, Br, I, OTf), könnten die Alkylgruppe, das Methansulfonyl, das Heteroaryl und der Heterocyclus durch metallkatalysierte Querkupplungsreaktionen an 68a in das Indolgerüst eingebaut werden, um 69a zu ergeben, wie es in Schema 20 beschrieben ist.

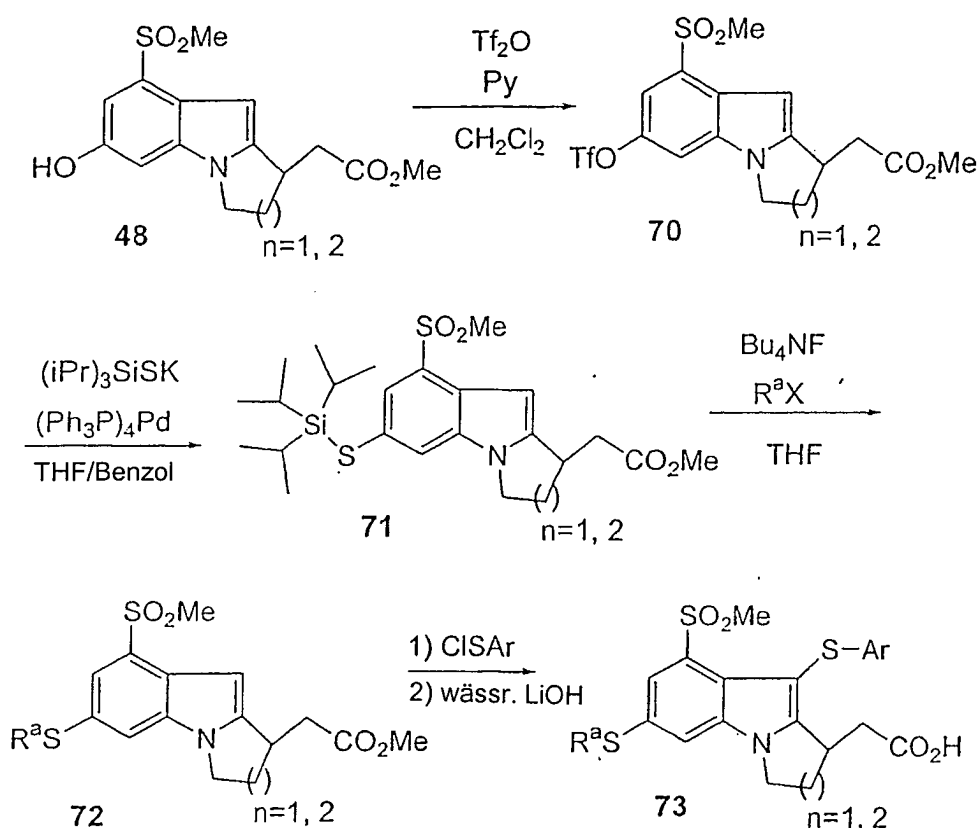
SCHEMA 20



VERFAHREN 13

[0085] Das 6-Hydroxyindolderivat 48 kann in das Triflat 70 umgewandelt werden, das einer übergangsmetall-katalysierten Kupplungsreaktion mit $i\text{-Pr}_3\text{SiSK}$ unterworfen wird, um 71 zu ergeben. Die Desilylierung von 71, gefolgt von der Alkylierung mit R^aX , kann 72 ergeben. Die Sulphenylierungsreaktion mit 72 und die wässrige Hydrolyse ergeben das erwünschte Produkt 73.

SCHEMA 21



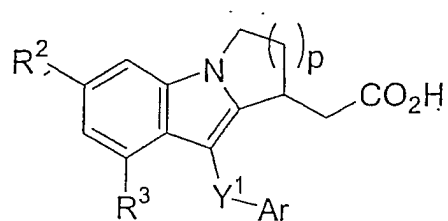
R^a ist anders als Wasserstoff

REPRÄSENTATIVE VERBINDUNGEN

[0086] Repräsentative Verbindungen der Formel 1 sind in den folgenden Tabellen gezeigt. Jeder Eintrag soll die racemische oder diastereomere Mischung und die einzelnen Enantiomere und/oder Diastereomere umfassen. Verfahren zur Auftrennung von Enantiomeren und zur Trennung von Diastereomeren sind den Fachleuten gut bekannt, eine selektive Veranschaulichung solcher Verfahren ist auch in den nachstehenden Beispielen

beschrieben.

TABELLE I



Bsp.	R ²	R ³	Y ¹	Ar	p
1	H	H	CH ₂	4-Cl-Ph	2
2	H	H	CH ₂	4-Cl-Ph	1
3	H	H	S	4-Cl-Ph	2
4	CH ₃ S(O) ₂	H	S	4-Cl-Ph	2
5	H	CH ₃ S(O)	-	4-Cl-Ph	2
6	H	CH ₃ S(O)	CH ₂	4-Cl-Ph	2
7	F	Br	S	4-Cl-Ph	1
8	F	Br	S	4-Cl-Ph	2
9	CH ₃ S(O) ₂	CH ₃ O	S	4-Cl-Ph	2
10	F	CH ₃ C(O)	S	4-Cl-Ph	1
11	F	CF ₃ C(O)	S	4-Cl-Ph	1
12	F	CF ₃ CH(OH)	S	4-Cl-Ph	1
13	F	(CH ₃) ₂ CHCH(OH)	S	4-Cl-Ph	1
14	F	CH ₃ CH(OH)	S	4-Cl-Ph	1
15	F	CH ₃ CH(OCH ₃)	S	4-Cl-Ph	1
16	F	CH ₃ C(O)	S	Ph	1
17	F	CH ₃ C(O)	S	3,4-diCl-Ph	1
18	F	CF ₃ CH(OCH ₃)	S	4-Cl-Ph	1
19	F	CH ₃ CH ₂ CH(OH)	S	4-Cl-Ph	1
20	F	CH ₃ CH ₂ CH(OCH ₃)	S	4-Cl-Ph	1
21	F	CH ₃ CH(SCH ₃)	S	4-Cl-Ph	1
22	CH ₃ O	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1
23	PhCH ₂ O	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1
24	CH ₃ S	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1
25	CH ₃ S(O) ₂	(CH ₃) ₂ CH	S	4-Cl-Ph	1

Bsp.	R ²	R ³	Y ¹	Ar	p
26	(CH ₃) ₂ CHO	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1
27	PhCH ₂ O	(CH ₃) ₂ CH	S	4-Cl-Ph	1
28	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ CH	S	4-Cl-Ph	1
29	4-Cl-Ph	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1
30	I	Br	S	4-Cl-Ph	1
31	CN	Br	S	4-Cl-Ph	1
32	2-CH ₃ -5-Tz#	Br	S	4-Cl-Ph	1
33	1-CH ₃ -5-Tz	Br	S	4-Cl-Ph	1
34	1-CH ₃ -2-Pyrrolyl	Br	S	4-Cl-Ph	1
35	CN	CH ₃ C(O)	S	4-Cl-Ph	1
36	2-CH ₃ -5-Tz	CH ₃ C(O)	S	4-Cl-Ph	1
37	F	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1
38	F	CH ₃ CH ₂ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1
39	F	1-CH ₃ -2-Pyrrolyl	S	4-Cl-Ph	1
40	F	CH ₃ CH ₂ CH ₂	S	4-Cl-Ph	1
41	F	CH ₃ CH ₂	S	4-Cl-Ph	1
42	F	CH ₃ C(=CH ₂)	S	4-Cl-Ph	1
43	F	1-CH ₃ -5-Pyrazolyl	S	4-Cl-Ph	1
44	F	(CH ₃) ₂ CH	S	4-Cl-Ph	1
45	F	1-Cyclopentenyl	S	4-Cl-Ph	1
46	F	(CH ₃ CH=)(CH ₃ CH ₂)C	S	4-Cl-Ph	1
47	F	(CH ₃ CH ₂) ₂ CH	S	4-Cl-Ph	1
48	F	Cyclopentyl	S	4-Cl-Ph	1
49	F	Ph	S	4-Cl-Ph	1
50	F	2-Thienyl	S	4-Cl-Ph	1
51	F	3-CH ₃ -2-Thienyl	S	4-Cl-Ph	1
52	F	CH ₂ =CH	S	4-Cl-Ph	1
53	CH ₂ =CH	Br	S	4-Cl-Ph	1
54	F	(CF ₃) ₂ C(OH)	S	4-Cl-Ph	1
55	F	3-Thienyl	S	4-Cl-Ph	1
56	Cyclopropyl	1-CH ₃ -2-Pyrrolyl	S	4-Cl-Ph	1

Bsp.	R ²	R ³	Y ¹	Ar	p
57	2-CH ₃ -5-Tz	1-CH ₃ -2-Pyrrolyl	S	4-Cl-Ph	1
58	2-CH ₃ -5-Tz	Ph	S	4-Cl-Ph	1
59	F	Cyclopropyl	S	4-Cl-Ph	1
60	F	Br	CH ₂	4-Cl-Ph	1
61	F	CH ₃ S(O) ₂	CO	4-Cl-Ph	1
62	F	CH ₃ S(O) ₂	CH ₂	4-Cl-Ph	1
63	F	(CF ₃) ₂ C(OCH ₃)	S	4-Cl-Ph	1
64	F	(CH ₃) ₂ CH	C(O)	4-Cl-Ph	1
65	F	1-CH ₃ -2-Pyrrolyl	C(O)	4-Cl-Ph	1
66	F	(CH ₃) ₂ CH	CH ₂	4-Cl-Ph	1
67	F	CH ₃ S(O) ₂	CH ₂	2,4-diCl-Ph	1
68	F	CH ₃ S(O) ₂	CH ₂	2,6-diCl-Ph	1
69	F	Br	C(O)	4-Cl-Ph	1
70	F	Cyclopropyl	C(O)	4-Cl-Ph	1
71	F	(CH ₃ O)(CH ₃ CH ₂)CH	C(O)	4-Cl-Ph	1
72	F	Ph	C(O)	4-Cl-Ph	1
73	F	2-Thienyl	C(O)	4-Cl-Ph	1
74	F	CH ₃ S(O) ₂	CH ₂	2,4,6-triCl-Ph	1
75	F	CH ₃ S(O) ₂	S	2,4,5-triCl-Ph	1
76	F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	4-Biphenyl	1
77	F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	2-Naphthyl	1
78	F	Br	C(O)	2-Naphthyl	1
79*	F	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1
80	F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	2-Furyl	1
81	F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	2,4-diCl-Ph	1
82	F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	4-Cl-2- CH ₃ S(O) ₂ -Ph	1
83	F	Br	C(O)	4-Cl-2-I-Ph	1
84	F	Br	C(O)	4-Cl-2- CONH ₂ -Ph	1
85	F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	4-Cl-2-CN-Ph	1
86	F	(CH ₃) ₂ CH	C(O)	4-Cl-2-I-Ph	1

Bsp.	R ²	R ³	Y ¹	Ar	p
87	F	Br	C(O)	2-Benzothiazolyl	1
88	F	(CH ₃) ₂ CH	C(O)	4-Cl-2-CH ₃ S(O) ₂ -Ph	1
89	F	CH ₃ S(O) ₂	S	4-CF ₃ -Ph	1
90	F	CH ₃ S(O) ₂	S	4-CH ₃ S(O) ₂ -Ph	1
91	F	Br	C(O)	2-Chinolinylyl	1
92	F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	2-Chinolinylyl	1
93	F	Br	S	2-Benzothiazolyl	1
94	F	CH ₃ S(O) ₂	S	2-Benzothiazolyl	1
95	2-CH ₃ -5-Tz	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1
96	F	CH ₃ S(O) ₂	CH(CH ₃)	4-Cl-Ph	1
97**	F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)CH ₂	4-Cl-Ph	1
98	F	(CH ₃) ₂ CH	S	1-Naphthyl	1
99	F	(CH ₃) ₂ CH	S	2-Naphthyl	1
100	F	Br	S	2-Pyrimidinyl	1
101	F	CH ₃ S(O) ₂	S	2-Pyrimidinyl	1
102	F	CH ₃ S(O) ₂	CH ₂ CH ₂	4-Cl-Ph	1
103	2-CH ₃ -5-Tz	(CH ₃ O)(CH ₃ CH ₂)CH	S	4-Cl-Ph	1
104	F	(CH ₃) ₂ CH	C(O)	2-Naphthyl	1
105	F	CH ₃ S(O) ₂	S	2-Naphthyl	1
106	F	(CH ₃) ₂ CH	S	4-Cl-2-F-Ph	1
107	F	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-2-F-Ph	1
108	F	2-CH ₃ -Ph	S	4-Cl-Ph	1
109	F	8-Chinolinylyl	S	4-Cl-Ph	1
110	F	3-Benzothieryl	S	4-Cl-Ph	1
111	F	3,5-Di-CH ₃ -4-isoxazolyl	S	4-Cl-Ph	1
112	F	4-CH ₃ -3-Thienyl	S	4-Cl-Ph	1
113	F	3-(1-Pyrazolyl)-Ph	S	4-Cl-Ph	1

Bsp.	R ²	R ³	Y ¹	Ar	p
114	F	2-(HC(O))-3-Thienyl	S	4-Cl-Ph	1
115	F	2-OCH ₃ -Ph	S	4-Cl-Ph	1
116	F	3,4-diCl-Ph	S	4-Cl-Ph	1
117	F	6-Chinolinyl	S	4-Cl-Ph	1
118	F	2-Naphthyl	S	4-Cl-Ph	1
119	F	CN	S	4-Cl-Ph	1
120	F	(CH ₃) ₂ CH	C(O)	1-Naphthyl	1
121	F	(CH ₃) ₂ CH	C(O)	3,4-diCl-Ph	1
122	F	(CH ₃) ₂ CH	S	4-Cl-Ph	2
123	F	(CH ₃) ₂ CH	C(O)	2-Naphthyl	2
124	F	(CH ₃) ₂ CH	C(O)	4-Cl-Ph	2
125	F	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	2
126	F	CH ₃ S(O) ₂	1,4-Phenylen	Ph	1
127	F	CH ₃ S(O) ₂	-	2-Naphthyl	1
128	F	CH ₃ S(O) ₂	1,3-Phenylen	Ph	1
129	CN	(CH ₃) ₂ CH	S	4-Cl-Ph	1
130	2-CH ₃ -5-Tz	(CH ₃) ₂ CH	S	4-Cl-Ph	1
131	1-CH ₃ -5-Tz	(CH ₃) ₂ CH	S	4-Cl-Ph	1
132	CH ₃ S(O) ₂	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1
133	H	1-CH ₃ -2-Pyrrolyl	S	4-Cl-Ph	1
134	F	3-Pyridyl	S	4-Cl-Ph	1
144	F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	4-Cl-Ph	2
145	F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	2-Naphthyl	2
146	F	(CH ₃) ₂ CH	C(O)	3-Br-4-Cl-Ph	2
147	F	(CH ₃) ₂ CH	CH ₂	4-Cl-Ph	2
148	F	(CH ₃) ₂ CH	S	3-Br-4-Cl-Ph	2
149	F	(CH ₃)(CH ₂ =)C	C(O)	4-Cl-Ph	2
150	F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	6-Cl-Pyr##	2
151	F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	3,4-diCl-Ph	2

Bsp.	R ²	R ³	Y ¹	Ar	p
152	F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	4-nBu-Ph	2
153	F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	4-Ph-Ph	2
154	PhCH ₂ O	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	2
155	PhCH ₂ S	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1
156	F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	4-Cl-Ph	2

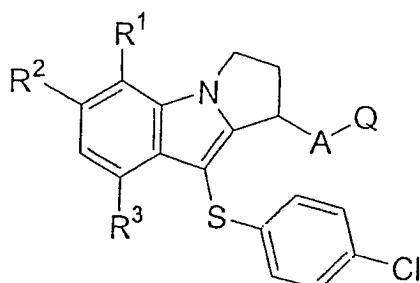
Tz ist Tetrazolyl

Pyr ist Pyridyl

* 3-Oxo-Analogon von Beispiel 37

** Y¹-Ar = -C(O)-CH₂-(4-Cl-Ph)

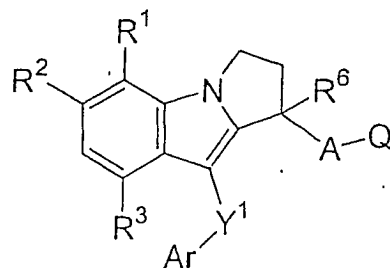
TABELLE II



Bsp.	R ¹	R ²	R ³	A-Q
135	F	F	1-CH ₃ -2-Pyrrolyl	CH ₂ CO ₂ H
136	F	F	CH ₃ S(O) ₂	CH ₂ CO ₂ H
137	F	F	S-(4-Cl-Ph)	CH ₂ CO ₂ H
138	CH ₃ S(O) ₂	F	CH ₃ S(O) ₂	CH ₂ CO ₂ H
139	CH ₃ S(O) ₂	CH ₃ O	CH ₃ S(O) ₂	CH ₂ CO ₂ H
140	F	H	CH ₃ S(O) ₂	CH ₂ CO ₂ H
141	H	F	Br	CF ₂ CO ₂ H
142*	H	F	Br	CF ₂ CO ₂ H
143	H	F	CH ₃ S(O) ₂	CF ₂ CO ₂ H

* Sulfoxid von Beispiel 141

TABELLE III



R ¹ /R ²	R ³	A-Q/R ⁶	Y ¹	Ar
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	Br	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	CH=CH ₂	CH ₂ CO ₂ H	O	4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	c-pr	CH ₂ CO ₂ H	O	4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	Thiophen-2-yl	CH ₂ CO ₂ H	S	4-Cl-phe
H/SO ₂ NMe ₂	H	CH ₂ CO ₂ H	S	4-Cl-phe
H/F	Br	CH ₂ CO ₂ H/CH ₃	S	4-Cl-phe
H/Br	H	CH ₂ CO ₂ H	S	4-Cl-phe
H/CN	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	S	2,4-Cl ₂ -phe
H/CN	H	CH ₂ CO ₂ H	S	3,4-Cl ₂ -phe
H/CN	H	CH ₂ CO ₂ H	O	4-Cl-phe
H/5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl	H	CH ₂ CO ₂ H	CO	2,4-Cl ₂ -phe
H/3-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl	H	CH ₂ CO ₂ H	CO	3,4-Cl ₂ -phe
H/2-Methyl-2H-tetrazol-5-yl	H	CH ₂ CO ₂ H	CO	4-Cl-phe
H/5-(Trifluormethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl	H	CH ₂ CO ₂ H	O	2,4-Cl ₂ -phe
H/CF ₃	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/CF ₃	H	CH ₂ CO ₂ H	CHCH ₃	3,4-Cl ₂ -phe

R ¹ /R ²	R ³	A-Q/R ⁶	Y ¹	Ar
H/CF ₃	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/F	H	CH(CH ₃)CO ₂ H	S	2,4-Cl ₂ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/3-Methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl	H	CH ₂ CO ₂ H	S	3,4-Cl ₂ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	NH	4-Cl-phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-F-phe
H/4-Methyl-1,3-thiazol-2-yl	H	CH ₂ CO ₂ H	O	2-F-4-Cl-phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	1,1-cPr	4-Cl-phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-Cl ₃ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	S	2,3,4-Cl ₃ -phe
H/H	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CN-phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CN-phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-COCH ₃ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CN-phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/F	4-F-Phe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CF ₃ -phe
H/F	1-Methyl-1H-pyrrol-2-yl	CH ₂ CO ₂ H	S	2-Cl-4-CF ₃ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	S	3-Cl-4-CF ₃ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	O	2,6-Cl ₂ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-F ₃ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH(CH ₃)CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	S	3,4-Cl ₂ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-F-phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	O	2-F-4-Cl-phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	1,1-c-pr	4-Cl-phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-Cl ₃ -phe

R ¹ /R ²	R ³	A-Q/R ⁶	Y ¹	Ar
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	S	2,3,4-Cl ₃ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Br-4-Cl-phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-Br-phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	NH	2-F-4-Br-phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	NMe	2-Cl-4-CN-phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CN-phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	NEt	4-COCH ₃ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CN-phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	S	3-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CF ₃ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	S	2-Cl-4-CF ₃ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	S	3-Cl-4-CF ₃ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	O	2,6-Cl ₂ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	NH	2,4,6-F ₃ -phe
H/F	SOMe	CH(CH ₃)CO ₂ H	CHMe	2,4-Cl ₂ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂ Et	3,4-Cl ₂ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	O	2-Cl-4-F-phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Cl-phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	1,1-c-pr	4-Cl-phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	S	2,4,6-Cl ₃ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,3,4-Cl ₃ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Br-4-Cl-phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-Br-phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	S	2-F-4-Br-phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CN-phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-COCH ₃ -phe
F/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CN-phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-COCH ₃ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	S	3-Cl-4-CN-phe

R1/R2	R3	A-Q/R ⁶	Y1	Ar
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	O	4-CF ₃ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CF ₃ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CF ₃ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	NH	2,6-Cl ₂ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-F ₃ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	O	2,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-F-phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	1,1-c-pr	4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-Cl ₃ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,3,4-Cl ₃ -phe
SO ₂ Me/H	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Br-4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-Br-phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Br-phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CN-phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CN-phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-COCH ₃ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CN-phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CF ₃ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CF ₃ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CF ₃ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,6-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-F ₃ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH(CH ₃)CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	O	2,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-F-phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Cl-phe

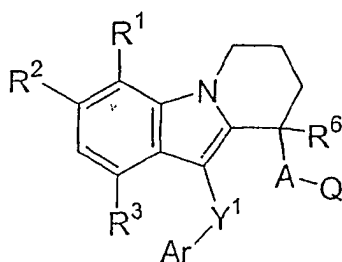
R ¹ /R ²	R ³	A-Q/R ⁶	Y ¹	Ar
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	1,1-c-pr	4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-Cl ₃ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,3,4-Cl ₃ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Br-4-Cl-phe
H/CH(OH)CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-Br-phe
H/CH(OH)CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Br-phe
H/CH(OH)CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CN-phe
H/CH(OH)CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/CH(OH)CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CN-phe
H/CH(OH)CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	S	4-COCH ₃ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CN-phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CF ₃ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CF ₃ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CF ₃ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,6-Cl ₂ -phe
H/CH(OH)CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	S	2,4,6-F ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH(CH ₃)CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	O	3,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-F-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Cl-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	1,1-c-pr	4-Cl-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-Cl ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,3,4-Cl ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Br-4-Cl-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-Br-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Br-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CN-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CN-phe

R ¹ /R ²	R ³	A-Q/R ⁶	Y ¹	Ar
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-COCH ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CN-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CF ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CF ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CF ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,6-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-F ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	S	2,4-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	S	3,4-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	S	4-Cl-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CHCH ₃ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CHCH ₃ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CHCH ₃ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H/CH ₃	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H/CH ₃	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H/CH ₃	CH ₂	4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	CO ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	CO ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/C(OH)(CH ₂) ₂	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/C(OH)(CH ₂) ₂	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/C(OH)(CH ₂) ₂	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/(Thiophen-2-yl)	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/(Thiophen-2-yl)	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/(Thiophen-2-yl)	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/(Thiophen-2-yl)	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/(Thiophen-2-yl)	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/(2-Oxazoly)	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/(2-Oxazoly)	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe

R ¹ /R ²	R ³	A-Q/R ⁶	Y ¹	Ar
H/(2-Oxazolyl)	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/(2-Oxazolyl)	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/(2-Oxazolyl)	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/(2-Oxazolyl)	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/i-Pr	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/i-Pr	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/i-Pr	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/c-Pr	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/c-Pr	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/c-Pr	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/i-Pr	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/i-Pr	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/i-Pr	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/c-Pr	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/c-Pr	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/c-Pr	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/i-Bu	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/i-Bu	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/i-Bu	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/Br	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/Br	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/Br	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/I	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/I	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/I	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/Cl	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/Cl	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/Cl	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/F	c-Bu	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/F	c-Bu	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/F	c-Bu	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/F	C(OH)(CH ₂) ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe

R ¹ /R ²	R ³	A-Q/R ⁶	Y ¹	Ar
H/F	C(OH)(CH ₂) ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/F	C(OH)(CH ₂) ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	C(OH)(CH ₂) ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	C(OH)(CH ₂) ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	C(OH)(CH ₂) ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	(2-Oxetanyl)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	(2-Oxetanyl)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	(2-Oxetanyl)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/F	(2-Oxetanyl)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/F	(2-Oxetanyl)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/F	(2-Oxetanyl)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe

TABELLE IV



R ¹ /R ²	R ³	A-Q/R ⁶	Y ¹	Ar
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	S	4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	O	4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	Br	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	CH=CH ₂	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	c-pr	CH ₂ CO ₂ H	O	4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	(Thiophen-2-yl)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/SO ₂ NMe ₂	H	CH ₂ CO ₂ H	S	4-Cl-phe
H/F	Br	CH ₂ CO ₂ H/CH ₃	CH ₂	4-Cl-phe
H/Br	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	NH	4-Cl-phe
H/CN	H	CH ₂ CO ₂ H	S	2,4-Cl ₂ -phe
H/CN	H	CH ₂ CO ₂ H	S	3,4-Cl ₂ -phe

R1/R2	R3	A-Q/R6	Y1	Ar
H/CN	H	CH ₂ CO ₂ H	S	4-Cl-phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CO	2,4-Cl ₂ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CO	3,4-Cl ₂ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CO	4-Cl-phe
H/CF ₃	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/CF ₃	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/CF ₃	H	CH ₂ CO ₂ H	CHCH ₃	3,4-Cl ₂ -phe
H/CF ₃	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/F	H	CH(CH ₃)CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	O	2-Cl-4-F-phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Cl-phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	1,1-cPr	4-Cl-phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-Cl ₃ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,3,4-Cl ₃ -phe
H/H	F	CH ₂ CO ₂ H	S	2-Cl-4-CN-phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CN-phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-COCH ₃ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CN-phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CF ₃ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CF ₃ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CF ₃ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,6-Cl ₂ -phe
H/F	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-F ₃ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH(CH ₃)CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	NMe	3,4-Cl ₂ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe

R1/R2	R3	A-Q/R6	Y1	Ar
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-F-phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Cl-phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	1,1-c-pr	4-Cl-phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	S	2,4,6-Cl ₃ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,3,4-Cl ₃ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Br-4-Cl-phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-Br-phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Br-phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CN-phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	O	2-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CN-phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-COCH ₃ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CN-phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	O	4-CF ₃ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CF ₃ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CF ₃ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,6-Cl ₂ -phe
H/F	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-F ₃ -phe
H/F	SOMe	CH(CH ₃)CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-F-phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Cl-phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	1,1-c-pr	4-Cl-phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-Cl ₃ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,3,4-Cl ₃ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Br-4-Cl-phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-Br-phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Br-phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	NH	2-Cl-4-CN-phe

R ¹ /R ²	R ³	A-Q/R ⁶	Y ¹	Ar
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-COCH ₃ -phe
F/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CN-phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-COCH ₃ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	S	3-Cl-4-CN-phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CF ₃ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CF ₃ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CF ₃ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,6-Cl ₂ -phe
H/F	SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-F ₃ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-F-phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	1,1-c-pr	4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-Cl ₃ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,3,4-Cl ₃ -phe
SO ₂ Me/H	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Br-4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-Br-phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Br-phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CN-phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CN-phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-COCH ₃ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CN-phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CF ₃ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CF ₃ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CF ₃ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,6-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-F ₃ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH(CH ₃)CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe

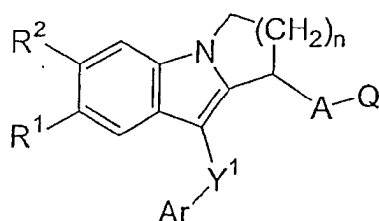
R ¹ /R ²	R ³	A-Q/R ⁶	Y ¹	Ar
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-F-phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	1,1-c-pr	4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-Cl ₃ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,3,4-Cl ₃ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Br-4-Cl-phe
H/CH(OH)CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-Br-phe
H/CH(OH)CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Br-phe
H/CH(OH)CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CN-phe
H/CH(OH)CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/CH(OH)CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CN-phe
H/CH(OH)CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-COCH ₃ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CN-phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CF ₃ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CF ₃ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CF ₃ -phe
H/SO ₂ Me	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,6-Cl ₂ -phe
H/CH(OH)CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-F ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH(CH ₃)CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-F-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Cl-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	1,1-c-pr	4-Cl-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-Cl ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,3,4-Cl ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Br-4-Cl-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-Br-phe

R ¹ /R ²	R ³	A-Q/R ⁶	Y ¹	Ar
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Br-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CN-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CN-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-COCH ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CN-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-COCH ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CF ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CF ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CF ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,6-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-F ₃ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	SO ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	SO ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	SO ₂	4-Cl-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CHCH ₃ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CHCH ₃ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CHCH ₃ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H/CH ₃	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H/CH ₃	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/CO ₂ CH ₃	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H/CH ₃	CH ₂	4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	4-CO ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	4-CO ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/C(OH)(CH ₂) ₂	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/C(OH)(CH ₂) ₂	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/C(OH)(CH ₂) ₂	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/(Thiophen-2-yl)	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/(Thiophen-2-yl)	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/(Thiophen-2-yl)	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe

R ¹ /R ²	R ³	A-Q/R ⁶	Y ¹	Ar
H/(Thiophen-2-yl)	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/(Thiophen-2-yl)	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/(2-Oxazolyl)	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/(2-Oxazolyl)	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/(2-Oxazolyl)	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/(2-Oxazolyl)	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/(2-Oxazolyl)	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/(2-Oxazolyl)	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/i-Pr	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/i-Pr	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/i-Pr	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/c-Pr	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/c-Pr	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/c-Pr	SO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/i-Pr	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/i-Pr	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/i-Pr	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/c-Pr	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/c-Pr	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/c-Pr	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/i-Bu	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/i-Bu	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/i-Bu	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/Br	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/Br	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/Br	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/I	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/I	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/I	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/Cl	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/Cl	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/Cl	F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe

R ¹ /R ²	R ³	A-Q/R ⁶	Y ¹	Ar
H/F	c-Bu	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/F	c-Bu	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/F	c-Bu	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/F	C(OH)(CH ₂) ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/F	C(OH)(CH ₂) ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/F	C(OH)(CH ₂) ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	C(OH)(CH ₂) ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	C(OH)(CH ₂) ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	C(OH)(CH ₂) ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/SO ₂ Me	(2-Oxetanyl)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	(2-Oxetanyl)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/SO ₂ Me	(2-Oxetanyl)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
H/F	(2-Oxetanyl)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
H/F	(2-Oxetanyl)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
H/F	(2-Oxetanyl)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe

TABELLE V



R ¹	R ²	n	A-Q	Y ¹	Ar
F	H	1	CH ₂ CO ₂ H	O	2-Br-4-Cl-phe
F	H	1	CH ₂ CO ₂ H	O	2-Cl-4-Br-phe
F	H	1	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Br-phe
C(O)CH ₃	SO ₂ Me	1	CH(CH ₃)CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
5-F	H	2	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Br-4-Cl-phe
5-F	H	2	CH ₂ CO ₂ H	O	2-Cl-4-Br-phe
5-F	H	2	CH ₂ CO ₂ H	S	2-F-4-Br-phe
C(O)CH ₃	SO ₂ Me	2	CH(CH ₃)CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe

ASSAYS ZUR BESTIMMUNG DER BIOLOGISCHEN AKTIVITÄT

[0087] Die Verbindungen der Formel I können durch Verwendung der folgenden Assays getestet werden, um ihre Wirkung als Prostanoidantagonist oder -agonist in vitro und in vivo und ihre Selektivität zu ermitteln. Die untersuchten Prostaglandinrezeptorwirkungen sind DP, EP₁, EP₂, EP₃, EP₄, FP, IP und TP.

STABILE EXPRESSION VON PROSTANOIDREZEPTOREN IN DEN MENSCHLICHEN EMBRYONALEN NIEREN(HEK)-293(EBNA)-ZELLINNIEN

[0088] Prostanoidrezeptor-cDNAs, die Kodierungssequenzen in voller Länge entsprechen, werden in die entsprechenden Stellen von Säugetier-Expressionsvektoren subkloniert und in HEK-293(ebna)-Zellen transfektiert. HEK-293(ebna)-Zellen, welche die einzelnen cDNAs exprimieren, werden unter Selektion kultiviert, und nach 2-3wöchiger Kultivierung werden einzelne Kolonien isoliert, wobei das Klonierungsringverfahren verwendet wird, und anschließend zu klonalen Zelllinien expandiert.

PROSTANOIDREZEPTORBINDUNGSASSAYS

[0089] HEK-293(ebna)-Zellen werden in Kultur gehalten, geerntet und die Membranen durch differentielle Zentrifugation hergestellt, gefolgt von der Lyse der Zellen in Gegenwart von Proteaseinhibitoren, um bei Rezeptorbindungsassays verwendet werden zu können. Die Prostanoidrezeptorbindungsassays werden in 10 mM MES/KOH (pH 6,0) (EPs, FP und TP) oder 10 mM HEPES/KOH (pH 7,4) (DP und IP), das 1 mM EDTA, 10 mM bivalentes Kation und den entsprechenden Radioliganden enthielt, durchgeführt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Membranprotein gestartet. Die Liganden werden in Dimethylsulfoxid zugegeben, das bei allen Inkubationen konstant bei 1% (Vol./Vol.) gehalten wird. Die nichtspezifische Bindung wird in Gegenwart von 1 μ M des entsprechenden nichtradioaktiven Prostanoids ermittelt. Die Inkubationen werden 60 Minuten lang bei Raumtemperatur oder 30°C durchgeführt und durch Schnellfiltration beendet. Die spezifische Bindung wird durch Subtraktion der nichtspezifischen Bindung von der Gesamtbindung berechnet. Für jede Ligandenkonzentration wird die verbleibende spezifische Bindung berechnet und als eine Funktion der Ligandenkonzentration ausgedrückt, um sigmoidale Konzentrations-Reaktions-Kurven zur Bestimmung der Ligandenaffinität zu erzeugen.

PROSTANOIDREZEPTORAGONIST- UND -ANTAGONISTASSAYS

[0090] Whole-Cell-Second-Messenger-Assays, welche die Stimulierung (EP₂, EP₄, DP und IP in HEK-293(ebna)-Zellen) oder die Inhibierung (EP₃ in menschlichen Erythroleukämie(HEL)-Zellen) der intrazellulären cAMP-Anreicherung oder der Mobilisierung von intrazellulärem Calcium (EP₁, FP und TP in HEK-293(ebna)-Zellen, die mit Apoaequorin stabil transfektiert wurden) messen, werden durchgeführt, um zu ermitteln, ob die Rezeptorliganden Agonisten oder Antagonisten sind. Für cAMP-Assays werden die Zellen geerntet und in HBSS, das 25 mM HEPES, pH 7,4, enthält, erneut suspendiert. Die Inkubationen enthalten 100 μ M RO-20174 (Phosphodiesterase-Typ-IV-Inhibitor, von Biomol erhältlich) und, nur beim EP₃ Inhibitionsassay, 15 μ M Forskolin, um die cAMP-Produktion anzuregen. Die Proben werden 10 Minuten bei 37°C inkubiert, die Reaktion wird beendet, und anschließend werden die cAMP-Spiegel gemessen. Für die Calciummobilisierungsassays werden die Zellen mit den Kofaktoren reduziertes Glutathion und Coelenterazin beladen, geerntet und in Ham-F12-Medium erneut suspendiert. Die Calciummobilisierung wird durch Aufzeichnen der durch die Calciumbindung an das intrazelluläre Photoprotein Aequorin hervorgerufenen Lumineszenz gemessen. Die Liganden werden in Dimethylsulfoxid zugegeben, das bei allen Inkubationen konstant bei 1% (Vol./Vol.) gehalten wird. Für Agonisten werden die Second-Messenger-Reaktionen als eine Funktion der Ligandenkonzentration ausgedrückt, und sowohl die EC₅₀-Werte als auch die maximale Reaktion, verglichen mit einem Prostanoid-Standard, werden berechnet. Für Antagonisten wird die Fähigkeit eines Liganden, eine Agonistreaktion zu inhibieren, durch die Schild-Analyse ermittelt, und sowohl der K_B-Wert als auch der Steigungswert werden berechnet.

PRÄVENTION VON PGD2- ODER ALLERGENINDUZIERTER NASALER KONGESTION BEIM ALLERGISCHEN SCHAF

[0091] Tiervorbereitung: Gesunde erwachsene Schafe (18-50 kg) werden verwendet. Diese Tiere werden aufgrund einer natürlichen positiven Hautreaktion auf eine intradermale Injektion von Ascaris-suum-Extrakt ausgewählt.

[0092] Messungen der nasalen Kongestion: Der Versuch wird an bei Bewusstsein befindlichen Tieren durchgeführt. Sie werden in einem Wagen in vornübergebeugter Stellung festgehalten, wobei ihre Köpfe unbeweglich gemacht werden. Der Nasenluftwegwiderstand (NAR) wird gemessen, wobei ein modifiziertes Masken-Rhinometrie-Verfahren angewandt wird. Eine topische Betäubung (2% Lidocain) wird dem Nasenkanal verabreicht, um einen Nasotrachealtubus einzuführen. Das maximale Ende des Tubus wird mit einem Pneumotachographen verbunden und das Fluss- und Drucksignal an einem mit einem Computer zur On-Line-Berechnung des NAR verbundenen Oszilloskop aufgezeichnet. Die Nasenreizung erfolgt durch Verabreichung

einer Lösung (10 Stöße/Nasenloch) als Aerosol. Die Änderungen der NAR-Kongestion werden vor und 60-120 Minuten nach dem Reiz aufgezeichnet.

PRÄVENTION EINER PGD2- UND ALLERGENINDUZIERTEN NASALEN KONGESTION BEIM CYNOMOLGUS-AFFEN

[0093] Tiervorbereitung: Gesunde erwachsene männliche Cynomolgus-Affen (4-10 kg) werden verwendet. Diese Tiere werden aufgrund einer natürlichen positiven Hautreaktion auf eine intradermale Injektion von Ascaris-suum-Extrakt ausgewählt. Vor jedem Versuch lässt man den für eine Untersuchung ausgewählten Affen über Nacht fasten, wobei ihm Wasser ad libitum zur Verfügung gestellt wird. Am nächsten Morgen wird das Tier mit Ketamin (10-15 mg/kg i.m.) beruhigt, bevor es aus seinem Käfig genommen wird. Es wird auf einen temperierten Tisch (36°C) gesetzt und mit einer Bolus-Dosis (5-12 mg/kg i.v.) Propofol beimpft. Das Tier wird mit einem Endotrachealtubus mit Manschette (4-6 mm Innendurchmesser) intubiert und die Betäubung durch eine kontinuierliche intravenöse Infusion von Propofol (25-30 mg/kg/h) aufrechterhalten. Die Lebensfunktionen (Herzschlag, Blutdruck, Atmungsgeschwindigkeit, Körpertemperatur) werden während des Versuchs aufgezeichnet.

[0094] Messung der nasalen Kongestion: Eine Messung des Atemwegswiderstandes beim Tier wird durch einen mit dem Endotrachealtubus verbundenen Pneumotachographen durchgeführt, um sicherzustellen, dass dieser normal ist. Ein Ecovision-Akkustikrhinometer wird zur Untersuchung der Nasenverstopfung verwendet. Dieses Verfahren ergibt ein nichtinvasives 2D-Echogramm des Inneren der Nase. Das Nasenvolumen und der minimale Querschnittsbereich entlang der Länge der Nasenhöhle werden innerhalb von 10 Sekunden von einem Laptop-Computer, der mit einer dafür geeigneten Software (Hood Laboratories, Mass, USA) ausgestattet ist, berechnet. Der Nasenreiz wird direkt in die Nasenhöhle des Tieres eingebracht (50-µl-Volumen). Die Änderungen der nasalen Kongestion werden vor und 60-120 Minuten nach dem Reiz aufgezeichnet. Wenn eine nasale Kongestion auftritt, wird sie sich als eine Verringerung des Nasenvolumens äußern.

LUNGENMECHANIKEN BEI TRAINIERTEN BEI BEWUSSTSEIN BEFINDLICHEN TOTENKOPFÄFFCHEN

[0095] Das Testverfahren umfasst das Befestigen von trainierten Totenkopffäffchen auf Stühlen in Aerosoleinwirkungskammern. Für Kontrollzwecke werden Lungenmechanikmessungen von Atmungsparametern über einen Zeitraum von etwa 30 Minuten aufgezeichnet, um die normalen Kontrollwerte eines jeden Affens für diesen Tag zu bestimmen. Zur oralen Verabreichung werden die Verbindungen in einer 1%igen Methocellösung (Methylcellulose, 65HG, 400 cps) gelöst oder suspendiert und in einem Volumen von 1 ml/kg Körpergewicht verabreicht. Zur Aerosolverabreichung der Verbindungen wird ein DeVilbiss-Ultraschall-Zerstäuber verwendet. Die Vorbehandlungszeiten variieren von 5 Minuten bis 4 Stunden, bevor die Affen mit Aerosoldosen von entweder PGD2 oder Ascaris-suum-Antigen in 1:25-facher Verdünnung gereizt werden.

[0096] Nach dem Reiz wird jede Datenminute durch einen Computer als prozentuale Veränderung von den Kontrollwerten für jeden Atmungsparameter berechnet, einschließlich des Atemwiderstandes (R_L) und der dynamischen Compliance (C_{dyn}). Die Ergebnisse für jede Testverbindung werden anschließend für einen Mindestzeitraum von 60 Minuten nach dem Reiz ermittelt und dann mit zuvor erhaltenen historischen Grundlinien-Kontrollwerten für diesen Affen verglichen. Darüber hinaus werden die Gesamtwerte für den 60-Minuten-Zeitraum nach dem Reiz für jeden Affen (historische Grundlinienwerte und Testwerte) getrennt gemittelt und zur Berechnung der prozentualen Gesamteinibierung der Mediator- oder Ascaris-Antigen-Reaktion durch die Testverbindung herangezogen. Für die statistische Analyse wird ein gepaarter t-Test verwendet. (Literatur: McFarlane, C.S. et al., Prostaglandins, 28, 173-182 (1984) und McFarlane, C.S. et al., Agents Actions, 22, 63-68 (1987).)

PRÄVENTION VON INDUZIERTER BRONCHOKONSTRIKTION BEIM ALLERGISCHEN SCHAF

[0097] Tiervorbereitung: Männliche Schafe mit einem mittleren Gewicht von 35 kg (Bereich von 18 bis 50 kg) werden verwendet. Alle verwendeten Tiere erfüllen zwei Kriterien: a) sie haben eine natürliche Hautreaktion auf 1:1000- oder 1:10000-Verdünnungen von Ascaris-suum-Extrakt (Greer Diagnostics, Lenois, NC), und b) sie hatten zuvor auf einen Ascaris-suum-Inhalationsreiz sowohl mit akuter Bronchokonstriktion als auch mit einer späten Bronchialobstruktion reagiert (W.M. Abraham et al., Am. Rev. Resp. Dis., 128, 839-44 (1983)).

[0098] Messung der Atemwegsmechanik: Die nichtbetäubten Schafe werden in einem Wagen in vornübergebeugter Stellung festgehalten, wobei ihre Köpfe unbeweglich gemacht werden. Nach der topischen Betäubung der Nasenwege mit 2%iger Lidocain-Lösung wird ein Ballonkatheter durch ein Nasenloch in die untere Spei-

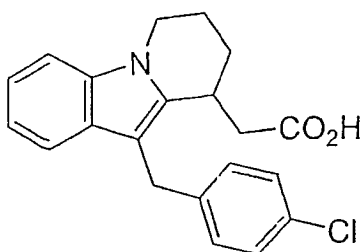
seröhre geschoben. Die Tiere werden dann durch das andere Nasenloch mit einem Endotrachealtubus mit Manschette intubiert, wobei ein flexibles faseroptisches Bronchoskop als Führung verwendet wird. Der Pleuraldruck wird mit dem Speiseröhrenballonkatheter (der mit einem ml Luft gefüllt ist) abgeschätzt, wobei dieser so positioniert wird, dass das Einatmen einen Unterdruckausschlag mit klar erkennbaren kardiogenen Oszillationen erzeugt. Der Lateraldruck in der Luftröhre wird mit einem Seitenlochkatheter (Innenabmessung 2,5 mm) gemessen, der durch die Spitze des Nasotrachealtubus geschoben und fern davon positioniert wird. Der Transpulmonaldruck, die Differenz zwischen dem Luftröhrendruck und dem Speiseröhrendruck, wird mit einem Differentialdrucktransducer (DP45; Validyne Corp., Northridge, CA) gemessen. Zur Messung des Lungenwiderstandes (R_L) wird das maximale Ende des Nasotrachealtubus mit einem Pneumotachographen (Fleisch, Dyna Sciences, Blue Bell, PA) verbunden. Die Signale für den Fluss und den Transpulmonaldruck werden an einem Oszilloskop (Modell DR-12, Electronics for Medicine, White Plains, NY) aufgezeichnet, welches mit einem PDP-11-Digitalcomputer (Digital Equipment Corp., Maynard, MA) verbunden ist, um den R_L aus dem Transpulmonaldruck, dem durch Integration erhaltenen Atemvolumen und dem Fluss on line zu berechnen. Zur R_L -Bestimmung wird die Analyse von 10-15 Atemzüge verwendet. Das Thorax-Gasvolumen (V_{tg}) wird in einem Körperplethysmographen gemessen, um den spezifischen Lungenwiderstand zu erhalten ($SR_L = R_L \cdot V_{tg}$).

[0099] Die Erfindung wird nun in den folgenden nichtlimitierenden Beispielen veranschaulicht, wobei, sofern nichts anderes angegeben ist:

1. Sämtliche Endprodukte der Formel I durch NMR, DC und Elementaranalyse oder Massenspektroskopie analysiert wurden.
2. Zwischenprodukte durch NMR und DC analysiert wurden.
3. Die meisten Verbindungen durch Flashchromatographie auf Kieselgel, Umkristallisation und/oder Waschen (Suspension in einem Lösungsmittel, gefolgt von Abfiltrieren des Feststoffs) gereinigt wurden.
4. Der Reaktionsverlauf durch Dünnschichtchromatographie (DC) verfolgt wurde und die Reaktionszeiten nur zur Veranschaulichung angegeben sind.
5. Der Enantiomerenüberschuss durch Normalphasen-HPLC mit einer chiralen Säule: ChiralPak AD; 250 × 4,6 mm, gemessen wurde.

BEISPIEL 1

(+/-)-[10-(4-Chlorbenzyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-9-yl]essigsäure



SCHRITT 1: 3-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol

[0100] Zu einer kräftig gerührten Lösung von 30 ml 3M MeMgBr in Ether wurde tropfenweise eine Lösung von 10 g Indol in 100 ml Ether zugegeben. Nach dem Ende der Zugabe wurde die Mischung 30 Minuten zum Rückfluss erhitzt und mit 22 g p-Chlorbenzylbromid behandelt. Die Reaktionsmischung wurde 3 Stunden refluxiert, mit 50 ml gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung gequench und mit 200 ml Ether extrahiert. Die Etherschicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Flashchromatographie mit Toluol als Elutionsmittel gereinigt, um 6 g der Titelverbindung als einen beigen Feststoff zu ergeben.

1H -NMR (Aceton- d_6) δ 7,42 (1H, d), 7,38 (1H, d), 7,26 (4H, dd), 7,15 (1H, s), 7,07 (1H, t), 6,95 (1H, t), 4,10 (2H, s).

SCHRITT 2: 2-Brom-3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol

[0101] Zu einer Lösung von 2 g 3-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol in 50 ml CCl_4 wurden 1,8 g NBS zugegeben. Die Reaktion wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und mit 50 ml 5:1 Hexan/EtOAc verdünnt. Anschließend wurde die Mischung durch ein Kieselgelkissen filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt, um die rohe Titelverbindung zu ergeben, die ohne weitere Reinigung für den nächsten Schritt verwendet wurde.

1H -NMR (Aceton- d_6) δ 7,40 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,25 (4H, dd), 7,10 (1H, t), 6,09 (1H, t), 4,08 (2H, s).

SCHRITT 3: Ethyl-4-[2-brom-3-(4-chlorbenzyl)-1H-1-indolyl]butanoat

[0102] Zu einer kräftig gerührten Lösung von 0,32 g des Produkts von Schritt 2 in 5 ml DMF wurden der Reihe nach 0,045 g NaH (60%ig in Mineralöl), 0,2 ml Ethyl-4-brombutyrat und 0,02 g n-Bu₄NI zugegeben. Die Mischung wurde 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, mit 5 ml gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung und 5 ml Wasser gequencht und mit 40 ml 1:1 Hexan/EtOAc extrahiert. Der Extrakt wurde über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Flashchromatographie mit 9:1 Hexan/EtOAc als Elutionsmittel gereinigt, um 0,3 g der Titelverbindung als ein Öl zu ergeben.

¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,49 (1H, d), 7,42 (1H, d), 7,27 (4H, dd), 7,16 (1H, t), 7,02 (1H, t), 4,35 (2H, t), 4,10 (2H, s), 4,05 (2H, q), 2,38 (2H, t), 2,12 (2H, m), 1,18 (3H, t).

SCHRITT 4: 4-[2-Brom-3-(4-chlorbenzyl)-1H-1-indolyl]butanal

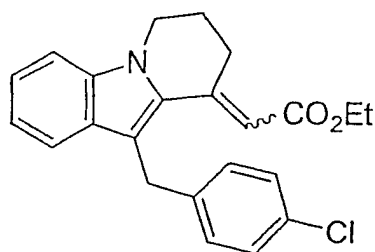
[0103] Zu einer kräftig gerührten, auf -78°C gekühlten Lösung von 0,3 g des Produkts von Schritt 3 in 5 ml THF wurde tropfenweise eine Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid (4 ml, 1M in Hexan) zugegeben. Nach 30minütigem Rühren bei -78°C wurde die Reaktion mit 1 ml Aceton gequencht, gefolgt von 10 ml 20%iger wässriger Kaliumnatriumtartrat-Lösung. Die Mischung wurde mit 20 ml 1:1-Hexan/EtOAc extrahiert und der Extrakt über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Flashchromatographie mit 8:1 Hexan/EtOAc als Elutionsmittel gereinigt, um 0,19 g der Titelverbindung als ein Öl zu ergeben.

¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 9,72 (1H, s), 7,50 (1H, d), 7,42 (1H, d), 7,27 (4H, dd), 7,16 (1H, t), 7,01 (1H, t), 4,32 (2H, t), 4,10 (2H, s), 2,56 (2H, t), 2,06 (2H, m).

SCHRITT 5: Ethyl-(E)-6-[2-brom-3-(4-chlorbenzyl)-1H-1-indolyl]-2-hexenoat

[0104] Zu einer Lösung des in Schritt 4 erhaltenen Produkts in 8 ml THF wurden 0,3 g (Carbethoxymethylen)triphenylphosphoran zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden bei 50°C gerührt und mit 20 ml 10:1 Hexan/EtOAc verdünnt. Anschließend wurde die Mischung durch ein Kieselgelkissen filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Flashchromatographie mit 9:1 Hexan/EtOAc als Elutionsmittel gereinigt, um 0,2 g der Titelverbindung als ein Öl zu ergeben.

SCHRITT 6: E/Z-Ethyl-2-[10-(4-chlorbenzyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-9-yliden]acetat



[0105] Zu einer kräftig gerührten Lösung von 0,13 g des Produkts von Schritt 5 in 4 ml DMF unter einer N₂-Atmosphäre wurden der Reihe nach 0,75 g n-Bu₄NCl, 0,1 ml Et₃N und 0,022 g Pd(AcO)₂ zugegeben. Die Mischung wurde 1 Stunde bei 75°C gerührt und dann unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Flashchromatographie mit 6:1 Hexan/EtOAc als Elutionsmittel gereinigt, um 0,07 g des mobileren Isomers, gefolgt von 0,06 g des weniger mobilen Isomers, zu erhalten.

¹H-NMR (Aceton-d₆) (mobileres Isomer) δ 7,56 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,30 (2H, d), 7,23 (1H, t), 7,18 (2H, d), 7,19 (1H, t), 6,08 (1H, s), 4,35 (2H, s), 4,23 (2H, t), 4,10 (2H, q), 3,28 (2H, m), 2,14 (2H, m), 1,20 (3H, t).

¹H-NMR (Aceton-d₆) (weniger mobiles Isomer) δ 7,38 (1H, d), 7,34 (1H, d), 7,22 (2H, d), 7,10-7,20 (3H, m), 7,45 (2H, t), 7,45 (1H, t), 4,27 (2H, s), 4,15 (2H, t), 4,08 (2H, q), 3,47 (2H, s), 2,63 (2H, m), 1,14 (3H, t).

SCHRITT 7: (+/-)-Ethyl-2-[10-(4-chlorbenzyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-9-yl]acetat

[0106] Eine Mischung aus 0,06 g des weniger mobilen Isomers, das in Schritt 6 erhalten wurde, und 0,03 g Pd/C (5% Gew./Gew.) in 25 ml EtOAc wurde unter 40 psi H₂ 3 Stunden geschüttelt. Anschließend wurde die Mischung durch ein Celitekissen filtriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Flashchromatographie mit 6:1 Hexan/EtOAc gereinigt, um 0,05 g der Titelverbindung als ein Öl zu ergeben.

¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,30 (1H, d), 7,28 (1H, d), 7,24 (1H, d), 7,18 (2H, d), 7,09 (1H, t), 6,97 (2H, t), 4,38 (1H, m), 4,02-4,13 (4H, m), 3,78 (1H, td), 3,70 (1H, m), 2,63 (1H, dd), 2,50 (1H, dd), 2,20 (1H, m), 1,85-2,05 (3H, m), 1,18 (3H, t).

SCHRITT 8: (+/-)-[10-(4-Chlorbenzyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-9-yl]essigsäure

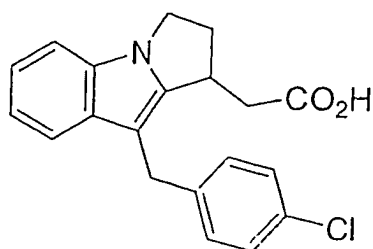
[0107] Zu einer gerührten Lösung von 0,03 g des Produkts von Schritt 7 in 2 ml THF und 1 ml McOH wurde 1 ml 1N LiOH-Lösung zugegeben. Die Mischung wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit 1 ml AcOH und 5 ml Salzlösung gequenchet. Die Mischung wurde mit 20 ml EtOAc extrahiert und der Extrakt über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit 10:1 Hexan/EtOAc gewaschen, um 0,02 g der Titelverbindung als einen beigen Feststoff zu ergeben.

¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,30 (1H, d), 7,22 (4H, dd), 7,08 (1H, t), 6,96 (2H, t), 4,30 (1H, m), 4,12 (2H, q), 3,80 (1H, dt), 3,72 (1H, m), 2,65 (1H, dd), 2,52 (1H, dd), 2,22 (1H, m), 1,90-2,05 (3H, m).

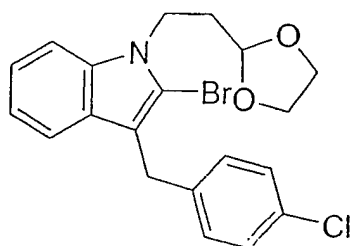
MS (-APCI) m/z 352,3 (M-H)⁺.

BEISPIEL 2

(±)-[9-(4-Chlorbenzyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



SCHRITT 1: 2-Brom-3-(4-chlorbenzyl)-1-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]-1H-indol



[0108] Zu einer kräftig gerührten Lösung von 0,32 g des Produkts von Schritt 2 von Beispiel 1 in 5 ml DMF wurden der Reihe nach 0,055 g NaH (60%ig in Mineralöl), 0,27 ml 2-(2-Bromethyl)-1,3-dioxolan und 0,01 g n-Bu₄Ni zugegeben. Die Mischung wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 5 ml gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung und 5 ml Wasser gequenchet und mit 50 ml 1:1-Hexan/EtOAc extrahiert. Der Extrakt wurde über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Flashchromatographie mit 9:1 Hexan/EtOAc als Elutionsmittel gereinigt, um 0,3 g der Titelverbindung als ein Öl zu ergeben.

¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,43 (2H, d), 7,27 (4H, dd), 7,17 (2H, t), 7,00 (1H, t), 4,90 (1H, t), 4,39 (2H, t), 4,10 (2H, s), 3,96 (2H, m), 3,82 (2H, m), 2,05 (2H, m).

SCHRITT 2: Ethyl-(E)-5-[2-brom-3-(4-chlorbenzyl)-1H-1-indolyl]-2-pentenoat

[0109] Eine Lösung von 0,3 g des Produkts von Schritt 1 in 8 ml AcOH und 2 ml Wasser wurde 3 Tage bei 45°C gerührt. Die Mischung wurde durch gemeinsames Abdampfen mit 2 × 20 ml Toluol eingeeengt und der Rückstand in 10 ml THF gelöst und mit 0,35 g (Carbethoxymethylen)triphenylphosphoran behandelt. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden bei 50°C gerührt, mit 50 ml 5:1 Hexan/EtOAc verdünnt und dann durch ein Kieselgelkissen filtriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand durch Kieselgel-Flashchromatographie mit 9:1 Hexan/EtOAc als Elutionsmittel gereinigt, um 0,3 g der Titelverbindung als ein Öl zu ergeben.

¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,50 (1H, d), 7,42 (1H, d), 7,25 (4H, s), 7,18 (2H, t), 7,00 (1H, t), 6,90-7,02 (1H, dt), 5,78 (1H, d), 4,49 (2H, t), 4,00-4,13 (4H, m), 2,70 (2H, m), 1,20 (3H, t).

SCHRITT 3: (+/-)-[9-(4-Chlorbenzyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

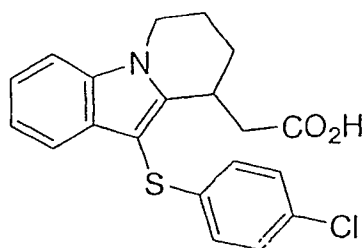
[0110] Ausgehend von dem Produkt von Schritt 2 wurde die Titelverbindung als ein beiger Feststoff durch Nacharbeiten der in den Schritten 6-8 von Beispiel 1 beschriebenen Verfahren hergestellt.

¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,42 (1H, d), 7,20-7,28 (5H, m), 7,03 (1H, t), 6,92 (1H, t), 4,16 (1H, m), 4,12 (2H, s), 4,06 (1H, m), 3,18 (1H, m), 2,75-2,90 (2H, m), 2,55 (1H, dd), 2,40 (1H, m).

MS (-APCI) m/z 338,3 (M-H)⁺.

BEISPIEL 3

(±)-[10-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-9-yl]essigsäure



Schritt 1: 3-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-1H-indol

[0111] Zu einer kräftig gerührten Lösung von 5,2 g Indol in 100 ml DMF wurden 2,9 g NaH (60%ig in Mineralöl) zugegeben. Nach 15minütigem Rühren wurden 14,4 g Bis(4-chlorphenyl)disulfid zugegeben. Die resultierende Mischung wurde 14 Stunden gerührt und mit 15 ml AcOH gequench und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde in 200 ml 1:1-Hexan/EtOAc gelöst und durch ein Kieselgelkissen filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und das Rohprodukt mit 50 ml 10:1 Hexan/EtOAc gewaschen, um 8,5 g der Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.

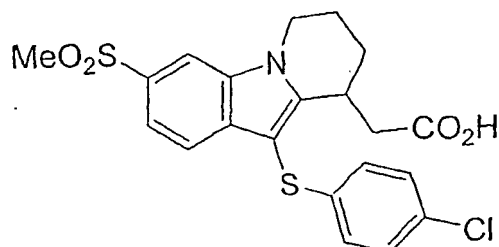
¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,70 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,47 (1H, d), 7,18-7,25 (3H, m), 7,03-7,13 (3H, m).

Schritt 2: (+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0112] Ausgehend von dem in Schritt 1 erhaltenen Produkt wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten des in den Schritten 2-8 von Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens synthetisiert. ¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,46 (1H, d), 7,40 (1H, d), 7,13-7,25 (3H, m), 7,10 (1H, t), 6,99 (2H, d), 4,33 (1H, m), 4,00 (1H, m), 3,78 (1H, m), 2,85 (1H, dd), 2,72 (1H, dd), 2,25 (1H, m), 1,95-2,10 (3H, m).

BEISPIEL 4

(±)-[10-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-3-(methylsulfonyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-9-yl]essigsäure



Schritt 1: Ethyl-6-(methylsulfonyl)-1H-2-indolcarboxylat

[0113] Ausgehend von 3-(Methylthio)anilin und Ethyl-2-methylacetoacetat wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten des publizierten Verfahrens für Ethyl-6-methoxy-3-methyl-1H-2-indolcarboxylat (T. Gan et al., J. Org. Chem. 1997, 62, 9298-9304) hergestellt.

¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,60 (1H, d), 7,40 (1H, s), 7,13 (1H, d), 7,05 (dd), 4,35 (2H, q), 2,52 (3H, s), 1,35 (3H, t).

Schritt 2: 1H-6-Indolylmethylsulfid

[0114] Ausgehend von Ethyl-6-(methylsulfanyl)-1H-2-indolcarboxylat wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten des publizierten Decarboxylierungsverfahrens (T. Gan et al., J. Org. Chem. 1997, 62, 9298-9304) hergestellt.

¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,50 (1H, d), 7,40 (1H, s), 7,28 (1H, m), 7,00 (dd, 6,42 (1H, br. s), 2,47 (3H, s).

Schritt 3: 1H-6-Indolylmethylsulfon

[0115] Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 0,1 g 1H-6-Indolylmethylsulfid in 5 ml 2:1 CH₂Cl₂/MeON wurden 0,4 g MMPP zugegeben. Die resultierende Mischung wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann mit 5 ml gesättigter wässriger Na₂CO₃-Lösung und 5 ml Salzlösung gequencht. Die Mischung wurde mit 40 ml 1:2-Hexan/EtOAc extrahiert und der Extrakt über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Flashchromatographie mit 1:1-Hexan/EtOAc als Elutionsmittel gereinigt, um 0,08 g der Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.

¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 8,07 (1H, s), 7,78 (1H, d), 7,65 (1H, m), 7,55 (1H, d), 6,63 (1H, br. s), 3,08 (3H, s).

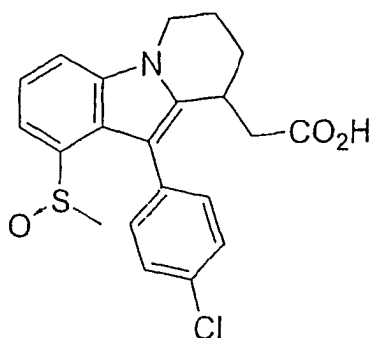
Schritt 4: (+/-)-[10-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-3-(methylsulfonyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-9-yl]essigsäure

[0116] Aufgehend von 1H-6-Indolylmethylsulfon wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 1 von Beispiel 3 und in den Schritten 2-8 von Beispiel 1 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 8,08 (1H, s), 7,67 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,20 (2H, d), 7,03 (2H, d), 4,50 (1H, m), 4,20 (1H, m), 4,83 (1H, m), 3,10 (3H, s), 2,70-2,90 (2H, m), 2,30 (1H, m), 2,00-2,20 (3H, m).

BEISPIEL 5

(+/-)-[10-(4-Chlorphenyl)-1-(methylsulfinyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-9-yl]essigsäure



Schritt 1: (+/-)-Ethyl-2-(4-chlorbenzyl)-3-oxobutanoat

[0117] Zu einer Suspension von NaH (1,6 g, 40 mmol) in DMF (60 ml) bei 0°C wurde Ethylacetoacetat (5,7 g, 44 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde 30 Minuten gerührt und mit p-Chlorbenzylbromid (8,2 g, 40 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden bei RT gerührt und dann mit Wasser gequencht und mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 10% EtOAc in Hexanen als Elutionsmittel gereinigt, um 6,5 g der Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben.

¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,32-7,20 (4H, m), 4,15-4,03 (2H, m), 3,93 (1H, t), 3,18-3,01 (2H, m), 2,09 (3H, s), 1,15 (3H, t).

Schritt 2: 2,4-Dibrom-5-(methylsulfanyl)anilin

[0118] Zu einer Lösung von 3-(Methylthio)anilin (4 g, 29 mmol) in 150 ml einer 5:1-THF/Pyridin-Mischung bei 0°C wurde portionsweise PyH·Br, (18,4 g, 57 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden bei 0°C gerührt, erwärmt und dann durch ein Celitekissen filtriert, das mit EtOAc eluiert wurde. Die organische Schicht wurde mit gesättigtem wässrigem NaHSO₃, 1H HCl und Salzlösung gewaschen und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 20% EtOAc in Hexanen als Elutionsmittel gereinigt, um 7,7 g der Titelverbindung als ein oranges Öl zu ergeben.

¹H-NMR (Aceton-d₆) 7,47 (1H, s), 6,76 (1H, s), 5,13 (2H, br. s), 2,38 (3H, s).

Schritt 3: Ethyl-5,7-dibrom-3-(4-chlorphenyl)-4-(methylsulfanyl)-1H-indol-2-carboxylat

[0119] Zu einer Suspension des Anilins von Schritt 2 (5,95 g, 20 mmol) in 13 ml Wasser und 8 ml konzentrierter HCl bei 0°C wurde eine NaNO₂-Lösung (1,52 g in 3 ml Wasser) zugegeben. Die Mischung wurde 15 Minuten bei 0°C gerührt und der pH-Wert durch Zugabe von NaOAc auf 3 eingestellt. In einem separaten Kolben wurde die Lösung des Esters von Schritt 1 (5,1 g, 20 mmol) in 27 ml EtOH mit einer wässrigen KOH-Lösung (1,12 g in 3 ml Wasser) behandelt. Die Lösung wurde anschließend auf -5°C abgekühlt und die alkalische Lösung mit dem Diazoniumsalz versetzt. Der pH-Wert wurde mit NaOAc auf 5 eingestellt und die Mischung 16 Stunden bei 0°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit EtOAc extrahiert, und die vereinten organischen Schichten wurden über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde langsam zu einer 3N HCl-Lösung in EtOH zugegeben und 2 Stunden bei 70°C gerührt. EtOH wurde durch Abdampfen entfernt, und es wurde Wasser zugegeben. Die wässrige Schicht wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, und die vereinten organischen Schichten wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 25% EtOAc in Hexanen als Elutionsmittel gereinigt, um 2,1 g der Titelverbindung als einen orangen Feststoff zu ergeben.

¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,88 (1H, s), 7,55-7,37 (4H, m), 4,12 (2H, q), 2,01 (3H, s), 1,07 (3H, t). MS (-APCI) m/z 502,0 (M-H)⁺.

Schritt 4: Ethyl-3-(4-chlorphenyl)-4-(methylsulfanyl)-1H-indol-2-carboxylat

[0120] Zu einer Lösung des Indols von Schritt 3 (2,1 g) in 200 ml EtOAc wurde 5% Palladium auf Kohle (1 g) zugegeben. Die Mischung wurde 24 Stunden unter einer H₂-Atmosphäre (50 psi) geschüttelt, auf einem Silicakissen filtriert, mit EtOAc eluiert und das Filtrat eingeeengt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (1,5 g) zu ergeben, der als solcher verwendet wurde.

Schritt 5: 3-(4-Chlorphenyl)-4-(methylsulfonyl)-1H-indol-2-carbonsäure

[0121] Zu einer Lösung des Esters von Schritt 4 (1,5 g) in EtOH (15 ml) wurde 1N KOH-Lösung (13 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde am Rückfluss gerührt. Das organische Lösungsmittel wurde durch Abdampfen entfernt und die wässrige Lösung mit 3N HCl angesäuert und mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (1,4 g) zu ergeben. ¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,41-7,35 (5H, m), 7,27 (1H, t), 6,85 (1H, d), 2,29 (3H, s).

Schritt 6: 3-(4-Chlorphenyl)-1H-indol-4-ylmethylsulfid

[0122] Zu einer Lösung von 1,4 g der Säure von Schritt 5 in Chinolin (10 ml) wurden 100 mg Kupferpulver zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde zum Rückfluss erhitzt und 2 Stunden gerührt. Das Kupferpulver wurde durch Filtration entfernt und 6N HCl zu dem Filtrat zugegeben. Die wässrige Schicht wurde mit EtOAc extrahiert, und die vereinten organischen Schichten wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 10% EtOAc in Hexanen als Elutionsmittel gereinigt, um 750 mg der Titelverbindung als einen orangen festen Schaum zu ergeben.

¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,48 (2H, d), 7,37 (2H, d), 7,33-7,29 (2H, m), 7,13 (1H, t), 6,92 (1H, d), 2,31 (3H, s).

Schritt 7: 2-Brom-3-(4-chlorphenyl)-1H-indol-4-ylmethylsulfid

[0123] Zu einer Lösung des Indols von Schritt 6 (650 mg, 2,4 mmol) in CCl₄ (15 ml) wurde NBS (465 mg, 2,6 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 50°C erhitzt und 15 Minuten gerührt. Die resultierende Suspension wurde auf einem SiO₂-Kissen filtriert, das mit 50% EtOAc in Hexan eluiert wurde, und eingeeengt. Die Titelverbindung wurde in quantitativer Ausbeute als ein bräunlicher fester Schaum erhalten, der als solcher verwendet wurde.

Schritt 8: Ethyl-4-[2-brom-3-(4-chlorphenyl)-4-methylsulfanyl]-1H-indol-1-yl]butanoat

[0124] Zu einer Lösung des Indols von Schritt 7 (525 mg, 1,5 mmol) in DMF (5 ml) wurde NaH (72 mg, 1,8 mmol, 60%ig in Öl) bei 0°C zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 15 Minuten bei 0°C gerührt und mit Tetra-n-butylammoniumiodid (180 mg) versetzt, gefolgt von der Zugabe von Ethyl-4-brombutyrat (406 mg, 2,1 mmol). Die resultierende Mischung wurde 1 Stunde und 30 Minuten bei RT gerührt, mit gesättigtem wässrigem

NH₄Cl gequench und mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 10% EtOAc in Hexanen als Elutionsmittel gereinigt, um 330 mg der Titelverbindung als ein hellgelbes Öl zu ergeben.

¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,45-7,38 (5H, m), 7,23 (1H, t), 6,92 (1H, d), 4,41 (2H, t), 4,12 (2H, q), 2,42 (2H, t), 2,29 (3H, s), 2,14-2,04 (2H, m), 1,18 (3H, t).

Schritt 9: 4-[2-Brom-3-(4-chlorphenyl)-4-(methylsulfanyl)-1H-indol-1-yl]butanal

[0125] Zu einer Lösung des Esters von Schritt 8 (330 mg, 0,7 mmol) in Et₂O (5 ml) bei -78°C wurde DIBAL (2 ml, 1M Lösung in Hexanen) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten bei -78°C gerührt und anschließend mit 0,5 ml Aceton gequench. 1N HCl wurde zugegeben, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Schicht mit Et₂O extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 40% EtOAc in Hexanen als Elutionsmittel gereinigt, um 270 mg der Titelverbindung als einen hellgelben Feststoff zu ergeben.

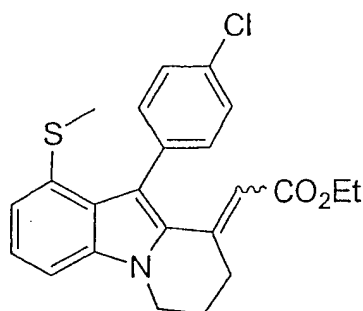
¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 9,75 (1H, s), 7,44-7,38 (5H, m), 7,21 (1H, t), 6,90 (1H, d), 4,37 (2H, t), 2,62 (2H, t), 2,29 (3H, s), 2,11-2,02 (2H, m).

Schritt 10: Ethyl-(2-E,Z)-6-[2-brom-3-(4-chlorphenyl)-4-(methylsulfanyl)-1H-indol-1-yl]-2-hexenoat

[0126] Zu einer Lösung des Aldehyds von Schritt 9 (265 mg, 0,6 mmol) in THF (10 ml) bei RT wurde (Ethoxycarbonylmethylen)triphenylphosphoran (500 mg, 1,4 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten bei RT gerührt, durch ein SiO₂ Kissen filtriert, wobei mit 30% EtOAc in Hexanen eluiert wurde, und eingengt, um 300 mg der Titelverbindung als ein hellgelbes Öl zu ergeben.

¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,44-7,37 (5H, m), 7,17 (1H, t), 6,95-6,87 (2H, m), 5,84 (1H, d), 4,38 (2H, t), 4,12 (2H, q), 2,36 (2H, q), 2,29 (3H, s), 2,06-1,96 (2H, m), 1,21 (3H, t). MS (+APCI) m/z 413,1, 415,1 (M-Br)⁺.

Schritt 11: Ethyl-(2-E,Z)-(10-(4-chlorphenyl)-1-(methylsulfonyl)-7,8-dihydropyrido[1,2-a]indol-9(6H)-ylden)ethanoat



[0127] Zu einer Lösung des Indols von Schritt 10 (270 mg, 0,6 mmol) in DMF (8 ml) bei RT wurde Tetra-n-butylammoniumiodid (164 mg, 0,6 mmol), Palladium(II)acetat (65 mg) und 200 µl Triethylamin zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 75°C erwärmt und 2 Stunden gerührt, abgekühlt, mit einem SiO₂-Kissen filtriert, wobei mit 50% EtOAc in Hexanen eluiert wurde, und das Filtrat eingengt, um 300 mg der erwünschten Verbindung zu ergeben, die als solche verwendet wurde.

Schritt 12: (+/-)-Ethyl-[10-(4-chlorphenyl)-1-(methylsulfanyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-9-yl]acetat

[0128] Zu einer Lösung des Indols von Schritt 11 (300 mg) in EtOAc (15 ml) wurde 5% Palladium auf Kohle (100 mg) zugegeben. Die Mischung wurde unter einer H₂-Atmosphäre (50 psi) 12 Stunden geschüttelt, durch ein Kieselgelkissen filtriert, wobei mit EtOAc eluiert wurde, und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 30% EtOAc in Hexanen als Elutionsmittel gereinigt, um 170 mg der Titelverbindung als einen hellgelben Sirup zu ergeben, der als solcher verwendet wurde.

Schritt 13: (+/-)-Ethyl-[10-(4-chlorphenyl)-1-(methylsulfinyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-9-yl]acetat

[0129] Zu einer Lösung des Sulfids von Schritt 12 (110 mg, 0,1 mmol) in 8 ml CH₂Cl₂/MeOH (10:1) bei 0°C wurde MMPP (79 mg, 0,1 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde bei 0°C gerührt und dann mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung gequench und mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht

wurde über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 70% EtOAc in Hexanen als Elutionsmittel gereinigt, um 40 mg des weniger polaren Diastereomers und 38 mg des polareren Diastereomers als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Weniger polares Diastereomer: $^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6) δ 7,70 (1H, dd), 7,58 (1H, dd), 7,56-7,36 (5H, m), 4,37-4,32 (1H, m), 4,15-4,05 (1H, m), 3,95 (2H, q), 3,86-3,78 (1H, m), 2,40 (1H, dd), 2,25-2,03 (4H, m), 2,08 (3H, s), 1,95-1,86 (1H, m), 1,10 (3H, t).

Polareres Diastereomer: $^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6) δ 7,75 (1H, dd), 7,56 (1H, dd), 7,52-7,34 (5H, m), 4,39-4,34 (1H, m), 4,07-3,98 (3H, m), 3,51-3,46 (1H, m), 2,67-2,53 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,31-2,22 (1H, m), 2,11-1,88 (3H, m), 1,12 (3H, t).

Schritt 14: (+/-)-[10-(4-Chlorphenyl)-1-(methylsulfinyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-9-yl]essigsäure

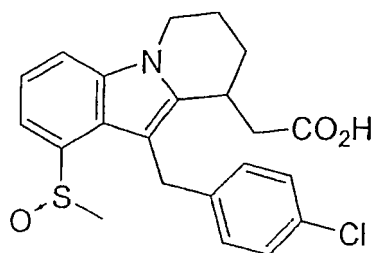
[0130] Zu einer Lösung des Esters von Schritt 13 in einer THF/MeOH-(3:1)-Mischung bei RT wurde 1N LiOH (wässrige Lösung) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden bei RT gerührt und mit AcOH (0,5 ml) und Salzlösung (5 ml) versetzt. Die wässrige Schicht wurde mit EtOAc extrahiert, und die vereinten organischen Schichten wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit EtOAc/Hexan gewaschen, um die erwünschte Säure als einen weißen Feststoff zu ergeben. Jedes Isomer von Schritt 13 wurde unter diesen Bedingungen hydrolysiert.

Vom weniger polaren Diastereomer von Schritt 13: $^1\text{H-NMR}$ (Methanol- d_4) δ 7,65 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,51-7,35 (5H, m), 4,37-4,29 (1H, m), 4,09-4,02 (1H, m), 3,79-3,71 (1H, m), 2,40 (1H, dd), 2,24 (3H, s), 2,23-1,91 (5H, m). MS (-APCI) m/z 400,2 (M-H) $^+$.

Vom polareren Diastereomer von Schritt 13: $^1\text{H-NMR}$ (Methanol- d_4) δ 7,67 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,47-7,28 (5H, m), 4,37-4,31 (1H, m), 4,08-3,96 (1H, m), 3,53-3,47 (m, 1H), 2,56 (3H, s), 2,54-1,98 (6H, m). MS (-APCI) m/z 400,2 (M-H) $^-$.

BEISPIEL 6

(+/-)-[10-(4-Chlorbenzyl)-1-(methylsulfinyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-9-yl]essigsäure



Schritt 1: 4-Brom-1H-indol

[0131] 2-Brom-6-nitrotoluol (3,2 g, 15 mmol), N,N-Dimethylformamid (DMF) (5,4 g, 45 mmol) und Pyrrolidin (1,1 g, 15 mmol) wurden in 30 ml DMF vereint und auf 110°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde 2,5 Stunden bei 110°C gerührt und dann mit Wasser versetzt. Die wässrige Schicht wurde mit Et_2O extrahiert, und die vereinten organischen Schichten wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Der braune Sirup wurde in 80%igem wässrigem AcOH (80 ml) gelöst und auf 75°C erwärmt. Anschließend wurde Zn-Pulver (8,5 g, 130 mmol) portionsweise innerhalb von 1 Stunde zugegeben und die Temperatur 2 Stunden auf 85°C erhöht. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und mit Wasser versetzt. Die wässrige Schicht wurde mit Et_2O extrahiert, und die vereinten organischen Schichten wurden mit gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 20% EtOAc in Hexanen eluiert, um 2 g der Titelverbindung als ein grünliches Öl zu ergeben, das als solches verwendet wurde.

Schritt 2: 4-Brom-1-(triisopropylsilyl)-1H-indol

[0132] Zu einer Lösung des Indols von Schritt 1 (8,9 g, 45 mmol) in DMF (150 ml) bei 0°C wurde portionsweise NaH (2,2 g, 55 mmol, 60%ig in Öl) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten bei 0°C gerührt und mit Triisopropylsilylchlorid (10,5 g, 55 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten gerührt und mit 400 ml Et_2O versetzt. Die Reaktion wurde mit gesättigtem wässrigem NH_4Cl gequenchet und mit Et_2O extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 ge-

trocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie gereinigt, mit 100% Hexanen eluiert, um 16 g der Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6) δ 7,61 (1H, d), 7,47 (1H, d), 7,27 (1H, d), 7,08 (1H, t), 6,65 (1H, d), 1,85-1,75 (3H, m), 1,14 (18H, d).

Schritt 3: 4-(Methylsulfanyl)-1-(triisopropylsilyl)-1H-indol

[0133] Zu einer Lösung des Indols von Schritt 2 (2,9 g, 8 mmol) in Et_2O (50 ml) bei -78°C wurde t-BuLi (11 ml, 18 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 10 Minuten bei -78°C gerührt und mit Dimethyldisulfid (2,3 g, 25 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten gerührt und die Reaktion mit Wasser gequenchet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Schicht mit Et_2O extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 5% EtOAc in Hexanen als Elutionsmittel gereinigt, um 2,5 g der Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6) δ 7,43-7,36 (2H, m), 7,11 (1H, t), 6,97 (1H, d), 6,68 (1H, d), 2,53 (3H, s), 1,82-1,73 (3H, m), 1,14 (18H, d).

Schritt 4: 3-Brom-1-(triisopropylsilyl)-1H-indol-4-ylmethylsulfid

[0134] Zu einer Lösung des Indols von Schritt 3 (500 mg, 1,6 mmol) in THF (10 ml) bei -78°C wurde NBS (280 mg, 1,6 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten gerührt und das Lösungsmittel durch Abdampfen entfernt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 5% EtOAc in Hexanen eluiert, um 540 mg der Titelverbindung als ein hellgelbes Öl zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6) δ 7,45-7,36 (2H, m), 7,13 (1H, t), 6,96 (1H, d), 2,52 (3H, s), 1,82-1,73 (3H, m), 1,14 (18H, d).

Schritt 5: 3-(4-Chlorbenzyl)-1-(triisopropylsilyl)-1H-indol-4-ylmethylsulfid

[0135] Zu einer Lösung des Indols von Schritt 4 (2,4 g, 6 mmol) in Et_2O (50 ml) bei -78°C wurde t-BuLi (7 ml, 12 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 10 Minuten bei -78°C gerührt und mit p-Chlorbenzylbromid (3,6 g, 18 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden bei RT gerührt und mit gesättigtem wässrigem NH_4Cl gequenchet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Schicht mit Et_2O extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 5% EtOAc in Hexanen als Elutionsmittel gereinigt, um 1,9 g der Titelverbindung als ein hellgelbes Öl zu ergeben, das als solches verwendet wurde.

Schritt 6: 3-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-4-ylmethylsulfid

[0136] Zu einer Lösung des Indols von Schritt 5 (1,9 g, 4,3 mmol) in THF (20 ml) bei 0°C wurde 1M TBAF (7 ml, 6 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 Minute bei 0°C gerührt und mit Wasser versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Schicht mit Et_2O extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden über MgSO_4 getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 20% EtOAc in Hexanen als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als ein hellgelbes Öl zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6) δ 7,28-7,20 (5H, m), 7,08 (1H, t), 6,98 (1H, s), 6,87 (1H, d), 4,41 (2H, s), 2,41 (3H, s).

Schritt 7: 2-Brom-3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-4-ylmethylsulfid

[0137] Zu einer Lösung des Indols von Schritt 6 (700 mg, 2,4 mmol) in CCl_4 (15 ml) wurde NBS (475 mg, 2,7 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 50°C erwärmt und 20 Minuten gerührt. Die resultierende Suspension wurde durch ein SiO_2 Kissen filtriert, wobei mit 50% EtOAc in Hexan eluiert wurde, und eingeengt. Die Titelverbindung wurde in quantitativer Ausbeute als bräunlicher fester Schaum erhalten und als solcher verwendet.

Schritt 8: Ethyl-4-[2-brom-3-(4-chlorbenzyl)-4-(methylsulfanyl)-1H-indol-1-yl]butanoat

[0138] Zu einer Lösung des Indols von Schritt 7 (800 mg, 2,4 mmol) in DMF (15 ml) wurde NaH (136 mg, 3,4 mmol, 60%ig in Öl) bei 0°C zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 15 Minuten bei 0°C gerührt und mit Tetra-n-butylammoniumiodid (300 mg) versetzt, gefolgt von der Zugabe von Ethyl-4-brombutyrat (663 mg, 3,3 mmol). Die resultierende Mischung wurde 2 Stunden bei RT gerührt, mit gesättigtem wässrigem NH_4Cl gequenchet und mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden mit Wasser und Salzlösung

gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 20% EtOAc in Hexanen als Elutionsmittel gereinigt, um 690 mg der Titelverbindung als ein braunes Öl zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6) δ 7,37 (1H, d), 7,25-7,16 (5H, m), 6,93 (1H, d), 4,45 (1H, s), 4,38 (2H, d), 4,07 (2H, q), 2,42-2,37 (5H, m), 2,10-2,01 (2H, m), 1,18 (3H, t).

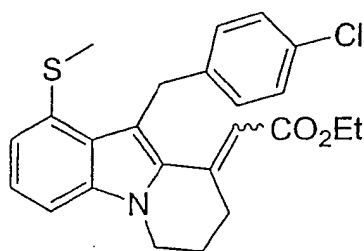
Schritt 9: 4-(2-Brom-3-(4-chlorbenzyl)-4-(methylsulfanyl)-1H-indol-1-yl)butanal

[0139] Zu einer Lösung des Esters von Schritt 8 (685 mg, 1,4 mmol) in Et_2O (15 ml) bei -78°C wurde DIBAL (2,5 ml, 1M Lösung in Hexanen) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten bei -78°C gerührt, mit 0,5 ml Aceton gequenchet und mit 1N HCl versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Schicht mit Et_2O extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt, um 575 mg der erwünschten Verbindung als einen bräunlichen Feststoff zu ergeben, der als solcher verwendet wurde.

Schritt 10: Ethyl-(2E,Z)-6-[2-brom-3-(4-chlorbenzyl)-4-(methylsulfanyl)-1H-indol-1-yl]-2-hexenoat

[0140] Zu einer Lösung des Aldehyds von Schritt 9 (575 mg, 1,3 mmol) in THF (15 ml) bei RT wurde (Ethoxycarbonylmethylen)triphenylphosphoran (920 mg, 2,6 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden bei RT gerührt, dann durch ein SiO_2 Kissen filtriert, wobei mit 30% EtOAc in Hexanen eluiert wurde, und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 20% EtOAc in Hexanen als Elutionsmittel gereinigt, um 520 mg der Titelverbindung als einen bräunlichen Sirup zu ergeben, der als solcher verwendet wurde.

Schritt 11: Ethyl-(2E,Z)-(10-(4-chlorbenzyl)-1-(methylsulfanyl)-7,8-dihydropyrido[1,2-a]indol-9(6H)-ylden)ethanoat



[0141] Zu einer Lösung des Indols von Schritt 10 (520 mg, 1 mmol) in DMF (12 ml) bei RT wurde Tetra-n-butylammoniumiodid (300 mg, 1 mmol), Palladium(II)acetat (100 mg) und 400 μl Triethylamin zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 75°C erwärmt und 2 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt, durch ein SiO_2 -Kissen filtriert, wobei mit 50% EtOAc in Hexanen eluiert wurde, und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 20% EtOAc in Hexanen als Elutionsmittel gereinigt, um 420 mg der Titelverbindung als einen hellgelben Feststoff zu ergeben.

Schritt 12: (+/-)-Ethyl-[10-(4-chlorbenzyl)-1-(methylsulfanyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-9-yl]acetat

[0142] Zu einer Lösung des Indols von Schritt 11 (420 mg) in EtOAc (20 ml) wurde 5% Palladium auf Kohle (150 mg) zugegeben. Die Mischung wurde unter einer H_2 Atmosphäre (50 psi) 4 Tage geschüttelt, durch ein Kieselgelkissen filtriert, wobei mit EtOAc eluiert wurde, und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 20% EtOAc in Hexanen als Elutionsmittel gereinigt, um 275 mg der Titelverbindung als einen hellgelben Sirup zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6) δ 7,28-7,06 (6H, m), 6,91 (1H, d), 4,43 (2H, dd), 4,33-4,28 (1H, m), 4,06 (2H, q), 3,77 (1H, td), 3,65-3,61 (1H, m), 2,59 (1H, dd), 2,35 (3H, s), 2,40-2,02 (3H, m), 1,97-1,85 (2H, m), 1,18 (3H, t).

Schritt 13: (+/-)-Ethyl-[10-(4-chlorbenzyl)-1-(methylsulfanyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-9-yl]acetat

[0143] Zu einer Lösung des Sulfids von Schritt 12 (270 mg, 0,6 mmol) in 30 ml $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1)-Mischung bei 0°C wurde MMPP (312 mg, 0,6 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten bei 0°C gerührt und dann mit gesättigtem wässrigem NaHCO_3 gequenchet und mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 70% EtOAc in Hexanen als Elutionsmittel gereinigt, um 210 mg als einen weißen Feststoff zu ergeben. (Mischung aus Diastereomeren) $^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6) δ 7,71-7,65 (1H, m), 7,57-7,52 (1H, m),

7,38-7,22 (3H, m), 7,12-7,03 (2H, m), 4,47-3,88 (6H, m), 2,75-1,97 (10H, m), 1,21-1,04 (3H, m).

Schritt 14: (+/-)-[10-(4-Chlorbenzyl)-1-(methylsulfinyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-9-yl]essigsäure

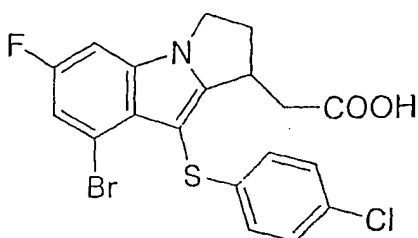
[0144] Zu einer Lösung des Esters von Schritt 13 (70 mg) in einer THF/MeOH-(3:1)-Mischung wurde 1N LiOH (wässrige Lösung) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden bei RT gerührt und mit AcOH versetzt. Die wässrige Schicht wurde mit EtOAc extrahiert, und die vereinten organischen Schichten wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde in EtOAc/McOH gewaschen, um 35 mg der erwünschten Säure als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Mischung aus Diastereomeren: $^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6) δ 7,58-7,49 (2H, m), 7,29-7,23 (3H, m), 7,08-6,97 (2H, m), 4,39-3,52 (5H, m), 2,28-1,68 (9H, m).

MS (-APCI) m/z 414,1 (M-H) $^-$.

BEISPIEL 7

(+/-)-[8-Brom-9-[(4-chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



Schritt 1: 2-Brom-1-(brommethyl)-4-fluorbenzol

[0145] Zu einer Lösung von 2-Brom-4-fluortoluol (50 g, 265 mmol) in CCl_4 (1 l) wurden NBS (52 g, 291 mmol) und 300 mg Benzoylperoxid zugegeben. Die Mischung wurde zum Rückfluss erhitzt und 30 Minuten unter einer Sonnenlampe gerührt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und durch ein SiO_2 -Kissen filtriert, wobei mit Hexanen eluiert wurde. Das Filtrat wurde eingeeengt, um 70 g der Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben, das als solches verwendet wurde.

Schritt 2: 2-Brom-4-fluorbenzaldehyd

[0146] Zu einer Lösung des Benzylbromids von Schritt 1 (59 g, 220 mmol) in Dioxan (500 ml) bei RT wurde N-Methylmorpholin-N-oxid-Monohydrat (89 g, 660 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde bei 70°C gerührt und in eine Mischung aus gesättigtem wässrigem NH_4Cl und EtOAc gegossen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Schicht mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt, um 44 g der Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben, der als solcher verwendet wurde.

Schritt 3: Methyl-(2E,Z)-2-azido-3-(2-brom-4-fluorphenyl)-2-propenoat

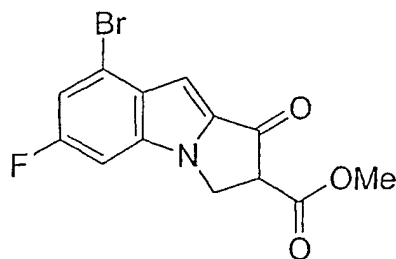
[0147] Zu einer Mischung aus NaOMe (36 ml, 25%ige Lösung in McOH) und McOH (60 ml) bei -10°C wurde langsam (innerhalb von 10 Minuten) eine Mischung aus dem Aldehyd von Schritt 2 (8 g, 39 mmol) und Methylazidoacetat (18,4 g, 160 mmol) in McOH (15 ml) zugegeben. Die Mischung wurde 12 Stunden bei 0°C gerührt und dann in 120 g Eis gegossen. Der Niederschlag wurde abfiltriert und durch Hochvakuum (über Nacht) getrocknet, um 6,3 g der Titelverbindung als einen gelben Feststoff zu ergeben, der als solcher verwendet wurde.

Schritt 4: Methyl-4-brom-6-fluor-1H-indol-2-carboxylat

[0148] Zu 160 ml siedendem Xylol wurde langsam (innerhalb eines Zeitraums von 2 Stunden) eine Lösung des Azidoesters von Schritt 3 (6,3 g) in Xylol (100 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 4 Stunden refluxiert und abgekühlt. Das Xylol wurde durch Abdampfen entfernt und der gelbe Feststoff in Toluol gewaschen, um 3,9 g der Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6) δ 11,41 (1H, br. s), 7,31 (1H, dd), 7,28 (1H, dd), 7,15 (1H, s), 3,93 (3H, s).

Schritt 5: (+/-)-Methyl-8-brom-6-fluor-1-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-2-carboxylat



[0149] Zu einer Suspension des Indols von Schritt 4 (4g, 15 mmol) in einer Mischung aus 10:1 Toluol/THF (100 ml) bei RT wurde Kalium-t-butoxid (15 ml einer 1M Lösung in THF) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 Minuten gerührt und mit Methylacrylat (2,5 g, 30 mmol) versetzt. Die Mischung wurde 5 Stunden am Rückfluss gerührt und auf RT abgekühlt. Anschließend wurde 1N HCl zugegeben, um bis pH 3 anzusäuern, die Reaktionsmischung wurde mit EtOAc extrahiert, und die vereinten organischen Schichten wurden eingengt. Der Rückstand wurde in EtOAc/Hexane gewaschen, um 4 g der erwünschten Verbindung als einen hellgelben Feststoff zu ergeben.

¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,54 (1H, dd), 7,36 (1H, dd), 7,04 (1H, s), 4,91-4,83 (2H, m), 4,48-4,43 (1H, m), 3,77 (3H, s).

Schritt 6: 8-Brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-on

[0150] Zu einer Lösung des Ketoesters von Schritt 5 (4 g) in EtOH (150 ml) bei RT wurden 40 ml konzentrierte HCl zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde am Rückfluss gerührt und mit Wasser versetzt. Die wässrige Schicht wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, und die vereinten organischen Schichten wurden eingengt. Der Rückstand wurde in EtOAc/Hexanen gewaschen, um 2,9 g der Titelverbindung als einen hellgelben Feststoff zu ergeben.

¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,45 (1H, dd), 7,30 (1H, dd), 6,85 (1H, s), 4,57 (2H, t), 3,23 (2H, t).

Schritt 7: (+/-)-Methyl-(8-brom-6-fluor-1-hydroxy-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat

[0151] Zu einer Suspension des Ketons von Schritt 6 (800 mg, 3 mmol) in THF (10 ml) wurden Methylbromacetat (2,3 g, 15 mmol) und 1 g Zn-Kupfer-Paar zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei RT in eine Ultraschallapparatur gegeben, bis eine Exothermie beobachtet wurde. Der Reaktionskolben wurde in einem Eisbad abgekühlt, um die Innentemperatur unter 50°C zu halten, und die Mischung wurde 1 Stunde bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in eine 2:1-Mischung aus gesättigtem wässrigem NH₄Cl/EtOAc (100 ml) gegossen und auf Papier filtriert. Das Filtrat wurde mit EtOAc extrahiert, die vereinten organischen Schichten wurden mit Salzlösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 35% EtOAc in Hexanen als Elutionsmittel gereinigt, um 780 mg der Titelverbindung als ein hellgelbes Öl zu ergeben.

¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,21 (1H, dd), 7,11 (1H, dd), 6,35 (1H, s), 4,71 (1H, s), 4,29-4,20 (2H, m), 3,70 (3H, s), 3,14 (1H, d), 3,05 (1H, d), 3,02-2,90 (1H, m), 2,81-2,74 (1H, m).

Schritt 8: (+/-)-Methyl-(8-brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat

[0152] Zu trockenem CH₃CN (2,3 g, 56 mmol) bei RT wurden NaI (8,4 g, 56 mmol) und Trimethylsilylchlorid (6,1 g, 56 mmol) zugegeben. Anschließend wurde langsam eine Lösung des Alkohols von Schritt 7 (1,9 g, 5,6 mmol) in Et₂O (60 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 5 Minuten bei RT gerührt und in eine 1:1-Mischung aus gesättigtem wässrigem NaHCO₃/10%igem wässrigem Na₂S₂O₃ (100 ml) bei 0°C gegossen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Schicht mit Et₂O extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Die erwünschte Verbindung wurde als ein brauner Feststoff erhalten (1,3 g).

¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,12 (1H, d), 7,04 (1H, dd), 6,15 (1H, s), 4,26-4,18 (1H, m), 4,12-4,06 (1H, m), 3,72-3,67 (1H, m), 3,69 (3H, s), 2,93-2,82 (2H, m), 2,71 (1H, dd), 2,37-2,31 (1H, m).

Schritt 9: (+/-)-Methyl-[8-brom-9-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

[0153] Zu einer Lösung von Bis(4-chlorphenyl)disulfid (1,38 g, 4,8 mmol) in 1,2-Dichlorethan (25 ml) bei 0°C wurde Sulfurylchlorid (536 mg, 4 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde 1 Stunde bei RT gerührt und zu einer Lösung des Esters von Schritt 8 (1,3 g, 4 mmol) in DMF (25 ml) bei RT zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 10 Minuten gerührt und mit gesättigtem wässrigem NaHCO₃ versetzt. Die wässrige Schicht wurde mit EtOAc extrahiert und die vereinten organischen Schichten mit Salzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 20% EtOAc in Hexanen als Elutionsmittel gereinigt, um 1,2 g der Titelverbindung als einen hellgelben Schaum zu ergeben.

¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,30 (1H, dd), 7,24 (2H, d), 7,13 (1H, dd), 7,03 (2H, d), 4,41-4,34 (1H, m), 4,27-4,20 (1H, m), 3,89-3,82 (1H, m), 3,60 (3H, s), 3,18-3,12 (1H, m), 3,05-2,95 (1H, m), 2,78-2,70 (1H, m), 2,51-2,43 (1H, m).

Schritt 10: (+/-)-[8-Brom-9-[(4-chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0154] Zu einer Lösung des Esters von Schritt 9 (80 mg) in einer 3:1-Mischung aus THF/MeOH (3 ml) bei RT wurde 1N LiOH (1 ml, wässrige Lösung) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden bei RT gerührt und mit AcOH (0,5 ml) und Salzlösung (5 ml) versetzt. Die wässrige Schicht wurde mit EtOAc extrahiert, und die vereinten organischen Schichten wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 40% EtOAc/Hexan, das 1% AcOH enthielt, eluiert, um 70 mg der Titelverbindung als einen hellgelben Feststoff zu ergeben.

¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,30 (1H, dd), 7,24 (2H, d), 7,13 (1H, dd), 7,05 (2H, d), 4,43-4,35 (1H, m), 4,28-4,21 (1H, m), 3,87-3,81 (1H, m), 3,20 (1H, dd), 3,07-2,98 (1H, m), 2,71 (1H, dd), 2,54-2,45 (1H, m).

MS (-APCI) m/z 453,9 (M-H)⁻.

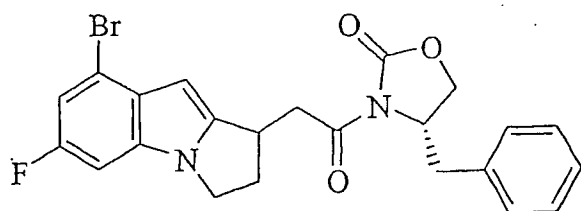
BEISPIEL 7A

(+)-[8-Brom-9-[(4-chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure Schritt 1:
(+/-)-(8-Brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)essigsäure

[0155] Zu einer Lösung von (+/-)-Methyl-(8-brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat (11 g) in einer THF/MeOH (3:1)-Mischung bei RT wurde 1N LiOH (50 ml, wässrige Lösung) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 12 Stunden bei RT gerührt und mit AcOH (5 ml) und Salzlösung (100 ml) versetzt. Die wässrige Schicht wurde mit EtOAc extrahiert, und die vereinten organischen Schichten wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.

¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,15 (1H, dd), 7,07 (1H, dd), 6,21 (1H, s), 4,28-4,22 (1H, m), 4,14-4,08 (1H, m), 3,79-3,71 (1H, m), 2,98-2,78 (2H, m), 2,73 (1H, dd), 2,42-2,37 (1H, m).

Schritt 2: (4S)-4-Benzyl-3-[(8-brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetyl]-1,3-oxazolidin-2-on



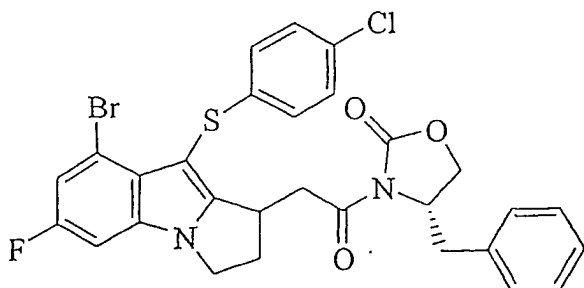
[0156] Zu einer Lösung von (S)-(-)-4-Benzyl-2-oxazolidinon (7,8 g, 43,8 mmol) in THF (300 ml) bei -78°C wurde langsam 1,6M n-Butyllithium (27,3 ml, 43,8 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde 30 Minuten bei -78°C gerührt und mit einer Mischung aus der Verbindung von Schritt 1 (10,5 g, 33,7 mmol) und 1,1'-Carbonyldiimidazol (6 g, 37 mmol) in THF (100 ml) versetzt. Die Mischung wurde 30 Minuten bei -78°C gerührt und anschließend 2 Stunden auf -30°C erwärmt und gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigtem NH₄Cl gequench, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Schicht mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 10% EtOAc in Toluol als Elutionsmittel gereinigt, was die Trennung der zwei Diastereomeren ermöglichte. Beide Isomere wurden als ein gelber Feststoff mit einem diastereomeren Überschuss von >95% erhalten.

Isomer A (weniger polares Isomer): ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7,36-7,11 (7H, m), 6,12 (1H, s), 4,77-4,72 (1H, m),

4,37 (1H, t), 4,22 (2H, m), 4,08-4,02 (1H, m), 3,77-3,71 (1H, m), 3,33-3,18 (2H, m), 3,08-2,93 (2H, m), 2,89-2,80 (1H, m), 2,35-2,25 (1H, m).

Isomer B (polareres Isomer): $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 7,35-7,12 (7H, m), 6,15 (1H, s), 4,78-4,68 (1H, m), 4,35 (1H, t), 4,22-4,12 (2H, m), 4,10-4,02 (1H, m), 3,78-3,72 (1H, m), 3,42-3,28 (1H, m), 3,15 (1H, dd), 3,09-2,98 (2H, m), 2,87-2,80 (1H, m), 2,30-2,21 (1H, m). $[\alpha]_D = +101^\circ$, $c = 0,1$ in Aceton.

Schritt 3: (4S)-4-Benzyl-3-[8-brom-9-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1Hpyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetyl-1,3-oxazolidin-2-on



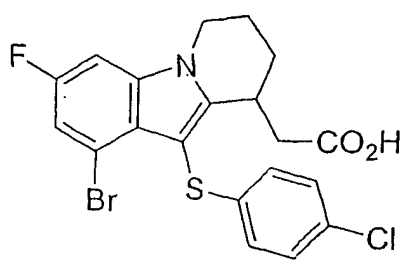
[0157] Ausgehend von Isomer B (das polarere Isomer), das in Schritt 2 erhalten wurde, (5,0 g, 10,6 mmol) wurde die Titelverbindung wie in Schritt 9 von Beispiel 7 als gelber Feststoff synthetisiert und als solcher verwendet.

Schritt 4: (+)-[8-Brom-9-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0158] Zu einer Lösung des Produkts von Schritt 3 (6,1 g) in THF (120 ml) bei 0°C wurde eine Lösung von LiOH (600 mg in 30 ml H_2O) und 30%igem H_2O_2 (6 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde bei 0°C gerührt und die Reaktion mit 1M Na_2SO_3 gequencht. Die Mischung wurde mit 1M NaHSO_4 auf pH 4 angesäuert. Die wässrige Schicht wurde mit EtOAc extrahiert und die vereinten organischen Schichten über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit EtOAc/Hexanen/AcOH (30:70:1) eluiert, um die Titelverbindung als einen gelben Feststoff zu ergeben. $[\alpha]_D +87^\circ$, $c = 0,1$ in MeOH.

BEISPIEL 8

(+/-)-[1-Brom-10-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-3-fluor-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-9-yl]essigsäure



Schritt 1: Methyl-4-brom-3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-6-fluor-1H-indol-2-carboxylat

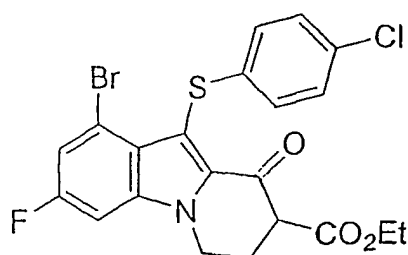
[0159] Zu einer Lösung von Bis(4-chlorphenyl)disulfid (4 g, 14 mmol) in DCE bei 0°C (30 ml) wurde langsam Sulfurylchlorid (1,8 g, 14 mmol) zugegeben. Nach 1 Stunde Rühren wurde die Mischung zu einer Lösung von Methyl-4-brom-6-fluorindol-2-carboxylat (2,5 g, 9 mmol) in DMF (30 ml) bei RT zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden gerührt und mit gesättigtem wässrigem NaHCO_3 versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Schicht mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde in EtOAc gewaschen, um 1,5 g der erwünschten Verbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6) δ 7,38 (1H, dd), 7,31-7,21 (3H, m), 7,07 (2H, d), 3,88 (3H, s).

Schritt 2: Methyl-4-brom-3-[(4-chlorphenyl)sulfanyl]-1-(4-ethoxy-4-oxobutyl)-6-fluor-1H-indol-2-carboxylat

[0160] Zu einer Lösung des Indols von Schritt 1 (500 mg, 1,2 mmol) in DMF (10 ml) bei 0°C wurde NaH (63 mg, 1,6 mmol, 60%ig in Öl) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 15 Minuten bei 0°C gerührt und mit Tetra-n-butylammoniumiodid (300 mg) versetzt, gefolgt von der Zugabe von Ethyl-4-brombutyrat (360 mg, 1,8 mmol). Die resultierende Mischung wurde 3 Stunden bei RT gerührt, mit gesättigtem wässrigem NH₄Cl gequench und mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 30%igem EtOAc in Hexanen als Elutionsmittel chromatographiert, um 500 mg der Titelverbindung als einen Feststoff zu ergeben. ¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,64 (1H, dd), 7,28 (1H, dd), 7,23 (2H, d), 7,07 (2H, d), 4,55 (2H, t), 4,08 (2H, q), 3,91 (3H, s), 2,42 (2H, t), 2,18-2,09 (2H, m), 1,10 (3H, t).

Schritt 3: (+/-)-Ethyl-1-brom-10-[(4-chlorphenyl)sulfanyl]-3-fluor-9-oxo-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-8-carboxylat



[0161] Zu einer Lösung des Indols von Schritt 2 (460 mg, 0,9 mmol) in THF (100 ml) bei 0°C wurde Kalium-t-butoxid (1,2 ml einer 1M Lösung in THF) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden bei 0°C gerührt und mit 1N HCl versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Schicht mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt, um 400 mg eines hellgelben Feststoffs zu ergeben, der als solcher verwendet wurde.

Schritt 4: 1-Brom-10-[(4-chlorphenyl)sulfanyl]-3-fluor-7,8-dihydropyrido[1,2-a]indol-9(6H)-on

[0162] Zu einer Lösung des Ketoesters von Schritt 3 (400 mg) in EtOH (10 ml) bei RT wurden 3 ml konzentrierte HCl zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 4 Stunden am Rückfluss gerührt, abgekühlt und in gesättigtes wässriges NaHCO₃ gegossen. Die wässrige Schicht wurde mit EtOAc extrahiert, und die vereinten organischen Schichten wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde in EtOAc gewaschen, um 220 mg der Titelverbindung als einen hellgelben Feststoff zu ergeben.

¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,51 (1H, dd), 7,30 (1H, dd), 7,18 (2H, d), 7,05 (2H, d), 4,46 (2H, t), 2,75 (2H, t), 2,53-2,43 (2H, m).

MS (+APCI) m/z 425,9 (M+H)⁺.

Schritt 5: (+/-)-Methyl-[1-brom-10-[(4-chlorphenyl)sulfanyl]-3-fluor-9-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-9-yl]acetat

[0163] Zu einer siedenden Suspension von 300 mg Zn-Kupfer-Paar in 4 ml THF wurde tropfenweise Methylbromacetat (720 mg, 4,7 mmol) zugegeben. Die Suspension wurde 30 Minuten zum Rückfluss erhitzt und mit einer Lösung aus dem Keton von Schritt 4 (200 mg, 0,5 mmol) in THF (1 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 5 Stunden am Rückfluss gerührt und mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung versetzt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden mit Salzlösung und Wasser getrocknet, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 20% EtOAc in Hexanen als Elutionsmittel gereinigt, um 106 mg der Titelverbindung als einen hellbraunen Feststoff zu ergeben.

¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,38 (1H, dd), 7,21 (2H, d), 7,15 (1H, dd), 6,97 (2H, br. d), 4,54 (1H, br. s), 4,36-4,28 (1H, m), 4,12-4,01 (1H, m), 3,79-3,71 (1H, m), 3,41 (3H, br. s), 3,18-3,07 (1H, m), 2,49-2,05 (4H, m).

Schritt 6: (+/-)-Methyl-[1-brom-10-[(4-chlorphenyl)sulfanyl]-3-fluor-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-9-yl]acetat

[0164] Zu einer Lösung des Alkohols von Schritt 5 (70 mg, 0,1 mmol) in CH₂Cl₂ (2 ml) bei RT wurden 0,25 ml Trifluoressigsäure und 0,1 ml Triethylsilan zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 4 Stunden bei RT ge-

rührt. Wasser wurde zugegeben, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Schicht mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde in EtOAc gewaschen, um 22 mg der Titelverbindung als einen hellgelben Feststoff zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6) δ 7,34 (1H, dd), 7,21 (2H, d), 7,14 (1H, dd), 6,99 (d, 2H), 4,39-4,28 (1H, m), 4,05-3,97 (1H, m), 3,89-3,78 (1H, m), 3,62 (3H, s), 2,85-2,71 (2H, m), 2,33-2,18 (m, 1H), 2,15-1,95 (2H, m).

Schritt 7: (+/-)-[1-Brom-10-[(4-chlorphenyl)sulfanyl]-3-fluor-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-9-yl]essigsäure

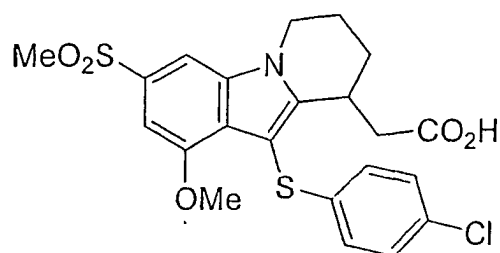
[0165] Zu einer Lösung des Esters von Schritt 6 (45 mg) in einer THF/MeOH(3:1)-Mischung bei RT wurden 1N LiOH (wässrige Lösung) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden bei RT gerührt und mit AcOH versetzt. Die wässrige Schicht wurde mit EtOAc extrahiert, und die vereinten organischen Schichten wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde in EtOAc gewaschen, um 20 mg der Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6) δ 8,56 (1H, br. s), 7,24 (1H, dd), 7,15 (2H, d), 7,10 (1H, dd), 6,91 (2H, d), 4,32-4,26 (1H, m), 3,90-3,82 (2H, m), 2,69-2,64 (1H, m), 2,48-2,39 (1H, m), 2,37-2,24 (1H, m), 2,17-2,01 (2H, m), 1,95-1,86 (1H, m).

MS (-APCI) m/z 468,1 (M-H) $^-$.

BEISPIEL 9

(+/-)-[10-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-1-methoxy-3-(methylsulfonyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-9-yl]essigsäure



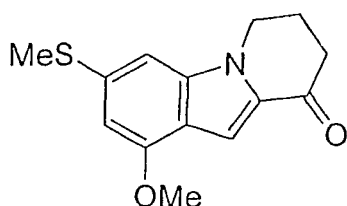
Schritt 1: 2-Methoxy-4-(methylsulfonyl)benzaldehyd

[0166] Zu einer kräftig gerührten Lösung von 11,4 g Methyl-2-methoxy-4-(methylsulfonyl)benzoat in 200 ml THF, gekühlt auf -78°C , wurde tropfenweise eine Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid (72 ml, 1,5M in Toluol) zugegeben. Nach 1,25stündigem Rühren bei -78°C wurde die Reaktion mit 5 ml Aceton gequencht, gefolgt von 150 ml 1N HCl. Die Mischung wurde mit 2×150 ml Ether extrahiert, und die Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet, durch ein Kieselgelkissen filtriert und eingengt.

[0167] Zu einer Lösung von 13,7 g Oxalylchlorid in 250 ml CH_2Cl_2 , gekühlt auf -78°C , wurden langsam 16,9 g DMSO zugegeben. Nach 5minütigem Rühren wurde eine Lösung des oben erhaltenen rohen Alkohols in 50 ml CH_2Cl_2 zugegeben und die Mischung 30 Minuten bei -60°C gerührt und anschließend mit 54 g Et_3N behandelt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt, 10 Minuten gerührt und mit 100 ml 1N HCl gequencht. Das Produkt wurde mit 200 ml CH_2Cl_2 extrahiert und der Extrakt über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Flashchromatographie mit 1:1 Hexan/EtOAc als Elutionsmittel gereinigt, um 9 g der Titelverbindung als einen gelben Feststoff zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6) δ 10,30 (1H, s), 7,64 (1H, d), 7,00 (1H, s), 6,90 (1H, d), 3,99 (3H, s), 2,58 (3H, s).

Schritt 2: 1-Methoxy-3-(methylsulfonyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-9-on



[0168] Ausgehend von 2-Methoxy-4-(methylsulfonyl)benzaldehyd wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in den Schritten 3-4 von Beispiel 7 und den Schritten 2-4 von Beispiel 8 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6) δ 7,12 (1H, s), 6,95 (1H, s), 6,50 (1H, s), 4,28 (2H, t), 3,95 (3H, s), 2,65 (2H, t), 2,57 (3H, s), 2,48 (2H, m).

Schritt 3: 1-Methoxy-3-(methylsulfonyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-9-on

[0169] Eine Lösung von 0,2 g des in Schritt 2 erhaltenen Produkts, 1 ml H_2O_2 und 0,05 g Na_2WO_4 (Dihydrat) in 5 ml EtOH wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur und 30 Minuten bei 50°C gerührt. Die Lösung wurde abgekühlt und eingengt. Der Rückstand wurde zwischen 15 ml Salzlösung und 60 ml EtOAc aufgetrennt. Die EtOAc-Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wurde mit 1:1 Hexan/EtOAc gewaschen, um 0,18 g der Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6) δ 7,75 (1H, s), 7,22 (1H, s), 7,05 (1H, s), 4,47 (2H, t), 4,06 (3H, s), 3,15 (3H, s), 2,76 (2H, t), 2,48 (2H, m).

Schritt 4: E/Z-Ethyl-2-[1-methoxy-3-(methylsulfonyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-9-yliden]acetat

[0170] Zu einer Lösung von 0,5 ml Triethylphosphonoacetat in 3,5 ml DMF wurden 0,1 g NaH (60%ig in Mineralöl) zugegeben. Nach 10minütigem Rühren wurden 0,1 g des in Schritt 3 erhaltenen Produkts zugegeben und die Mischung 30 Minuten bei Raumtemperatur und 1 Stunde bei 45°C gerührt. Die Mischung wurde in 20 ml gesättigtes wässriges NH_4Cl gegossen und mit 2×20 ml EtOAc extrahiert. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Flashchromatographie mit 3:2 Hexan/EtOAc als Elutionsmittel gereinigt, um 0,14 g der Titelverbindung als ein gelbes Öl zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6) δ 7,58 (1H, s), 7,00 (1H, s), 6,58 (1H, s), 6,10 (1H, br. t), 4,27 (2H, t), 4,10 (2H, q), 2,68-2,80 (4H, m).

Schritt 5: Ethyl-2-[1-methoxy-3-(methylsulfonyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-9-yl]acetat

[0171] Ausgehend von dem in Schritt 4 erhaltenen Produkt wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 7 von Beispiel 1 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

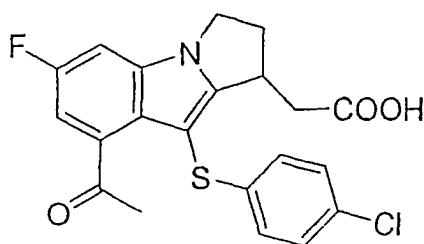
$^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6) δ 7,57 (1H, s), 7,02 (1H, s), 6,42 (1H, s), 4,32 (1H, m), 4,16 (2H, q), 4,02 (1H, m), 4,00 (3H, s), 3,45 (1H, m), 3,08 (3H, s), 2,95 (1H, dd), 2,61 (1H, dd), 2,25 (1H, m), 2,13 (1H, m), 2,05 (1H, m), 1,63 (1H, m).

Schritt 6: (+/-)-[10-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1-methoxy-3-(methylsulfonyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-9-yl]essigsäure

[0172] Ausgehend von dem in Schritt 5 erhaltenen Produkt wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in den Schritten 9-10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert. $^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6) δ 7,69 (1H, s), 7,20 (2H, d), 7,08 (1H, s), 7,04 (2H, d), 4,45 (1H, m), 4,08 (1H, m), 3,72 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,10 (3H, s), 2,75-2,82 (2H, m), 2,27 (1H, m), 2,12 (1H, m), 2,05 (2H, m).

BEISPIEL 10

(+/-)-[8-Acetyl-9-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



Schritt 1: (+/-)-Methyl-[8-acetyl-9-[(4-chlorophenyl)sulfonyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

[0173] Eine Mischung aus Palladium(II)acetat (45 mg, 0,2 mmol) und Triphenylarsin (122 mg, 0,4 mmol) in

DMF (0,5 ml) wurde 10 Minuten mit Ultraschall behandelt und anschließend entgast. Eine Lösung von (+/-)-Methyl-[8-brom-9-[(4-chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (Beispiel 7, 235 mg, 0,5 mmol) in 2 ml DMF und 1-Ethoxyvinyltri-n-butylzinn (451 mg, 1,3 mmol) wurden zugegeben und die Mischung entgast. Die Reaktionsmischung wurde 12 Stunden bei 90°C gerührt und mit 1N HCl (4 ml) versetzt. Die Mischung wurde 2 Stunden bei 90°C gerührt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden mit 1N HCl, Salzlösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 20% EtOAc in Hexanen als Elutionsmittel gereinigt, um 100 mg (70%ig rein) der Titelverbindung als ein hellgelbes Öl zu ergeben, das als solches verwendet wurde.

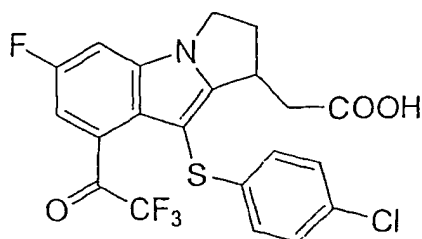
Schritt 2: (+/-)-[8-Acetyl-9-[(4-chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0174] Zu einer Lösung des Esters von Schritt 1 (100 mg) in einer THF/MeOH-(3:1)-Mischung bei RT wurde 1N LiOH (wässrige Lösung) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden bei RT gerührt und mit AcOH versetzt. Die wässrige Schicht wurde mit EtOAc extrahiert, und die vereinten organischen Schichten wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit EtOAc/Hexanen/AcOH (20:30:1) eluiert, um 55 mg der Titelverbindung als einen hellgelben Feststoff zu ergeben.

¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,35 (1H, dd), 7,21 (2H, d), 7,02-6,96 (3H, m), 4,43-4,36 (1H, m), 4,27-4,21 (1H, m), 3,86-3,78 (1H, m), 3,17 (1H, dd), 3,08-2,99 (1H, m), 2,67 (1H, dd), 2,54-2,46 (1H, m), 2,38 (3H, s). MS (-APCI) m/z 416 (M-H)⁻.

BEISPIEL 11

(+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-8-(trifluoracetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]-essigsäure



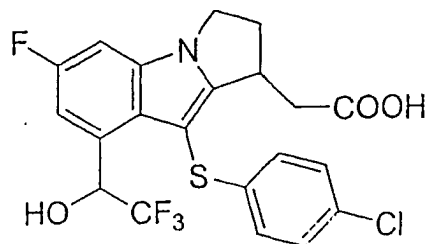
Schritt 1: (+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-8-(trifluoracetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0175] Zu einer Lösung von (+/-)-[8-Brom-9-[(4-chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure (Beispiel 7, 250 mg, 0,6 mmol) in THF (8 ml) bei -78°C wurde 3M MeMgBr (0,7 mmol) zugegeben, gefolgt von der Zugabe von sek.-BuLi (0,8 mmol, 1,3M Lösung). Die Reaktionsmischung wurde 5 Minuten bei -78°C gerührt und mit Methyltrifluoracetat (352 mg, 2,8 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf RT erwärmt, 4 Stunden gerührt und mit gesättigtem wässrigem NH₄Cl versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Schicht mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit EtOAc/Hexanen/AcOH (20:30:1) als Elutionsmittel gereinigt, um 150 mg der Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.

¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,64 (1H, dd), 7,26-7,20 (3H, m), 6,97 (2H, d), 4,50-4,43 (1H, m), 4,36-4,30 (1H, m), 3,90-3,83 (1H, m), 3,18 (1H, dd), 3,10-3,02 (1H, m), 2,73 (1H, dd), 2,58-2,50 (1H, m). MS (-APCI) m/z 470,1 (M-H)⁻.

BEISPIEL 12

(+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-8-(2,2,2-trifluor-1-hydroxyethyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

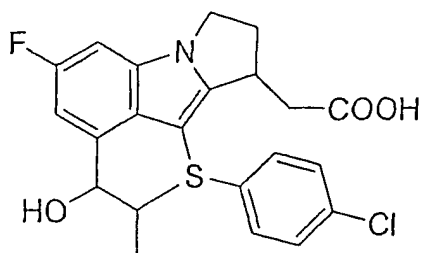


[0176] Zu einer Lösung von (+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-8-(trifluoracetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure (Beispiel 11, 78 mg) in MeOH (5 ml) bei RT wurden 50 mg NaBH₄ zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 3 Stunden bei RT gerührt und langsam mit 1N HCl versetzt. Die wässrige Schicht wurde mit EtOAc extrahiert, und die vereinten organischen Schichten wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit EtOAc/Hexanen/AcOH (20:30:1) als Elutionsmittel gereinigt, um 60 mg der Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.

(Mischung aus Diastereomeren)¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,31-7,23 (8H, m), 7,05-7,03 (4H, m), 6,59-6,54 (1H, m), 6,47-6,43 (1H, m), 5,95-5,75 (2H, br. s), 4,42-4,36 (2H, m), 4,28-4,21 (2H, m), 3,88-3,77 (2H, m), 3,29-3,24 (1H, m), 3,10-2,98 (3H, m), 2,74-2,60 (2H, m), 2,54-2,46 (2H, m).

BEISPIEL 13

(+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-8-(1-hydroxy-2-methylpropyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

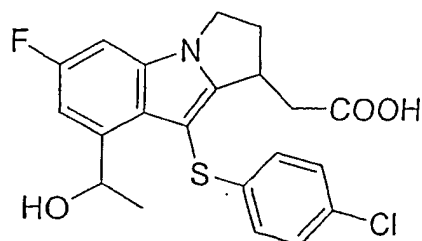


[0177] Zu einer Lösung von (+/-)-(8-Brom-9-[(4-chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure (Beispiel 7, 100 mg, 0,22 mmol) in THF (4 ml) bei -78°C wurde 3M MeMgBr (0,26 mmol) zugegeben, gefolgt von der Zugabe von 1,3M sek.-BuLi (0,31 mmol). Die Reaktionsmischung wurde 20 Minuten bei -78°C gerührt und mit einem Überschuss an Isobutyraldehyd versetzt. Die Reaktionsmischung wurde langsam innerhalb eines Zeitraums von 30 Minuten auf -20°C erwärmt und mit gesättigtem wässrigem NH₄Cl gequenchet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Schicht mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC unter Verwendung einer Zorbax-Säule mit 10% iPrOH in Hexanen, enthaltend 0,2% AcOH, als Elutionsmittel gereinigt, um 40 mg der Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.

(Mischung aus Diastereomeren)¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,24 (4H, d), 7,17-7,01 (8H, m), 5,59-5,54 (1H, m), 5,47-5,43 (1H, m), 4,37-4,30 (2H, m), 4,23-4,16 (2H, m), 4,05-3,95 (2H, m), 3,84-3,76 (2H, m), 3,25 (1H, dd), 3,10 (1H, dd), 3,05-2,97 (2H, m), 2,72-2,57 (2H, m), 2,52-2,43 (2H, m), 2,09-1,97 (2H, m), 0,97-0,90 (6H, m), 0,76 (6H, d). MS (-APCI) m/z 446,2 (M-H)⁻.

BEISPIEL 14

(+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-8-(1-hydroxyethyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



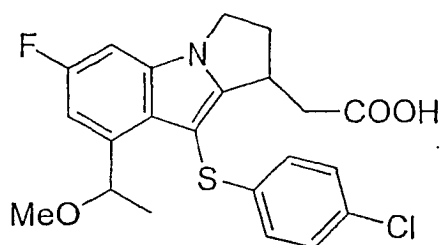
[0178] Zu einer Lösung von (+/-)-[8-Brom-9-[(4-chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure (Beispiel 7, 100 mg, 0,22 mmol) in THF (4 ml) bei -78°C wurde 3M McMgBr (0,26 mmol) zugegeben, gefolgt von der Zugabe von 1,3M sek.-BuLi (0,31 mmol). Die Reaktionsmischung wurde bei -78°C 5 Minuten gerührt und mit einem Überschuss an Acetaldehyd versetzt. Die Reaktion wurde bei -78°C 30 Minuten gerührt und mit gesättigtem wässrigem NH₄Cl gequenchet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Schicht mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit EtOAc/Hexanen/AcOH (20:30:1) als Elutionsmittel gereinigt, um 65 mg der Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.

(Mischung aus Diastereomeren) ¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,26-7,19 (6H, m), 7,08-7,01 (6H, m), 5,91 (1H, q), 5,80 (1H, q), 4,37-4,31 (2H, m), 4,22-4,15 (2H, m), 3,84-3,77 (2H, m), 3,22 (1H, dd), 3,13 (1H, dd), 3,04-2,96 (2H, m), 2,71-2,58 (2H, m), 2,52-2,42 (2H, m), 1,35 (3H, d), 1,30 (3H, d).

MS (-APCI) m/z 418,2 (M-H).

BEISPIEL 15

(+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-8-(1-methoxyethyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



Schritt 1: (+/-)-Methyl-[9-[(4-chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-8-(1-hydroxyethyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

[0179] (+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-8-(1-hydroxyethyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure (Beispiel 14, 100 mg) wurde in Et₂O durch Zugabe eines Überschusses an CH₂N₂ verestert. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel wurde der Titelester quantitativ als ein hellgelber Feststoff erhalten und als solcher verwendet.

Schritt 2: (+/-)-Methyl-[9-[(4-chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-8-(1-methoxyethyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

[0180] Zu einer Lösung des Alkohols von Schritt 1 (105 mg, 0,25 mmol) in DMF (5 ml) bei 0°C wurde NaH (11 mg, 0,3 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 20 Minuten bei 0°C gerührt und mit MeI (51 mg, 0,4 mmol) versetzt. Die Reaktion wurde 30 Minuten bei 0°C gerührt und mit gesättigtem wässrigem NH₄Cl gequenchet und mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 30% EtOAc in Hexanen eluiert, um 90 mg der Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.

(Mischung aus Diastereomeren) ¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,29-7,26 (4H, m), 7,13-7,04 (6H, m), 6,98 (2H, dd), 5,48-5,44 (1H, m), 5,30-5,26 (1H, m), 4,38-4,32 (2H, m), 4,24-4,18 (2H, m), 3,87-3,83 (2H, m), 3,63 (3H, s),

3,59 (3H, s), 3,23-2,95 (4H, m), 2,96 (3H, s), 2,90 (3H, s), 2,75-2,68 (2H, m), 2,50-2,43 (2H, m), 1,30 (3H, d), 1,21 (3H, d). MS (+APCI) m/z 416,1 (M-OMe)⁺.

Schritt 3: (+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-8-(1-methoxyethyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0181] Der Ester von Schritt 2 (80 mg) wurde hydrolysiert, wobei das gleiche Verfahren wie in Beispiel 10, Schritt 2, beschrieben verwendet wurde, um 70 mg der Titelsäure als einen weißen Schaum zu ergeben.

Mischung aus Diastereomeren: ¹H-NMR (Methanol-d₄) δ 7,22-7,19 (4H, m), 7,04-6,91 (8H, m), 5,57-5,52 (1H, m), 5,43-5,39 (1H, m), 4,27-4,23 (2H, m), 4,14-4,08 (2H, m), 3,85-3,80 (2H, m), 3,19-2,88 (4H, m), 2,97 (3H, s), 2,92 (3H, s), 2,46-2,40 (2H, m), 2,34-2,24 (2H, m), 1,30 (3H, d), 1,25 (3H, d).

MS (-APCI) m/z 432,3 (M-H)⁻.

BEISPIEL 15A

[9-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-8-(1-methoxyethyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure (als ein Diastereomerenpaar)

Schritt 1: [9-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-8-(1-hydroxyethyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0182] Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten der in Beispiel 14 beschriebenen Verfahren, ausgehend von (+)-[8-Brom-9-[(4-chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure (Beispiel 7A), hergestellt.

Schritt 2: [9-(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-8-(1-methoxyethyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

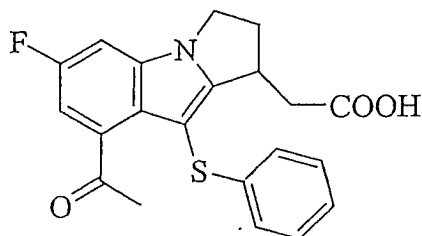
[0183] Ausgehend von dem Produkt von Schritt 1 und durch Nacharbeiten der in den Schritten 1-3 von Beispiel 15 beschriebenen Verfahren wurden zwei Diastereomere erhalten, die durch präparative HPLC an einer präparativen Chiralpak-A/D-Säule mit einer Mischung aus 5% iPrOH in Hexanen +0,2% AcOH als Elutionsmittel getrennt wurden. Sowohl Isomer A als auch Isomer B wurde als ein weißer Feststoff mit einem Diastereomerenüberschuss von > 95% erhalten.

Isomer A (weniger polares Isomer): ¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,27 (2H, d), 7,13 (1H, dd), 7,08 (2H, d), 6,97 (1H, dd), 5,29 (1H, q), 4,39-4,33 (1H, m), 4,24-4,18 (1H, m), 3,89-3,82 (1H, m), 3,14 (1H, dd), 3,05-2,95 (1H, m), 2,89 (3H, s), 2,67 (1H, dd), 2,52-2,46 (1H, m), 1,29 (3H, d), MS (-APCI) m/z 432,3 (M-H)⁻. [α]_D = +151°, c = 0,1 für das Natriumsalz in Aceton.

Isomer B (polareres Isomer): ¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,27 (2H, d), 7,13 (1H, dd), 7,08 (2H, d), 6,97 (1H, dd), 5,49-5,44 (1H, m), 4,38-4,33 (1H, m), 4,24-4,18 (1H, m), 3,87-3,81 (1H, m), 3,23 (1H, dd), 3,05-2,96 (1H, m), 2,95 (3H, s), 2,70 (1H, dd), 2,52-2,45 (1H, m), 1,22 (3H, d), MS (-APCI) m/z 432,3 (M-H)⁻. [α]_D = -5°, c = 0,1 für das Natriumsalz in Aceton.

BEISPIEL 16

(+/-)-[8-Acetyl-6-fluor-9-(phenylsulfanyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



Schritt 1: (+/-)-Methyl-(8-acetyl-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat

[0184] Eine Mischung aus Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (281 mg, 0,3 mmol) und Triphenylarsin (367 mg, 1,2 mmol) in DMF (4 ml) wurde 10 Minuten mit Ultraschall behandelt und anschließend entgast. Eine Lösung von (+/-)-Methyl-(8-brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat (Beispiel 7, Schritt 8, 200

mg, 0,6 mmol) in 3 ml DMF und 1-Ethoxyvinyltri-n-butylzinn (650 mg, 1,8 mmol) wurde zugegeben und die Mischung entgast. Die Reaktionsmischung wurde 12 Stunden bei 90°C gerührt und mit 1N HCl (4 ml) versetzt. Die Mischung wurde 12 Stunden bei 90°C gerührt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden mit 1N HCl, Salzlösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 20% EtOAc in Hexanen als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung (70%ig rein) als ein hellgelbes Öl zu ergeben, das als solches verwendet wurde.

Schritt 2: (+/-)-Methyl-[8-acetyl-6-fluor-9-(phenylsulfanyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

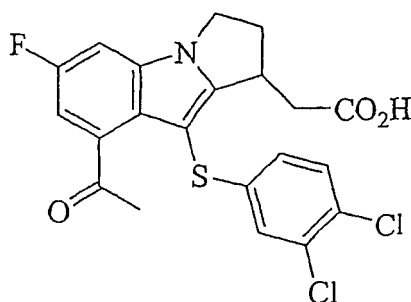
[0185] Ausgehend von Diphenyldisulfid (93 mg, 0,43 mmol) und dem Ester von Schritt 1 (50 mg, 0,17 mmol) wurde die Titelverbindung wie in Schritt 9 von Beispiel 7 beschrieben als hellgelber Schaum synthetisiert. ¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,34 (1H, dd), 7,19 (2H, t), 7,08 (1H, t), 6,98 (2H, d), 6,93 (1H, dd), 4,42-4,37 (1H, m), 4,28-4,23 (1H, m), 3,87-3,80 (1H, m), 3,61 (3H, s), 3,17 (1H, dd), 3,05-2,98 (1H, m), 2,69 (1H, dd), 2,49-2,44 (1H, m), 2,32 (3H, s).

Schritt 3: (+/-)-[8-Acetyl-6-fluor-9-(phenylsulfanyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0186] Der Ester von Schritt 2 (25 mg) wurde durch das in Beispiel 10, Schritt 2, beschriebene Verfahren hydrolysiert, um die Titelverbindung als einen hellgelben Schaum zu ergeben. ¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,34 (1H, dd), 7,19 (2H, t), 7,07 (1H, t), 7,0 (2H, d), 6,93 (1H, dd), 4,43-4,37 (1H, m), 4,28-4,22 (1H, m), 3,83-3,77 (1H, m), 3,22 (1H, dd), 3,06-2,99 (1H, m), 2,65 (1H, dd), 2,53-2,46 (1H, m), 2,32 (3H, s), MS (-APCI) m/z 382,3 (M-H)⁻.

BEISPIEL 17

(+/-)-(8-Acetyl-9-[(3,4-dichlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



Schritt 1: (+/-)-Methyl-[8-acetyl-9-[(3,4-dichlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

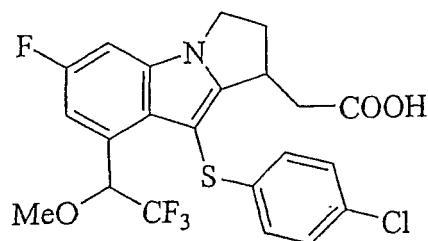
[0187] Ausgehend von Bis(3,4-dichlorphenyl)disulfid (153 mg, 0,43 mmol) und (+/-)-Methyl-(8-Acetyl-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat (Beispiel 16, Schritt 1, 50 mg, 0,17 mmol) wurde die Titelverbindung wie in Schritt 9 von Beispiel 7 beschrieben als ein hellgelber Schaum synthetisiert. ¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,37-7,34 (2H, m), 7,10 (1H, d), 7,02 (1H, dd), 6,93 (1H, dd), 4,41-4,35 (1H, m), 4,26-4,21 (1H, m), 3,86-3,80 (1H, m), 3,58 (3H, m), 3,09 (1H, dd), 3,02-2,94 (1H, m), 2,71 (1H, dd), 2,50-2,43 (1H, m), 2,39 (3H, s).

Schritt 2: (+/-)-[8-Acetyl-9-[(3,4-dichlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0188] Der Ester von Schritt 1 (28 mg) wurde durch Anwendung des in Beispiel 10, Schritt 2, beschriebenen Verfahrens hydrolysiert, um die Titelverbindung als einen hellgelben Schaum zu ergeben. ¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,37 (2H, m), 7,15 (1H, d), 7,04 (1H, dd), 6,97 (1H, dd), 4,44-4,38 (1H, m), 4,29-4,23 (1H, m), 3,86-3,81 (1H, m), 3,16 (1H, dd), 3,05-2,99 (1H, m), 2,70 (1H, dd), 2,55-2,49 (1H, m), 2,43 (3H, s), MS (-APCI) m/z 450,1 (M-H)⁻.

BEISPIEL 18

(+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-8-(2,2,2-trifluor-1-methoxyethyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



Schritt 1:

(+/-)-Methyl-[9-[(4-chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-8-(2,2,2-trifluor-1-methoxyethyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

[0189] Zu einer Lösung von (+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-8-(2,2,2-trifluor-1-hydroxyethyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure (Beispiel 12, 27 mg, 0,07 mmol) in DMF (4 ml) bei 0°C wurde NaH (24 mg, 0,6 mmol, 60%ig in Öl) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 15 Minuten bei 0°C gerührt und mit Methyljodid (52 mg, 0,36 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 15 Minuten gerührt und mit gesättigtem wässrigem NH₄Cl gequencht und mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden über Na₂SO₄ getrocknet, eingeeengt und als solche verwendet.

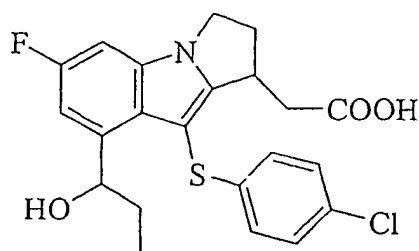
Schritt 2: (+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-8-(2,2,2-trifluor-1-methoxyethyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0190] Der Ester von Schritt 1 (30 mg) wurde durch Anwendung des in Beispiel 10, Schritt 2, beschriebenen Verfahren hydrolysiert, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.

(Mischung aus Diastereomeren) ¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,39-7,34 (2H, m), 7,31-7,27 (4H, m), 7,12-7,0 (6H, m), 6,12-6,07 (1H, m), 5,96-5,91 (1H, m), 4,45-4,38 (2H, m), 4,30-4,24 (m, 2H), 3,93-3,85 (2H, m), 3,27 (1H, dd), 3,13 (1H, dd), 3,09-3,01 (2H, m), 3,00 (3H, s), 2,93 (3H, s), 2,80-2,69 (2H, m), 2,56-2,49 (2H, m), MS (-APCI) m/z 486,3 (M-H)⁺.

BEISPIEL 19

[9-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-8-(1-hydroxypropyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



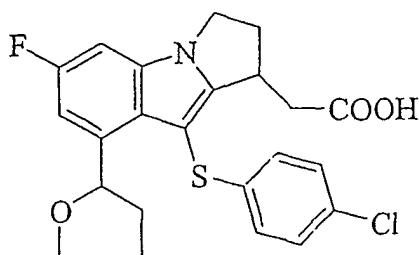
[0191] Zu einer Lösung von (+)-[8-Brom-9-[(4-chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure (Beispiel 7a, 700 mg, 1,5 mmol) in THF (15 ml) bei -78°C wurde 3M McMgBr in THF (1,9 mmol) zugegeben, gefolgt von der Zugabe von 1,6M nBuLi in Hexan (3,1 mmol). Die Reaktionsmischung wurde bei -78°C 2 Minuten gerührt und mit einem Überschuss an Propionaldehyd versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 15 Minuten bei -78°C gerührt, auf RT erwärmt und mit gesättigtem wässrigem NH₄Cl gequencht. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Schicht mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit EtOAc/Hexanen/AcOH (20:30:1) als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.

(Mischung aus zwei Diastereomeren) ¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,25-7,15 (6H, m), 7,08-7,03 (6H, m), 5,67-5,63 (1H, m), 5,56-5,52 (1H, m), 4,37-4,31 (2H, m), 4,23-4,16 (2H, m), 4,85-4,79 (2H, m), 3,22 (1H, dd), 3,12 (1H,

m), 3,05-2,95 (2H, m), 2,70-2,60 (2H, m), 2,51-2,45 (2H, m), 1,78-1,65 (2H, m), 1,53-1,47 (2H, m), 0,93-0,85 (6H, m), MS (-APCI) m/z 432,3 (M-H)⁻.

BEISPIEL 20

[9-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-8-(1-methoxypropyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



Schritt 1: Methyl-[9-[(4-chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-8-(1-methoxypropyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

[0192] Zu einer Lösung von ([9-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-8-(1-hydroxypropyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure (Beispiel 19, Mischung aus zwei Diastereomeren, 525 mg, 1,2 mmol) in DMF (20 ml) bei 0°C wurde NaH (480 mg, 12 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 15 Minuten bei 0°C gerührt und mit Methyljodid (1,02 g, 7,2 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 15 Minuten gerührt, mit gesättigtem wässrigem NH₄Cl gequench und mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit EtOAc/Hexanen (30:70) als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als ein gelbes Öl zu ergeben.

(Mischung aus zwei Diastereomeren) ¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,28-7,23 (4H, m), 7,11-7,01 (6H, m), 6,91 (2H, dd), 5,21-5,18 (1H, m), 5,03-5,0 (1H, m), 4,35-4,29 (2H, m), 4,21-4,16 (2H, m), 3,86-3,80 (2H, m), 3,61 (3H, s), 3,56 (3H, s), 3,16 (1H, dd), 3,07 (1H, dd), 3,01-2,93 (2H, m), 2,92 (3H, s), 2,85 (3H, s), 2,72-2,66 (2H, m), 2,47-2,41 (2H, m), 1,67-1,62 (1H, m), 1,55-1,46 (3H, m), 0,85 (3H, t), 0,77 (3H, t).

Schritt 2: [9-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-8-(1-methoxypropyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

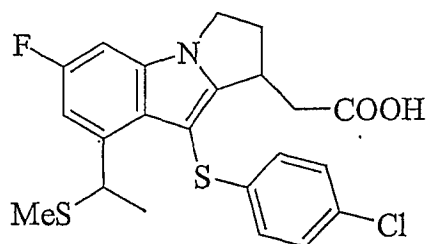
[0193] Der Ester von Schritt 1 (540 mg) wurde durch Anwendung des in Beispiel 10, Schritt 2, beschriebenen Verfahrens hydrolysiert, um die Titelverbindung (Mischung aus 2 Diastereomeren) als einen gelben Sirup zu ergeben. Die zwei Diastereomere wurden durch präparative HPLC an einer präparativen Chiralpak-A/D-Säule mit einer Mischung aus 5% iPrOH in Hexanen + 0,2% AcOH als Elutionsmittel getrennt, um Isomer A (weniger polares Isomer) und Isomer B (polareres Isomer) als einen weißen Schaum zu ergeben.

Isomer A: ¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,28 (2H, d), 7,13 (1H, dd), 7,08 (2H, d), 6,94 (1H, dd), 5,07-5,04 (1H, m), 4,38-4,33 (1H, m), 4,24-4,18 (1H, m), 3,88-3,82 (1H, m), 3,15 (1H, dd), 3,06-2,98 (1H, m), 2,88 (3H, s), 2,68 (1H, dd), 2,53-2,45 (1H, m), 1,70-1,65 (1H, m), 1,58-1,51 (1H, m), 0,88 (3H, t). [α]_D = +148°, c = 0,1 für das Natriumsalz in MeOH.

Isomer B: ¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,24 (2H, d), 7,10 (1H, dd), 7,05 (2H, d), 6,91 (1H, dd), 5,21-5,18 (1H, m), 4,35-4,30 (1H, m), 4,21-4,16 (1H, m), 3,84-3,80 (1H, m), 3,20 (1H, dd), 3,02-2,95 (1H, m), 2,92 (3H, s), 2,67 (1H, dd), 2,49-2,43 (1H, m), 1,55-1,47 (2H, m), 0,78 (3H, t). [α]_D = -5°, c = 0,1 für das Natriumsalz in MeOH.

BEISPIEL 21

[9-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-8-[1-(methylsulfanyl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

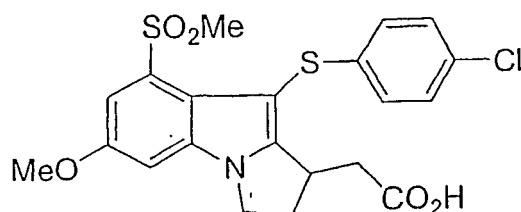


[0194] Methanthiol wurde durch eine Lösung von [9-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-8-(1-hydroxyethyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure (Beispiel 15A, Schritt 1, 48 mg, 0,1 mmol) in 5 ml Dichlormethan bei 0°C geleitet, und es wurde Zinkiodid (5 mg, 0,015 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 15 Minuten bei 0°C gerührt und mit gesättigtem wässrigem NH_4Cl gequench und mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC mit einer C18-Zorbax-Säule unter Verwendung einer Mischung aus 5% iPrOH in Hexanen + 0,2% AcOH als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen festen Schaum zu ergeben.

Mischung aus Diastereomeren: $^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6) δ 7,28-7,25 (4H, m), 7,18-7,07 (8H, m), 5,34-5,28 (1H, m), 5,24-5,22 (1H, m), 4,38-4,31 (2H, m), 4,24-4,17 (2H, m), 3,88-3,81 (2H, m), 3,21-3,15 (2H, m), 3,06-2,97 (2H, m), 2,73-2,62 (2H, m), 2,52-2,43 (2H, m), 1,75 (3H, s), 1,67 (3H, s), 1,40 (3H, d), 1,34 (3H, d), MS (-APCI) m/z 448,1 (M-H).

BEISPIEL 22

(+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-6-methoxy-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



Schritt 1: 2-Brom-4-methoxybenzaldehyd

[0195] Zu einer Lösung von 2-Brom-4-fluorbenzaldehyd (50 g, 246 mmol) in MeOH (500 ml) in einem 15°C-Wasserbad wurde eine 25%ige Lösung von NaOMe/MeOH (88 ml) zugegeben. Die Mischung wurde 1 Stunde bei RT gerührt, gefolgt von 2 Stunden am Rückfluss. Der Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingeeengt, um eine zweite Ausbeute an Feststoff zu ergeben. Beide Ausbeuten wurden in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ aufgenommen. Nach dem Waschen mit H_2O wurde die organische Phase getrocknet (MgSO_4), filtriert und eingedampft, um einen nicht ganz weißen Feststoff zu ergeben (52,2 g).

Schritt 2: Methyl-(2Z)-2-azido-3-(2-brom-4-methoxyphenyl)-2-propenoat

[0196] Eine Lösung des Aldehyds von Schritt 1 (25 g, 116 mmol) in MeOH (200 ml) und THF (20 ml) wurde hergestellt und mit Methylazidoacetat (53 g, Synth. Commun. 675 (1991)) versetzt. Die resultierende Lösung wurde innerhalb von 30 Minuten zu einer -10°C-Lösung (Innenfühler) von 25% (Gew./Gew.) NaOMe in MeOH (100 ml) zugegeben. Anschließend wurde die Mischung 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, gefolgt von Rühren über Nacht in einem Eisbad in der Kühlkammer. Die Suspension wurde anschließend in eine Mischung aus Eiswasser und NH_4Cl gegossen und das Produkt mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigtem NH_4Cl und Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingedampft. Das Rohmaterial wurde in CH_2Cl_2 gelöst und durch einen Kieselgelpfropfen filtriert. Nach dem Eindampfen wurde das Lö-

sungsmittel mit 1:5 Et₂O/Hexan gerührt, um nach der Filtration 25,3 g eines gelben Feststoffs zu ergeben.

Schritt 3: Methyl-4-brom-6-methoxy-1H-indol-2-carboxylat

[0197] Zu refluxierenden Xylenen (10 ml) wurde langsam eine Lösung aus der Azidoverbindung von Schritt 2 (1,0 g, 3,2 mmol) in Xylenen (10 ml) zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wurde das Rühren weitere 5 Minuten fortgesetzt, wonach die Mischung auf RT und schließlich 30 Minuten auf 0°C abgekühlt wurde. Das Produkt wurde durch Filtration gesammelt und mit Hexan gewaschen. Es wurde ein nicht ganz weißer Feststoff (0,8 g) erhalten.

Schritt 4: 8-Brom-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-on

[0198] Zu einer Lösung des Esters von Schritt 3 (0,5 g, 1,76 mmol) in Toluol (7 ml) und THF (1 ml) bei RT wurde 1M Kalium-*t*-butoxid (1,76 ml, 1,76 mmol) zugegeben. Nach 15 Minuten wurde Methylacrylat (0,32 ml, 3,5 mmol) zugegeben und die Mischung 1,5 Stunden refluxiert. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung gequencht und das Produkt mit EtOAc/THF extrahiert. Die organische Schicht wurde mit H₂O und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und eingedampft. Das Zwischenprodukt wurde in EtOH (10 ml) suspendiert und mit konzentrierter HCl (2 ml) versetzt. Nach 2stündigem Erhitzen zum Rückfluss wurde die Mischung abgekühlt und mit H₂O (30 ml) verdünnt. Das Produkt wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert und die organische Phase mit H₂O gewaschen, bevor sie getrocknet wurde (MgSO₄). Nach der Filtration und dem Entfernen des Lösungsmittels unter Vakuum wurde das Produkt mit 1:2 EtOAc:Hexan gerührt, um einen gelbbraunen Feststoff zu ergeben (0,4 g).

Schritt 5: Methyl-(8-brom-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat

[0199] Eine Mischung aus dem Keton von Schritt 4 (0,4 g, 1,43 mmol), Methylbromacetat (0,7 ml, 7,1 mmol) und Zn/Cu-Paar (0,46 g, 7,1 mmol) in THF (6 ml) wurde in einem Ultraschallbad 45 Minuten suspendiert. Anschließend wurden gesättigte NH₄Cl-Lösung und EtOAc zugegeben und die Suspension durch ein Celitebett filtriert. Die organische Phase wurde mit H₂O und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und eingedampft. Das Rohmaterial wurde durch Flashchromatographie (1:1 EtOAc/Hexan) gereinigt und das resultierende Zwischenprodukt in CH₃CN (10 ml) gelöst. Diese Lösung wurde anschließend zu einer gerührten Mischung aus TMSCl (0,8 ml, 6,4 mmol) und NaI (0,95 g, 6,4 mmol) in CH₃CN (4 ml) in einem RT-H₂O-Bad zugegeben. Gesättigte NaHCO₃-Lösung und Natriumsulfit wurden zugegeben und das Produkt mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde mit H₂O und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und abgedampft, um einen hellgelben Feststoff zu ergeben (0,40 g).

Schritt 6: Methyl-(8-brom-9-[(4-chlorphenyl)sulfanyl]-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat

[0200] Zu einer Lösung von Bis(4-chlorphenyl)disulfid (0,59 g, 2,07 mmol) in Dichlorethan (10 ml) bei RT wurde SO₂Cl₂ (0,12 ml, 1,55 mmol) zugegeben. Nach 25-minütigem Rühren bei RT wurden 80% dieser gelben Lösung zu einer Lösung des Indols von Schritt 5 (0,35 g, 1,03 mmol) in DMF (10 ml) zugegeben. Anschließend wurde gesättigte NaHCO₃-Lösung zugegeben und das Produkt mit 1:1 Et₂O/EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit H₂O und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie mit 1:5 EtOAc:Hexan als Elutionsmittel gereinigt (Ausbeute = 0,37 g).

Schritt 7: Methyl-[9-[(4-chlorphenyl)sulfanyl]-6-methoxy-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

[0201] Eine entgaste Suspension des Produkts von Schritt 6 (0,15 g, 0,32 mmol), NaSO₂Me (0,30 g, 1,6 mmol) und CuI (0,16 g, 1,6 mmol) in NMP (4 ml) wurde über Nacht bei 130°C gerührt. Anschließend wurde EtOAc zugegeben und die Mischung durch ein Kieselgelkissen filtriert. Das Filtrat wurde mit H₂O und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie mit 1:2 und 1:1 EtOAc:Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um einen gelbbraunen Feststoff zu ergeben (23 mg).

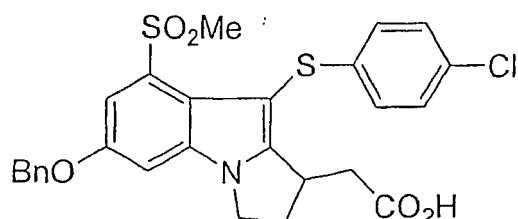
Schritt 8: [9-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-6-methoxy-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0202] Zu einer Lösung des Esters von Schritt 7 (23 mg, 0,048 mmol) in THF (3 ml) und MeOH (1 ml) bei RT wurde 1M LiOH (0,24 ml, 0,24 mmol) zugegeben. Nach 4,5stündigem Rühren bei RT wurde HOAc (10 Tropfen)

zugegeben und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde in EtOAc/H₂O aufgenommen und die organische Phase mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und filtriert. Bei der Entfernung des Lösungsmittels wurde der resultierende Feststoff mit 1:5 EtOAc:Hexan gerührt, um einen beigen Feststoff zu ergeben (20 mg). ¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 2,43-2,52 (m, 1H), 2,59-2,68 (m, 1H), 2,96-3,05 (m, 1H), 3,13-3,21 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,67-3,75 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,25-4,32 (m, 1H), 4,40-4,47 (m, 1H), 7,00-7,05 (m, 2H), 7,18-7,23 (m, 2H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,50-7,53 (m, 1H), 10,80 (br. s, 1H).

BEISPIEL 23

(+/-)-[6-(Benzyloxy)-9-[(4-chlorphenyl)sulfanyl]-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



Schritt 1: Methyl-[6-methoxy-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

[0203] Auf die gleiche Weise wie Beispiel 22, Schritt 7, wurde die Titelverbindung aus dem Bromid von Beispiel 22, Schritt 5, hergestellt.

Schritt 2: Methyl-[6-hydroxy-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

[0204] Zu einer Lösung des Methylethers von Schritt 1 (0,35 g, 1,03 mmol) in CH₂Cl₂ (5 ml) bei 0°C wurde 1M BBr₃/CH₂Cl₂ (5,2 ml, 5,2 mmol) innerhalb eines Zeitraums von 55 Minuten zugegeben. Die dunkle gummiartige Suspension wurde anschließend 2,5 Stunden auf RT gebracht. Dann wurde MeOH (≈ 5 ml) bei -78°C zugegeben, gefolgt von gesättigter NaHCO₃-Lösung. Das Kühlbad wurde entfernt und die Mischung 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde das Produkt mit CH₂Cl₂ extrahiert und die organische Phase mit H₂O gewaschen. Nach dem Trocknen (MgSO₄), der Filtration und dem Eindampfen wurde der Rückstand durch Flashchromatographie (1:2; 1:1 EtOAc:Hexan) gereinigt, um einen hellbraunen Feststoff zu ergeben (0,19 g).

Schritt 3: Methyl-[6-(benzyloxy)-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

[0205] Zu einer Lösung des Alkohols von Schritt 2 (0,19 g, 0,59 mmol) und Benzylbromid (0,10 ml, 0,88 mmol) in DMF (4 ml) bei 0°C wurde Cs₂CO₃ (0,29 g, 0,88 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde 1 Stunde bei RT gerührt und anschließend mit gesättigter NH₄Cl-Lösung und H₂O versetzt. Das Produkt wurde mit 1:1 EtOAc:Et₂O extrahiert und die organische Schicht mit H₂O und Salzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen (MgSO₄), der Filtration und dem Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt durch Flashchromatographie (1:2 EtOAc:Hexan) gereinigt, um einen gelbbraunen Schaum zu ergeben (0,23 g).

Schritt 4: Methyl-[6-(benzyloxy)-9-[(4-chlorphenyl)sulfanyl]-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

[0206] Auf die gleiche Weise wie in Beispiel 22, Schritt 6, wurde die Titelverbindung aus dem Benzylether von Schritt 3 hergestellt.

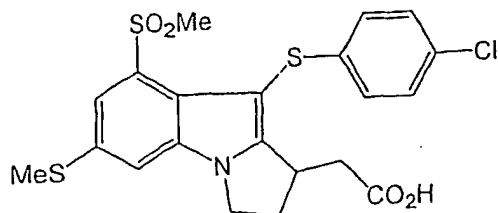
Schritt 5: [6-(Benzyloxy)-9-[(4-chlorphenyl)sulfanyl]-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0207] Auf die gleiche Weise wie in Beispiel 22, Schritt 8, wurde die Titelverbindung aus dem Ester von Schritt 4 hergestellt.

¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 2,41-2,49 (m, 1H), 2,58-2,66 (m, 1H), 2,92-3,00 (m, 1H), 3,10-3,17 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,65-3,71 (m, 1H), 4,21-4,28 (m, 1H), 4,36-4,43 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 6,97-7,02 (m, 2H), 7,14-7,20 (m, 2H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,37-7,45 (m, 2H), 7,47-7,50 (m, 2H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,55-7,60 (m, 1H).

BEISPIEL 24

(+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)thio]-8-(methylsulfonyl)-6-methylthio]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



Schritt 1: 2-Brom-4-(methylthio)benzaldehyd

[0208] Zu 2-Brom-4-fluorbenzaldehyd (150 mg, 0,74 mmol) in Methanol (2 ml) wurde Natriumthiomethoxid (80 mg, 1,1 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde auf 50°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung mit gesättigtem wässrigem NH_4Cl gequench und mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden über Na_2SO_4 getrocknet, eingeeengt und als solche verwendet.

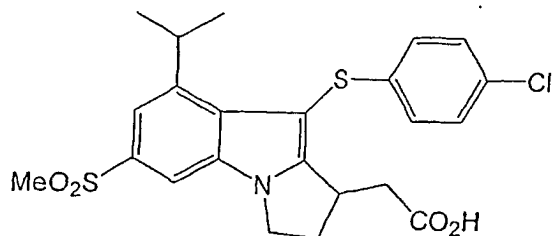
Schritt 2: (+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)thiol-8-(methylsulfonyl)-6-methylthio]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0209] Die Verfahren von Beispiel 22, Schritte 2-8, wurden nachgearbeitet, wobei die Verbindung von Schritt 1 anstelle von 2-Brom-4-methoxybenzaldehyd verwendet wurde, um die Titelverbindung zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6) δ 2,48 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,68 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,29 (m, 3H), 3,70 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,50 (m, 2H).

BEISPIEL 25

(+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)thiol-8-isopropyl-6-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



Schritt 1: Methyl-[8-brom-6-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

[0210] Zu Methyl-[8-brom-6-(methylthio)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo(1,2-a)indol-1-yl]acetat (hergestellt gemäß dem Verfahren von Beispiel 22, Schritt 5, 500 mg, 1,48 mmol) in McOH (25 ml) wurde Na_2WO_4 (260 mg, 0,79 mmol) zugegeben, langsam gefolgt von 30%igem H_2O_2 (1,6 ml). Nach 5 Minuten wurde die Reaktion durch Zugabe von H_2O gequench und mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde mit Hexan und EtOAc gerührt, um nach der Filtration die Titelverbindung (300 mg) zu ergeben.

Schritt 2: Methyl-[8-isopropenyl-6-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

[0211] Alpha-Brompropen (514 μl , 5,2 mmol) wurde portionsweise, um eine 55°C-Exotherme beizubehalten, zu Mg (126 mg, 5,2 mmol) (in THF, 4 ml) und einer Spur Iod zugegeben. Die Mischung wurde 30 Minuten erwärmt und gerührt. Getrocknetes ZnBr_2 (1,16 g, 5,2 mmol) in THF (4 ml) wurde zugegeben und die Mischung 1 Stunde auf 55°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit $\text{Pd}(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (19 mg) versetzt, nach weiteren 5 Minuten gefolgt von CuI (7 mg). Anschließend wurde das Produkt von Schritt 1 (200 mg, 0,52 mmol) in 3 ml THF zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 15 Minuten auf 75°C erwärmt. Die Reaktion wurde mit gesättigtem wässrigem NH_4Cl gequench und mit EtOAc extrahiert.

Die vereinten organischen Schichten wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie gereinigt, um die Titelverbindung (130 mg) zu ergeben.

Schritt 3: Methyl-[8-isopropyl-6-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

[0212] Zu dem Produkt von Schritt 2 (130 mg, 0,39 mmol) in EtOH (3 ml) wurde Pd/C 10% (40 mg) zugegeben. Die Mischung wurde mit einer Parr-Hydrierapparatur bei 50 psi 45 Minuten hydriert, durch ein Celitekissen filtriert und das Filtrat zur Trockene eingedampft und als solches im nächsten Schritt verwendet.

Schritt 4: Methyl-[9-[(4-chlorphenyl)thio]-8-isopropyl-6-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

[0213] Zu 4,4'-Dichlordiphenyldisulfid (120 mg, 0,42 mmol) in 1,2-Dichlorethan (4 ml) wurde SO_2Cl_2 (25 μl , 0,31 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 25 Minuten bei RT gerührt. Anschließend wurde diese gelbe Lösung zu dem Produkt von Schritt 3 (140 mg, 0,42 mmol) in DMF (4 ml) bei RT zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde gerührt und mit gesättigtem NaHCO_3 gequench und mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie gereinigt, um die Titelverbindung (140 mg) zu ergeben.

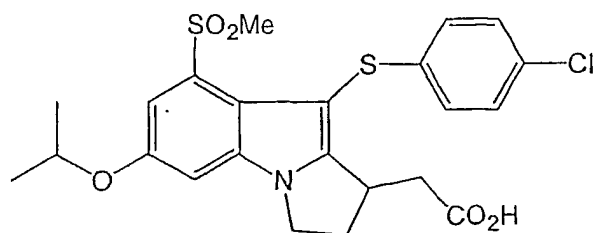
Schritt 5: [9-[(4-Chlorphenyl)thiol-8-isopropyl-6-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0214] Zu einer Lösung des Esters von Schritt 4 (140 mg) in THF/MeOH(3/1)-Mischung bei RT wurde 1M LiOH (wässrige Lösung) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden bei RT gerührt und mit AcOH versetzt und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde in EtOAc/ H_2O aufgenommen und die organische Phase mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und abgedampft. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 1 AcOH in EtOAc als Elutionsmittel gereinigt, um 100 mg der Titelverbindung zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6) δ 1,22 (m, 6H), 2,55 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,52 (s, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,87 (s, 1H).

BEISPIEL 26

(+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)thio]-6-isopropoxy-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



Schritt 1: Methyl-[6-isopropoxy-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

[0215] Zu Methyl-[6-hydroxy-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (Beispiel 23, Schritt 2, 130 mg, 0,4 mmol) in DMF (1,5 ml) bei RT wurden 2-Iodpropan (300 μl , 3 mmol) und Cs_2CO_3 (300 mg, 0,92 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 15 Minuten gerührt und anschließend mit gesättigtem wässrigem NH_4Cl gequench und mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie gereinigt, um die Titelverbindung (100 mg) zu ergeben.

Schritt 2: Methyl-[9-[(4-chlorphenyl)thiol-6-isopropoxy-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

[0216] Das Verfahren von Beispiel 25, Schritt 4, wurde nachgearbeitet, wobei die Verbindung von Schritt 1 (80 mg, 0,23 mmol) in DMF (2 ml) verwendet wurde, um die Titelverbindung (70 mg) zu ergeben.

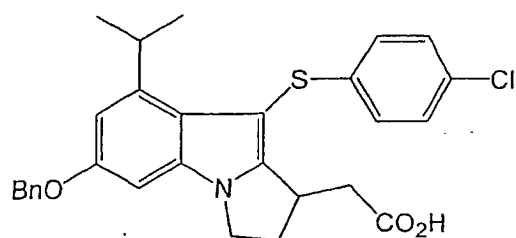
Schritt 3: (+/-)-9-[(4-Chlorphenyl)thiol-6-isopropoxy-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0217] Zu einer Lösung des Esters von Schritt 2 (70 mg) in THF/MeOH(3:1)-Mischung bei RT wurde wässrige 1M LiOH-Lösung (1 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde bei RT gerührt. Anschließend wurde AcOH zugegeben. Die wässrige Schicht wurde mit EtOAc extrahiert, und die vereinten organischen Schichten wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 1% AcOH in EtOAc gereinigt, um 60 mg der Titelverbindung zu ergeben.

¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 1,34 (m, 6H), 2,45 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 3,12 (s, 1H), 3,28 (m, 3H), 3,70 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 7,00 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 10,70 (br. s, 1H).

BEISPIEL 27

(+/-)-[6-(Benzyloxy)-9-[(4-chlorphenyl)thio]-8-isopropyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



Schritt 1: Methyl-(8-isopropenyl-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat

[0218] Zu Mg (143 mg, 5,8 mmol) in THF (4 ml) mit einer Spur I₂ wurde α-Brompropen (583 µl) zugegeben, so dass eine 60°C-Exothermie beibehalten wurde. Nach 30 Minuten wurde eine Lösung von ZnBr₂ (1,31 g, 5,8 mmol) in THF (4 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde auf 55°C erwärmt, auf RT abgekühlt und mit Pd(dppf)CH₂Cl₂ (50 mg) versetzt, gefolgt von CuI (18,5 mg). Nach 5 Minuten wurde eine Lösung von Methyl-(8-brom-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat (Beispiel 22, Schritt 5, 200 mg, 0,59 mmol) in THF (7 ml) zugegeben und die Mischung 1 Stunde refluxiert, abgekühlt, mit gesättigtem wässrigem NH₄Cl gequench und mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie gereinigt, um die Titelverbindung (50 mg) zu ergeben.

Schritt 2: Methyl-(8-isopropyl-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat

[0219] Zu der Verbindung von Schritt 1 (200 mg, 0,67 mmol) in EtOH (20 ml) wurde Pd/C 10% (100 mg) zugegeben. Die Mischung wurde mit einer Parr-Hydrierapparatur 45 Minuten bei 50 psi hydriert, dann durch ein Celitekissen filtriert. Das Filtrat wurde zur Trockene eingedampft und als solches im nächsten Schritt verwendet (170 mg).

Schritt 3: Methyl-(6-hydroxy-8-isopropyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat

[0220] Zu einer Lösung des Produkts von Schritt 2 (170 mg, 0,56 mmol) in CH₂Cl₂ (5 ml) bei 0°C wurde langsam BBr₃, 1,0M, in Dichlormethan (2,8 ml, 2,8 mmol) tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten auf RT erwärmt, dann auf -78°C abgekühlt, mit MeOH (5 ml) gequench, mit CH₂Cl₂ extrahiert und mit einer gesättigten wässrigen Lösung von NaHCO₃ gewaschen. Die vereinten organischen Schichten wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie gereinigt, um die Titelverbindung (130 mg) zu ergeben.

Schritt 4: Methyl-[6-(benzyloxy)-8-isopropyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

[0221] Zu der Verbindung von Schritt 3 (130 mg, 0,45 mmol) in DMF (2 ml) bei 0°C wurden Benzylbromid (100 ml) und Cs₂CO₃ (300 mg, 0,92 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde auf RT erwärmt. Die Reaktion wurde mit gesättigtem wässrigem NH₄Cl gequench und mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie gereinigt, um die Titelverbindung (130 mg) zu ergeben.

Schritt 5: Methyl-{6-(benzyloxy)-9-[(4-chlorphenyl)thio]-8-isopropyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}acetat

[0222] Das Verfahren von Beispiel 25, Schritt 4, wurde nachgearbeitet, wobei die Verbindung von Schritt 4 (130 mg, 0,34 mmol) in DMF (4 ml) verwendet wurde, um die Titelverbindung (100 mg) zu ergeben.

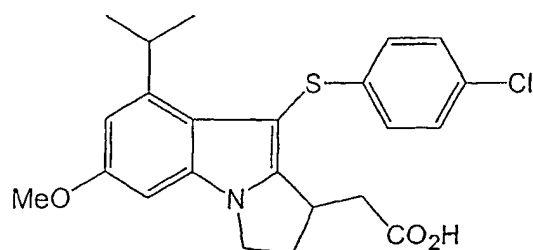
Schritt 6: (+/-)-{6-(Benzyloxy)-9-[(4-chlorphenyl)thio]-8-isopropyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}essigsäure

[0223] Zu einer Lösung des Esters von Schritt 5, 100 mg, in THF/MeOH(3/1)-Mischung bei RT wurden 1,0 ml wässrige LiOH-Lösung zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde bei RT gerührt, dann wurde AcOH zugegeben und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde in EtOAc/H₂O aufgenommen und die organische Phase mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 1% AcOH in EtOAc als Elutionsmittel gereinigt, um 70 mg der Titelverbindung zu ergeben.

¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 1,10 (m, 3H), 1,15 (m, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,29 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,55 (d, 2H).

BEISPIEL 28

(+/-)-{9-[(4-Chlorphenyl)thio]-8-isopropyl-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}essigsäure

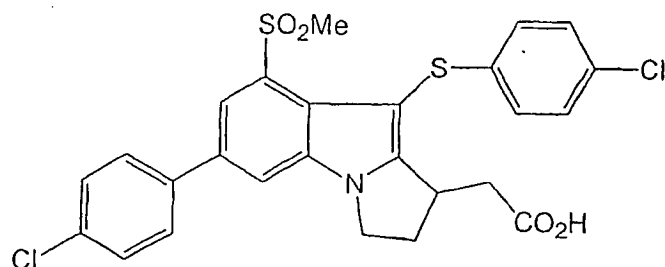


[0224] Die Verfahren von Beispiel 27, Schritte 1, 2, 5 und 6, wurden nachgearbeitet, wobei das Produkt von Beispiel 22, Schritt 5, verwendet wurde, um die Titelverbindung zu ergeben.

¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 1,18 (m, 3H), 1,22 (m, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,72 (m, 3H), 3,98 (s, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,08 (m, 3H), 7,25 (m, 2H).

BEISPIEL 29

(+/-)-[6-(4-Chlorphenyl)-9-[(4-chlorphenyl)thio]-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



Schritt 1: Methyl-(8-(methylsulfonyl)-6-[[[(trifluormethyl)sulfonyl]oxy]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

[0225] Zu Methyl-[6-hydroxy-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (Beispiel 23, Schritt 2, 74 mg, 0,28 mmol) in CH₂Cl₂ (3 ml) bei 0°C wurde Pyridin (28 µl, 0,36 mmol) zugegeben, gefolgt von Tf₂O (77 µl, 0,46 mmol). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 1 Stunde bei RT gerührt. Die Reaktion wurde mit einer gesättigten Lösung von NaHCO₃ gequench und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinten organi-

schen Schichten wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben (63 mg).

Schritt 2:

Methyl-(9-[(4-chlorphenyl)thio]-8-(methylsulfonyl)-6-[[trifluormethyl)sulfonyl]oxy}2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat

[0226] Das Verfahren von Beispiel 25, Schritt 4, wurde nachgearbeitet, wobei die Verbindung von Schritt 1 (63 mg, 0,14 mmol) in DMF (1 ml) verwendet wurde, um die Titelverbindung zu ergeben (53 mg).

Schritt 3: Methyl-[6-(4-chlorphenyl)-9-[(4-chlorphenyl)thio]-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

[0227] Zu der Verbindung von Schritt 2 (53 mg, 0,089 mmol) in Toluol/EtOH-3:1-Mischung (4 ml) wurden 4-Chlorphenylboronsäure (28 mg, 0,18 mmol), K₂CO₃ (18 mg, 0,13 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (5,1 mg, 0,04 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei 80°C gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigtem wässrigem NH₄Cl gequencht und mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie gereinigt, um die Titelverbindung (40 mg) zu ergeben.

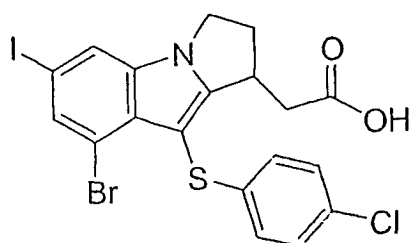
Schritt 4: (+/-)-[6-(4-Chlorphenyl)-9-[(4-chlorphenyl)thio]-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0228] Ausgehend von dem Produkt von Schritt 3 (40 mg, 0,07 mmol) wurde die Titelverbindung (35 mg) durch Nacharbeiten der in Schritt 5 von Beispiel 25 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 2,52 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 8,15 (m, 2H).

BEISPIEL 30

(+/-)-[8-Brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-iod-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



Schritt 1: 2-Brom-4-iod-1-methylbenzol

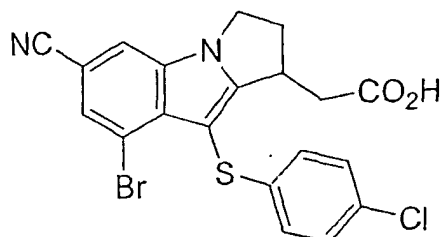
[0229] Zu einer kräftig gerührten Mischung aus 3-Brom-4-methylanilin (40 g, 215 mmol), Schwefelsäure (360 ml) und H₂O (900 ml) bei 0°C wurde tropfenweise eine NaNO₂-Lösung (16,6 g, 240 mmol in 80 ml H₂O) zugegeben. Die Mischung wurde 1 Stunde bei 0°C gerührt und mit einer Lösung von Kaliumiodid (64 g, 387 mmol in 160 ml H₂O) versetzt. Die Reaktion wurde 8 Stunden bei RT gerührt. Die wässrige Schicht wurde mit Et₂O extrahiert und die vereinten organischen Schichten mit einer 10%igen wässrigen Na₂S₂O₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde durch ein Kieselgelkissen filtriert, das mit 10% EtOAc/Hexan eluiert wurde, und eingengt, um 60 g der Titelverbindung als einen rötlichen Sirup zu ergeben, der als solcher verwendet wurde.

Schritt 2: (+/-)-[8-Brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-iod-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0230] Ausgehend von 2-Brom-4-iod-1-methylbenzol wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in den Schritten 1-10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS (-APCI) m/z 560,1 (M-H)⁺.

BEISPIEL 31

(+/-)-{8-Brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-cyano-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}essigsäure



Schritt 1: (+/-)-Methyl-{8-brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-cyano-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}acetat

[0231] Zu einer Lösung von (+/-)-Methyl-{8-brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-iod-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}acetat (siehe Beispiel 30, 2,5 g, 4,3 mmol) in DMF (4 ml) wurden Zinkcyanid (1,27 g, 10,8 mmol), Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (197 mg, 0,21 mmol), H₂O (43 mmol) und 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen (120 mg, 0,21 mmol) zugegeben und N₂ 2 Minuten in die Mischung geblasen. Die Reaktionsmischung wurde 10 Stunden bei RT gerührt und in 1N HCl gegossen und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 20% EtOAc/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um 1,6 g eines hellgelben Feststoffs zu ergeben.

MS (+APCI) m/z 476,9 (M+H)⁺.

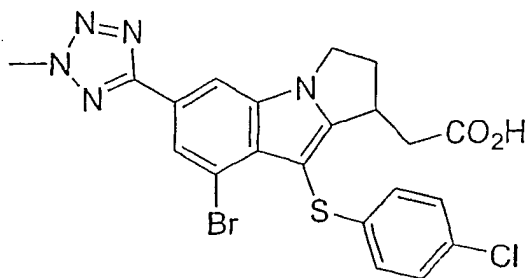
Schritt 2: (+/-)-{8-Brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-cyano-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}essigsäure

[0232] Die Verbindung von Schritt 1 wurde hydrolysiert, wobei die in Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren nachgearbeitet wurden, um die Titelverbindung zu ergeben.

MS (-APCI) m/z 460,4 (M-H)⁻.

BEISPIEL 32

(+/-)-[8-Brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



Schritt 1: (+/-)-Methyl-[8-brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-(2H-tetrazol-5-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

[0233] Zu einer Lösung von (+/-)-Methyl-[8-brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-cyano-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (Beispiel 31, Schritt 1, 200 mg, 0,42 mmol) in Toluol (3 ml) wurde Azidotributylzinn (279 mg, 0,84 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 16 Stunden bei 90°C gerührt, AcOH (1 ml) wurde zugegeben und die Reaktion 2 Stunden gerührt und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Aceton/Hexan (1:2) gewaschen, um 160 mg der Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben, der als solcher für die nächste Reaktion verwendet wurde.

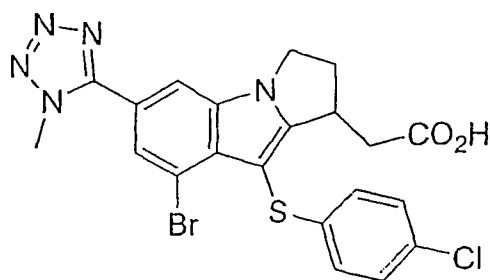
Schritt 2: (+/-)-[8-Brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0234] Eine Lösung des Produkts von Schritt 1 (160 mg) in THF (5 ml) wurde mit einem Überschuss an CH₂N₂

bei 0°C behandelt. Die Reaktionsmischung wurde 5 Minuten gerührt und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 80% EtOAc/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um 130 mg Methylester der Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben, der durch Nacharbeiten der in den Schritten 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren hydrolysiert wurde, um die Titelverbindung zu ergeben. MS (-APCI) m/z 517,8 (M-H)⁻

BEISPIEL 33

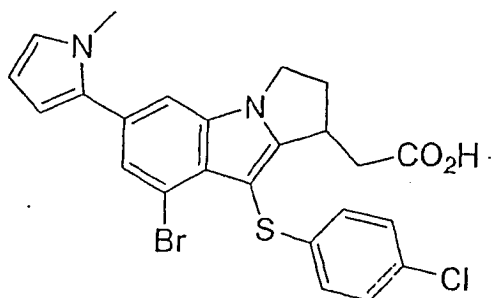
(+/-)-[8-Brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



[0235] Aus Schritt 2 von Beispiel 32 wurden 30 mg (+/-)-Methyl-[8-brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat als weißer Feststoff isoliert und hydrolysiert, wobei die in Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren nachgearbeitet wurden. MS (-APCI) m/z 518,0 (M-H)⁻.

BEISPIEL 34

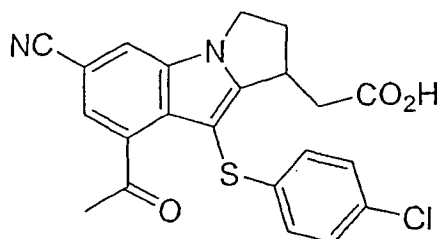
(+/-)-[8-Brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



[0236] Zu einer Lösung von (+/-)-Methyl-[8-brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-iod-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (siehe Beispiel 30, 145 mg, 0,25 mmol) in DMF (3 ml) wurde Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (23 mg, 0,025 mmol), Triphenylarsin (31 mg, 0,1 mmol) und 1-Methyl-2-(tributylstannyl)-1H-pyrrol (111 mg, 0,3 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde entgast und 2 Stunden bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in 1N HCl gegossen und mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 15% EtOAc/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um den Methylester der Titelverbindung zu ergeben, welcher durch Nacharbeiten der in Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren hydrolysiert wurde. MS (-APCI) m/z 513,5 (M-H)⁻.

BEISPIEL 35

(+/-)-[8-Acetyl-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-cyano-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

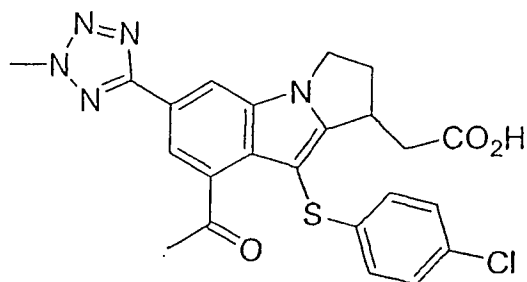


[0237] Ausgehend von (+/-)-Methyl-[8-brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-cyano-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (Beispiel 31, Schritt 1) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in den Schritten 1 und 2 von Beispiel 10 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 423,5 (M-H)⁺.

BEISPIEL 36

(+/-)-[8-Acetyl-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

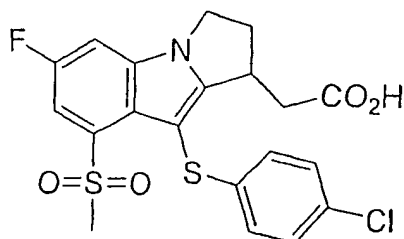


Schritt 1: (+/-)-[8-Acetyl-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0238] Ausgehend von (+/-)-Methyl-[8-brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (siehe Beispiel 32) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in den Schritten 1 und 2 von Beispiel 10 beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS (-APCI) m/z 479,9 (M-H)⁺.

BEISPIEL 37

(+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)thio]-6-fluor-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



Schritt 1: (+/-)-Methyl-[6-fluor-8-(methylthio)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

[0239] Zu einer Lösung von (+/-)-(8-Brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)essigsäure (Beispiel 7A, Schritt 1, 400 mg, 1,3 mmol) in THF (10 ml) bei -78°C wurde 3M MeMgBr (1,5 mmol) zugegeben, gefolgt von der Zugabe von n-BuLi (2,6 mmol, 1,6M Lösung). Die Reaktionsmischung wurde 5 Minuten bei -78°C gerührt und mit einem Überschuss an Methyldisulfid (300 mg) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf RT erwärmt und 15 Minuten gerührt und mit 1N HCl versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige

Schicht mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde in THF gelöst und die Lösung auf 0°C abgekühlt und mit einem Überschuss an CH_2N_2 behandelt. Die Reaktionsmischung wurde 5 Minuten gerührt und das Lösungsmittel entfernt, um 380 mg der Titelverbindung als einen hellgelben Sirup zu ergeben, der als solcher verwendet wurde.

Schritt 2: (+/-)-Methyl-[6-fluor-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

[0240] Zu einer Lösung der Verbindung von Schritt 1 (400 mg, 1,4 mmol) in MeOH (20 ml) bei RT wurden Natriumwolframat-Dihydrat (225 mg, 0,7 mmol) und 30%iges H_2O_2 zugegeben (1,4 ml, 13,6 mmol). Die Mischung wurde 3 Stunden bei RT gerührt und mit einem Überschuss an Dimethylsulfid versetzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand durch Kieselgelchromatographie mit 20% EtOAc/Toluol als Elutionsmittel gereinigt, um 300 mg der Titelverbindung als ein hellgelbes Öl zu ergeben.

Schritt 3: (+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)thio]-6-fluor-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0241] Ausgehend von der Verbindung von Schritt 2 wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in den Schritten 9 und 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS (-APCI) m/z 451,9 (M-H) $^-$.

BEISPIEL 37A

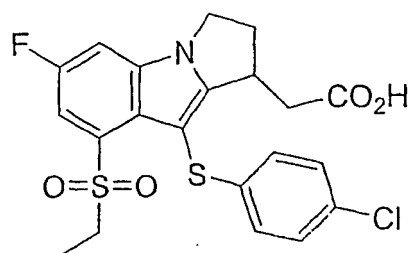
[(1R)-9-[(4-Chlorphenyl)thio]-6-fluor-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

Schritt 1: [(1R)-9-[(4-Chlorphenyl)thio]-6-fluor-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0242] Die Titelverbindung wurde aus racemischem (+/-)-[9-(4-Chlorphenyl)thio]-6-fluor-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure durch präparative HPLC an einer präparativen Chiralpak A/D-Säule, die mit 35% iPrOH/Hexan, das 0,2% AcOH enthielt, eluiert wurde, isoliert. Die Titelverbindung wurde als das Enantiomer mit der kürzeren Retentionszeit (weniger polar) identifiziert. MS (-APCI) m/z 451,9 (M-H) $^-$.

BEISPIEL 38

(+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)thio]-8-(ethylsulfonyl)-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



Schritt 1: (+/-)-Methyl-[8-(ethylthio)-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

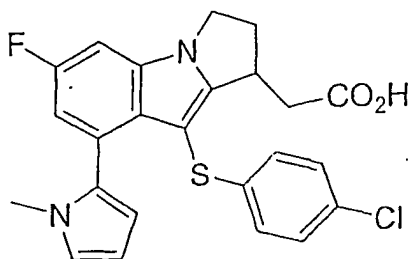
[0243] Das in Beispiel 37, Schritt 1, beschriebene Verfahren wurde nachgearbeitet, wobei Ethyldisulfid (300 mg) anstelle von Methylidisulfid verwendet wurde, um 450 mg der Titelverbindung als einen hellgelben Sirup zu ergeben, der als solcher verwendet wurde.

Schritt 2: (+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)thio]-8-(ethylsulfonyl)-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0244] Ausgehend von der Verbindung von Schritt 1 wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 2 von Beispiel 37 und in den Schritten 9 und 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS (-APCI) m/z 465,9 (M-H) $^-$.

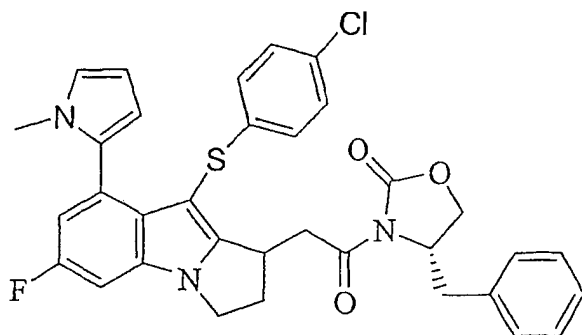
BEISPIEL 39

[(1R)-9-[(4-Chlorphenyl)thio]-6-fluor-8-(1-Methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



Schritt 1:

(4S)-4-Benzyl-3-[[9-[(4-chlorophenyl)thio]-6-fluor-8-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetyl]-1,3-oxazolidin-2-on



[0245] Zu einer Lösung von (4S)-4-Benzyl-3-[(8-brom-9-[(4-chlorophenyl)thio]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetyl]-1,3-oxazolidin-2-on (Beispiel 7A, Schritt 3, 230 mg, 0,38 mmol) in DMF (4 ml) wurden Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (37 mg, 0,04 mmol), Triphenylarsin (49 mg, 0,16 mmol) und 1-Methyl-2-(tributylstannyl)-1H-pyrrol (211 mg, 0,57 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde entgast und 4 Stunden bei 90°C gerührt. Die Reaktion wurde in 1N HCl gegossen und mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 20% EtOAc/Toluol als Elutionsmittel gereinigt, um 240 mg der Titelverbindung als ein oranges Öl zu ergeben.

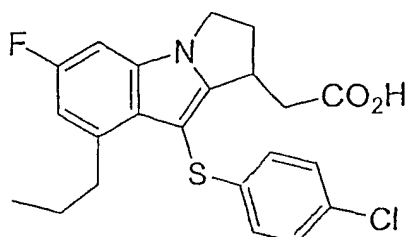
Schritt 2: [(1R)-9-[(4-Chlorphenyl)thio]-6-fluor-8-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0246] Ausgehend von der Verbindung von Schritt 1 wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 4 von Beispiel 7A beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 453,2 (M-H)⁻.

BEISPIEL 40

{9-[(4-Chlorphenyl)thio]-6-fluor-8-propyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}essigsäure

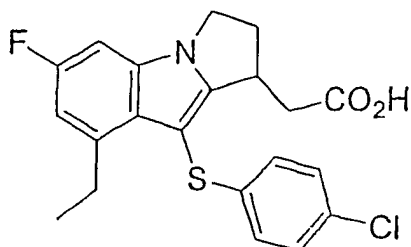


[0247] Zu einer Lösung von [9-[(4-Chlorphenyl)thio]-6-fluor-8-(1-hydroxy-propyl)-2,3-dihydro-1H-pyrro-

lo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure (Beispiel 19, 36 mg, 0,08 mmol) in CH_2Cl_2 wurden Trifluoressigsäure (0,5 ml) und Triethylsilan (0,2 ml) zugegeben. Die Mischung wurde 1 Stunde bei RT gerührt und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 40% EtOAc/Hexan, das 1% AcOH enthielt, gereinigt, um 10 mg der Titelverbindung als einen weißen Schaum zu ergeben.
MS (-APCI) m/z 416,1 (M-H)⁻.

BEISPIEL 41

(+/-)-{9-[(4-Chlorphenyl)thio]-8-ethyl-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}essigsäure



Schritt 1: (+/-)-Methyl-[9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-fluor-8-(1-hydroxyethyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

[0248] Zu einer Lösung von [9-[(4-Chlorphenyl)thio]-6-fluor-8-(1-hydroxyethyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure (85 mg) in THF bei 0°C wurde ein Überschuss an CH_2N_2 zugegeben. Die Reaktion wurde 5 Minuten gerührt und das Lösungsmittel entfernt, um 85 mg der Titelverbindung als ein hellgelbes Öl zu ergeben, das als solches verwendet wurde.

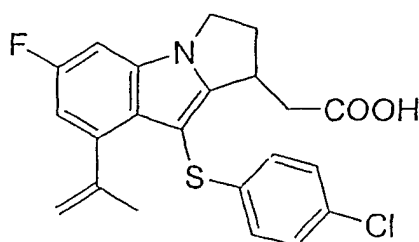
Schritt 2: (+/-)-{9-[(4-Chlorphenyl)thio]-8-ethyl-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}essigsäure

[0249] Zu einer Lösung von (+/-)-Methyl-[9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-fluor-8-(1-hydroxyethyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (siehe Beispiel 14, 85 mg) in CH_2Cl_2 wurden Trifluoressigsäure (0,5 ml) und Triethylsilan (0,2 ml) zugegeben. Die Mischung wurde 1 Stunde bei RT gerührt und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 30% EtOAc/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um 70 mg der Titelverbindung als einen weißen Schaum zu ergeben, der durch Nacharbeiten der in Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren hydrolysiert wurde.

MS (-APCI) m/z 402,1 (M-H)⁻.

BEISPIEL 42

(+/-)-{9-[(4-Chlorphenyl)thio]-6-fluor-8-isopropenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}essigsäure

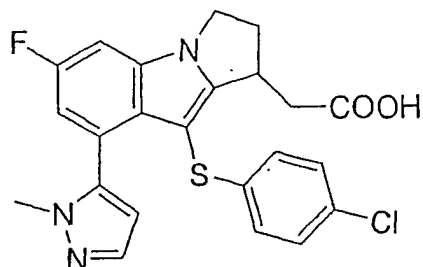


[0250] Zu einer Lösung von (+/-)-Methyl-[8-brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (200 mg, 0,43 mmol) in DMF (4 ml) wurden Tri(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (37 mg, 0,04 mmol), Triphenylarsin (49 mg, 0,16 mmol) und Tributyl(isopropenyl)stannan (285 mg, 0,86 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde entgast und 4 Stunden bei 90°C gerührt. Die Reaktion wurde in 1N HCl gegossen und mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 30% EtOAc/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um (+/-)-Methyl-[9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-fluor-8-isopropenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat zu ergeben, das durch Nacharbeiten der in Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren hydrolysiert wurde.

MS (-APCI) m/z 414,3 (M-H)⁻.

BEISPIEL 43

(+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)thio]-6-fluor-8-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

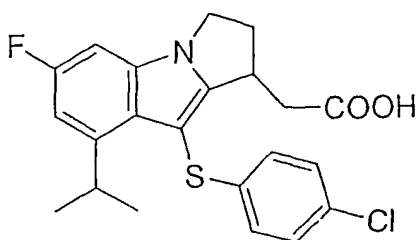


[0251] Ausgehend von (+/-)-Methyl-{8-brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}acetat (Beispiel 7, Schritt 9, 200 mg, 0,43 mmol) und 1-Methyl-5-(tributylstannyl)-1H-pyrazol (239 mg, 0,64 mmol) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Beispiel 42 und in Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 454,2 (M-H)⁻.

BEISPIEL 44

(+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)thio]-6-fluor-8-isopropyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



Schritt 1: (+/-)-Methyl-(6-fluor-8-isopropenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat

[0252] Zu Brom(isopropenyl)magnesium (21,5 mmol, 4,2 M THF-Lösung) wurde Zinkbromid (4,84 g, 21,5 mmol), gelöst in THF (15 ml), zugegeben. Die Mischung wurde 2 Stunden bei 60°C gerührt, auf RT abgekühlt und mit Dichlor-[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II)-Dichlormethan-Addukt (112 mg, 0,15 mmol) und Kupferiodid (41 mg, 0,21 mmol) versetzt. Die Mischung wurde 2 Minuten bei RT gerührt und mit einer Lösung von (+/-)-Methyl-(8-brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat (Beispiel 7, Schritt 8, 1 g, 3,1 mmol in 5 ml THF) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden bei 55°C gerührt, auf RT abgekühlt, in 1N HCl gegossen und mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 20% EtOAc/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um 600 mg der Titelverbindung als ein hellgelbes Öl zu ergeben.

Schritt 2: (+/-)-Methyl-(6-fluor-8-isopropyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat

[0253] Eine Mischung aus der Verbindung von Schritt 1 (600 mg) und 100 mg Pd/C (10% Gew./Gew.) in EtOH (7 ml) wurde unter 50 psi H₂ 1 Stunde geschüttelt. Anschließend wurde die Mischung durch ein Kieselgelkissen filtriert, wobei mit EtOAc eluiert wurde, und das Filtrat wurde eingeeengt, um 600 mg der Titelverbindung als ein hellgelbes Öl zu ergeben.

Schritt 3: (+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)thio]-6-fluor-8-isopropyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0254] Ausgehend von der Verbindung von Schritt 2 wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in den Schritten 9 und 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 416,2 (M-H)⁻.

BEISPIEL 44A

((1R)-9-[(4-Chlorphenyl)thio]-6-fluor-8-isopropyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)essigsäure

Schritt 1: Methyl-[(1R)-6-fluor-8-isopropyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

[0255] Ausgehend von [(1R)-8-Brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure (aus Schritt 1 von Beispiel 62A), die durch Zugabe von CH₂N₂ in Methyl-[(1R)-8-brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat umgewandelt wurde, wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in den Schritten 1 und 2 von Beispiel 44 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

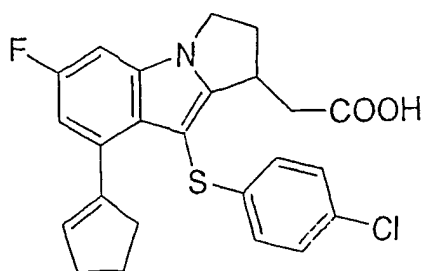
Schritt 2: ((1R)-9-[(4-Chlorphenyl)thio]-6-fluor-8-isopropyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)essigsäure

[0256] Ausgehend von der Verbindung von Schritt 1 wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in den Schritten 9 und 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 416,2 (M-H)⁻.

BEISPIEL 45

(+/-)-{9-[(4-Chlorphenyl)thio]-8-cyclopent-1-en-1-yl-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}essigsäure

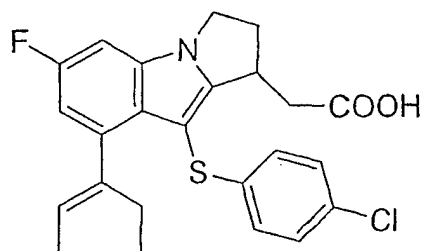


[0257] Ausgehend von Tributyl(cyclopent-1-en-1-yl)stannan wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Beispiel 42 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 440,2 (M-H)⁻.

BEISPIEL 46

(+/-)-(Z/E)-{9-[(4-Chlorphenyl)thio]-8-[1-ethylprop-1-enyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}essigsäure

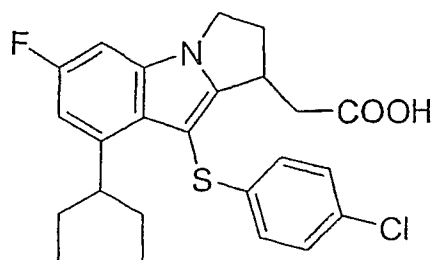


[0258] Ausgehend von (+/-)-Methyl-{8-brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}acetat (300 mg, 0,64 mmol) und (Z/E)-Tributyl[1-ethylprop-1-enyl]stannan (300 mg, 0,84 mmol) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Beispiel 42 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 442,3 (M-H)⁻.

BEISPIEL 47

(+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)thio]-8-(1-ethylpropyl)-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



Schritt 1: (+/-)-Methyl-[8-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

[0259] Zu einer Lösung von (+/-)-(8-Brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)essigsäure (Beispiel 7A, Schritt 1, 500 mg, 1,6 mmol) in THF (10 ml) bei -78°C wurde 3M McMgBr (1,9 mmol) zugegeben, gefolgt von der Zugabe von n-BuLi (4,8 mmol, 1,6M Lösung). Die Reaktionsmischung wurde 5 Minuten bei -78°C gerührt und mit einem Überschuss an 3-Pentanon (700 mg) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf RT erwärmt und 15 Minuten gerührt. 1N HCl wurde zugegeben, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Schicht mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde in THF gelöst und die Lösung auf 0°C abgekühlt und mit einem Überschuss an CH₂N₂ behandelt. Die Reaktionsmischung wurde 5 Minuten gerührt und das Lösungsmittel entfernt, um 480 mg eines gelben Öls zu ergeben, das -30% der Titelverbindung und 70% Methyl-(6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat enthielt und als solches verwendet wurde.

Schritt 2: (+/-)-Methyl-[8-(1-ethylpropyl)-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

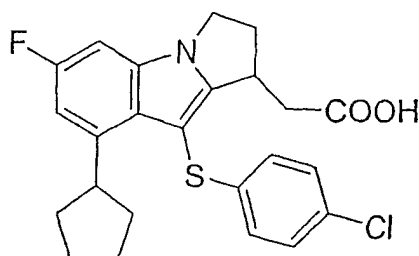
[0260] Zu einer Lösung der Mischung von Schritt 1 (480 mg) in CH₂Cl₂ wurden Trifluoressigsäure (1,5 ml) und Triethylsilan (0,6 ml) zugegeben. Die Mischung wurde 1 Stunde bei RT gerührt und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 10% EtOAc/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um 140 mg der Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben.

Schritt 3: (+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)thio]-8-(1-ethylpropyl)-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0261] Ausgehend von der Verbindung von Schritt 2 wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in den Schritten 9 und 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.
MS (-APCI) m/z 443,3 (M-H)⁻.

BEISPIEL 48

(+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)thio]-8-cyclopentyl-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



Schritt 1: (+/-)-Methyl-(8-cyclopent-1-en-1-yl-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat

[0262] Ausgehend von (+/-)-Methyl-(8-brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat (Beispiel 7, Schritt 8, 300 mg, 0,92 mmol) und Tributyl(cyclopent-1-en-1-yl)stannan wurde die Titelverbindung (150 mg) wie in Beispiel 42 beschrieben als hellgelbes Öl synthetisiert.

Schritt 2: (+/-)-Methyl-(8-cyclopentyl-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat

[0263] Eine Mischung aus der Verbindung von Schritt 1 (150 mg) und 70 mg Pd/C (10% Gew./Gew.) in EtOH (7 ml) wurde 12 Stunden unter 50 psi H₂ geschüttelt. Anschließend wurde die Mischung durch ein Kieselgelkissen filtriert, wobei mit EtOAc eluiert wurde, und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 10% EtOAc/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als ein gelbes Öl zu ergeben.

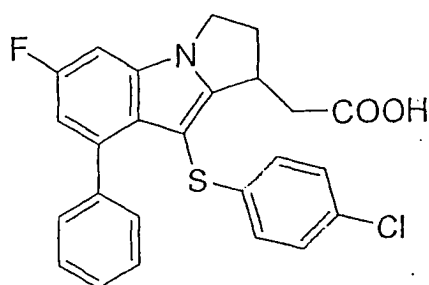
Schritt 3: (+/-)-{9-[(4-Chlorphenyl)thio]-8-cyclopentyl-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}essigsäure

[0264] Ausgehend von der Verbindung von Schritt 2 wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in den Schritten 9 und 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 442,2 (M-H)⁻.

BEISPIEL 49

(+/-)-{9-[(4-Chlorphenyl)thio]-6-fluor-8-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}essigsäure

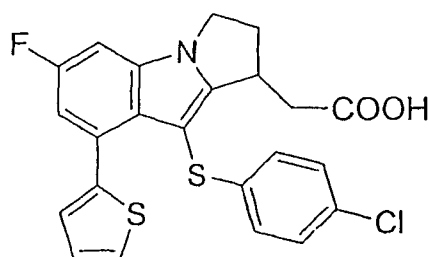


[0265] Ausgehend von (+/-)-Methyl-{8-brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}acetat (200 mg, 0,43 mmol) und Tributyl(phenyl)stannan wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Beispiel 42 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 450,0 (M-H)⁻.

BEISPIEL 50

(+/-)-{9-[(4-Chlorphenyl)thio]-6-fluor-8-thien-2-yl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}essigsäure

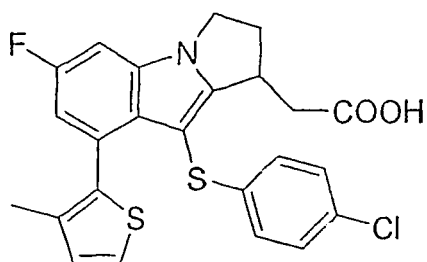


[0266] Ausgehend von (+/-)-Methyl-{8-brom-9-[(chlorphenyl)thio]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}acetat und Tributyl(thien-2-yl)stannan wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Beispiel 42 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 456,1 (M-H)⁻.

BEISPIEL 51

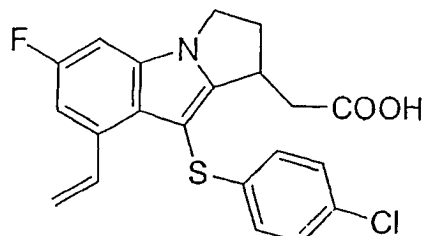
(+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)thio]-6-fluor-8-(3-methylthien-2-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



[0267] Ausgehend von (+/-)-Methyl-{8-brom-9-[(chlorphenyl)thio]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}acetat und Tributyl(3-methylthien-2-yl)stannan wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Beispiel 42 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.
MS (-APCI) m/z 470,0 (M-H)⁻.

BEISPIEL 52

(+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)thio]-6-fluor-8-vinyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

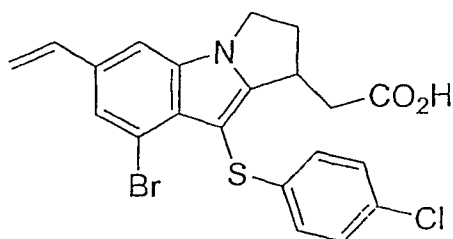


[0268] Ausgehend von (+/-)-Methyl-{8-brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}acetat und Tributyl(vinyl)stannan wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Beispiel 42 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,86-7,80 (1H, m), 7,22 (2H, dd), 7,15-7,10 (2H, m), 7,04 (2H, dd), 5,70 (1H, d), 5,12 (1H, d), 4,34-4,29 (1H, m), 4,21-4,15 (1H, m), 3,83-3,78 (1H, m), 3,14 (1H, dd), 3,01-2,93 (1H, m), 2,63 (1H, dd), 2,49-2,41 (1H, m).

BEISPIEL 53

(+/-)-[8-Brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-vinyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

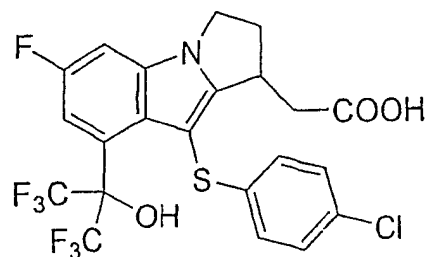


[0269] Zu einer Lösung von Methyl-{8-brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-iod-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}acetat (siehe Beispiel 30, 200 mg, 0,35 mmol) in DMF (3 ml) wurden Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (32 mg, 0,035 mmol), Triphenylarsin (43 mg, 0,14 mmol) und Tributyl(vinyl)stannan (166 mg, 0,53 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde entgast und 12 Stunden bei RT gerührt. Die Reaktion wurde in 1N HCl gegossen und mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 20% EtOAc/Hexane als Elutionsmittel gereinigt, um (+/-)-Methyl-{8-brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-vinyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}acetat zu ergeben, das durch Nacharbeiten der in Schritt 10 von Beispiel 7 be-

schriebenen Verfahren hydrolysiert wurde.
MS (-APCI) m/z 460,3 (M-H)⁻.

BEISPIEL 54

(+/-)-{9-[(4-Chlorphenyl)thio]-6-fluor-8-[2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-(trifluormethyl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}essigsäure



Schritt 1: (+/-)-Methyl-(6-fluor-8-[2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-(trifluormethyl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat

[0270] Zu einer Lösung von (+/-)-(8-Brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)essigsäure (300 mg, 1 mmol) in THF (7 ml) bei -78°C wurde 3M McMgBr (1,2 mmol) zugegeben, gefolgt von der Zugabe von n-BuLi (3 mmol; 1,6 M Lösung). Die Reaktion wurde 5 Minuten bei -78°C gerührt und mit einem Überschuss an 1,1,1,3,3,3-Hexafluoracetone (700 mg) versetzt. Die Reaktion wurde auf -40°C erwärmt und 15 Minuten gerührt. 1N HCl wurde zugegeben und die Phasen getrennt und die wässrige Schicht mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingedunstet. Der Rückstand wurde in THF gelöst und die Lösung auf 0°C abgekühlt und mit einem Überschuss an CH₂CN₂ behandelt. Die Reaktion wurde 5 Minuten gerührt und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 20% EtOAc/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um 180 mg der Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben.

Schritt 2:

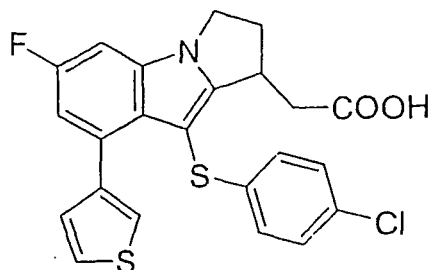
(+/-)-{9-[(4-Chlorphenyl)thio]-6-fluor-8-[2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-(trifluormethyl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}essigsäure

[0271] Ausgehend von der Verbindung von Schritt 1 wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in den Schritten 9 und 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren hergestellt.

MS (-APCI) m/z 540,3 (M-H)⁻.

BEISPIEL 55

(+)-{9-[(4-Chlorphenyl)thio]-6-fluor-8-thien-3-yl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}essigsäure

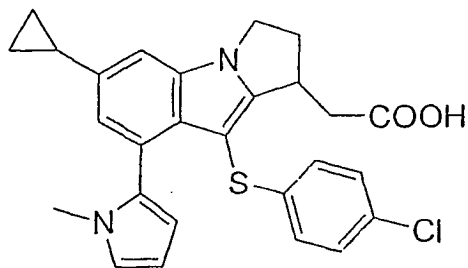


[0272] Ausgehend von (+)-Methyl-{8-brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}acetat und Tributyl(thien-3-yl)stannan wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Beispiel 42 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 455,9 (M-H)⁻.

BEISPIEL 56

(+/-)-[9-[4-Chlorphenyl]thio]-6-cyclopropyl-8-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



Schritt 1: (+/-)-Methyl-{8-brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-cyclopropyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}acetat

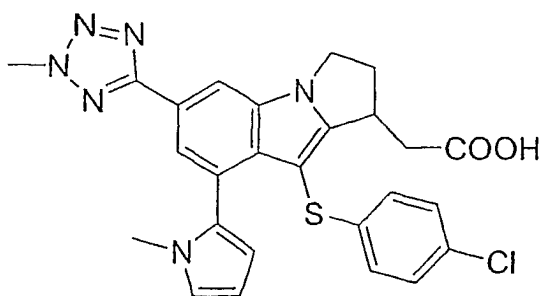
[0273] Zu einer Lösung von (+/-)-Methyl-{8-brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-vinyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}acetat (siehe Beispiel 53, 100 mg) in THF (3 ml) wurden CH₂CN₂ (Überschuss) und Palladium(II)acetat (5 mg) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten gerührt und die Zugabe der Reagenzien zweimal wiederholt. Die Mischung wurde 2 Stunden bei RT gerührt und durch ein Kieselgelkissen filtriert, wobei mit EtOAc eluiert wurde, und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 20% EtOAc/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um 90 mg der Titelverbindung als einen weißen Schaum zu ergeben.

Schritt 2: (+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)thio]-6-cyclopropyl-8-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0274] Ausgehend von der Verbindung von Schritt 1 wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Beispiel 42 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.
MS (-APCI) m/z 475,1 (M-H)⁻.

BEISPIEL 57

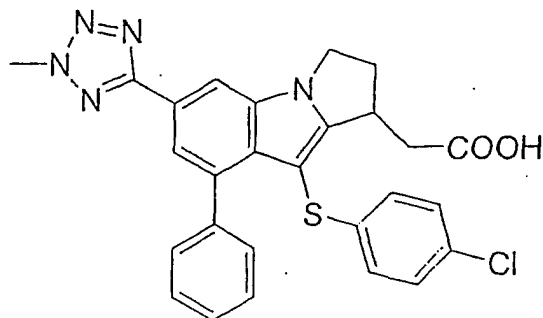
(+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)thio]-8-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-6-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



[0275] Ausgehend von (+/-)-Methyl-[8-brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (siehe Beispiel 32) und 1-Methyl-2-(tributylstannyl)-1H-pyrrol wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Beispiel 42 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.
MS (-APCI) m/z 517,0 (M-H)⁻.

BEISPIEL 58

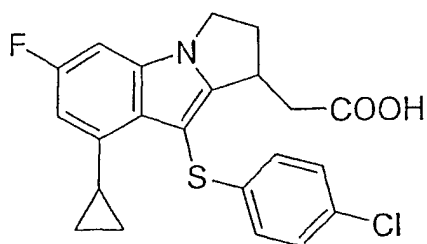
(+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)thio]-6-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-8-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



[0276] Ausgehend von (+/-)-Methyl-[8-brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat und Tributyl(phenyl)stannan wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Beispiel 42 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.
MS (-APCI) m/z 514,0 (M-H)⁻.

BEISPIEL 59

(+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)thio]-8-cyclopropyl-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



Schritt 1: (+/-)-Methyl-(6-fluor-8-vinyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat

[0277] Zu einer Lösung von (+/-)-Methyl-(8-brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat (Beispiel 7, Schritt 8, 330 mg, 1 mmol) in DMF (4 ml) wurden Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (92 mg, 0,1 mmol), Triphenylarsin (122 mg, 0,4 mmol) und Tributyl(vinyl)stannan (475 mg, 1,5 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde entgast und 12 Stunden bei 60°C gerührt. Die Reaktion wurde in 1N HCl gegossen und mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 20% EtOAc/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als ein gelbes Öl zu ergeben.

Schritt 2: (+/-)-Methyl-(8-cyclopropyl-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat

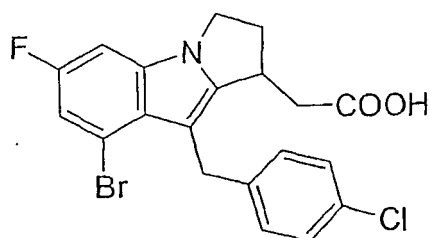
[0278] Ausgehend von der Verbindung von Schritt 1 (100 mg) wurde die Titelverbindung (70 mg, farbloses Öl) durch Nacharbeiten der in Beispiel 56, Schritt 1, beschriebenen Verfahren synthetisiert.

Schritt 3: (+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)thio]-8-cyclopropyl-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0279] Ausgehend von der Verbindung von Schritt 2 wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in den Schritten 9 und 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.
MS (-APCI) m/z 414,0 (M-H)⁻.

BEISPIEL 60

(+/-)-[8-Brom-9-(4-chlorbenzyl)-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



Schritt 1: (+/-)-Methyl-[8-brom-9-(4-chlorbenzyl)-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

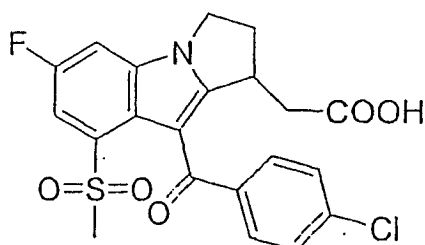
[0280] Zu einer Mischung aus Trifluoressigsäure (79 mg, 0,7 mmol) und Triethylsilan (161 mg, 1,38 mmol) in CH_2Cl_2 (1 ml) bei 0°C wurde eine Mischung aus (+/-)-Methyl-(8-brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat (Beispiel 7, Schritt 8, 150 mg, 0,46 mmol) und 4-Chlorbenzaldehyd (71 mg, 0,51 mmol) in CH_2Cl_2 (3 ml) zugegeben. Die Mischung wurde 1 Stunde bei RT gerührt und eingengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 20% EtOAc/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um 155 mg der Titelverbindung zu ergeben.

Schritt 2: (+/-)-[8-Brom-9-(4-chlorbenzyl)-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]-essigsäure

[0281] Ausgehend von der Verbindung von Schritt 1 wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.
MS (-APCI) m/z 436,0 (M-H).

BEISPIEL 61

(+/-)-[9-(4-Chlorbenzoyl)-6-fluor-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



Schritt 1: (+/-)-Methyl-[8-brom-9-(4-chlorbenzoyl)-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

[0282] Zu einer Suspension von Trichloraluminium (1,9 g, 14,4 mmol) in 1,2-Dichlorethan (20 ml) bei RT wurde 4-Chlorbenzoylchlorid (2,5 g, 14,4 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde 5 Minuten bei RT gerührt und mit (+/-)-Methyl-(8-brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat (Beispiel 7, Schritt 8, 1,5 g, 4,8 mmol) in 1,2-Dichlorethan (10 ml) versetzt. Die Mischung wurde 4 Stunden bei 75°C gerührt, auf RT abgekühlt und mit einer Lösung von wässrigem gesättigtem NaHCO_3 gequench und in eine Mischung aus EtOAc und 1N HCl gegossen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Schicht mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden mit wässrigem gesättigtem NaHCO_3 und Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 30% EtOAc/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um 1,5 g der Titelverbindung als einen gelblichen Feststoff zu ergeben.

Schritt 2: (+/-)-[9-(4-Chlorbenzoyl)-6-fluor-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

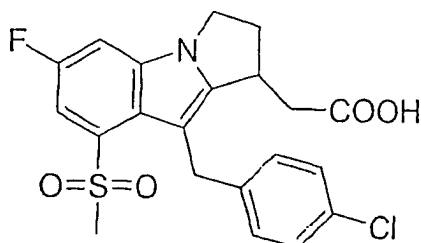
[0283] Zu der Verbindung von Schritt 1 (100 mg, 0,22 mmol) in 1 Methyl-2-Pyrrolidinon (4 ml) wurde Methansulfonsäure-Natriumsalz (113 mg, 1,1 mmol) und Kupferiodid (209 mg, 1,1 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde entgast und 3 Stunden bei 130°C gerührt, auf RT abgekühlt, mit EtOAc verdünnt und durch ein Kieselgkissen filtriert, wobei mit EtOAc eluiert wurde. Das Filtrat wurde mit Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4

getrocknet und eingeengt, um (+/-)-Methyl-[9-(4-chlorbenzoyl)-6-fluor-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat zu ergeben, das durch Nacharbeiten der in Schritt 10 des Beispiels 7 beschriebenen Verfahren hydrolysiert wurde.

MS (-APCI) m/z 448,0 (M-H)⁻.

BEISPIEL 62

(+/-)-[9-(4-Chlorbenzyl)-6-fluor-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

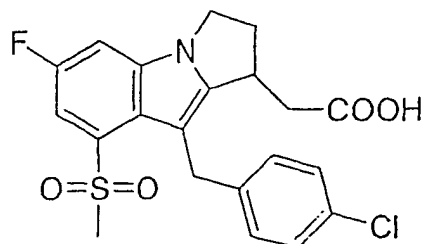


[0284] Ausgehend von (+/-)-Methyl-[6-fluor-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (Beispiel 37, Schritt 2) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 1 von Beispiel 60 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 434,0 (M-H)⁻.

BEISPIEL 62A

[(1R)-9-(4-Chlorbenzyl)-6-fluor-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



Schritt 1: [(1R)-8-Brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0285] (+/-)-(g-Brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)essigsäure (Beispiel 7A, Schritt 1) wurde durch präparative NPLC an einer präparativen Chiralpak-A/D-Säule mit 5% iPrOH/Hexan, enthaltend 0,2% AcOH, als Elutionsmittel aufgetrennt. Das weniger polare Isomer (kürzere Retentionszeit) wurde als [(1R)-8-Brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure identifiziert.

Schritt 2: Methyl-[(1R)-6-fluor-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

[0286] Ausgehend von der Verbindung von Schritt 1 wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in den Schritten 1 und 2 von Beispiel 37 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

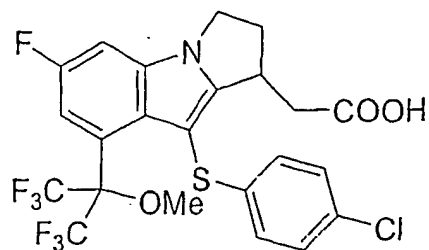
Schritt 3: [(1R)-9-(4-Chlorbenzyl)-6-fluor-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0287] Ausgehend von der Verbindung von Schritt 2 wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 1 von Beispiel 60 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 434,1 (M-H)⁻.

BEISPIEL 63

(+/-)-{9-[(4-Chlorphenyl)thio]-6-fluor-8-[2,2,2-trifluor-1-methoxy-1-(trifluormethyl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}essigsäure



Schritt 1: (+/-)-Methyl-{6-fluor-8-[2,2,2-trifluor-1-methoxy-1-(trifluormethyl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}acetat

[0288] Zu (+/-)-Methyl-{6-fluor-8-[2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-(trifluormethyl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}acetat (Beispiel 54, Schritt 1, 115 mg, 0,28 mmol) in Acetonitril (3 ml) wurden Cäsiumcarbonat (300 mg, 0,9 mmol) und Methyljodid (114 mg, 0,8 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde 2 Stunden bei 50°C gerührt, durch ein Kieselgelkissen filtriert, wobei mit 50% EtOAc/Hexan eluiert wurde, und das Filtrat eingengt, um 100 mg der Titelverbindung zu ergeben, die als solche verwendet wurde.

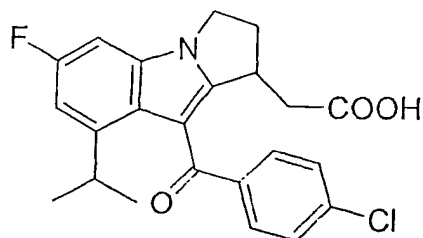
Schritt 2:

(+/-)-{9-[(4-Chlorphenyl)thio]-6-fluor-8-[2,2,2-trifluor-1-methoxy-1-(trifluormethyl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}essigsäure

[0289] Ausgehend von der Verbindung von Schritt 1 wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in den Schritten 9 und 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS (-APCI) m/z 554,2 (M-H)⁻.

BEISPIEL 64

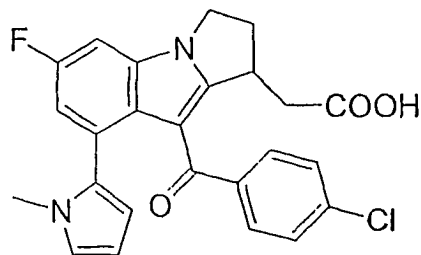
(+/-)-[9-(4-Chlorbenzoyl)-6-fluor-8-isopropyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



[0290] Ausgehend von (+/-)-Methyl-(6-fluor-8-isopropyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat (Beispiel 44, Schritt 1) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 1 von Beispiel 61 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS (-APCI) m/z 412,1 (M-H)⁻.

BEISPIEL 65

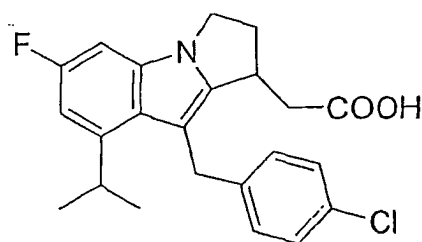
(+/-)-[9-(4-Chlorbenzoyl)-6-fluor-8-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



[0291] Ausgehend von (+/-)-Methyl-[8-brom-9-(4-chlorbenzoyl)-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (siehe Beispiel 69) und 1-Methyl-2-(tributylstannyl)-1H-pyrrol wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Beispiel 42 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.
MS (-APCI) m/z 449,1 (M-H)⁻.

BEISPIEL 66

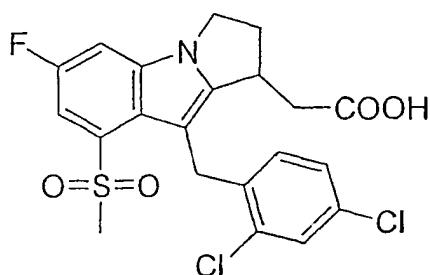
(+/-)-[9-(4-Chlorbenzyl)-6-fluor-8-isopropyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



[0292] Ausgehend von (+/-)-Methyl-(6-fluor-8-isopropyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat (Beispiel 44, Schritt 2) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 1 von Beispiel 60 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.
MS (-APCI) m/z 398,0 (M-H)⁻.

BEISPIEL 67

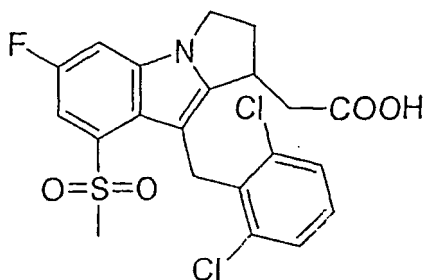
((1R)-9-(2,4-Dichlorbenzyl)-6-fluor-8-(methansulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



[0293] Ausgehend von Methyl-[(1R)-6-fluor-8-(methansulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (Beispiel 62A, Schritt 2, 120 mg, 0,37 mmol) und 2,4-Dichlorbenzaldehyd (71 mg, 0,51 mmol) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 1 von Beispiel 60 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.
MS (-APCI) m/z 469,9 (M-H)⁻.

BEISPIEL 68

[(1R)-9-(2,6-Dichlorbenzyl)-6-fluor-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

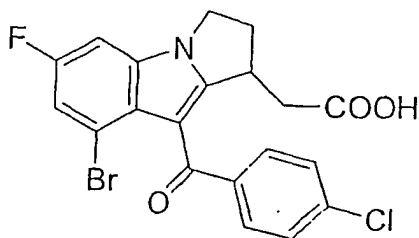


[0294] Ausgehend von Methyl-[(1R)-6-fluor-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (Beispiel 62A, Schritt 2, 64 mg, 0,2 mmol) und 2,6-Dichlorbenzaldehyd (39 mg, 0,22 mmol) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 1 von Beispiel 60 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 470,0 (M-H)⁻.

BEISPIEL 69

(+/-)-[8-Brom-9-(4-chlorbenzoyl)-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

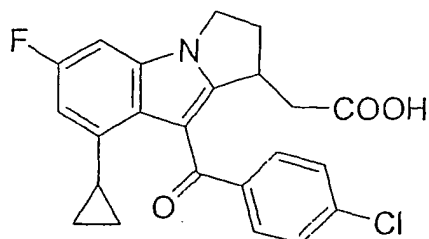


[0295] Ausgehend von (+/-)-Methyl-[8-brom-9-(4-Chlorbenzoyl)-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (Beispiel 61, Schritt 1) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 449,9 (M-H)⁻.

BEISPIEL 70

(+/-)-[9-(4-Chlorbenzoyl)-8-cyclopropyl-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

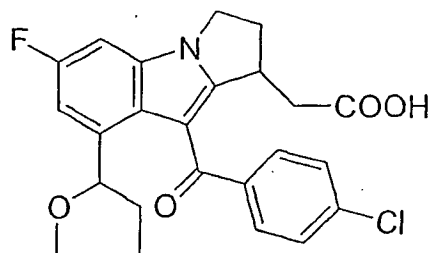


[0296] Ausgehend von (+/-)-Methyl-[8-brom-9-(4-chlorbenzoyl)-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (Beispiel 61, Schritt 1) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in den Schritten 1 und 2 von Beispiel 59 und in Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,81 (2H, dd), 7,50 (2H, dd), 7,03 (1H, dd), 6,56 (1H, dd), 4,27-4,18 (2H, m), 3,69-3,64 (1H, m), 2,95-2,90 (1H, m), 2,64 (1H, dd), 2,49 (1H, dd), 2,47-2,41 (1H, m), 1,95-1,87 (1H, m), 0,66-0,60 (2H, m), 0,50-0,46 (1H, m), 0,38-0,33 (1H, m).

BEISPIEL 71

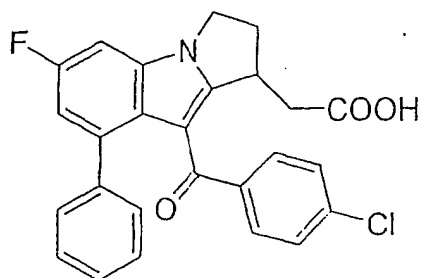
(+/-)-[9-(4-Chlorbenzoyl)-6-fluor-8-(1-methoxypropyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



[0297] Ausgehend von (+/-)-[8-Brom-9-(4-chlorbenzoyl)-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure (Beispiel 69) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 1 von Beispiel 19, Schritt 1 von Beispiel 20 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.
MS (-APCI) m/z 442,1 (M-H)⁻.

BEISPIEL 72

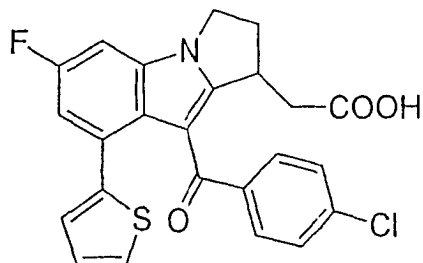
(+/-)-[9-(4-Chlorbenzoyl)-6-fluor-8-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



[0298] Ausgehend von (+/-)-Methyl-[8-brom-9-(4-chlorbenzoyl)-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (Beispiel 61, Schritt 1, 100 mg, 0,22 mmol) und Tributyl(phenyl)stannan (121 mg, 0,33 mmol) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Beispiel 42 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.
MS (-APCI) m/z 446,0 (M-H)⁻.

BEISPIEL 73

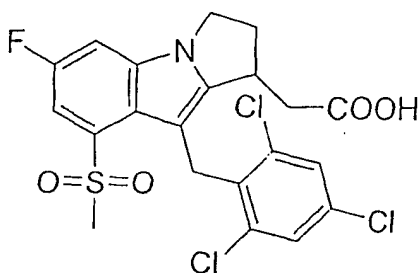
(+/-)-[9-(4-Chlorbenzoyl)-6-fluor-8-thien-2-yl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



[0299] Ausgehend von (+/-)-Methyl-[8-brom-9-(4-chlorbenzoyl)-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat und Tributyl(thien-2-yl)stannan wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Beispiel 42 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.
MS (-APCI) m/z 452,2 (M-H)⁻.

BEISPIEL 74

(+/-)-[6-Fluor-8-(methylsulfonyl)-9-(2,4,6-trichlorbenzyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



Schritt 1: (+/-)-Methyl-[8-brom-6-fluor-9-(2,4,6-trichlorbenzyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

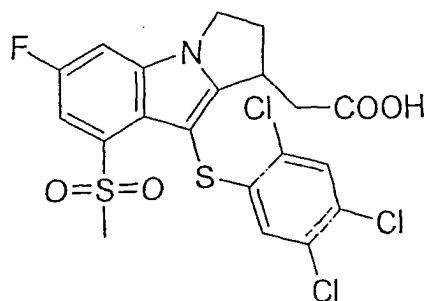
[0300] Ausgehend von (+/-)-Methyl-(8-brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat (Beispiel 7, Schritt 8, 326 mg, 1 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzaldehyd (250 mg, 1,2 mmol) wurde die Titelverbindung (350) mg durch Nacharbeiten der in Schritt 1 von Beispiel 60 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

Schritt 2: (+/-)-[6-Fluor-8-(methylsulfonyl)-9-(2,4,6-trichlorbenzyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo-[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0301] Ausgehend von der Verbindung von Schritt 1 wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 2 von Beispiel 61 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.
MS (-APCI) m/z 504,2 (M-H)⁻.

BEISPIEL 75

(+/-)-(6-Fluor-8-(methylsulfonyl)-9-[(2,4,5-trichlorphenyl)thio]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}essigsäure



Schritt 1: (+/-)-Methyl-(8-brom-6-fluor-9-[(2,4,5-trichlorphenyl)thio]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat

[0302] Ausgehend von Bis(2,4,5-trichlorphenyl)disulfid (638 mg, 1,5 mmol) und (+/-)-Methyl-(8-brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat (Beispiel 7, Schritt 8, 326 mg, 1 mmol) wurde die Titelverbindung (70 mg) wie in Schritt 9 von Beispiel 7 beschrieben synthetisiert.

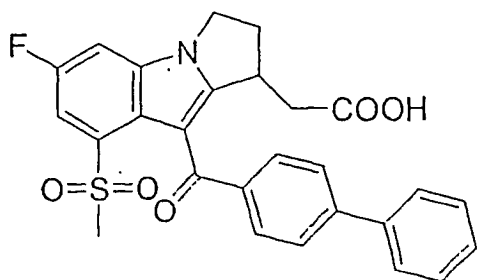
Schritt 2: (+/-)-{6-Fluor-8-(methylsulfonyl)-9-[(2,4,5-trichlorphenyl)thio]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}essigsäure

[0303] Ausgehend von der Verbindung von Schritt 1 wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 2 von Beispiel 61 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

¹H-NMR (Aceton-d₆) δ 7,73 (1H, dd), 7,64 (1H, dd), 7,60 (1H, s), 6,85 (1H, s), 4,54-4,48 (1H, m), 4,41-4,35 (1H, m), 3,95-3,88 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,15-3,04 (2H, m), 2,79 (1H, dd), 2,59-2,53 (1H, m).

BEISPIEL 76

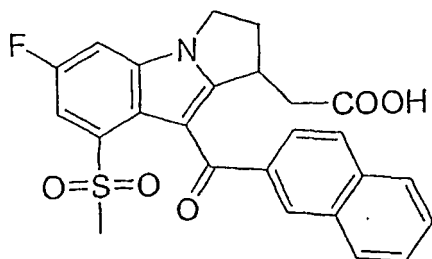
(+/-)-[9-[1,1'-Bisphenyl-4-ylcarbonyl]-6-fluor-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



[0304] Ausgehend von 4-Biphenylcarbonylchlorid (72 mg, 0,33 mmol) und (+/-)-Methyl-[6-fluor-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (35 mg, 0,11 mmol) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 1 von Beispiel 61 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren hergestellt. MS (-APCI) m/z 490,2 (M-H)⁻.

BEISPIEL 77

(+/-)-[6-Fluor-8-(methylsulfonyl)-9-(2-naphthoyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



Schritt 1: (+/-)-Methyl-[8-brom-6-fluor-9-(2-naphthoyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

[0305] Ausgehend von 2-Naphthoylchlorid (343 mg, 1,8 mmol) und (+/-)-Methyl-(8-brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat (Beispiel 7, Schritt 8, 200 mg, 0,6 mmol) wurde die Titelverbindung (250 mg, gelblicher Feststoff) durch Nacharbeiten der in Schritt 1, Beispiel 61, beschriebenen Verfahren synthetisiert.

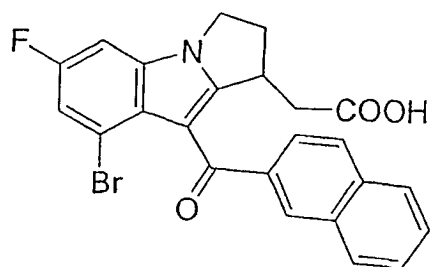
Schritt 2: (+/-)-[6-Fluor-8-(methylsulfonyl)-9-(2-naphthoyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0306] Ausgehend von der Verbindung von Schritt 1 (190 mg, 0,4 mmol) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 2 von Beispiel 61 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 464,1 (M-H)⁻.

BEISPIEL 78

(+/-)-[8-Brom-6-fluor-9-(2-naphthoyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

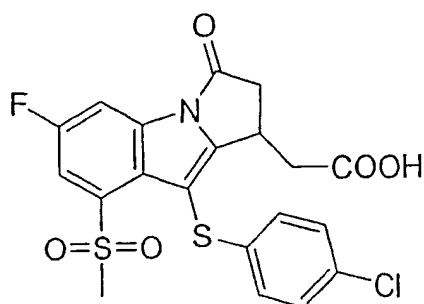


[0307] Ausgehend von (+/-)-Methyl-[8-brom-6-fluor-9-(2-naphthoyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (Beispiel 77, Schritt 1) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 464,0 (M-H)⁻.

BEISPIEL 79

(+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)thio]-6-fluor-8-(methylsulfonyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



Schritt 1: (4-Brom-6-fluor-1H-indol-2-yl)methanol

[0308] Zu einer Lösung von Methyl-4-brom-6-fluor-1H-indol-2-carboxylat (3 g, 11 mmol) in THF (50 ml) bei -30°C wurde Diisobutylaluminiumhydrid (33 mmol, 1,5 M Toluollösung) zugegeben. Die Mischung wurde 1 Stunde bei -30°C gerührt und mit HCl versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Schicht mit Et₂O extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurde über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt, um 2,6 g der Titelverbindung zu ergeben, die als solche verwendet wurde.

Schritt 2: 4-Brom-6-fluor-1H-indol-2-carbaldehyd

[0309] Zu einer Lösung von (4-Brom-6-fluor-1H-indol-2-yl)methanol (2,6 g, 11 mmol) in CH₂Cl₂ (100 ml) bei RT wurde Dess-Martin-Periodinan (6,4 g, 15 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde 30 Minuten bei RT gerührt und mit gesättigtem wässrigem NaHCO₃ versetzt. Die Mischung wurde durch ein Celitekissen filtriert und das Filtrat mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 30% EtOAc als Elutionsmittel gereinigt, um 2 g der Titelverbindung zu ergeben.

Schritt 3: Ethyl-3-(4-brom-6-fluor-1H-indol-2-yl)prop-2-enoat

[0310] Zu einer Lösung von 4-Brom-6-fluor-1H-indol-2-carbaldehyd (1,8 g, 7,4 mmol) in THF (100 ml) bei RT wurde (Ethoxycarbonylmethylen)triphenylphosphoran (5 g, 14 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde 2 Stunden bei RT gerührt und die Mischung durch ein Kieselgelkissen filtriert, wobei mit 40% EtOAc eluiert wurde, und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 20% EtOAc als Elutionsmittel gereinigt, um 1,6 g der Titelverbindung zu ergeben.

Schritt 4: (+/-)-Ethyl-8-brom-1-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-6-fluor-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-2-carboxylat

[0311] Zu einer Lösung von Diethylmalonat (1,67 g, 10,4 mmol) in EtOH (30 ml) bei RT wurde Natriummethoxid (2,26 ml, 25%ige Lösung in MeOH) zugegeben. Die Mischung wurde 5 Minuten gerührt und mit einer Lösung der Verbindung von Schritt 3 (1,3 g, 4,2 mmol) in EtOH (10 ml) versetzt. Die Mischung wurde 12 Stunden bei 75°C gerührt, mit gesättigtem wässrigem NH_4Cl versetzt und die wässrige Schicht mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 20% EtOAc als Elutionsmittel gereinigt, um 1,6 g der Titelverbindung zu ergeben.

MS (+APCI) m/z 426,2 (M+H)⁺.

Schritt 5: (+/-)-Ethyl-(8-brom-6-fluor-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat

[0312] Zu einer Lösung der Verbindung von Schritt 4 (1 g, 2,4 mmol) in DMSO (20 ml) bei RT wurden Natriumchlorid (420 mg, 7,2 mmol) und H_2O (260 mg, 14,4 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde 3 Stunden bei 120°C gerührt, abgekühlt und zwischen H_2O und CH_2Cl_2 aufgetrennt. Die wässrige Schicht wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, und die vereinten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt, um 900 mg der Titelverbindung zu ergeben.

MS (+APCI) m/z 354,1 (M+H)⁺.

Schritt 6: (+/-)-Ethyl-{8-brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-fluor-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}acetat

[0313] Ausgehend von Bis(2,4,5-chlorphenyl)disulfid (2,1, 7,2 mmol) und der Verbindung von Schritt 5 wurde die Titelverbindung (500 mg, als ein 60%ig reines gelbes Öl) durch Nacharbeiten der in Schritt 9 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert und das Produkt als solches verwendet.

Schritt 7: (+/-)-Ethyl-[9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-fluor-8-(methylsulfonyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

[0314] Ausgehend von dem Produkt von Schritt 6 (500 mg, 1,06 mmol) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 2 von Beispiel 61 beschriebenen Verfahren synthetisiert und der Rückstand durch Kieselgelchromatographie mit 40% EtOAc/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um 100 mg der Titelverbindung zu ergeben.

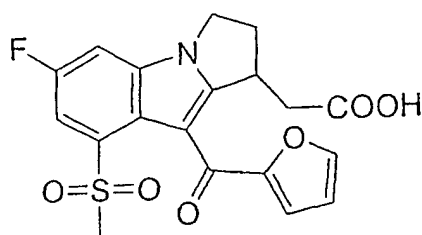
Schritt 8: (+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)thio]-6-fluor-8-(methylsulfonyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0315] Zu der Verbindung von Schritt 7 (40 mg) in 2-Butanon (4 ml) wurde 6N HCl (0,5 ml) zugegeben. Die Mischung wurde 3 Stunden bei 80°C gerührt, auf RT abgekühlt, mit H_2O verdünnt und die wässrige Schicht mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 40% EtOAc/Hexan, das 1% AcOH enthielt, als Elutionsmittel gereinigt, um 23 mg der Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.

MS (-APCI) m/z 466,1 (M-H)⁻.

BEISPIEL 80

(+/-)-[6-Fluor-9-(2-furoyl)-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



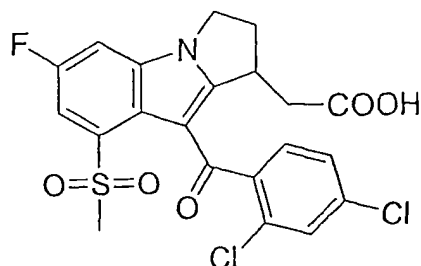
[0316] Ausgehend von (+/-)-Methyl-(8-brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat (Beispiel 7,

Schritt 8) und 2-Furoylchlorid wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in den Schritten 1 und 2 von Beispiel 61 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 404,1 (M-H)⁻.

BEISPIEL 81

(+/-)-[9-(2,4-Dichlorbenzoyl)-6-fluor-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

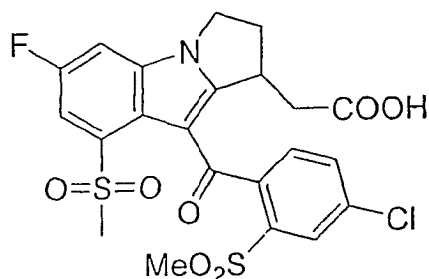


[0317] Ausgehend von (+/-)-Methyl-(8-brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat (Beispiel 7, Schritt 8) und 2,4-Dichlorbenzylchlorid wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in den Schritten 1 und 2 von Beispiel 61 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren hergestellt.

MS (-APCI) m/z 482,0 (M-H)⁻.

BEISPIEL 82

(+/-)-[9-[4-Chlor-2-(methylsulfonyl)benzoyl]-6-fluor-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

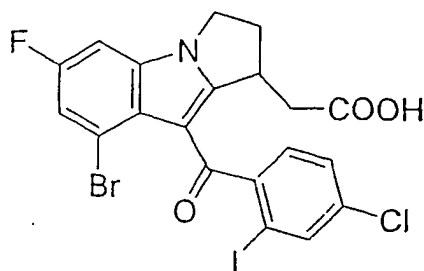


[0318] Ausgehend von (+/-)-Methyl-(8-brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat (Beispiel 7, Schritt 8) und 4-Chlor-2-iodbenzoylchlorid wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in den Schritten 1 und 2 von Beispiel 61 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 526,1 (M-H)⁻.

BEISPIEL 83

(+/-)-[8-BROM-9-(4-CHLOR-2-IODBENZOYL)-6-FLUOR-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROL[1,2-a]INDOL-1-YL]ESSIGSÄURE

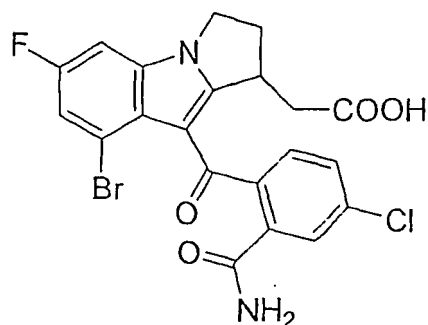


[0319] Ausgehend von (+/-)-Methyl-(8-brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat (Beispiel 7,

Schritt 8) und 4-Chlor-2-iodbenzoylchlorid wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 1 von Beispiel 61 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.
MS (-APCI) m/z 576,0 (M-H)⁻.

BEISPIEL 84

(+/-)-{9-[2-(AMINOCARBONYL)-4-CHLORBENZOYL]-8-BROM-6-FLUOR-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL}ESSIGSÄURE



Schritt 1: (+/-)-Methyl-[8-brom-9-(4-chlor-2-cyanobenzoyl)-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

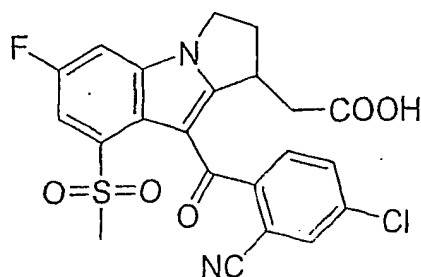
[0320] Ausgehend von (+/-)-Methyl-[8-brom-9-(4-chlor-2-iodbenzoyl)-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (siehe Beispiel 83, 150 mg, 0,25 mmol) wurde die Titelverbindung (100 mg bräunlicher Feststoff) wie in Schritt 1 von Beispiel 31 beschrieben synthetisiert.

Schritt 2: (+/-)-{9-[2-(Aminocarbonyl)-4-chlorbenzoyl]-8-brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}essigsäure

[0321] Zu einer Lösung der Verbindung von Schritt 1 (30 m) in einer 3/1-Mischung aus THF/MeON (3 ml) wurde 1N LiON (1 ml, wässrige Lösung) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 16 Stunden bei RT gerührt und mit AcOH (0,5 ml) und Salzlösung (5 ml) versetzt. Die wässrige Schicht wurde mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit EtOAc gewaschen, um 18 mg der Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. MS (-APCI) m/z 491,0 (M-H)⁻.

BEISPIEL 85

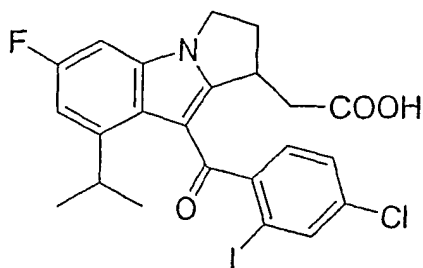
(+/-)-[9-(4-Chlor-2-cyanobenzoyl)-6-fluor-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure



[0322] Ausgehend von (+/-)-Methyl-[8-brom-9-(4-chlor-2-cyanobenzoyl)-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (Beispiel 84, Schritt 1) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 2 von Beispiel 61 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.
MS (-APCI) m/z 473,3 (M-H)⁻.

BEISPIEL 86

[(1R)-9-(4-CHLOR-2-IODBENZOYL)-6-FLUOR-8-ISOPROPYL-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL]ESSIGSÄURE

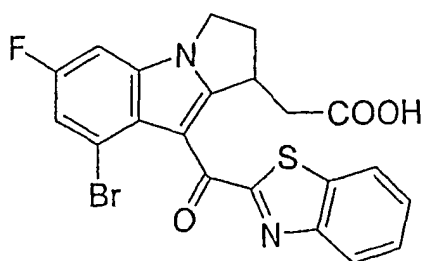


[0323] Ausgehend von 4-Chlor-2-iodbenzoylchlorid (542 mg, 1,8 mmol) und Methyl-[(1R)-6-fluor-8-isopropyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (Beispiel 44A, Schritt 1, 173 mg, 0,6 mmol) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 1 von Beispiel 61 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 538,1 (M-H)⁻.

BEISPIEL 87

(+/-)-[9-(1,3-BENZOTHAZOL-2-YLCARBONYL)-8-BROM-6-FLUOR-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL]ESSIGSÄURE

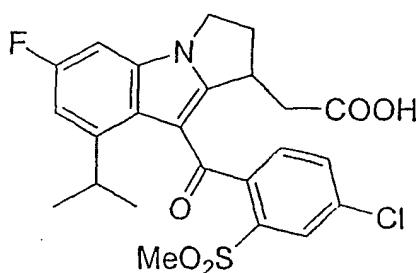


[0324] Ausgehend von (+/-)-Methyl-(8-brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat (Beispiel 7, Schritt 8) und 1,3-Benzothiazol-2-carbonylchlorid wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 1 von Beispiel 61 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren hergestellt.

MS (-APCI) m/z 472,9 (M-H)⁻.

BEISPIEL 88

{(1R)-9-[4-CHLOR-2-(METHYLSULFONYL)BENZOYL]-6-FLUOR-8-ISOPROPYL-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL}ESSIGSÄURE

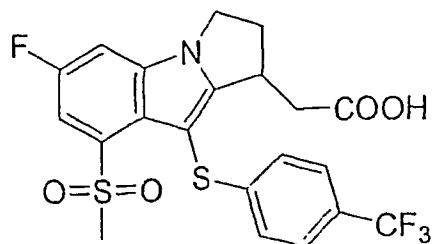


[0325] Ausgehend von Methyl-[(1R)-9-(4-chlor-2-iodbenzoyl)-6-fluor-8-isopropyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (siehe Beispiel 86) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 2 von Beispiel 61 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 490,3 (M-H)⁻.

BEISPIEL 89

((1R)-6-FLUOR-8-(METHYLSULFONYL)-9-{[4-(TRIFLUORMETHYL)PHENYL]THIO}-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL)ESSIGSÄURE



Schritt 1: Bis[4-(trifluormethyl)phenyl]disulfid

[0326] Zu einer Lösung von 4-(Trifluormethyl)benzothio (1 g) in Et₂O wurde Brom zugegeben, bis eine orange Farbe bestehen blieb. Die Zugabe wurde gestoppt und die organische Schicht mit 1:1 wässrigem gesättigtem NaHCO₃/10% wässrigem Na₂S₂O₃ gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt, um die Titelverbindung zu ergeben, die als solche verwendet wurde.

Schritt 2: Methyl-((1R)-8-brom-6-fluor-9-{[4-(trifluormethyl)phenyl]thio}-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat

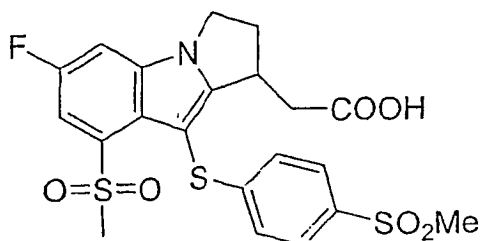
[0327] Ausgehend von Bis[4-(trifluormethyl)phenyl]disulfid (454 mg, 1,28 mmol) und Methyl[(1R)-8-brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (Beispiel 62A, 200 mg, 0,64 mmol) wurde die Titelverbindung (280 mg, 70% rein) wie in Schritt 9 von Beispiel 7 beschrieben synthetisiert.

Schritt 3: ((1R)-6-fluor-8-(methylsulfonyl)-9-{[4-(trifluormethyl)phenyl]thio}-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)essigsäure

[0328] Ausgehend von der Verbindung von Schritt 2 wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 2 von Beispiel 61 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.
MS (-APCI) m/z 486,3 (M-H)⁻.

BEISPIEL 90

((1R)-6-FLUOR-8-(METHYLSULFONYL)-9-{[4-(METHYLSULFONYL)PHENYL]THIO}-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL)ESSIGSÄURE



Schritt 1: 1-Brom-4-[(4-bromphenyl)dithio]benzol

[0329] Ausgehend von 4-Brombenzothiol wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 1 von Beispiel 89 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

Schritt 2: Methyl-((1R)-8-brom-9-{[4-(methylsulfonyl)phenyl]thio}-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat

[0330] Ausgehend von 1-Brom-4-[(4-bromphenyl)dithio]benzol und Methyl[(1R)-8-brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat wurde die Titelverbindung synthetisiert.

dro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (Beispiel 62A) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 9 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

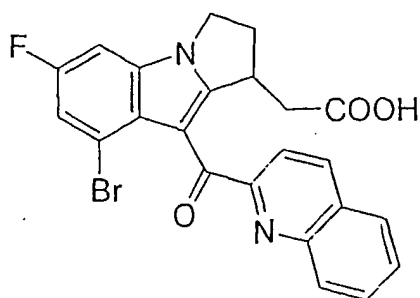
Schritt 3: ((1R)-6-Fluor-8-(methylsulfonyl)-9-[[4-(methylsulfonyl)phenyl]thio]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)essigsäure

[0331] Ausgehend von der Verbindung von Schritt 2 wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 2 von Beispiel 61 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 496,3 (M-H)⁻.

BEISPIEL 91

(+/-)-[8-BROM-6-FLUOR-9-(CHINOLIN-2-YLCARBONYL)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL]ESSIGSÄURE

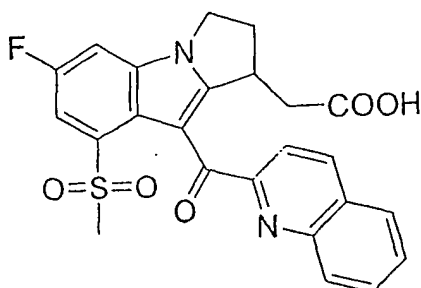


[0332] Ausgehend von (+/-)-Methyl-(8-brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat (Beispiel 7, Schritt 8) und Chinolin-2-ylcarbonylchlorid wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 1 von Beispiel 61 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 465,2 (M-H)⁻.

BEISPIEL 92

(+/-)-[6-FLUOR-8-(METNYLSULFONYL)-9-(CHINOLIN-2-YLCARBONYL)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL]ESSIGSÄURE

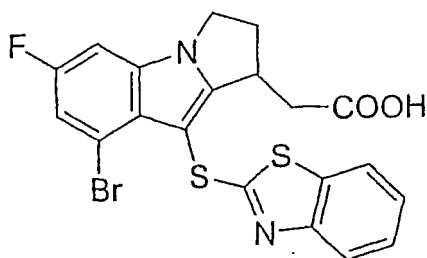


[0333] Ausgehend von Methyl-[8-brom-6-fluor-9-(chinolin-2-ylcarbonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (siehe Beispiel 91) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 2 von Beispiel 61 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 465,2 (M-H)⁻.

BEISPIEL 93

(+/-)-[9-(1,3-BENZOTHAZOL-2-YLTHIO)-8-BROM-6-FLUOR-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL]ESSIGSÄURE



Schritt 1: 2-(1,3-Benzothiazol-2-ylthio)-1,3-benzothiazol

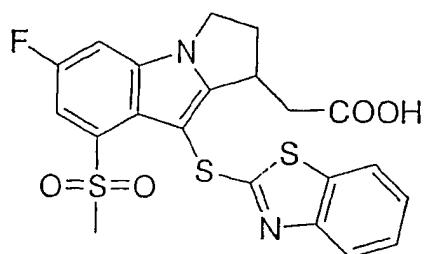
[0334] Ausgehend von 1,3-Benzothiazol-2-thiol wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 1 von Beispiel 89 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

Schritt 2: (+/-)-[9-(1,3-Benzothiazol-2-ylthio)-8-brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0335] Ausgehend von 2-(1,3-Benzothiazol-2-ylthio)-1,3-benzothiazol und (+/-)-Methyl-8-(brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat (Beispiel 7, Schritt 8) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 9 von Beispiel 7 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.
MS (-APCI) m/z 476,9 (M-H).

BEISPIEL 94

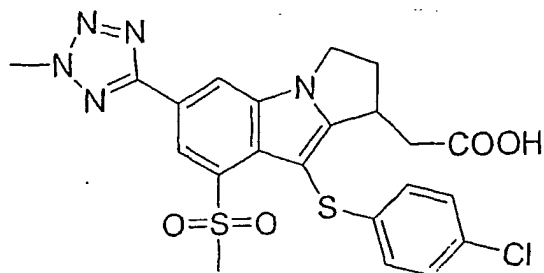
(+/-)-[9-(1,3-BENZOTHAZOL-2-YLTHIO)-6-FLUOR-8-(METHYLSULFONYL)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL]ESSIGSÄURE



[0336] Ausgehend von Methyl-[9-(1,3-benzothiazol-2-ylthio)-8-brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (siehe Beispiel 93) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 2 von Beispiel 61 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.
MS (-APCI) m/z 475,0 (M-H).

BEISPIEL 95

(+/-)-[9-[(4-CHLORPHENYL)THIO]-8-(METHYLSULFONYL)-6-(2-METHYL-2H-TETRAZOL-5-YL)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL]ESSIGSÄURE

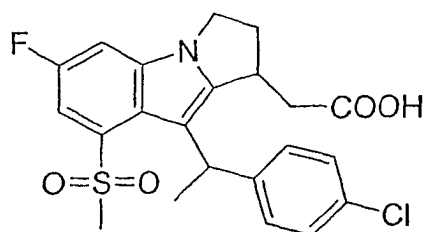


[0337] Ausgehend von (+/-)-Methyl-[8-brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (siehe Beispiel 32, 70 mg, 0,13 mmol) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 2 von Beispiel 61 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 516,1 (M-H)⁻.

BEISPIEL 96

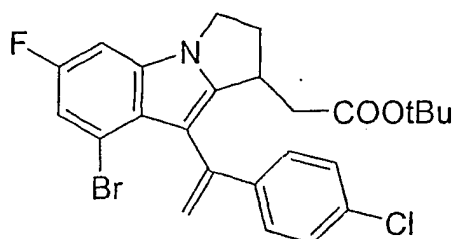
(+/-)-[9-[1-(4-CHLORPHENYL)ETHYL]-6-FLUOR-8-(METHYLSULFONYL)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL]-ESSIGSÄURE



Schritt 1: (+/-)-tert.-Butyl-[8-brom-9-(4-chlorbenzoyl)-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

[0338] Zu (+/-)-[8-Brom-9-(4-chlorbenzoyl)-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure (Beispiel 69, 500 mg) in Toluol (10 ml) bei 100°C wurde langsam 1,1-Di-tert.-butoxy-N,N-dimethylmethanamin (0,7 ml) zugegeben. Die Mischung wurde 1 Stunde bei 110°C gerührt, auf RT abgekühlt, mit gesättigtem wässrigem NaHCO₃ und Salzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 30% EtOAc/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um 410 mg der Titelverbindung zu ergeben.

Schritt 2: (+/-)-tert.-Butyl-[8-brom-9-[1-(4-chlorphenyl)vinyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat



[0339] Zu einer Suspension von Methyltriphenylphosphoniumbromid (536 mg, 1,5 mmol) in THF (7 ml) bei RT wurde Kalium-tert.-butoxid (1,5 ml, 1M THF-Lösung zugegeben) Die Mischung wurde 30 Minuten bei RT gerührt und mit einer Lösung der Verbindung von Schritt 1 (190 mg, 0,38 mmol) in THF (7 ml) versetzt. Die Re-

aktionsmischung wurde 2 Stunden bei 60°C gerührt, abgekühlt und in wässriges gesättigtes NH_4Cl gegossen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Schicht mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 20% EtOAc/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um 150 mg der Titelverbindung zu ergeben.

Schritt 3: (+/-)-tert.-Butyl-[9-[1-(4-chlorphenyl)vinyl]-6-fluor-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

[0340] Ausgehend von der Verbindung von Schritt 2 (108 mg, 0,21 mmol) wurde die Titelverbindung (80 mg) wie in Beispiel 61, Schritt 2, beschrieben, jedoch ohne dass die Hydrolyse durchgeführt wurde, synthetisiert.

Schritt 4: (+/-)-tert.-Butyl-[9-[1-(4-chlorphenyl)ethyl]-6-fluor-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

[0341] Eine Mischung aus der Verbindung von Schritt 3 (78 mg) und 20 mg Pd/C (10% Gew./Gew.) in EtOH (3 ml) wurde unter H_2 (Ballon) 1 Stunde gerührt. Anschließend wurde die Mischung durch ein Kieselgelkissen filtriert, wobei mit EtOAc eluiert wurde, und das Filtrat eingengt, um 75 mg der Titelverbindung zu ergeben, die als solche verwendet wurde.

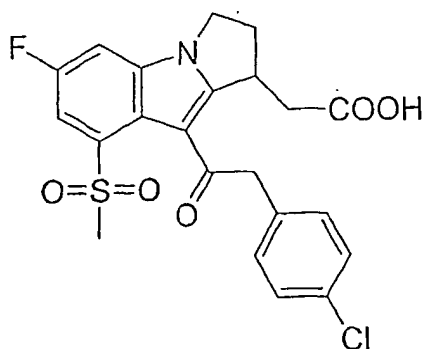
Schritt 4: (+/-)-[9-[1-(4-Chlorphenyl)ethyl]-6-fluor-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0342] Eine Mischung aus der Verbindung von Schritt 1 (75 mg) und Trifluoressigsäure (0,9 ml) in CH_2Cl_2 (3 ml) wurde 5 Stunden bei RT gerührt und eingengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 40% EtOAc/Hexan, das 1% AcOH enthielt, als Elutionsmittel gereinigt, um 35 mg der Titelverbindung zu ergeben.

MS (-APCI) m/z 448,2 (M-H)⁻.

BEISPIEL 97

(+/-)-[9-[(4-CHLORPHENYL)ACETYL]-6-FLUOR-8-(METHYLSULFONYL)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL]ESSIGSÄURE

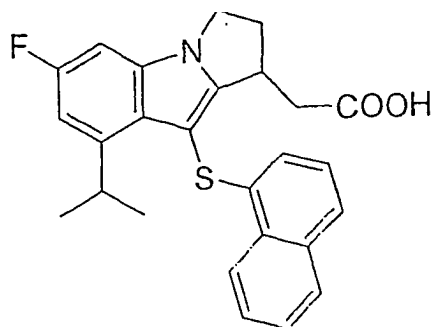


[0343] Ausgehend von (+/-)-Methyl-(8-brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat (Beispiel 7, Schritt 8) und (4-Chlorphenyl)acetylchlorid wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in den Schritten 1 und 2 von Beispiel 61 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 462,1 (M-H)⁻.

BEISPIEL 98

(+/-)-[6-FLUOR-8-ISOPROPYL-9-(1-NAPHTHYLTHIO)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL]ESSIGSÄURE



Schritt 1: 1-(1-Naphthylthio)naphthalin

[0344] Ausgehend von Naphthalin-1-thiol wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 1 von Beispiel 89 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

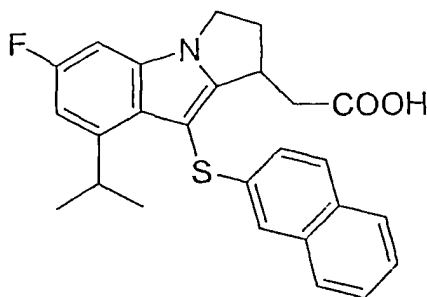
Schritt 2: (+/-)-[6-Fluor-8-isopropyl-9-(1-naphthylthio)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0345] Ausgehend von 1-(1-Naphthylthio)naphthalin und (+/-)-Methyl-(6-fluor-8-isopropyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat (Beispiel 44, Schritt 1) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 9 von Beispiel 7 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 432,0 (M-H)⁻.

BEISPIEL 99

(+/-)-[6-FLUOR-8-ISOPROPYL-9-(2-NAPHTHYLTHIO)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL]ESSIGSÄURE



Schritt 1: 2-(2-Naphthylthio)naphthalin

[0346] Ausgehend von Naphthalin-2-thiol wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 1 von Beispiel 89 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

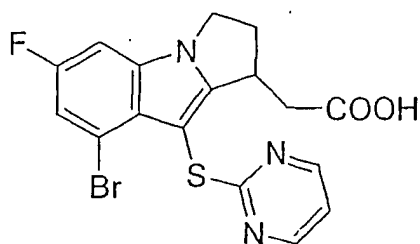
Schritt 2: (+/-)-[6-Fluor-8-isopropyl-9-(2-naphthylthio)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0347] Ausgehend von 2-(2-Naphthylthio)naphthalin und (+/-)-Methyl-(6-fluor-8-isopropyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat (Beispiel 44, Schritt 1) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 9 von Beispiel 7 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 432,0 (M-H)⁻.

BEISPIEL 100

(+/-)-[8-BROM-6-FLUOR-9-(PYRIMIDIN-2-YLTHIO)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL]ESSIGSÄURE



Schritt 1: 1-(Pyrimidin-2-ylthio)pyrimidin

[0348] Ausgehend von Pyrimidin-2-thiol wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 1 von Beispiel 89 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

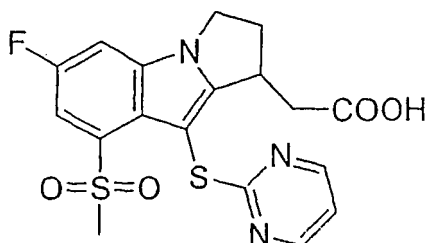
Schritt 2: (+/-)-8-Brom-6-fluor-9-(pyrimidin-2-ylthio)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0349] Ausgehend von 2-(Pyrimidin-2-ylthio)pyrimidin und (+/-)-Methyl-(8-brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat (Beispiel 7, Schritt 8) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 9 von Beispiel 7 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 420,0 (M-H)⁻.

BEISPIEL 101

(+/-)-[6-FLUOR-8-(METHYLSULFONYL)-9-(PYRIMIDIN-2-YLTHIO)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL]ESSIGSÄURE

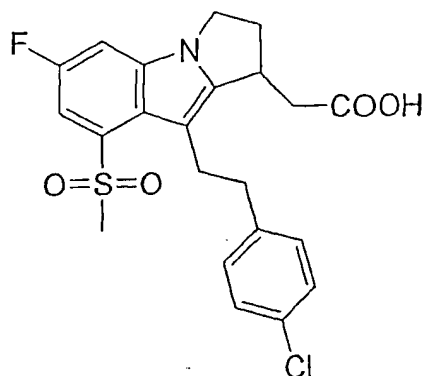


[0350] Ausgehend von Methyl-[8-brom-6-fluor-9-(pyrimidin-2-ylthio)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (siehe Beispiel 100) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 2 von Beispiel 61 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 420,0 (M-H)⁻.

BEISPIEL 102

(+/-)-[9-[2-(4-CHLORPHENYL)ETHYL]-6-FLUOR-8-(METHYLSULFONYL)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL]ESSIGSÄURE



Schritt 1: (+/-)-Methyl-{8-brom-9-[2-(4-chlorphenyl)ethyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}acetat

[0351] Zu einer Mischung aus Trifluoressigsäure (79 mg, 0,7 mmol) und Triethylsilan (161 mg, 1,38 mmol) in CH_2Cl_2 (1 ml) bei 0°C wurde eine Mischung aus (+/-)-Methyl-(8-brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat (Beispiel 7, Schritt 8, 150 mg, 0,46 mmol) und (4-Chlorphenyl)acetaldehyd (85 mg, 0,55 mmol) in CH_2Cl_2 (3 ml) zugegeben. Die Mischung wurde 1 Stunde bei RT gerührt und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 30% EtOAc/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um 190 mg der Titelverbindung zu ergeben.

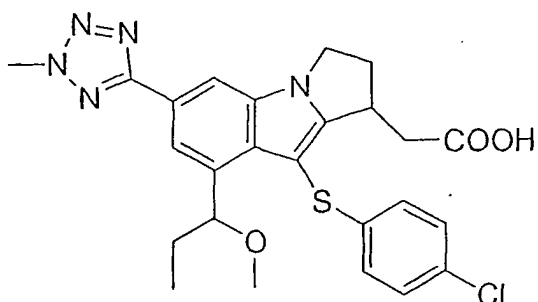
Schritt 2: (+/-)-[9-[2-(4-Chlorphenyl)ethyl]-6-fluor-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0352] Ausgehend von der Verbindung von Schritt 1 wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 2 von Beispiel 61 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 448,1 (M-H)⁻.

BEISPIEL 103

(+/-)-[9-[(4-CHLORPHENYL)THIO]-8-(1-METHOXYPROPYL)-6-(2-METHYL-2H-TETRAZOL-5-YL)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL]ESSIGSÄURE

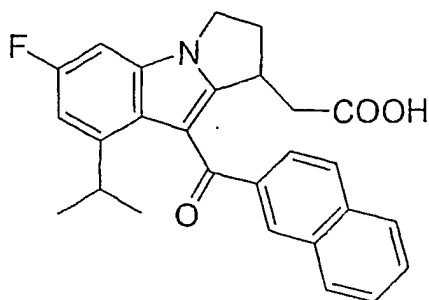


[0353] Ausgehend von (+/-)-[8-Brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure (Beispiel 32) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Beispiel 19, Schritt 1 von Beispiel 20 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 510,1 (M-H)⁻.

BEISPIEL 104

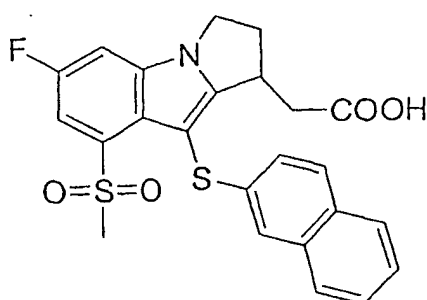
[(1R)-6-FLUOR-8-ISOPROPYL-9-(2-NAPHTHOYL)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL]ESSIGSÄURE



[0354] Ausgehend von Methyl-[(1R)-6-fluor-8-isopropyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (Beispiel 44A, Schritt 1) und 2-Naphthoylchlorid wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 1 von Beispiel 61 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.
MS (-APCI) m/z 428,2 (M-H)⁻.

BEISPIEL 105

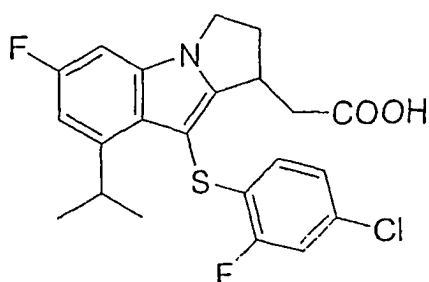
(+/-)-[6-FLUOR-8-(METHYLSULFONYL)-9-(2-NAPHTHYLTHIO)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL]ESSIGSÄURE



[0355] Ausgehend von 2-(2-Naphthylthio)naphthalin und (+/-)-Methyl-(8-brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat (Beispiel 7, Schritt 8) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 9 von Beispiel 7, Schritt 2 von Beispiel 61 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.
MS (-APCI) m/z 468,1 (M-H)⁻.

BEISPIEL 106

(+/-)-{9-[(4-CHLOR-2-FLUORPHENYL)THIO]-6-FLUOR-8-ISOPROPYL-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL}ESSIGSÄURE



Schritt 1: Bis(4-chlor-2-fluorphenyl)disulfid

[0356] Ausgehend von 4-Chlor-2-fluorbenzothiol wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt

1 von Beispiel 89 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

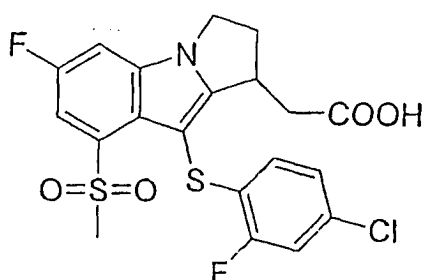
Schritt 2: (+/-)-{9-[(4-Chlor-2-fluorphenyl)thio]-6-fluor-8-isopropyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}essigsäure

[0357] Ausgehend von Bis(4-chlor-2-fluorphenyl)disulfid und (+/-)-Methyl-(6-fluor-8-isopropyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat (Beispiel 44, Schritt 1) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in den Schritten 9 und 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 434,1 (M-H)⁻.

BEISPIEL 107

(+/-)-[9-[(4-CHLOR-2-FLUORPHENYL)THIO]-6-FLUOR-8-(METHYLSULFONYL)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL]ESSIGSÄURE

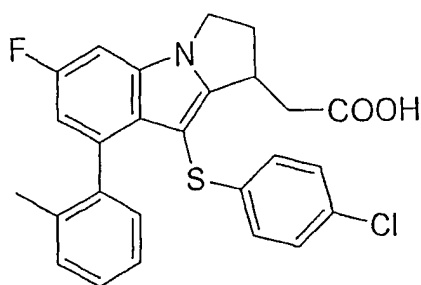


[0358] Ausgehend von Bis(4-chlor-2-fluorphenyl)disulfid und (+/-)-Methyl-(8-brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat (Beispiel 7, Schritt 8) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 9 von Beispiel 7, Schritt 2 von Beispiel 61 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 470,0 (M-H)⁻.

BEISPIEL 108

(+/-)-[9-[(4-CHLORPHENYL)THIO]-6-FLUOR-8-(2-METHYLPHENYL)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL]ESSIGSÄURE

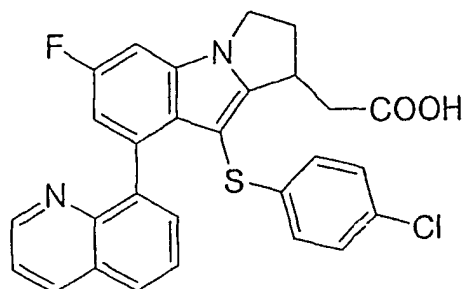


[0359] Zu (+/-)-Methyl-[8-brom-9-[(4-chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat (Beispiel 7, Schritt 9, 100 mg, 0,21 mmol) in 1-Propanol (2 ml) wurde 2-Methylphenylboronsäure (57 mg, 0,42 mmol), eine 3:1-Mischung aus Triphenylphosphin/Palladium(II)acetat (11 mg) und 2M wässriges Kaliumcarbonat (0,3 ml) zugegeben. Die Mischung wurde entgast und 6 Stunden bei 80°C gerührt und die Reaktionsmischung auf RT abgekühlt. Anschließend wurden THF (3 ml) und 1N LiOH zugegeben und die Mischung 2 Stunden bei RT gerührt. AcOH (0,5 ml) und Salzlösung wurden zugegeben und die wässrige Schicht mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 40% EtOAc/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um 90 mg der Titelverbindung zu ergeben.

MS (-APCI) m/z 464,0 (M-H)⁻.

BEISPIEL 109

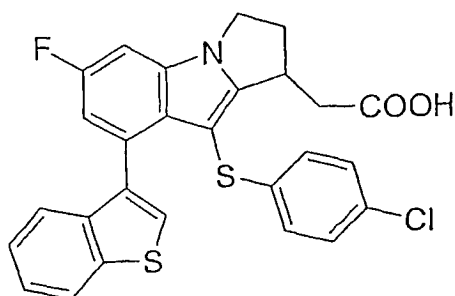
(+/-)-{9-[(4-CHLORPHENYL)THIO]-6-FLUOR-8-CHINOLIN-8-YL-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL}ESSIGSÄURE



[0360] Ausgehend von (+/-)-Methyl-[8-brom-9-[(4-chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (Beispiel 7, Schritt 9) und Chinolin-8-ylboronsäure wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Beispiel 108 beschriebenen Verfahren synthetisiert.
MS (-APCI) m/z 501,3 (M-H)⁺.

BEISPIEL 110

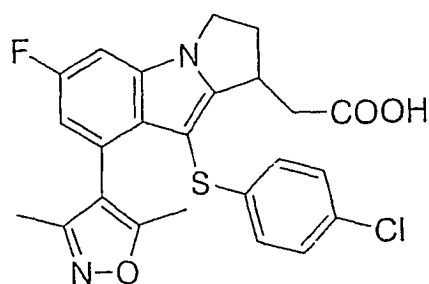
(+/-)-{8-(1-BENZOTHIEN-3-YL)-9-[(4-CHLORPHENYL)THIO]-6-FLUOR-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL}ESSIGSÄURE



[0361] Ausgehend von (+/-)-Methyl-[8-brom-9-[(4-chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (Beispiel 7, Schritt 9) und 1-Benzothien-3-ylboronsäure wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Beispiel 108 beschriebenen Verfahren hergestellt.
MS (-APCI) m/z 506,1 (M-H)⁺.

BEISPIEL 111

(+/-)-[9-[(4-CHLORPHENYL)THIO]-8-(3,5-DIMETHYLISOXAZOL-4-YL)-6-FLUOR-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL]ESSIGSÄURE

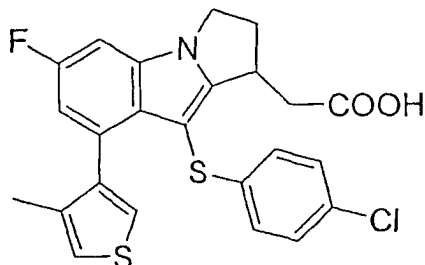


[0362] Ausgehend von (+/-)-Methyl-[8-brom-9-(4-chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (Beispiel 7, Schritt 9) und 3,5-Dimethylisoxazol-4-ylboronsäure wurde die Titelverbin-

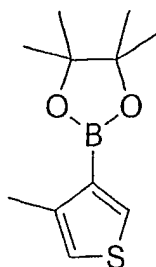
ung durch Nacharbeiten der in Beispiel 108 beschriebenen Verfahren synthetisiert.
MS (-APCI) m/z 469,0 (M-H)⁻.

BEISPIEL 112

(+/-)-[9-[(4-CHLORPHENYL)THIO]-6-FLUOR-8-(4-METHYLTHIEN-3-YL)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL]ESSIGSÄURE



Schritt 1: 4,4,5,5-Tetramethyl-2-(4-methylthien-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan



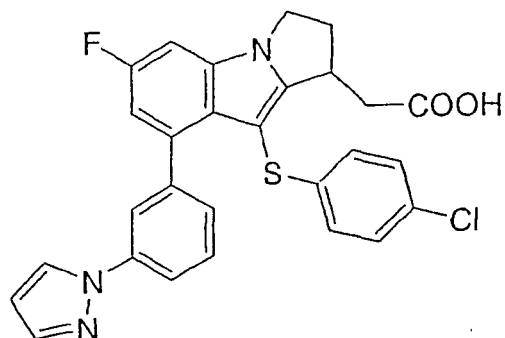
[0363] Zu einer Lösung von 3-Brom-4-methylthiophen (600 mg, 3,4 mmol) in DMF (12 ml) wurden 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan (908 mg, 3,6 mmol), Kaliumacetat (1 g, 10,2 mmol) und Dichlor[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II)-Dichlormethan-Addukt (73 mg, 0,1 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde entgast und 4 Stunden bei 80°C gerührt, abgekühlt und in Salzlösung gegossen. Die wässrige Schicht wurde mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch kurze Kieselgelchromatographie mit 10% EtOAc/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um 500 mg der Titelverbindung zu ergeben, die als solche verwendet wurde.

Schritt 2: (+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)thio]-6-fluor-8-(4-methylthien-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0364] Ausgehend von (+/-)-Methyl-[8-brom-9-[(4-chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (Beispiel 7, Schritt 9) und 4,4,5,5-Tetramethyl-2-(4-methylthien-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Beispiel 108 beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS (-APCI) m/z 470,0 (M-H)⁻.

BEISPIEL 113

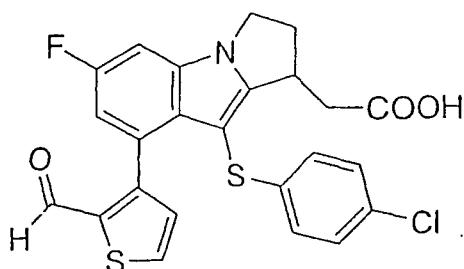
(+/-)-{9-[(4-CHLORPHENYL)THIO]-6-FLUOR-8-[3-(1H-PYRAZOL-1-YL)PHENYL]-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL}ESSIGSÄURE



[0365] Ausgehend von (+/-)-Methyl-[8-brom-9-[(4-chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (Beispiel 7, Schritt 9) und 3-(1H-Pyrazol-1-yl)phenylboronsäure wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Beispiel 108 beschriebenen Verfahren synthetisiert.
MS (-APCI) m/z 516,3 (M-H)⁻.

BEISPIEL 114

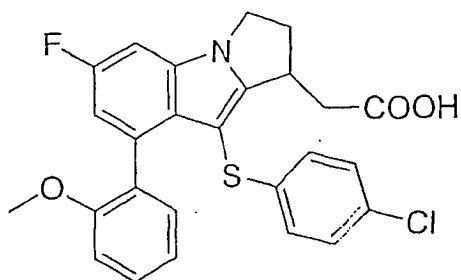
(+/-)-[9-[(4-CHLORPHENYL)THIO]-6-FLUOR-8-(2-FORMYLTHIEN-3-YL)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL]ESSIGSÄURE



[0366] Ausgehend von (+/-)-Methyl-[8-brom-9-[(4-chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (Beispiel 7, Schritt 9) und 2-Formylthien-3-ylboronsäure wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Beispiel 108 beschriebenen Verfahren synthetisiert.
MS (-APCI) m/z 484,2 (M-H)⁻.

BEISPIEL 115

(+/-)-[9-[(4-CHLORPHENYL)THIO]-6-FLUOR-8-(2-METHOXYPHENYL)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL]ESSIGSÄURE

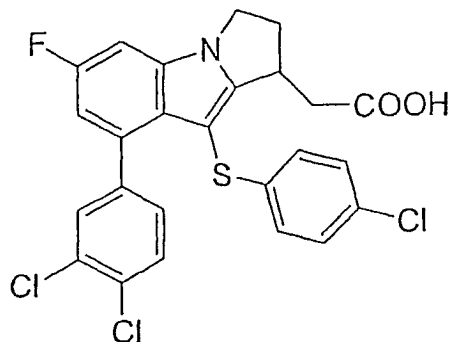


[0367] Ausgehend von (+/-)-Methyl-[8-brom-9-[(4-chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (Beispiel 7, Schritt 9) und 2-Methoxyphenylboronsäure wurde die Titelverbindung

durch Nacharbeiten der in Beispiel 108 beschriebenen Verfahren synthetisiert.
MS (-APCI) m/z 480,1 (M-H)⁻.

BEISPIEL 116

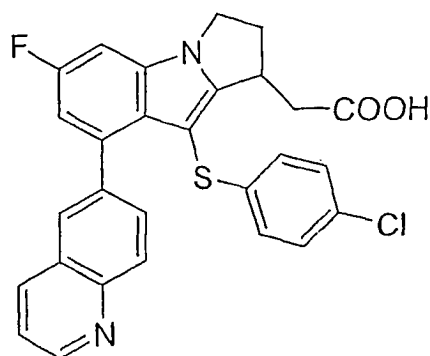
(+/-)-[9-((4-Chlorphenyl)thio)-8-(3,4-dichlorphenyl)-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-essigsäure



[0368] Ausgehend von (+/-)-Methyl-[8-brom-9-[(4-chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (Beispiel 7, Schritt 9) und 3,4-Dichlorphenylboronsäure wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Beispiel 108 beschriebenen Verfahren synthetisiert.
MS (-APCI) m/z 518,1 (M-H)⁻.

BEISPIEL 117

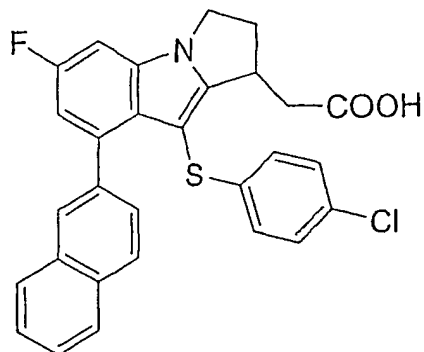
(+/-)-{9-[(4-Chlorphenyl)thio]-6-fluor-8-chinolin-6-yl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}essigsäure



[0369] Ausgehend von (+/-)-Methyl-[8-brom-9-[(4-chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (Beispiel 7, Schritt 9) und Chinolin-6-ylboronsäure wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Beispiel 108 beschriebenen Verfahren synthetisiert.
MS (-APCI) m/z 501,1 (M-H)⁻.

BEISPIEL 118

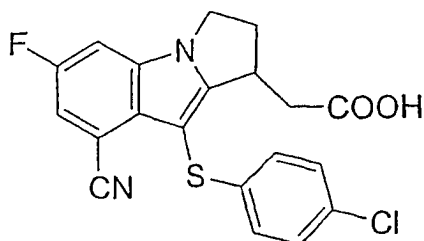
(+/-)-[9-[(4-CHLORPHENYL)THIO]-6-FLUOR-8-(2-NAPHTHYL)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL]ESSIGSÄURE



[0370] Ausgehend von (+/-)-Methyl-[8-brom-9-[(4-chlorphenyl)sulfanyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (Beispiel 7, Schritt 9) und 2-Naphthylboronsäure wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Beispiel 108 beschriebenen Verfahren synthetisiert.
MS (-APCI) m/z 500,2 (M-H)⁻.

BEISPIEL 119

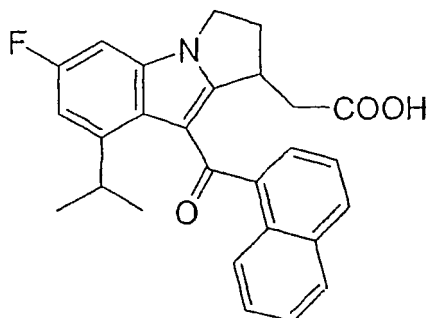
(+/-)-{9-[(4-CHLORPHENYL)THIO]-8-CYANO-6-FLUOR-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL}ESSIGSÄURE



[0371] Die Titelverbindung wurde aus (+/-)-Methyl-{8-brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}acetat (Beispiel 7, Schritt 9, 500 mg, 1,07 mmol) durch Anwendung der in Schritt 1 von Beispiel 31 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert, wobei jedoch die Reaktion 12 Stunden bei 90°C durchgeführt wurde.
MS (-APCI) m/z 399,0 (M-H)⁻.

BEISPIEL 120

(+/-)-[6-FLUOR-8-ISOPROPYL-9-(1-NAPHTHOYL)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL]ESSIGSÄURE



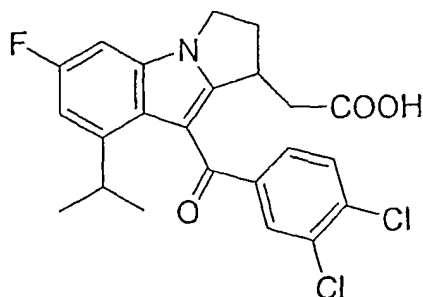
[0372] Ausgehend von Methyl-(6-fluor-8-isopropyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat (Beispiel

44, Schritt 2) und 1-Naphthoylchlorid wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 1 von Beispiel 61 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 428,1 (M-H)⁻.

BEISPIEL 121

(+/-)-[g-(3,4-DICHLORBENZOYL)-6-FLUOR-8-ISOPROPYL-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL]ESSIGSÄURE

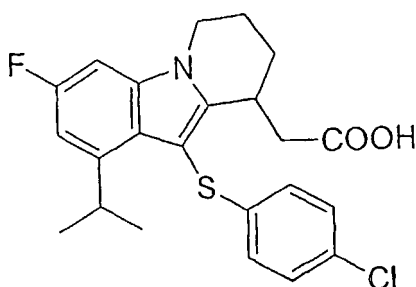


[0373] Ausgehend von Methyl-(6-fluor-8-isopropyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat (Beispiel 44, Schritt 2) und 3,4-Dichlorbenzoylchlorid wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 1 von Beispiel 61 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 446,1 (M-H)⁻.

BEISPIEL 122

(+/-)-{10-[(4-CHLORPHENYL)THIO]-3-FLUOR-1-ISOPROPYL-6,7,8,9-TETRAHYDROPYRIDO[1,2-a]INDOL-9-YL}ESSIGSÄURE



Schritt 1: Methyl-4-brom-1-(4-ethoxy-4-oxobutyl)-6-fluor-1H-indol-2-carboxylat

[0374] Zu einer Lösung von Methyl-4-brom-6-fluor-1H-indol-2-carboxylat (10 g, 36,8 mmol) in DMF (100 ml) bei 0°C wurde NaH (1,8 g, 44,2 mmol, 60%ig in Öl) zugegeben. Die Mischung wurde bei RT 30 Minuten gerührt und mit Tetra-n-butylammoniumiodid (500 mg) versetzt, gefolgt von der Zugabe von Ethyl-4-brombutyrat (10,1 g, 51,5 mmol). Die Reaktionsmischung wurde bei RT 3 Stunden gerührt, in gesättigtes wässriges NH₄Cl gegossen und die wässrige Schicht mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 20% EtOAc als Elutionsmittel gereinigt, um 13,2 g der Titelverbindung zu ergeben.

Schritt 2: (+/-)-Ethyl-1-brom-3-fluor-9-oxo-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-8-carboxylat

[0375] Zu einer Lösung der Verbindung von Schritt 1 (13,2 g, 34,1 mmol) in THF (100 ml) bei 0°C wurde Kalium-t-butoxid (34,1 mmol, 1M THF-Lösung) zugegeben. Die Mischung wurde 2 Stunden bei 0°C gerührt, in 1N HCl gegossen und die wässrige Schicht mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, eingeeengt und mit EtOAc gewaschen, um 11,6 g der Titelverbindung zu ergeben.

Schritt 3: (+/-)-Methyl-(1-brom-3-fluor-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-9-yl)acetat

[0376] Ausgehend von der Verbindung von Schritt 2 wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in den Schritten 6-8 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

Schritt 4: (+/-)-Methyl-(3-fluor-1-isopropyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-9-yl)acetat

[0377] Ausgehend von der Verbindung von Schritt 3 wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in den Schritten 1 und 2 von Beispiel 44 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

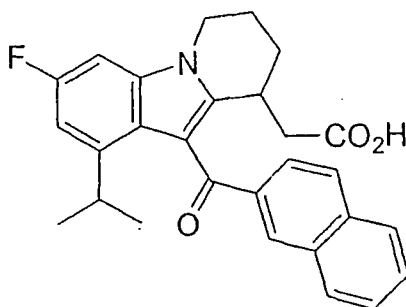
Schritt 5: (+/-)-{10-[(4-Chlorphenyl)thio]-3-fluor-1-isopropyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-9-yl}essigsäure

[0378] Ausgehend von der Verbindung von Schritt 4 wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in den Schritten 9 und 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 430,0 (M-H)⁻.

BEISPIEL 123

(+/-)-[3-FLUOR-1-ISOPROPYL-10-(2-NAPHTHOYL)-6,7,8,9-TETRAHYDROPYRIDO[1,2-a]INDOL-9-YL]ESSIGSÄURE

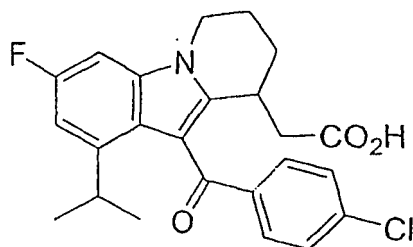


[0379] Ausgehend von (+/-)-Methyl-(3-fluor-1-isopropyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-9-yl)acetat (Beispiel 122, Schritt 4) und 2-Naphthoylchlorid wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 1 von Beispiel 61 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 442,2 (M-H)⁻.

BEISPIEL 124

(+/-)-[10-(4-CHLORBENZOYL)-3-FLUOR-1-ISOPROPYL-6,7,8,9-TETRAHYDROPYRIDO[1,2-a]INDOL-9-YL]ESSIGSÄURE

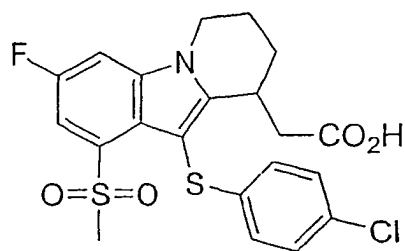


[0380] Ausgehend von (+/-)-Methyl-(3-fluor-1-isopropyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-9-yl)acetat (Beispiel 122, Schritt 4) und 4-Chlorbenzoylchlorid wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 1 von Beispiel 61 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 426,0 (M-H)⁻.

BEISPIEL 125

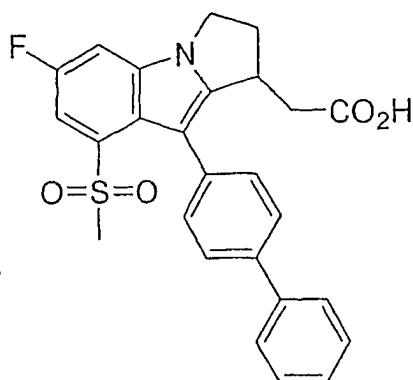
(+/-)-[10-[(4-CHLORPHENYL)THIO]-3-FLUOR-1-(METHYLSULFONYL)-6,7,8,9-TETRAHYDROPYRIDO[1,2-a]INDOL-9-YL]ESSIGSÄURE



[0381] Ausgehend von Bis(4-chlorphenyl)disulfid und (+/-)-Methyl-(1-brom-3-fluor-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-9-yl)acetat (Beispiel 122, Schritt 3) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 9 von Beispiel 7, Schritt 2 von Beispiel 61 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS (-APCI) m/z 466,0 (M-H)⁻.

BEISPIEL 126

(+/-)-[9-(1,1'-BISPHENYL-4-YL)-6-FLUOR-8-(METHYLSULFONYL)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL]ESSIGSÄURE



Schritt 1: (+/-)-Methyl-[9-brom-6-fluor-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

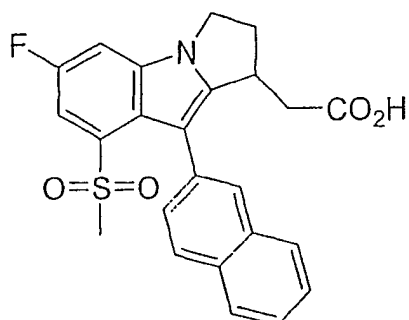
[0382] Zu einer Lösung von (+/-)-Methyl-[6-fluor-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (Beispiel 37, Schritt 2, 256 mg, 0,79 mmol) in THF (5 ml) bei 0°C wurde NBS (169 mg, 0,95 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde 10 Minuten bei 0°C gerührt und in wässriges 10%iges Natriumthiosulfat gegossen. Die wässrige Schicht wurde mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden mit gesättigtem wässrigem NaHCO₃ und Salzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt, um 320 mg der Titelverbindung zu ergeben, die als solche verwendet wurde.

Schritt 2: (+/-)-[9-(1,1'-Biphenyl-4-yl)-6-fluor-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0383] Zu einer Lösung der Verbindung von Schritt 1 (60 mg, 0,15 mmol) in DMF (3 ml) bei RT wurden 1,1'-Biphenyl-4-ylboronsäure (60 mg, 0,3 mmol), Cäsiumfluorid (68 mg, 0,45 mmol) und Dichlor[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II)-Dichlormethan-Addukt (11 mg, 0,015 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde 12 Stunden bei 80°C gerührt, auf RT abgekühlt und mit 1N HCl versetzt. Die wässrige Schicht wurde mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 40% EtOAc/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um 40 mg des Methylesters der Titelverbindung zu ergeben, der durch Nacharbeiten der in Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren hydrolysiert wurde. MS (-APCI) m/z 462,2 (M-H)⁻.

BEISPIEL 127

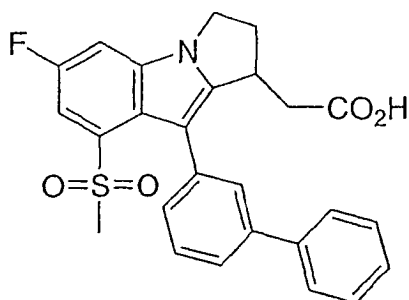
(+/-)-[6-FLUOR-(8-METHYLSULFONYL)-9-(2-NAPHTHYL)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL]ESSIGSÄURE



[0384] Ausgehend von 2-Naphthylboronsäure und (+/-)-Methyl-[9-brom-6-fluor-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (Beispiel 126, Schritt 1) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 2 von Beispiel 126 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.
MS (-APCI) m/z 436,1 (M-H)⁻.

BEISPIEL 128

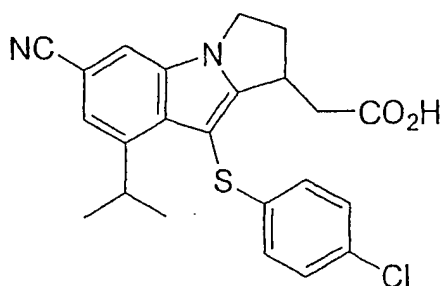
(+/-)-[9-(1,1'-BIPHENYL-3-YL)-6-FLUOR-8-(METHYLSULFONYL)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL]ESSIGSÄURE



[0385] Ausgehend von 1,1'-Biphenyl-3-ylboronsäure und (+/-)-Methyl-[9-brom-6-fluor-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (Beispiel 126, Schritt 1) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 2 von Beispiel 126 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.
MS (-APCI) m/z 462,2 (M-H)⁻.

BEISPIEL 129

(+/-)-{9-[(4-Chlorphenyl)thio]-6-cyano-8-isopropyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}essigsäure



Schritt 1: (+/-)-Methyl-(8-isopropyl-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat

[0386] Ausgehend von (+/-)-Methyl-(8-brom-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat (Beispiel 22, Schritt 5, 1 g, 2,96 mmol in 5 ml THF) und durch Anwendung des in Beispiel 44, Schritte 1 und 2, beschriebenen Verfahrens, wurde die Titelverbindung (800 mg) erhalten.

Schritt 2: (+/-)-Methyl-(6-hydroxy-8-isopropyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat

[0387] Zu einer Lösung der Verbindung von Schritt 1 (800 mg, 2,65 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) bei 0°C wurde Bortribromid (13,3 mmol), 1M Lösung in CH_2Cl_2) zugegeben. Die Mischung wurde 5 Minuten bei 0°C gerührt, auf -78°C abgekühlt und mit MeOH (2 ml) versetzt. Die Mischung wurde in gesättigtes wässriges NaHCO_3 gegossen und die wässrige Schicht mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 40% EtOAc/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um 525 mg der Titelverbindung zu ergeben.

Schritt 3: (+/-)-Methyl-(8-isopropyl-6-[(trifluormethyl)sulfonyl]oxy)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat

[0388] Zu einer Lösung der Verbindung von Schritt 2 (510 mg, 1,78 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) bei 0°C wurde Pyridin (211 mg, 2,6 mmol) und Trifluormethansäureanhydrid (604 mg, 2,14 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde 2 Stunden bei RT gerührt und in gesättigtes wässriges NaHCO_3 gegossen. Die wässrige Schicht wurde mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt, um die Titelverbindung zu ergeben, die als solche verwendet wurde.

Schritt 4:

(+/-)-Methyl-(9-[(4-chlorphenyl)thio]-8-isopropyl-6-[(trifluormethyl)sulfonyl]oxy)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat

[0389] Die Titelverbindung wurde aus der Verbindung von Schritt 3 durch Anwendung des in Beispiel 7, Schritt 9, beschriebenen Verfahrens synthetisiert.

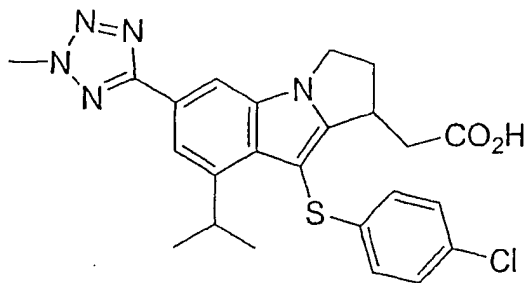
Schritt 5: (+/-)-{9-[(4-Chlorphenyl)thio]-6-cyano-8-isopropyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}essigsäure

[0390] Die Titelverbindung wurde aus der Verbindung von Schritt 4 durch Anwendung der in Schritt 1 von Beispiel 31 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert, wobei jedoch die Reaktion 2 Stunden bei 80°C durchgeführt wurde.

MS (-APCI) m/z 423,1 (M-H)⁻.

BEISPIEL 130

(+/-)-[9-[(4-CHLORPHENYL)THIO]-8-ISOPROPYL-6-(2-METHYL-2H-TETRAZOL-5-YL)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL]ESSIGSÄURE



Schritt 1: (+/-)-Methyl-[9-[(4-chlorphenyl)thio]-8-isopropyl-6-(2H-tetrazol-5-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

[0391] Zu einer Lösung von (+/-)-[9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-cyano-8-isopropyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure (Beispiel 129, 400 mg, 0,91 mmol) in Toluol (5 ml) wurde Azidotributylzinn (604 mg, 1,82 mmol) zugegeben. Die Reaktion wurde 24 Stunden bei 110°C gerührt, mit AcOH (2 ml) versetzt und die Reaktion 2 Stunden gerührt und eingengt und als solche verwendet.

Schritt 2: (+/-)-Methyl-[9-[(4-chlorphenyl)thio]-8-isopropyl-6-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

[0392] Eine Lösung der Verbindung von Schritt 1 in THF (10 ml) wurde mit einem Überschuss an CH_2N_2 bei 0°C behandelt. Die Reaktionsmischung wurde 5 Minuten gerührt und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie mit 50% EtOAc/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um 65 mg (+/-)-Methyl-[9-[(4-chlorphenyl)thio]-8-isopropyl-6-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat und 150 mg (+/-)-Methyl-[9-[(4-chlorphenyl)thio]-8-isopropyl-6-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat zu ergeben.

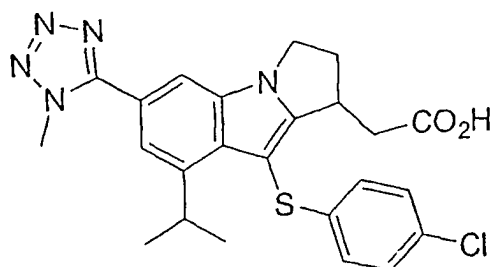
Schritt 3: (+/-)-(9-[(4-Chlorphenyl)thio]-8-isopropyl-6-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)essigsäure

[0393] Ausgehend von der Verbindung von Schritt 2 wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 480,1 (M-H) $^-$.

BEISPIEL 131

(+/-)-[9-[(4-CHLORPHENYL)THIO]-8-ISOPROPYL-6-(1-METHYL-1H-TETRAZOL-5-YL)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL]ESSIGSÄURE

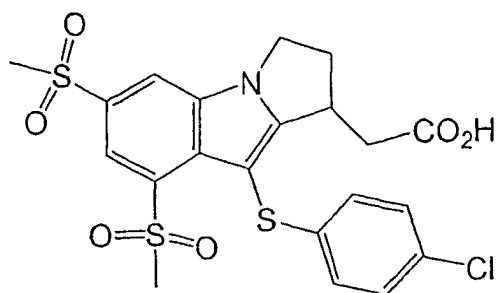


[0394] Ausgehend von (+/-)-Methyl-[9-[(4-chlorphenyl)thio]-8-isopropyl-6-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (Beispiel 130, Schritt 2) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 480,1 (M-H) $^-$.

BEISPIEL 132

(+/-)-[9-[(4-CHLORPHENYL)THIO]-6,8-BIS(METHYLSULFONYL)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL]ESSIGSÄURE

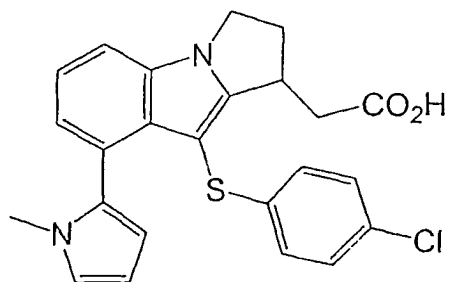


[0395] Ausgehend von (+/-)-Methyl-[8-brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-iod-2,3-dihydro-1 H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (siehe Beispiel 30, Schritt 2) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 2 von Beispiel 61 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 512,0 (M-H) $^-$.

BEISPIEL 133

(+/-)-[9-[(4-CHLORPHENYL)THIO]-8-(1-METHYL-1H-PYRROL-2-YL)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL]ESSIGSÄURE



Schritt 1: (+/-)-Methyl-{8-brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}acetat

[0396] Eine Mischung aus (+/-)-Methyl-{8-brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-iod-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}acetat (siehe Beispiel 30, Schritt 2, 125 mg) und 10 mg Pd/C (10% Gew./Gew.) in EtOAc (3 ml) und MeOH (7 ml) wurde unter 30 psi H₂ 48 Stunden geschüttelt. Anschließend wurde die Mischung durch ein kurzes Celitekissen filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie auf Kieselgel mit 25% EtOAc/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um 66 mg der Titelverbindung zu ergeben.

Schritt 2: (+/-)-Methyl-[9-[(4-chlorphenyl)thio]-8-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

[0397] Ausgehend von der Verbindung von Schritt 1 wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 1 von Beispiel 39 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

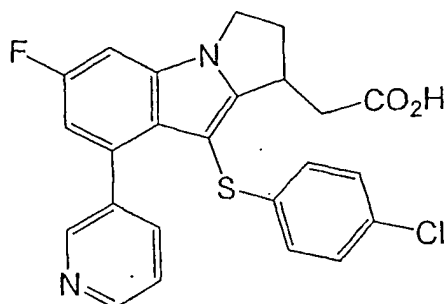
Schritt 3: (+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)thio]-8-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0398] Aus der Verbindung von Schritt 2 wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 435,2 (M-H)⁻.

BEISPIEL 134

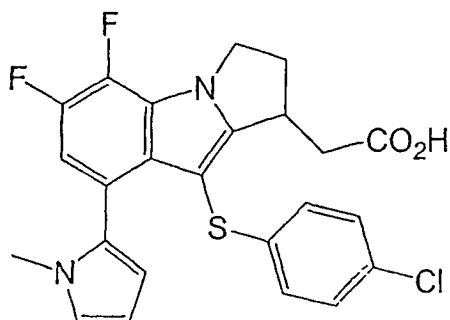
(+/-)-{9-[(4-CHLORPHENYL)THIO]-6-FLUOR-8-PYRIDIN-3-YL-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-A]INDOL-1-YL}ESSIGSÄURE



[0399] Man ließ (+/-)-Methyl-(8-brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl)acetat mit 3-(1,3,2-Dioxaborinan-2-yl)pyridin unter den in Beispiel 108 beschriebenen Bedingungen reagieren, um die Titelverbindung zu ergeben.

MS (-APCI) m/z 451,0 (M-H)⁻, m/z 453,0 (M+H)⁺.

(+/-)-[9-[(4-CHLORPHENYL)THIO]-5,6-DIFLUOR-8-(1-METHYL-1H-PYRROL-2-YL)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL]JESSIGSÄURE



Schritt 1: 2-Brom-4,5-difluorbenzoesäure

[0400] Zu einer 0°C-Aufschlämmung von CuBr₂ (7,4 g, 33,2 mmol) in CH₃CN (150 ml) wurde tert.-BuONO (5,2 ml, 43,3 mmol) zugegeben. Anschließend wurde 2-Amino-4,5-difluorbenzoesäure portionsweise innerhalb von 5 Minuten zugegeben, und man ließ die resultierende Mischung 2 Stunden bei 0°C, gefolgt von 16 Stunden bei Raumtemperatur, rühren. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum auf -50% ihres Volumens eingeeengt, mit einem Überschuss an 1N HCl gequench und mit i-Pr₂O (3 × 30 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden mit einem Überschuss an 1N HCl angesäuert und erneut mit i-Pr₂O (3 × 30 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt, um die rohe Bromsäure (6,5 g) zu ergeben, die ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

Schritt 2: 2-Brom-4,5-difluorbenzaldehyd

[0401] Zu einer 0°C-THF-Lösung (20 ml) der rohen 2-Brom-4,5-difluorbenzoesäure (6,5 g) wurde langsam BH₃·THF (35,6 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde über Nacht bei +4°C gerührt. Überschüssiges K₂CO₃ wurde zugegeben und die Mischung mit Et₂O (2 × 40 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden mit H₂O, Salzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Eindampfen der flüchtigen Bestandteile ergab den rohen Benzylalkohol (6,7 g) als ein Öl. Dieser Rückstand wurde über Nacht mit MnO₂ (13,2 g, 152 mmol) in refluxierendem EtOAc (40 ml) behandelt. Weiteres MnO₂ wurde zugegeben (12,0 g, 138 mmol) und die Mischung weitere 24 Stunden refluxiert. Die Filtration durch ein kurzes Celite/Kieselgel-Kissen und das Einengen ergaben einen öligen Rückstand. Die Reinigung durch Flashchromatographie auf Kieselgel mit 15% Et₂O/Hexan als Elutionsmittel ergab 2,65 g des erwünschten Benzaldehyds als einen beigen Feststoff.

Schritt 3: (+/-)-Methyl-{8-Brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-5,6-difluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}acetat

[0402] Ausgehend von der Verbindung von Schritt 2 wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in den Schritten 3 bis 9 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

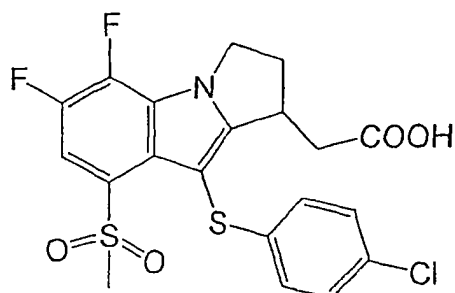
Schritt 4: (+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)thio]-5,6-difluor-8-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0403] Ausgehend von der Verbindung von Schritt 3 wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 1 von Beispiel 39 und Schritt von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 471,2 (M-H)⁻.

BEISPIEL 136

(+/-)-[9-[(4-CHLORPHENYL)THIO]-5,6-DIFLUOR-8-(METHYLSULFONYL)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO-
LO[1,2-a]INDOL-1-YL]ESSIGSÄURE



Schritt 1: (+/-)-Methyl-[9-[(4-chlorophenyl)thio]-5,6-difluor-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

[0404] Zu (+/-)-Methyl-{8-brom-9-[(4-chlorophenyl)thio]-5,6-difluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}acetat (Beispiel 135, Schritt 3, 300 mg, 0,62 mmol) in 1-Methyl-2-pyrrolidinon (6 ml) wurden Methansulfinsäure-Natriumsalz (315 mg, 3,1 mmol) und Kupferiodid (587 mg, 3,1 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde mit Stickstoff gewaschen und bei 140°C 4,5 Stunden gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt, mit einem Überschuss an EtOAc verdünnt und durch ein Kieselgelkissen filtriert, wobei mit EtOAc eluiert wurde. Das Filtrat wurde mit Salzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zu einem öligen Rückstand eingeeengt. Die Reinigung durch Kieselgel-Flashchromatographie mit 25% bis 60% EtOAc/Hexan als Elutionsmittel ergab das erwünschte Monomethylsulfonylderivat (90 mg).

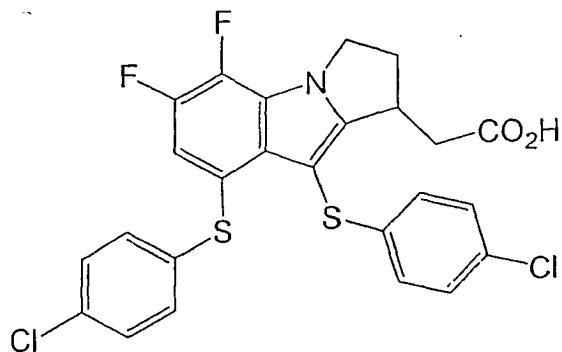
[0405] Ebenfalls aus dieser Reaktion isoliert wurden die folgenden Nebenprodukte: (+/-)-Methyl{8,9-bis[(4-chlorophenyl)thio]-5,6-difluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}acetat, 60 mg, und (+/-)-Methyl-[9-[(4-chlorophenyl)thio]-6-fluor-5,8-bis(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat, 80 mg.

Schritt 2: [9-[(4-Chlorophenyl)thio]-5,6-difluor-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0406] Die Verbindung von Schritt 1 wurde durch Nacharbeiten der in Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren hydrolysiert.
MS (-APCI) m/z 469,9 (M-H)⁻.

BEISPIEL 137

(+/-)-{8,9-BIS[(4-CHLORPHENYL)THIO]-5,6-DIFLUOR-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL}ESSIGSÄURE

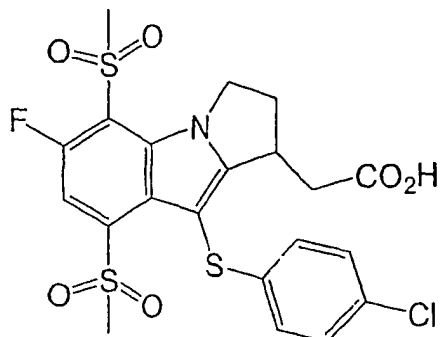


[0407] (+/-)-Methyl-{8,9-bis[(4-chlorophenyl)thio]-5,6-difluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}acetat (isoliert als ein Nebenprodukt von Schritt 1 von Beispiel 136, 60 mg) wurde durch Nacharbeiten der für Schritt

10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren hydrolysiert, um die Titelverbindung zu ergeben.
MS (-APCI) m/z 533,8 (M-H)⁻.

BEISPIEL 138

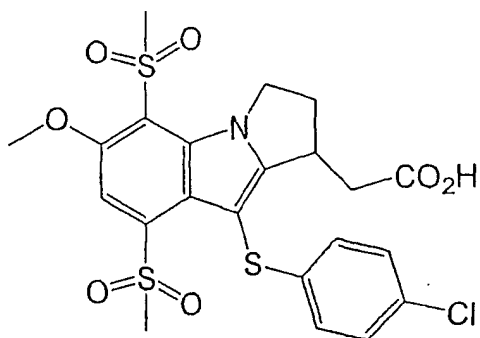
(+/-)-[9-[(4-CHLORPHENYL)THIO]-6-FLUOR-5,8-BIS(METHYLSULFONYL)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL]ESSIGSÄURE



[0408] (+/-)-Methyl-[9-[(4-chlorophenyl)thio]-6-fluor-5,8-bis(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (isoliert als ein Nebenprodukt von Schritt 1 von Beispiel 136, 20 mg) wurde durch Rühren über Nacht mit wässr. 1N LiOH (0,5 ml) in einer Mischung aus THF (1 ml) und 1,4-Dioxan (1 ml) hydrolysiert. Die Reaktion wurde mit einem Überschuss an wässr. 1M NaH₂PO₄ gequenchet und mit EtOAc (3 × 15 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der feste Rückstand wurde 30 Minuten in einer 1:1-Mischung aus Aceton und Et₂O gerührt und filtriert, um die Titelverbindung (9 mg) als einen weißen Feststoff zu ergeben.
MS (-APCI) m/z 530,0 (M-H)⁻.

BEISPIEL 139

(+/-)-[9-[(4-CHLORPHENYL)THIO]-6-METHOXY-5,8-BIS(METHYLSULFONYL)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOLYL-1-YL]ESSIGSÄURE



Schritt 1: (+/-)-Methyl-[9-[(4-chlorophenyl)thio]-6-methoxy-5,8-bis(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat

[0409] (+/-)-Methyl-[9-[(4-chlorophenyl)thio]-6-fluor-5,8-bis(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]acetat (isoliert als ein Nebenprodukt von Schritt 1 von Beispiel 136, 60 mg) wurde 1 Stunde bei 60°C in 0,1N MeONa in MeOH (2 ml) und 1,4-Dioxan (2 ml) gerührt. Ein Überschuss an 1N NaH₂PO₄ wurde zugegeben und die Mischung mit EtOAc (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden über MgSO₄ getrocknet. Die Reinigung durch Kieselgel-Flashchromatographie mit 40% bis 70% EtOAc/Hexan als Elutionsmittel ergab die erwünschte Verbindung (39 mg).

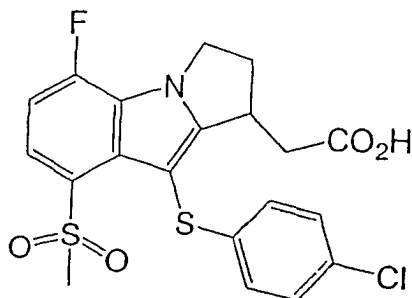
Schritt 2: (+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)thio]-6-methoxy-5,8-bis(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0410] Die Verbindung von Schritt 1 wurde in MeOH (2 ml) und 1,4-Dioxan (2 ml) gelöst und 2 Stunden bei Raumtemperatur mit 1N LiOH behandelt. Die Zugabe von 1N NaH₂PO₄ (3 ml) und 1N HCl (0,4 ml) führte zu einer Suspension, die durch Papier filtriert wurde. Der Feststoff wurde über Nacht an Luft getrocknet, um 14 mg der Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.

MS (-APCI) m/z 541,8 (M-H)⁻.

BEISPIEL 140

(+/-)-[9-[(4-CHLORPHENYL)THIO]-5-FLUOR-8-(METHYLSULFONYL)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL]ESSIGSÄURE



Schritt 1: (+/-)-Methyl-{8-brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-5-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}acetat

[0411] Ausgehend von 2-Brom-5-fluortoluol wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in den Schritten 1 bis 9 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

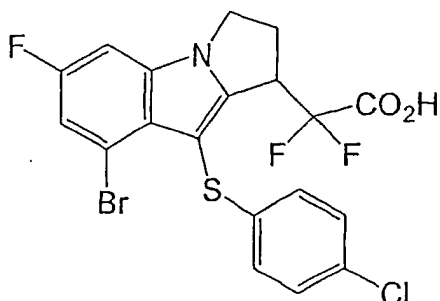
Schritt 2: (+/-)-[9-[(4-Chlorphenyl)thio]-5-fluor-8-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl]essigsäure

[0412] Ausgehend von der Verbindung von Schritt 1 wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 2 von Beispiel 61 und Schritt 10 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 452,0 (M-H)⁻.

BEISPIEL 141

(+/-)-{8-BROM-9-[(4-CHLORPHENYL)THIO]-6-FLUOR-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL}(DIFLUOR)ESSIGSÄURE



[0413] Schritt 1: (+/-)-Ethyl-{8-brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}(difluor)acetat

[0414] Ausgehend von 8-Brom-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-on (Beispiel 7, Schritt 6) und Ethylbrom(difluor)acetat wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in den Schritten 7 bis 9 von Beispiel 7 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

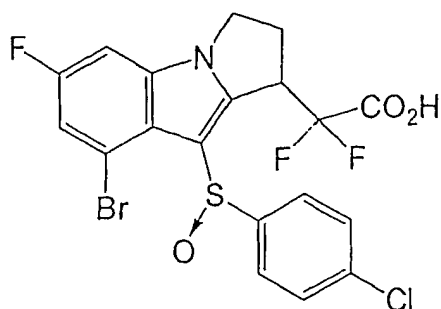
Schritt 2: (+/-)-{8-Brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}(difluor)essigsäure

[0415] Der Ethylester (65 mg) von Schritt 1 wurde in 2 ml altem (peroxidhaltigem) 1,4-Dioxan gelöst. 1N LiOH wurde zugegeben (0,25 ml) und die Mischung 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Überschüssiges 1N NaH_2PO_4 wurde zugegeben und die Mischung mit EtOAc (2x) extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Kieselgelchromatographie auf präparativen Platten mit 25% EtOH/ CN_2Cl_2 + 3% AcOH als Elutionsmittel ergab die erwünschte Verbindung (32 mg).

MS (-APCI) m/z 488,0, 489,9 (M-H) $^-$.

BEISPIEL 142

(+/-)-{8-BROM-9-[(4-CHLORPHENYL)SULFINYL]-6-FLUOR-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL}(DIFLUOR)ESSIGSÄURE

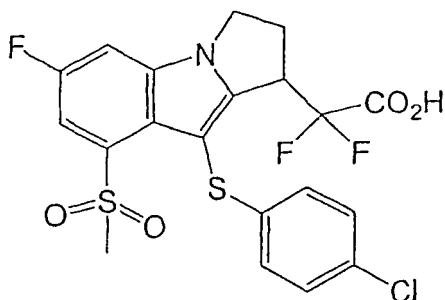


[0416] Zwei Diastereoisomere der Titelverbindung (13 mg und 10 mg) wurden aus Schritt 2 von Beispiel 141 isoliert.

MS (-APCI) m/z 504,0, 506,1 (M-H) $^-$.

BEISPIEL 143

(+/-)-[9-[(4-CNLORPHENYL)THIO]-6-FLUOR-8-(METHYLSULFONYL)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-a]INDOL-1-YL](DIFLUOR)ESSIGSÄURE

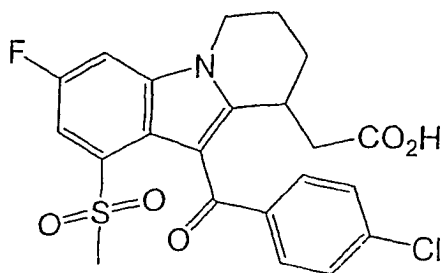


[0417] Ausgehend von (+/-)-Ethyl-{8-brom-9-[(4-chlorphenyl)thio]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-1-yl}(difluor)acetat (Beispiel 141, Schritt 1) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 2 von Beispiel 61 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

MS (-APCI) m/z 488,0 (M-H) $^-$.

BEISPIEL 144

(+/-)-[10-(4-CHLORBENZOYL)-3-FLUOR-1-(METHYLSULFONYL)-6,7,8,9-TETRAHYDOPYRIDO[1,2-a]INDOL-9-YL]ESSIGSÄURE



Schritt 1: (+/-)-Methyl-[3-fluor-1-(methylsulfonyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-9-yl]acetat

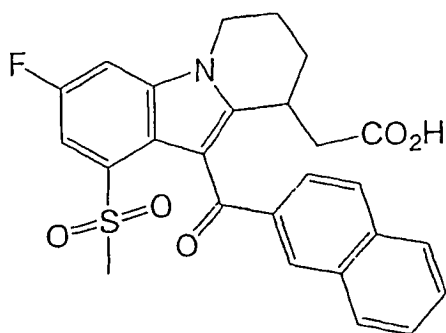
[0418] Ausgehend von Methyl-(1-brom-3-fluor-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-9-yl)acetat (Beispiel 122, Schritt 3) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 1 von Beispiel 136 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

Schritt 2: (+/-)-[10-(4-Chlorbenzoyl)-3-fluor-1-(methylsulfonyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-9-yl]essigsäure

[0419] Die Verbindung von Schritt 1 wurde durch Nacharbeiten der in Schritt 1 von Beispiel 61 beschriebenen Verfahren acyliert und wie in Schritt 10 von Beispiel 7 hydrolysiert.
MS (-APCI) m/z 462,1 (M-H)⁻.

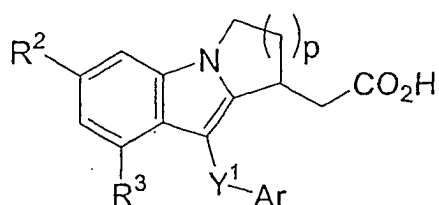
BEISPIEL 145

(+/-)-[3-FLUOR-1-(METHYLSULFONYL)-10-(2-NAPHTHOYL)-6,7,8,9-TETRAHYDOPYRIDO[1,2-a]INDOL-9-YL]ESSIGSÄURE



[0420] Ausgehend von (+/-)-Methyl-[3-fluor-1-(methylsulfonyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-9-yl]acetat (Beispiel 144, Schritt 1) wurde die Titelverbindung durch Nacharbeiten der in Schritt 1 von Beispiel 61 beschriebenen Verfahren acyliert und wie in Schritt 10 von Beispiel 7 hydrolysiert.
MS (-APCI) m/z 478,1 (M-H)⁻.

[0421] Die folgenden Verbindungen wurden gemäß den angegebenen allgemeinen Verfahren hergestellt, wobei jedes davon in den vorherigen Beispielen veranschaulicht wurde:

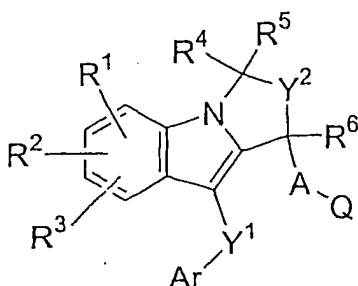


Bsp.	R²	R³	Y¹	Ar	p	Meth.	MS*
146	F	(CH₃)₂CH	C(O)	3-Br-4-Cl-Ph	2	3,10	504,1
147	F	(CH₃)₂CH	CH₂	4-Cl-Ph	2	3,9	412,1
148	F	(CH₃)₂CH	S	3-Br-4-Cl-Ph	2	3	510
149	F	(CH₃)(CH₂=)C	C(O)	4-Cl-Ph	2	3,10	424,2
150	F	CH₃S(O)₂	C(O)	6-Cl-Pyr	2	2	463,0
151	F	CH₃S(O)₂	C(O)	3,4-diCl-Ph	2	2	496,0
152	F	CH₃S(O)₂	C(O)	4-nBu-Ph	2	2	500,2
153	F	CH₃S(O)₂	C(O)	4-Ph-Ph	2	2	504,3
154	PhCH₂O	CH₃S(O)₂	S	4-Cl-Ph	2	6	554
155	PhCH₂S	CH₃S(O)₂	S	4-Cl-Ph	1	13	556
156	F	CH₃S(O)₂	C(O)	4-Cl-Ph	2	2	462,1

*MS (-APCI) m/z (M-H)⁻

Patentansprüche

1. Eine Verbindung mit der Formel I:



und pharmazeutisch annehmbare Salze und Hydrate davon, wobei:

R¹, R² und R³ jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff und R⁹,

R⁴ ausgewählt ist aus H, CN, C₁-₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit ein bis sechs Halogenen, ORᵃ und S(O)ₙC₁-₆-Alkyl,

R⁵ ausgewählt ist aus H und C₁-₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit ein bis sechs Halogenen, oder

R⁴ und R⁵ zusammen ein Oxo bedeuten, oder

R⁴ und R⁵ zusammengefasst einen 3- oder 4gliedrigen Ring bilden, der 0 oder 1 Heteroatome, ausgewählt aus NRᶠ, S und O, enthält, gegebenenfalls substituiert mit einer oder zwei Gruppen, ausgewählt aus F, CF₃ und CH₃,

R⁶ ausgewählt ist aus H und C₁-₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit ein bis sechs Gruppen, unabhängig ausgewählt aus ORᵃ und Halogen,

Ar Aryl oder Heteroaryl ist, jeweils gegebenenfalls substituiert mit ein bis vier Gruppen, unabhängig ausgewählt

aus R^g ,

A C_{1-3} -Alkyl ist, gegebenenfalls substituiert mit ein bis vier Halogenatomen, $O(CH_2)_{1-2}$, $S(CH_2)_{1-2}$, Q ausgewählt ist aus:

- (1) COON,
- (2) $CONR^aR^b$,
- (3) $C(O)NHSO_2R^c$,
- (4) SO_2NHR^a ,
- (5) SO_3H ,
- (6) PO_3H_2 und
- (7) Tetrazolyl,

$Y^1-(CR^dR^e)_a-X-(CR^dR^e)_b-$, Phenylen, C_{3-6} -Cycloalkyliden oder C_{3-6} -Cycloalkylen ist, wobei a und b Zahlen 0-1 sind, so daß die Summe aus a und b gleich 0, 1 oder 2 ist,

X eine Bindung, O, S, NR^a , C(O), OC(O), C(O)O, C(O)NR^a, OC(O)NR^a, $NR^aC(O)$, $CR^d=CR^e$ oder C=C ist,

$Y^2 CR^dR^e$, $CR^dR^e-CR^dR^e$ oder $CR^d=CR^e$ ist,

R^a und R^b unabhängig ausgewählt sind aus H, C_{1-10} -Alkyl, C_{2-10} -Alkenyl, C_{2-10} -Alkynyl, Cy und Cy- C_{1-10} -Alkyl, wobei Alkyl, Alkenyl, Alkynyl und Cy gegebenenfalls substituiert sind mit ein bis sechs Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Amino, Carboxy, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Aryl, Heteroaryl, Aryl- C_{1-4} -alkyl, Hydroxy, CF_3 , OC(O) C_{1-4} -Alkyl, OC(O)NRⁱR^j und Aryloxy, oder

R^a und R^b zusammen mit dem/den Atom(en), an das/die sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring aus 4 bis 7 Gliedern bilden, der 0-2 zusätzliche Heteroatome, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und N-R^f, enthält,

R^c ausgewählt ist aus C_{1-6} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit ein bis sechs Halogenen, Aryl und Heteroaryl, wobei das Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls substituiert sind mit Halogen, OC₁₋₆-Alkyl, C_{1-6} -Alkyl, und wobei das Alkyl gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis sechs Halogenen,

R^d und R^e unabhängig H, Halogen, Aryl, Heteroaryl, C_{1-6} -Alkyl oder Halogen- C_{1-6} -alkyl sind, oder

R^f ausgewählt ist aus H, C_{1-6} -Alkyl, Halogen- C_{1-6} -alkyl, Cy, C(O) C_{1-6} -Alkyl, C(O)-Halogen- C_{1-6} -alkyl und C(O)-Cy,

R^g ausgewählt ist aus

- (1) Halogen,
- (2) CN,
- (3) C_{1-6} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit ein bis acht Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Halogen, NR^aR^b , C(O)R^a, C(OR^a)R^aR^b, SR^a und OR^a, wobei Aryl, Heteroaryl und Alkyl jeweils gegebenenfalls substituiert sind mit ein bis sechs Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen, CF_3 und COOH,
- (4) C_{2-6} -Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit ein bis sechs Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen und OR^a,
- (5) Cy,
- (6) C(O)R^a,
- (7) C(O)OR^a,
- (8) $CONR^aR^b$,
- (9) OCONR^aR^b,
- (10) OC₁₋₆-Alkyl, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis sechs Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Aryl, Heteroaryl, OH und OC(O)R^a,
- (11) O-Aryl,
- (12) O-Heteroaryl,
- (13) S(O)_n- C_{1-6} -Alkyl, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis sechs Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Aryl, Heteroaryl, OH und OC(O)R^a,
- (14) S(O)_n-Aryl,
- (15) S(O)_n-Heteroaryl,
- (16) $-NR^aS(O)_nR^b$,
- (17) $-NR^aR^b$,
- (18) $-NR^aC(O)R^b$,
- (19) $-NR^aC(O)OR^b$,
- (20) $-NR^aC(O)NR^aR^b$,
- (21) S(O)_nNR^aR^b,
- (22) NO₂,
- (23) C_{5-8} -Cycloalkenyl,

wobei Cy gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis acht Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen, C(O)R^a, OR^a, C_{1-3} -Alkyl, Aryl, Heteroaryl und CF_3 ,

Rⁱ und R^j unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, C_{1-10} -Alkyl, Cy und Cy- C_{1-10} -Alkyl, oder Rⁱ und R^j zusammen mit dem Kohlenstoff, an den sie gebunden sind, einen Ring aus 5 bis 7 Gliedern bilden, der 0-2 He-

teroatome enthält, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff,

Cy ausgewählt ist aus Heterocyclyl, Aryl und Heteroaryl,

n 0, 1 oder 2 ist,

"Heterocyclyl" einen nichtaromatischen Ring mit 1 bis 4 Heteroatomen bezeichnet, wobei der Ring isoliert oder an einen zweiten Ring, ausgewählt aus einem 3- bis 7gliedrigen alicyclischen Ring mit 0 bis 4 Heteroatomen, Aryl und Heteroaryl, kondensiert ist, wobei die Heteroatome unabhängig ausgewählt sind aus O, N und S,

"Aryl" ein 6-14gliedriges carbocyclisches aromatisches Ringsystem bedeutet, das 1-3 Benzolringe umfaßt, die, wenn zwei oder mehrere aromatische Ringe vorhanden sind, so miteinander kondensiert sind, daß benachbarte Ringe sich eine gemeinsame Bindung teilen,

und "Heteroaryl" (Het) ein 5-10gliedriges aromatisches Ringsystem bedeutet, das einen Ring oder zwei kondensierte Ringe und 1-4 Heteroatome, ausgewählt aus O, S und N, enthält.

2. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei Y^1 ausgewählt ist aus einer Bindung, O, S, NR^a , CHR^d , CHR^d-CHR^d , $C(O)$, $C(O)CHR^d$, Phenylen und C_{3-6} -Cycloalkyliden.

3. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei Y^1 ausgewählt ist aus S, CH_2 und $C(O)$.

4. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei A C_{1-3} -Alkyl ist, gegebenenfalls substituiert mit ein bis vier Halogenatomen, und Q $COOH$ ist.

5. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei A-Q CH_2COOH ist.

6. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei Y^2 ausgewählt ist aus CH_2 und CH_2CH_2 .

7. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei Ar Phenyl oder Naphthyl ist, gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Aryl, $S(O)_n C_{1-6}$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit ein bis sechs Halogenen, C_{1-6} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit ein bis fünf Halogenatomen, CN, $CONR^aR^b$ und $C(O)R^a$, wobei R^a und R^b wie in Anspruch 1 definiert sind.

8. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei Ar Phenyl ist, gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Aryl, $S(O)_n C_{1-6}$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit ein bis sechs Halogenen, C_{1-6} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit ein bis fünf Halogenatomen, CN, $CONR^aR^b$ und $C(O)R^a$, wobei R^a und R^b wie in Anspruch 1 definiert sind.

9. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei Ar 4-Chlorphenyl ist, gegebenenfalls substituiert mit einem zweiten Halogenatom.

10. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei R^4 und R^5 jeweils Wasserstoff sind.

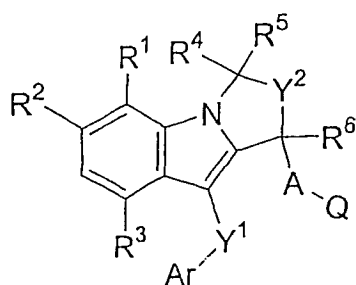
11. Eine Verbindung nach Anspruch 8, wobei Y^1 ausgewählt ist aus $C(O)$, S und CH_2 , Y^2 CH_2 oder CH_2CH_2 ist, R^4 und R^5 jeweils Wasserstoff sind und A-Q CH_2COOH ist.

12. Eine Verbindung nach Anspruch 9, wobei Y^1 ausgewählt ist aus $C(O)$, S und CH_2 , Y^2 CH_2 oder CH_2CH_2 ist, R^4 und R^5 jeweils Wasserstoff sind und A-Q CH_2COOH ist.

13. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei R^1 , R^2 und R^3 unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, CN, Halogen, $S(O)_n C_{1-3}$ -Alkyl, OC_{1-6} -Alkyl (gegebenenfalls substituiert mit ein bis sechs Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Aryl, Heteroaryl, OH und $OC(O)R^a$), C_{1-6} -Alkyl (gegebenenfalls substituiert mit ein bis acht Gruppen, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Halogen, NR^aR^b , $C(O)R^a$, $C(OR^a)R^aR^b$, SR^a und OR^a , wobei Aryl, Heteroaryl und Alkyl jeweils gegebenenfalls substituiert sind mit ein bis sechs Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen, CF_3 und $COOH$), Cy, C_{2-6} -Alkenyl (gegebenenfalls substituiert mit ein bis sechs Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen und OR^a), $C(O)OC_{1-3}$ -Alkyl, $S(O)_n NR^aR^b$, $C(O)R^a$, $C(OH)R^aR^b$, C_{5-8} -Cycloalkenyl und $C(OC_{1-3}-Alkyl)R^aR^b$, wobei Cy gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis acht Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen, $C(O)R^a$, OR^a , C_{1-3} -Alkyl, Aryl, Heteroaryl und CF_3 , n=0, 1 oder 2, R^a und R^b unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff und C_{1-6} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Halogen.

14. Eine Verbindung nach Anspruch 13, wobei einer der Reste R^1 , R^2 und R^3 Wasserstoff ist.

15. Eine Verbindung nach Anspruch 1 mit der Formel Ia:



Ia.

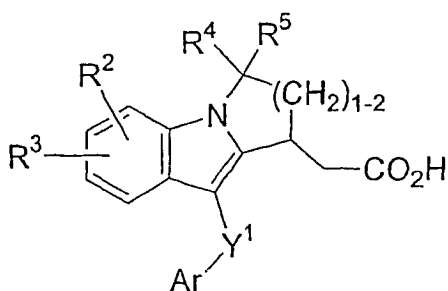
16. Eine Verbindung nach Anspruch 15, wobei R^1 , R^2 und R^3 unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, CN, Halogen, $S(O)_n C_{1-3}$ -Alkyl, OC_{1-6} -Alkyl (gegebenenfalls substituiert mit ein bis sechs Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Aryl, Heteroaryl, OH und $OC(O)R^a$), C_{1-6} -Alkyl (gegebenenfalls substituiert mit ein bis acht Gruppen, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Halogen, $NR^a R^b$, $C(O)R^a$, $C(OR^a)R^a R^b$, SR^a und OR^a , wobei Aryl, Heteroaryl und Alkyl jeweils gegebenenfalls substituiert sind mit ein bis sechs Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen, CF_3 und $COOH$), Cy, C_{2-6} -Alkenyl (gegebenenfalls substituiert mit ein bis sechs Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen und OR^a), $C(O)OC_{1-3}$ -Alkyl, $S(O)_n NR^a R^b$, $C(O)R^a$, $C(OH)R^a R^b$, C_{5-8} -Cycloalkenyl und $C(OC_{1-3}\text{-Alkyl})R^a R^b$, wobei Cy gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis acht Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen, $C(O)R^a$, OR^a , C_{1-3} -Alkyl, Aryl, Heteroaryl und CF_3 , $n=0, 1$ oder 2 , R^a und R^b unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff und C_{1-6} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Halogen.

17. Eine Verbindung nach Anspruch 16, wobei R^1 Wasserstoff ist und A-Q CH_2COOH ist.

18. Eine Verbindung nach Anspruch 17, wobei R^2 ausgewählt ist aus Halogen, $S(O)_n C_{1-3}$ -Alkyl, OC_{1-6} -Alkyl (gegebenenfalls substituiert mit Aryl), CN, C_{2-6} -Alkenyl, 1- und 2-Methyltetrazolyl, 1-Methylpyrrolyl und C_{1-6} -Alkyl.

19. Eine Verbindung nach Anspruch 17, wobei R^3 ausgewählt ist aus Halogen, $S(O)_n C_{1-3}$ -Alkyl, OC_{1-6} -Alkyl, $C(O)R^a$, C_{1-6} -Alkyl (gegebenenfalls substituiert mit 3 bis 6 Halogenatomen und 0 oder 1 Gruppe, ausgewählt aus OR^a , SR^a), C_{2-6} -Alkenyl, C_{5-8} -Cycloalkenyl, Phenyl (gegebenenfalls substituiert mit einer Gruppe, ausgewählt aus C_{1-3} -Alkyl, OR^a und Pyrazolyl), Naphthyl und Heteroaryl, ausgewählt aus Pyrrolyl, Thienyl, Pyrazolyl, Chinoliny, Benzothienyl, Isoxalyl, Pyridyl, wobei jedes davon gegebenenfalls mit C_{1-3} -Alkyl substituiert ist.

20. Eine Verbindung nach Anspruch 1 mit der Formel Ib:



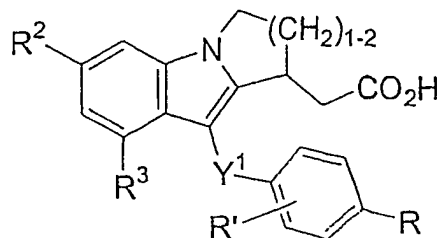
Ib,

wobei Y^1 O, S, $C(O)$ oder CH_2 ist, R^4 und R^5 jeweils Wasserstoff sind oder R^4 und R^5 zusammen Oxo bedeuten, und wobei R^2 und R^3 einen oder zwei Nicht-H-Substituenten bedeuten.

21. Eine Verbindung nach Anspruch 20, wobei R^4 und R^5 jeweils Wasserstoff sind, R^2 ausgewählt ist aus Halogen, $S(O)_n C_{1-3}$ -Alkyl, OC_{1-6} -Alkyl (gegebenenfalls substituiert mit Aryl), CN, C_{2-6} -Alkenyl, 1- und 2-Methyltetrazolyl, 1-Methylpyrrolyl und C_{1-6} -Alkyl, R^3 ausgewählt ist aus Halogen, $S(O)_n C_{1-3}$ -Alkyl, OC_{1-6} -Alkyl, $C(O)R^a$, C_{1-6} -Alkyl (gegebenenfalls substituiert mit 3 bis 6 Halogenatomen und 0 oder 1 Gruppe, ausgewählt aus OR^a , SR^a), C_{2-6} -Alkenyl, C_{5-8} -Cycloalkenyl, Phenyl (gegebenenfalls substituiert mit einer Gruppe, ausgewählt aus C_{1-3} -Alkyl, OR^a und Pyrazolyl), Naphthyl und Heteroaryl, ausgewählt aus Pyrrolyl, Thienyl, Pyrazolyl, Chinoliny, Benzothienyl, Isoxalyl, Pyridyl, wobei jedes davon substituiert ist mit C_{1-3} -Alkyl, und Ar ausgewählt ist aus 1- und 2-Naphthyl, Phenyl (gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Ha-

logen, Aryl, $S(O)_n C_{1-6}$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit ein bis sechs Halogenen, C_{1-6} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit ein bis fünf Halogenatomen, CN, $CONR^a R^b$ und $C(O)R^a$, wobei R^a und R^b wie in Anspruch 1 definiert sind) und Heteroaryl, ausgewählt aus Furyl, Pyridyl, Benzothiazolyl, Chinolinyll und Pyrimidinyl, wobei jedes gegebenenfalls substituiert ist mit ein oder zwei Halogenatomen.

22. Eine Verbindung nach Anspruch 1 mit der Formel Ic:

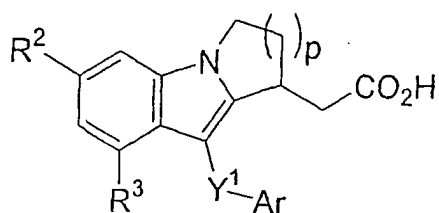


Ic,

wobei Y^1 C(O), CH_2 oder S ist, R und R' unabhängig Wasserstoff, Halogen, Cyano, C_{1-3} -Alkanoyl oder CF_3 sind, R^2 ausgewählt ist aus Halogen, $S(O)_n C_{1-3}$ -Alkyl, OC_{1-6} -Alkyl (gegebenenfalls substituiert mit Aryl), CN, C_{2-6} -Alkenyl, 1- oder 2-Methyltetrazolyl, 1-Methylpyrrolyl und C_{1-6} -Alkyl, und R^3 ausgewählt ist aus Halogen, $S(O)_n C_{1-3}$ -Alkyl, OC_{1-6} -Alkyl, $C(O)R^a$, C_{1-6} -Alkyl (gegebenenfalls substituiert mit 3 bis 6 Halogenatomen und 0 oder 1 Gruppe, ausgewählt aus OR^a , SR^a), C_{2-6} -Alkenyl, C_{5-8} -Cycloalkenyl, Phenyl (gegebenenfalls substituiert mit einer Gruppe, ausgewählt aus C_{1-3} -Alkyl, OR^a und Pyrazolyl), Naphthyl und Heteroaryl, ausgewählt aus Pyrrolyl, Thienyl, Pyrazolyl, Chinolinyll, Benzothienyl, Isoxalyl, Pyridyl, wobei jedes davon gegebenenfalls substituiert ist mit C_{1-3} -Alkyl.

23. Eine Verbindung nach Anspruch 22, wobei R^2 F ist, R Cl ist, R' Wasserstoff ist und R^3 ausgewählt ist aus Halogen, $S(O)_n C_{1-3}$ -Alkyl, OC_{1-6} -Alkyl, $C(O)R^a$, C_{1-6} -Alkyl (gegebenenfalls substituiert mit 3 bis 6 Halogenatomen, und 0 oder 1 Gruppe, ausgewählt aus OR^a , SR^a), C_{2-6} -Alkenyl, C_{5-8} -Cycloalkenyl, Phenyl (gegebenenfalls substituiert mit einer Gruppe, ausgewählt aus C_{1-3} -Alkyl, OR^a und Pyrazolyl), Naphthyl und Heteroaryl, ausgewählt aus Pyrrolyl, Thienyl, Pyrazolyl, Chinolinyll, Benzothienyl, Isoxalyl, Pyridyl, wobei jedes davon gegebenenfalls mit C_{1-3} -Alkyl substituiert ist.

24. Eine Verbindung, ausgewählt aus



R ²	R ³	Y ¹	Ar	p
H	H	CH ₂	4-Cl-Ph	2
H	H	CH ₂	4-Cl-Ph	1
H	H	S	4-Cl-Ph	2
CH ₃ S(O) ₂	H	S	4-Cl-Ph	2
H	CH ₃ S(O)	-	4-Cl-Ph	2
H	CH ₃ S(O)	CH ₂	4-Cl-Ph	2
F	Br	S	4-Cl-Ph	1
F	Br	S	4-Cl-Ph	2
CH ₃ S(O) ₂	CH ₃ O	S	4-Cl-Ph	2
F	CH ₃ C(O)	S	4-Cl-Ph	1
F	CF ₃ C(O)	S	4-Cl-Ph	1
F	CF ₃ CH(OH)	S	4-Cl-Ph	1
F	(CH ₃) ₂ CHCH(OH)	S	4-Cl-Ph	1
F	CH ₃ CH(OH)	S	4-Cl-Ph	1
F	CH ₃ CH(OCH ₃)	S	4-Cl-Ph	1
F	CH ₃ C(O)	S	Ph	1
F	CH ₃ C(O)	S	3,4-diCl-Ph	1
F	CF ₃ CH(OCH ₃)	S	4-Cl-Ph	1
F	CH ₃ CH ₂ CH(OH)	S	4-Cl-Ph	1
F	CH ₃ CH ₂ CH(OCH ₃)	S	4-Cl-Ph	1
F	CH ₃ CH(SCH ₃)	S	4-Cl-Ph	1
CH ₃ O	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1
PhCH ₂ O	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1
CH ₃ S	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1
CH ₃ S(O) ₂	(CH ₃) ₂ CH	S	4-Cl-Ph	1
(CH ₃) ₂ CHO	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1
PhCH ₂ O	(CH ₃) ₂ CH	S	4-Cl-Ph	1

R ²	R ³	Y ¹	Ar	p
CH ₃ O	(CH ₃) ₂ CH	S	4-Cl-Ph	1
4-Cl-Ph	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1
I	Br	S	4-Cl-Ph	1
CN	Br	S	4-Cl-Ph	1
2-CH ₃ -5-Tz#	Br	S	4-Cl-Ph	1
1-CH ₃ -5-Tz	Br	S	4-Cl-Ph	1
1-CH ₃ -2-Pyrrolyl	Br	S	4-Cl-Ph	1
CN	CH ₃ C(O)	S	4-Cl-Ph	1
2-CH ₃ -5-Tz	CH ₃ C(O)	S	4-Cl-Ph	1
F	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1
F	CH ₃ CH ₂ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1
F	1-CH ₃ -2-Pyrrolyl	S	4-Cl-Ph	1
F	CH ₃ CH ₂ CH ₂	S	4-Cl-Ph	1
F	CH ₃ CH ₂	S	4-Cl-Ph	1
F	CH ₃ C(=CH ₂)	S	4-Cl-Ph	1
F	1-CH ₃ -5-Pyrazolyl	S	4-Cl-Ph	1
F	(CH ₃) ₂ CH	S	4-Cl-Ph	1
F	1-Cyclopentenyl	S	4-Cl-Ph	1
F	(CH ₃ CH=)(CH ₃ CH ₂)C	S	4-Cl-Ph	1
F	(CH ₃ CH ₂) ₂ CH	S	4-Cl-Ph	1
F	Cyclopentyl	S	4-Cl-Ph	1
F	Ph	S	4-Cl-Ph	1
F	2-Thienyl	S	4-Cl-Ph	1
F	3-CH ₃ -2-Thienyl	S	4-Cl-Ph	1
F	CH ₂ =CH	S	4-Cl-Ph	1
CH ₂ =CH	Br	S	4-Cl-Ph	1
F	(CF ₃) ₂ C(OH)	S	4-Cl-Ph	1
F	3-Thienyl	S	4-Cl-Ph	1
Cyclopropyl	1-CH ₃ -2-Pyrrolyl	S	4-Cl-Ph	1
2-CH ₃ -5-Tz	1-CH ₃ -2-Pyrrolyl	S	4-Cl-Ph	1
2-CH ₃ -5-Tz	Ph	S	4-Cl-Ph	1

R ²	R ³	Y ¹	Ar	p
F	Cyclopropyl	S	4-Cl-Ph	1
F	Br	CH ₂	4-Cl-Ph	1
F	CH ₃ S(O) ₂	CO	4-Cl-Ph	1
F	CH ₃ S(O) ₂	CH ₂	4-Cl-Ph	1
F	(CF ₃) ₂ C(OCH ₃)	S	4-Cl-Ph	1
F	(CH ₃) ₂ CH	C(O)	4-Cl-Ph	1
F	1-CH ₃ -2-Pyrrolyl	C(O)	4-Cl-Ph	1
F	(CH ₃) ₂ CH	CH ₂	4-Cl-Ph	1
F	CH ₃ S(O) ₂	CH ₂	2,4-diCl-Ph	1
F	CH ₃ S(O) ₂	CH ₂	2,6-diCl-Ph	1
F	Br	C(O)	4-Cl-Ph	1
F	Cyclopropyl	C(O)	4-Cl-Ph	1
F	(CH ₃ O)(CH ₃ CH ₂)CH	C(O)	4-Cl-Ph	1
F	Ph	C(O)	4-Cl-Ph	1
F	2-Thienyl	C(O)	4-Cl-Ph	1
F	CH ₃ S(O) ₂	CH ₂	2,4,6-triCl-Ph	1
F	CH ₃ S(O) ₂	S	2,4,5-triCl-Ph	1
F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	4-Biphenyl	1
F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	2-Naphthyl	1
F	Br	C(O)	2-Naphthyl	1
*F	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1
F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	2-Furyl	1
F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	2,4-diCl-Ph	1
F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	4-Cl-2- CH ₃ S(O) ₂ -Ph	1
F	Br	C(O)	4-Cl-2-I-Ph	1
F	Br	C(O)	4-Cl-2-CONH ₂ - Ph	1
F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	4-Cl-2-CN-Ph	1
F	(CH ₃) ₂ CH	C(O)	4-Cl-2-I-Ph	1
F	Br	C(O)	2-Benzothia- zoly	1

R ²	R ³	Y ¹	Ar	p
F	(CH ₃) ₂ CH	C(O)	4-Cl-2-CH ₃ S(O) ₂ -Ph	1
F	CH ₃ S(O) ₂	S	4-CF ₃ -Ph	1
F	CH ₃ S(O) ₂	S	4-CH ₃ S(O) ₂ -Ph	1
F	Br	C(O)	2-Chinoliny	1
F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	2-Chinoliny	1
F	Br	S	2-Benzothiazolyl	1
F	CH ₃ S(O) ₂	S	2-Benzothiazolyl	1
2-CH ₃ -5-Tz	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1
F	CH ₃ S(O) ₂	CH(CH ₃)	4-Cl-Ph	1
F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)CH ₂ **	4-Cl-Ph	1
F	(CH ₃) ₂ CH	S	1-Naphthyl	1
F	(CH ₃) ₂ CH	S	2-Naphthyl	1
F	Br	S	2-Pyrimidinyl	1
F	CH ₃ S(O) ₂	S	2-Pyrimidinyl	1
F	CH ₃ S(O) ₂	CH ₂ CH ₂	4-Cl-Ph	1
2-CH ₃ -5-Tz	(CH ₃ O)(CH ₃ CH ₂)CH	S	4-Cl-Ph	1
F	(CH ₃) ₂ CH	C(O)	2-Naphthyl	1
F	CH ₃ S(O) ₂	S	2-Naphthyl	1
F	(CH ₃) ₂ CH	S	4-Cl-2-F-Ph	1
F	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-2-F-Ph	1
F	2-CH ₃ -Ph	S	4-Cl-Ph	1
F	8-Chinoliny	S	4-Cl-Ph	1
F	3-Benzothieryl	S	4-Cl-Ph	1
F	3,5-Di-CH ₃ -4-isoxazolyl	S	4-Cl-Ph	1
F	4-CH ₃ -3-Thienyl	S	4-Cl-Ph	1
F	3-(1-Pyrazolyl)-Ph	S	4-Cl-Ph	1
F	2-(HC(O))-3-Thienyl	S	4-Cl-Ph	1
F	2-OCH ₃ -Ph	S	4-Cl-Ph	1
F	3,4-diCl-Ph	S	4-Cl-Ph	1

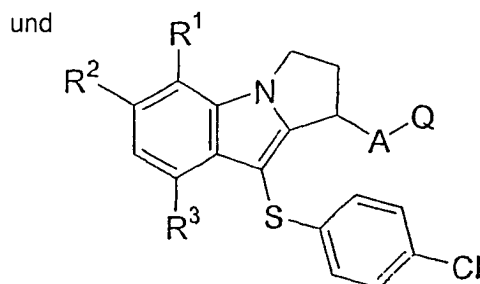
R ²	R ³	Y ¹	Ar	p
F	6-Chinoliny	S	4-Cl-Ph	1
F	2-Naphthyl	S	4-Cl-Ph	1
F	CN	S	4-Cl-Ph	1
F	(CH ₃) ₂ CH	C(O)	1-Naphthyl	1
F	(CH ₃) ₂ CH	C(O)	3,4-diCl-Ph	1
F	(CH ₃) ₂ CH	S	4-Cl-Ph	2
F	(CH ₃) ₂ CH	C(O)	2-Naphthyl	2
F	(CH ₃) ₂ CH	C(O)	4-Cl-Ph	2
F	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	2
F	CH ₃ S(O) ₂	1,4-Phenylen	Ph	1
F	CH ₃ S(O) ₂	-	2-Naphthyl	1
F	CH ₃ S(O) ₂	1,3-Phenylen	Ph	1
CN	(CH ₃) ₂ CH	S	4-Cl-Ph	1
2-CH ₃ -5-Tz	(CH ₃) ₂ CH	S	4-Cl-Ph	1
1-CH ₃ -5-Tz	(CH ₃) ₂ CH	S	4-Cl-Ph	1
CH ₃ S(O) ₂	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1
H	1-CH ₃ -2-Pyrrolyl	S	4-Cl-Ph	1
F	3-Pyridyl	S	4-Cl-Ph	1
F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	4-Cl-Ph	2
F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	2-Naphthyl	2
F	(CH ₃) ₂ CH	C(O)	3-Br-4-Cl-Ph	2
F	(CH ₃) ₂ CH	CH ₂	4-Cl-Ph	2
F	(CH ₃) ₂ CH	S	3-Br-4-Cl-Ph	2
F	(CH ₃)(CH ₂ =)C	C(O)	4-Cl-Ph	2
F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	6-Cl-Pyr##	2
F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	3,4-diCl-Ph	2
F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	4-nBu-Ph	2
F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	4-Ph-Ph	2
PhCH ₂ O	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	2
PhCH ₂ S	CH ₃ S(O) ₂	S	4-Cl-Ph	1

R ²	R ³	Y ¹	Ar	p
F	CH ₃ S(O) ₂	C(O)	4-Cl-Ph	2

Tz ist Tetrazolyl

Pyr ist Pyridyl

* 3-Oxo-Analogon von Beispiel 37

** Y¹-Ar = -C(O)-CH₂-(4-Cl-Ph),

R ¹	R ²	R ³	A-Q
F	F	1-CH ₃ -2-Pyrrolyl	CH ₂ CO ₂ H
F	F	CH ₃ S(O) ₂	CH ₂ CO ₂ H
F	F	S-(4-Cl-Ph)	CH ₂ CO ₂ H
CH ₃ S(O) ₂	F	CH ₃ S(O) ₂	CH ₂ CO ₂ H
CH ₃ S(O) ₂	CH ₃ O	CH ₃ S(O) ₂	CH ₂ CO ₂ H
F	H	CH ₃ S(O) ₂	CH ₂ CO ₂ H
H	F	Br	CF ₂ CO ₂ H
*H	F	Br	CF ₂ CO ₂ H
H	F	CH ₃ S(O) ₂	CF ₂ CO ₂ H

* Sulfoxid von Beispiel 141.

25. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung, ein Salz oder ein Hydrat nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 24 und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

26. Die Zusammensetzung nach Anspruch 25, die ferner einen zweiten Wirkstoff enthält, ausgewählt aus einem Antihistaminikum, einem Leukotrienantagonisten und einem Leukotrien-Biosynthese-Inhibitor.

27. Ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Hydrat einer Verbindung der Formel I, wie sie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 24 definiert ist.

28. Die Verwendung einer Verbindung der Formel I, wie sie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 24 definiert ist, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Hydrats davon bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von durch Prostaglandin D2 vermittelten Erkrankungen.

29. Die Verwendung einer Verbindung der Formel I, wie sie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 24 definiert ist, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Hydrats davon bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Nasenverstopfung, allergischem Asthma oder allergischer Rhinitis.

30. Eine Verbindung der Formel I, wie sie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 24 definiert ist, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon zur Verwendung bei der Behandlung von durch Prostaglandin D2 vermittelten Erkrankungen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen