



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 33 654 T2** 2006.12.14

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 017 382 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 33 654.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/10951**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 924 988.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1998/053817**

(86) PCT-Anmeldetag: **29.05.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **03.12.1998**

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

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **01.03.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **14.12.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07K 14/705** (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/425 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

C07C 255/03 (2006.01)

C07D 207/08 (2006.01)

C07D 217/18 (2006.01)

C07D 231/04 (2006.01)

C07D 263/04 (2006.01)

C07D 277/04 (2006.01)

C07K 5/06 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

47856 P **29.05.1997** **US**

9714316 **07.07.1997** **GB**

66831 P **25.11.1997** **US**

9800680 **14.01.1998** **GB**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

**Merck & Co., Inc. (a New Jersey Corp.), Rahway,
N.J., US**

(72) Erfinder:

DURETTE, L., Philippe, Rahway, NJ 07065, US;

HAGMANN, K., William, Rahway, NJ 07065, US;

MacCOSS, Malcolm, Rahway, NJ 07065, US;

MILLS, G., Sander, Rahway, NJ 07065, US;

MUMFORD, A., Richard, Rahway, NJ 07065, US

(74) Vertreter:

Abitz & Partner, 81679 München

(54) Bezeichnung: **BIARYLALKANSÄUREN IN DER VERWENDUNG ALS ZELLADHÄSIONSINHIBITOREN**

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**ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG**

[0001] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind Antagonisten des VLA-4-Integrins ("very late antigen-4", CD49d/CD29 oder $\alpha_4\beta_1$) und/oder des $\alpha_4\beta_7$ -Integrins (LPAM-1 und $\alpha_4\beta_7$), wobei sie die Bindung von VLA-4 an dessen verschiedene Liganden, wie z.B. VCAM-1 und Fibronectinbereiche, und/oder $\alpha_4\beta_7$ an dessen verschiedene Liganden, wie z.B. MadCAM-1, VCAM-1 und Fibronectin, blockieren. Daher eignen sich diese Antagonisten zur Inhibierung von Zelladhäsionsverfahren, einschließlich der Zellaktivierung, -wanderung, -proliferation und -differenzierung. Diese Antagonisten eignen sich zur Behandlung, Prävention und Unterdrückung von durch VLA-4- und/oder $\alpha_4\beta_7$ -Bindung und -Zelladhäsion und -Aktivierung vermittelten Erkrankungen, wie z.B. multipler Sklerose, Asthma, allergischer Rhinitis, allergischer Konjunktivitis, entzündlichen Lungenerkrankungen, rheumatoider Arthritis, septischer Arthritis, Typ-1-Diabetes, Organtransplantation, Restenose, autologe Knochenmarkstransplantation, entzündliche Folgeerkrankungen von Virusinfektionen, Myokarditis, entzündlicher Darmerkrankung, einschließlich Colitis ulcerosa und Morbus Crohn, bestimmten Arten von toxischer und immunbasierender Nephritis, Hautkontaktüberempfindlichkeit, Psoriasis, Tumormetastase und Atherosklerose.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Die vorliegende Erfindung betrifft Biarylalkansäurederivate, die sich zur Inhibierung und Prävention von Leukozytenadhäsion und durch Leukozytenadhäsion vermittelten Pathologien eignen. Diese Erfindung betrifft auch Zusammensetzungen, die solche Verbindungen enthalten, und Verfahren zur Behandlung durch Verwendung solcher Zusammensetzungen.

[0003] Bei vielen physiologischen Verfahren ist es notwendig, daß die Zellen in engen Kontakt mit anderen Zellen und/oder extrazellulärer Matrix kommen. Solche Adhäsionsereignisse können für die Zellaktivierung, -migration, -proliferation und -differenzierung erforderlich sein. Zelle-Zelle- und Zelle-Matrix-Wechselwirkungen werden durch mehrere Klassen von Zelladhäsionsmolekülen (CAMs) vermittelt, einschließlich der Selektine, Integrine, Cadherine und Immunglobuline. CAMs spielen eine wesentliche Rolle sowohl bei normalen als auch bei pathophysiologischen Verfahren. Daher ist die Ausrichtung auf spezifische und relevante CAMs bei bestimmten Erkrankungszuständen ohne Störung der normalen Zellfunktionen für ein wirksames und sicheres therapeutisches Mittel, das die Zelle-Zelle- und Zelle-Matrix-Wechselwirkungen inhibiert, essentiell.

[0004] Die Integrin-Überfamilie besteht aus strukturell und funktionell verwandten Glycoproteinen, die α - und β -heterodimere Transmembranrezeptormoleküle enthalten, welche in verschiedenen Kombinationen bei nahezu jedem Säuger-Zelltyp vorkommen (für Übersichtsartikel siehe: E. C. Butcher, Cell, 67, 1033 (1991); T. A. Springer, Cell, 76, 301 (1994); D. Cox et al., "The Pharmacology of the Integrins". Medicinal Research Rev. 14, 195 (1994) und V. W. Engleman et al., "Cell Adhesion Integrins as Pharmaceutical Targets" in Ann. Repts. in Medicinal Chemistry, Band 31, J. A. Bristol, Hrsg.; Acad. Press. NY, 1996, S. 191).

[0005] VLA-4 ("very late antigen-4", CD49d/CD29 oder $\alpha_4\beta_1$) ist ein auf allen Leukozyten, außer Blutplättchen und ausgereiften Neutrophilen, einschließlich dendritischen Zellen und makrophagenartigen Zellen, exprimiertes Integrin und ist ein Hauptmediator für die Zelle-Zelle- und Zelle-Matrix-Wechselwirkungen dieser Zelltypen (siehe M. E. Hemler, "VLA Proteins in the Integrin Family: Structures, Functions, and Their Role on Leukocytes." Ann. Rev. Immunol. 8, 365 (1990)). Die Liganden für VLA-4 sind u.a. Gefäßzelladhäsionsmolekül 1 (VCAM-1) und die CS-1-Domäne von Fibronectin (FN). VCAM-1 ist ein Element der Ig-Überfamilie und wird in vivo auf Endothelzellen an Entzündungsstellen exprimiert. (Siehe R. Lobb et al. "Vascular Cell Adhesion Molecule 1" in Cellular and Molecular Mechanisms of Inflammation, C. G. Cochrane und M. A. Gimbrone, Hrsg.; Acad. Press, San Diego, 1993, S. 151.) VCAM-1 wird durch Gefäßendothelzellen als Reaktion auf proinflammatorische Zytokine erzeugt (siehe A. J. H. Gearing und W. Newman, "Circulating adhesion molecules in disease", Immunol. Today, 14, 506 (1993)). Die CS-1-Domäne ist eine 25-Aminosäure-Sequenz, die durch abwechselndes Spleißen innerhalb eines Fibronectin-Bereichs hervorgeht. (Für einen Überblick siehe R. O. Hynes "Fibronectins", Springer-Verlag, NY, 1990). Eine Rolle von VLA-4/CS-1-Wechselwirkungen bei Entzündungszuständen wurde vorgeschlagen (siehe M. J. Elices, "The integrin $\alpha_4\beta_1$ (VLA-4) as a therapeutic target" in Cell Adhesion and Human Disease, Ciba Found. Symp., John Wiley & Sons, NY, 1995, S. 79).

[0006] $\alpha_4\beta_1$ (auch als LPAM-1 und $\alpha_4\beta_7$ bezeichnet) ist ein auf Leukozyten exprimiertes Integrin und ist ein Hauptmediator des Leukozyten-Traffickings und -Homings im Gastrointestinaltrakt (siehe C. M. Parker et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89, 1924 (1992)). Die Liganden für $\alpha_4\beta_7$ sind u.a. das mukosale Addressin-Zellad-

häsionsmolekül 1 (MadCAM-1) und, bei der Aktivierung von $\alpha_4\beta_7$, VCAM-1 und Fibronectin (Fn). MadCAM-1 ist ein Element der Ig-Überfamilie und wird in vivo auf Endothelzellen von zum Darm gehörigen Schleimgeweben des Dünn- und Dickdarms ("Peyer-Patches") und der milchproduzierenden Brustdrüsen exprimiert. (Siehe M. J. Briskin et al., *Nature*, 363, 461 (1993); A. Hamann et al., *J. Immunol.*, 152, 3282 (1994)). MadCAM-1 kann in vitro durch proinflammatorische Reize induziert werden (Siehe E. E. Sikorski et al. *J. Immunol.*, 151, 5239 (1993)). MadCAM-1 wird selektiv an Orten der Lymphozyten-Extravasation exprimiert und bindet speziell an das Integrin $\alpha_4\beta_7$.

[0007] Die Neutralisation von Anti- α_4 -Antikörpern oder die Blockierung von Peptiden, welche die Wechselwirkung zwischen VLA-4 und/oder $\alpha_4\beta_7$ und ihren Liganden inhibieren, hat sich als sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch wirksam erwiesen bei mehreren Krankheits-Tiermodellen u.a. für i) experimentelle allergische Enzephalomyelitis, ein Modell für eine neuronale Demyelinierung ähnlich multipler Sklerose (siehe zum Beispiel T. Yednock et al., "Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against $\alpha_4\beta_1$ integrin." *Nature*, 356, 63 (1993) und E. Keszthelyi et al., "Evidence for a prolonged role of α_4 integrin throughout active experimental allergic encephalomyelitis." *Neurology*, 47, 1053 (1996)); ii) Bronchialüberempfindlichkeit bei Schafen und Meerschweinchen als Modelle für die verschiedenen Phasen von Asthma (siehe zum Beispiel W. M. Abraham et al., " α_4 -Integrins mediate antigen-induced late bronchial responses and prolonged airway hyperresponsiveness in sheep." *J. Clin. Invest.* 93, 776 (1993) und A. A. Y. Milne und P. P. Piper, "Role of VLA-4 integrin in leukocyte recruitment and bronchial hyperresponsiveness in the guinea-pig." *Eur. J. Pharmacol.*, 282, 243 (1995)); iii) adjuvansinduzierte Arthritis bei Ratten als Modell für entzündliche Arthritis (siehe C. Barbadillo et al., "Anti-VLA-4 mAb prevents adjuvant arthritis in Lewis rats." *Arthr. Rheuma. (Suppl.)*, 36 95 (1993) und D. Seiffge, "Protective effects of monoclonal antibody to VLA-4 on leukocyte adhesion and course of disease in adjuvant arthritis in rats." *J. Rheumatol.*, 23, 12 (1996)); iv) adoptiven Autoimmundiabetes bei der NOD-Maus (siehe J. L. Baron et al., "The pathogenesis of adoptive murine autoimmune diabetes requires an interaction between α_4 -integrins and vascular cell adhesion molecule-1", *J. Clin. Invest.*, 93, 1700 (1994), A. Jakubowski et al., "Vascular cell adhesion molecule-Ig fusion protein selectively targets activated α_4 -integrin receptors in vivo: Inhibition of autoimmune diabetes in an adoptive transfer model in nonobese diabetic mice." *J. Immunol.*, 155, 938 (1995), und X. D. Yang et al., "Involvement of beta 7 integrin and mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MadCAM-1) in the development of diabetes in nonobese diabetic mice", *Diabetes*, 46, 1542 (1997); v) die Herzimplantat-Überlebensdauer bei Mäusen als ein Modell für Organtransplantationen (siehe M. Isobe et al., "Effect of anti-VCAM-1 and anti-VLA-4 monoclonal antibodies on cardiac allograft survival and response to soluble antigens in mice", *Transplant. Proc.*, 26, 867 (1994) und S. Molossi et al., "Blockade of very late antigen-4 integrin binding to fibronectin with connecting segment-1 peptide reduces accelerated coronary arteriopathy in rabbit cardiac allografts." *J. Clin. Invest.*, 95, 2601 (1995)) v) spontane chronische Kolitis bei Lisztäffchen, die der menschlichen Colitis ulcerosa, einer Form von entzündlicher Darmerkrankung, ähnlich ist (siehe D. K. Podolsky et al., "Attenuation of colitis in the Cotton-top tamarin by anti- α_4 integrin monoclonal antibody.", *J. Clin. Invest.*, 92, 372 (1993); vii) Kontaktüberempfindlichkeitsmodelle als Modell für allergische Hautreaktionen (siehe T. A. Ferguson und T. S. Kupper, "Antigen-independent processes in antigen-specific immunity.", *J. Immunol.*, 150, 1172 (1993) und P. L. Chisholm et al., "Monoclonal antibodies to the integrin α_4 subunit inhibit the murine contact hypersensitivity response." *Eur. J. Immunol.*, 23, 682 (1993)); viii) akute neurotoxische Nephritis (siehe M. S. Mulligan et al., "Requirements for leukocyte adhesion molecules in nephrotoxic nephritis", *J. Clin. Invest.*, 91, 577 (1993)); ix) Tumormetastase (siehe zum Beispiel M. Edward, "Integrins and other adhesion molecules involved in melanocytic tumor progression." *Curr. Opin. Oncol.*, 7, 185 (1995)); x) experimentelle Autoimmunthyroiditis (siehe R. W. McMurray et al., "The role of α_4 integrin and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in murine experimental autoimmune thyroiditis." *Autoimmunity*, 23, 9 (1996); und x) ischämische Gewebeschädigung nach arterieller Okklusion bei Ratten (siehe F. Squadrito et al., "Leukocyte integrin very late antigen-4/vascular cell adhesion molecule-1 adhesion pathway in splanchnic artery occlusion shock." *Eur. J. Pharmacol.*, 318, 153 (1996); xii) die Inhibierung von TH2-Zellen-Zytokinerzeugung, einschließlich IL-4 und IL-5, durch VLA-4-Antikörper, die allergische Reaktionen abschwächen würde (*J. Clinical Investigation* 100, 3083 (1997). Der primäre Wirkmechanismus für solche Antikörper scheint die Inhibierung von Lymphozyten- und Monozyten-Wechselwirkungen mit CAMs, die mit Komponenten der extrazellulären Matrix verbunden sind, zu sein, wodurch die Leukozytenwanderung an extravaskuläre Stellen der Verletzung oder Entzündung eingeschränkt und/oder das Primen und/oder die Aktivierung von Leukozyten eingeschränkt werden/wird.

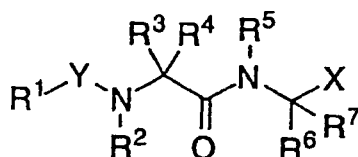
[0008] Es gibt zusätzliche Beweise, die für eine mögliche Rolle für VLA-4-Wechselwirkungen bei anderen Krankheiten sprechen, einschließlich rheumatoider Arthritis; verschiedenen Melanomen, Karzinomen und Sarkomen; entzündlicher Lungenstörungen; akutem Atemnotsyndrom des Erwachsenen (ARDS); Bildung atherosklerotischer Plaques; Restenose; Uveitis und Kreislaufschock (für Beispiele siehe A. A. Postigo et al., "The $\alpha_4\beta_1$ /CAM-1 adhesion pathway in physiology and disease.", *Res. Immunol.*, 144, 723 (1994) und J.-X. Gao und

A. C. Issekutz, "Expression of VCAM-1 and VLA-4 dependent T-lymphocyte adhesion to dermal fibroblasts stimulated with proinflammatory cytokines." Immunol. 89 375 (1996)).

[0009] Derzeit ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (Antegren® Athena Neurosciences/Elan) gegen VLA-4 in klinischer Entwicklung zur Behandlung von mit multipler Sklerose verbundenen "Flares" und ein humanisierter monoklonaler Antikörper (ACT-1®/LDP-02 LeukoSite) gegen $\alpha_4\beta_7$ in klinischer Entwicklung zur Behandlung von entzündlicher Darmerkrankung. Mehrere Peptidylantagonisten von VLA-4 wurden beschrieben (D. Y. Jackson et al., "Potent $\alpha_4\beta_1$ peptide antagonists as potential antiinflammatory agents", J. Med. Chem., 40, 3359 (1997); H. N. Shroff et al., "Small peptide inhibitors of $\alpha_4\beta_7$ mediated MadCAM-1 adhesion to lymphocytes", Bioorg. Med. Chem. Lett., 6, 2495 (1996); US 5 510 332, WO 97/03094, WO 97/02289, WO 96/40781, WO 96/22966, WO 96/20216, WO 96/01644, WO 96/06108, WO 95/15973). Es gibt einen Bericht über Nichtpeptidyl-Inhibitoren der Liganden für α_4 -Integrine (WO 96/31206). Es besteht noch immer ein Bedarf an niedermolekulargewichtigen spezifischen Inhibitoren der VLA-4- und $\alpha_4\beta_7$ -abhängigen Zelladhäsion, die verbesserte pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften besitzen, wie z.B. orale Bioverfügbarkeit und eine lange Wirkungsdauer. Solche Verbindungen würden sich als geeignet zur Behandlung, Prävention oder Unterdrückung von verschiedenen Pathologien, die durch VLA-4- und $\alpha_4\beta_7$ -Bindung und -Zelladhäsion und -aktivierung vermittelt werden, erweisen.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0010] Die vorliegende Erfindung stellt neue Verbindungen der Formel I



I

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon zur Verfügung, wobei:

R¹

- 1) C₁₋₁₀-Alkyl,
- 2) C₂₋₁₀-Alkenyl,
- 3) C₂₋₁₀-Alkynyl,
- 4) Cy,
- 5) Cy-C₁₋₁₀-Alkyl,
- 6) C₂₋₁₀-Alkenyl,
- 7) Cy-C₂₋₁₀-Alkynyl ist,

wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl gegebenenfalls mit ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^a, substituiert sind und Cy gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^b,

R² und R³ unabhängig

- 1) Wasserstoff oder
- 2) eine Gruppe, ausgewählt aus R¹, sind oder

R² und R³, zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen Ring aus 4 bis 7 Gliedern bilden, der 0–2 zusätzliche Heteroatome, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, enthält, und wobei der Ring isoliert oder benzokondensiert und gegebenenfalls durch ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^b, substituiert sein kann,

R⁴ und R⁷ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus

- 1) Wasserstoff,
- 2) C₁₋₁₀-Alkyl,
- 3) C₂₋₁₀-Alkenyl,
- 4) C₂₋₁₀-Alkynyl,
- 5) Aryl,
- 6) Aryl-C₁₋₁₀-alkyl,
- 7) Heteroaryl und
- 8) Heteroaryl-C₁₋₁₀-alkyl,

wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl gegebenenfalls mit ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^a , substituiert sind und Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls mit ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^b , substituiert sind, oder

R^3 , R^4 und der Kohlenstoff, an den sie gebunden sind, einen 3–7 gliedrigen Ring bilden, der gegebenenfalls 0–2 Heteroatome, ausgewählt aus N, O und S, enthält,
 R^5

- 1) Wasserstoff,
- 2) C_{1-10} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^a , oder
- 3) Cy, gegebenenfalls substituiert mit ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^b , ist

R^6

- 1) $Ar^1-Ar^2-C_{1-10}$ -Alkyl,
- 2) $Ar^1-Ar^2-C_{2-10}$ -Alkenyl,
- 3) $Ar^1-Ar^2-C_{2-10}$ -Alkynyl ist,

wobei Ar^1 und Ar^2 unabhängig Aryl oder Heteroaryl sind, wobei jedes davon gegebenenfalls mit ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^b , substituiert ist, Alkyl, Alkenyl und Alkynyl gegebenenfalls mit ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^a , substituiert sind,
 R^a

- 1) Cy,
- 2) $-OR^d$,
- 3) $-NO_2$,
- 4) Halogen,
- 5) $-S(O)_mR^d$,
- 6) $-SR^d$,
- 7) $-S(O)_2OR^d$,
- 8) $-S(O)_mNR^dR^e$,
- 9) $-NR^dR^e$,
- 10) $-O(CR^fR^g)_nNR^dR^e$,
- 11) $-C(O)R^d$,
- 12) $-C(O)_2R^d$,
- 13) $-CO_2(CR^fR^g)_nCONR^dR^e$,
- 14) $-OC(O)R^d$,
- 15) $-CN$,
- 16) $-C(O)NR^dR^e$,
- 17) $-NR^dC(O)R^e$,
- 18) $-OC(O)NR^dR^e$,
- 19) $-NR^dC(O)OR^e$,
- 20) $-NR^dC(O)NR^dR^e$,
- 21) $-CR^d(N-OR^e)$,
- 22) CF_3 oder
- 23) $-OCF_3$ ist,

wobei Cy gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^c ,
 R^b

- 1) eine Gruppe, ausgewählt aus R^a ,
- 2) C_{1-10} -Alkyl,
- 3) C_{1-10} -Alkenyl,
- 4) C_{1-10} -Alkynyl,
- 5) Aryl- C_{1-10} -alkyl,
- 6) Heteroaryl- C_{1-10} -alkyl ist,

wobei Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Heteroaryl gegebenenfalls substituiert sind mit einer Gruppe, unabhängig ausgewählt aus R^c ,
 R^c

- 1) Halogen,
- 2) Amino,
- 3) Carboxy,

- 4) C₁₋₄-Alkyl,
- 5) C₁₋₄-Alkoxy,
- 6) Aryl,
- 7) Aryl-C₁₋₄-alkyl,
- 8) Hydroxy,
- 9) CF₃ oder
- 10) Aryloxy ist,

R^d und R^e unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, C₁₋₁₀-Alkyl, C₂₋₁₀-Alkenyl, C₂₋₁₀-Alkynyl, Cy und Cy-C₁₋₁₀-Alkyl, wobei Alkyl, Alkenyl, Alkynyl und Cy gegebenenfalls substituiert sind mit ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^c, oder

R^d und R^e, zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring aus 5 bis 7 Gliedern bilden, der 0–2 zusätzliche Heteroatome, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, enthält,

R^f und R^g unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, C₁₋₁₀-Alkyl, Cy und Cy-C₁₋₁₀-Alkyl, oder R^f und R^g zusammen mit dem Kohlenstoff, an den sie gebunden sind, einen Ring aus 5 bis 7 Gliedern bilden, der 0–2 Heteroatome, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, enthält,

R^h

- 1) Wasserstoff,
- 2) C₁₋₁₀-Alkyl,
- 3) C₂₋₁₀-Alkenyl,
- 4) C₂₋₁₀-Alkynyl,
- 5) Cyano,
- 6) Aryl,
- 7) Aryl-C₁₋₁₀-alkyl,
- 8) Heteroaryl,
- 9) Heteroaryl-C₁₋₁₀-alkyl oder
- 10) -CO₂Rⁱ ist,

wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl gegebenenfalls mit ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^a, substituiert sind und Aryl und Heteroaryl jeweils gegebenenfalls mit ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^b, substituiert sind,

Rⁱ

- 1) C₁₋₁₀-Alkyl,
- 2) C₂₋₁₀-Alkenyl,
- 3) C₂₋₁₀-Alkynyl oder
- 4) Aryl ist,

wobei Alkyl, Alkenyl, Alkynyl und Aryl jeweils gegebenenfalls substituiert sind mit ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^c,

Cy Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl oder Heteroaryl ist,

m eine Zahl von 1 bis 2 ist,

n eine Zahl von 1 bis 10 ist,

X

- 1) -C(O)OR^d,
- 2) -P(O)(OR^c)(OR^e),
- 3) -P(O)(R^d)(OR^e),
- 4) -S(O)_mOR^d,
- 5) -C(O)NR^dR^h oder
- 6) -5-Tetrazolyl ist,

Y

- 1) -C(O)-,
- 2) -O-C(O)-,
- 3) -NR^e-C(O),
- 4) -S(O)₂,
- 5) -P(O)(ORⁱ),
- 6) C(O)C(O) ist.

[0011] Bei einer Ausführungsform ist R¹ C₁₋₁₀-Alkyl, Aryl, Aryl-C₁₋₁₀-alkyl, Heteroaryl oder Heteroaryl-C₁₋₁₀-al-

kyl, wobei Alkyl, Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls wie bei Formel I angegeben substituiert sind. Bei einer bevorzugten Ausführungsform ist R^1 Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei Gruppen, ausgewählt aus R^b .

[0012] Bei einer weiteren Ausführungsform ist R^2 Wasserstoff, C_{1-10} -Alkyl, Cy oder $Cy-C_{1-10}$ -Alkyl, oder R^2 , R^3 , zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, bilden einen Ring aus 4 bis 7 Gliedern, der 0–2 zusätzliche Heteroatome, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, enthält, wobei der Ring isoliert oder benzokondensiert und gegebenenfalls mit ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^b , substituiert sein kann. Vorzugsweise bilden R^2 , R^3 , zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen Ring aus 5 bis 6 Gliedern, der 0–2 zusätzliche Heteroatome enthält, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, wobei der Ring isoliert oder benzokondensiert sein kann und gegebenenfalls mit ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^b , substituiert sein kann.

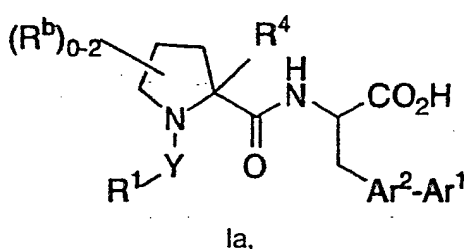
[0013] Bei einer weiteren Ausführungsform ist R^4 H, C_{1-10} -Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Aryl- C_{1-10} -alkyl oder Heteroaryl- C_{1-10} -alkyl. Vorzugsweise ist R^4 H oder C_{1-10} -Alkyl.

[0014] Bei einer weiteren Ausführungsform ist R^6 $Ar^1-Ar^2-C_{1-3}$ -Alkyl, wobei Ar^1 und Ar^2 gegebenenfalls mit 1 bis 4 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus R^b , substituiert sind. Vorzugsweise ist R^6 $Ar^1-Ar^2-C_{1-3}$ -Alkyl, wobei Art und Art gegebenenfalls substituiert sind mit 1 bis 4 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus R^b .

[0015] Bei einer weiteren Ausführungsform ist X $C(O)OR^d$.

[0016] Bei noch einer weiteren Ausführungsform ist Y $C(O)$ oder $S(O)_2$.

[0017] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der Formel I sind Verbindungen der Formel Ia:



wobei

R^1

- 1) C_{1-10} -Alkyl,
- 2) Cy oder
- 3) $Cy-C_{1-10}$ -Alkyl ist,

wobei Alkyl gegebenenfalls mit ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^a , substituiert ist und Cy gegebenenfalls mit ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^b , substituiert ist,

R^4

- 1) Wasserstoff oder
- 2) C_{1-3} -Alkyl ist,

Ar^1 und Ar^2 unabhängig Aryl oder Heteroaryl sind, wobei jedes davon gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^b ,

Y $C(O)$ oder SO_2 ist und

R^b wie für Formel I definiert ist.

[0018] In einer Unterklasse von Formel Ia sind Verbindungen, bei denen R^1 Cy ist, gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus R^b . Für R^1 ist Cy vorzugsweise Aryl oder Heteroaryl, gegebenenfalls substituiert mit ein bis vier Substituenten, ausgewählt aus R^b . Besonders bevorzugt ist R^1 Phenyl mit einem Substituenten an der 3-Position und gegebenenfalls einem zweiten Substituenten, wobei die bevorzugteren Substituenten ausgewählt sind aus C_{1-10} -Alkoxy, Halogen, Cyano und Trifluormethyl.

[0019] In einer weiteren Unterklasse von Formel Ia sind Verbindungen, bei denen Ar^2 Phenyl ist.

[0020] "Alkyl" sowie andere Gruppen mit dem Vorsatz "Alk", wie z.B. Alkoxy oder Alkanoyl, bedeutet Kohlenstoffketten, die linear oder verzweigt oder Kombinationen davon sein können. Beispiele für Alkylgruppen sind u.a. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, sek.- und tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl und dergleichen.

[0021] "Alkenyl" bedeutet Kohlenstoffketten, die wenigstens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung enthalten und die linear oder verzweigt oder Kombinationen davon sein können. Beispiele für Alkenyl sind u.a. Vinyl, Allyl, Isopropenyl, Pentenyl, Hexenyl, Heptenyl, 1-Propenyl, 2-Butenyl, 2-Methyl-2-butenyl und dergleichen.

[0022] "Alkinyl" bedeutet Kohlenstoffketten, die wenigstens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung enthalten und die linear oder verzweigt oder Kombinationen davon sein können. Beispiele für Alkinyl sind u.a. Ethinyl, Propargyl, 3-Methyl-1-pentynyl, 2-Heptynyl und dergleichen.

[0023] "Cycloalkyl" bedeutet mono- oder bicyclische gesättigte carbocyclische Ringe, die jeweils 3 bis 10 Kohlenstoffatome besitzen. Die Bezeichnung umfaßt auch monocyclische Ringe, die an eine Arylgruppe gebunden sind, wobei der Verknüpfungspunkt am nichtaromatischen Teil liegt. Beispiele für Cycloalkyl sind u.a. Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Tetrahydronaphthyl, Decahydronaphthyl, Indanyl und dergleichen.

[0024] "Aryl" bedeutet mono- oder bicyclische aromatische Ringe, die nur Kohlenstoffatome enthalten. Die Bezeichnung umfaßt auch eine Arylgruppe, die an eine monocyclische Cycloalkyl- oder eine monocyclische Heterocyclylgruppe kondensiert ist, wobei der Verknüpfungspunkt am aromatischen Teil liegt. Beispiele für Aryl sind u.a. Phenyl, Naphthyl, Indanyl, Indenyl, Tetrahydronaphthyl, 2,3-Dihydrobenzofuranyl, Benzopyranyl, 1,4-Benzodioxanyl und dergleichen.

[0025] "Heteroaryl" bedeutet einen mono- oder bicyclischen aromatischen Ring, der wenigstens ein Heteroatom, ausgewählt aus N, O und S, enthält, wobei jeder Ring 5 bis 6 Atome enthält. Beispiele für Heteroaryl sind u.a. Pyrrolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Furanyl, Triazinyl, Thienyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Furo(2,3-b)pyridyl, Chinolyl, Indolyl, Isochinolyl und dergleichen.

[0026] "Heterocyclyl" bedeutet mono- oder bicyclische gesättigte Ringe, die wenigstens ein Heteroatom, ausgewählt aus N, S und O, enthalten, wobei jeder der Ringe 3 bis 10 Atome enthält und wobei der Verknüpfungspunkt Kohlenstoff oder Stickstoff sein kann. Die Bezeichnung umfaßt auch einen monocyclischen Heterocyclus, der an eine Aryl- oder Heteroarylgruppe kondensiert ist, wobei der Verknüpfungspunkt am nichtaromatischen Teil liegt. Beispiele für "Heterocyclyl" sind u.a. Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Imidazolidinyl, 2,3-Dihydrofuro(2,3-b)pyridyl, Benzoxazinyl, Tetrahydrohydrochinolyl, Tetrahydroisochinolyl, Dihydroindolyl und dergleichen. Die Bezeichnung umfaßt auch teilweise ungesättigte monocyclische Ringe, die nicht aromatisch sind, wie z.B. 2- oder 4-Pyridone, gebunden durch den Stickstoff, oder N-Substit.-(1H,3H)-Pyrimidin-2,4-dione (N-substituierte N-Uracile).

[0027] "Halogen" umfaßt Fluor, Chlor, Brom und Iod.

Optische Isomere – Diastereomere – Strukturisomere – Tautomere

[0028] Die Verbindungen der Formel I enthalten ein oder mehrere Asymmetriezentren und können daher als Racemate und racemische Mischungen, einzelne Enantiomere, Diastereomerenmischungen und einzelne Diastereomere vorkommen. Die vorliegende Erfindung soll alle solche isomeren Formen der Verbindungen der Formel I umfassen.

[0029] Einige der hierin beschriebenen Verbindungen enthalten olefinische Doppelbindungen und sollen, sofern nichts anderes angegeben ist, sowohl E- als auch Z-Strukturisomere umfassen.

[0030] Einige der hierin beschriebenen Verbindungen können mit verschiedenen Wasserstoffverknüpfungspunkten existieren, Tautomere genannt. Ein solches Beispiel kann ein Keton und dessen Enol-Form, als Keto-Enol-Tautomere bekannt, sein. Die einzelnen Tautomere sowie Mischungen davon sind von den Verbindungen der Formel I umfaßt.

[0031] Die Verbindungen der Formel I können zum Beispiel durch fraktionierte Kristallisation aus einem geeigneten Lösungsmittel, zum Beispiel Methanol oder Ethylacetat oder einer Mischung davon, in diastereomere Enantiomerenpaare aufgetrennt werden. Das so erhaltene Enantiomerenpaar kann durch herkömmliche Mittel, zum Beispiel durch die Verwendung einer optisch aktiven Säure als Auftrennmittel, in einzelne Stereoisomere aufgetrennt werden.

[0032] Alternativ kann jedes beliebige Enantiomer einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 oder Ia durch stereoselektive Synthese unter Verwendung optisch reiner Ausgangsmaterialien oder Reagenzien bekannter Konfiguration erhalten werden.

Salze

[0033] Die Bezeichnung "pharmazeutisch annehmbare Salze" bedeutet Salze, die aus pharmazeutisch annehmbaren nichttoxischen Basen oder Säuren, einschließlich anorganischer oder organischer Basen und anorganischer oder organischer Säuren, hergestellt worden sind. Von 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. Von pharmazeutisch annehmbaren organischen nichttoxischen Basen hergeleitete Salze sind u.a. Salze von primären, sekundären und tertiären Aminen, substituierten Aminen, einschließlich natürlich vorkommender substituierter Amine, cyclischen Aminen und basischen Ionenaustauschharzen, wie z.B. Arginin, Betain, Koffein, Cholin, N,N'-Dibenzylethyldiamin, 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.

[0034] 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-, Pantothen-, Phosphor-, Succin-, Schwefel-, Wein-, p-Toluolsulfonsäure und dergleichen. Besonders bevorzugt sind Citronen-, Bromwasserstoff-, Salz-, Malein-, Phosphor-, Schwefel- und Weinsäure.

[0035] Man wird verstehen, daß, so wie hier verwendet, Verweise auf die Verbindungen der Formel I auch die pharmazeutisch annehmbaren Salze umfassen sollen.

Nutzen

[0036] Die Fähigkeit der Verbindungen der Formel I, die Wirkungen von VLA-4 und/oder $\alpha 4\beta 7$ -Integrin zu antagonisieren, macht sie zur Prävention oder Umkehrung der Symptome, Störungen oder Erkrankungen, die durch die Bindung von VLA-4 und/oder $\alpha 4\beta 7$ an ihre verschiedenen entsprechenden Liganden hervorgerufen werden, geeignet. Daher werden diese Antagonisten die Zelladhäsionsverfahren, einschließlich der Zellaktivierung, -wanderung, -proliferation und -differenzierung, inhibieren. Demgemäß stellt ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung ein Verfahren zur Behandlung (einschließlich Prävention, Linderung, Verbesserung oder Unterdrückung) von Erkrankungen oder Störungen oder Symptomen, die durch die VLA-4- und/oder $\alpha 4\beta 7$ -Bindung und Zelladhäsion und -aktivierung vermittelt werden, zur Verfügung, umfassend die Verabreichung einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel 1 an einen Säuger. Solche Erkrankungen, Störungen, Zustände oder Symptome sind zum Beispiel (1) multiple Sklerose, (2) Asthma, (3) allergische Rhinitis, (4) allergische Konjunktivitis, (5) entzündliche Lungenerkrankungen, (6) rheumatoide Arthritis, (7) septische Arthritis, (8) Typ-1-Diabetes, (9) Organtransplantatabstoßung, (10) Restenose, (11) autologe Knochenmarkstransplantation, (12) entzündliche Folgeerkrankungen von Virusinfektionen, (13) Myokarditis, (14) entzündliche Darmerkrankung, einschließlich Colitis ulcerosa und Morbus Crohn, (15) bestimmte Arten von toxischer und immunbezogener Nephritis, (16) dermale Kontaktüberempfindlichkeit, (17) Psoriasis, (18) Tumormetastase und (19) Atherosklerose.

Dosisbereiche

[0037] Die Größe der prophylaktischen oder therapeutischen Dosis einer Verbindung der Formel I wird natürlich mit der Natur und der Schwere des zu behandelnden Zustandes und mit der speziellen Verbindung der

Formel I und ihrem Verabreichungsweg variieren. Sie wird auch entsprechend dem Alter, dem Gewicht und dem Ansprechverhalten des einzelnen Patienten variieren. Im allgemeinen liegt der Tagesdosisbereich innerhalb des Bereichs von etwa 0,001 mg bis etwa 100 mg pro kg Körpergewicht eines Säugers, vorzugsweise von 0,01 mg bis etwa 50 mg pro kg und besonders bevorzugt von 0,1 bis 10 mg pro kg in Einzel- oder getrennten Dosen. Andererseits kann es in manchen Fällen notwendig sein, Dosen außerhalb dieser Grenzen zu verwenden.

[0038] Zur Verwendung, bei der eine Zusammensetzung zur intravenösen Verabreichung eingesetzt wird, ist ein geeigneter Dosisbereich etwa 0,001 mg bis etwa 25 mg (vorzugsweise 0,01 mg bis etwa 1 mg) einer Verbindung der Formel I pro kg Körpergewicht pro Tag, und zur zytoprotektiven Verwendung beträgt dieser etwa 0,1 mg bis etwa 100 mg (vorzugsweise etwa 1 mg bis etwa 100 mg und besonders bevorzugt etwa 1 mg bis etwa 10 mg) einer Verbindung der Formel I pro kg Körpergewicht pro Tag.

[0039] In dem Fall, bei dem eine orale Zusammensetzung eingesetzt wird, ist ein geeigneter Dosisbereich z.B. etwa 0,01 mg bis etwa 100 mg einer Verbindung der Formel I pro kg Körpergewicht pro Tag, vorzugsweise etwa 0,1 mg bis etwa 10 mg pro kg, und zur zytoprotektiven Verwendung 0,1 mg bis etwa 100 mg (vorzugsweise etwa 1 mg bis etwa 100 mg und besonders bevorzugt etwa 10 mg bis etwa 100 mg) einer Verbindung der Formel I pro kg Körpergewicht pro Tag.

[0040] Zur Behandlung von Erkrankungen des Auges können ophthalmische Zubereitungen zur okulären Verabreichung verwendet werden, die 0,001–1 gew.-%ige Lösungen oder Suspensionen der Verbindungen der Formel I in einer annehmbaren ophthalmischen Formulierung enthalten.

Pharmazeutische Zusammensetzungen

[0041] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung stellt pharmazeutische Zusammensetzungen zur Verfügung, die eine Verbindung der Formel I und einen 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), der/die den Träger bildet/bilden, sowie jedes beliebige Produkt, das direkt oder indirekt aus der Kombination, Komplexierung oder Aggregation von beliebigen zwei oder mehreren der Bestandteile oder aus der Dissoziation von einem oder mehreren der Bestandteile oder aus anderen Arten von Reaktionen oder Wechselwirkungen von einem oder mehreren der Bestandteile entsteht. Demgemäß umfassen die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung jede beliebige Zusammensetzung, die durch Vermischen einer Verbindung der Formel I, zusätzlichem Wirkstoff oder zusätzlichen Wirkstoffen und pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen erhalten wird.

[0042] Jeder beliebige Verabreichungsweg kann zur Versorgung eines Säugers, insbesondere eines Menschen, mit einer wirksamen Dosis einer Verbindung der vorliegenden Erfindung verwendet werden. Zum Beispiel können orale, rektale, topische, parenterale, okuläre, pulmonale, nasale Wege und dergleichen verwendet werden. Dosisformen sind u.a. Tabletten, Pastillen, Dispersionen, Suspensionen, Lösungen, Kapseln, Cremes, Salben, Aerosole und dergleichen.

[0043] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung enthalten eine Verbindung der Formel I als einen Wirkstoff oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon und können auch einen pharmazeutisch annehmbaren Träger und gegebenenfalls andere therapeutische Bestandteile enthalten. Die Bezeichnung "pharmazeutisch annehmbare Salze" bedeutet Salze, die aus pharmazeutisch annehmbaren nichttoxischen Basen oder Säuren, einschließlich anorganischer Basen oder Säuren und organischer Basen oder Säuren, hergestellt worden sind.

[0044] Die Zusammensetzungen umfassen zur oralen, rektalen, topischen, parenteralen (einschließlich subkutanen, intramuskulären und intravenösen), okulären (ophthalmischen), pulmonalen (Aerosol-Inhalation) oder nasalen Verabreichung geeignete Zusammensetzungen, obwohl der am besten geeignete Weg in jedem gegebenen Fall von der Natur und der Schwere der zu behandelnden Zustände und von der Natur des Wirkstoffes abhängen wird. Sie können zweckmäßigerweise in Einheitsdosisform dargereicht und durch ein beliebiges auf dem Gebiet der Pharmazie gut bekanntes Verfahren hergestellt werden.

[0045] Zur Verabreichung durch Inhalation werden die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zweckmäßigerweise in Form eines Aerosolsprays aus unter Druck stehenden Packungen oder Zerstäubern zugeführt. Die Verbindungen können auch als Pulver zugeführt werden, die formuliert sein können, und die Pulverzusam-

mensetzung kann mit Hilfe einer Insufflationspulverinhaliervorrichtung inhaliert werden. Die bevorzugten Abgabesysteme zur Inhalation sind ein Aerosol zur Inhalation einer abgemessenen Dosis (MDI), die als eine Suspension oder Lösung einer Verbindung der Formel I in geeigneten Treibmitteln, wie z.B. Fluorkohlenstoffen oder Kohlenwasserstoffen, formuliert sein kann, und ein Trockenpulverinhalations(DPI)-Aerosol, das als ein Trockenpulver einer Verbindung der Formel I mit oder ohne zusätzliche Hilfsstoffe formuliert sein kann.

[0046] Geeignete topische Formulierungen einer Verbindung der Formel I sind u.a. transdermale Vorrichtungen, Aerosole, Cremes, Salben, Lotionen, Puder und dergleichen.

[0047] Bei der praktischen Verwendung können die Verbindungen der Formel I als der Wirkstoff in inniger Vermischung mit einem pharmazeutischen Träger gemäß herkömmlichen pharmazeutischen Compoundierverfahren kombiniert werden. Der Träger kann eine breite Vielfalt an Formen annehmen, in Abhängigkeit der zur Verabreichung erwünschten Form der Zugsreibung, z.B. oral oder parenteral (einschließlich intravenös). Bei der Herstellung der Zusammensetzungen für eine orale Dosisform kann irgendeines der üblichen pharmazeutischen Medien eingesetzt werden, wie z.B. Wasser, Glycole, Öle, Alkohole, Aromastoffe, Konservierungsstoffe, Farbmittel und dergleichen, im Falle von oralen flüssigen Zubereitungen, wie z.B. Suspensionen, Elixiere und Lösungen; oder Träger, wie z.B. Stärken, Zucker, mikrokristalline Cellulose, Verdünnungsmittel, Granulierungsmittel, Gleitmittel, Bindemittel, Sprengmittel und dergleichen, im Falle von oralen festen Zubereitungen, wie z.B. Pulvern, Kapseln und Tabletten, wobei die festen oralen Zubereitungen den flüssigen Zubereitungen vorgezogen werden. Aufgrund ihrer Leichtigkeit der Verabreichung stellen Tabletten und Kapseln die vorteilhafteste orale Dosiseinheit dar, wobei in diesem Fall selbstverständlich feste pharmazeutische Träger eingesetzt werden. Falls erwünscht, können Tabletten durch wäßrige oder nichtwäßrige Standardverfahren überzogen werden.

[0048] Zusätzlich zu den oben angegebenen üblichen Dosisformen können die Verbindungen der Formel I auch durch Mittel und/oder Abgabevorrichtungen zur gesteuerten Abgabe verabreicht werden, wie z.B. durch diejenigen, die in den US-Patenten mit den Nummern 3 845 770, 3 916 899, 3 536 809, 3 598 123, 3 630 200 und 4 008 719 beschrieben sind.

[0049] Zur oralen Verabreichung geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können als getrennte Einheiten, wie z.B. Kapseln, Kapseln aus Stärkemasse oder Tabletten, die jeweils eine vorbestimmte Menge des Wirkstoffes enthalten, als Pulver oder Granulate oder als eine Lösung oder eine Suspension in einer wäßrigen Flüssigkeit, einer nichtwäßrigen Flüssigkeit, einer Öl-in-Wasser-Emulsion oder einer Wasser-in-Öl-Flüssigemulsion vorgelegt werden. Solche Zusammensetzungen können durch beliebige pharmazeutische Verfahren hergestellt werden, alle diese Verfahren umfassen jedoch den Schritt des Inverbindungbringens des Wirkstoffes mit dem Träger, der einen oder mehrere notwendige Inhaltsstoffe beinhaltet. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und inniges Vermischen des Wirkstoffes mit flüssigen Trägern oder feinteiligen festen Trägern oder mit beiden und, falls notwendig, anschließendes Formen des Produkts in die erwünschte Darreichungsform hergestellt. Zum Beispiel kann eine Tablette durch Pressen oder Formen gegebenenfalls mit einem oder mehreren Begleitinhaltstoffen hergestellt werden. Geprägte Tabletten können durch Pressen des Wirkstoffes zu einer freifließenden Form, wie z.B. Pulver oder Körnchen, gegebenenfalls mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inerten Verdünnungsmittel, oberflächenaktiven oder Dispersionsmittel, in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen einer Mischung der mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel benetzten pulverförmigen Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Es ist erwünscht, daß jede Tablette etwa 1 mg bis etwa 500 mg des Wirkstoffes und jede Kapsel aus Stärkemasse oder jede Kapsel etwa 1 bis etwa 500 mg des Wirkstoffes enthält.

[0050] Folgende Beispiele sind repräsentative pharmazeutische Dosisformen für die Verbindungen der Formel I:

Injizierbare Suspension (I.M.)	mg/ml
Verbindung der Formel I	10
Methylcellulose	5,0
Tween 80	0,5
Benzylalkohol	9,0
Benzalkniumchlorid	1,0
Wasser zur Injektion auf ein Gesamtvolumen von 1 ml	
Tablette	mg/Tablette
Verbindung der Formel I	25
Mikrokristalline Cellulose	415
Povidon	14,0
Vorgelatinierte Stärke	43,5
Magnesiumstearat	<u>2,5</u>
	500
Kapsel	mg/Kapsel
Verbindung der Formel I	25
Lactosepulver	573,5
Magnesiumstearat	<u>1,5</u>
	600
Aerosol	Pro Kanister
Verbindung der Formel I	24 mg
Lecithin, NF Flüssigkonzentrat	1,2 mg
Trichlortluormethan, NF	4,025 g
Dichlordifluormethan, NF	12,15 g

Kombinationstherapie

[0051] Die Verbindungen der Formel I können in Kombination mit anderen Arzneistoffen, die bei der Behandlung/Prävention/Unterdrückung oder Linderung von Erkrankungen oder Zuständen, für die Verbindungen der Formel I geeignet sind, verwendet werden. Solche anderen Arzneistoffe können durch einen Weg und in einer Menge verabreicht werden, der/die üblicherweise dafür verwendet wird, gleichzeitig oder der Reihe nach mit einer Verbindung der Formel I. Wenn eine Verbindung der Formel I gleichzeitig mit einem oder mehreren anderen Arzneistoffen verwendet wird, ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, die solche anderen Arzneistoffe zusätzlich zu der Verbindung der Formel I enthält, bevorzugt. Demgemäß sind die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung u.a. diejenigen, die auch ein oder mehrere andere Wirkstoffe zusätzlich zu einer Verbindung der Formel I enthalten. Beispiele für andere Wirkstoffe, die in Kombination mit einer Verbindung der Formel I verabreicht werden können und entweder getrennt oder in den gleichen pharmazeutischen Zusammensetzungen verabreicht werden, sind u.a., ohne jedoch darauf beschränkt zu sein:

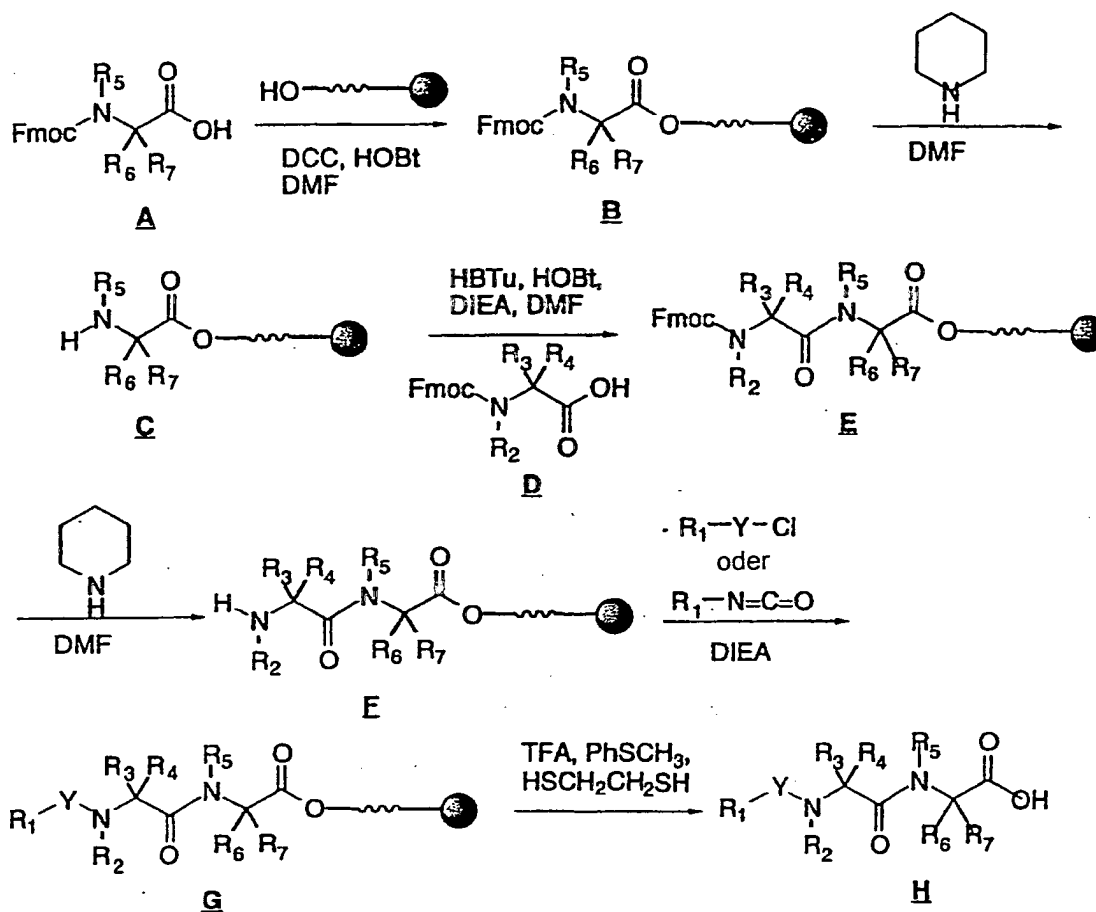
(a) andere VLA-4-Antagonisten, wie z.B. diejenigen, die in der US 5 510 332, WO 97/03094, WO 97/02289, WO 96/40781, WO 96/22966, WO 96/20216, WO 96/01644, WO 96/06108, WO 95/15973 und WO 96/31206 beschrieben sind; (b) Steroide, wie z.B. Beclomethason, Methylprednisolon, Betamethason, Prednison, Dexamethason und Hydrokortison; (c) Immunsuppressiva, wie z.B. Cyclosporin, Tacrolimus, Rapamycin und andere Immunsuppressiva vom FK-506-Typ; (d) Antihistaminika (H1-Histamin-Antagonisten), wie z.B. Brompheniramin, Chlorpheniramin, Dexchlorpheniramin, Tripolidin, Clemastin, Diphenhydramin, Diphenylpyralin, Tripelenamin, Hydroxyzin, Methdilazin, Promethazin, Trimeprazin, Azatadin, Cyproheptadin, Antazolin, Pheniramin, Ppylamin, Astemizol, Terfenadin, Loratadin, Cetirizin, Fexofenadin, Descarboethoxyloratadin und dergleichen; (e) nichtsteroidale Antiasthmatica, wie z.B. β 2-Agonisten (Terbutalin, Metaproterenol, Fenoterol, Isoetharin, Albuterol, Bitolterol, Salmeterol und Pirbuterol), Theophyllin, Cromolyn-Natrium, Atropin, Ipratropiumbromid, Leukotrienantagonisten (Zafirlukast, Montelukast, Pranlukast, Irallukast, Pobilukast, SKB-106203), Leukotrien-Biosyntheseinhibitoren (Zileuton, BAY-1005); (f) nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs), wie z.B. Propionsäurederivate (Alminoprofen, Benoxaprofen, Bucloxinsäure, Carprofen, Fenbufen, Fenoprofen, Fuprofen, Flurbiprofen, Ibuprofen, Indoprofen, Ketoprofen, Mioprofen, Naproxen, Oxaprozin, Pirprofen, Pranoprofen, Suprofen, Tiaprofensäure und Tioxaprofen), 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, Sul-

fasalazin) und die Pyrazolone (Apazon, Bezpiperylon, Feprazon, Mofebutazon, Oxyphenbutazon, Phenylbutazon); (g) Cyclooxygenase-2-(COX-2)-Inhibitoren, wie z.B. Celecoxib; (h) Phosphodiesterase-Typ-IV-(PDE-IV)-Inhibitoren; (i) Antagonisten der Chemokinrezeptoren, insbesondere CCR-1, CCR-2 und CCR-3; (j) Cholesterinsenker, wie z.B. HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren (Lovastatin, Simvastatin und Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin und andere Statine), Sequestriermittel (Cholestyramin und Colestipol), Nicotinsäure, Fenofibrinsäurederivate (Gemfibrozil, Clofibrat, Fenofibrat und Benzafibrat) und Probucol; (k) Antidiabetika, wie z.B. Insulin, Sulfonylharnstoffe, Biguanide (Metformin), α -Glucosidaseinhibitoren (Acarbose) und Glitazone (Troglitazon, Pioglitazon, Englitazon, MCC-555, BRL49653 und dergleichen); (l) Interferon-beta-Präparate (Interferon-beta 1a, Interferon-beta 1b); (m) Anticholinergika, wie z.B. muskarinische Antagonisten (Ipratropiumbromid); (n) andere Verbindungen, wie z.B. 5-Aminosalicylsäure und Prodrugs davon, Antimetabolite, wie z.B. Azathioprin und 6-Mercaptopurin, und zytotoxische Krebs-Chemotherapeutika,

[0052] Das Gewichtsverhältnis der Verbindung der Formel I zum zweiten Wirkstoff kann variiert werden und wird von der wirksamen Dosis eines jeden Bestandteils abhängen. Im allgemeinen wird eine wirksame Dosis von jedem verwendet werden. Daher wird zum Beispiel bei der Kombination einer Verbindung der Formel I mit einem NSAID das Gewichtsverhältnis der Verbindung der Formel I zum NSAID im allgemeinen von etwa 1000 : 1 bis etwa 1 : 1000, vorzugsweise etwa 200 : 1 bis etwa 1 : 200, reichen. Kombinationen einer Verbindung der Formel I und anderer Wirkstoffe werden im allgemeinen innerhalb des obengenannten Bereichs liegen, in jedem Fall sollte jedoch eine wirksame Dosis eines jeden Wirkstoffs verwendet werden.

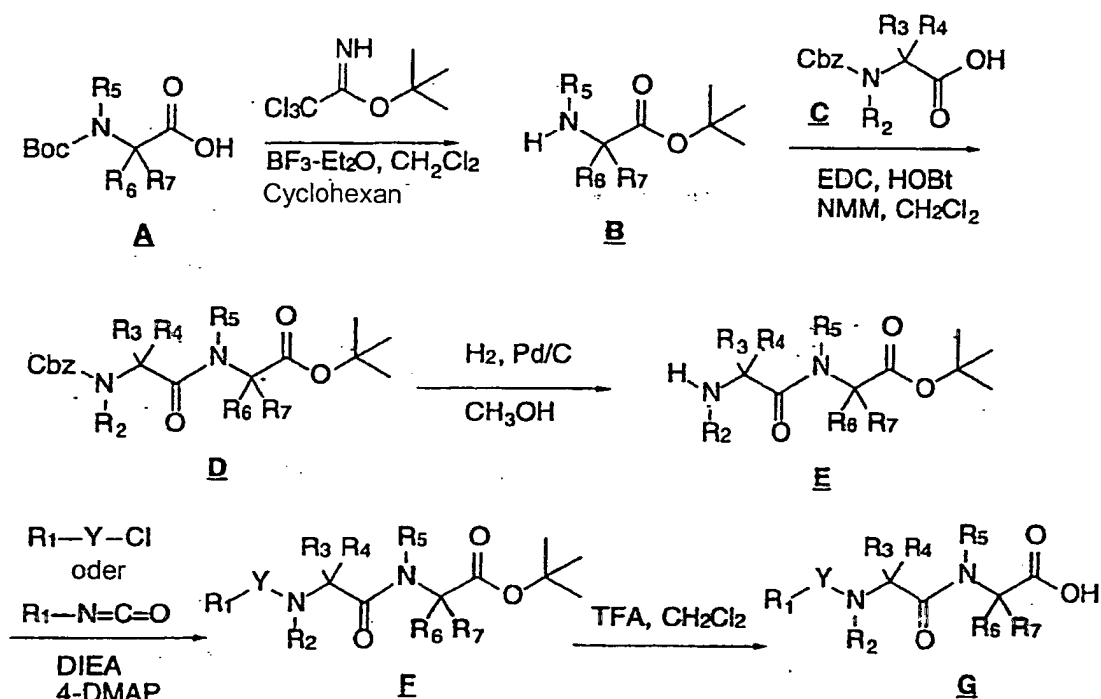
[0053] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können durch in den begleitenden Schemata veranschaulichte Verfahren hergestellt werden. Im ersten Verfahren (Schema 1) ist eine Synthesestrategie auf Harzbasis gezeigt, wobei das eingesetzte Harz durch die Kugel () dargestellt ist. Ein N-Fmoc-geschütztes Aminosäurederivat A (Fmoc = Fluorenylmethoxycarbonyl) wird auf das passende hydroxylhaltige Harz unter Verwendung von Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) in Dimethylformamid (DMF) geladen, um B zu ergeben. Die Fmoc-Schutzgruppe wird mit Piperidin in DMF entfernt, um das freie Amin C zu ergeben. Das nächste Fmoc-geschützte Aminosäurederivat D wird and C gekuppelt, wobei ein Standard-Peptid (in diesem Falle 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorphosphat (HBTU), HOBt und N,N-Diisopropylethylamin (DIEA) in DMF) verwendet wird, um Dipeptid E zu ergeben. Die Fmoc-Gruppe wird mit Piperidin in DMF entfernt, um das freie Amin F zu ergeben. Ein Säurechlorid oder Isocyanatderivat wird mit F in Gegenwart von DIEA umgesetzt, um G zu ergeben. Das Endprodukt wird von dem Harz mit starker Säure (in diesem Falle Trifluoressigsäure (TFA) in Gegenwart von Thioanisol und Ethandithiol) entfernt, um die Verbindungen der vorliegenden Erfindung H zu ergeben.

Schema 1



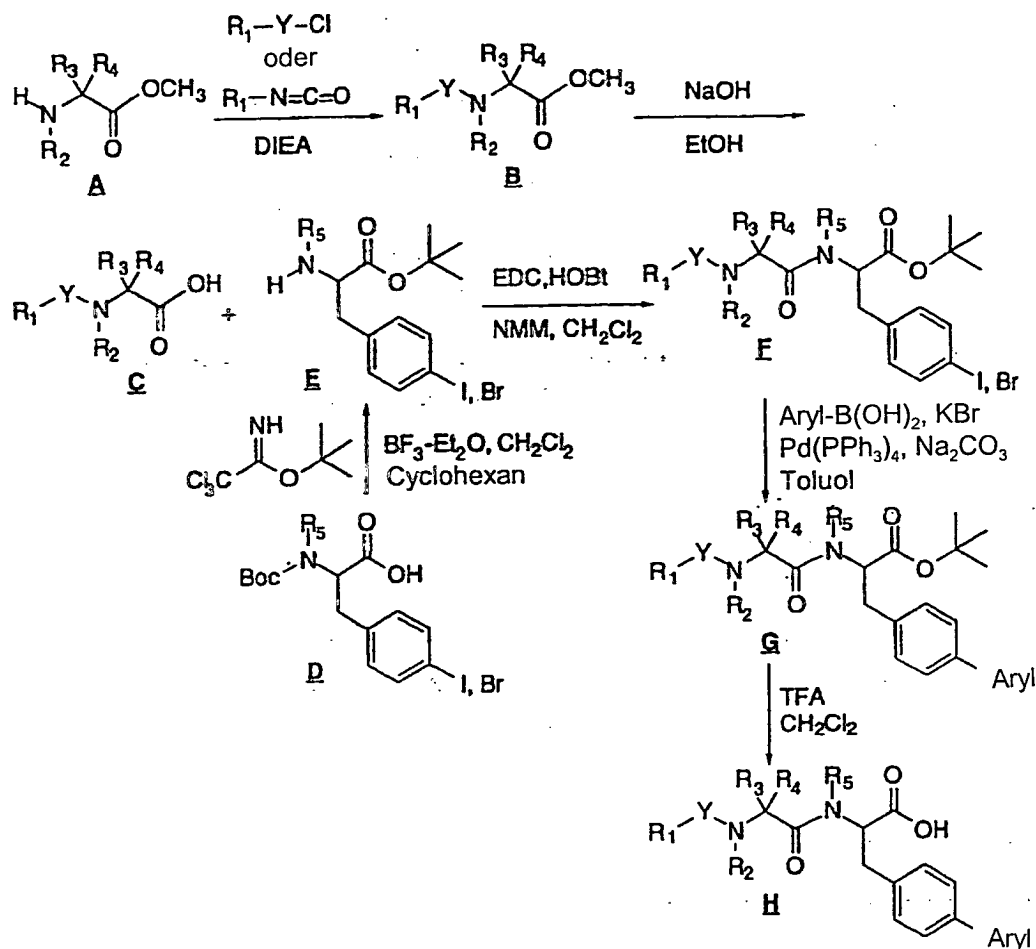
[0054] Im zweiten Verfahren (Schema 2) ist ein Standard-Syntheseverfahren in Lösungsphase skizziert. Ein N-Boc-geschütztes Aminosäurederivat A (Boc = tert.-Butyloxycarbonyl) wird mit tert.-Butyl-2,2,2-trichloracetimidat in Gegenwart von Bortrifluoretherat behandelt, gefolgt von der Behandlung mit starker Säure (HCl in Ethylacetat oder Schwefelsäure in t-Butylacetat), um die t-BOC-Gruppe zu entfernen und den tert.-Butylester B zu ergeben, welcher anschließend mit Cbz-geschütztem Aminosäurederivat C (Cbz = Carbobenzyloxy) in Gegenwart von 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), HOBT und N-Methylmorpholin (NMM) in Methylenchlorid gekuppelt wird, um das Dipeptid D zu ergeben. Die katalytische Hydrierung von D in Gegenwart von Palladium-auf-Kohle (Pd/C)-Katalysator ergibt E. Die Umsetzung von E mit einem Säurechlorid oder Isocyanat in Gegenwart von DIEA und 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) ergibt F, welches anschließend mit starker Säure (TFA) umgesetzt wird, um das erwünschte Produkt G zu ergeben.

Schema 2.



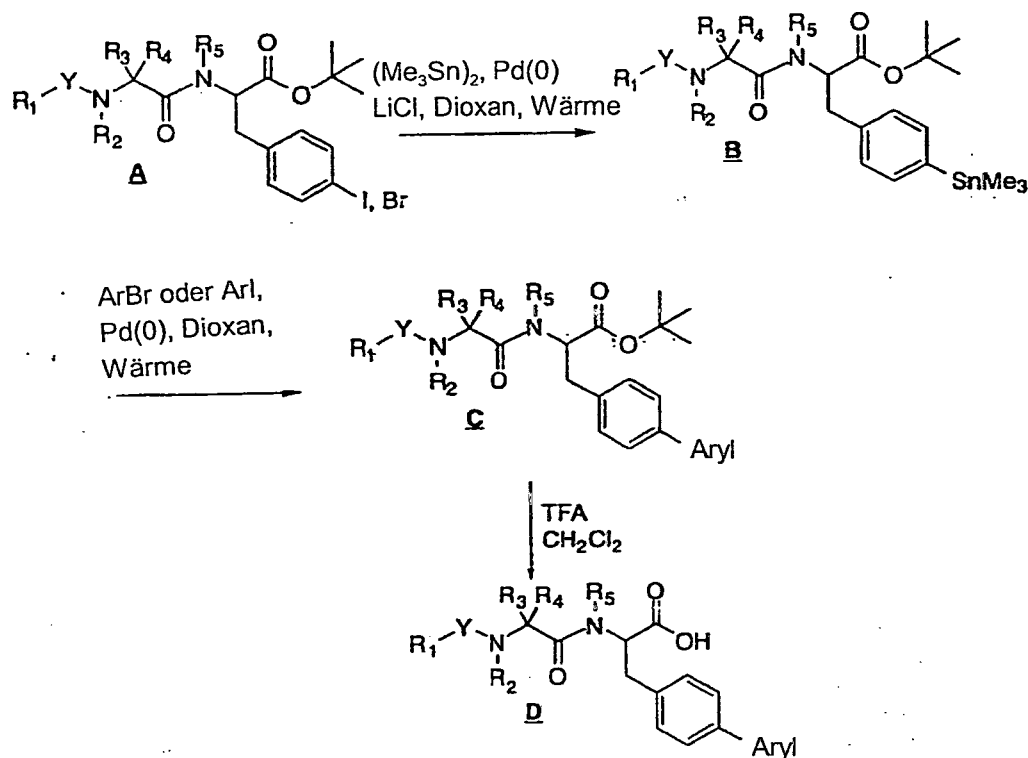
[0055] Bbei dem dritten Verfahren (Schema 3) wird ein gegen Ende auftretendes intermediäres Arylbromid oder -iodid mit einer geeignet substituierten Aryl- oder Heteroarylboronsäure gekuppelt, um eine Unterklasse von Verbindungen der vorliegenden Erfindung zu ergeben (R^6 = biarylsubstituiertes Alkyl, R^7 = Wasserstoff). Zum Beispiel wird der Aminosäuremethylester A mit einem Säurechlorid oder Isocyanat in Gegenwart von DIEA umgesetzt, um B zu ergeben. Die basische Hydrolyse des Methylesters ergibt das Aminosäurederivat C. N-Boc-4-Iod- oder 4-bromphenylalanin D wird mit tert.-Butyl-2,2,2-trichloracetimidat in Gegenwart von Bortrifluorid-Etherat in Methylenchlorid-Cyclohexan umgesetzt, gefolgt von der Behandlung mit starker Säure (HCl in Ethylacetat oder Schwefelsäure in t-Butylacetat), um die t-BOC-Gruppe zu entfernen, um den tert.-Butylester E zu ergeben, welcher anschließend mit C in Gegenwart von EDC, HOBT und NMM gekuppelt wird, um 4-Iod- oder 4-Bromphenylalanindipeptid F zu ergeben. Substituierte Aryl- oder Heteroarylboronsäuren werden in Gegenwart eines Palladium(0)-Reagenzes, wie z.B. Tetrakis(triphenylphosphin)palladium, unter Suzuki-Bedingungen (N. Miyaura et al., Synth. Commun, 1981, 11, 513-519) mit F gekuppelt, um G zu ergeben. Anschließend wird der tert.-Butylester durch Behandlung mit starker Säure (TFA) entfernt, um das erwünschte Produkt H zu ergeben. Wenn die Aryl- oder Heteroarylboronsäure nicht im Handel erhältlich ist, sondern das entsprechende Bromid oder Iodid, dann kann das Bromid oder Iodid durch Behandlung mit einem Alkylolithiumreagenz in Tetrahydrofuran bei niedriger Temperatur, gefolgt von der Zugabe von Trimethyl- oder Triisopropylborat, in die erwünschte Boronsäure umgewandelt werden. Die Hydrolyse der Boronsäure kann durch Behandlung des Zwischenprodukts mit wäßriger Base und anschließend Säure bewirkt werden.

Schema 3.



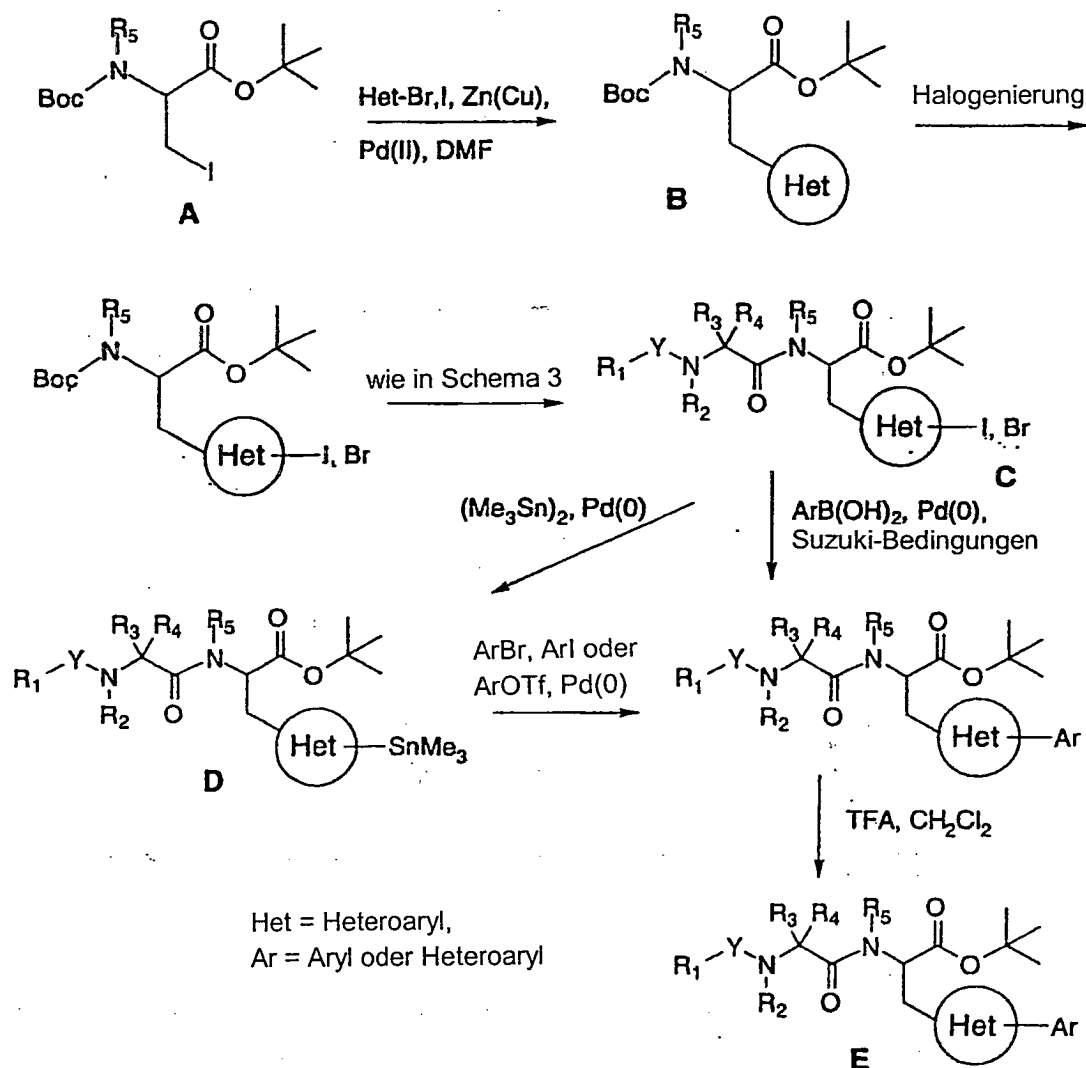
[0056] Alternativ kann die Arylkupplungsreaktion durch Anwendung von eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung bildenden Bedingungen vom Stille-Typ durchgeführt werden (Schema 4). (A. M. Echavarren und J. K. Stille, J., Am. Chem. Soc. 1987, 109, 5478–5486). Das Arylbromid oder -iodid-Zwischenprodukt A wird unter Verwendung von Hexamethyldizinn in Gegenwart eines Palladium(0)-Katalysators und Lithiumchlorid in sein Trialkylzinnderivat B umgewandelt und anschließend mit einem geeignet substituierten Aryl- oder Heteroaryl-bromid, -iodid oder -triflat in Gegenwart eines Palladiumreagenzes, wie z.B. Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) oder Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0), in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z.B. Toluol, Dioxan, DMF oder 1-Methyl-2-pyrrolidinon, umgesetzt, um das Zwischenprodukt C zu ergeben. Anschließend wird der tert.-Butylester durch Behandlung mit starker Säure (TFA) entfernt, um das erwünschte Produkt D zu ergeben.

Schema 4.



[0057] Verbindungen, bei denen der mittlere Ring Heteroaryl ist (E), können auf eine ähnliche Weise ausgehend von dem passenden Heteroarylbromid oder -iodid C (Schema 5) unter Verwendung von Suzuki-Reaktionsbedingungen wie in Schema 3 gezeigt oder aus dem entsprechenden Heteroaryltrimethylzinn-Zwischenprodukt D unter Verwendung von Stille-Bedingungen wie in Schema 4 gezeigt hergestellt werden. Die benötigten Heteroarylhalogenide C können durch herkömmliche elektrophile Halogenierung des N-Boc-Heteroarylanalin-tert.-butylester-Zwischenprodukts B hergestellt werden, B kann aus dem bekannten aliphatischen Iod-Zwischenprodukt A unter Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsbildung unter Verwendung eines Zink/Kupfer-Paares und Palladium(II) hergestellt werden. (M. J. Dunn et al., SYNLETT 1993, 499–500).

Schema 5.



Allgemeines Verfahren für die Festphasensynthese von Verbindungen der Formel I

Schritt A. Beladen von Harzen mit N-Fmoc-Aminosäurederivaten

[0058] N-Fmoc-Aminosäuren wurden entweder auf Wang®- (Calbiochem-Novabiochem Corp.) oder Chloro(2-Chlortrityl)-Harz geladen. Wang®-Harz, typischerweise 0,3 mmol, wurde dreimal mit Dimethylformamid gewaschen. Eine Lösung von N-Fmoc-Aminosäure (0,3 mmol) in Dimethylformamid (3 ml) wurde auf das vorgequollene Wang®-Harz übertragen. Dicyclohexylcarbodiimid (0,3 mmol) und 1-N-Hydroxybenzotriazol (0,3 mmol) wurden zugegeben und die Mischung 2 Stunden leicht gerührt. Nach der Filtration wurde das Harz der Reihe nach mit Dimethylformamid (3mal) und Dichlormethan (3mal) gewaschen. Der nach dem Vakuumtrocknen erhaltene Aminosäuresubstitutionswert lag typischerweise zwischen 0,07 bis 0,1 mmol.

[0059] Alternativ wurde Chloro(2-Chlortrityl)-Harz, typischerweise 0,2 mmol, in Dimethylformamid vorgequollen. Eine Lösung von N-Fmoc-Aminosäure (0,2 mmol) in Dimethylformamid (3 ml) wurde zu dem Harz zugegeben, gefolgt von der Zugabe von N,N-Diisopropylethylamin (0,4 mmol). Das Harz wurde 2 Stunden lang leicht gerührt, filtriert und der Reihe nach mit Dimethylformamid (3mal) und Dichlormethan (3mal) gewaschen. Das Harz wurde schließlich mit 10% Methanol in Dichlormethan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der nach dem Vakuumtrocknen erhaltenen Aminosäuresubstitutionswert lag typischerweise zwischen 0,05 bis 0,1 mmol.

Schritt B. Entfernung der N-Fmoc-Schutzgruppe

[0060] Die N-Fmoc-Schutzgruppe wurde durch 30minütige Behandlung mit 20%igem Piperidin in Dimethylformamid von dem Harz von Schritt A entfernt. Nach der Filtration wurde das Harz der Reihe nach mit Dime-

thylformamid (3mal), Dichlormethan (1mal) und Dimethylformamid (2mal) gewaschen und bei der nachfolgenden Reaktion verwendet.

Schritt C. Kupplung des nächsten N-Fmoc-Aminosäurederivats

[0061] Eine Lösung des nächsten erwünschten N-Fmoc-Aminosäurederivats (0,4 mmol) in Dimethylformamid (2 ml) wurde mit 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (0,4 mmol), 1-Hydroxybenzotriazol (0,4 mmol) und Diisopropylethylamin (0,6 mmol) vermischt. Diese Lösung wurde auf das Harz von Schritt B übertragen, und man ließ es typischerweise 2 Stunden reagieren. Die Kupplungen wurden durch Ninhydrinreaktion verfolgt. Die Kupplungsmischung wurde filtriert und das Harz mit Dimethylformamid (3mal) gewaschen und bei der nachfolgenden Reaktion verwendet.

Schritt D. Entfernung der N-Fmoc-Schutzgruppe

[0062] Die N-Fmoc-Schutzgruppe wurde durch das in Schritt B beschriebene Verfahren von dem Harz von Schritt C entfernt und bei der nachfolgenden Reaktion verwendet.

Schritt E. Acylierung (oder Sulfonylierung) der endständigen Aminogruppe

[0063] Das erwünschte N-terminale Verkappingsreagenz (Sulfonylchlorid oder ein anderes Acylchlorid) (0,4 mol) wurde in Dimethylformamid (2 ml) gelöst, mit N,N-Diisopropylethylamin (0,8 mmol) vermischt und zu dem Harz von Schritt D zugegeben. Nach etwa zwei Stunden wurde das Harz der Reihe nach mit Dimethylformamid (3mal) und Dichlormethan (3mal) gewaschen.

Schritt F. Abspaltung der erwünschten Produkte von den Harzen

[0064] Die fertigen erwünschten Produkte wurden von den Harzen von Schritt E durch leichtes Rühren mit einer Lösung von Trifluoressigsäure : Thioanisol : Ethandithiol (95 : 2,5 : 2,5), 3 Stunden für Wang®-Harz und 30 Minuten für das Chloro(2-Chlortriyl)-Harz, abgespalten. Nach der Filtration wurden die Lösungsmittel durch Abdampfen entfernt und der Rückstand in Acetonitril (3 ml) gelöst. Unlösliches Material wurde durch Filtration entfernt. Die fertigen Produkte wurden durch Umkehrphasenchromatographie mit einem linearen Gradienten von Puffer A (0,1% Trifluoressigsäure in Wasser) und Puffer B (0,1% Trifluoressigsäure in Acetonitril) gereinigt und durch Gefriertrocknen isoliert. Moleküle wurden durch Elektrosprayionisations-Massenspektrometrie oder (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization)-Flugzeitmassenspektrometrie erzeugt, um die Struktur eines jeden Peptids zu bestätigen.

[0065] Die folgenden Beispiele sind zur Veranschaulichung der vorliegenden Erfindung angegeben und sollen nicht als deren Umfang in irgendeiner Weise einschränkend aufgefaßt werden.

[0066] Die folgenden Beispiele wurden durch die obigen allgemeinen Verfahren hergestellt, wobei die entsprechenden Aminosäurederivate und Acyl- oder Sulfonylchlorid verwendet wurden.

Beispiel	Verbindungsname	MS*
(1)	N-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3(S)-carbonyl-(L)-biphenylalanin	601
(2)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-biphenylalanin	548

* m/e, M + 1

BEISPIEL 3

N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(4-fluorphenyl)phenylalanin

Schritt A: 4-Iod-(L)-phenylalanin-tert.-butylester-Hydrochlorid

[0067] Zu einer Suspension von N-Boc-4-Iod-(L)-phenylalanin (1,0 g, 2,56 mmol) in Methylenechlorid (7 ml) und Cyclohexan (14 ml) wurden t-Butyltrichloracetimidat (0,48 ml, 2,68 mmol) und Bortrifluoretherat (48 µl) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 5 Stunden bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre ge-

rührt und anschließend ein zweites Mal mit den gleichen Mengen an t-Butyltrichloracetimidat und Bortrifluorid-Etherat wie oben behandelt. Nach dem Rühren über Nacht erfolgte eine dritte Zugabe, und die Mischung wurde weitere 3 Stunden gerührt. Anschließend wurde die Mischung filtriert und das Filtrat eingedampft. Das Produkt wurde durch Kieselgelchromatographie mit 10% Diethylether in Hexan als Elutionsmittel in einer Ausbeute von 650 mg rein erhalten. Das Produkt wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur mit 1 M HCl in Ethylacetat (7,3 ml) behandelt. Die Mischung wurde eingedampft und mehrere Male zusammen mit Diethylether eingedampft, um die Titelverbindung zu ergeben; Ausbeute 522 mg.

400 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,42 (s, 9H), 3,13 (d, 2H), 4,18 (t, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,75 (d, 2H).

Schritt B: N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolin

[0068] Zu einer Mischung von (L)-Prolinmethylester-Hydrochlorid (838 mg, 5,06 mmol) in Methylenchlorid (25 ml) bei 0°C wurden N,N-Diisopropylethylamin (2,64 ml, 15,2 mmol) und eine Lösung von 3,5-Dichlorbenzolsulfonylchlorid (1,49 g, 6,07 mmol) in Methylenchlorid (5 ml) zugegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde sie mit Methylenchlorid verdünnt, mit 1 N Salzsäure, gesättigtem NaHCO_3 , gesättigter Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft. Der Methylester wurde durch Kieselgelchromatographie mit 10% Aceton in Hexan als Elutionsmittel in einer Ausbeute von 1,49 g rein erhalten. Anschließend wurde er in Ethanol (50 ml) aufgenommen und mit 0,2N Natriumhydroxid (26,6 ml) 1,5 Stunden bei Raumtemperatur behandelt. Die Mischung wurde mit Eisessig angesäuert, eingengt, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser, gesättigter Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft, um die Titelverbindung zu ergeben; Ausbeute 1,4 g.

400 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,80–2,15 (m, 4H), 3,35–4,45 (m, 2H), 4,30 (dd, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,83 (m, 2H).

Schritt C: N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-iodphenylalanin-tert.-butylester

[0069] Zu einer Lösung von N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolin (386 mg, 1,19 mmol) in Methylenchlorid (23 ml) wurden 1-Hydroxybenzotriazol (241 mg, 1,79 mmol), N-Methylmorpholin (0,33 ml, 2,98 mmol) und 4-Iod-(L)-phenylalanin-tert.-butylester-Hydrochlorid (458 mg, 1,19 mmol) zugegeben. Nach 5minütigem Rühren in einem Eisbad wurde 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) (274 mg, 1,43 mmol) zugegeben. Nach 15 Minuten wurde das Kühlbad entfernt und die Mischung über Nacht unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt. Die Mischung wurde mit Methylenchlorid verdünnt, mit Wasser, 1N HCl, gesättigter NaHCO_3 -Lösung, gesättigter Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Die Kieselgelchromatographie mit 20% Ethylacetat in Hexan als Elutionsmittel ergab die reine Titelverbindung; Ausbeute 651 mg (84%).

MS: m/e 653 (M + 1).

400 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,45 (s, 9H), 1,65–1,85 (m, 4H), 3,0 (dd, 1H), 3,13 (dd, 1H), 3,45 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,55 (dd, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,80 (s, 3H).

Schritt D: N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(4-fluorphenyl)phenylalanin-tert.-butylester

[0070] Zu einer Lösung von N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-4-iod-(L)-phenylalanin-tert.-butylester (100 mg, 0,15 mmol) in Toluol (1 ml) und Ethanol (0,5 ml) wurden 4-Fluorbenzoboronsäure (24 mg, 0,16 mmol), Kaliumbromid (20 mg, 0,17 mmol), 2M Na_2CO_3 (0,20 ml, 0,38 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (9 mg, 0,008 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde unter einer Stickstoffatmosphäre 1,5 Stunden bei 95°C gerührt, man ließ sie auf Raumtemperatur abkühlen, sie wurde mit Ethylacetat verdünnt, zweimal mit 1 N Natriumhydroxid, einmal mit gesättigter Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Die Titelverbindung wurde durch Kieselgelchromatographie mit 10% Aceton in Hexan als Elutionsmittel rein erhalten; Ausbeute 36 mg (38%).

MS: m/e 621 (M + H); 638 (M + H + NH_3).

400 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,47 (s, 9H), 1,65–1,87 (m, 4H), 3,08 (dd, 1H), 3,20 (dd, 1H), 3,45 (m, 1H), 4,24 (dd, 1H), 4,63 (dd, 1H), 7,15 (t, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,77–7,80 (m, 3H).

Schritt E: N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(4'-fluorphenyl)phenylalanin

[0071] Eine gekühlte Lösung von N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-4-(4-fluorphenyl)-(L)-phenylalanin-tert.-butylester (36 mg, 0,055 mmol) in Methylenchlorid (1,4 ml) wurde mit Trifluoressigsäure (0,28 ml, 3,63 mmol) behandelt. Das Kühlbad wurde entfernt und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend eingedampft und zusammen mit Methylenchlorid (3mal), Toluol (2mal) und schließlich Methanol eingedampft. Das Produkt wurde unter Hochvakuum getrocknet; Ausbeute 32 mg.

MS: m/e 565 (M + H); 582 (M + H + NH₃).

400 MHz ¹H-NMR (CD₃OD): δ 1,60–1,90 (m, 4H), 3,10 (dd, 1H), 3,42 (m, 1H), 4,22 (t, 1H), 4,73 (m, 1H), 7,11 (t, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,72–7,79 (m, 3H).

BEISPIEL 4

N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L-)-prolyl-(L)-4-(2'-thienyl)phenylalanin

[0072] Diese Verbindung wurde auf eine ähnliche Weise wie Beispiel 3 unter Verwendung von 2-Thienylboronsäure in Schritt D hergestellt.

MS: m/e = 553 (M + H⁺); 570 (M + 1 + NH₄⁺).

BEISPIEL 5

N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L-)-prolyl-(L)-4-(3'-thienyl)phenylalanin

[0073] Diese Verbindung wurde auf eine ähnliche Weise wie Beispiel 3 unter Verwendung von 3-Thienylboronsäure in Schritt D hergestellt.

MS: m/e = 553 (M + H⁺); 570 (M + NH₄⁺).

BEISPIEL 6

N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L-)-prolyl-(L)-4-(4'-trifluormethylphenyl)phenylalanin

[0074] Diese Verbindung wurde auf eine ähnliche Weise wie Beispiel 3 unter Verwendung von 4-Trifluormethylbenzylboronsäure in Schritt D hergestellt.

MS: m/e = 615 (M + H⁺); 632 (M + NH₄⁺).

BEISPIEL 7

N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L-)-prolyl-(L)-4-(2'-methoxyphenyl)phenylalanin

[0075] Diese Verbindung wurde auf eine ähnliche Weise wie Beispiel 3 unter Verwendung von 2-Methoxybenzylboronsäure in Schritt D hergestellt.

MS: m/e = 577 (M + H⁺); 594 (M + NH₄⁺).

BEISPIEL 8

N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L-)-prolyl-(L)-4-(2'-formylphenyl)phenylalanin

[0076] Diese Verbindung wurde auf eine ähnliche Weise wie Beispiel 3 unter Verwendung von 2-Formylbenzylboronsäure in Schritt D hergestellt.

MS: m/e = 575 (M + H⁺); 592 (M + NH₄⁺).

[0077] Die folgenden Verbindungen wurden ebenfalls durch die in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei die passenden Aminosäure- und Acyl- oder Sulfonylchloriderivate in Schritt B und die passenden Boronsäurederivate in Schritt D verwendet wurden:

Beispiel Nummer	Name	Massenspektrum*
(9)	N-(3-Fluorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(3'-thienyl)phenylalanin	503 520
(10)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2',6'-difluorphenyl)phenylalanin	600
(11)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-hydroxymethylphenyl)phenylalanin	594
(12)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(4'-methylphenyl)phenylalanin	561 578
(13)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-carboxyphenyl)phenylalanin	608
(14)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-methoxycarbonylphenyl)phenylalanin	605 622
(15)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(3'-formylphenyl)phenylalanin	575 592
(16)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(3'-aminophenyl)phenylalanin	562 579
(17)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-methylphenyl)phenylalanin	561 578
(18)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(3'-acetamidophenyl)phenylalanin	621
(19)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-fluorphenyl)phenylalanin	565 582
(20)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(3'-carboxyphenyl)phenylalanin	608
(21)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(3'-methoxycarbonylphenyl)phenylalanin	622
(22)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2',4'-dichlorphenyl)phenylalanin	632
(23)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-formyl-3-thienyl)phenylalanin	581
(24)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(4'-fluorphenyl)phenylalanin	596
(25)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-formylphenyl)phenylalanin	606
(26)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-(hydroxymethyl)phenyl)phenylalanin	608
(27)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin	603
(28)	N-(Benzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-formylphenyl)phenylalanin	521
(29)	N-(Benzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-methoxyphenyl)phenylalanin	523
(30)	N-(3-Chlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-methylthiophenyl)phenylalanin	590,3
(31)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-methoxyphenyl)-2-thienylalanin	614,3

(32)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(D)-2(R)-methylprolyl-(D)-4-(2'-cyanophenyl)-phenylalanin	603,0
(33)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(D)-2(R)-methylprolyl(L)-4-(2'-cyanophenyl)-phenylalanin	603
(34)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-methoxyphenyl)-phenylalanin	591
(35)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-methylthiophenyl)-phenylalanin	607
(36)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-3(R)-methylprolyl-(L)-4-(2'-methoxyphenyl)-phenylalaninmethylester	617,4
(37)	N-(Benzolsulfonyl)-(L)-4(R)-aminoprolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin	519
(38)	N-(Benzolsulfonyl)-(L)-4(S)-aminoprolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin	519

* m/e, (M⁺) oder (M + H⁺) oder (M + NH₄⁺).

BEISPIEL 39

N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-trifluormethoxyphenyl)phenylalanin

Schritt A: 2-Trifluormethoxybenzolboronsäure

[0078] Eine Lösung von 2-Bromtrifluormethoxybenzol (1,0 g, 4,15 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (20 ml) wurde auf -70°C abgekühlt. Eine 2,5M Lösung von n-Butyllithium in Hexanen (2,0 ml, 4,98 mmol) wurde langsam innerhalb eines Zeitraums von 5 Minuten zugegeben, wobei die Temperatur unter -65°C gehalten wurde. Nach 30minütigem Rühren bei -70°C wurde Triisopropylborat (1,5 ml, 6,22 mmol) innerhalb eines Zeitraums von 5 Minuten zugegeben. Nach 30minütigem Rühren bei -70°C wurde die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Eine wäßrige Lösung von 2N HCl (10 ml) wurde zugegeben und die Mischung 2 Stunden gerührt. Die Lösung wurde mit Ethylacetat (100 ml) verdünnt. Die Schichten wurden getrennt und die organische Schicht der Reihe nach mit 2N HCl (2 × 25 ml), Wasser (1 × 25 ml) und gesättigter Salzlösung (1 × 25 ml) gewaschen. Die Lösung wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und durch Rotationsverdampfung zu einem blassen kristallinen Feststoff eingeeengt, der mit etwas Hexanen verrieben und filtriert wurde. Das Filtrat wurde zu einem weißen Feststoff eingeeengt. Die beiden Feststoffe wurden vereint, um 434 mg der Titelverbindung zu ergeben, die ohne weitere Reinigung bei der nachfolgenden Reaktion verwendet wurde.

Schritt B, C: N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-trifluormethoxyphenyl)phenylalanin

[0079] Durch Nacharbeiten der in Beispiel 3, Schritte D und E, beschriebenen Verfahren wurde Trifluormethoxybenzolboronsäure in N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-trifluormethoxyphenyl)phenylalanin überführt.

MS: m/e = 645 (M + H⁺); 662 (M + NH₄⁺).

BEISPIEL 40

N-(Benzolsulfonyl)-(L)-4(R)-benzoylaminoprolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin

Schritt A: N-(Benzolsulfonyl)-(L)-4(R)-benzoylaminoprolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin-t-butylester

[0080] Zu einer eisgekühlten Lösung von N-(Benzolsulfonyl)-(L)-4(R)-aminoprolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin-t-butylester (aus der Herstellung von Beispiel 37) (6,3 mg, 0,011 mmol) in Methylenchlorid wurden der Reihe nach N-Methylmorpholin (2,5 µl, 0,022 mmol) und Benzoylchlorid (2 µl, 0,016 mmol) zugegeben. Nach 2stündigem Rühren bei 0°C wurde die Reaktion mit Methanol (0,5 ml) gequencht. Die flüchtigen Bestandteile wurden durch Rotationsverdampfung entfernt und der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 50% Ethylacetat in Hexanen als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben (6,8 mg, 91% Ausbeute).

MS: $m/e = 696$ ($M + NH_4^+$).

Schritt B: N-(Benzolsulfonyl)-(L)-4(R)-benzoylaminopropyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin

[0081] Der tert.-Butylester von Schritt A wurde gemäß dem in Beispiel 3, Schritt E, beschriebenen Verfahren hydrolysiert, um N-(Benzolsulfonyl)-(L)-4(R)-benzoylaminopropyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin zu ergeben.

MS: $m/e = 640$ ($M + NH_4^+$).

[0082] Die folgenden Verbindungen wurden ebenfalls durch die in Beispiel 40 beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei die passenden 4-Aminoprolinderivate und das passende Acylchlorid in Schritt A verwendet wurden:

BEISPIEL NUMMER	Name	MS*
(41)	N-(Benzolsulfonyl)-(L)-4(S)-benzoylaminopropyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)-phenylalanin	623
(42)	N-(Benzolsulfonyl)-(L)-4(R)-phenylacetylaminopropyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)-phenylalanin	654
(43)	N-(Benzolsulfonyl)-(L)-4(S)-phenylacetylaminopropyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)-phenylalanin	654

* m/e , (M^+) oder ($M + H^+$) oder ($M + NH_4^+$).

BEISPIEL 44

N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-N-methyl-4-(2'-methoxyphenyl)phenylalanin

Schritt A: N-BOC-N-Methyl-4-iodphenylalanin

[0083] Durch Nacharbeiten des Verfahrens von Boger und Yohannes (J. Org. Chem. 53, 487 (1988)) wurde eine Lösung von N-BOC-4-Iodphenylalanin (391 mg, 1 mmol) und Methyljodid (156 μ l, 2,5 mmol) in Tetrahydrofuran (5 ml) bei 0°C mit 60%iger Natriumhydrid-in-Öl-Suspension (100 mg, 2,5 mmol) versetzt. Die resultierende Mischung wurde 1 Stunde bei 0°C und anschließend 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dimethylformamid (1 ml) und zusätzliches Methyljodid (156 μ l, 2,5 mmol) und 60%iges Natriumhydrid (100 mg, 2,5 mmol) wurden zugegeben und über Nacht auf 75°C erwärmt. Die Reaktion wurde wie im Referenzbeispiel beschrieben aufgearbeitet, um N-BOC-N-Methyl-4-iodphenylalanin zu ergeben.

Schritte B–F: N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-N-methyl-4-(2'-methoxyphenyl)phenylalanin

[0084] Durch Nacharbeiten der in Beispiel 3, Schritte A–E, beschriebenen Verfahren wurde N-BOC-N-Methyl-4-iodphenylalanin in N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-N-methyl-4-(2'-methoxyphenyl)phenylalanin umgewandelt.

MS: $m/e = 608,3$ ($M + NH_4^+$).

[0085] Die folgende Verbindung wurde durch die in Beispiel 44 beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei L-(S)-Methylprolin verwendet wurde:

BEISPIEL NUMMER	Name	MS*
(45)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-3(S)-methylprolyl-(L)-N-methyl-4-(2'-methoxyphenyl)phenylalanin	622,4

* m/e , (M^+) oder ($M + H^+$) oder ($M + NH_4^+$).

N-(3-Fluorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin

Schritt A: N-(3-Fluorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-trimethylstannylphenylalanin-tert.-butylester

[0086] Eine Lösung von N-(3-Fluorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-iodphenylalanin-tert.-butylester (hergestellt gemäß dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren) (1,0 g, 1,53 mmol), Hexamethyldizinn (411 µl, 2,14 mmol), Triphenylphosphin (8 mg, 0,03 mmol), Lithiumchlorid (71 mg, 1,68 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (88 mg, 0,077 mmol) in 1,4-Dioxan (10 ml) wurde unter einer trockenen Stickstoffatmosphäre 1,5 Stunden auf 95°C erwärmt. Die Lösung wurde abgekühlt und mit Ethylacetat (100 ml) verdünnt und der Reihe nach mit 1 N Natriumhydroxidlösung (2mal) und gesättigter Salzlösung (1mal) gewaschen. Nach dem Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde die Lösung filtriert und das Lösungsmittel durch Rotationsverdampfung entfernt. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie mit 10% Aceton in Hexanen als Elutionsmittel gereinigt, um N-(3-Fluorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(trimethylstannyl)phenylalanin-tert.-butylester (577 mg, 54% Ausbeute) zu ergeben.

MS: m/e = 658 (M + 18; NH₄⁺).

Schritt B: N-(3-Fluorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin-tert.-butylester

[0087] Zu einer Lösung von N-(3-Fluorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(trimethylstannyl)phenylalanin-tert.-butylester (50 mg, 0,078 mmol) in Toluol (2 ml) wurde 2-Brombenzonitril (14 mg, 0,078 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde unter einer trockenen Stickstoffatmosphäre (3mal) entgast. Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II) (2 mg, 0,0023 mmol) wurde zugegeben und die Reaktion 2 Stunden auf 100°C erhitzt. Zusätzliches 2-Brombenzonitril (7 mg, 0,039 mmol) und Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II) (2 mg, 0,0023 mmol) wurden zugegeben und die Reaktion 1 weitere Stunde erhitzt. Die Reaktion wurde abgekühlt und mit Ethylacetat versetzt. Die Lösung wurde mit Wasser und gesättigter Salzlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Rotationsverdampfung entfernt und der Rückstand durch Kieselgel-Säulenchromatographie mit 20% Aceton in Hexanen als Elutionsmittel gereinigt, um N-(3-Fluorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin-tert.-butylester (24 mg, 53% Ausbeute) zu ergeben).

Schritt C: N-(3-Fluorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin

[0088] Zu einer Lösung von N-(3-Fluorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin-tert.-butylester (24 mg, 0,042 mmol) in eisgekühltem Methylenchlorid (1 ml) wurde Trifluoressigsäure (198 µl, 2,58 mmol) zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt und die Lösung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde durch Rotationsverdampfung entfernt und anschließend zusammen mit Methylenchlorid (2mal), Toluol (2mal) und Methanol (2mal) abgedampft, um N-(3-Fluorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin als einen Feststoff zu ergeben (21,5 mg, 98% Ausbeute).

MS: m/e 522 (M + 1), 539 (M + 18; NH₄⁺).

400 MHz ¹H-NMR (CD₃OD): δ 1,51–1,87 (m, 4H), 3,12–3,26 (m, 2H), 4,17 (dd, 1H), 4,78 (m, 1H), 7,41–7,81 (m, 12H), 8,17 (d, 1H).

[0089] Die folgenden Verbindungen wurden ebenfalls durch Verfahren, analog zu den in Beispiel 46 beschriebenen Verfahren, hergestellt, wobei die passenden Acylierungs- und Sulfonylierungsmittel bei der Herstellung des Ausgangsmaterials in Schritt A und das passende Arylhalogenidderivat in Schritt B verwendet wurden:

BEISPIEL NUMMER	Name	MS*
(47)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(4'-fluor-2'-methoxyphenyl)-phenylalanin	612
(48)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin	589
(49)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-methylthiophenyl)phenylalanin	610
(50)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)phenylalanin	629
(51)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2-methyl-5-trifluormethyl-benzoxazol-7-yl)phenylalanin	670

(52)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2-methyl-6-(5-trifluormethyl-tetrazol-1-yl)benzoxazol-4-yl)phenylalanin	738
(53)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2-methyl-5-(5-trifluormethyltetrazol-1-yl)benzoxazol-7-yl)phenylalanin	§ siehe nachstehendes NMR
(54)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(3-pyridyl)phenylalanin	548
(55)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2-pyridyl)phenylalanin	548
(56)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(5-pyrimidiny)phenylalanin	549
(57)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(3'-cyanophenyl)phenylalanin	589
(58)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2-methylbenzoxazol-4-yl)-phenylalanin	602
(59)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(6-acetamido-2-methylbenzoxazol-4-yl)phenylalanin	659
(60)	N-(Benzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2-pyridyl)phenylalanin	480
(61)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-3(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)-phenylalanin	603
(62)	N-(Benzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin	535,3
(63)	N-(3-Chlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)-phenylalanin	569,4
(64)	N-(3-Chlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(5-pyrimidiny)phenylalanin	557,5
(65)	N-(3-Trifluormethylbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)-phenylalanin	603,5
(66)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(3-pyridyl)phenylalanin	562
(67)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(5-pyrimidiny)-phenylalanin	562
(68)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(3'-cyanophenyl)-phenylalanin	603
(69)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(5'-fluor-2'-methoxy-phenyl)phenylalanin	609
(70)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-methoxy-5'-trifluormethylphenyl)phenylalanin	659
(71)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2-pyridyl)phenylalanin	562
(72)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(3'-fluor-2'-cyanophenyl)phenylalanin	604
(73)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-trifluormethyl-sulfonylphenyl)phenylalanin	710
(74)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2-thiazolyl)-phenylalanin	568
(75)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(5-(1H,3H-pyrimidin-2,4-dion)phenylalanin	612
(76)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(4'-fluor-3'-	623

	cyanophenyl)phenylalanin	
(77)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-fluor-5'-cyanophenyl)phenylalanin	621
(78)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(1-methyl-7-indolyl)-phenylalanin	631
(79)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(7-indolyl)phenylalanin	617
(80)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(4-benzthiazolyl)-phenylalanin	618

* m/e, (M⁺) oder (M + H⁺) oder (M + NH₄⁺).

§ Beispiel 53: 400 MHz ¹H-NMR (CD₃OD): d 1,6–1,95 (m, 4H), 2,70 (s, 3H), 3,1–3,2 (dd, 1H), 3,3–3,45 (m, 3H), 4,2–4,3 (m, 1H), 4,72–4,8 (m, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,68–7,9 (m, 6H), 8,3 (d, 1H).

BEISPIEL 81

N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(benzoxazol-4-yl)phenylalanin

Schritt A: 6-Brom-2-anisidin

[0090] Zu einer gekühlten Lösung von 2-Anisidin (2,7 ml, 23,7 mmol) in Essigsäure (20 ml) bei 10°C wurde langsam eine Lösung von Brom (1,22 ml, 23,7 mmol) in Essigsäure (10 ml) innerhalb eines Zeitraums von 10 Minuten zugegeben. Nach 10minütigem Rühren wurden die Lösungsmittel durch Rotationsverdampfung entfernt und der Rückstand in Ethylacetat gelöst. Diese Lösung wurde der Reihe nach mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wurden die Lösungsmittel durch Rotationsverdampfung entfernt und das Produkt durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 45% Methylenchlorid in Hexanen als Elutionsmittel gereinigt, um 3,44 g (72% Ausbeute) der Titelverbindung zu ergeben.

Schritt B: 2-Amino-3-bromphenol

[0091] Zu einer eisgekühlten Lösung von 6-Brom-2-anisidin (1,01 g, 5 mmol) in Methylenchlorid (30 ml) wurde langsam eine 1,0M Lösung von Bortribromid in Methylenchlorid (10 ml, 10 mmol) durch eine Spritze zugegeben. Die Reaktion wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Methanol (10 ml) wurde zugegeben, und die Lösungsmittel wurden durch Rotationsverdampfung entfernt, um die Titelverbindung (0,87 g, 92% Ausbeute) zu ergeben.

Schritt C: 4-Brombenzoxazol

[0092] Beim Nacharbeiten eines Literaturverfahrens (Org. Prep. & Proc. Int. 22(5), 613 (1990)) wurde eine Lösung von 2-Amino-3-bromphenol (800 mg, 4,25 mmol) und Trimethylformiat (0,685 ml, 6,25 mmol) in Methanol (1,25 ml) mit konzentrierter Salzsäure (0,01 ml) behandelt. Der Kolben wurde mit einer Kurzwegdestillationsapparatur ausgestattet. Die Temperatur der Lösung wurde langsam auf 90°C erhöht und beibehalten, bis die Methanoldestillation beendet war. Beim Abkühlen kristallisierte der Rückstand aus und wurde in Diethylether (70 ml) gelöst. Diese Lösung wurde der Reihe nach mit 5%iger Natriumhydroxidlösung und Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren wurden die Lösungsmittel durch Rotationsverdampfung entfernt und der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 20% Ethylacetat in Hexanen als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung (550 mg, 65% Ausbeute) zu ergeben.

Schritte D–E: N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(benzoxazol-4-yl)phenylalanin

[0093] 4-Brombenzoxazol wurde mit N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(trimethylstannyl)phenylalanin gemäß den in Beispiel 46, Schritte B und C, beschriebenen Verfahren umgesetzt, um die Titelverbindung zu ergeben.

MS: m/e = 602 (M + H⁺).

BEISPIEL 82

N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methypropyl-(L)-4-(2-methylbenzoxazol-4-yl)phenylalanin

[0094] Diese Verbindung wurde auf eine ähnliche Weise wie Beispiel 81 hergestellt, wobei 4-Brom-2-methylbenzoxazol, hergestellt aus 2-Amino-3-bromphenol und Trimethylorthoacetat, verwendet wurde.

BEISPIEL 83

N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylpropyl-(L)-4-(2-trifluormethyl-4-benzoxazol-4-yl)phenylalanin

Schritt A: 4-Brom-2-trifluormethylbenzoxazol

[0095] Eine Lösung von 2-Amino-3-bromphenol (480 mg, 2,6 mmol), Polyphosphorsäureester (PPE, 3,4 g) und Trifluoressigsäure (0,88 ml, 11,5 mmol) wurde unter einer Stickstoffatmosphäre über Nacht auf 100°C erhitzt. Ein Rückflußkühler wurde zugegeben, ebenso wie frisches PPE, und die Reaktion wurde 8 Stunden auf 120°C erhitzt. Die Reaktion wurde abgekühlt und mit Methylenchlorid verdünnt. Das Lösungsmittel wurde durch Rotationsverdampfung entfernt. Der Rückstand wurde in frischem Methylenchlorid gelöst und der Reihe nach mit 2N Natriumhydroxidlösung und gesättigter Salzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat und der Filtration wurde das Lösungsmittel durch Rotationsverdampfung entfernt. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie in Kieselgel mit 15% Aceton in Hexanen als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung (110 mg, 16% Ausbeute) zu ergeben.

Schritte B–C N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylpropyl-(L)-4-(2-trifluormethyl-4-benzoxazolyl)phenylalanin

[0096] Diese Verbindung wurde auf eine ähnliche Weise wie Beispiel 46, Schritte B und C, hergestellt, wobei 4-Brom-2-trifluormethylbenzoxazol verwendet wurde.

MS: m/e = 671 (M + H⁺).

BEISPIEL 84

N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylpropyl-(L)-4-(2'-isopropoxyphenyl)phenylalanin

Schritt A: 2-Bromisopropoxybenzol

[0097] 2-Bromphenol (500 mg, 2,9 mmol) wurde in trockenem Dimethylformamid (5 ml) unter einer trockenen Stickstoffatmosphäre gelöst. Pulverförmiges trockenes Cäsiumcarbonat (1,41 g, 4,34 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von der Zugabe von 2-Brompropan (404 µl, 4,05 mmol) innerhalb eines Zeitraums von 2 Minuten. Die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Wasser (50 ml) wurde zugegeben und die Mischung mit Ethylacetat (2 × 50 ml) extrahiert. Die vereinten Extrakte wurden der Reihe nach mit Wasser (25 ml) und gesättigter Salzlösung (25 ml) gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Die getrocknete Lösung wurde filtriert und das Lösungsmittel durch Rotationsverdampfung entfernt, um die Titelverbindung als ein Öl zu ergeben (522 mg, 84% Ausbeute).

Schritte B–D: N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylpropyl-(L)-4-(2'-isopropoxyphenyl)phenylalanin

[0098] Durch Nacharbeiten der in Beispiel 46, Schritte A–C, beschriebenen Verfahren wurde 2-Bromisopropoxybenzol in N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylpropyl-(L)-4-(2'-isopropoxyphenyl)phenylalanin umgewandelt.

MS: m/e = 619 (M + H⁺), 636 (M + NH₄⁺).

BEISPIEL 85

N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-propyl-(L)-4-(2'-(tetrazol-5-yl)phenyl)phenylalanin

Schritt A: N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-propyl-(L)-4-(2'-(tetrazol-5-yl)phenyl)phenylalanin-tert.-butylester

[0099] Trimethylzinnazid (115 mg, 0,556 mmol) wurde zu einer Lösung von N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-propyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin-tert.-butylester (hergestellt gemäß den in Beispiel 27, Schritt

B, beschriebenen Verfahren) (100 mg, 0,159 mmol) in Toluol unter einer trockenen Stickstoffatmosphäre zugegeben. Die Lösung wurde 18 Stunden auf 115°C erwärmt. Beim Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel durch Rotationsverdampfung entfernt und der Rückstand in Ethylacetat gelöst. Die Lösung wurde der Reihe nach mit 5N Salzsäure und gesättigter Salzlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Die Mischung wurde filtriert und das Lösungsmittel durch Rotationsverdampfung entfernt. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 2–5% Methanol in Methylenchlorid gereinigt, um N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-(tetrazol-5-yl)phenyl)phenylalanin-tert.-butylester (32 mg, 30% Ausbeute) zu ergeben.

MS: m/e 671 (M + 1).

Schritt B: N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-(tetrazol-5-yl)phenyl)phenylalanin

[0100] Trifluoressigsäure (0,227 ml, 2,95 mmol) wurde zu einer Lösung von N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-(tetrazol-5-yl)phenyl)phenylalanin-tert.-butylester (32 mg, 0,048 mmol) in Methylenchlorid (1,2 ml) zugegeben und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde durch Rotationsverdampfung zu einem Feststoff eingeeengt und dann der Reihe nach zusammen mit Methylchlorid, Toluol und Methanol abgedampft. Der rohe Feststoff wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 0,5% Essigsäure in 5% Methanol/Methylenchlorid als Elutionsmittel gereinigt, um N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-(tetrazol-5-yl)phenyl)phenylalanin (15 mg) zu ergeben.

MS: m/e 615 (M + 1).

400 MHz ¹H-NMR (CD₃OD): δ 3,44 (m, H), 4,19 (t, 1H), 4,68 (t, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,78 (m, 3H).

BEISPIEL 86

N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-(2-methyltetrazol-5-yl)phenyl)phenylalanin

Schritt A. N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-(2-methyltetrazol-5-yl)phenyl)phenylalanin-tert.-butylester

[0101] Kaliumcarbonat (10 mg, 0,075 mmol) und Methyljodid (4,6 µl, 0,075 mmol) wurden zu einer Lösung von N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-(tetrazol-5-yl)phenyl)phenylalanin-tert.-butylester (von Beispiel 36, Schritt A) (33 mg, 0,049 mmol) in Dimethylformamid zugegeben und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde zwischen Wasser und Ethylacetat aufgetrennt und getrennt. Die organische Schicht wurde der Reihe nach mit Wasser und gesättigter Salzlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Rotationsverdampfung entfernt und der rohe Feststoff durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 10% Aceton in Hexanen als Elutionsmittel gereinigt. Die Komponente, die als erstes eluierte, erwies sich als N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-(1-methyltetrazol-5-yl)phenyl)phenylalanin-tert.-butylester (8 mg, 24% Ausbeute).

MS: m/e 685 (M + 1).

[0102] Die als zweite eluierende Komponente war N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-(2-methyltetrazol-5-yl)phenyl)phenylalanin-tert.-butylester (17 mg, 51% Ausbeute).

MS: m/e 685 (M + 1).

Schritt B. N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-(2-methyltetrazol-5-yl)phenyl)phenylalanin

[0103] Trifluoressigsäure (56 µl, 0,72 mmol) wurde zu einer Lösung von N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-(2-methyltetrazol-5-yl)phenyl)phenylalanin-tert.-butylester (8 mg, 0,012 mmol) in Methylenchlorid (0,5 ml) zugegeben und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde durch Rotationsverdampfung entfernt und der rohe Feststoff der Reihe nach zusammen mit Methylenchlorid, Toluol und Methanol eingedampft, um N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-(2-methyltetrazol-5-yl)phenyl)phenylalanin als einen weißen Feststoff zu ergeben (6,5 mg, 86% Ausbeute).

MS: m/e 629 (M + 1).

400 MHz ¹H-NMR (CD₃OD): δ 3,45 (m, 1H), 4,23 (t, 1H), 4,27 (s, 3H), 7,07 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,78 (d, 3H), 8,14 (d, 1H).

BEISPIEL 87

N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-(3-methyltetrazol-5-yl)phenyl)phenylalanin

[0104] Trifluoressigsäure (120 µl, 1,54 mmol) wurde zu einer Lösung von N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-(3-methyltetrazol-5-yl)phenyl)phenylalanin-tert.-butylester (von Beispiel 37, Schritt A) (17 mg, 0,025 mmol) in Methylenchlorid (0,6 ml) zugegeben und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde durch Rotationsverdampfung entfernt und der rohe Feststoff der Reihe nach zusammen mit Methylenchlorid, Toluol und Methanol eingedampft. Der rohe Feststoff wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 0–0,5% Essigsäure in 5% Methanol/Methylenchlorid als Elutionsmittel gereinigt, um N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-(2-methyltetrazol-5-yl)phenyl)phenylalanin als einen weißen Feststoff zu ergeben (9 mg, 57% Ausbeute).

MS: m/e 629 (M + 1).

400 MHz ¹H-NMR (CD₃OD): δ 3,16 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 4,23 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,60 (m, 3H), 7,72 (m, 1H), 7,80 (d, 3H), 8,17 (d, 1H).

BEISPIEL 88

N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-aminocarbonylphenyl)phenylalanin

Schritt A: N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-carboxyphenyl)phenylalanin

[0105] Eine Lösung von Tetrabutylammoniumpermanganat (465 mg, 1,28 mmol) in Pyridin (8 ml) wurde zu einer Lösung von N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-formylphenyl)phenylalanin-tert.-butylester (von Beispiel 8) (810 mg, 1,28 mmol) in Pyridin zugegeben. Die tief violette Lösung wurde 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann in eine eiskalte Lösung von Natriumsulfat (7,5 g) in 5N Salzsäure gegossen, um einen weißen Niederschlag zu ergeben. Die Mischung wurde mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel durch Rotationsverdampfung eingeeengt, um einen weißen Feststoff zu ergeben. Dieser Feststoff wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 5% Methanol in Methylenchlorid als Elutionsmittel gereinigt, um N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-carboxyphenyl)phenylalanin-tert.-butylester zu ergeben (550 mg, 66% Ausbeute).

400 MNz ¹H-NMR (CD₃OD): δ 1,45 (s, 9H), 3,47 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 7,29 (m, 5H), 7,39 (t, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,80 (m, 3H), 8,21 (d, 1H).

Schritt B: N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-aminocarbonylphenyl)phenylalanin-tert.-butylester

[0106] Zu einer Lösung von N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-carboxyphenyl)phenylalanin-tert.-butylester (400 mg, 0,618 mmol) in Tetrahydrofuran (4 ml), auf –5°C gekühlt, wurden N-Methylmorpholin (68 µl, 0,618 mmol) und Isobutylchlorformiat (80 µl, 0,618 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde 5 Minuten gerührt und dann mit einer wässrigen 30%igen Ammoniumhydroxidlösung (0,10 ml, 0,928 mmol) versetzt. Nach dem 1stündigen Rühren bei Raumtemperatur wurde die Mischung durch Rotationsverdampfung eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 2–5% Methanol in Methylenchlorid gereinigt, um N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-aminocarbonylphenyl)phenylalanin-tert.-butylester (110 mg) zu ergeben.

Schritt C: N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-aminocarbonylphenyl)phenylalanin

[0107] Trifluoressigsäure (148 µl, 1,92 mmol) wurde zu einer Lösung von N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-aminocarbonylphenyl)phenylalanin-tert.-butylester (110 mg, 0,17 mmol) zugegeben und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Rotationsverdampfung eingeeengt und der Feststoff der Reihe nach zusammen mit Methylenchlorid, Toluol und Methanol eingedampft. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 0–0,5% Essigsäure in 5% Methanol/Methylenchlorid eluiert, um N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-aminocarbonylphenyl)phenylalanin als einen weißen Feststoff zu ergeben (14 mg).

MS: m/e 590 (M + 1).

400 MHz ¹H-NMR (CD₃OD): δ 3,45 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,71 (t, 1H), 7,30–7,40 (m, 6H), 7,46 (t, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,78 (d, 3H).

[0108] Die folgenden Verbindungen wurden ebenfalls durch Verfahren, analog zu den in Beispiel 88 beschrie-

benen Verfahren, hergestellt:

BEISPIEL NUMMER	Name	MS*
(89)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-methylaminocarbonyl-phenyl)phenylalanin	604 (M+1) 621 (M+NH ₄)
(90)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-dimethylaminocarbonyl-phenyl)phenylalanin	618 (M+1) 635 (M+NH ₄)
(91)	N-(Benzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-carboxyphenyl)phenylalanin	554 (M+NH ₄)
(92)	N-(3-Chlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-dimethylaminocarbonylphenyl)phenylalanin	615,4
(93)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-methylaminocarbonylphenyl)phenylalanin	604
(94)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-dimethylaminocarbonylphenyl)phenylalanin	632

* m/e, (M⁺) oder (M + H⁺) oder (M + NH₄⁺).

BEISPIEL 95

N-(1-Butansulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin

Schritt A: N-(tert.-Butyloxycarbonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-iodphenylalanin-tert.-butylester

[0109] Zu einer Lösung von N-(tert.-Butyloxycarbonyl)-(L)-prolin (1,12 g, 5,20 mmol) in Methylenchlorid (100 ml) wurden 1-Hydroxybenzotriazol (1,04 g, 7,70 mmol), N-Methylmorpholin (1,4 ml, 12,7 mmol) und 4-Iod-(L)-phenylalanin-tert.-butylester-Hydrochlorid (2,0 g, 5,21 mmol) zugegeben. Nach 5minütigem Kühlen in einem Eisbad wurde 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) (1,19 g, 6,21 mmol) zugegeben. Nach 15 Minuten wurde das Kühlbad entfernt und die Mischung über Nacht unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt. Die Mischung wurde mit Methylenchlorid verdünnt, der Reihe nach mit Wasser, 1 N Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Salzlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Rotationsverdampfung entfernt und der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 25% Ethylacetat in Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um N-(tert.-Butyloxycarbonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-iodphenylalanin-tert.-butylester (2,37 g, 84% Ausbeute) zu ergeben.

Schritt B: N-(tert.-Butoxycarbonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(trimethylstannyl)phenylalanin-tert.-butylester

[0110] Dieses Zwischenprodukt wurde durch Nacharbeiten des in Schritt A von Beispiel 28 beschriebenen Verfahrens hergestellt, wobei N-(tert.-Butyloxycarbonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-iodphenylalanin-tert.-butylester als Ausgangsmaterial verwendet wurde. Die Verbindung wurde rein durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 20% Ethylacetat in Hexan als Elutionsmittel (69% Ausbeute) erhalten.

Schritt C: N-(tert.-Butyloxycarbonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin-tert.-butylester

[0111] Dieses Zwischenprodukt wurde durch Nacharbeiten des in Schritt B von Beispiel 28 beschriebenen Verfahrens hergestellt, wobei N-(tert.-Butyloxycarbonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(trimethylstannyl)phenylalanin-tert.-butylester als Ausgangsmaterial verwendet und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 20% Ethylacetat in Hexan als Elutionsmittel gereinigt wurde.

Schritt D: (L)-Prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin-tert.-butylester-Hydrochlorid

[0112] N-(tert.-Butyloxycarbonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin-tert.-butylester (1,11 g, 2,14 mmol) wurde mit 1 M Salzsäure in Ethylacetat (10,6 ml) über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reakti-

onsmischung wurde im Rotationsverdampfer eingedampft und mehrere Male zusammen mit Diethylether eingedampft. Die Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 5% Methanol in Methylenchlorid als Elutionsmittel ergab (L)-Prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanintert.-butylester-Hydrochlorid (742 mg, 76% Ausbeute).

400 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,44 (s, 9H), 3,08 (dd, 1H), 3,18–3,31 (m, 3H), 4,11 (dd, 1H), 4,67 (dd, 1H), 7,39–7,82 (m, 8H).

Schritt E: N-(1-Butansulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin-tert.-butylester

[0113] Zu einer Lösung von (L)-Prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin-tert.-butylester-Hydrochlorid (45 mg, 0,099 mmol) in Methylenchlorid (2 ml) wurden N,N-Diisopropylethylamin (52 μl , 0,299 mmol), 4-Dimethylaminopyridin (2 mg, 0,016 mmol) und 1-Butansulfonylchlorid (20 μl , 0,154 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, mit Methylenchlorid verdünnt, der Reihe nach mit Wasser, 2N Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Salzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel durch Rotationsverdampfung entfernt und der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 15–20% Aceton in Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um N-(1-Butansulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin-tert.-butylester (24,4 mg, 46% Ausbeute) zu ergeben.

400 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 0,92 (t, 3H), 1,45 (s, 9H), 3,01 (dd, 1H), 3,25 (dd, 1H), 4,29 (dd, 1H), 4,67 (dd, 1H), 7,38–7,82 (m, 8H).

Schritt F: N-(1-Butansulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin

[0114] Eine gekühlte Lösung von N-(1-Butansulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin-tert.-butylester (22 mg, 0,041 mmol) in Methylenchlorid (2,0 ml) wurde mit Trifluoressigsäure (0,10 ml, 1,30 mmol) behandelt. Das Kühlbad wurde entfernt und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend am Rotationsverdampfer eingedampft und zusammen mit Methylenchlorid (3mal), Toluol (2mal) und schließlich Methanol eingedampft. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 0–0,1% Essigsäure in 3% Methanol in Methanolchlorid als Elutionsmittel gereinigt, um N-(1-Butansulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin (17 mg) zu ergeben.

MS: m/e 484 (M + H); 501 (M + NH_4).

400 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 0,90 (t, 3H), 1,40 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 3,13 (dd, 1H), 4,29 (dd, 1H), 4,77 (m, 1H), 7,38–7,82 (m, 8H).

[0115] Die folgenden Verbindungen wurden ebenfalls durch Verfahren, analog zu den in Beispiel 95 beschriebenen Verfahren, hergestellt, wobei das passende Arylhalogenid in Schritt C und das passende Acyl- oder Sulfonylhalogenidderivat in Schritt E verwendet wurden:

BEISPIEL NUMMER	Name	MS*
(96)	N-(3-Brombenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin	601
(97)	N-(Benzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin	521
(98)	N-(α -Toluolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin	535
(99)	N-(Phenylacetyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin	499
(100)	N-(3-Pyridinsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin	505

(101)	N-(2-Thienylsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin	527
(102)	N-(Benzylaminocarbonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin	497
(103)	N-(3-Phenylpropionyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin	496
(104)	N-((5-Methyl-3,4-thiadiazol-2-yl)sulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)-phenylalanin	543
(105)	N-((Benzothiazol-2-yl)sulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin	578
(106)	N-((1-Methylimidazol-4-yl)sulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin	508
(107)	N-(3-Iodobenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin	647,0
(108)	N-(Methansulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin	459,2
(109)	N-(Trifluormethansulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin	513,3
(110)	N-(3-Brombenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)-phenylalanin	613,4
(111)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-(3-propenyl)prolyl-(L)-4-(2'-cyano-phenyl)phenylalanin	629,4
(112)	N-(3,5-Di(trifluormethyl)benzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin	671,4
(113)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-propylprolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)-phenylalanin	631,3
(114)	N-(Methansulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin	473,3
(115)	N-(Acetyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin	406,4
(116)	N-(Acetyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin	420,1
(117)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylpipecolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)-phenylalanin	618,4
(118)	N-(2-Naphthalinsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin	585,4
(119)	N-(Methansulfonyl)-(L)-4(R)-aminoprolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin	458
(120)	N-(Isopropansulfonyl)-(L)-4(R)-aminoprolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin	485
(121)	N-(t-Butansulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin	501,3
(122)	N-(3-Trifluormethylbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-methoxy-phenyl)phenylalanin	608
(123)	N-(3-Chlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-methoxyphenyl)-phenylalanin	574

* m/e, (M⁺) oder (M + H⁺) oder (M + NH₄⁺).

BEISPIEL 124

N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2-pyridyl-N-oxid)phenylalanin

Schritt A: N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2-pyridyl-N-oxid)phenylalanin-t-butylester

[0116] Zu einer Lösung von N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2-pyridyl)phenylalanin-t-butylester (aus der Herstellung von Beispiel 65) (21 mg, 0,034 mmol) in Methylenchlorid (1 ml) wurde portionsweise m-Chlorperoxybenzoesäure (50–60%, 24 mg, 0,068 mmol) innerhalb eines Zeitraums von 1 Minute zugegeben. Die Reaktion wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit Methylenchlorid (50 ml) verdünnt, welches anschließend mit gesättigtem Natriumhydrogencarbonat (2 × 10 ml) und gesättigter Salzlösung (1 × 10 ml) gewaschen wurde. Nach dem Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat wurde die Mischung filtriert und durch Rotationsverdampfung eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-

chromatographie auf Kieselgel mit 5% Methanol in Methylenchlorid als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung (12,6 mg, 58% Ausbeute) zu ergeben.

MS: $m/e = 634$ ($M + H^+$).

Schritt B: N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2-pyridyl-N-oxid)phenylalanin

[0117] Zu einer Lösung von N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2-pyridyl-N-oxid)phenylalanin-*t*-butylester (12,6 mg, 0,02 mmol) in Methylenchlorid (1 ml) wurde Trifluoressigsäure (98 μ l) zugegeben. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde durch Rotationsverdampfung entfernt und der Rückstand zusammen mit frischem Methylenchlorid (2mal) und Toluol (4mal) eingedampft. An den Rückstand wurde Hochvakuum angelegt, um die Titelverbindung als einen Feststoff zu ergeben (13 mg, ~100% Ausbeute).

MS: $m/e = 578$ ($M + H^+$).

BEISPIEL 125

N,N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(3-(pyridyl-N-oxid)phenylalanin

[0118] N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(3-pyridyl-N-oxid)phenylalanin wurde durch die in Beispiel 124 beschriebenen Verfahren aus dem *t*-Butylester von Beispiel 66 hergestellt.

MS: $m/e = 578$ ($M + H^+$).

BEISPIEL 126

N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-methylsulfinylphenyl)phenylalanin

Schritt A: N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-methylsulfinylphenyl)phenylalanin-*tert*.-butylester

[0119] Zu einer Lösung von N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-methylthiophenyl)phenylalanin-*tert*.-butylester (22 mg, 0,034 mmol) in Methylenchlorid (1,0 ml) wurde 3-Chlorperoxybenzoesäure (12 mg, 0,034 mmol) zugegeben. Nach dem 15minütigen Rühren der Lösung bei Raumtemperatur wurde festes Natriumhydrogensulfit (25 mg) zugegeben und das Lösungsmittel durch Rotationsverdampfung entfernt. Der verbliebene Feststoff wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 25% Aceton in Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-methylsulfinylphenyl)phenylalanin-*tert*.-butylester (15 mg) zu ergeben, das in der nachfolgenden Reaktion verwendet wurde.

Schritt B: N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-methylsulfinylphenyl)phenylalanin

[0120] Trifluoressigsäure (111 μ l) wurde zu einer eisgekühlten Lösung von N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-methylsulfinylphenyl)phenylalanin-*tert*.-butylester (15 mg) in Methylenchlorid (1,0 ml) zugegeben. Nach 18stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel durch Rotationsverdampfung entfernt, um N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-methylsulfinylphenyl)phenylalanin (14,6 mg) als eine 1:1-Mischung aus Sulfoxiddiastereomeren zu ergeben.

MS: $m/e = 609$ ($M + 1$).

400 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 2,43, 2,44 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,42 (m, 2H), 7,61 (m, 3H), 7,79 (s, 2H), 8,00 (d, 1H), 8,32 (d, 1H).

BEISPIEL 127

N-3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-methylsulfonylphenyl)phenylalanin

Schritt A: N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-methylsulfonylphenyl)phenylalanin-*tert*.-butylester

[0121] Zu einer Lösung von N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-methylthiophenyl)phenylalanin-*tert*.-butylester (22 mg, 0,034 mmol) in Methylenchlorid (1,0 ml) wurde 3-Chlorperoxybenzoesäure (24 mg, 0,068 mmol) in zwei gleichen Portionen 15 Minuten getrennt zugegeben. Nach dem 4stündigen Rühren der Lösung bei Raumtemperatur wurde festes Natriumhydrogensulfit (25 mg) zugegeben und das Lösungsmittel durch Rotationsverdampfung entfernt. Der verbliebene Feststoff wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 25% Aceton in Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-4-(2'-methylsulfonylphenyl)phenylalanin-*tert*.-butylester (15 mg) zu ergeben, das in der nachfolgenden Re-

aktion verwendet wurde.

Schritt B: N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-methylsulfonylphenyl)phenylalanin

[0122] Trifluoressigsäure (111 µl) wurde zu einer eisgekühlten Lösung von N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-methylsulfonylphenyl)phenylalanin-tert.-butylester (15 mg) in Methylenchlorid (1,0 ml) zugegeben. Nach 18stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel durch Rotationsverdampfung entfernt, um N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-methylsulfonylphenyl)phenylalanin (14,3 mg) zu ergeben.

MS: m/e = 624 (M), 642 (M + NH₄).

400 MHz ¹H-NMR (CD₃OD): δ 2,65, 2,44 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,48 (t, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,81 (d, 3H), 7,97 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,28 (d, 1H).

[0123] Die folgenden Verbindungen wurden ebenfalls durch Verfahren, analog zu den in Beispiel 127 beschriebenen Verfahren, hergestellt:

BEISPIEL NUMMER	Name	MS*
(128)	N-(3-Chlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-methylsulfonylphenyl)phenylalanin	622,3
(129)	N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-methylsulfonylphenyl)phenylalanin	639

* m/e (M⁺) oder (M + H⁺) oder (M + NH₄⁺).

BEISPIEL 130

N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenylalanin

Schritt A: N-Boc-(L)-4-Iodphenylalanin-t-butylester

[0124] Zu einer Lösung von 15 g (51 mmol) (L)-4-Iodphenylalanin in 100 ml Diglyme und 15 ml konz. H₂SO₄ wurden 30 ml kondensiertes Isobutylen zugegeben. Das Gefäß wurde über Nacht gerührt und das Rohprodukt mit 100 ml Ethylacetat verdünnt. Die Lösung wurde zu einem Überschuß an Natriumhydroxidlösung zugegeben, während die Temperatur unterhalb 30°C gehalten wurde. Es bildete sich ein weißer Niederschlag, der sich bei der Zugabe von Natriumhydroxidlösung auflöste. Die resultierende Mischung wurde filtriert und die wäßrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Die Mischung wurde filtriert und im Vakuum eingeeengt, um eine Lösung des Produkts in Diglyme zu ergeben. Die Lösung wurde mit 200 ml Ether verdünnt und unter kräftigem Rühren mit einem Überschuß an 1 N HCl in Ether behandelt. Der resultierende Niederschlag wurde gesammelt und nach dem Waschen mit Ether im Vakuum getrocknet. Ein weißer Feststoff (9,01 g) wurde gesammelt. Zu einer Suspension von 7,5 g (19 mmol) des Amin-Hydrochlorids in 100 ml Methylenchlorid wurden 2,52 g (19 mmol) Diisopropylethylamin zugegeben, gefolgt von 4,14 g (0,019 g) Di-t-butyldicarbonat. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, mit 1N HCl-Lösung (2 × 50 ml), Wasser (1 × 50 ml), gesättigter Natriumcarbonatlösung (1 × 50 ml) und Salzlösung (1 × 50 ml) gewaschen. Die Lösung wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, um 8,8 g N-Boc-(L)-4-Iodphenylalanin-t-butylester als ein Öl zu ergeben. 300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,4 (s, 18H), 2,98 (m, 2H), 4,40 (dd, 1H), 4,98 (d, 1H), 6,90 (d, 2H), 7,60 (d, 2H).

Schritt B: N-Boc-L-4-(3-Methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenylalanin-t-butylester

[0125] Zu einer Lösung von 0,32 g (0,71 mmol) N-Boc-(L)-4-Iodphenylalanin-t-butylester in 3,0 ml Toluol in einem 5-ml-Rundkolben, der mit einem Rückflußkühler ausgestattet war, auf dem ein T-Ventil saß (dessen eine Seite mit einem Ballon mit Kohlenmonoxid verbunden war und dessen andere Seite an eine Vakuumquelle angeschlossen war) wurden 0,15 g (2,1 mmol) Methylamidoxim, 25 mg Bistriphenylphosphinpalladiumdichlorid und 0,14 g (1,4 mmol) Triethylamin zugegeben. Das Gefäß wurde evakuiert und dreimal mit CO-Gas gespült und dann unter CO über Nacht auf 90°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit 25 ml Ethylacetat verdünnt und mit Wasser (2 × 25 ml) und Salzlösung (1 × 25 ml) gewaschen. Die Mischung wurde filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Biotage-Flashchromatographie mit 15% Ethylacetat/Hexane als Elutionsmittel gereinigt, um 0,18 g des erwünschten Produkts (63% Ausbeute) zu ergeben.

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,40 (s, 18H), 2,42 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 4,45 (dd, 1H), 5,09 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 8,0 (d, 2H).

Schritt C: Boc-N-(L)- α -methylprolyl-(L)-4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenylalanin-t-butylester

[0126] N-Boc-L-4-(3-Methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenylalanin-t-butylester (0,18 g, 0,46 mmol) wurde über Nacht mit 5 Äquivalenten 1,5 M HCl/Ethylacetatlösung gerührt. Der resultierende weiße Niederschlag wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet, um 0,12 g (0,35 mmol) des Amin-Hydrochlorids zu ergeben. Das Amin-Hydrochlorid wurde in 1,5 ml Methylenchlorid suspendiert und mit 0,089 g (0,4 mmol) N-Boc- α -Methylprolin, 0,2 g (0,4 mmol) PyBOP und 0,15 g (1,17 mmol) Diisopropylethylamin behandelt. Die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, mit 25 ml Methylenchlorid verdünnt und mit Wasser und Salzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Die Mischung wurde filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Biotage-Flashchromatographie mit 25% Ethylacetat/Hexane als Elutionsmittel gereinigt, um 0,1 g des Titelprodukts (55% Ausbeute) zu ergeben, welches in der nachfolgenden Reaktion verwendet wurde. 300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,39 (s, 18H), 1,40–1,70 (m, 4H), 2,41 (s, 2H), 3,09 und 3,19 (dAB, 2H), 3,40 (br. d, 2H), 4,68 (dd, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,98 (d, 2H).

Schritt D: N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenylalanin-t-butylester

[0127] Das Produkt von Schritt C wurde über Nacht mit 5 Äquivalenten 1,5 M HCl/Ethylacetatlösung in 0,5 ml weiterem Ethylacetat gerührt. Der resultierende weiße Niederschlag wurde im Vakuum eingeeengt und direkt im nächsten Schritt verwendet. Das Material wurde in 1,5 ml Methylenchlorid suspendiert und mit 52 mg (0,21 mmol) 3,5-Dichlorphenylsulfonylchlorid, 25 mg Dimethylaminopyridin und 60 mg (0,46 mmol) Diisopropylethylamin behandelt. Nach 2 Stunden wurde eine weitere Menge 3,5-Dichlorphenylsulfonylchlorid (25 mg) und Diisopropylethylamin (60 mg) zugegeben. Die Mischung wurde über 48 Stunden gerührt, mit Ethylacetat verdünnt und mit 1 N HCl, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Salzlösung gewaschen und über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet. Die Mischung wurde filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Biotage-Flashchromatographie mit 30% Ethylacetat/Hexane als Elutionsmittel gereinigt, um 0,039 g der Titelverbindung (55% Ausbeute) zu ergeben.

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,45 (s, 9H), 1,65 (s, 3H), 1,4–1,8 (m, 4H), 3,19 und 3,30 (dAB, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 4,75 (q, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 8,02 (d, 2H).

Schritt E: N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenylalanin

[0128] N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenylalanin-t-butylester (39 mg) wurde 2 Stunden mit 2 ml 50% Methylenchlorid/Trifluoressigsäure gerührt und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie über Kieselgel mit 10% Methanol/Methylenchlorid/1% Essigsäure als Elutionsmittel gereinigt, um 27,1 mg der Titelverbindung zu ergeben.

FABMS: Berechn. für $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_1 = 566$, Beob.: 567 ($\text{M}^+ + 1$).

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,59 (s, 3H), 1,70–1,85 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 3,20 (dd, 1H), 3,35–3,45 (m, 3H), 4,75 (dd, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,72, 2H), 8,02 (d, 2H).

BEISPIEL 931

N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenylalanin

[0129] Die Verbindung wurde wie in Beispiel 130 beschrieben hergestellt, wobei jedoch N-(3,5-Dichlorphenylsulfonyl)-(L)-prolin anstelle von N-Boc- α -Methylprolin in Schritt C verwendet wurde und in Gegenwart von HBTU, HOBt und Diisopropylethylamin gekuppelt wurde. Das Produkt dieser Reaktion (gereinigt durch Biotage-Flashchromatographie mit 30% Ethylacetat/Hexanen als Elutionsmittel) wurde Schritt E unterworfen, um das erwünschte Produkt zu ergeben.

FABMS: Berechn. für $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_1 = 552$; Beob.: 553 ($\text{M}^+ + 1$).

BEISPIEL 132

N-(Benzolsulfonyl)-(L)-prolyl-2(S)-amino-3(R)-(4-(2'-cyano)biphenyl)buttersäure

Schritt A 2(S)-Amino-3(R)-(4-iodphenyl)buttersäure

[0130] Gemäß einem Literaturverfahren (J. Org. Chem. 59, 4206 (1994)) wurden zu einer Lösung von 2(S)-Amino-3(R)-phenylbuttersäure (100 mg, 0,46 mmol) (die durch die von Hruby et al. (Tetrahedron 48, 4733 (1992)) beschriebenen Verfahren hergestellt wurde) in Essigsäure (0,4 ml), die Schwefelsäure (0,055 ml) enthielt, Iod (47 mg, 0,18 mmol) und Natriumiodat (19 mg, 0,10 mmol) zugegeben, und die Lösung wurde 21 Stunden auf 70°C erwärmt. Frische Aliquote von Iod (47 mg) und Natriumiodat (19 mg) wurden zugegeben und die Reaktion weitere 15 Stunden erwärmt. Die Lösungsmittel wurden durch Rotationsverdampfung entfernt und der Rückstand auf einer Biotage-Flash-Säulenchromatographieapparatur unter Verwendung einer C18-Säule mit 2 : 1 Methanol : Wasser als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu erhalten.

Schritt B 2(S)-Amino-3(R)-(4-iodphenyl)buttersäuremethylester-Hydrochlorid

[0131] Zu einer eiskalten Lösung von 2(S)-Amino-3(R)-(4-iodphenyl)buttersäure (124 mg, 0,42 mmol) in Methanol (0,5 ml) wurde tropfenweise Thionylchlorid (150 µl, 2,0 mmol) zugegeben. Methanol (1 ml) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung filtriert und das Filtrat durch Rotationsverdampfung eingeengt, um 2(S)-Amino-3(R)-(4-iodphenyl)buttersäuremethylester-Hydrochlorid (116 mg, 82% Ausbeute) zu ergeben.

Schritt C: N-(Benzolsulfonyl)-(L)-prolyl-2(S)-amino-3(R)-(4-iodphenyl)buttersäuremethylester

[0132] Zu einer eisgekühlten Lösung von 2(S)-Amino-3(R)-(4-iodphenyl)buttersäuremethylester-Hydrochlorid (116 mg, 0,34 mmol), N-(Benzolsulfonyl)-(L)-prolin (128 mg, 0,50 mmol), HOBt (77 mg, 0,5 mmol) und N-Methylmorpholin (55 µl, 0,5 mmol) wurde 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC, 99 mg, 0,5 mmol) zugegeben. Nach dem Rühren über Nacht wurden die Lösungsmittel durch Rotationsverdampfung entfernt und der Rückstand in Methylenchlorid gelöst und auf eine Flash-Kieselgel-Chromatographiesäule gepackt. Das Produkt wurde mit 10% Ethylacetat in Methylenchlorid eluiert, um 163 mg (85% Ausbeute) der Titelverbindung zu ergeben.

Schritte D–F N-(Benzolsulfonyl)-(L)-prolyl-2(S)-amino-3(R)-(4-(2'-cyano)biphenyl)buttersäure

[0133] Durch Anwendung der in Beispiel 3, Schritte D und E, beschriebenen Verfahren wurde N-(Benzolsulfonyl)-(L)-prolyl-2(S)-amino-3(R)-(4-iodphenyl)buttersäuremethylester in N-(Benzolsulfonyl)-(L)-prolyl-2(S)-amino-3(R)-(4-(2'-cyano)biphenyl)buttersäuremethylester umgewandelt. Der Methylester wurde in Gegenwart von Natriumhydroxid in Methanol gemäß Beispiel 3, Schritt C, hydrolysiert, um N-(Benzolsulfonyl)-(L)-prolyl-2(S)-amino-3(R)-(4-(2'-cyano)biphenyl)buttersäure zu ergeben.
MS: m/e = 535 (M + NH₄⁺).

BEISPIEL 133

N-(Benzolsulfonyl)-(L)-prolyl-2(S)-amino-3(S)-(4-(2'-cyano)biphenyl)buttersäure

[0134] Die Titelverbindung wurde gemäß den in Beispiel 132 beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei jedoch 2(S)-Amino-3(S)-phenylbuttersäure in Schritt A ersetzt wurde.
MS: m/e = 535 (M + NH₄⁺).

BEISPIEL 134

N-(Benzolsulfonyl)-(L)-4(R)-N-(N',N'-dimethylformamidino)prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin

[0135] Zu einer Lösung von N-(Benzolsulfonyl)-(L)-4(R)aminoprolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin (von Beispiel 37) (17 mg, 0,03 mmol) in trockenem Methanol (0,3 ml) wurde Dimethylformamididimethylacetal (4 µl, 0,03 mmol) zugegeben. Die Reaktion wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und durch ein C18-Kieselgelkissen filtriert, wobei mit Wasser bis 50% Methanol in Wasser eluiert wurde. Die Lösungsmittel wurden durch Rotationsverdampfung entfernt und der Rückstand durch präparative Dünnschichtchromatographie auf Umkehrphasen-C18-Platten mit 50% Acetonitril in Wasser als Elutionsmittel gereinigt. Die UV-aktive Bande

wurde mit einem Tropfen Trifluoressigsäure vereint und durch ein PrepSep-C18-Kissen filtriert und mit Methanol nachgewaschen. Das Filtrat wurde zur Trockene eingedampft, um N-(Benzolsulfonyl)-(L)-4(R)-N-(N',N'-dimethylformamidino)propyl(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin zu ergeben.

MS: m/e = 574 (M + H⁺).

BEISPIEL 135

N-(Benzolsulfonyl)-(L)-4(R)-dimethylaminopropyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin

[0136] Zu einer Suspension von N-(Benzolsulfonyl)-(L)-4(R)-aminopropyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin (von Beispiel 37) (19 mg, 0,037 mmol) in Acetonitril (0,2 ml) wurde 37%iges Formaldehyd (14 µl, 0,18 mmol) zugegeben, gefolgt von der Zugabe von Natriumcyanoborhydrid (3,8 mg, 0,06 mmol). Nach 5minütigem Rühren wurden frische Mengen von 37%igem Formaldehyd (10 µl) und Natriumcyanoborhydrid (3 mg) zugegeben und die Reaktion über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde mit Acetonitril (2 ml) verdünnt und mit Essigsäure (0,5 ml) und Wasser (4 ml) gequenchet. Die Lösungsmittel wurden durch Rotationsverdampfung entfernt und der Rückstand auf eine C18-PrepSep-Extrakt-Säule gepackt. Die Säule wurde mit Wasser (5 ml), dann mit einem Methanol/Wasser-Gradienten gewaschen. Das Filtrat wurde eingengt und der Rückstand auf präparativen Umkehrphasen-C18-Platten mit 1:1-Acetonitril/Wasser als Elutionsmittel gereinigt. Die UV-aktive Bande wurde mit Methanol entfernt, filtriert, in Methanol, das einen Tropfen Trifluoressigsäure enthielt, gelöst und durch ein zuvor mit Methanol gewaschenes PrepSep-C18-Kissen geleitet und mit Methanol eluiert, um die Titelverbindung zu ergeben.

MS: m/e = 547 (M + H⁺).

BEISPIEL 136

Inhibierung der VLA-4-abhängigen Adhäsion an BSA-CS-1-Koniugat

Schritt A. Herstellung von CS-1-beschichteten Platten

[0137] Unbehandelte 96-Well-Polystyrolplatten mit flachem Boden wurden 2 Stunden bei Raumtemperatur mit Rinderserumalbumin (BSA, 20 µg/ml) beschichtet und zweimal mit phosphatgepufferter Kochsalzlösung (PBS) gewaschen. Anschließend wurde die Albuminbeschichtung mit 10 µg/ml 3-(2-Pyridyldithio)propionsäure-N-hydroxysuccinimidester (SPDP), einem heterobifunktionellen Vernetzungsmittel, 30 Minuten bei Raumtemperatur derivatisiert und zweimal mit PBS gewaschen. Das CS-1-Peptid (Cys-Leu-His-Gly-Pro-Glu-Ile-Leu-Asp-Val-Pro-Ser-Thr), das durch herkömmliche Festphasenchemie synthetisiert und durch Umkehrphasen-HPLC gereinigt wurde, wurde anschließend in einer Konzentration von 2,5 µg/ml zu dem derivatisierten BSA zugegeben, und man ließ 2 Stunden bei Raumtemperatur reagieren. Die Platten wurden zweimal mit PBS gewaschen und bei 4°C aufbewahrt.

Schritt B. Herstellung von fluoreszenzmarkierten Jurkat-Zellen.

[0138] Jurkat-Zellen, Klon E6-1, erhalten von der American Type Culture Collection (Rockville, MD; Kat. # ATCC TIB-152) wurden in RPMI-1640-Kulturmedium, das 10% fötales Kälberserum (FCS), 50 Einheiten/ml Penicillin, 50 µg/ml Streptomycin und 2 mM Glutamin enthielt, kultiviert und aufbewahrt. Die fluoreszenzaktivierte Zellsorter-Analyse mit spezifischen monoklonalen Antikörpern bestätigte, daß die Zellen sowohl die α4- als auch die β1-Ketten von VLA-4 exprimierten. Die Zellen wurden fünf Minuten mit 400 × g zentrifugiert und zweimal mit PBS gewaschen. Die Zellen wurden in einer Konzentration von 2 × 10⁶ Zellen/ml in PBS, das eine 1 µM Konzentration eines fluorogenen Esterasesubstrats (2',7'-Bis(2-carboxyethyl)-5-(und -6)-carboxyfluoresceinacetoxymethylester, BCECF-AM, Molecular Probes Inc., Eugene, Oregon; Katalog #B-1150) enthielt, 30–60 Minuten bei 37°C in einem 5% CO₂/Luft-Inkubator inkubiert. Die fluoreszenzmarkierten Jurkat-Zellen wurden zweimal in PBS gewaschen und wieder in RPMI, das 0,25% BSA enthielt, in einer Endkonzentration von 2,0 × 10⁶ Zellen/ml suspendiert.

Schritt C. Testverfahren

[0139] Die Verbindungen dieser Erfindung wurden in DMSO in 100 Mal höherer Konzentration als die erwünschte Endkonzentration des Tests hergestellt. Die Endkonzentrationen wurden aus einem Bereich zwischen 0,009 nM–100 µM ausgewählt. Drei µl der verdünnten Verbindung oder nur von dem Vehikel wurden mit 300 µl Zellsuspension in 96-Well-Polystyrolplatten mit Vertiefungen mit rundem Boden vorgemischt. 900-µl-Aliquote der Mischung aus Zellen und Verbindung wurden anschließend doppelt in CS-1-beschichtete Vertiefun-

gen überführt. Anschließend wurden die Zellen 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Die nichthaftenden Zellen wurden durch zweimaliges vorsichtiges Waschen mit PBS entfernt. Die verbleibenden haftenden Zellen wurden durch Auslesen der Platten auf einem Cytofluor-II-Fluoreszenzplattenlesegerät (Perseptive Biosystems Inc., Framingham, MA; Die Anregungs- und Emissionsfiltereinstellungen waren 485 nm bzw. 530 nm) quantifiziert. Kontrollvertiefungen, die nur Vehikel enthielten, wurden zur Ermittlung des Zelladhäsionsgrades, der einer 0%igen Inhibierung entspricht, verwendet. Mit BSA und Vernetzungsmittel (nicht CS-1-Peptid) beschichtete Kontrollvertiefungen wurden zur Ermittlung des Zelladhäsionsgrades, der einer 100%igen Inhibierung entspricht, verwendet. Die Zelladhäsion an mit BSA und Vernetzungsmittel beschichtete Vertiefungen betrug üblicherweise weniger als 5% der an CS-1-beschichteten Vertiefungen in Gegenwart von Vehikel beobachteten Adhäsion. Anschließend wurde die prozentuale Inhibierung für jede Testvertiefung berechnet und der IC_{50} -Wert aus einer Zehn-Punkt-Titration unter Verwendung eines validierten Vier-Parameter-Anpassungsalgorithmus ermittelt.

BEISPIEL 137

Antagonismus der VL4-4-abhängigen Bindung an VCAM-Ig-Fusionsprotein

Schritt A. Herstellung von VCAM-Ig

[0140] Das Signalpeptid sowie die Domänen 1 und 2 von menschlichem VCAM (GenBank-Zugangsnummer M30257) wurden durch PCR unter Verwendung der menschlichen VCAM-cDNA (R & D Systems) als Matrize und der folgenden Primersequenzen verstärkt: 3'-PCR-Primer: 5'-AATTATAATTTGATCAACTTACCTGTCAATTCTTTTACAGCCTGCC-3'; 5'-PCR-Primer: 5'-ATAGGAATTCCAGCTGCCACCATGCCTGGGAAGATGGTCG-3'.

[0141] Der 5'-PCR-Primer enthielt EcoRI- und PvuII-Restriktionsorte, gefolgt von einer Kozak-Consensus-Sequenz (CCACC) neben dem Startermethionin ATG. Der 3'-PCR-Primer enthielt einen BclI-Ort und eine Spleiß-donorsequenz. Die PCR wurde 30 Zyklen lang unter Verwendung der folgenden Parameter durchgeführt: 1 Minute bei 94°C, 2 Minuten bei 55°C und 2 Minuten bei 72°C. Der verstärkte Bereich kodierte die folgende Sequenz von menschlichem VCAM-1: MPGKMMVILGASNILWIMFAASQAFKIETTPESRYLAQIGDS-VSLTCSSTTGCESPFFSWRTQIDSPLNGKVTNEGTTSTLTMPVVSFGNEHSYLCTATCESRKLEKGIQVEIYSF PKDPEIHLSGPLEAGKPITVKCSVADVYPFDRLEIDLLKGDHLMKSQEFLEDADRKSLETKSLEVTFTPVIEDIG KVLVCRAKLHIDEMDSVPTVRQAVKEL. Das resultierende PCR-Produkt aus 650 bp wurde mit EcoRI und BclI digeriert und an den Expressionsvektor plg-Tail (R & D Systems, Minneapolis, MN), digeriert mit EcoRI und BamHI, ligiert. Der plg-Tail-Vektor enthält das genomische Fragment, das die Gelenkregion, CH2 und CH3 von menschlichem IgG1 (GenBank-Zugangsnummer 217370) kodiert. Die DNA-Sequenz des resultierenden VCAM-Fragments wurde unter Verwendung von Sequenase (US Biochemical, Cleveland, OH) verifiziert. Das Fragment, das die gesamte VCAM-Ig-Fusion kodiert, wurde anschließend aus plg-Tail mit EcoRI und NotI exzidiert und an pCI-neo (Promega, Madison, WI), digeriert mit EcoRI und NotI, ligiert. Der resultierende Vektor, pCI-neo/VCAM-Ig bezeichnet, wurde in CHO-K1-Zellen (ATCC CCL 61) unter Verwendung von Calciumphosphat-DNA-Fällung (Specialty Media, Lavallete, NJ) transfiziert. Stabile VCAM-Ig-erzeugende Klone wurden gemäß Standardvorschriften unter Verwendung von 0,2–0,8 mg/ml aktivem G418 (Gibco, Grand Island, NY) ausgewählt, expandiert, und die Zellüberstände wurden auf ihre Fähigkeit, Jurkat-Adhäsion an zuvor mit 1,5 µg/ml (Gesamtprotein) Ziegen-Anti-Human-IgG (Sigma, St. Louis, MO) beschichteten Vertiefungen zu vermitteln, untersucht. Anschließend wurde ein positiver CHO-K1/VCAM-Ig-Klon an serumfreies CHO-SFM-Medium (Gibco) adaptiert und unter Selektion für die stabile Expression von VCAM-Ig gehalten. VCAM-Ig wurde aus den rohen Kulturüberständen durch Affinitätschromatographie auf Protein-A/G-Sepharose (Pierce, Rockford, IL) gemäß den Anweisungen des Herstellers gereinigt und in 50 mM Natriumphosphatpuffer, pH 7,6, durch Ultrafiltration auf einer YM-30-Membran (Amicon, Beverly, MA) entsalzt.

Schritt B: Herstellung von 125 I-VCAM-Ig.

[0142] VCAM-Ig wurde bis zu einer spezifischen Radioaktivität größer als 1000 Ci/mmol mit 125 I-Bolton-Hunter-Reagenz (New England Nuclear, Boston, MA; Kat. # NEX120-0142) gemäß den Anweisungen des Herstellers markiert. Das markierte Protein wurde mittels einer kalibrierten HPLC-Gelfiltrationssäule (G2000SW, 7,5 × 600 mm; Tosoh, Japan) unter Verwendung von UV- und radiometrischer Detektion von nichteingebautem Isotop getrennt.

Schritt C. VCAM-Ig-Bindungstest

[0143] Die Verbindungen dieser Erfindung wurden in DMSO in 100 Mal höherer Konzentration als die erwünschte Endkonzentration des Tests hergestellt. Die Endkonzentrationen wurden aus einem Bereich zwischen 0,001 nM–100 µM ausgewählt. Jurkat-Zellen wurden fünf Minuten bei 400 × g zentrifugiert und wieder in Bindungspuffer (25 mM HEPES, 150 mM NaCl, 3 mM KCl, 2 mM Glucose, 0,1% bovines Serumalbumin, pH 7,4) suspendiert. Die Zellen wurden erneut zentrifugiert und wieder in Bindungspuffer, der mit MnCl₂ angereichert war, in einer Endkonzentration von 1 mM suspendiert. Die Verbindungen wurden in Millipore-MHVB-Multiscreen-Platten (Kat. # MHVBN4550, Millipore Corp., MA) getestet, wobei die folgenden Zugaben zu doppelten Vertiefungen erfolgten: (i) 200 µl Bindungspuffer, der 1 mM MnCl₂ enthielt, (ii) 20 µl ¹²⁵I-VCAM-Ig in Bindungspuffer, der 1 mM MnCl₂ enthält (Endkonzentration des Tests ~100 pM), (iii) 2,5 µl Verbindungslösung oder DMSO, (iv) 0,5 × 10⁶ Zellen in einem Volumen von 30 µl. Die Platten wurden 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert, auf einer Vakuumbbox filtriert und auf der gleichen Apparatur durch Zugabe von 100 µl Bindungspuffer, der 1 mM MnCl₂ enthielt, gewaschen. Nach dem Einsetzen der Multiscreen-Platten in Adapterplatten (Packard, Meriden, CT, Kat. # 6005178) wurden 100 µl Microscint-20 (Packard Kat. # 6013621) zu jeder Vertiefung hinzugegeben. Die Platten wurden anschließend versiegelt, 30 Sekunden auf einen Schüttler gesetzt und auf einem Topcount-Mikroplatten-Szintillationszähler (Packard) gezählt. Kontrollvertiefungen, die nur DMSO enthielten, wurden zur Ermittlung des VCAM-Ig-Bindungsgrades, der einer 0%igen Inhibierung entspricht, verwendet. Kontrollvertiefungen, bei denen die Zellen weggelassen wurden, wurden zur Ermittlung des Bindungsgrades, der einer 100%igen Inhibierung entspricht, verwendet. Die Bindung von ¹²⁵I-VCAM-Ig in Abwesenheit von Zellen betrug üblicherweise weniger als 5% der in Gegenwart von Vehikel beobachteten Bindung. Anschließend wurde die prozentuale Inhibierung für jede Testvertiefung berechnet und der IC₅₀-Wert aus einer Zehn-Punkt-Titration unter Verwendung eines validierten Vier-Parameter-Anpassungsalgorithmus ermittelt.

BEISPIEL 138

Antagonismus der α₄β₇-abhängigen Bindung an VCAM-Ig-FusionsproteinSchritt A. α₄β₇-Zelllinie

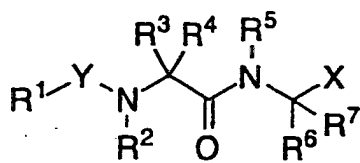
[0144] RPMI-8866-Zellen (eine menschliche Zelllinie α₄⁺β₁⁺β₇⁺, ein Geschenk von Prof. John Wilkins, University of Manitoba, Canada) wurden in RPMI/10% fötalem Kälberserum/100 U Penicillin/100 µg Streptomycin/2 mM L-Glutamin bei 37°C, 5% Kohlendioxid kultiviert. Die Zellen wurden 5 Minuten bei 1000 U/Minute pelletiert und dann zweimal gewaschen und wieder in Bindungspuffer (25 mM Hepes, 150 mM NaCl, 0,1% BSA, 3 mM KCl, 2 mM Glucose, pH 7,4) suspendiert.

Schritt B. VCAM-Ig-Bindungstest

[0145] Die Verbindungen dieser Erfindung wurden in DMSO in 100 Mal höherer Konzentration als die erwünschte Endkonzentration des Tests hergestellt. Die Endkonzentrationen wurden aus einem Bereich zwischen 0,001 nM–100 µM ausgewählt. Die Verbindungen wurden in Millipore-MHVB-Multiscreen-Platten (Kat. # MHVBN4550) getestet, wobei die folgenden Zugaben der Reihe nach zu doppelten Vertiefungen erfolgten: (i) 100 µl/Vertiefung Bindungspuffer, der 1,5 mM MnCl₂ enthielt, (ii) 10 µl/Vertiefung ²⁵¹I-VCAM-Ig in Bindungspuffer (Endkonzentration des Tests < 500 pM); (iii) 1,5 µl/Vertiefung Testverbindung oder DMSO alleine, (iv) 38 µl/Vertiefung RPMI-8866-Zellsuspension (1,25 × 10⁶ Zellen/Vertiefung). Die Platten wurden bei Raumtemperatur 45 Minuten auf einem Plattenschüttler bei 200 U/Minute inkubiert, auf einer Vakuumbbox filtriert und auf der gleichen Apparatur durch Zugabe von 100 µl Bindungspuffer, der 1 mM MnCl₂ enthielt, gewaschen. Nach dem Einsetzen der Multiscreen-Platten in Adapterplatten (Packard, Meriden, CT, Kat. # 6005178) wurden 100 µl Microscint-20 (Packard Kat. # 6013621) zu jeder Vertiefung hinzugegeben. Die Platten wurden anschließend versiegelt, 30 Sekunden auf einen Schüttler gesetzt und auf einem Topcount-Mikroplatten-Szintillationszähler (Packard) gezählt. Kontrollvertiefungen, die nur DMSO enthielten, wurden zur Ermittlung des VCAM-Ig-Bindungsgrades, der einer 0%igen Inhibierung entspricht, verwendet. Vertiefungen, bei denen die Zellen weggelassen wurden, wurden zur Ermittlung des Bindungsgrades, der einer 100%igen Inhibierung entspricht, verwendet. Anschließend wurde die prozentuale Inhibierung für jede Testvertiefung berechnet und der IC₅₀-Wert aus einer Zehn-Punkt-Titration unter Verwendung eines validierten Vier-Parameter-Anpassungsalgorithmus ermittelt.

Patentansprüche

1. Eine Verbindung der Formel I



I

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, wobei:

R¹

- 1) C₁₋₁₀-Alkyl,
- 2) C₂₋₁₀-Alkenyl,
- 3) C₂₋₁₀-Alkynyl,
- 4) Cy,
- 5) Cy-C₁₋₁₀-Alkyl,
- 6) Cy-C₂₋₁₀-Alkenyl,
- 7) Cy-C₂₋₁₀-Alkynyl ist,

wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl gegebenenfalls mit ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^a, substituiert sind und Cy gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^b,

R² und R³ unabhängig

- 1) Wasserstoff oder
- 2) eine Gruppe, ausgewählt aus R¹, sind oder

R² und R³, zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen Ring aus 4 bis 7 Gliedern bilden, der 0–2 zusätzliche Heteroatome, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, enthält, und wobei der Ring isoliert oder benzokondensiert und gegebenenfalls durch ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^b, substituiert sein kann,

R⁴ und R⁷ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus

- 1) Wasserstoff,
- 2) C₁₋₁₀-Alkyl,
- 3) C₂₋₁₀-Alkenyl,
- 4) C₂₋₁₀-Alkynyl,
- 5) Aryl,
- 6) Aryl-C₁₋₁₀-alkyl,
- 7) Heteroaryl und
- 8) Heteroaryl-C₁₋₁₀-alkyl,

wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl gegebenenfalls mit ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^a, substituiert sind und Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls mit ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^b, substituiert sind, oder

R³, R⁴ und der Kohlenstoff, an den sie gebunden sind, einen 3–7 gliedrigen Ring bilden, der gegebenenfalls 0–2 Heteroatome, ausgewählt aus N, O und S, enthält,

R⁵

- 1) Wasserstoff,
- 2) C₁₋₁₀-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^a, oder
- 3) Cy, gegebenenfalls substituiert mit ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^b, ist

R⁶

- 1) Ar¹-Ar²-C₁₋₁₀-Alkyl,
- 2) Ar¹-Ar²-C₂₋₁₀-Alkenyl,
- 3) Ar¹-Ar²-C₂₋₁₀-Alkynyl ist,

wobei Ar¹ und Ar² unabhängig Aryl oder Heteroaryl sind, wobei jedes davon gegebenenfalls mit ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^b, substituiert ist, Alkyl, Alkenyl und Alkynyl gegebenenfalls mit ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^a, substituiert sind,

R^a

- 1) Cy,
- 2) -OR^d,
- 3) -NO₂,

- 4) Halogen,
- 5) $-S(O)_m R^d$,
- 6) $-SR^d$,
- 7) $-S(O)_2 OR^d$,
- 8) $-S(O)_m NR^d R^e$,
- 9) $-NR^d R^e$,
- 10) $-O(CR^f R^g)_n MR^d R^e$,
- 11) $-C(O)R^d$,
- 12) $-C(O)_2 R^d$,
- 13) $-CO_2(CR^f R^g)_n CONR^d R^e$,
- 14) $-OC(O)R^d$,
- 15) $-CN$,
- 16) $-C(O)NR^d R^e$,
- 17) $-NR^d C(O)R^e$,
- 18) $-OC(O)NR^d R^e$,
- 19) $-NR^d C(O)OR^e$,
- 20) $-NR^d C(O)NR^d R^e$,
- 21) $-CR^d(N-OR^e)$,
- 22) CF_3 oder
- 23) $-OCF_3$ ist,

wobei Cy gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^c , R^b

- 1) eine Gruppe, ausgewählt aus R^a ,
- 2) C_{1-10} -Alkyl,
- 3) C_{2-10} -Alkenyl,
- 4) C_{2-10} -Alkynyl,
- 5) Aryl- C_{1-10} -alkyl,
- 6) Heteroaryl- C_{1-10} -alkyl ist,

wobei Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Heteroaryl gegebenenfalls substituiert sind mit einer Gruppe, unabhängig ausgewählt aus R^c , R^c

- 1) Halogen,
- 2) Amino,
- 3) Carboxy,
- 4) C_{1-4} -Alkyl,
- 5) C_{1-4} -Alkoxy,
- 6) Aryl,
- 7) Aryl- C_{1-4} -alkyl,
- 8) Hydroxy,
- 9) CF_3 oder
- 10) Aryloxy ist,

R^d und R^e unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, 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 vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^c , oder

R^d und R^e , zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring aus 5 bis 7 Gliedern bilden, der 0–2 zusätzliche Heteroatome, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, enthält,

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

R^h

- 1) Wasserstoff,
- 2) C_{1-10} -Alkyl,
- 3) C_{2-10} -Alkenyl,
- 4) C_{2-10} -Alkynyl,
- 5) Cyano,
- 6) Aryl,
- 7) Aryl- C_{1-10} -alkyl,
- 8) Heteroaryl,
- 9) Heteroaryl- C_{1-10} -alkyl oder

10) $-\text{CO}_2\text{R}^i$ ist,

wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl gegebenenfalls mit ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^a , substituiert sind und Aryl und Heteroaryl jeweils gegebenenfalls mit ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^b , substituiert sind,

R^i

1) C_{1-10} -Alkyl,

2) C_{2-10} -Akenyl,

3) C_{2-10} -Alkynyl oder

4) Aryl ist,

wobei Alkyl, Alkenyl, Alkynyl und Aryl jeweils gegebenenfalls substituiert sind mit ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^c ,

Cy Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl oder Heteroaryl ist,

m eine Zahl von 1 bis 2 ist,

n eine Zahl von 1 bis 10 ist,

X

1) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$,

2) $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^d)(\text{OR}^e)$,

3) $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^d)(\text{OR}^e)$,

4) $-\text{S}(\text{O})_m\text{OR}^d$,

5) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^h$ oder

6) -5-Tetrazolyl ist,

Y

1) $-\text{C}(\text{O})-$,

2) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$,

3) $-\text{NR}^e-\text{C}(\text{O})-$,

4) $-\text{S}(\text{O})_2-$,

5) $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^i)$,

6) $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})$ ist.

2. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei R^1 C_{1-10} -Alkyl, Aryl, Aryl- C_{1-10} -alkyl, Heteroaryl oder Heteroaryl- C_{1-10} -alkyl ist, wobei Alkyl gegebenenfalls mit ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^a , substituiert ist, Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls mit ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^b , substituiert sind.

3. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei

R^2 Wasserstoff, C_{1-10} -Alkyl, Cy oder Cy- C_{1-10} -Alkyl ist, oder

R^2 , R^3 , zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen Ring aus 4 bis 7 Gliedern bilden, der 0–2 zusätzliche Heteroatome, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, enthält, wobei der Ring isoliert oder benzokondensiert und gegebenenfalls mit ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^b , substituiert sein kann.

4. Eine Verbindung nach Anspruch 3, wobei R^2 , R^3 , zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen Ring aus 5 bis 6 Gliedern bilden, der 0–2 zusätzliche Heteroatome, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, enthält, wobei der Ring isoliert oder benzokondensiert und gegebenenfalls mit ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^b , substituiert sein kann.

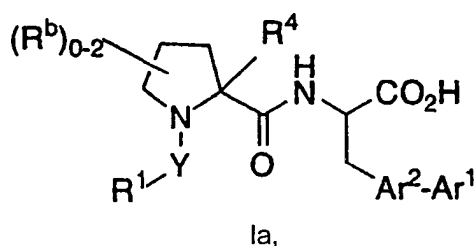
5. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei R^4 H, C_{1-10} -Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Aryl- C_{1-10} -alkyl oder Heteroaryl- C_{1-10} -alkyl ist.

6. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei R^6 $\text{Ar}^1-\text{Ar}^2-\text{C}_{1-3}$ -Alkyl ist, wobei Ar^1 und Ar^2 gegebenenfalls mit 1 bis 4 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus R^b , substituiert sind.

7. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei X $\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ ist.

8. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei Y $\text{C}(\text{O})$ oder $\text{S}(\text{O})_2$ ist.

9. Eine Verbindung nach Anspruch 1 mit der Formel Ia:



wobei

R¹

1) C₁₋₁₀-Alkyl,

2) Cy oder

3) Cy-C₁₋₁₀-Alkyl ist,

wobei Alkyl gegebenenfalls mit ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^a, substituiert ist und Cy gegebenenfalls mit ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^b, substituiert ist,

R⁴

1) Wasserstoff oder

2) C₁₋₃-Alkyl ist,

Ar¹ und Ar² unabhängig Aryl oder Heteroaryl sind, wobei jedes davon gegebenenfalls substituiert ist mit ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^b,

Y C(O) oder SO₂ ist und

R^b wie in Anspruch 1 definiert ist.

10. Eine Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

N-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3(S)-carbonyl-(L)-biphenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-biphenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-propyl-(L)-4-(4-fluorphenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-thienyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(3'-thienyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(4'-trifluormethylphenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-methoxyphenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-formylphenyl)phenylalanin,
 N-(3-Fluorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(3'-thienyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2',6'-difluorphenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-hydroxymethylphenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(4'-methylphenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-carboxyphenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-methoxycarbonylphenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(3'-formylphenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(3'-aminophenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-methylphenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(3'-acetamidophenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-fluorphenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(3'-carboxyphenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(3'-methoxycarbonylphenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2',4'-dichlorphenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-formyl-3-thienyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(4'-fluorphenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-formylphenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-(hydroxymethyl)phenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(Benzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-formylphenyl)phenylalanin,
 N-(Benzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-methoxyphenyl)phenylalanin,
 N-(3-Chlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-methylthiophenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-methoxyphenyl)-2-thienylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(D)-2(R)-methylprolyl-(D)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(D)-2(R)-methylprolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-methoxyphenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-methylthiophenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-3(R)-methylprolyl-(L)-4-(2'-methoxyphenyl)phenylalaninmethylester,

N-(Benzolsulfonyl)-(L)-4(R)-aminopropyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(Benzolsulfonyl)-(L)-4(S)-aminopropyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylpropyl-(L)-4-(2'-trifluormethoxyphenyl)phenylalanin,
 N-(Benzolsulfonyl)-(L)-4(R)-benzoylaminopropyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(Benzolsulfonyl)-(L)-4(S)-benzoylaminopropyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(Benzolsulfonyl)-(L)-4(R)-phenylacetylaminopropyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(Benzolsulfonyl)-(L)-4(S)-phenylacetylaminopropyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-propyl-(L)-N-methyl-4-(2'-methoxyphenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-3(S)-methylpropyl-(L)-N-methyl-4-(2'-methoxyphenyl)phenylalanin,
 N-(3-Fluorbenzolsulfonyl)-(L)-propyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-propyl-(L)-4-(4'-fluor-2'-methoxyphenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-propyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)-phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-propyl-(L)-4-(2'-methylthiophenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-propyl-(L)-(2'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2-methyl-5-trifluonmethylenbenzoxazol-7-yl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-propyl-(L)-4-(2-methyl-6-(5-trifluormethyltetrazol-1-yl)benzoxazol-4-yl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-propyl-(L)-4-(2-methyl-5-(5-trifluormethyltetrazol-1-yl)benzoxazol-7-yl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-propyl-(L)-4-(3-pyridyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-propyl-(L)-4-(2-pyridyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-propyl-(L)-4-(5-pyrimidinyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-propyl-(L)-4-(3'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-propyl-(L)-4-(2-methylbenzoxazol-4-yl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-propyl-(L)-4-(6-acetamido-2-methylbenzoxazol-4-yl)phenylalanin,
 N-(Benzolsulfonyl)-(L)-propyl-(L)-4-(2-pyridyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-3(S)-methylpropyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(Benzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylpropyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(3-Chlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylpropyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(3-Chlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylpropyl-(L)-4-(5-pyrimidinyl)phenylalanin,
 N-(3-Trifluormethylbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylpropyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylpropyl-(L)-4-(3-pyridyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylpropyl-(L)-4-(5-pyrimidinyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylpropyl-(L)-4-(3'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylpropyl-(L)-4-(5'-fluor-2'-methoxyphenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylpropyl-(L)-4-(2'-methoxy-5'-trifluormethylphenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylpropyl-(L)-4-(2-pyridyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylpropyl-(L)-4-(3'-fluor-2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylpropyl-(L)-4-(2'-trifluormethylsulfonylphenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylpropyl-(L)-4-(2-thiazolyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylpropyl-(L)-4-(5-(1H,3H-pyrimidin-2,4-dion)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylpropyl-(L)-4-(4'-fluor-3'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylpropyl-(L)-4-(2'-fluor-5'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylpropyl-(L)-4-(1-methyl-7-indolyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylpropyl-(L)-4-(7-indolyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylpropyl-(L)-4-(4-benzthiazolyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylpropyl-(L)-4-(4-benzoxazolyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylpropyl-(L)-4-(2-methyl-4-benzoxazolyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylpropyl-(L)-4-(2-trifluormethyl-4-benzoxazolyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylpropyl-(L)-4-(2'-isopropoxyphenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-propyl-(L)-4-(2'-(tetrazol-5-yl)phenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-propyl-(L)-4-(2'-(2-methyltetrazol-5-yl)phenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-propyl-(L)-4-(2'-(3-methyltetrazol-5-yl)phenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-propyl-(L)-4-(2'-aminocarbonylphenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-propyl-(L)-4-(2'-methylaminocarbonylphenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-propyl-(L)-4-(2'-dimethylaminocarbonylphenyl)phenylalanin,
 N-(Benzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylpropyl-(L)-4-(2'-carboxyphenyl)phenylalanin,
 N-(3-Chlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylpropyl-(L)-4-(2'-dimethylaminocarbonylphenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylpropyl-(L)-4-(2'-methylaminocarbonylphenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylpropyl-(L)-4-(2'-dimethylaminocarbonylphenyl)phenylalanin,

N-(1-Butansulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(3-Brombenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(Benzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(α -Toluolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(Phenylacetyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(3-Pyridinsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(2-Thienylsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(Benzylaminocarbonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(3-Phenylpropionyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-5-Methyl-3,4-thiadiazol-2-yl)sulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-((Benzothiazol-2-yl)sulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-((1-Methylimidazol-4-yl)sulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(3-Iodbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(Methansulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(Trifluormethansulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(3-Brombenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-(3-propenyl)prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Di(trifluormethyl)benzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-propylprolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(Methansulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(Acetyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(Acetyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylpipercolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(2-Naphthalinsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(Methansulfonyl)-(L)-4(R)-aminoprolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(Isopropansulfonyl)-(L)-4(R)-aminoprolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(t-Butansulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin,
 N-(3-Trifluormethylbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-methoxyphenyl)phenylalanin,
 N-(3-Chlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-methoxyphenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methyiprolyl-(L)-4-(2-pyridyl-N-oxid)phenylalanin,
 N,N-(3,5-Dichlorsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(3-(pyridyl-N-oxid)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-methylsulfinylphenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(2'-methylsulfonylphenyl)phenylalanin,
 N-(3-Chlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-methylsulfonylphenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(2'-methylsulfonylphenyl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-2(S)-methylprolyl-(L)-4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenylalanin,
 N-(3,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-(L)-prolyl-(L)-4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenylalanin,
 N-(Benzolsulfonyl)-(L)-prolyl-2(S)-amino-3(R)-(4-(2'-cyano)biphenyl)buttersäure,
 N-(Benzolsulfonyl)-(L)-prolyl-2(S)-amino-3(S)-(4-(2'-cyano)biphenyl)buttersäure,
 N-(Benzolsulfonyl)-(L)-4(R)-N-(N',N'-dimethylformamidino)prolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin und
 N-(Benzolsulfonyl)-(L)-4(R)-dimethylaminoprolyl-(L)-4-(2'-cyanophenyl)phenylalanin.

11. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 10 zur Verwendung bei der Behandlung von Erkrankungen, Störungen, Zuständen oder Symptomen, die durch Zelladhäsion bei einem Säuger vermittelt werden.

12. Die Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Asthma, allergischer Rhinitis, multipler Sklerose, Atherosklerose, entzündlicher Darmerkrankung oder Entzündung bei einem Säuger.

13. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung nach Anspruch 1 und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger dafür enthält.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen