



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 602 24 664 T2 2009.01.08

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 392 306 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 602 24 664.4

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/GB02/02517

(96) Europäisches Aktenzeichen: 02 730 462.5

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2002/098426

(86) PCT-Anmeldetag: 05.06.2002

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: 12.12.2002

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 03.03.2004

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 16.01.2008

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 08.01.2009

(51) Int Cl.⁸: A61K 31/472 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

C07D 217/16 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0113708 06.06.2001 GB
311502 P 10.08.2001 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Aventis Pharma Ltd., West Malling, Kent, GB

(72) Erfinder:

FENTON, Garry Aventis Pharma Limited, West
Malling Kent ME19 4AH, GB; HARRIS, Neil Victor
Aventis Pharma Limited, West Malling Kent ME1 9
4AH, GB

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE TETRAHYDROISOCHINOLIN-DERIVATE ZUR BEHANDLUNG VON ENTZÜNDLICHEN ERKRANKUNGEN

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 eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

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

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung betrifft Tetrahydrochinolinderivate, deren Herstellung, pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, und deren pharmazeutische Verwendung in der Behandlung von Erkrankungszuständen, die durch die Hemmung der Zelladhäsion moduliert werden können.

[0002] Die Zelladhäsion ist ein Prozess, durch den Zellen miteinander assoziieren, zu einem bestimmten Ziel migrieren oder innerhalb der extrazellulären Matrix lokalisiert werden. Viele der Wechselwirkungen zwischen Zelle und Zelle beziehungsweise Zelle und extrazellulärer Matrix werden durch Proteinliganden (z. B. Fibronectin, VCAM-1 und Vitronectin) und deren Integrinrezeptoren [z. B. $\alpha 5\beta 1$ (VLA-5), $\alpha 4\beta 1$ (VLA-4) und $\alpha V\beta 3$] vermittelt. Jüngste Studien haben gezeigt, dass diese Wechselwirkungen eine wichtige Rolle bei vielen physiologischen (z. B. embryonale Entwicklung und Wundheilung) und pathologischen Zuständen (z. B. Tumor-Zell-invasion und Metastasis, Entzündung, Arteriosklerose und Autoimmunerkrankung) spielen.

[0003] Zahlreiche Proteine dienen als Liganden für Integrinrezeptoren. Im Allgemeinen fallen die Proteine, die von Integrinen erkannt werden, in eine von drei Klassen: extrazelluläre Matrixproteine, Plasmaproteine und Zelloberflächenproteine. Extrazelluläre Matrixproteine, wie Collagen, Fibronectin, Fibrinogen, Laminin, Thrombospondin und Vitronectin, binden an eine Reihe von Integrinen. Viele der adhäsiven Proteine zirkulieren auch in Plasma und binden an aktivierte Blutzellen. Zusätzliche Komponenten im Plasma, die für Integrine Liganden sind, enthalten Fibrinogen und Faktor X. Zellgebundenes Komplement C3bi und mehrere Transmembranproteine, wie das Ig-artige Zelladhäsionsmolekül (ICAM-1,2,3) und vaskuläre Zelladhäsionsmolekül (VCAM-1), die Mitglieder der Ig-Superfamilie sind, dienen auch als Zelloberflächenliganden für einige Integrine.

[0004] Integrine sind heterodimere Zelloberflächenrezeptoren, die aus zwei Untereinheiten bestehen, die als α und β bezeichnet werden. Es gibt mindestens fünfzehn verschiedene α -Untereinheiten ($\alpha 1$ bis $\alpha 9$, αL , αM , αX , αIIb , αV und αE) und mindestens sieben verschiedene β -Untereinheiten ($\beta 1$ bis $\beta 7$). Die Integrinfamilie kann auf der Basis der β -Untereinheiten, die einer oder mehreren α -Untereinheiten zugeordnet werden können, in Klassen unterteilt werden. Die am weitesten verbreiteten Integrine gehören zu der $\beta 1$ -Klasse, die auch als sehr späte Antigene ("very late antigens" – VLA) bekannt sind. Die zweite Klasse von Integrinen sind Leukozyten-spezifische Rezeptoren und bestehen aus einer von drei α -Untereinheiten (αL , αM oder αX), die mit dem $\beta 2$ -Protein einen Komplex bilden. Die Cytoadhäsine $\alpha IIb\beta 3$ und $\alpha V\beta 3$ bilden die dritte Klasse von Integinen.

[0005] Die vorliegende Erfindung betrifft im Wesentlichen Mittel, die die Wechselwirkung des Liganden VCAM-1 mit seinem Integrinrezeptor $\alpha 4\beta 1$ (VLA-4) modulieren, der auf zahlreichen hämopoetischen Zellen und etablierten Zelllinien exprimiert wird, einschließlich hämopoetischer Vorläufer, peripherer und cytotoxischer T-Lymphocyten, B-Lymphocyten, Monocyten, Thymocyten und Eosinophile.

[0006] Das Integrin $\alpha 4\beta 1$ vermittelt sowohl Wechselwirkungen zwischen Zelle und Zelle wie auch zwischen Zelle und Matrix. Zellen, die $\alpha 4\beta 1$ exprimieren, binden an die Carboxy-endständige Zellbindungsdomäne (CS-1) des extrazellulären Matrixproteins Fibronectin, an das Cytokin-induzierbare Endothelzelloberflächenprotein VCAM-1 und aneinander, um eine homotypische Aggregation zu unterstützen. Die Expression von VCAM-1 durch Endothelzellen wird durch proinflammatorische Cytokine, wie INF- γ , TNF- α , IL-1 β und IL-4 aufwärts reguliert.

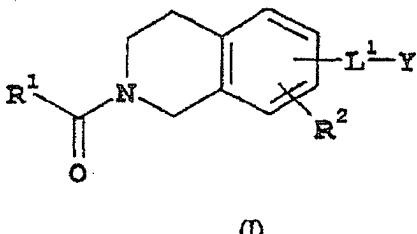
[0007] Die Regulierung der $\alpha 4\beta 1$ -vermittelten Zelladhäsion ist in zahlreichen physiologischen Prozessen wichtig, einschließlich der T-Zellproliferation, B-Zelllokalisierung an Keimzentren, und Adhäsion aktiver T-Zellen und Eosinophiler an Endothelzellen. Der Beweis für die Beteilung der VLA-4/VCAM-1 Wechselwirkung an verschiedenen Erkrankungsprozessen, wie Melanomzellteilung bei Metastasis, T-Zellinfiltration synovialer Membrane bei rheumatoider Arthritis, Autoimmundiabetes, Collitis und Leukozytenpenetration der Blut-Hirn-Schranke bei experimenteller Autoimmun-Encephalomyelitis, Arteriosklerose, peripherer vasuklärer Erkrankung, cardiovasculärer Erkrankung und Multipler Sklerose, wurde durch Untersuchung der Aufgabe des Peptids CS-1 (der variablen Region von Fibronectin, an das $\alpha 4\beta 1$ über die Sequenz Leu-Asp-Val bindet) und von Antikörpern, die für VLA-4 oder VCAM-1 spezifisch sind, in zahlreichen In-Vitro- und In-Vivo-Versuchsmodellen einer Entzündung erlangt. Zum Beispiel unterdrückt in einem Streptokokken-Zellwand induzierten Versuchsmodell einer Arthritis bei Ratten die intravenöse Verabreichung von CS-1 zu Beginn der Arthritis sowohl eine akute wie auch eine chronische Entzündung (S. M. Wahl et al., J. Clin. Invest., 1994, 94, Seiten 655-662). In dem Oxazalon-sensibilisierten Entzündungsmodell (Kontaktüberempfindlichkeitsreaktion) bei Mäusen, hemmte die intravenöse Verabreichung von spezifischen monoklonalen Anti- $\alpha 4$ -Antikörpern die efferente Reaktion signifikant (50 bis 60% Verringerung in der Ohrschwellungsreaktion) (P. L. Chisholm et al., J. Immunol.,

1993, 23, Seiten 682-688). In einem Schafmodell einer allergischen Bronchokonstriktion blockierte HP1/2, ein monoklonaler Anti- α 4-Antikörper, der intravenös oder durch Aerosol verabreicht wurde, die späte Reaktion und die Entwicklung einer Luftweg-Hyperreaktionsfähigkeit. (W. M. Abraham et al., J. Clin. Invest., 1994, 93, Seiten, 776-787).

[0008] WO-A-0015612 beschreibt eine Gruppe von Aza-Bicyclen und deren Fähigkeit, die Wechselwirkung von VCAM-1 und Fibronectin mit dem Integrin VLA-4 (α 4 β 1) zu regulieren.

[0009] Wir haben nun eine neuartige Gruppe von Tetrahydrochinolinen gefunden, die wertvolle pharmazeutische Eigenschaften haben, insbesondere die Fähigkeit, die Wechselwirkung von VCAM-1 und Fibronectin mit dem Integrin VLA-4 (α 4 β 1) zu regulieren.

[0010] Somit betrifft in einem Aspekt die vorliegende Erfindung Aza-Bicyclen der allgemeinen Formel (I):



wobei:

R¹ gegebenenfalls substituiertes Phenyl, R³NH-Ar¹-L²- oder R³-NH-C(=O)-NH-Ar²-L² bedeutet;

R² Wasserstoff, Halogen, C₁₋₄Alkyl oder C₁₋₄Alkoxy bedeutet;

R³ gegebenenfalls substituiertes Aryl oder gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl bedeutet;

R⁴ Alkyl, Aryl, Cycloalkyl, Heteroaryl oder Heterocycloalkyl, oder Alkyl, das durch Aryl, eine säurefunktionelle Gruppe, Cycloalkyl, Heteroaryl, Heterocycloalkyl, -S(O)_mR⁵, -C(=O)-NY³Y⁴ oder -NY³Y⁴ substituiert ist, bedeutet;

R⁵ Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Arylalkyl, Arylalkenyl, Arylalkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Cycloalkylalkenyl, Cycloalkylalkinyl, Cycloalkenyl, Cycloalkenylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heteroarylalkenyl, Heteroarylalkinyl, Heterocycloalkyl oder Heterocycloalkylalkyl bedeutet;

R⁶ Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl oder Heterocycloalkylalkyl bedeutet;

R⁷ Wasserstoff, R⁵ oder Alkyl, das durch Alkoxy, Cycloalkyl, Hydroxy, Mercapto, Alkylthio oder -NY³Y⁴ substituiert ist, bedeutet;

R⁸ Wasserstoff oder C₁₋₄Alkyl bedeutet;

R⁹ aus der Reihe Wasserstoff oder einer Gruppe, bestehend aus Aminosäureseitenketten, einer sauren funktionellen Gruppe, R⁵, -C(=O)-R⁵ oder -C(=O)-NY³Y⁴, oder Alkyl, das durch eine saure funktionelle Gruppe oder durch R⁵, -NY³Y⁴, -NH-C(=O)-R⁵, -C(=O)-R¹²-NH₂, C(=O)-Ar²-NH₂, -C(=O)-R¹²-CO₂H oder -C(=O)-NY³Y⁴ substituiert ist, stammt;

R¹² eine Alkylenkette, eine Alkenylenkette oder eine Alkinylenkette bedeutet;

R¹³ Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl oder Heterocycloalkylalkyl bedeutet;

Ar¹ ein gesättigtes, teilweise gesättigtes oder ganz ungesättigtes 8- bis 10-gliedriges bicyclisches Ringsystem, das mindestens ein Heteroatom aus der Reihe O, S oder N, das gegebenenfalls durch einen oder mehrere Arylgruppensubstituenten substituiert ist, enthält, bedeutet;

Ar² Aryldiyl oder Heteroaryldiyl bedeutet;

L¹ eine Etylen-, Vinylen- oder Ethinylenbindung bedeutet, die jeweils gegebenenfalls durch

(a) Carboxy, Hydroxy, Mercapto, Cyano, Oxo, -S(O)_mR⁴, R⁵, -C(=O)-R⁵, -C(=O)-OR⁵, -N(R⁶)-C(=O)-R⁴, -N(R⁶)-C(=O)-OR⁴, -N(R⁶)-SO₂-R⁴, -NY³Y⁴ oder -[C(=O)-N(R⁷)-C(R⁸)(R⁹)]_p-C(=O)-NY³Y⁴ substituiert ist; oder durch

(b) Alkyl, das durch Carboxy, Hydroxy, Mercapto, Imidazolyl, S(O)_mR⁴, -C(=O)-NY³Y⁴ oder -NY³Y⁴ substituiert ist, substituiert ist;

L² eine Alkylenkette bedeutet;

Y¹ und Y² unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkenyl, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Cycloalkyl, Heteroaryl oder Heteroarylalkyl bedeuten; Y³ und Y⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkenyl, Alkyl, Alkinyl, Aryl, Cycloalkenyl, Cycloalkyl, Heteroaryl, Heterocycloalkyl oder Alkyl bedeuten, das durch Alkoxy, Aryl, Cyano, Cycloalkyl, Heteroaryl, Heterocycloalkyl, Hydroxy, Oxo, -NY¹Y² oder eine oder mehrere -CO₂R⁶- oder -C(=O)-NY¹Y²-Grup-

pen substituiert ist; Y⁵ Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, -C(=O)-R¹³, -C(=O)-OR¹³ oder -SO₂R¹³ bedeutet; Y Carboxy oder ein saures Bioisoster bedeutet;
 m eine ganze Zahl 1 oder 2 ist und
 p null oder eine ganze Zahl 1 bis 4 ist;
 wobei

- (i) "Aryl" als Gruppe oder Teil einer Gruppe einen gegebenenfalls substituierten einkernigen oder mehrkernigen aromatischen carbocyclischen Rest mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten teilweise gesättigten mehrkernigen aromatischen carbocyclischen Rest, in dem eine Aryl- und eine Cycloaryl- oder Cycloalkenylgruppe miteinander unter Bildung einer ringförmigen Struktur anelliert sind, bedeutet;
- (ii) "Heteroaryl" als Gruppe oder Teil einer Gruppe einen gegebenenfalls substituierten aromatischen einkernigen oder mehrkernigen organischen Rest mit 5 bis 10 Ringgliedern, in dem ein oder mehrere Ringglieder ein Element (Elemente) ist (sind), es sich nicht um Kohlenstoff handelt, oder einen gegebenenfalls substituierten bei dem (denen) teilweise gesättigten mehrkernigen heterocarbocyclischen Rest, in dem eine Heteroaryl- und eine Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppe miteinander unter Bildung einer ringförmigen Struktur anelliert sind, bedeutet und
- (iii) Arylgruppensubstituenten, die gegebenenfalls an solch einer Aryl- oder Heteroarylgruppe vorliegen, aus der Gruppe Acyl, Acylamino, Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Alkenylendioxy, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Alkylthio, Aroyl, Aroylamino, Aryl, Arylalkyloxy, Arylalkyloxycarbonyl, Arylalkylthio, Aryloxy, Aryloxy carbonyl, Arylsulfinyl, Arylsulfonyl, Arylthio, Carboxy, Cyano, Halogen, Heteroaroyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyloxy, Heteroaroylamino, Heteroaryloxy, Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, Y¹Y²N-, Y¹Y²NCO-, Y¹Y²NSO₂-, Y¹Y²N-C₂₋₆Alkylen-Z²- {wobei Z² O, NR⁸ oder S(O) bedeutet und n 0, 1 oder 2 bedeutet}, AlkylC(=O)-Y¹N-AlkylSO₂-Y¹N-, oder Alkyl, das gegebenenfalls durch Aryl, Heteroaryl, Hydroxy oder Y¹Y²N- substituiert ist, stammen;

jedoch nicht solche Verbindungen, bei denen ein Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatom direkt an eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Mehrfachbindung eines Alkenyen- oder Alkinyenrests gebunden ist;
 sowie die entsprechenden N-Oxide und Ester-Prodrugs davon, und die pharmazeutisch annehmbaren Salze und Solvate von solchen Verbindungen, und die N-Oxide und Ester-Prodrugs davon.

[0011] In der vorliegenden Erfindung sollen der Begriff "Verbindungen der Erfindung" und äquivalente Ausdrücke Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wie zuvor beschrieben, enthalten, wobei der Ausdruck die Ester-Prodrugs, geschützten Derivate von Verbindungen der Formel (I), die eine oder mehrere saure funktionelle Gruppen und/oder Aminosäureseitenketten enthalten, die pharmazeutischen annehmbaren Salze und die Solvate, z. B. Hydrate enthält, wenn der Kontext dies zulässt. Ebenso soll ein Verweis auf Zwischenprodukte, unabhängig davon, ob diese selbst beansprucht werden, deren Salze und Solvate umfassen, wenn der Kontext dies zulässt. Der Deutlichkeit wegen werden besondere Fälle, wenn der Kontext dies zulässt, manchmal in dem Text angeführt, aber diese Fälle dienen nur der Veranschaulichung und sollen nicht andere Fälle ausschließen, wenn der Kontext dies zulässt.

[0012] Wie zuvor und in der gesamten Beschreibung der Erfindung verwendet, sollen die folgenden Begriffe, falls nicht anders angegeben, die folgenden Bedeutungen haben:
 "Patient" umfasst sowohl Menschen wie auch andere Säugetiere.

[0013] "Saures Bioisoster" bezeichnet eine Gruppe, die chemische und physikalische Ähnlichkeiten hat, die weitgehend ähnliche biologische Eigenschaften mit einer Carboxy-Gruppe erzeugen (siehe Lipinski, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 1986, 21, S. 283, "Bioisosterism in Drug Design"; Yun, Hwahak Sekye, 1993, 33, S. 576-579 "Application Of Bioisosterism To New Drug Design"; Zhao, Huaxue Tongbao, 1995, S. 34-38 "Bioisosteric Replacement And Development Of Lead Compounds in Drug Design"; Graham, Theochem, 1995, 343, S. 105-109 "Theoretical Studies Applied to Drug Design:ab initio Electronic Distributions In Bioisosteres"). Beispiele für geeignete saure Bioisostere umfassen: -C(=O)-NHOH; -C(=O)-CH₂OH; -C(=O)-CH₂SH, -C(=O)-NH-CN, Sulfo, Phosphon, Alkylsulfonylcarbamoyl, Tetrazolyl, Acrylsulfonylcarbamoyl, Heteroaryl sulfonylcarbamoyl, N-Methoxycarbamoyl, 3-Hydroxy-3-cyclobuten-1,2-Dion, 3,5-Dioxo-1,2,4-oxadiazolidinyl oder heterozyklische Phenole, wie 3-Hydroxyisoxazolyl und 3-Hydroxy-1-methylpyrazolyl.

[0014] "Saure funktionelle Gruppe" bezeichnet eine Gruppe, die einen sauren Wasserstoff enthält. Die "entsprechenden geschützten Derivate" sind jene, bei welchen das saure Wasserstoffatom durch eine geeignete Schutzgruppe ersetzt wurde. Für geeignete Schutzgruppen siehe T. W. Greene und P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991. Beispielhafte saure funktionelle Gruppen enthalten Carboxyl (und saure Bioisostere), Hydroxy, Mercapto und Imidazol. Beispielhafte geschützte Derivate

enthalten Ester von Carboxygruppen (d. h., $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$), Etter von Hydroxygruppen (d. h., $-\text{OR}^{13}$), Thioether von Mercaptogruppen (d. h., $-\text{SR}^{13}$) und N-BenzylDerivate von Imidazolen.

[0015] "Acyl" bezeichnet eine H-CO- oder Alkyl-CO-Gruppe, in der die Alkylgruppe wie hierin beschrieben ist.

[0016] "Acylamino" ist eine Acyl-NH-Gruppe, wobei Acyl wie hierin definiert ist.

[0017] "Alkenyl" bezeichnet eine aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe, die eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung enthält, und die geradkettige oder verzweigt sein kann, mit etwa 2 bis etwa 15 Kohlenstoffatomen in der Kette. Bevorzugte Alkenylgruppen haben 2 bis etwa 12 Kohlenstoffatome in der Kette; und insbesondere etwa 2 bis etwa 4 Kohlenstoffatome in der Kette. "Verzweigt", wie hierin und im gesamten Text verwendet, bedeutet, dass eine oder mehrere niedere Alkylgruppen, wie Methyl, Ethyl oder Propyl, an einer linearen Kette angeheftet sind, hier einer linearen Alkenylkette. "Niederes Alkenyl" bedeutet etwa 2 bis etwa 4 Kohlenstoffatome in der Kette, die geradkettige oder verzweigt sein kann. Zu beispielhaften Alkenylgruppen zählen Ethenyl, Propenyl, n-Butenyl, i-Butenyl, 3-Methylbut-2-enyl, n-Pentenyl, Heptenyl, Octenyl, Cyclohexylbutenyl und Decenyl.

[0018] "Alkenylen" bezeichnet ein aliphatisches zweiwertiges Radikal, das von einer geradkettigen oder verzweigten Alkenylgruppe abgeleitet ist, wobei die Alkenylgruppe wie hierin beschrieben ist. Zu beispielhaften Alkenylenradikalen zählen Vinylen und Propylen.

[0019] "Alkoxy" bezeichnet eine Alkyl-O-Gruppe, in der die Alkylgruppe wie hierin beschrieben ist. Zu beispielhaften Alkoxygruppen zählen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, i-Propoxy, n-Butoxy und Heptoxy.

[0020] "Alkoxycarbonyl" bezeichnet eine Alkyl-O-CO-Gruppe, in der die Alkylgruppe wie hierin beschrieben ist. Zu beispielhaften Alkoxycarbonylgruppen zählen Methoxy- und Ethoxycarbonyl.

[0021] "Alkyl" bezeichnet, wenn nicht anders angegeben, eine aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe, die geradkettige oder verzweigt sein kann, mit etwa 1 bis etwa 15 Kohlenstoffatomen in der Kette, die wahlweise durch Alkoxy oder durch ein oder mehr Halogenatome ersetzt sind. Insbesondere Alkylgruppen mit 1 bis etwa 6 Kohlenwasserstoffatomen. "Niederes Alkyl" als eine Gruppe oder Teil einer niederen Alkoxy-, niederen Alkylthio-, niederen Alkylsulfinyl- oder niederen Alkylsulfonylgruppe bezeichnet, wenn nicht anders angegeben, eine aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe, die geradkettige oder verzweigt sein kann, mit etwa 1 bis etwa 4 Kohlenstoffatomen in der Kette. Zu beispielhaften Alkylgruppen zählen Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, n-Pentyl, 3-Pentyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl und Dodecyl.

[0022] "Alkylen" bezeichnet ein aliphatisches zweiwertiges Radikal, das von einer geradkettigen oder verzweigten Alkenylgruppe abgeleitet ist, wobei die Alkenylgruppe wie hierin beschrieben ist. Zu beispielhaften Alkylenradikalen zählen Methylen, Ethylen und Trimethylen.

[0023] "Alkylendioxy" bezeichnet eine -O-Alkyl-O-Gruppe, in der die Alkylgruppe wie oben definiert ist. Zu beispielhaften Alkylendioxygruppen zählen Methylendioxy und Ethylendioxy.

[0024] "Alkylsulfinyl" bezeichnet eine Alkyl-SO-Gruppe, in der die Alkylgruppe wie zuvor beschrieben ist. Bevorzugte Alkylsulfinylgruppen sind jene, in welchen die Alkylgruppe $\text{C}_{1-4}\text{Alkyl}$ ist.

[0025] "Alkylsulfonyl" bezeichnet eine Alkyl-SO₂-Gruppe, in der die Alkylgruppe wie zuvor beschrieben ist. Bevorzugte Alkylsulfonylgruppen sind jene, in welchen die Alkylgruppe $\text{C}_{1-4}\text{Alkyl}$ ist.

[0026] "Alkylsulfonylcarbamoyl" bezeichnet eine Alkyl-SO₂-NH-C(=O)-Gruppe, in der die Alkylgruppe wie zuvor beschrieben ist. Bevorzugte Alkylsulfonylcarbamoylgruppen sind jene, in welchen die Alkylgruppe $\text{C}_{1-4}\text{Alkyl}$ ist.

[0027] "Alkylthio" bezeichnet eine Alkyl-S-Gruppe, in der die Alkylgruppe wie zuvor beschrieben ist. Zu beispielhaften Alkylthiogruppen zählen Methylthio, Ethylthio, Isopropylthio und Heptylthio.

[0028] "Alkinyl" bezeichnet eine aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe, die eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung enthält, und die geradkettige oder verzweigt, mit etwa 2 bis etwa 15 Kohlenstoffatomen in der Kette sein kann. Bevorzugte Alkinylgruppen haben 2 bis etwa 12 Kohlenstoffatome in der Kette; und insbesondere etwa 2 bis etwa 4 Kohlenstoffatome in der Kette. Zu beispielhaften Alkinylgruppen zählen Ethinyl,

Propinyl, n-Butinyl, i-Butinyl, 3-Methylbut-2-inyl und n-Pentinyl.

[0029] "Alkinylen" bezeichnet ein aliphatisches zweiwertiges Radikal, das von einer geradkettigen oder verzweigten Alkinylgruppe abgeleitet ist, in der die Alkinylgruppe wie hierin beschrieben ist. Zu beispielhaften Alkinylenradikalen zählen Ethinylen und Propinyl.

[0030] "Aminosäureseitenketten" bezeichnet den Substituenten, der auf dem Kohlenstoff zwischen den Amino- und Carboxygruppen in α -Aminosäuren vorgefunden wird. Für Beispiele von "entsprechenden geschützten Derivaten" von Aminosäureseitenketten siehe T. W. Greene und P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991.

[0031] "Aroyl" bezeichnet eine Aryl-CO-Gruppe, in der die Arylgruppe wie hierin beschrieben ist. Beispielhafte Aroylgruppen enthalten Benzoyl und 1- und 2-Naphthoyl.

[0032] "Aroylamin" ist eine Aroyl-NH-Gruppe, wobei Aroyl wie zuvor definiert ist.

[0033] "Aryl" als Gruppe oder Teil einer Gruppe bezeichnet:

(i) einen gegebenenfalls substituierten einkernigen oder mehrkernigen aromatischen carbocyclischen Rest mit etwa 6 bis etwa 14 Kohlenstoffatomen, wie Phenyl oder Naphthyl; oder (ii) einen gegebenenfalls substituierten teilweise gesättigten mehrkernigen aromatischen carbocyclischen Rest, in dem eine Aryl- und eine Cycloaryl- oder Cycloalkenylgruppe miteinander unter Bildung einer ringförmigen Struktur anelliert sind, wie ein Tetrahydronaphthyl-, Indenyl- oder Indanylring. Arylgruppen können mit einem oder mehreren Arylgruppensubstituenten substituiert sein, die gleich oder verschieden sein können, wobei "Arylgruppensubstituent" zum Beispiel Acyl, Acylamino, Alkoxy, Alkoxy carbonyl, Alkenylendioxy, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Alkylthio, Aroyl, Aroyl amino, Aryl, Arylalkyloxy, Arylalkyloxycarbonyl, Arylalkylthio, Aryloxy, Aryloxycarbonyl, Arylsulfinyl, Arylsulfonyl, Arylthio, Carboxy, Cyano, Halogen, Heteroaryl, Heteroaryl, Heteroarylalkyloxy, Heteroaroylamino, Heteroaryl, Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, $Y^1Y^2N^-$, $Y^1Y^2NCO^-$, $Y^1Y^2NSO_2^-$, $Y^1Y^2N-C_{2-6}Alkylen-Z^2-$ {wobei Z^2 O, NR⁸ oder S(O) bedeutet}, AlkylC(=O)-Y¹N-, AlkylSO₂-Y¹N-, oder Alkyl, das gegebenenfalls durch Aryl, Heteroaryl, Hydroxy oder Y¹Y²N- substituiert ist, umfasst.

[0034] "Arylalkenyl" bezeichnet eine Aryl-Alkenyl-Gruppe, in der das Aryl und Alkenyl wie zuvor beschrieben sind. Bevorzugte Arylalkenyle enthalten einen niederen Alkenylrest. Zu beispielhaften Arylalkenylgruppen zählen Styryl und Phenylallyl.

[0035] "Arylalkyl" bezeichnet eine Aryl-Alkyl-Gruppe, in der der Aryl- und Alkylrest wie zuvor beschrieben sind. Bevorzugte Arylalkylgruppen enthalten einen C₁₋₄Alkylrest. Zu beispielhaften Arylalkylgruppen zählen Benzyl, 2-Phenethyl und Naphthalenmethyl.

[0036] "Arylalkyloxy" bezeichnet eine Alrylalkyl-O-Gruppe, in der die Arylalkylgruppen wie zuvor beschrieben sind. Zu beispielhaften Arylalkyloxygruppen zählen Benzyloxy und 1- oder 2-Naphthalenmethoxy.

[0037] "Arylalkyloxycarbonyl" bezeichnet eine Alrylalkyl-O-CO-Gruppe, in der die Arylalkylgruppen wie zuvor beschrieben sind. Eine beispielhafte Arylalkyloxycarbonylgruppe ist Benzyloxycarbonyl.

[0038] "Arylalkylthio" bezeichnet eine Arylalkyl-S-Gruppe, in der die Arylalkylgruppe wie zuvor beschrieben ist. Eine beispielhafte Arylalkylthiogruppe ist Benzylothio.

[0039] "Arylalkinyl" bezeichnet eine Aryl-Alkinyl-Gruppe, in der Aryl und Alkinyl wie zuvor beschrieben sind. Zu beispielhaften Arylalkinylgruppen zählen Phenylethinyl und 3-Phenylbut-2-inyl.

[0040] "Aryldiyl" bezeichnet ein aliphatisches zweiwertiges Radikal, das von einer Alkylgruppe abgeleitet ist. Zu beispielhaften Arylengruppen zählen gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Naphthyl und Indanyl. Wenn Ar² Arylen ist, kann dieses insbesondere ein gegebenenfalls substituiertes Phenyl bedeuten. Geeignete Substituenten enthalten einen oder mehrere "Arylgruppensubstituenten", wie oben definiert, insbesondere Halogen, Methyl oder Methoxy.

[0041] "Aryloxy" bezeichnet eine Aryl-O-Gruppe, wobei die Arylgruppe wie zuvor beschrieben ist. Zu beispielhaften Aryloxygruppen zählen gegebenenfalls substituiertes Phenoxy und Naphthoxy.

[0042] "Aryloxycarbonyl" bezeichnet eine Aryl-O-C(=O)-Gruppe, wobei die Arylgruppe wie zuvor beschrieben

ist. Zu beispielhaften Aryloxycarbonylgruppen zählen Phenoxy carbonyl und Naphthoxy carbonyl.

[0043] "Arylsulfinyl" bezeichnet eine Aryl-SO-Gruppe, wobei die Arylgruppe wie zuvor beschrieben ist.

[0044] "Arylsulfonyl" bezeichnet eine Aryl-SO₂-Gruppe, wobei die Arylgruppe wie zuvor beschrieben ist.

[0045] "Arylsulfonylcarbamoyl" bezeichnet eine Aryl-SO₂-NH-C(=O)-Gruppe, wobei die Arylgruppe wie zuvor beschrieben ist.

[0046] "Arylthio" bezeichnet eine Aryl-S-Gruppe, wobei die Arylgruppe wie zuvor beschrieben ist. Zu beispielhaften Arylthiogruppen zählen Phenylthio und Naphthylthio.

[0047] "Azaheteroaryl" bezeichnet einen aromatischen carbocyclischen Rest mit etwa 5 bis etwa 10 Ringgliedern, wobei eines der Ringglieder Stickstoff ist, und die anderen Ringglieder ausgewählt sind aus Kohlenstoff, Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff. Beispiele für Azaheteroarylgruppen enthalten Pyridyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Chinazolinyl, Imidazolyl und Bezimidazolyl.

[0048] "Azaheteroaryldiyl" bezeichnet ein gegebenenfalls substituiertes zweiwertiges Radikal, das von einer Azaheteroarylgruppe abgeleitet ist.

[0049] "Cyclisches Amin" bezeichnet ein 3- bis 8-gliedriges einkerniges Cycoalkylringsystem, wobei eines der Ringkohlenstoffatome durch Stickstoff ersetzt ist und das (i) gegebenenfalls ein zusätzliches Heteroatom enthalten kann, das ausgewählt ist aus O, S oder NY⁶ (wobei Y⁶ Wasserstoff, Alkyl, Arylalkyl und Aryl ist) und (ii) an einen zusätzlichen Aryl- oder Heteroarylring anelliert sein kann, um ein bicyclisches Ringssystem zu bilden. Beispielhafte cyclische Amine enthalten Pyrrolidin, Piperidin, Morphin, Piperazin, Indolin und Pyridolin.

[0050] "Cycloalkenyl" bezeichnet eine nicht-aromatisches mehrkerniges Ringsystem, das mindestens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung enthält und etwa 3 bis etwa 10 Kohlenstoffatome aufweist. Beispielhafte einkernige Cycloalkenylringe enthalten Cyclopentenyl, Cyclohexenyl oder Cycloheptenyl.

[0051] "Cycloalkenylalkyl" bezeichnet eine Cycloalkenyl-Alkyl-Gruppe, in der die Cycloalkenyl- und Alkyl-Reste wie zuvor beschrieben sind. Zu beispielhaften Cycloalkenylalkylgruppen zählen Cyclopentenylmethyl, Cyclohexenylmethyl oder Cycloheptenylmethyl.

[0052] "Cycloalkenylen" bezeichnet ein zweiwertiges Radikal, das von einem ungesättigten einkernigen Kohlenwasserstoff mit etwa 3 bis etwa 10 Kohlenstoffatomen durch Entfernen eines Wasserstoffatoms von jedem von zwei verschiedenen Kohlenstoffatomen des Rings abgeleitet wird. Zu beispielhaften Cycloalkenylenradikalen zählen Cyclopentenylen und Cyclohexenylen.

[0053] "Cycloalkyl" bezeichnet ein gesättigtes einkerniges oder bicyclisches Ringsystem mit etwa 3 bis etwa 10 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiert durch Oxo. Zu beispielhaften einkernigen Cycloalkylringen zählen C₃₋₈Cycloalkylringe, wie Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

[0054] "Cycloalkylalkenyl" bezeichnet eine Cycloalkyl-Alkenyl-Gruppe, in der die Cycloalkyl- und Alkenylreste wie zuvor beschrieben sind. Zu beispielhaften einkernigen Cycloalkenylgruppen zählen Cyclopentylvinyl und Cyclohexylvinyl.

[0055] "Cycloalkylalkyl" bezeichnet eine Cycloalkyl-Alkyl-Gruppe, in der die Cycloalkyl- und Alkylreste wie zuvor beschrieben sind. Zu beispielhaften einkernigen Cycloalkylalkylgruppen zählen Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl und Cycloheptylmethyl.

[0056] "Cycloalkylalkinyl" bezeichnet eine Cycloalkyl-Alkinyl-Gruppe, in der die Cycloalkyl- und Alkinylreste wie zuvor beschrieben sind. Zu beispielhaften einkernigen Cycloalkylalkinylgruppen zählen Cyclopropylethynyl, Cyclopentylethynyl und Cyclohexylethynyl.

[0057] "Cycloalkylen" bezeichnet ein zweiwertiges Radikal, das von einem gesättigten einkernigen Kohlenwasserstoff mit etwa 3 bis etwa 10 Kohlenstoffatomen durch Entfernen eines Wasserstoffatoms von jedem von zwei verschiedenen Kohlenstoffatomen des Rings abgeleitet wird. Zu beispielhaften Cycloalkenylenradikalen zählen Cyclopentylen und Cyclohexylen.

[0058] "Halogen" bezeichnet Fluor, Chlor, Brom oder Jod. Bevorzugt sind Fluor oder Chlor.

[0059] "Heteroaroyl" bezeichnet eine Heteroaryl-C(=O)-Gruppe, in der die Heteroarylgruppe wie hierin beschrieben ist. Zu beispielhaften Gruppen zählt Pyridylcarbonyl.

[0060] "Heteroaroylamino" bezeichnet eine Heteroaryl-NH-Gruppe, in der der Heteroarylrest wie zuvor beschrieben ist.

[0061] "Heteroaryl" als eine Gruppe oder Teil einer Gruppe bezeichnet: (i) einen gegebenenfalls substituierten aromatischen einkernigen oder mehrkernigen organischen Rest mit etwa 5 bis etwa 10 Ringgliedern, in dem ein oder mehrere Ringglieder ein Element (Elemente) ist (sind), es sich nicht um Kohlenstoff handelt, zum Beispiel Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel (Beispiele für solche Gruppen umfassen Benzimidazolyl-, Benzthiazolyl-, Furyl-, Imidazolyl-, Indolyl-, Indolizinyl-, Isoxazolyl-, Isochinolinyl-, Isothiazolyl-, Oxadiazolyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazolyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyrrolyl-, Chinazolinyl-, Chinolinyl-, 1,3,4-Thiodiazolyl-, Thiazolyl-, Thienyl- und Triazolyl-Gruppen, gegebenenfalls substituiert durch einen oder mehrere Arylgruppensubstituenten wie oben definiert); (ii) einen gegebenenfalls substituierten, teilweise gesättigten mehrkernigen heterocarbocyclischen Rest, in dem eine Heteroaryl- und eine Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppe miteinander unter Bildung einer ringförmigen Struktur anelliert sind (Beispiele für solche Gruppen umfassen Pyridanylgruppen). Wahlweise Substituenten enthalten einen oder mehr "Arylgruppensubstituenten" wie oben definiert.

[0062] "Heteroarylalkenyl" bezeichnet eine Heteroaryl-Alkenyl-Gruppe, in der die Heteroaryl- und Alkenylreste wie zuvor beschrieben. Bevorzugte Heteroarylalkenylgruppen enthalten einen niederen Alkenylrest. Beispielhafte Heteroarylalkenylgruppen enthalten Pyridylethenyl und Pyridylallyl.

[0063] "Heteroarylalkyl" bezeichnet eine Heteroaryl-Alkyl-Gruppe, in der die Heteroaryl- und Alkylreste wie zuvor beschrieben sind. Beispielhafte Heteroarylalkylgruppen enthalten einen C₁₋₄Alkylrest. Beispielhafte Heteroarylalkylgruppen enthalten Pyridylmethyl.

[0064] "Heteroarylalkyloxy" bezeichnet eine Heteroarylalkyl-O-Gruppe, in der die Heteroarylalkylgruppe wie zuvor beschrieben ist. Beispielhafte Heteroaryloxygruppen enthalten gegebenenfalls substituiertes Pyridylmethoxy.

[0065] "Heteroarylalkinyl" bezeichnet eine Heteroaryl-Alkinyl-Gruppe, in der die Heteroaryl- und Alkinylreste wie zuvor beschrieben sind. Beispielhafte Heteroarylalkenylgruppen enthalten Pyridylethynyl und 3-Pyridylbut-2-inyl.

[0066] "Heteroaryldiyl" bezeichnet ein zweiwertiges Radikal, das von einem aromatischen einkernigen oder mehrkernigen organischen Rest mit etwa 5 bis etwa 10 Ringgliedern abgeleitet ist, in dem ein oder mehrere der Ringglieder ein Element (Elemente) ist (sind), es sich nicht um Kohlenstoff handelt, zum Beispiel Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, und gegebenenfalls substituiert durch einen oder mehrere "Arylgruppensubstituenten" wie oben definiert. Wenn Ar² eine gegebenenfalls substituierte Heteroaryldiylgruppe ist, kann diese insbesondere eine gegebenenfalls substituierte "Azaheteroaryldiylgruppe" bedeuten.

[0067] "Heteroaryloxy" bezeichnet eine Heteroaryl-O-Gruppe, in der die Heteroarylgruppe wie zuvor beschrieben ist. Beispielhafte Heteroaryloxygruppen enthalten gegebenenfalls substituiertes Pyridyloxy.

[0068] "Heteroarylsulfonylcarbamoyl" bezeichnet eine Heteroaryl-SO₂-NH-C(=O)-Gruppe, in der die Heteroarylgruppe wie zuvor beschrieben ist.

[0069] "Heterocycloalkyl" bezeichnet: (i) eine Cycloalkylgruppe mit etwa 3 bis 7 Ringgliedern, die ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus O, S oder NY⁶ enthält, und die gegebenenfalls durch Oxo substituiert sein kann; (ii) einen gegebenenfalls substituierten, teilweise gesättigten, mehrkernigen heterocarbocyclischen Rest, in dem ein Aryl (oder Heteroarylring) und eine Heterocycloalkylgruppe anelliert sind, um eine ringförmige Struktur zu bilden (Beispiele für solche Gruppen enthalten Chromanyl-, Dihydrobenzofuranyl-, Indolinyl- und Pyridolinylgruppen).

[0070] "Heterocycloalkylalkyl" bezeichnet eine Heterocycloalkyl-Alkyl-Gruppe, in der die Heterocycloalkyl- und Alkylreste wie zuvor beschrieben sind.

[0071] "Heterocycloalkylen" bezeichnet ein zweiwertiges Radikal, das von einem gesättigten einkernigen Koh-

lenwasserstoff mit etwa 5 bis etwa 7 Atomen, der ein oder mehrere Heteroatome enthält, ausgewählt aus O, S oder NY⁶, und gegebenenfalls durch Oxo substituiert ist, abgeleitet wird, indem ein Wasserstoffatom von jedem von zwei verschiedenen Kohlenstoffatomen des Rings entfernt wird, oder wenn NY⁶ NH ist, indem ein Wasserstoffatom von einem Kohlenstoffatom des Rings entfernt wird und ein Wasserstoffatom vom NH, oder wenn der Ring zwei NY⁶ Heteroatome enthält und NY⁶ NH ist, indem ein Wasserstoffatom von beiden Stickstoffatomen entfernt wird. Wenn L¹ eine Heterocycloalkylengruppe ist, kann diese insbesondere ein zweiwertiges Radikal bedeuten, das von Pyrrolidin, insbesondere 3,4-Pyrrolidindiyi, abgeleitet ist.

[0072] "Prodrug" bezeichnet eine Verbindung, die in vivo durch metabolische Mittel (z. B. durch Hydrolyse) in eine Verbindung der Formel (I) konvertierbar ist, einschließlich deren N-Oxide. Zum Beispiel kann ein Ester einer Verbindung der Formel (I), der eine Hydroxygruppe enthält, durch Hydrolyse in vivo in das Stammolekül konvertiert werden. Als Alternative kann ein Ester einer Verbindung der Formel (I), der eine Carboxygruppe enthält, durch Hydrolyse in vivo in das Stammolekül konvertiert werden.

[0073] Geeignete Ester von Verbindungen der Formel (I), die eine Hydroxygruppe enthalten, sind zum Beispiel Acetate, Citrate, Lactate, Tartrate, Malonate, Oxalate, Salicylate, Propionate, Succinate, Fumarate, Malate, Methylen-bis-β-hydroxynaphthoate, Gentisate, Isethionate, di-p-Toluoyltartrate, Methansulfonate, Ethansulfonate, Benzolsulfonate, p-Toluolsulfonate, Cyclohexylsulfamate und Chinate.

[0074] Geeignete Ester von Verbindungen der Formel (I), die eine Carboxygruppe enthalten, sind zum Beispiel jene, die von F. J. Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, 18, Seite 379, beschrieben sind.

[0075] Geeignete Ester von Verbindungen der Formel (I), die sowohl eine Carboxygruppe wie auch eine Hydroxygruppe in dem Rest -L¹-Y enthalten, umfassen Lactone, die durch Wasserverlust zwischen den Carboxy- und Hydroxygruppen gebildet werden. Beispiele für Lactone umfassen Caprolactone und Butyrolactone.

[0076] Eine besonders nützliche Klasse von Estern von Verbindungen der Formel (I), die eine Hydroxygruppe enthalten, kann aus sauren Resten gebildet werden, die aus jenen ausgewählt sind, die von Bundgaard et al., J. Med. Chem., 1989, 32, Seite 2503-2507, beschrieben sind, und enthalten substituierte (Aminomethyl-)benzoate, zum Beispiel Dialkylaminomethylbenzoate, in welchen die zwei Alkylgruppen verbunden und/oder durch ein Sauerstoffatom oder durch ein gegebenenfalls substituiertes Stickstoffatom, z. B. ein alkyliertes Stickstoffatom, unterbrochen sein können, insbesondere (Morpholino-methyl)-benzoate, z. B. 3- oder 4-(Morpholinomethyl)benzoate und (4-Alkylpiperazin-1-yl)benzoate, z. B. 3- oder 4-(4-Alkylpiperazin-1-yl)benzoate.

[0077] Wenn die Verbindung der Erfindung eine Carboxygruppe oder ein ausreichend saures Bioisoster enthält, können Basenadditionssalze gebildet werden und sind einfach eine praktischere Verwendungsform; und in der Praxis beläuft sich die Verwendung der Salzform an sich auf die Verwendung der freien Säureform. Die Basen, die zur Herstellung der Basenadditionssalze verwendet werden können, enthalten vorzugsweise jene, die in Kombination mit der freien Säure pharmazeutisch annehmbare Salze erzeugen, das heißt Salze, deren Kationen für den Patienten in pharmazeutischen Dosen der Salze nicht toxisch sind, so dass die günstigen hemmenden Effekte, die der freien Base eigen sind, durch Nebenwirkungen, die den Kationen zugeschrieben werden, nicht beeinträchtigt werden. Pharmazeutisch annehmbare Salze, einschließlich jener, die von Erdalkalimetallsalzen abgeleitet sind, im Umfang der Erfindung umfassen jene, die von den folgenden Basen abgeleitet sind: Natriumhydrid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Kalziumhydroxid, Aluminiumhydroxid, Lithiumhydroxid, Magnesiumhydroxid, Zinkhydroxid, Ammoniak, Ethylendiamin, N-Methyl-glucamin, Lysin, Arginin, Ornithin, Cholin, N,N'-Dibenzylethylendiamin, Chloroprocain, Diethanolamin, Procain, N-Benzylphenethylamin, Diethylamin, Piperazin, Tris(hydroxymethyl)aminomethan, Tetramethylammoniumhydroxid und dergleichen.

[0078] Einige der Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind basisch, und derartige Verbindungen sind in der Form der freien Base oder in der Form eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes davon nützlich.

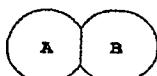
[0079] Säureadditionssalze sind eine praktischere Verwendungsform; und in der Praxis beläuft sich die die Verwendung der Salzform an sich auf die Verwendung der freien Basenform. Die Säuren, die zur Herstellung der Säureadditionssalze verwendet werden können, enthalten vorzugsweise jene, die in Kombination mit der freien Base pharmazeutisch annehmbare Salze erzeugen, das heißt Salze, deren Anionen für den Patienten in pharmazeutischen Dosen der Salze nicht toxisch sind, so dass die günstigen hemmenden Effekte, die der freien Base eigen sind, durch Nebenwirkungen, die den Anionen zugeschrieben werden, nicht beeinträchtigt werden. Obwohl pharmazeutisch annehmbare Salze der basischen Verbindungen bevorzugt sind, sind alle Säureadditionssalze als Quellen der freien Basenform nützlich, selbst wenn das besondere Salz an sich nur

als Zwischenprodukt erwünscht ist, wie zum Beispiel, wenn das Salz nur zur Reinigung und Identifizierung gebildet wird, oder wenn es als Zwischenprodukt in der Herstellung eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes durch Ionenaustauschprozeduren gebildet wird. Pharmazeutisch annehmbare Salze im Umfang der Erfindung umfassen jene, die von Mineralsäuren und organischen Säuren abgeleitet sind und umfassen Hydrohalogenide, z. B. Hydrochloride und Hydrobromide, Sulfate, Phosphate, Nitrate, Sulfamate, Acetate, Citrate, Lactate, Tartrate, Malonate, Oxalate, Salicylate, Propionate, Succinate, Fumarate, Maleate, Methylen-bis-b-hydroxynaphthoate, Gentisate, Isethionate, di-p-Toluoyltartrate, Methansulfonate, Ethansulfonate, Benzolsulfonate, p-Toluolsulfonate, Cyclohexylsulfamate und Chinate.

[0080] Salze von Verbindungen der Erfindung sind nicht nur an sich als aktive Verbindungen nützlich, sondern auch für den Zweck der Reinigung der Verbindungen, zum Beispiel durch Nutzung der Löslichkeitsunterschiede zwischen den Salzen und den Stammverbindungen, Nebenprodukten und/oder Ausgangsmaterialien durch Techniken, die dem Fachmann bekannt sind.

[0081] Unter Bezugnahme auf die oben stehende Formel (I), sind die Folgenden besondere und bevorzugte Gruppierungen:

R^1 kann insbesondere eine Gruppe $R^3\text{-NH-}Ar^1\text{-}L^2$ bedeuten, in der: L^2 eine geradkettige oder verzweigte C_{1-6} Alkylenkette bedeutet, insbesondere eine geradkettige C_{1-4} Alkylenkette, wie Methylen oder Ethylen, vorzugsweise Methylen; Ar^1 ein 8- bis 10-gliedriges zweikerniges System



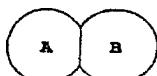
bedeutet, in dem (i) der Ring



einen 5- oder 6-gliedrigen gegebenenfalls substituierten Heterocyclus bedeutet, vorzugsweise einen 5-gliedrigen Heteroarlyring; (ii) der Ring



einen 5- oder 6-gliedrigen gegebenenfalls substituierten Heterocyclus oder einen gegebenenfalls substituierten Benzolring bedeutet, vorzugsweise einen Benzolring, (iii) jeder Ring gegebenenfalls durch einen oder mehr "Arylgruppensubstituenten", wie oben definiert, substituiert ist, (iv) die beiden Ringe miteinander über eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung verbunden sind und



vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes Benzoxazolyl oder gegebenenfalls substituiertes Benzimidazolyl ist, jeder [insbesondere Ring



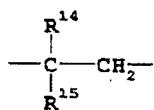
gegebenenfalls durch einen oder mehr "Arylgruppensubstituenten", wie oben definiert, substituiert ist [Beispiele für besondere Arylgruppensubstituenten enthalten C_{1-4} Alkyl (z. B. Methyl), C_{1-4} Alkoxy (z. B. Methoxy), Amino, Halogen Hydroxy, C_{1-4} Alkylthio, C_{1-4} Alkylsulfinyl, C_{1-4} Alkylsulfonyl, Nitro oder Trifluormethyl]; und R^3 ein gegebenenfalls substituiertes Aryl bedeutet, wie 2-substituiertes Phenyl [Beispiele für besondere Arylgruppensubstituenten enthalten C_{1-4} Alkyl (z. B. Methyl), C_{1-4} Alkoxy (z. B. Methoxy), Halogen (z. B. Fluoro oder Chloro) und Y^1Y^2N - (z. B. Dimethylamin)], und vorzugsweise 2-Methylphenyl ist.

[0082] R^1 kann auch insbesondere eine Gruppe $R^3\text{-NH-C(=O)-NH-}Ar^2\text{-}L^2$ bedeuten, in der L^2 eine geradkettige oder verzweigte C_{1-6} Alkylenkette bedeutet, insbesondere eine geradkettige C_{1-4} Alkylenkette, wie Methylen oder Ethylen, vorzugsweise Methylen; Ar^2 ein gegebenenfalls substituiertes Phenyl, wie ein gegebenenfalls substituiertes m- oder p-Phenyl, vorzugsweise ein gegebenenfalls substituiertes p-Phenyl, insbesondere ein 3-substituiertes p-Phenyl bedeutet, in dem der Substituent in ortho-Stellung bezüglich der

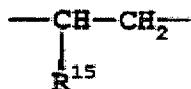
R^3 -NH-C(=O)-NH-Gruppe ist (bevorzugte wahlweise Substituenten enthalten Halogen, C_{1-4} Alkyl, C_{1-4} Alkoxy, C_{1-4} Alkylthio, C_{1-4} Alkylsulfinyl und C_{1-4} Alkylsulfonyl, insbesondere Chloro, Methyl, Ethyl, Methoxy, Methylthio, Methylsulfinyl und Methylsulfonyl), oder Ar^2 ein gegebenenfalls substituiertes Heteroarylidiyl, wie gegebenenfalls substituiertes Azaheteroarylidiyl ist (z. B. gegebenenfalls substituiertes Pyridindiyyl, vorzugsweise ein p-Pyridindiyyl), wobei die wahlweisen Substituenten C_{1-4} Alkyl und C_{1-4} Alkoxy, insbesondere Methyl und Methoxy, insbesondere ein Pyridin-2,5-diyyl enthalten, in dem die R^3 -NH-C(=O)-NH-Gruppe dem Pyridyl-Stickstoffatom benachbart ist und das in 4- oder 6-Stellung durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituiert ist; und R^3 eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe (wie ein gegebenenfalls substituiertes Phenyl) oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl (wie ein gegebenenfalls substituiertes Pyridyl) bedeutet und vorzugsweise 2- oder 3-Methyl-(oder Methoxy-)phenyl, vorzugsweise 2-Methylphenyl oder 3-Methyl-2-pyridyl ist.

[0083] R^2 kann insbesondere Wasserstoff darstellen.

[0084] L^1 kann insbesondere eine gegebenenfalls substituierte Alkylenbindung, insbesondere ein gegebenenfalls substituiertes Ethylen oder Propylen darstellen, vorzugsweise ein gegebenenfalls substituierte Ethylen. Bevorzugte wahlweise Substituenten enthalten C_{1-4} Alkyl, Aryl, Heteroaryl, $-N(R^6)-C(=O)-R^4$, $N(R^6)-C(=O)-OR^4$, $-N(R^6)-SO_2-R^4$, $-NY^3Y^4$ und $-[C(=O)-N(R^7)-C(R^8)(R^9)]_p-C(=O)-NY^3Y^4$ oder Alkyl, das durch eine saure funktionelle Gruppe, $-C(=O)-NY^3Y^4$ oder $-NY^3Y^4$ substituiert ist. In einer bevorzugten Ausführungsform ist L^1 eine Gruppe



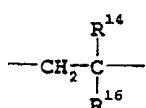
[in der R^{14} Wasserstoff oder C_{1-4} Alkyl (z. B. Methyl) bedeutet und R^{15} Wasserstoff oder C_{1-4} Alkyl bedeutet, oder in der R^{14} Wasserstoff bedeutet und R^{15} Aryl, Heteroaryl, $-N(R^6)-C(=O)-R^4$, $-N(R^6)-C(=O)-OR^4$, $-N(R^6)-SO_2-R^4$, $-NY^3Y^4$ oder $-[C(=O)-N(R^7)-C(R^8)(R^9)]_p-C(=O)-NY^3Y^4$ oder Alkyl, das durch eine saure funktionelle Gruppe, $-C(=O)-NY^3Y^4$ oder $-NY^3Y^4$ substituiert ist, bedeutet] und ist insbesondere eine Gruppe



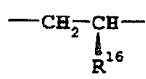
, insbesondere



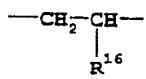
[in der R^{15} Wasserstoff, C_{1-4} Alkyl, Aryl, Heteroaryl, $-N(R^6)-C(=O)-R^4$, $N(R^6)-C(=O)-OR^4$, $-N(R^6)-SO_2-R^4$ oder $-NY^3Y^4$ oder Alkyl substituiert durch Carboxy, -OH, $-OR^{13}$ oder $-C(=O)-NY^3Y^4$ bedeutet]. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform ist L^1 eine Gruppe



[in der R^{14} Wasserstoff oder C_{1-4} Alkyl (z. B. Methyl) bedeutet und R^{16} C_{1-4} Alkyl bedeutet, oder in der R^{14} Wasserstoff bedeutet und R^{16} Aryl, Heteroaryl, $-N(R^6)-C(=O)-R^4$, $-N(R^6)-C(=O)-OR^4$, $-N(R^6)-SO_2-R^4$, $-NY^3Y^4$ oder $-[C(=O)-N(R^7)-C(R^8)(R^9)]_p-C(=O)-NY^3Y^4$ oder Alkyl, das durch eine saure funktionelle Gruppe, $-C(=O)-NY^3Y^4$ oder $-NY^3Y^4$ substituiert ist, bedeutet] und ist insbesondere eine Gruppe



, insbesondere

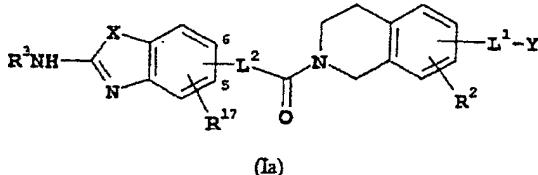


, [in der R^{16} $-N(R^6)-C(=O)-R^4$ oder $-N(R^6)-SO_2-R^4$ bedeutet].

[0085] Y kann insbesondere Carboxy darstellen.

[0086] Es ist offensichtlich, dass diese Erfindung alle angemessenen Kombinationen der hierin genannten besonderen und bevorzugten Gruppierungen umfasst.

[0087] Eine besondere Gruppe von Verbindungen der Erfindung sind Verbindungen der Formel (Ia):



in der R², R³, L¹, L² und Y wie oben definiert sind, X O oder NR¹⁸ bedeutet (wobei R¹⁸ Wasserstoff oder C₁₋₄Alkyl bedeutet), und R¹⁷ Wasserstoff oder einen Arylgruppensubstituenten bedeutet, und die entsprechenden N-Oxide und Ester-Prodrugs davon, sowie die pharmazeutisch annehmbaren Salze und Solvate (z. B. Hydrate) von solchen Verbindungen, und die N-Oxide und Ester-Prodrugs davon.

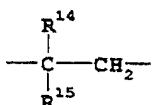
[0088] Verbindungen der Formel (Ia), in welchen R³ gegebenenfalls substituiertes Aryl, insbesondere 2-substituiertes Phenyl, bedeutet, sind bevorzugt. Zu bevorzugten wahlweisen Substituenten zählen C₁₋₄Alkyl (z. B. Methyl), C₁₋₄Alkoxy (z. B. Methoxy), Halogen (z. B. Fluoro oder Chloro), und Y¹Y²N- (z. B. Diethylamin). R³ stellt insbesondere ortho-Tolyl dar.

[0089] Verbindungen der Formel (Ia), in welchen R¹⁷ Wasserstoff, Halogen (z. B. Chloro), C₁₋₄Alkyl (z. B. Methyl oder Ethyl) oder C₁₋₄Alkoxy (z. B. Methoxy) bedeutet, sind bevorzugt.

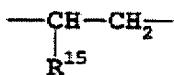
[0090] Verbindungen der Formel (Ia), in welchen L² eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₆Alkylenkette bedeutet, insbesondere eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₄Alkylenkette, insbesondere Methylen, sind bevorzugt.

[0091] Verbindungen der Formel (Ia), in welchen R² Wasserstoff bedeutet, sind bevorzugt.

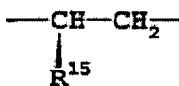
[0092] Verbindungen der Formel (Ia), in welchen L¹ eine gegebenenfalls substituierte Ethylenbindung, insbesondere Ethylen, das gegebenenfalls durch C₁₋₄Alkyl, Aryl, Heteroaryl, -N(R⁷)-C(=O)-R⁸, N(R⁷)-C(=O)-OR⁸, -N(R⁷)-SO₂-R⁸, -NY¹Y² oder -[C(=O)-N(R⁹)-C(R⁵)(R¹⁰)]_p-C(=O)-NY¹-Y² substituiert ist, oder Alkyl, das durch eine saure funktionelle Gruppe, -C(=O)-NY¹Y² oder -NY¹Y² substituiert ist, bedeutet, sind bevorzugt. In einer bevorzugten Ausführungsform ist L¹ eine Gruppe



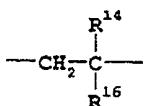
[in der R¹⁴ Wasserstoff oder C₁₋₄Alkyl (z. B. Methyl) bedeutet und R¹⁵ Wasserstoff oder C₁₋₄Alkyl bedeutet, oder in der R¹⁴ Wasserstoff bedeutet und R¹⁵ Aryl, Heteroaryl, -N(R⁷)-C(=O)-R⁸, -N(R⁷)-C(=O)-OR⁸, -N(R⁷)-SO₂-R⁸, -NY¹Y² oder -[C(=O)-N(R⁹)-C(R⁵)(R¹⁰)]_p-C(=O)-NY¹-Y² oder Alkyl, das durch eine saure funktionelle Gruppe, -C(=O)-NY¹Y² oder -NY¹Y² substituiert ist, bedeutet], und ist insbesondere eine Gruppe



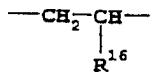
, insbesondere



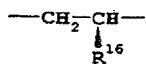
[in der R¹⁵ Wasserstoff, C₁₋₄Alkyl, Aryl, Heteroaryl, -N(R⁷)-C(=O)-R⁸, -N(R⁷)-C(=O)-OR⁸, -N(R⁷)-SO₂-R⁸ oder -NY¹Y² oder Alkyl substituiert durch Carboxy, -OH, -OR¹³ oder -C(=O)-NY¹Y² bedeutet]. In einer anderen Ausführungsform ist L¹ eine Gruppe



[in der R^{14} Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl (z. B. Methyl) bedeutet und R^{16} C_{1-4} -Alkyl bedeutet, oder in der R^{14} Wasserstoff bedeutet und R^{16} Aryl, Heteroaryl, $-N(R^7)-C(=O)-R^8$, $-N(R^7)-C(=O)-OR^8$, $-N(R^7)-SO_2-R^8$, $-NY^1Y^2$ oder $-[C(=O)-N(R^9)-C(R^5)(R^{10})]_p-C(=O)-NY^1Y^2$ oder Alkyl, das durch eine saure funktionelle Gruppe, $-C(=O)-NY^1Y^2$ oder $-NY^1Y^2$ substituiert ist, bedeutet], und ist insbesondere eine Gruppe



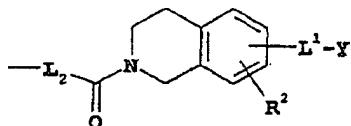
, insbesondere



[in der R^{16} -N(R^6)-C(=O)- R^4 oder -N(R^6)-SO₂- R^4 bedeutet].

[0093] Verbindungen der Formel (Ia), in welchen Y Carboxy bedeutet, sind bevorzugt.

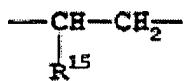
[0094] Die Gruppe



kann vorzugsweise in 6-Stellung des Rings oder in 5- oder 6-Stellung des Rings gebunden sein, wenn X NR¹⁸ bedeutet und R¹⁸ C₁₋₄Alkyl bedeutet.

[0095] Die Gruppe $-L^1-Y$ kann vorzugsweise in 6- oder 7-Stellung des Tetrahydroisochinolinrings gebunden sein.

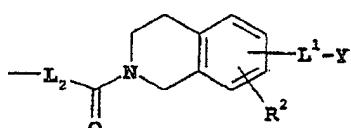
[0096] Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Erfindung sind Verbindungen der Formel (Ia), in welchen: R^2 Wasserstoff ist, R^3 gegebenenfalls substituiertes Aryl ist (insbesondere Ortho-Tolyl); R^{17} Wasserstoff, Chlor, Methyl, Ethyl oder Methoxy ist; L^1 eine Gruppe



, insbesondere eine Gruppe

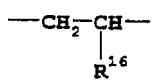


ist, in der R¹⁵ Wasserstoff, C₁₋₄Alkyl, Aryl, Heteroaryl, -N(R⁷)-C(=O)-R⁸, -N(R⁷)-C(=O)-OR⁸, -N(R⁷)-SO₂-R⁸ oder -NY¹Y² oder Alkyl substituiert durch Carboxy, -OH, -Z¹R¹³, -C(=O)-NY¹Y² oder -NY¹Y² bedeutet; ¹² eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₄Alkylenkette, insbesondere Methylen ist; X O ist; Y Carboxy ist; die Gruppe

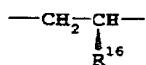


in 6-Stellung des Rings gebunden ist, und die Gruppe $-L^1-Y$ in 6- oder 7-Stellung des Tetrahydroisochinolinrings gebunden ist; und die entsprechenden N-Oxide und ihre Prodrugs, und pharmazeutisch annehmbare Salze und Solvate (z. B. Hydrate) solcher Verbindungen und deren N-Oxide und Prodrugs.

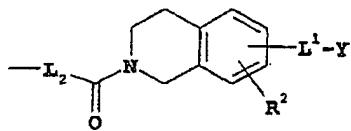
[0097] Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Erfindung sind Verbindungen der Formel (Ia), in welchen: R² Wasserstoff ist, R³ gegebenenfalls substituiertes Aryl ist (insbesondere ortho-Tolyl); R¹⁷ Wasserstoff, Chlor, Methyl, Ethyl oder Methoxy bedeutet; L¹ eine Gruppe



, insbesondere eine Gruppe

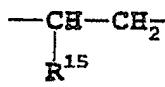


ist [in der R^{16} - $N(R^7)$ - $C(=O)$ - R^8 oder - $N(R^7)$ - SO_2 - R^8 ist]; L^2 eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4} Alkylenkette, insbesondere Methylen, ist; X O ist; Y Carboxy ist; die Gruppe

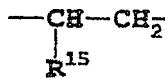


in 6-Stellung des Rings gebunden ist; und die Gruppe - L^1 -Y in 6- oder 7-Stellung des Tetrahydroisoquinolinrings gebunden ist; und die entsprechenden N-Oxide und ihre Prodrugs, und pharmazeutisch annehmbare Salze und Solvate (z. B. Hydrate) solcher Verbindungen und deren N-Oxide und Prodrugs.

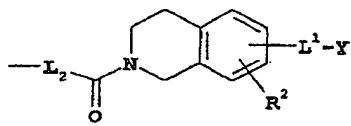
[0098] Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Erfindung sind Verbindungen der Formel (Ia), in welchen: R^2 Wasserstoff ist, R^3 gegebenenfalls substituiertes Aryl ist (insbesondere ortho-Tolyl); R^{17} Wasserstoff, Chlor, Methyl, Ethyl oder Methoxy; L^1 eine Gruppe



, insbesondere eine Gruppe

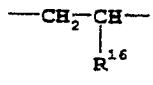


ist, in der R^{15} Wasserstoff, C_{1-4} Alkyl, Aryl, Heteroaryl, - $N(R^7)$ - $C(=O)$ - R^8 , - $N(R^7)$ - $C(=O)$ - OR^8 , - $N(R^7)$ - SO_2 - R^8 oder - NY^1Y^2 oder Alkyl substituiert durch Carboxy, -OH, - OR^{13} , - $C(=O)$ - NY^1Y^2 oder - NY^1Y^2 bedeutet; L^4 eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4} Alkylenkette, insbesondere Methylen ist; X NR^{18} (insbesondere NH) ist; Y Carboxy ist; die Gruppe

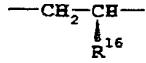


in 5- oder 6-Stellung des Ringe gebunden ist; und die Gruppe - L^1 -Y in 6- oder 7-Stellung des Tetrahydroisoquinolinrings gebunden ist; und die entsprechenden N-Oxide und ihre Prodrugs, und pharmazeutisch annehmbare Salze und Solvate (z. B. Hydrate) solcher Verbindungen und deren N-Oxide und Prodrugs.

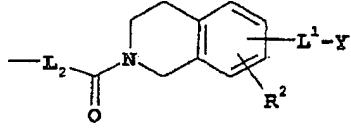
[0099] Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Erfindung sind Verbindungen der Formel (Ia), in welchen: R^2 Wasserstoff ist, R^3 gegebenenfalls substituiertes Aryl ist (insbesondere ortho-Tolyl); R^{17} Wasserstoff, Chloro, Methyl, Ethyl oder Methoxy; L^1 eine Gruppe



, insbesondere eine Gruppe



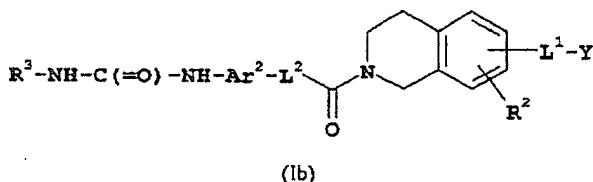
ist [in der R^{16} - $N(R^7)$ - $C(=O)$ - R^8 oder - $N(R^7)$ - SO_2 - R^8 bedeutet]; L^2 eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4} Alkylenkette (insbesondere Methylen) ist; X NR^{18} (insbesondere NH) ist; Y Carboxy ist; die Gruppe



in 5- oder 6-Stellung des Rings gebunden ist, und die Gruppe - L^1 -Y in 6- oder 7-Stellung des Tetrahydroisoquinolinrings gebunden ist; und die entsprechenden N-Oxide und ihre Prodrugs, und pharmazeutisch annehmba-

re Salze und Solvate (z. B. Hydrate) solcher Verbindungen und deren N-Oxide und Prodrugs.

[0100] Eine weitere besondere Gruppe von Verbindungen der Erfindung sind Verbindungen der Formel (Ib):



wobei R², R³, Ar², L¹, L² und Y wie zuvor definiert sind, und die entsprechenden N-Oxide und Ester-Prodrugs davon, sowie pharmazeutisch annehmbare Salze und Solvate von solchen Verbindungen, und die N-Oxide und Ester-Prodrugs davon.

[0101] Verbindungen der Formel (Ib), in welchen R³ eine gegebenenfalls substituierte Aryl-Gruppe, insbesondere eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe, wie ein 2-substituiertes Phenyl, insbesondere 2-Methylphenyl bedeutet, sind bevorzugt.

[0102] Verbindungen der Formel (Ib), in welchen R³ eine gegebenenfalls substituierte Heteroarylgruppe, insbesondere ein gegebenenfalls substituiertes Pyridyl, wie ein gegebenenfalls substituiertes 2-Pyridyl, insbesondere 3-Methyl-2-pyridyl, bedeutet, sind ebenso bevorzugt.

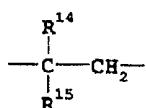
[0103] Verbindungen der Formel (Ib), in welchen Ar² ein gegebenenfalls substituiertes Phenylen, insbesondere in gegebenenfalls substituiertes m- oder p-Phenylen, insbesondere ein gegebenenfalls substituiertes p-Phenylen, bedeutet, sind bevorzugt. Verbindungen der Formel (Ib), in welchen Ar² 3-substituiertes p-Phenylen bedeutet, in welchen der Substituent in ortho-Stellung bezüglich der R³-NH-C(=O)-NH-Gruppe ist, sind besonders bevorzugt. Bevorzugte wahlweise Substituenten enthalten Halogen, C₁₋₄Alkyl, C₁₋₄Alkoxy, C₁₋₄Alkylthio, C₁₋₄Alkylsulfinyl und C₁₋₄Alkylsulfonyl, insbesondere Chloro, Methyl, Ethyl, Methoxy, Methylthio, Methylsulfinyl und Methylsulfonyl.

[0104] Verbindungen der Formel (Ib), in welchen Ar² ein gegebenenfalls substituiertes Heteroaryldiyl bedeutet, wie ein gegebenenfalls substituiertes Pyridindiyyl, insbesondere ein p-Pyridindiyyl, insbesondere ein Pyridin-2,5-diyl, in welchen die R³-NH-C(=O)-NH-Gruppe dem Pyridylstickstoffatom benachbart ist, und die in der 4- oder 6-Position substituiert sind, sind auch bevorzugt. Bevorzugte wahlweise Substituenten enthalten C₁₋₄Alkyl und C₁₋₄Alkoxy, insbesondere Methyl und Methoxy.

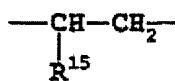
[0105] Verbindungen der Formel (Ib), in welchen L² eine geradkettige oder verzweige C₁₋₆Alkylenkette bedeutet, insbesondere eine geradkettige C₁₋₄Alkylenkette, wie Methylen oder Ethylen, insbesondere Methylen, sind bevorzugt.

[0106] Verbindungen der Formel (Ib), in welchen R² Wasserstoff bedeutet, sind bevorzugt.

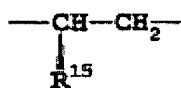
[0107] Verbindungen der Formel (Ib), in welchen L¹ eine gegebenenfalls substituierte Ethylenbindung bedeutet, insbesondere Ethylen, das gegebenenfalls durch C₁₋₄Alkyl, Aryl, Heteroaryl, -N(R⁷)-C(=O)-R⁸, -N(R⁷)-C(=O)-OR⁸, -N(R⁷)-SO₂-R⁸, -NY¹Y² oder -[C(=O)-N(R⁹)-C(R⁵)(R¹⁰)]_p-C(=O)-NY¹Y² substituiert ist, oder Alkyl, das durch eine saure funktionelle Gruppe, -C(=O)-NY¹Y² oder -NY¹Y² substituiert ist, sind bevorzugt. In einer bevorzugten Ausführungsform ist L¹ eine



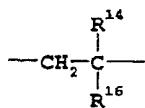
Gruppe [in der R¹⁴ Wasserstoff oder C₁₋₄Alkyl (z. B. Methyl) bedeutet und R¹⁵ Wasserstoff oder C₁₋₄Alkyl bedeutet, oder in der R¹⁴ Wasserstoff bedeutet und R¹⁵ Aryl, Heteroaryl, -N(R⁷)-C(=O)-R⁸, -N(R⁷)-C(=O)-OR⁸, -N(R⁷)-SO₂-R⁸, -NY¹Y² oder -[C(=O)-N(R⁹)-C(R⁵)(R¹⁰)]_p-C(=O)-NY¹Y² oder Alkyl, das durch eine saure funktionelle Gruppe, -C(=O)-NY¹Y² oder -NY¹Y² substituiert ist, bedeutet], und ist insbesondere eine



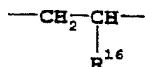
Gruppe, insbesondere



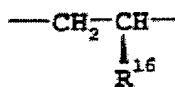
[in der R¹⁵ Wasserstoff, C₁₋₄Alkyl, Aryl, Heteroaryl, -N(R⁷)-C(=O)-R⁸, N(R⁷)-C(=O)-OR⁸, -N(R⁷)-SO₂-R⁸ oder -NY¹Y² oder Alkyl substituiert durch Carboxy, -OH, -OR¹³ oder -C(=O)-NY¹Y² bedeutet]. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform ist L¹ eine Gruppe



[in der R¹⁴ Wasserstoff oder C₁₋₄Alkyl (z. B. Methyl) bedeutet und R¹⁶ C₁₋₄Alkyl bedeutet, oder in der R¹⁴ Wasserstoff bedeutet und R¹⁶ Aryl, Heteroaryl, -N(R⁷)-C(=O)-R⁸, -N(R⁷)-C(=O)-OR⁸, -N(R⁷)-SO₂-R⁸, -NY¹Y² oder -[C(=O)-N(R⁹)-C(R⁵)(R¹⁰)]_p-C(=O)-NY¹Y² oder Alkyl, das durch eine saure funktionelle Gruppe, -C(=O)-NY¹Y² oder -NY¹Y² substituiert ist, bedeutet], und ist insbesondere eine



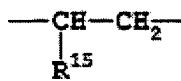
Gruppe, insbesondere



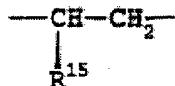
[wo R¹⁶ -N(R⁷)-C(=O)-R⁸ oder -N(R⁷)-SO₂-R⁸ bedeutet].

[0108] Verbindungen der Formel (Ib), in welchen Y Carboxy bedeutet, sind bevorzugt.

[0109] Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Erfindung sind Verbindungen der Formel (Ib), in welchen: R² Wasserstoff ist; R³ ein 2-substituiertes Phenyl ist [insbesondere 2-Methyl(oder Methoxy)phenyl]; Ar² gegebenenfalls substituiertes m- oder p-Phenylen ist (insbesondere 3-Chlor-p-phenylen, 3-Methyl-p-phenylen, 3-Ethyl-p-phenylen, 3-Methoxy-p-phenylen, 3-Methylthio-p-phenylen, 3-Methylsufinyl-p-phenylen und 3-Methylsulfonyl-p-phenylen) oder gegebenenfalls substituiertes p-Pyridindiyyl [insbesondere 4(oder 6)-Methyl(oder Methoxy)-p-pyridin-2,5-diyyl; L¹ eine Gruppe

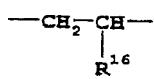


ist, insbesondere eine Gruppe

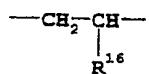


, in der R¹⁵ Wasserstoff, C₁₋₄Alkyl, Aryl, Heteroaryl, -N(R⁷)-C(=O)-R⁸, -N(R⁷)-C(=O)-OR⁸, -N(R⁷)-SO₂-R⁸ oder -NY¹Y² oder Alkyl substituiert durch Carboxy, -OH, -OR¹³ oder -C(=O)-NY¹Y² bedeutet; L² eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₆Alkylenkette bedeutet, insbesondere Methylen; Y Carboxy bedeutet; und die entsprechenden N-Oxide und Prodrugs davon; und pharmazeutisch annehmbare Salze und Solvate (z. B. Hydrate) solcher Verbindungen und deren N-Oxide und Prodrugs.

[0110] Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Erfindung sind Verbindungen der Formel (Ib), in welchen: R² Wasserstoff ist; R³ ein 2-substituiertes Phenyl ist [insbesondere 2-Methyl(oder Methoxy)phenyl]; Ar² gegebenenfalls substituiertes m- oder p-Phenylen ist (insbesondere 3-Chlor-p-phenylen, 3-Methyl-p-phenylen, 3-Methoxy-p-phenylen, 3-Methylthio-p-phenylen, 3-Methylsufinyl-p-phenylen und 3-Methylsulfonyl-p-phenylen) oder gegebenenfalls substituiertes p-Pyridindiyyl [insbesondere 4(oder 6)-Methyl (oder Methoxy)-p-pyridin-2,5-diyyl; L¹ eine Gruppe



ist, insbesondere eine Gruppe



[in der R^{16} - $N(R^7)$ - $C(=O)$ - R^8 oder - $N(R^7)$ - SO_2 - R^8 bedeutet]; L^2 eine geradkettige oder verzweigte C_{1-6} -Alkylenkette bedeutet, insbesondere Methylen; und Y Carboxy bedeutet; und die entsprechenden N-Oxide und Prodrugs davon; und pharmazeutisch annehmbare Salze und Solvate (z. B. Hydrate) solcher Verbindungen und deren N-Oxide und Prodrugs.

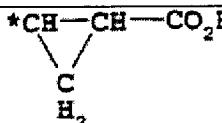
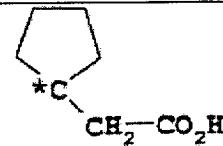
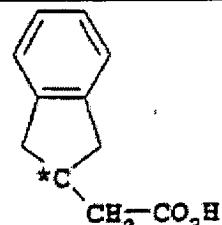
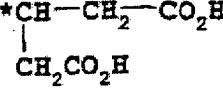
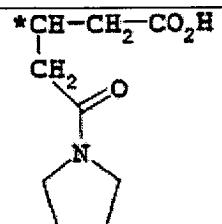
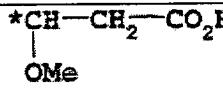
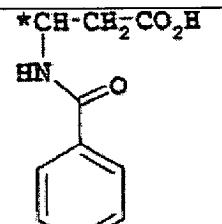
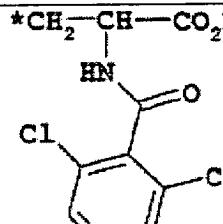
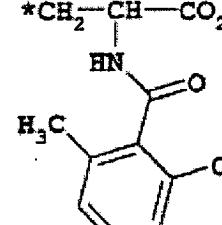
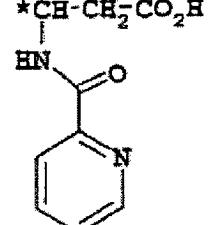
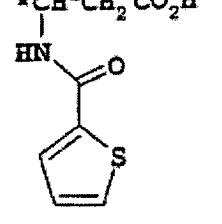
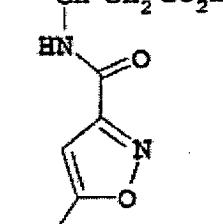
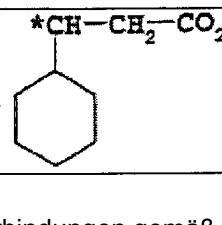
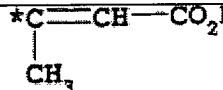
[0111] Besondere Verbindungen der Erfindung werden aus den Verbindungen ausgewählt, die durch Verbinden des Acylkohlenstoffatoms (C^*) eines der Fragmente (A1 bis A18), die in Tabelle 1 dargestellt sind, mit dem Stickstoffatom (N^*) eines der Tetrahydrochinolinfragmente (B1 bis B3), die in Tabelle 2 dargestellt sind, und durch Verbinden des Kohlenstoffatoms (C^*) des Phenylrings in einem der Tetrahydrochinolinfragmente (B1 bis B3), die in Tabelle 2 dargestellt sind, mit dem Kohlenstoffatom (C^*) eines der sauren Fragmente (C1 bis C28), die in Tabelle 3 dargestellt sind, gebildet werden.

Tabelle 1

Tabelle 2

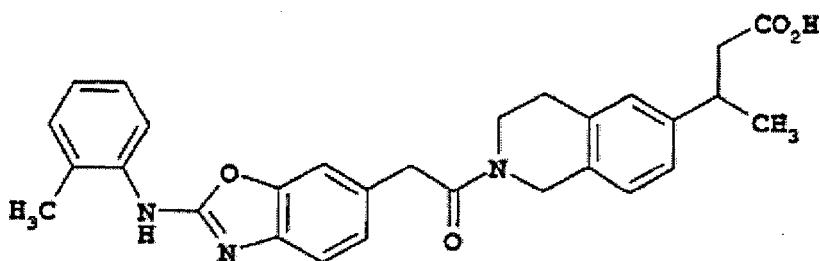
Tabelle 3

| | | | |
|-----|--|-----|---|
| C1 | $\begin{array}{c} * \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CO}_2 \text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | C2 | $\begin{array}{c} * \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CO}_2 \text{H} \\ \\ \text{CH}_2 \text{CH}_3 \end{array}$ |
| C3 | $\begin{array}{c} * \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CO}_2 \text{H} \\ \\ \text{CH} (\text{CH}_3)_2 \end{array}$ | C4 | $\begin{array}{c} * \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CO}_2 \text{H} \\ \\ \text{CH}_2 \text{CH} (\text{CH}_3)_2 \end{array}$ |
| C5 | $\begin{array}{c} * \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CO}_2 \text{H} \\ \\ \text{C} (\text{CH}_3)_3 \end{array}$ | C6 | $\begin{array}{c} * \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CO}_2 \text{H} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ |
| C7 | $\begin{array}{c} * \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CO}_2 \text{H} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \text{F} \end{array}$ | C8 | $\begin{array}{c} * \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CO}_2 \text{H} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \text{N} \end{array}$ |
| C9 | $\begin{array}{c} * \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CO}_2 \text{H} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \text{N} \end{array}$ | C10 | $\begin{array}{c} * \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CO}_2 \text{H} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \text{N} \end{array}$ |
| C11 | $\begin{array}{c} * \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CO}_2 \text{H} \\ \\ \text{C}_4\text{H}_3 \text{O} \end{array}$ | C12 | $\begin{array}{c} * \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CO}_2 \text{H} \\ \\ \text{C}_5\text{H}_4 \text{O} \end{array}$ |
| C13 | $\begin{array}{c} * \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CO}_2 \text{H} \\ \\ \text{C}_4\text{H}_3 \text{S} \end{array}$ | C14 | $\begin{array}{c} * \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CO}_2 \text{H} \\ \\ \text{C}_4\text{H}_3 \text{S} \end{array}$ |
| C15 | $\begin{array}{c} * \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CO}_2 \text{H} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_11 \text{N} \end{array}$ | C16 | $\begin{array}{c} * \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CO}_2 \text{H} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_10 \text{O} \end{array}$ |

| | | | |
|-----|---|-----|--|
| C17 |  | C18 |  |
| C19 |  | C20 |  |
| C21 |  | C22 |  |
| C23 |  | C24 |  |
| C25 |  | C26 |  |
| C27 |  | C28 |  |
| C29 |  | C30 |  |

[0112] Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung können aus jeder Kombination der oben stehenden "A"-, "B"- und "C"-Fragmente bestehen.

[0113] Somit ist zum Beispiel eine Verbindung, die als A1-B1-C1 bezeichnet ist, das Produkt der Kombination aus Gruppe A1 in Tabelle 1 und B1 in Tabelle 2 und C1 in Tabelle 3, nämlich



[0114] Besondere Verbindungen der Erfindung, wie in der Folge als Beispiel angeführt, werden aus den folgenden gewählt:

3-{{(4-Methyl-2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}butansäure, Beispiel 1(a) [A3-B1-C1];

3-{{(2-o-Tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}butansäure, Beispiel 1(b) [A1-B2-C1];

3-Phenyl-3-{{(2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}propansäure, Beispiel 1(c) [A1-B1-C6];

3-Cyclohexyl-3-{{(2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}propansäure, Beispiel 1(d) [A1-B1-C29];

3-(Pyrid-4-yl)-3-{{(2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}propansäure, Beispiel 1(e) [A1-B2-C10];

3-{{(2-o-Tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl}but-2-ensäure, Beispiel 1(f) [A1-B3-C30];

3-{{(2-o-Tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl}butansäure, Beispiel 1(g) [A1-B3-C1];

3-(2-{2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolylureido)phenyl]acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl}buttersäure, Beispiel 1(i) [A18-B3-C1];

2-(2,6-Dichlorbenzoylamoно)-3-[2-(2,6-dichlorbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]propionsäure, Beispiel 1(j) [A20-B2-C24];

3-Phenyl-3-{{(2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}propansäure, Beispiel 1(k) [A1-B2-C6];

3-{{(2-o-Tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}butansäure, Beispiel 1(l) [A1-B1-C1];

3-(Pyrid-4-yl)-3-{{(2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}propansäure, Enantiomer A, Beispiel 1(m) [A1-B2-C10];

3-(Pyrid-4-yl)-3-{{(2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}propansäure, Enantiomer B, Beispiel 1(n) [A1-B2-C10];

und die entsprechenden N-Oxide und Prodrugs davon, sowie die pharmazeutisch annehmbaren Salze und Solvate von solchen Verbindungen, und die N-Oxide und Prodrugs davon.

[0115] Von diesen enthalten bevorzugte Verbindungen der Erfindung:

3-{{(2-o-Tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}butansäure, Beispiel 1(b) [A1-B2-C1];

3-Phenyl-3-{{(2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}propansäure, Beispiel 1(c) [A1-B1-C6];

3-(Pyrid-4-yl)-3-{{(2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}propansäure, Beispiel 1(e) [A1-B2-C10];

und die entsprechenden N-Oxide und Prodrugs davon, sowie die pharmazeutisch annehmbaren Salze und Solvate von solchen Verbindungen, und die N-Oxide und Prodrugs davon.

[0116] Die Verbindungen der Erfindung weisen nützliche pharmakologische Aktivität auf und werden daher in pharmazeutische Zusammensetzungen eingearbeitet und in der Behandlung von Patienten verwendet, die an bestimmten medizinischen Störungen leiden. Die vorliegende Erfindung stellt daher gemäß einem weiteren Aspekt Verbindungen der Erfindung und Zusammensetzungen, die Verbindungen der Erfindung enthalten, zur Verwendung in der Therapie bereit.

[0117] Verbindungen im Umfang der vorliegenden Erfindung blockieren die Wechselwirkung des Liganden VCAM-1 an seinen Integrinrezeptor VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$) in den Tests, die in der Literatur beschrieben sind, und in den in der Folge beschriebenen In-Vitro- und In-Vivo-Verfahren, wobei von diesen Testergebnissen angenommen wird, dass sie mit der pharmakologischen Aktivität in Menschen und anderen Säugetieren korrelieren. So-

mit stellt die vorliegende Erfindung in einer weiteren Ausführungsform Verbindungen der Erfindung und Zusammensetzungen, die Verbindungen der Erfindung enthalten, zur Verwendung in der Behandlung eines Patienten bereit, der an Krankheiten leidet oder für Krankheiten anfällig ist, die durch Verabreichung eines Hemmers der $\alpha 4\beta 1$ -vermittelten Zelladhäsion gelindert werden können. Zum Beispiel sind Verbindungen der vorliegenden Erfindung in der Behandlung von Entzündungserkrankungen nützlich, wie zum Beispiel Gelenksentzündung, einschließlich Arthritis, rheumatoide Arthritis und anderer arthritischer Erkrankungen, wie rheumatoide Spondylitis, Gicht, traumatischer Arthritis, Rötelnarthritis, psoriatischer Arthritis und Osteoarthritis. Zusätzlich können die Verbindungen in der Behandlung von akuter Synovitis, Autoimmundiabetes, Autoimmun-Encephalomyelitis, Collitis, Arteriosklerose, peripheren vaskulären Erkrankungen, cardiovaskulären Erkrankungen, Multipler Sklerose, Asthma, Psoriasis, Restenose, Myocarditis, entzündlichen Darmerkrankungen und der Melanomzellteilung bei Metastasis verwendet werden.

[0118] Eine besondere Ausführungsform der therapeutischen Methoden der vorliegenden Erfindung ist die Behandlung von Asthma.

[0119] Eine weitere besondere Ausführungsform der therapeutischen Methoden der vorliegenden Erfindung ist die Behandlung der Gelenksentzündung.

[0120] Eine weitere besondere Ausführungsform der therapeutischen Methoden der vorliegenden Erfindung ist die Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen.

[0121] Gemäß einem weiteren Merkmal der Erfindung wird eine Verwendung einer effektiven Menge der Verbindung der Erfindung oder einer Zusammensetzung, die eine Verbindung der Erfindung enthält, in der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines Patienten bereitgestellt, der an Krankheiten leidet oder für Krankheiten anfällig ist, die durch Verabreichung eines Hemmers der Wechselwirkung des Liganden VCAM-1 mit seinem Integrinrezeptoren VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$) gelindert werden können, wie zum Beispiel die zuvor beschriebenen Erkrankungen. "Effektive Menge" soll eine Menge der Verbindung der vorliegenden Erfindung angeben, die zur Hemmung der Wechselwirkung des Liganden VCAM-1 mit seinem Integrinrezeptoren VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$) effektiv ist und somit die gewünschte therapeutische Wirkung erzeugt.

[0122] Der Verweis hierin auf Behandlung soll die prophylaktische Therapie wie auch die Behandlung etablierter Erkrankungen umfassen.

[0123] Die vorliegende Erfindung enthält auch in ihrem Umfang pharmazeutische Zusammensetzungen, die mindestens eine der Verbindungen der Erfindung in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Exzipienten umfassen.

[0124] Verbindungen der Erfindung können durch jedes geeignete Mittel verabreicht werden. In der Praxis können Verbindungen der Erfindung allgemein parenteral, topisch, rektal, oral oder durch Inhalation verabreicht werden, insbesondere über die orale Route.

[0125] Zusammensetzungen gemäß der Erfindung können nach üblichen Methoden hergestellt werden, wobei ein oder mehr pharmazeutische annehmbare Hilfsstoffe oder Exzipienten verwendet werden. Die Hilfsstoffe umfassen unter anderen Verdünnungsmittel, sterile wässrige Medien und die verschiedenen, nicht toxischen, organischen Lösemittel. Die Zusammensetzungen können in der Form von Tabletten, Pillen, Granula, Pulver, wässrigen Lösungen oder Suspensionen, injizierbaren Lösungen, Elixieren oder Sirups, dargeboten werden und können ein oder mehr Mittel aus der Gruppe umfassend Süßungsmittel, Geschmacksstoffe, Färbungsmittel oder Stabilisatoren enthalten, um pharmazeutisch annehmbare Zubereitungen zu erhalten. Die Wahl des Trägers und des Gehalts der aktiven Substanz in dem Träger wird im Allgemeinen in Übereinstimmung mit der Löslichkeit und den chemischen Eigenschaften der aktiven Verbindung, dem besonderen Verabreichungsmodus und den Vorschriften, die in der pharmazeutischen Praxis gelten, bestimmt. Zum Beispiel können auch Exzipienten, wie Lactose, Natriumcitrat, Kalziumcarbonat, Dikalziumphosphat und Zersetzungsmittel wie Stärken, Alginsäuren und gewisse komplexe Silicate, kombiniert mit Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talk, zur Herstellung von Tabletten verwendet werden. Zur Herstellung einer Kapsel ist vorteilhaft, Lactose und Polyethylenglycole hohen Molekulargewichts zu verwenden. Wenn wässrige Suspensionen verwendet werden, können sie Emulgatoren oder Mittel zur Erleichterung der Suspension enthalten. Verdünnungsmittel, wie Sucrose, Ethanol, Polyethylenglycol, Propylenglycol, Glycerol und Chloroform oder Gemische davon können ebenso verwendet werden.

[0126] Zur parenteralen Verabreichung werden Emulsionen, Suspensionen oder Lösungen der Produkte ge-

mäß der Erfindung in pflanzlichem Öl, zum Beispiel Sesamöl, Erdnussöl oder Olivenöl, oder in wässerigen-organischen Lösungen, wie Wasser und Propylenglycol, injizierbaren organischen Estern, wie Ethyloleat, wie auch sterilen wässerigen Lösungen der pharmazeutisch annehmbaren Salze verwendet. Die Lösungen der Salze der Produkte gemäß der Erfindung sind besonders zur Verabreichung durch intramuskuläre oder subkutane Injektion geeignet. Die wässerigen Lösungen, die auch Lösungen der Salze in reinem destilliertem Wasser enthalten, können zur intravenösen Verabreichung verwendet werden, unter der Voraussetzung, dass ihr pH-Wert passend eingestellt wird, dass sie vernünftig gepuffert und mit einer ausreichenden Menge an Glucose oder Natriumchlorid isotonisch gemacht werden, und dass sie durch Erwärmen, Bestrahlen oder Mikrofiltration sterilisiert werden.

[0127] Zur topischen Verabreichung können Gele (auf Wasser- oder Alkoholbasis), Cremen oder Salben, die Verbindungen der Erfindung enthalten, verwendet werden. Verbindungen der Erfindung können auch in eine Gel- oder Matrixbasis zur Anwendung in einem Patch eingearbeitet werden, das eine kontrollierte Freisetzung der Verbindung durch die transdermale Schranke ermöglichte.

[0128] Zur Verabreichung durch Inhalation können Verbindungen der Erfindung in einem geeigneten Träger aufgelöst oder suspendiert werden, so dass sie in einem Zerstäuber oder einem Suspensions- oder Lösungsaerosol verwendet werden können, oder können auf einem geeigneten festen Träger zur Verwendung als Trockenpulverinhalator absorbiert oder adsorbiert werden.

[0129] Feste Zusammensetzungen zur rektalen Verabreichung enthalten Zäpfchen, die nach bekannten Methoden formuliert werden, und die mindestens eine Verbindung der Erfindung enthalten.

[0130] Der Prozentsatz an Wirkstoff in den Zusammensetzungen der Erfindung kann unterschiedlich sein, wobei es notwendig ist, dass er einen derartigen Anteil darstellt, dass eine geeignete Dosierung erhalten wird. Offensichtlich können mehrere Einheitsdosierungen annähernd gleichzeitig verabreicht werden. Die verwendete Dosis wird vom Arzt festgelegt und hängt von der gewünschten therapeutischen Wirkung, der Verabreichungsroute und der Dauer der Behandlung und dem Zustand des Patienten ab. Bei Erwachsenen reichen die Dosen im Allgemeinen von etwa 0,001 bis etwa 50, vorzugsweise etwa 0,001 bis etwa 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag durch Inhalation, von etwa 0,01 bis etwa 100, vorzugsweise 0,1 bis 70, insbesondere 0,5 bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag durch orale Verabreichung, und von etwa 0,001 bis etwa 10, vorzugsweise 0,01 bis 1 mg/kg Körpergewicht pro Tag durch intravenöse Verabreichung. In jedem besonderen Fall werden die Dosen nach den Faktoren bestimmt, die für das zu behandelnde Subjekt kennzeichnend sind, wie Alter, Gewicht, allgemeiner Gesundheitszustand und andere Eigenschaften, die die Wirksamkeit des medizinischen Produkts beeinflussen können.

[0131] Die Verbindungen gemäß der Erfindung können so oft wie notwendig verabreicht werden, um die gewünschte therapeutische Wirkung zu erreichen. Einige Patienten mögen rasch auf eine höhere oder geringere Dosis ansprechen und könnten viel schwächere Erhaltungsdosen als angemessen finden. Für andere Patienten könnte eine langfristige Behandlung notwendig sein, bei einer Rate von 1 bis 4 Dosen pro Tag, entsprechend den physiologischen Anforderungen für jeden besonderen Patienten. Im Allgemeinen kann das aktive Produkt oral ein- bis viermal pro Tag verabreicht werden. Natürlich ist es für einige Patienten notwendig, nicht mehr als eine oder zwei Dosen pro Tag zu verschreiben.

[0132] Verbindungen der Erfindung können durch Anwendung oder Anpassung bekannter Methoden hergestellt werden, worunter Methoden verstanden werden, die bisher verwendet wurden und in der Literatur beschrieben sind, wie zum Beispiel jene, die von R. C. Larock in *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, 1989, beschrieben sind.

[0133] In den in der Folge beschriebenen Reaktionen kann es notwendig sein, reaktionsfähige funktionelle Gruppen zu schützen, zum Beispiel Hydroxy-, Amino-, Imino-, Thio- oder Carboxygruppen, wenn diese in dem Endprodukt erwünscht sind, um deren unerwünschte Teilnahme an den Reaktionen zu verhindern. Herkömmliche Schutzgruppen können nach Standardpraktiken verwendet werden, siehe zum Beispiel T. W. Greene und P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991.

[0134] Verbindungen der Formel (I), in welchen R¹, R² und L¹ wie zuvor definiert sind, und Y Carboxy ist, können durch Hydrolyse von Estern der Formel (I) hergestellt werden, wobei R¹, R² und L¹ wie zuvor definiert sind, und Y eine -CO₂R¹⁹-Gruppe ist (in der R¹⁹ Alkyl, Alkenyl oder Arylalkyl ist). Die Hydrolyse kann zweckdienlich durch alkalische Hydrolyse unter Verwendung einer Base, wie eines Alkalimetallhydroxids, z. B. Lithiumhydroxid, oder eines Alkalimetallcarbonats, z. B. Kaliumcarbonat, in Gegenwart eines wässerigen/organischen Lö-

semittelgemisches, unter Verwendung organischer Lösemittel, wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder Methanol, bei einer Temperatur von etwa Umgebungstemperatur bis zum Rückfluss ausgeführt werden. Die Hydrolyse der Ester kann auch durch Säurehydrolyse unter Verwendung einer anorganischen Säure, wie Salzsäure, in Gegenwart eines wässerigen/inerten organischen Lösemittelgemisches, unter Verwendung organischer Lösemittel, wie Dioxan oder Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur von etwa 50°C bis etwa 80°C ausgeführt werden.

[0135] Als weiteres Beispiel können Verbindungen der Formel (I), in welcher R¹, R² und L¹ wie oben definiert sind und Y Carboxy ist, durch säurekatalysierte Entfernung der tert-Butylgruppe von tert-Butylestern der Formel (I), wobei R¹, R² und L¹ wie zuvor definiert sind und Y eine -CO₂R¹⁹-Gruppe ist (in der R¹⁹ tert-Butyl ist), unter Verwendung von Standardreaktionsbedingungen hergestellt werden, zum Beispiel durch Reaktion mit Trifluoressigsäure bei einer Temperatur von etwa Raumtemperatur.

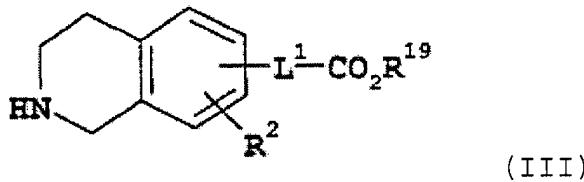
[0136] Als weiteres Beispiel können Verbindungen der Formel (I), in welchen R¹, R² und L¹ wie oben definiert sind und Y Carboxy ist, durch Hydrierung von Verbindungen der Formel (I), wobei R¹, R² und L¹ wie zuvor definiert sind und Y eine -CO₂R¹⁹-Gruppe ist (in der R¹⁹ Arylmethyl ist, z. B. Benzyl) hergestellt werden. Die Reaktion kann in Gegenwart von Ammoniumformat und einem geeigneten Metallkatalysator, z. B. Palladium, getragen von einem inerten Träger, wie Kohlenstoff, vorzugsweise in einem Lösemittel, wie Methanol oder Ethanol, und bei einer Temperatur bei etwa Rückflusstemperatur ausgeführt werden. Die Reaktion kann als Alternative in Gegenwart eines geeigneten Metallkatalysators, z. B. Platin oder Palladium, gegebenenfalls getragen von einem inerten Träger, wie Kohlenstoff, vorzugsweise in einem Lösemittel, wie Methanol oder Ethanol, ausgeführt werden. Diese Reaktion ist für Verbindungen der Formel (I) besonders geeignet, wenn L¹ keine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Mehrfachbindungen enthält.

[0137] In einem Verfahren A können Verbindungen der Formel (I), die eine Amidbindung enthalten, durch Koppeln einer Säure [oder eines Säurehalogenids (oder -anhydrids)] mit einem Amin, um eine Amidbindung zu erhalten, unter Anwendung von standardmäßigen Peptidkopplungsprozeduren, wie in der Folge beschrieben, hergestellt werden.

[0138] Als ein Beispiel für Verfahren A können Ester der Formel (I), wobei R¹, R² und L¹ wie zuvor definiert sind und Y eine -CO₂R¹⁹-Gruppe ist (in der R¹⁹ wie oben definiert ist), durch Reaktion einer Verbindung der Formel (II):



wobei R²⁰ gegebenenfalls substituiertes Aryl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, R³NH-Ar¹-L²- oder R³-NH-C(=O)-NH-Ar²-L²- ist, und X¹ eine Hydroxygruppe, ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor, oder -O-C(=O)-R²⁰ ist, mit einem Amin der Formel (III):



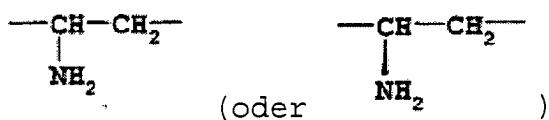
wobei R², R¹⁹ und L¹ wie zuvor definiert sind, hergestellt werden. Wenn X¹ eine Hydroxygruppe ist, kann die Reaktion unter Verwendung standardmäßiger Peptidkopplungsprozeduren durchgeführt werden, zum Beispiel einer Kopplung in Gegenwart von O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorophosphat und Triethylamin (oder Diisopropylethylamin) in Tetrahydrofuran (oder Dimethylformamid) bei Raumtemperatur. Wenn X¹ ein Halogenatom ist, kann die Acylierungsreaktion mit Hilfe einer Base, wie Pyridin, vorzugsweise in einem Lösemittel, wie Tetrahydrofuran, und bei einer Temperatur bei etwa Raumtemperatur ausgeführt werden. Wenn X¹ -O-C(=O)-R²⁰ ist, kann die Reaktion in einem inerten Lösemittel, wie Dichlormethan, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin, und bei einer Temperatur bei etwa Raumtemperatur ausgeführt werden.

[0139] Ester der Formel (I), wobei R¹ und R² wie zuvor definiert sind, Y eine -CO₂R¹⁹-Gruppe ist (in der R¹⁹ wie oben definiert ist) und L¹ eine -N(R⁶)-C(=O)-R⁴-Gruppe enthält (in der R⁴ und R⁶ wie oben definiert sind) können auf gleiche Weise aus den entsprechenden Estern der Formel (I), in welchen L¹ eine -NHR⁶-Gruppe enthält (in der R⁶ wie oben definiert ist), durch Reaktion mit einer Verbindung der Formel R⁴-C(=O)-X¹, wobei R⁴ und X¹ wie oben definiert sind, hergestellt werden.

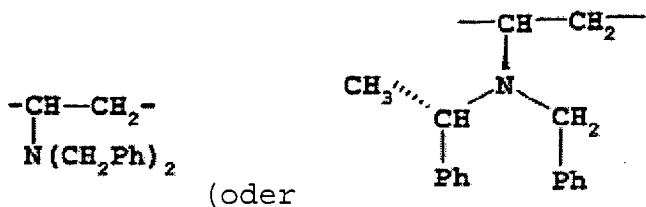
[0140] Ester der Formel (I), wobei R¹ und R² wie zuvor definiert sind, Y eine -CO₂R¹⁹-Gruppe ist (in der R¹⁹ wie oben definiert ist) und L¹ eine -N(R⁶)-SO₂-R⁴-Gruppe enthält (in der R⁴ und R⁶ wie oben definiert sind) können aus den entsprechenden Esteren der Formel (I), in welchen L¹ eine -NHR⁶-Gruppe enthält (in der R⁶ wie oben definiert ist), durch Reaktion mit Sulfonylchloriden der Formel R⁴-SO₂Cl, wobei R⁴ wie oben definiert ist, hergestellt werden. Die Reaktion wird vorzugsweise mit Hilfe einer Base, wie tertiärem Amin, zum Beispiel Triethylamin, vorzugsweise in einem Lösemittel, wie Tetrahydrofuran, und bei einer Temperatur von etwa 0°C bis etwa Raumtemperatur ausgeführt.

[0141] Ester der Formel (I), wobei R¹ und R² wie zuvor definiert sind, Y eine -CO₂R¹⁹-Gruppe ist (in der R¹⁹ wie oben definiert ist) und L¹ eine -N(R⁶)-C(=O)-OR₄-Gruppe enthält (in der R⁴ und R⁶ wie oben definiert sind) können aus den entsprechenden Derivaten der Formel (I), in welchen L¹ eine -NHR⁶-Gruppe enthält (in der R⁶ wie oben definiert ist), durch Reaktion mit Verbindungen der Formel R⁴O-C(=O)-X¹, wobei R⁴ und X¹ wie oben definiert sind, in Gegenwart einer geeigneten Base, wie Triethylamin oder Pyridin, und bei einer Temperatur von etwa 0°C bis etwa Raumtemperatur hergestellt werden.

[0142] Ester der Formel (I), wobei R¹ und R² wie zuvor definiert sind, Y eine -CO₂R¹⁹-Gruppe ist (in der R¹⁹ wie oben definiert ist) und L¹



ist, können durch Hydrierung der entsprechenden Derivaten der Formel (I) hergestellt werden, in welchen L¹

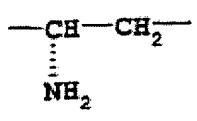


ist. Die Reaktion kann in Gegenwart von Ameisensäure und eines geeigneten Metallkatalysators, z. B. Palladium, getragen von einem inerten Träger, wie Kohlenstoff, bei einer Temperatur von etwa 60°C ausgeführt werden. Die Reaktion kann zweckdienlich in Gegenwart eines geeigneten Metallkatalysators, z. B. Platin oder Palladium, der gegebenenfalls von einem inerten Träger, wie Kohlenstoff, getragen wird, vorzugsweise in einem Lösemittel, wie Methanol oder Ethanol ausgeführt werden.

[0143] Ester der Formel (I), wobei R¹ und R² wie zuvor definiert sind, Y eine -CO₂R¹⁹-Gruppe ist (in der R¹⁹ wie oben definiert ist) und L¹ eine

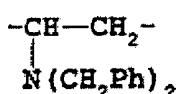


(oder

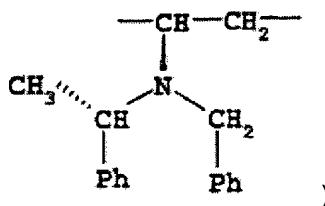


-Bindung ist, können auch von dem racemischen Gemisch nach einer Standardrekristallisierung eines geeigneten Salzes (zum Beispiel Rekristallisierung des Tartratsalzes) oder durch die Anwendung standardmäßiger enzymatischer Auflösungsprozeduren (zum Beispiel jener, die von Soloshonok, V. A., et al., Tetrahedron: Asymmetry 6 (1995) 7, 1601-1610, beschrieben sind) erhalten werden.

[0144] Ester der Formel (I), wobei R¹ und R² wie zuvor definiert sind, Y eine -CO₂R¹⁹-Gruppe ist (in der R¹⁹ wie oben definiert ist) und L¹ eine

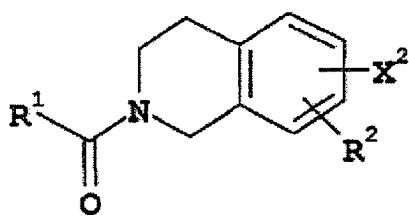


(oder



-Bindung ist, können auch durch Reaktion eines Esters der Formel (I), wobei R^1 und R^2 wie zuvor definiert sind, Y eine $-CO_2R^{19}$ -Gruppe ist (in der R^{19} wie oben definiert ist) und L^1 eine $-CH=CH$ -Bindung ist, mit einem Alkalimetallhydrid, wie Natriumhydrid, in einem inerten Lösemittel, z. B. Tetrahydrofuran, und bei einer Temperatur von etwa Raumtemperatur, und anschließende Reaktion mit dem Anion, das durch Behandeln von Di-benzylamin oder (S)-N-Benzyl- α -methylbenzylamin, mit Butyllithium erhalten wird, bei einer Temperatur von etwa $-78^\circ C$ hergestellt werden.

[0145] Ester der Formel (I), wobei R^1 und R^2 wie zuvor definiert sind, Y eine $-CO_2R^{19}$ -Gruppe ist (in der R^{19} wie oben definiert ist) und L^1 Alkenylen, Alkinylen oder Cycloalkenylen ist, wobei die aliphatische Kohlenstoff-Kohlenstoff-Mehrfachbindung direkt an den Phenylrest in Formel (I) gebunden ist, können durch Koppeln der Verbindungen der Formel (IV):



(IV)

wobei R^1 und R^2 wie zuvor definiert sind und X^2 ein Halogenatom ist, vorzugsweise ein Brom- oder Jodatom, mit einer Verbindung der Formel (V):



wobei R^{19} wie oben definiert ist und R^{21} Alkenyl, Alkinyl oder Cycloalkenyl ist, hergestellt werden. Wenn X^2 ein Brom- oder Jodatom ist, kann die Reaktion zweckdienlich in Gegenwart von Palladiumacetat, eines Triarylphosphins, wie Tri-o-tolylphosphin, und eines tertiären Amins, wie Tributylamin, bei einer Temperatur bis zu etwa $110^\circ C$ ausgeführt werden. Diese Reaktion ist besonders für die Herstellung von Estern der Formel (I) geeignet, in welchen L^1 Vinylen ist. Wenn X^2 ein Chloratom ist, kann die Reaktion zweckdienlich in Gegenwart von Natriumjodid, Nickelbromid, Palladium(0)bis(dibenzylidenacetone), eines Triarylphosphins, wie Tri-o-tolylphosphin, und eines tertiären Amins, wie Tributylamin, bei einer Temperatur bis zu etwa $110^\circ C$ ausgeführt werden.

[0146] Gemäß einem weiteren Merkmal der vorliegenden Erfindung können Verbindungen der Erfindung durch wechselseitige Umsetzung anderer Verbindungen der Erfindung hergestellt werden.

[0147] Zum Beispiel können Verbindungen der Formel (I), wobei R^1 , R^2 und L^1 wie zuvor definiert sind und Y eine $-C(=O)-NHOH$ -Gruppe ist, durch Reaktion von Verbindungen der Formel (I), wobei R^1 , R^2 und L^1 wie zuvor definiert sind und Y Carboxy ist, mit Hydroxylamin unter Anwendung von standardmäßigen Peptidkopplungsprozeduren, wie der Behandlung mit einem Carbodiimid, zum Beispiel Dicyclohexylcarbodiimid, in Gegenwart von Triethylamin, in einem inerten Lösemittel, wie Dichlormethan oder Tetrahydrofuran, und bei einer Temperatur von etwa Raumtemperatur hergestellt werden. Die Kopplung kann auch unter Verwendung von 1-Hydroxybenzotriazol und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid in Dichlormethan bei Raumtemperatur ausgeführt werden. Die Herstellung kann auch unter Verwendung eines O-geschützten Hydroxylamins, wie O-(Trimethylsilyl)hydroxylamin, O-(t-Butyldimethylsilyl)hydroxylamin oder O-(Tetrahydropyran-yl)hydroxylamin, gefolgt von einer Säurebehandlung ausgeführt werden.

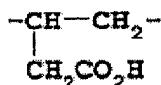
[0148] Als weiteres Beispiel des wechselseitigen Umsetzungsprozesses können Verbindungen der Formel (I), die Sulfoxidbindungen enthalten, durch die Oxidation entsprechender Verbindungen, die $-S$ -Bindungen enthalten, hergestellt werden. Zum Beispiel kann die Oxidation zweckdienlich mit Hilfe einer Reaktion mit einer Peroxysäure, z. B. 3-Chlorperbenzoësäure, vorzugsweise in einem inerten Lösemittel, z. B. Dichlormethan,

vorzugsweise bei oder annähernd bei Raumtemperatur ausgeführt werden, oder als Alternative mit Hilfe von Kaliumwasserstoff-peroxomonosulfat in einem Medium, wie wässrigem Methanol, gepuffert auf etwa pH 5, bei Temperaturen zwischen etwa 0°C und Raumtemperatur. Diese letztgenannte Methode ist für Verbindungen bevorzugt, die eine säurelabile Gruppe enthalten.

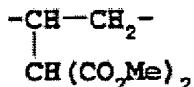
[0149] Als weiteres Beispiel des wechselseitigen Umsetzungsprozesses können Verbindungen der Formel (I), die Sulfonbindungen enthalten, durch die Oxidation entsprechender Verbindungen, die -S- oder Sulfoxidbindungen enthalten, hergestellt werden. Zum Beispiel kann die Oxidation zweckdienlich mit Hilfe einer Reaktion mit einer Peroxsäure, z. B. 3-Chlorperbenzoësäure, vorzugsweise in einem inertem Lösemittel, z. B. Dichlormethan, vorzugsweise bei oder annähernd bei Raumtemperatur ausgeführt werden.

[0150] Als weiteres Beispiel des wechselseitigen Umsetzungsprozesses können Verbindungen der Formel (I), wobei R¹, R² und Y wie oben definiert sind, und L¹ gegebenenfalls substituiertes Alkylen ist, durch Hydrierung entsprechender Verbindungen der Formel (I), in welchen L¹ das entsprechende gegebenenfalls substituierte Alkylen ist, hergestellt werden. Die Hydrierung kann unter Verwendung von Wasserstoff (gegebenenfalls unter Druck) in Gegenwart eines geeigneten Metallkatalysators, z. B. Platin oder Palladium, gegebenenfalls getragen auf einem inertem Träger, wie Kohlenstoff, vorzugsweise in einem Lösemittel, wie Methanol oder Ethanol, und bei einer Temperatur von annähernd Raumtemperatur ausgeführt werden.

[0151] Als weiteres Beispiel des wechselseitigen Umsetzungsprozesses können Verbindungen der Formel (I), wobei R¹ und R² wie oben definiert sind, L¹ eine



Bindung ist und Y Carboxy ist, (i) durch Reaktion eines Esters der Formel (I), wobei R¹ und R² wie oben definiert sind, L¹ eine -CH=CH-Bindung ist, und Y -CO₂R¹⁹ (wobei R¹⁹ wie oben definiert ist) ist, mit Dimethylmalonat in Gegenwart eines Alkalimetallalkoxids, wie Natriummethoxid, in Methanol bei einer Temperatur von etwa Rückflusstemperatur, und (ii) durch Behandlung der erhaltenen Verbindungen der Formel (I), wobei R¹ und R² wie oben definiert sind, L¹ eine



Bindung ist und Y -CO₂R¹⁹ ist, mit Salzsäure bei Rückflusstemperatur hergestellt werden.

[0152] Als weiteres Beispiel des wechselseitigen Umsetzungsprozesses können Verbindungen der Erfindung, die eine heterocyclische Gruppe enthalten, wobei das Heteroatom ein Stickstoffatom ist, zu ihren entsprechenden N-Oxiden oxidiert werden. Die Oxidierung kann zweckdienlich mit Hilfe einer Reaktion mit einem Gemisch aus Wasserstoffperoxid und einer organischen Säure, z. B. Essigsäure, vorzugsweise bei oder über Raumtemperatur, zum Beispiel bei einer Temperatur von etwa 60 bis 90°C ausgeführt werden. Als Alternative kann die Oxidierung durch Reaktion mit einer Persäure, zum Beispiel Peressigsäure oder m-Chlorperoxybenzoësäure, in einem inertem Lösemittel, wie Chloroform oder Dichlormethan, bei einer Temperatur von etwa Raumtemperatur bis zum Rückfluss, vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, ausgeführt werden. Die Oxidierung kann als Alternative durch Reaktion mit Wasserstoffperoxid in Gegenwart von Natriumwolframat bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und etwa 60°C ausgeführt werden.

[0153] Es ist offensichtlich, dass Verbindungen der vorliegenden Erfindung asymmetrischen Zentren enthalten können. Diese asymmetrischen Zentren können unabhängig entweder in der R- oder S-Konfiguration sein. Es ist für den Fachmann offensichtlich, dass gewisse Verbindungen der Erfindung auch geometrischen Isomerismus aufweisen können. Es ist klar, dass die vorliegende Erfindung einzelne geometrische Isomere und Stereoisomere und Gemische davon, einschließlich racemischer Gemische, von oben genannten Verbindungen der Formel (I) enthält. Solche Isomere können von ihren Gemischen durch Anwendung oder Anpassung bekannter Methoden abgetrennt werden, zum Beispiel chromatographischer Techniken und Rekristallisierungs-techniken, oder sie werden separat aus geeigneten Isomeren ihrer Zwischenprodukte hergestellt.

[0154] Gemäß einem weiteren Merkmal der Erfindung können Säureadditionssalze der Verbindungen dieser Erfindung durch Reaktion der freien Base mit der passenden Säure durch Anwendung oder Anpassung bekannter Methoden hergestellt werden. Zum Beispiel können die Säureadditionssalze der Verbindungen dieser Erfindung entweder durch Auflösen der freien Base in Wasser oder einer wässrigen Alkohollösung oder an-

deren geeigneten Lösemitteln, die die passende Säure enthalten, und Isolieren des Salzes durch Eindampfen der Lösung, oder durch Reaktion der freien Base und der Säure in einem organischen Lösemittel hergestellt werden, wobei sich in diesem Fall das Salz direkt trennt oder durch Konzentration der Lösung erhalten werden kann.

[0155] Die Säureadditionssalze der Verbindungen dieser Erfindung können von den Salzen durch Anwendung oder Anpassung bekannter Methoden regeneriert werden. Zum Beispiel können Stammverbindungen der Erfindung von ihren Säureadditionssalzen durch Behandlung mit einem Alkali, z. B. wässriger Natriumbicarbonatlösung oder wässriger Ammoniaklösung, regeneriert werden.

[0156] Verbindungen dieser Erfindung können von ihren Basenadditionssalzen durch Anwendung oder Anpassung bekannter Methoden regeneriert werden. Zum Beispiel können Stammverbindungen der Erfindung von ihren Basenadditionssalzen durch Behandlung mit einer Säure, z. B. Salzsäure, regeneriert werden.

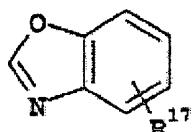
[0157] Verbindungen der vorliegenden Erfindung können zweckdienlich während des Verfahrens der Erfindung als Solvate (z. B. Hydrate) hergestellt oder gebildet werden. Hydrate von Verbindungen der vorliegenden Erfindung können zweckdienlich durch Rekristallisierung von wässrigen/organischen Lösemittelgemischen unter Verwendung organischer Lösemittel, wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder Methanol, hergestellt werden.

[0158] Gemäß einem weiteren Merkmal der Erfindung können Basenadditionssalze der Verbindungen dieser Erfindung durch Reaktion der freien Säure mit der geeigneten Base durch Anwendung oder Anpassung bekannter Methoden hergestellt werden. Zum Beispiel können die Basenadditionssalze der Verbindungen dieser Erfindung entweder durch Auflösen der freien Säure in Wasser oder wässriger Alkohollösung oder anderen geeigneten Lösemitteln, die die geeignete Base enthalten, und Isolieren des Salzes durch Eindampfen der Lösung, oder durch Reaktion der freien Säure und Base in einem organischen Lösemittel hergestellt werden, wobei sich in diesem Fall das Salz direkt trennt oder durch Konzentration der Lösung erhalten werden kann.

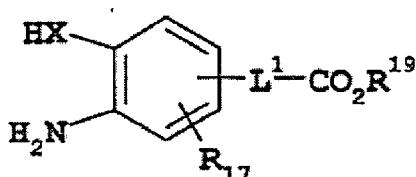
[0159] Die Ausgangsmaterialien und Zwischenprodukte können durch Anwendung oder Anpassung bekannter Methoden hergestellt werden, wie zum Beispiel Methoden, die in den Referenzbeispielen oder bei ihren offensichtlichen chemischen Äquivalenten beschrieben ist.

[0160] Verbindungen der Formel (II), wobei R^{20} eine $R^3\text{-NH-C(=O)-NH-Ar}^2\text{-L}^2$ -Gruppe ist (in der R^3 , Ar^2 und L^2 wie oben definiert sind), können durch Anwendung oder Anpassung von Methoden hergestellt werden, die in der Beschreibung der Internationalen Patentanmeldung Veröffentlichungsnr. WO 96/22966 beschrieben sind.

[0161] Säuren der Formel (II), wobei R^{20} $R^3\text{-NH-Ar}^1\text{-L}^2$ - (in der R^3 und L^4 wie oben definiert sind) ist, Ar^1



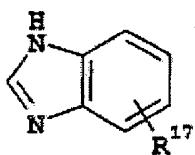
ist (in der R^{17} wie oben definiert ist) und X^1 eine Hydroxygruppe ist, können durch Reaktion von Verbindungen der Formel (1):



(1)

wobei R^{17} und L^1 wie oben definiert sind, R^{16} C_{1-4} -Alkyl ist und X O ist, mit Isothiocyanaten der Formel $R^3\text{-N=S=O}$ (in der R^3 wie oben definiert ist) in Ethanol und bei Raumtemperatur, gefolgt von einer Reaktion mit einem Carbodiimid, wie Dicyclohexylcarbodiimid oder Diisopropylcarbodiimid, in Ethanol und bei einer Temperatur von etwa Raumtemperatur bis etwa Rückflusstemperatur, und anschließende Hydrolyse unter Verwendung von Standardbedingungen, zum Beispiel jenen, die zuvor beschrieben wurden, hergestellt werden.

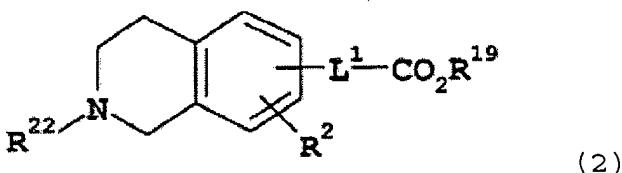
[0162] Säuren der Formel (II), wobei R^{18} $R^3\text{-NH-Ar}^1\text{-L}^2$ - (in der R^3 und L^2 wie oben definiert sind) ist, Ar^1



ist (in der R wie oben definiert ist) und X^1 Hydroxy ist, können ebenso aus Verbindungen der Formel (1) hergestellt werden, wobei R^{17} , L^1 und R^{19} wie oben definiert sind und X NH ist.

[0163] Säurechloride der Formel (II), wobei R^{20} wie oben definiert ist und X^1 ein Chloratom ist, können aus den entsprechenden Säuren der Formel (II), wobei R^{20} wie oben definiert ist und X^1 Hydroxy ist, durch Anwendung von Standardprozeduren für die Umsetzung von Säuren in Säurechloride, zum Beispiel durch Reaktion mit Oxalylchlorid, hergestellt werden.

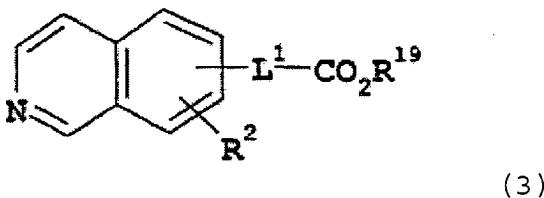
[0164] Verbindungen der Formel (III), wobei R^2 , R^{19} und L^1 wie oben definiert sind, können durch säurekatalysierte Entfernung der Schutzgruppen in Verbindungen der Formel (2):



wobei R^2 , R^{19} und L^1 wie oben definiert sind und R^{22} eine geeignete Schutzgruppe ist, wie $-COO^tBu$ oder $-C(=O)-CF_3$, hergestellt werden. Wenn $R^{22} -COO^tBu$ ist, kann die Reaktion zweckdienlich unter Verwendung von Trifluoressigsäure in einem inerten Lösemittel, wie Dichlormethan, und bei einer Temperatur bei etwa $0^\circ C$ ausgeführt werden. Wenn $R^{22} -C(=O)-CF_3$ ist, kann die Reaktion zweckdienlich unter Verwendung einer Base, wie Natriummethoxid, in Ethanol und bei einer Temperatur von etwa Raumtemperatur ausgeführt werden.

[0165] Verbindungen der Formel (III), wobei R^2 wie oben definiert ist, R^{19} Alkyl ist und L^1 Ethylen ist, können durch Hydrierung von Verbindungen der Formel (2), wobei R^2 wie oben definiert ist, R^{19} Alkyl ist, R^{22} H [oder eine Schutzgruppe (z. B. Benzyl) ist, die zweckdienlich während der Hydrierung entfernt wird] und L^1 Ethenylen oder Ethinylen ist, hergestellt werden. Die Hydrierung kann unter Verwendung von Wasserstoff (gegebenenfalls unter Druck) in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, z. B. Palladiumhydroxid, getragen auf einem inerten Träger, wie Kohlenstoff, in Essigsäure und gegebenenfalls in Gegenwart eines Co-Lösemittels, wie Methanol oder Ethanol, und bei einer Temperatur von etwa Raumtemperatur ausgeführt werden.

[0166] Verbindungen der Formel (III), wobei R^2 wie oben definiert ist, R^{19} Alkyl ist und L^1 Ethylen ist, können durch Hydrierung von Isochinolinen der Formel (3):

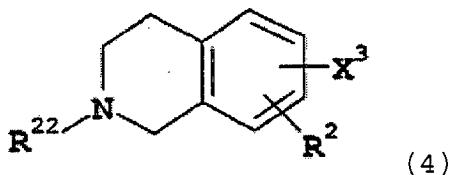


wobei R^2 wie oben definiert ist, R^{19} Alkyl ist und L^1 Vinylen ist, hergestellt werden. Die Hydrierung kann unter Verwendung von Wasserstoff (gegebenenfalls unter Druck) in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, z. B. Platinoxid, in Ethanol und in Gegenwart einer Säure, wie Salzsäure, und bei einer Temperatur von etwa Raumtemperatur ausgeführt werden.

[0167] Verbindungen der Formel (2), wobei R^2 wie oben definiert ist, R^{19} Alkyl ist, R^{22} eine geeignete Schutzgruppe, wie tertiar-Butyloxycarbonyl ist, und L^1 Ethylen ist, können durch Reduktionsverbindungen der Formel (2), wobei R^2 wie oben definiert ist, R^{19} Alkyl ist, R^{22} eine geeignete Schutzgruppe, wie tertiar-Butyloxycarbonyl, ist, und L^1 Vinylen oder Ethinylen ist, hergestellt werden. Die Reduktion kann in Gegenwart von Ammoniumformat und eines geeigneten Metallkatalysators, z. B. Palladium, getragen von einem inerten Träger, wie Kohlenstoff, vorzugsweise in einem Lösemittel, wie Methanol oder Ethanol, und bei einer Temperatur bei etwa Rückflusstemperatur ausgeführt werden.

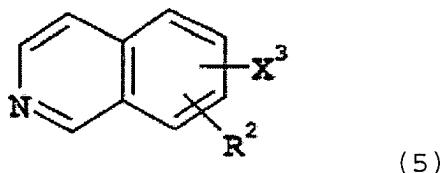
[0168] Verbindungen der Formel (2), wobei R^2 wie oben definiert ist, R^{19} Alkyl ist, R^{22} eine Schutzgruppe (z.

B. Benzyl oder tertiar-Butyloxycarbonyl) ist und L¹ gegebenenfalls substituiertes Vinylen oder gegebenenfalls substituiertes Ethinylen ist, wobei die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Mehrfachbindung direkt an den Phenylrest in Formel (2) gebunden ist, können durch Reaktion von Verbindungen der Formel (4):



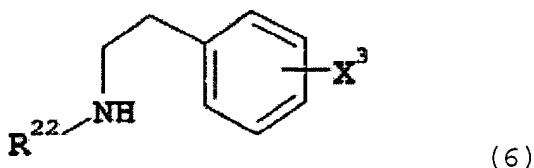
wobei R² und R²² wie oben definiert sind und X³ ein Jodatom ist, oder vorzugsweise ein Bromatom, mit einer Verbindung der Formel (V), wobei R¹⁹ und R²¹ wie oben definiert sind, unter Verwendung standardmäßiger Heck-Reaktionsbedingungen, zum Beispiel Reaktion in Gegenwart von Palladiumacetat, Triphenylphosphin und Tributylamin in einem inerten Lösemittel, wie Dimethylformamid, und bei einer Temperatur bis zu etwa 155°C hergestellt werden.

[0169] Verbindungen der Formel (3), wobei R² und R¹⁹ wie oben definiert sind und L¹ gegebenenfalls substituiertes Vinylen ist, in welchen die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung direkt an den Phenylrest in Formel (3) gebunden ist, können auf gleiche Weise aus Verbindungen der Formel (5):



wobei R² und X³ wie oben definiert sind, hergestellt werden.

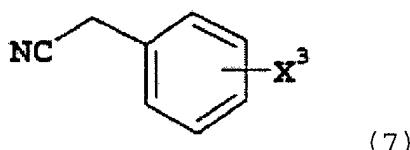
[0170] Verbindungen der Formel (4), wobei R² Wasserstoff ist, X³ wie oben definiert ist und R²² eine geeignete Schutzgruppe {z. B. CF₃C(=O)-} ist, können durch Reaktion von Verbindungen der Formel (6):



wobei R²² und X³ wie oben definiert sind, mit Paraformaldehyd in Gegenwart von Essigsäure und Schwefelsäure bei einer Temperatur von etwa Raumtemperatur hergestellt werden.

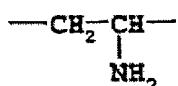
[0171] Verbindungen der Formel (6), wobei R²² CF₃C(=O)- ist und X³ wie oben definiert ist, können durch Reaktion der entsprechenden Verbindungen der Formel (6), in welchen R²² Wasserstoff ist, mit Trifluoressigsäureanhydrid in Gegenwart einer Base, wie 2,6-Lutidin, in einem inerten Lösemittel, wie Dichlormethan, und bei Raumtemperatur hergestellt werden.

[0172] Verbindungen der Formel (6), wobei R²² Wasserstoff ist und X³ wie oben definiert ist, können durch Reduktion der Verbindungen der Formel (7):



wobei X³ wie oben definiert ist, hergestellt werden. Die Reduktion kann zweckdienlich mit Natriumborhydrid in Gegenwart von Cobaltchlorid, in einem inerten Lösemittel, wie Methanol, und bei einer Temperatur von etwa 0°C bis etwa 10°C ausgeführt werden.

[0173] Verbindungen der Formel (III), (2) oder (3), wobei L¹

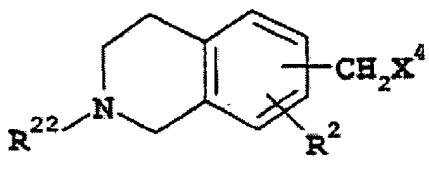


ist, können durch Standardmethoden zur Herstellung von α -Aminosäuren, zum Beispiel jene, die in Organic Syntheses Based On Name Reactions and Unnamed Reactions, A. Hassner und C. Stumer, Pergamon, Seite 275 und 374 beschrieben sind, hergestellt werden.

[0174] Verbindungen der Formel (2), wobei L^1

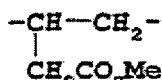


ist, können durch Reaktion von Verbindungen der Formel (8):



wobei R^2 und R^{22} wie oben definiert sind, und X^4 ein Brom- oder Chloratom ist, mit dem Anion, das aus der Reaktion von (2R)-(-)-2,5-Dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazin mit Butyllithium abgeleitet wird, nach der Methode, die von D. L. Boger und D. Yohannes, J. Org. Chem. [JOCEAH], 1990, 55, für die Herstellung von Verbindung 31 auf Seite 6010 beschrieben ist, hergestellt werden.

[0175] Verbindungen der Formel (2), wobei L^1 eine



Bindung ist, können durch Reaktion von Verbindungen der Formel (2), wobei L^1 eine $-\text{CH}=\text{CH}$ -Bindung ist, mit Dimethylmalonat in Gegenwart eines Alkalimetallalkoxids, wie Natriummethoxid, in Methanol und bei einer Temperatur bei etwa Rückflusstemperatur hergestellt werden.

[0176] Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden veranschaulichenden Beispiele und Referenzbeispiele näher dargelegt, aber nicht eingeschränkt.

[0177] Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie/Massenspektrometrie (LC/MS)-Bedingungen für die Bestimmung der Retentionszeit (R_T) waren wie folgt: 3 Mikron Luna C18 (2) HPLC Säure (30 mm \times 4,6 mm), betrieben unter Gradient-Elutionsbedingungen mit Gemischen von (A) Wasser, enthaltend 0,1% Ameisensäure, und (B) Acetonitril, enthaltend 0,1% Ameisensäure als Gradienten der mobilen Phase: 0,00 Minuten, 95% A:5% B; 0,50 Minuten, 95% A:5% B; 4,50 Minuten, 5% A:95% B; 5,00 Minuten, 5% A:95% B; 5,50 Minuten, 95% A:5% B; Laufgeschwindigkeit 2 ml/Minute mit etwa 200 $\mu\text{l}/\text{Minute}$ Abzweig zum Massenspektrometer; Einspritzvolumen 10 bis 40 μl ; In-Line-Dioden-Array (220 bis 450 nm), In-Line-Verdampfungs-Lichtstreuendetektion (Evaporative Light Scattering) ELS – Temperatur 50°C, Gain 8 – 1,8 ml/Minute, Quellentemperatur 150°C.

BEISPIEL 1

(a) 3-{{(4-Methyl-2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-yl}butansäure

[0178] Eine gerührte Lösung aus 3-{{(4-Methyl-2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-yl}butansäure-ethylester [0,1 g, Referenzbeispiel 1(a)] in Ethanol (20 ml), unter Argon und bei Raumtemperatur, wurde mit Natriumhydroxidlösung (1 ml, 1 M) behandelt und dann bei Rückflusstemperatur 2,5 Stunden erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde auf ein geringes Volumen (etwa 2 ml) eingedampft und dann mit Wasser (12 ml) behandelt. Das Gemisch wurde durch Zugabe von Salzsäure (1,75 ml, 1 M) auf pH 1 angesäuert und in Eis gekühlt. Der erhaltene Feststoff wurde gefiltert, dann dreimal mit Wasser (3 ml) gewaschen und dann bei 60°C unter Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu erhalten. LC-MS: R_T = 3,53 Minuten; MS(ES) = 498 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(b) Durch gleiche Vorgangsweise wie in Referenzbeispiel 1(a) aber unter Verwendung von 3-{{(2-o-Tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl}-butansäure-ethylester {Referenzbeispiel 1(b)} wurde 3-{{(2-o-Tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl}butansäure als weißer Feststoff hergestellt. LC-MS: R_T = 3,36 Minuten; MS(ES) = 484 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(c) Durch gleiche Vorgangsweise wie in Referenzbeispiel 1(a) aber unter Verwendung von 3-Phe-

nyl-3-{{(2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-yl}propansäure-ethylester {Referenzbeispiel 1(c)} wurde 3-Phenyl-3-{{(2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-yl}propansäure als weißer Feststoff hergestellt. LC-MS:R_T = 3,57 Minuten; MS(ES) = 546 (M+H)⁺.

(d) Durch gleiche Vorgangsweise wie in Referenzbeispiel 1(a) aber unter Verwendung von 3-Cyclohexyl-3-{{(2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-yl}propansäure-ethylester {Referenzbeispiel 1(d)} wurde 3-Cyclohexyl-3-{{(2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-yl}propansäure als weißer Feststoff hergestellt. LC-MS:R_T = 3,98 Minuten; MS(ES) = 552 (M+H)⁺.

(e) Durch gleiche Vorgangsweise wie in Referenzbeispiel 1(a) aber unter Verwendung eines Gemisches aus

3-(Pyrid-4-yl)-3-{{(2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl}propansäure-ethylester-trifluoracetat und

3-(Pyrid-4-yl)-3-{{(2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl}propansäure-ethylester-trifluoracetat {Referenzbeispiel 1(e)} und Unterziehen des Produkts einer präparativen HPLC unter Gradient-Elutionsbedingungen mit Gemischen aus Acetonitril und Wasser, enthaltend 0,1% Trifluoressigsäure (anfangs 1:4, dann ein Gradient von 1% Acetonitril/Minute) wurde 3-(Pyrid-4-yl)-3-{{(2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl}propansäure als weißer Feststoff hergestellt. LC-MS:R_T = 2,45 Minuten; MS(ES) = 547 (M+H)⁺.

(f) Durch gleiche Vorgangsweise wie in Referenzbeispiel 1(a) aber unter Verwendung von 3-{{(2-o-Tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-yl}but-2-ensäure-ethylester {Referenzbeispiel 1(f)} wurde 3-{{(2-o-Tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-yl}but-2-ensäure als weißer Feststoff hergestellt. LC-MS:R_T = 3,38 Minuten; MS(ES) = 482 (M+H)⁺.

(g) Durch gleiche Vorgangsweise wie in Referenzbeispiel 1(a) aber unter Verwendung von 3-{{(2-o-Tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-yl}butansäure-ethylester {Referenzbeispiel 1(g)} und Unterziehen des Produkts einer präparativen HPLC auf einer Hypersil Elite Säule (10 cm × 2,1 cm) unter Gradient-Elutionsbedingungen mit Gemischen aus Acetonitril und Wasser, enthaltend 0,1% Trifluoressigsäure (anfangs 3:10, dann ein Gradient von 1% Acetonitril/Minute) mit einer Laufgeschwindigkeit von 5 ml/Minute wurde 3-{{(2-o-Tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-yl}butansäure als weißer Feststoff hergestellt. LC-MS:R_T = 3,42 Minuten; MS(ES) = 484 (M+H)⁺.

(i) Durch gleiche Vorgangsweise wie in Referenzbeispiel 1(a) aber unter Verwendung von 3-(2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolylureido)-phenyl]-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-yl-butansäure {Referenzbeispiel 1(i)} wurde 3-(2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolylureido)-phenyl]-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-yl-buttersäure als weißer Feststoff hergestellt.

(j) Durch gleiche Vorgangsweise wie in Referenzbeispiel 1(a) aber unter Verwendung von 2-(2,6-Dichlorbenzoylamino)-3-[2-(2,6-dichlorbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl]propionsäure-methylester (Referenzbeispiel 9) wurde 2-(2,6-Dichlorbenzoylamino)-3-[2-(2,6-dichlorbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl]propionsäure als hellgelber Feststoff hergestellt.

(k) Durch gleiche Vorgangsweise wie in Referenzbeispiel 1(a) aber unter Verwendung von 3-Phenyl-3-{{(2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl}propansäure-ethylester {Referenzbeispiel 1(j)} wurde 3-Phenyl-3-{{(2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl}propansäure als weißer Feststoff hergestellt. LC-MS:R_T = 3,62 Minuten; MS(ES) = 546 (M+H)⁺, 544 (M-H)⁻.

(l) Durch gleiche Vorgangsweise wie in Referenzbeispiel 1(a) aber unter Verwendung von 3-{{(2-o-Tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-yl}butansäure-ethylester {Referenzbeispiel 1(k)} wurde 3-{{(2-o-Tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-yl}butansäure als weißer Feststoff hergestellt, m. p. erweicht ab 100°C und schmilzt bei 123–140°C.

(m) Durch gleiche Vorgangsweise wie in Referenzbeispiel 1(a) aber unter Verwendung von 3-(Pyrid-4-yl)-3-{{(2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl}propansäure-ethyl-ester, Enantiomer A {Referenzbeispiel 16(a)} wurde 3-(Pyrid-4-yl)-3-{{(2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl}propansäure, Enantiometer A hergestellt. LC-MS:R_T = 2,45 Minuten; MS(ES) = 547 (M+H)⁺, 545 (M-H)⁻.

(n) Durch gleiche Vorgangsweise wie in Referenzbeispiel 1(a) aber unter Verwendung von 3-(Pyrid-4-yl)-3-{{(2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl}propansäure-ethyl-ester, Enantiomer B {Referenzbeispiel 16(b)} wurde 3-(Pyrid-4-yl)-3-{{(2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl}propansäure, Enantiometer B hergestellt. LC-MS:R_T = 2,45 Minuten; MS(ES) = 547 (M+H)⁺, 545 (M-H)⁻.

REFERENZBEISPIEL 1

(a) 3-{{(4-Methyl-2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-yl}-butansäure-ethyl-ester

[0179] Eine gerührte Lösung von (4-Methyl-2-(2-o-tolylamino)-benzoxazol-6-yl)-essigsäure (0,3 g, hergestellt nach dem Verfahren, das für Referenzbeispiel 9(b) in der Internationalen Patentanmeldung Veröffentlichungsnr. WO 00/49005 beschrieben ist) in trockenem Dimethylformamid (7,5 ml) unter einer Argonatmosphäre wurde mit O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (0,7 g) und dann mit Diisopropylethylamin (0,8 ml) behandelt. Nach 10-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch mit einer Lösung aus Ethyl-3-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-yl)-butanoat-hydrochlorid {0,38 g, Referenzbeispiel 2(a)} in trockenem Dimethylformamid (7,5 ml) und anschließend mit Diisopropylethylamin (0,4 ml) behandelt. Die erhaltene dunkle Lösung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und dann eingedampft. Das verbleibende dunkle Öl wurde mit Wasser (20 ml) behandelt, und das Gemisch wurde durch Zugabe von Salzsäure (5 ml, 1 M) auf pH 1 angesäuert und dann mit Ethylacetat (25 ml) extrahiert. Das organische Extrakt wurde mit Wasser (20 ml) gewaschen, dann mit Salzlösung (15 ml), dann über Magnesiumsulfat getrocknet und dann eingedampft. Der Rückstand wurde einer präparativen HPLC auf einer Hypersil Elite Säule (10 cm × 2,1 cm) unter Gradient-Elutionsbedingungen mit Gemischen aus Acetonitril und Wasser, enthaltend 0,1% Trifluoressigsäure (anfangs 45:55, steigend bei einer Rate von 1% Acetonitril/Minute) mit einer Laufgeschwindigkeit von 5 ml/Minute unterzogen, um die Titelverbindung als bernsteinfarbenes Glas zu erhalten. LC-MS:R_T = 4,14 Minuten; MS(ES) = 526 (M+H)⁺, MS(ES⁻) = 526 (M-H)⁻.

(b) Durch gleiche Vorgangsweise wie in Referenzbeispiel 1(a) aber unter Verwendung von 2-o-Tolylaminobenzoxazol-6-essigsäure (hergestellt nach dem Verfahren, das für Referenzbeispiel 4 in der Internationalen Patentanmeldung Veröffentlichungsnr. WO 00/49005 beschrieben ist) und Ethyl-3-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-butanoat {Referenzbeispiel 4(a)} wurde 3-{{(2-o-Tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl}butansäureethylester als klares Öl hergestellt. LC-MS:R_T = 3,93 Minuten; MS(ES) = 512 (M+H)⁺, MS(ES⁻) = 510 (M-H)⁻.

(c) und (d) Durch gleiche Vorgangsweise wie in Referenzbeispiel 1(a) aber unter Verwendung von 2-o-Tolylaminobenzoxazol-6-essigsäure und einem Gemisch aus 3-Phenyl-3-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-yl)-propansäureethylester-hydrochlorid und 3-Cyclohexyl-3-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-yl)-propansäure-ethylester-hydrochlorid {Referenzbeispiel 2(b)} und Unterziehen des Produkts einer präparativen Chromatographie auf einer Hypersil Elite Säule (10 cm × 2,1 cm) unter Gradient-Elutionsbedingungen mit Gemischen aus Acetonitril und Wasser, enthaltend 0,1% Trifluoressigsäure (anfangs 50:50, steigend bei einer Rate von 1% Acetonitril/Minute) mit einer Laufgeschwindigkeit von 5 ml/Minute, wurde 3-Phenyl-3-{{(2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-yl}-propansäure-ethylester, Referenzbeispiel 1(c), als hellgelber Gummi {LC-MS:R_T = 4,11 Minuten; MS(ES) = 574 (M+H)⁺} und 3-Cyclohexyl-3-{{(2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-yl}-propansäure-ethylester, Referenzbeispiel 1(d), als hellgelber Gummi hergestellt {LC-MS:R_T = 4,61 Minuten; MS(ES) = 580 (M+H)⁺}.

(e) Durch gleiche Vorgangsweise wie in Referenzbeispiel 1(a) aber unter Verwendung von 2-o-Tolylaminobenzoxazol-6-essigsäure und einem Gemisch aus 3-(Pyrid-4-yl)-3-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-propansäure-methylester und 3-(Pyrid-4-yl)-3-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-propansäure-ethylester {Referenzbeispiel 4(b)} wurde ein Gemisch aus 3-(Pyrid-4-yl)-3-{{(2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl}-propansäure-ethylester-trifluoracetat und 3-(Pyrid-4-yl)-3-{{(2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl}-propansäure-methylester-trifluoracetat {Referenzbeispiel 1(e)} hergestellt.

(f) und (g) Durch gleiche Vorgangsweise wie in Referenzbeispiel 1(a) aber unter Verwendung von 2-o-Tolylaminobenzoxazol-6-essigsäure und einem Gemisch aus 3-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-yl)-but-2-ensäureethylester-hydrochlorid und 3-Methyl-3-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-yl)-propansäure-ethylester-hydrochlorid {Referenzbeispiel 2(c)} und Unterziehen des Produkts einer präparativen Chromatographie auf einer Hypersil Elite Säule (10 cm × 2,1 cm) unter Gradient-Elutionsbedingungen mit Gemischen aus Acetonitril und Wasser, enthaltend 0,1% Trifluoressigsäure (anfangs 35:65, steigend bei einer Rate von 1% Acetonitril/Minute) mit einer Laufgeschwindigkeit von 5 ml/Minute, wurden 3-{{(2-o-Tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-yl}-but-2-ensäure-ethylester {Referenzbeispiel 1(f)} {LC-MS:R_T = 3,98 Minuten; MS(ES) = 510 (M+H)⁺} und 3-{{(2-o-Tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-yl}-butansäure-ethylester {Referenzbeispiel 1(g)} {LC-MS:R_T = 3,92 Minuten; MS(ES) = 512 (M+H)⁺} hergestellt.

(h) Durch gleiche Vorgangsweise wie in Referenzbeispiel 1(a) aber unter Verwendung von 2-o-Tolylaminobenzoxazol-6-carbonsäure wurde 3-{2-[(2-o-Tolylaminobenzoxazol-6-yl)-carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroiso-

chinolin-6-yl}-butansäure-ethylester als helles bernsteinfarbenes Glas hergestellt. LC-MS:R_T = 3,97 Minuten; MS(ES) = 498 (M+H)⁺, 496 (M-H)⁻.

(i) Durch gleiche Vorgangsweise wie in Referenzbeispiel 1(a) aber unter Verwendung von 3-Methoxy-4-[3-(2-Methylphenyl)ureido]phenylessigsäure (hergestellt wie in Beispiel 21 der Internationalen Patentanmeldung Veröffentlichungsnur. WO 96/22966) wurde 3-(2-{2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolylureido)-phenyl]-acetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-yl)-butansäure als fahlrotes Glas hergestellt. TLC:R_F = 0,08 (Siliciumdioxidplatten, Cyclohexan:Ethylacetat, 1:1).

(j) Durch gleiche Vorgangsweise wie in Referenzbeispiel 1(a) aber unter Verwendung von 2-o-Tolylamino-benzoxazol-6-essigsäure und 3-Phenyl-3-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-propansäure-ethylester {Referenzbeispiel 4(c)} wurde 3-Phenyl-3-{(2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl}-propansäure-ethylester als hellgelber Gummi hergestellt. LC-MS:R_T = 4,17 Minuten; MS(ES) = 574 (M+H)⁺, 572 (M-H)⁻.

(k) Durch gleiche Vorgangsweise wie in Referenzbeispiel 1(a) aber unter Verwendung von 2-o-Tolylamino-benzoxazol-6-essigsäure wurde 3-{(2-o-Tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-yl}butansäure-ethylester als klarer Gummi hergestellt.

REFERENZBEISPIEL 2

(a) 3-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-6-yl)-butansäure-ethylester-hydrochlorid

[0180] Eine Lösung aus 3-(Isochinolin-6-yl)but-2-ensäure-ethylester {0,5 g, Referenzbeispiel 3(a)} in Ethanol (30 ml) wurde mit konzentrierter Salzsäure (1,7 ml) behandelt. Diese gerührte Lösung wurde mit Stickstoff gespült, dann mit Platinoxid (0,07 g) behandelt und dann in Gegenwart von Wasserstoff bei 2 Bar 19 Stunden hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde durch Hyflo supercel gefiltert und der Filterkuchen wurde dreimal mit Ethanol (20 ml) gewaschen. Das kombinierte Filtrat plus Waschlösungen wurde eingedampft, um die Titelverbindung als blassgrünen Feststoff zu erhalten.

MS(ES) = 248 (M+H)⁺.

(b) Durch gleiche Vorgangsweise wie in Referenzbeispiel 2(a) aber unter Verwendung von 3-(Isochinolin-6-yl)-3-phenyl-prop-2-ensäure-ethylester {Referenzbeispiel 3(b)} wurde ein Gemisch aus 3-Phenyl-3-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-propansäure-ethylester-hydrochlorid {LC-MS:R_T = 2,36 Minuten; MS(ES) = 310 (M+H)⁺} und Ethyl-3-Cyclohexyl-3-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-propanoat-hydrochlorid {LC-MS:R_T = 2,73 Minuten; MS(ES) = 316 (M+H)⁺} als bernsteinfarbenes Öl hergestellt, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

(c) Durch gleiche Vorgangsweise wie in Referenzbeispiel 2(a) aber unter Verwendung von 3-(Isochinolin-8-yl)-but-2-ensäure-ethylester-hydrochlorid {Referenzbeispiel 3(c)} wurde ein Gemisch aus 3-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-8-yl)-but-2-ensäure-ethylester-hydrochlorid und 3-Methyl-3-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-yl)-propansäure-ethylester-hydrochlorid als grünes Glas hergestellt.

REFERENZBEISPIEL 3

(a) 3-(Isochinolin-6-yl)-but-2-ensäure-ethylester

[0181] Eine gerührte Lösung aus 6-Bromisochinolin (1,75 g) in trockenem Dimethylformamid (15 ml) unter Argon wurde mit Ethylcrotonat (1,7 ml), dann mit Palladium(II)acetat (0,14 g), dann mit Tri-(o-tolyl)phosphin (0,3 g) und dann mit Tributylamin (8 ml) behandelt. Die Suspension wurde unter Argon bei 140°C 3,5 Stunden gerührt, dann 3 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen und dann eingedampft. Das verbleibende dunkle Öl wurde mit Ethylacetat (50 ml) behandelt und die erhaltene Lösung wurde mit Wasser (30 ml) gewaschen, dann zweimal mit Salzlösung (25 ml), dann über Magnesiumsulfat getrocknet und dann eingedampft. Der Rückstand wurde einer Flash-Chromatographie auf Siliciumdioxid unterzogen, wobei anfangs mit Cyclohexan und dann mit einem Gemisch aus Cyclohexan und Ethylacetat (9:1, v/v) eluiert wurde, um die Titelverbindung als bernsteinfarbenes Öl zu erhalten, das sich beim Kühlen verfestigte. MS(ES) = 242 (M+H)⁺.

(b) Durch gleiche Vorgangsweise wie in Referenzbeispiel 3(a) aber unter Verwendung von Ethyl-trans-cinnamat wurde 3-(Isochinolin-6-yl)-3-phenyl-prop-2-ensäure-ethylester als viskoses bernsteinfarbenes Öl hergestellt. MS(ES) = 304 (M+H)⁺.

(c) Durch gleiche Vorgangsweise wie in Referenzbeispiel 3(a) aber unter Verwendung von 8-Bromisochinolin wurde 3-(Isochinolin-8-yl)-but-2-ensäure-ethylester-hydrochlorid hergestellt. LS-MS:R_T = 2,243 Minuten, MS(ES) = 242 (M+H)⁺.

REFERENZBEISPIEL 4

(a) 3-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-7-yl)-butansäure-ethylester

[0182] Eine gerührte Lösung aus 3-(2-Trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-butansäure-ethylester {0,5 g, Referenzbeispiel 5(a)} in Ethanol (30 ml) unter Argon wurde mit Natriummethoxid (0,25 g) behandelt. Nach 1-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch eingedampft. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat (30 ml) behandelt und. die erhaltene Lösung wurde zweimal mit gesättigter Ammoniumchloridlösung (15 ml) gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet und dann eingedampft, um die Titelverbindung als gelben Gummi zu erhalten. MS(ES) = 248 (M+H)⁺.

(b) Durch gleiche Vorgangsweise wie in Referenzbeispiel 4(a) aber unter Verwendung von 3-(Pyrid-4-yl)-3-(2-trifluoacetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-propansäure-methylester {Referenzbeispiel 5(b)}, Methanol und Natriummethoxid, wurde ein Gemisch aus 3-(Pyrid-4-yl)-3-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-propansäure-methylester und 3-(Pyrid-4-yl)-3-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-propansäure-ethylester als gelbes Öl hergestellt, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

(c) Durch gleiche Vorgangsweise wie in Referenzbeispiel 4(a) aber unter Verwendung von 3-Phenyl-3-(2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-propansäure-ethylester {Referenzbeispiel 5(c)}, wurde 3-Phenyl-3-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-propansäure-ethylester als fahlroter Gummi hergestellt. LS-MS:R_T = 2,21 Minuten, MS(ES) = 310 (M+H)⁺.

REFERENZBEISPIEL 5

(a) 3-(2-Trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-butansäure-ethylester

[0183] Ein Gemisch aus 3-(2-Trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-acrylsäure-ethylester {1,5 g, Referenzbeispiel 6(a)}, vergälltem Alkohol (80 ml) und Palladium auf Kohlenstoff (0,15 g, 10%) wurde unter Wasserstoff 18 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Diatomeenerde gefiltert und der Filterkuchen wurde mit vergälltem Alkohol gewaschen. Das kombinierte Filtrat und die Waschlösungen wurden eingedampft, um die Titelverbindung als farbloses Öl zu erhalten.

(b) Durch gleiche Vorgangsweise wie in Referenzbeispiel 5(a) aber unter Verwendung von 3-(Pyrid-4-yl)-3-(2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-prop-2-ensäure-methylester {Referenzbeispiel 6(b)} wurde 3-(Pyrid-4-yl)-3-(2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-propansäure-methylester hergestellt. LS-MS:R_T = 2,33 Minuten, MS(ES) = 393 (M+H)⁺.

(c) Durch gleiche Vorgangsweise wie in Referenzbeispiel 5(a) aber unter Verwendung von 3-Phenyl-3-(2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-prop-2-ensäure-ethylester {Referenzbeispiel 6(c)} wurde 3-Phenyl-3-(2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-propansäure-ethylester als gelber Gummi hergestellt. LS-MS:R_T = 4,20 Minuten, MS(ES) = 406 (M+H)⁺, 428 (M+Na)⁺.

REFERENZBEISPIEL 6

(a) 3-(2-Trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)acrylsäure-ethylester

[0184] Eine Lösung aus 7-Brom-2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (2,6 g, Referenzbeispiel 7), Tri-o-tolylphosphin (0,37 g), Palladium(II)acetat, Ethylacrylat (1,6 ml) und Tributylamin (8,01 ml) in trockenem Dimethylformamid (25 ml) unter Argon wurde 3 Stunden bei 155°C erwärmt, dann über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft und das erhaltene schwarze Öl wurde zwischen Ethylacetat (200 ml) und Salzsäure (200 ml, 2 M) aufgetrennt. Die organische Phase wurde mit Salzsäure (200 ml, 2 M), dann mit Wasser (100 ml), dann mit Salzlösung (100 ml) gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet und dann eingedampft. Das verbleibende gelbe Öl wurde einer Flash-Chromatographie auf Siliciumdioxid unter Gradient-Elutionsbedingungen unterzogen, mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Pentan (von 3:97 bis 10:90, v/v), um die Titelverbindung zu erhalten. LS-MS:R_T = 4,05 Minuten; es wurde kein molekulares Ion beobachtet.

(b) Durch gleiche Vorgangsweise wie in Referenzbeispiel 6(a) aber unter Verwendung von 3-(Pyrid-4-yl)-prop-2-ensäure-methylester und Unterziehen des Produkts einer Umkehrphasenchromatographie auf einer Hypersil Elite C18 Säule (10 cm × 2,1 cm) unter Gradient-Elutionsbedingungen mit Gemischen aus Acetonitril und Wasser, enthaltend 0,1% Trifluoressigsäure (anfangs 25:75, ansteigend bei einer Rate von 1% Acetonitril/Minute) wurde 3-(Pyrid-4-yl)-3-(2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-prop-2-ensäure-methylester hergestellt. LS-MS:R_T = 2,63 Minuten, MS(ES) = 391 (M+H)⁺.

(c) Durch gleiche Vorgangsweise wie in Referenzbeispiel 6(a) aber unter Verwendung von Ethyl-trans-cinnamat und Unterziehen des Produkts einer Flash-Chromatographie auf Siliciumdioxid, mit einer anfängli-

chen Elution mit Cyclohexan und dann mit einem Gemisch aus Cyclohexan und Ethylacetat (9:1, v/v), wurde 3-Phenyl-3-(2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-prop-2-ensäure-ethylester als bernsteinfarbenes Öl hergestellt, das sich beim Stehen verfestigte.

REFERENZBEISPIEL 7

7-Brom-2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

[0185] Konzentrierte Schwefelsäure (35 ml) wurde zu Eisessigsäure (45 ml) unter Rühren zugegeben und eisgekühlt. Nach 30-minütigem Rühren wurde das Gemisch mit N-2-(4-Bromophenyl)ethyl-trifluoracetamid (10,4 g, Referenzbeispiel 8) und dann mit Paraformaldehyd (1,75 g) behandelt. Dieses Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und nach dem Rühren über weitere 24 Stunden wurde die hellbraune Lösung mit einem weiteren Aliquot aus Paraformaldehyd (0,8 g) behandelt. Nach dem Rühren über weitere 24 Stunden wurde das Reaktionsgemisch mit geeistem Wasser (500 ml) behandelt und dann dreimal mit Ethylacetat (200 ml) extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden zweimal mit Wasser (200 ml) gewaschen, dann viermal mit wässriger Natriumbicarbonatlösung (200 ml), dann zweimal mit Wasser (200 ml), dann über Magnesiumsulfat getrocknet und dann eingedampft. Das verbleibende gelbe Öl wurde einer Flash-Chromatographie auf Siliciumdioxid unterzogen, mit einer Elution mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Pentan (3:97, v/v), um die Titelverbindung als weißen kristallinen Feststoff zu erhalten. LS-MS:R_T = 4,76 Minuten; es wurde kein molekulares Ion beobachtet.

REFERENZBEISPIEL 8

N-2-(4-Bromophenyl)ethyl-trifluoracetamid

[0186] Eine gerührte Lösung aus 2-(4-Bromophenyl)ethylamin (7,9 g, hergestellt nach der Prozedur, die in J. Org. Chem., 1990, Seite 4530, beschrieben ist) und 2,6-Lutidin (10,2 ml) in trockenem Dichlormethan (150 ml), gekühlt in einem Eisbad, wurde tropfenweise mit Trifluoressigsäureanhydrid (6,21 ml) behandelt. Nach 2-stündigem Rühren und Stehen bei Raumtemperatur über 72 Stunden wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser (100 ml) behandelt und dann weitere 20 Minuten gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und dann zweimal mit Salzsäure (150 ml), dann mit Wasser (100 ml), dann mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung, dann mit Wasser (100 ml) gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet und dann eingedampft, um die Titelverbindung als gelben Feststoff zu erhalten.

MS(ES) = 294 und 296 (M-H)⁻.

REFERENZBEISPIEL 9

(a) 2-(2,6-Dichlorbenzoylamino)-3-[2-(2,6-dichlorbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl]-propionsäure-methylester

[0187] Eine gerührte Lösung aus 2-Amino-3-[2-(2,6-Dichlorbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl]-propionsäure-methylester (1,18 g Referenzbeispiel 10) in trockenem Pyridin (50 ml) unter Stickstoff und bei Raumtemperatur wurde tropfenweise mit 2,6-Dichlorbenzoylchlorid (0,67 g) behandelt. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 25 Minuten und dann bei 65°C 40 Minuten gerührt. Die erhaltene dunkelrote Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und dann eingedampft. Das verbleibende rote Öl wurde in Dichlormethan aufgelöst und diese Lösung wurde mit wässriger Natriumbicarbonatlösung (5%), dann mit Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet und dann eingedampft. Der Rückstand wurde auf Siliciumdioxid (8,5 g) unter Verwendung von Dichlormethan aufgetragen und dann einer Flash-Chromatographie auf Siliciumdioxid unterzogen, wobei mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Heptan (1:1, v/v) eluiert wurde, um die Titelverbindung zu erhalten.

(b) Durch gleiche Vorgangsweise wie in Referenzbeispiel 9(a) aber unter Verwendung von 2-tert-Butyloxy carbonylamino-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl]-propionsäure-methylester {Referenzbeispiel 11(a)} wurde 2-tert-Butyloxycarbonylamino-3-[2-(2,6-dichlorbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl]-propionsäure-methylester als hellgelber Feststoff hergestellt.

REFERENZBEISPIEL 10

2-Amino-3-[2-(2,6-Dichlorbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl]-propionsäure-methylester

[0188] Eine Lösung aus 2-tert-Butyloxycarbonylamino-3-[2-(2,6-dichlorbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochino-

lin-7-yl]-propionsäure-methylester {1,7 g, Referenzbeispiel 9(b)} in einem Gemisch aus Trifluoressigsäure (10 ml) und Dichlormethan (30 ml) unter Stickstoff wurde bei Raumtemperatur 1,5 Stunden gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgelöst und diese Lösung wurde mit wässriger Natriumbicarbonatlösung, dann mit Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet und dann eingedampft, um die Titelverbindung (1,18 g) zu erhalten, die ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

REFERENZBEISPIEL 11

(a) 2-tert-Butyloxycarbonylamino-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl]-propionsäure-methylester

[0189] Eine Lösung aus 2-tert-Butyloxycarbonylamino-3-[2-trifluoracetyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl]-propionsäure-methylester (286 g, Referenzbeispiel 12) in Methanol (120 ml) wurde mit Kaliumcarbonatlösung (10 ml, 1%) bei Raumtemperatur behandelt. Nach 1,5-stündigem Rühren wurde das Reaktionsgemisch mit einem weiteren Aliquot der Kaliumcarbonatlösung (10 ml, 1%), dann mit einem weiteren Aliquot (10 ml) nach 2,5 Stunden und dann mit einem weiteren Aliquot (30 ml) nach 5,5 Stunden behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und eingedampft. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan und Wasser behandelt und die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die kombinierten organischen Stoffe wurden mit Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet und dann eingedampft, um die Titelverbindung (2,14 g) zu erhalten.

(b) Durch gleiche Vorgangsweise wie in Referenzbeispiel 11(a) aber unter Verwendung von 3-(Pyrid-4-yl)-3-(2-trifluoacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl]-propansäure-methylester {Referenzbeispiel 5(b)} wurde 3-(Pyrid-4-yl)-3-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-propansäure-methylester als gelbes Öl hergestellt. LS-MS: R_T = 0,64 Minuten, MS(ES) = 297 (M+H)⁺.

REFERENZBEISPIEL 12

2-tert-Butyloxycarbonylamino-3-[2-trifluoracetyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl]-propionsäure-methylester

[0190] Eine Lösung aus 2-tert-Butyloxycarbonylamino-3-[2-trifluoracetyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl]-acrylsäure-methylester (2,8 g, Referenzbeispiel 13) in vergälltem Alkohol (200 ml) unter Stickstoff wurde mit Palladium auf Kohlenstoff (0,38 g, 10%) und dann mit Wasserstoff behandelt. Nach 2 Stunden wurde ein zusätzliches Aliquot von Palladium auf Kohlenstoff (0,4 g, 10%) dem Reaktionsgemisch hinzugefügt und dieses Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und dann durch Celite gefiltert. Das Filtrat wurde eingedampft, um die Titelverbindung (2,86 g) als farbloses Gummi zu erhalten. LS-MS: 430 (M)⁺.

REFERENZBEISPIEL 13

2-tert-Butyloxycarbonylamino-3-[2-trifluoracetyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl]-acrylsäure-methylester

[0191] Eine Mischung aus 7-Brom-(2-trifluoracetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (4,29 g, Referenzbeispiel 7), N-(tert-Butyloxycarbonyl)-dehydroalanin-methylester (3,64 g Referenzbeispiel 14), bis(Tri-o-tolylphosphin)palladium(II)chlorid (0,109 g), Tri-o-tolylphosphin (0,212 g), Triethylamin (7,7 ml) und Dimethylformamid (100 ml) unter Stickstoff wurde bei 97°C 4 Stunden erwärmt, dann bei Raumtemperatur 3 Tage stehen gelassen und dann eingedampft. Der verbleibende orange Sirup wurde zwischen Ethylacetat und Wasser aufgetrennt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde einer Flash-Chromatographie auf Siliciumdioxid unterzogen, wobei mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Heptan (1:2, v/v) eluiert wurde, um die Titelverbindung (2,9 g) als gelben Feststoff zu erhalten.

REFERENZBEISPIEL 14

N-(tert-Butyloxycarbonyl)-dehydroalanin-methylester

[0192] Eine Lösung aus N-(tert-Butyloxycarbonyl)-DL-serin-methylester {5,48 g, Referenzbeispiel 15(a)} in Tetrahydrofuran (60 ml) wurde mit Triethylamin (3,48 ml), gefolgt von Carboonyldiimidazol (4,05 g) behandelt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand wurde mehrere Male mit tert-Butylmethylether extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden eingedampft, um ein farbloses Öl zu erhalten, das einer Flash-Chromatographie auf Siliciumdioxid unterzogen wurde, wobei mit Toluol eluiert wurde, um die Titelverbindung (3,64 g) als farbloses Öl zu erhalten.

REFERENZBEISPIEL 15

(a) N-(tert-Butyloxycarbonyl)-DL-serin-methylester

[0193] Eine Lösung aus DL-Serin-methylester-hydrochlorid (10 g) in trockenem Dimethylformamid (100 ml) wurde mit Triethylamin (18 ml), gefolgt von einer Lösung aus Di-tert-butyl-dicarbonat (14 g) in trockenem Dimethylformamid (50 ml) behandelt. Nach dem Röhren bei Raumtemperatur über Nacht wurde das Reaktionsgemisch eingedampft. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgelöst und diese Lösung wurde zweimal mit Wasser gewaschen und dann eingedampft. Das erhaltene farblose Öl (14 g) wurde in Ethylacetat aufgelöst und diese Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und dann eingedampft. Der Rückstand wurde einer Flash-Chromatographie auf Siliciumdioxid unterzogen, wobei mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Heptan (2:3, v/v) eluiert wurde, um die Titelverbindung (6,55 g) als farbloses Öl zu erhalten.

(b) Durch gleiche Vorgangsweise wie in Referenzbeispiel 15(a) aber unter Verwendung von 3-(Pyrid-4-yl)-3-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-propionsäure-methylester {Referenzbeispiel 11(b)} und Durchführen der Reaktion in Tetrahydrofuran wurde 3-[2-(tert-Butyloxycarbonylamino)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl]-3-(pyrid-4-yl)-propionsäure-methylester als rotes Öl hergestellt. LC-MS:R_T = 2,61 Minuten, MS(ES) = 397 (M+H)⁺.

REFERENZBEISPIEL 16

(a) 3-(Pyrid-4-yl)-3-{{(2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl}-propansäure-ethylester, Enantiomer A

[0194] Eine Lösung aus 2-o-Tolylaminobenzoxazol-6-essigsäure (0,124 g) und Diisopropylethylamin (0,17 g) in Dimethylformamid (2 ml) wurde mit einer Lösung aus O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (0,183 g) in Dimethylformamid behandelt. Nach 10 Minuten bei Raumtemperatur wurde diese gelbe Lösung tropfenweise einer rasch gerührten Lösung von 3-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-(pyrid-4-yl)-propionsäure-ethylester, Enantiomer A {0,219 mmol, Referenzbeispiel 17(a)} in Dimethylformamid zugegeben. Nach 2,5-ständigem Röhren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch eingedampft. Das verbleibende Öl wurde in einem Gemisch aus Acetonitril, Wasser und Trifluoressigsäure (25:75:0,1) aufgelöst und mit Dimethylformamid und Trifluoressigsäure behandelt, um einen pH 2 zu erreichen. Dieses Gemisch wurde einer präparativen HPLC {Hypersil Elite C18 Säule, 10 cm × 2,1 cm, unter Verwendung eines Gemisches aus Acetonitril, Wasser und Trifluoressigsäure (25:75:0,1) als mobile Phase, gefolgt von einem 1% Acetonitril/Minute-Gradienten} unterzogen, um die Titelverbindung zu erhalten. LC-MS:MS (ES) = 575 (M+H)⁺, 573(M-H)⁻.

(b) Durch gleiche Vorgangsweise wie in Referenzbeispiel 16(a) aber unter Verwendung von 3-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-(pyrid-4-yl)-propionsäure-ethylester, Enantiomer B {Referenzbeispiel 17(b)} wurde 3-(Pyrid-4-yl)-3-{{(2-o-tolylamino-benzoxazol-6-yl)-acetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl}-propansäure-ethylester, Enantiomer B hergestellt.

LC-MS:MS(ES) = 575 (M+H)⁺, 573 (M-H)⁻.

REFERENZBEISPIEL 17

(a) 3-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-(pyrid-4-yl)-propionsäure-ethylester, Enantiomer A

[0195] Eine Lösung aus 3-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-(pyrid-4-yl)-propionsäure, Enantiomer A {Referenzbeispiel 18(a)} in Ethanol (50 ml) wurde mit konzentrierter Salzsäure (zwei Tropfen) behandelt und dann bei Rückflusstemperatur unter Stickstoff 8 Stunden erwärmt. Der pH des Reaktionsgemisches wurde durch tropfenweise Zugabe von Natriumbicarbonatlösung (5%) auf ~5 eingestellt, und dieses Gemisch wurde dann eingedampft, um die Titelverbindung zu erhalten, die ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

(b) Durch gleiche Vorgangsweise wie in Referenzbeispiel 17(a) aber unter Verwendung von 3-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-(pyrid-4-yl)-propionsäure, Enantiomer B {Referenzbeispiel 18(b)} wurde 3-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-(pyrid-4-yl)-propionsäure-ethylester, Enantiomer B hergestellt, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

REFERENZBEISPIEL 18

3-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-(pyrid-4-yl)-propionsäure, Enantiomer A

[0196] Eine Lösung aus 3-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-(pyrid-4-yl)-propionsäure (S)-(-)- α -methyl-

benzylamid, Diastereoisomer A {0,092 g Referenzbeispiel 19(a)} in Salzsäure (10 ml, 6 N) unter Stickstoff wurde bei Rückflusstemperatur unter Stickstoff 5 Stunden erwärmt, dann 3 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen, dann bei Rückflusstemperatur 6,5 Stunden erwärmt, dann bei 100° über Nacht stehen gelassen und dann eingedampft, um die Titelverbindung als farblosen Feststoff zu erhalten. Dieses Material wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

(b) Durch gleiche Vorgangsweise wie in Referenzbeispiel 16(a) aber unter Verwendung von 3-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-(pyrid-4-yl)-propionsäure (S)-(-)- α -methylbenzylamid, Diastereoisomer B {Referenzbeispiel 19(b)} wurde 3-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-(pyrid-4-yl)-propionsäure, Enantiomer B hergestellt.

REFERENZBEISPIEL 19

(a) 3-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-(pyrid-4-yl)-propionsäure (S)-(-)- α -methylbenzylamid, Diastereoisomer A, und (b) 3-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-(pyrid-4-yl)-propionsäure (S)-(-)- α -methylbenzylamid, Diastereoisomer B

[0197] Eine Lösung aus 3-[2-(tert-Butyloxycarbonylamino)-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-7-yl]-3-(pyrid-4-yl)-propionsäure (0,6 g, Referenzbeispiel 20) in trockenem Dimethylformamid (15 ml) unter einer Argonatmosphäre, wurde mit Diisopropylethylamin (0,61 g), dann mit O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (0,66 g) behandelt. Nach dem Rühren bei Raumtemperatur über einige Minuten wurde das Gemisch mit (S)-(-)- α -methylbenzylamin (0,19 g) behandelt und es wurde über Nacht bei Raumtemperatur mit dem Rühren fortgefahren. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft und der Rückstand wurde zwischen Dichlormethan und wässriger Natriumcarbonatlösung (2%) aufgetrennt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und dann eingedampft. Der Rückstand (0,952 g) wurde einer präparativen Umkehrphasen-HPLC (Hypersil Elite C18 Säule, Gradientenelution mit einem Gemisch aus 20% Acetonitril und 80% Wasser, enthaltend 0,1% Trifluoressigsäure, als mobile Phase mit einem 1% Acetonitril/Minute-Gradienten) unterzogen, gefolgt von einer präparativen HPLC {Dynamax Siliciumdioxid-Säule (30 cm x 1,14 cm) 60 Å/8 μ m, mit einem Gemisch aus Methanol, 1,2-Dichlorethan, n-Heptan und Triethylamin (1:650:350:0,25) mit einer Laufgeschwindigkeit von 15 ml/Minute}, um 3-(Pyrid-4-yl)-3-((2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-7-yl}-propionsäure-ethylester, Diastereoisomer A {106 mg, Referenzbeispiel 19(a)} als erstes Eluat und 3-(Pyrid-4-yl)-3-((2-o-tolylamino-benzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-7-yl}-propionsäure-ethylester, Diastereoisomer B {92 mg, Referenzbeispiel 19(b)} als zweites Eluat zu erhalten.

REFERENZBEISPIEL 20

3-[2-(tert-Butyloxycarbonylamino)-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-7-yl]-3-(pyrid-4-yl)-propionsäure

[0198] Eine Lösung aus 3-[2-(tert-Butyloxycarbonylamino)-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-7-yl]-3-(pyrid-4-yl)-propionsäure-methylester {1,46 g, Referenzbeispiel 15(b)} in Ethanol (100 ml) wurde mit Natriumhydroxidlösung (6 ml, 1 N) behandelt. Dieses Gemisch wurde bei 80°C 9 Stunden erwärmt und dann eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und Wasser aufgetrennt, das durch Zugabe verdünnter Salzsäure auf pH 6 eingestellt worden war. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert und die kombinierten organischen Stoffe wurden mit Wasser gewaschen und dann eingedampft, um die Titelverbindung (0,6 g) zu erhalten, die ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

IN-VITRO- UND IN-VIVO-TESTPROZEDUREN

1. Hemmende Wirkungen von Verbindungen von VLA4-abhängiger Zelladhäsion an Fibronectin und VCAM

1.1 Metabolische Markierung von RAMOS-Zellen

[0199] RAMOS-Zellen (eine Prä-B-Zelllinie von ECACC, Porton Down, UK) werden in RPMI-Kulturmedium (Gibco, UK), ergänzt mit 5% fötalem Kälberserum (FCS, Gibco, UK), gezüchtet. Vor dem Test werden die Zellen bei einer Konzentration von $0,5 \times 10^6$ Zellen/ml RPMI suspendiert und mit 400 μ Ci/100 ml [3 H]-Methionin (Amersham, UK) 18 Stunden bei 37°C markiert.

1.2 Vorbereitung einer Platte mit 96 Vertiefungen für den Adhäsionstest

[0200] Cytostar-Platten (Amersham, UK) wurden bei 50 μ l/Vertiefung entweder mit 3 μ g/ml humanem lösli-

chen VCAM-1 (R&D Systems Ltd., UK) oder 28,8 µg/ml Humangewebe Fibronectin (Sigma, UK) beschichtet. In nicht spezifisch bindende Kontroll-Vertiefungen wurde 50 µl phosphatgepufferte Kochsalzlösung eingebracht. Die Platten wurden dann zum Trocknen über Nacht in einem Inkubator bei 25°C gelassen. Am nächsten Tag wurden die Platten mit 200 µl/Vertiefung Pucks-Puffer (Gibco, UK), ergänzt mit 1% BSA (Sigma, UK), blockiert. Die Platten wurden 2 Stunden bei Raumtemperatur im Dunklen stehen gelassen. Der blockierende Puffer wurde dann entfernt und die Platten durch Umdrehen der Platte und leichtes Klopfen auf ein Papiertuch getrocknet. 50 µl/Vertiefung 3,6% Dimethylsulfoxid in Pucks-Puffer, ergänzt mit 5 mM Manganchlorid (zur Aktivierung des Integrinrezeptors, Sigma, UK) und 0,2% BSA (Sigma, UK) wurden den geeigneten Kontroll-Testbindungs- und nicht spezifisch bindenden Testvertiefungen in der Platte zugegeben. 50 µl/Vertiefung der Testverbindungen bei den geeigneten Konzentrationen, verdünnt in 3,6% Dimethylsulfoxid in Pucks-Puffer, ergänzt mit 5 mM Manganchlorid und 0,2% BSA, wurden den Testvertiefungen zugegeben.

[0201] Metabolisch markierte Zellen wurden bei 4×10^6 Zellen/ml in Pucks-Puffer suspendiert, der wie oben mit Manganchlorid und ESA ergänzt war. 50 µl/Vertiefung Zellen in 3,6% Dimethylsulfoxid in Pucks-Puffer und Ergänzungen wurden allen Plattenvertiefungen zugegeben.

[0202] Dieselbe Prozedur gilt für Platten, die entweder mit VCAM-1 oder Fibronectin beschichtet sind, und Daten für die Hemmung der Zellbindung an beide Substrate durch die Verbindung werden bestimmt.

1.3 Durchführung von Test- und Datenanalyse

[0203] Die Platten, die Zellen in Kontroll- oder Verbindungstestvertiefungen enthalten, werden im Dunkeln bei Raumtemperatur 1 Stunde inkubiert.

[0204] Die Platten werden dann auf einem Wallac Microbeta Szintillationszähler (Wallac, UK) gezählt und die erfassten Daten werden in Microsoft Excel (Microsoft, US) verarbeitet. Die Daten werden als IC₅₀, nämlich als die Konzentration des Hemmers, bei der 50% der Kontrollbindung eintritt, angegeben. Die Bindung in Prozent wird aus der folgenden. Gleichung bestimmt:

$$\{[(C_{TB} - C_{NS}) - C_I - C_{NS}]/(C_{TB} - C_{NS})\} \times 100 = \% \text{ Bindung}$$

wobei C_{TB} die Werte sind, die an Fibronectin (oder VCAM-1) beschichtete Vertiefungen gebunden sind, ohne Hemmer, C_{NS} die Werte sind, die in Vertiefungen ohne Substrat vorliegen, und C_I die Werte sind, die in Vertiefungen vorliegen, die einen Zelladhäsionshemmer enthalten.

[0205] Daten für die Verbindung dieser Erfindung sind für IC₅₀ zur Hemmung der Zelladhäsion sowohl an Fibronectin wie auch VCAM-1 angegeben. Besondere Verbindungen der Erfindung hemmen eine Zelladhäsion an Fibronectin und VCAM-1 mit IC₅₀ im Bereich von 100 mikromolar bis 77 nanomolar. Bevorzugte Verbindungen der Erfindung hemmen die Zelladhäsion an Fibronectin mit IC₅₀ unter 100 nanomolar.

2. Hemmung der Antigen-induzierten Entzündung bei Mäusen und Ratten

2.1. Sensibilisierung der Tiere

[0206] Ratten (Brown Norway, Harland Olac, UK) werden am Tag 0, 12 und 21 mit Ovalbumin (100 µg, intraperitoneal (i. p.), Sigma, UK), verabreicht mit einem Aluminiumhydroxidadijuvans (100 mg, i. p., Sigma, UK) in Kochsalzlösung (1 ml, i. p.) sensibilisiert.

[0207] Zusätzlich werden Mäuse (C57) am Tag 0 und 12 mit Ovalbumin (10 µg, i. p.), verabreicht mit Aluminiumhydroxidadijuvans (20 mg, i. p.) in Kochsalzlösung (0,2 ml, i. p.) sensibilisiert.

2.2 Antigen-Belastung

[0208] Ratten werden an einem Tag zwischen den Tagen 28 bis 38, belastet, während Mäuse an einem Tag zwischen den Tagen 20 bis 30 belastet werden.

[0209] Die Tiere werden belastet, indem sie 30 Minuten (Ratten) oder 1 Stunde (Mäuse) einem Aersosol von Ovalbumin (10 g/l) ausgesetzt werden, das von einem Ultraschallzerstäuber (deVilbiss Ultraneb, US) erzeugt und in eine Belastungskammer geleitet wird.

2.3 Behandlungsprotokolle

[0210] Tiere werden nach Bedarf vor oder nach der Antigen-Belastung behandelt. Die wässerigen-löslichen Verbindungen dieser Erfindung können in Wasser (für die orale, p. o. Dosierung) oder Kochsalzlösung (für intratracheale, i. t. Dosierung) hergestellt werden. Nicht lösliche Verbindungen werden als Suspensionen durch Mahlen und Beschallen des Feststoffs in 0,5% Methylzellulose/0,2% Polysorbat 80 in Wasser (für p. o. Dosierung, beide Merck UK Ltd., UK) oder Kochsalzlösung (für i. t. Dosierung) hergestellt. Dosisvolumina sind: für Ratten 1 ml/kg, p. o. oder 0,5 mg/kg i. t.; für Mäuse 10 ml/kg, p. o. oder 1 ml /kg i. t.

2.4 Bewertung einer Luftwegentzündung

[0211] Die Zellansammlung in der Lunge wird 24 Stunden nach der Belastung (Ratten) oder 48 bis 72 Stunden nach der Belastung (Mäuse) bewertet. Die Tiere werden mit Natriumpentobarbiton (200 mg/kg, i. p., Pasteur Merieux, Frankreich) euthanasiert, und die Trachea wird sofort kanüliert. Zellen werden aus dem Luftweg durch bronchoalveolare Lavage (BAL) und aus dem Lungengewebe durch enzymatische (Collagenase, Sigma, UK) Disaggregation wie folgt gewonnenen.

[0212] BAL wird durch Spülen der Luftwege mit 2 Aliquoten (jeweils 10 ml/kg) RPMI 1640 Medium (Gibco, UK), enthaltend 10% fötales Kälberserum (FCS, Serotec Ltd., UK), durchgeführt. Die gewonnenen BAL-Aliquote werden gepoolt und die Zellzählungen wie in der Folge beschrieben durchgeführt.

[0213] Unmittelbar nach BAL wird die Lungenvaskulatur mit RPMI 1640/FCS gespült, um den Blutpool von Zellen zu entfernen. Die Lungenlappen werden entfernt und in 0,5 mm Stücke geschnitten. Proben (Ratten: 400 mg, Mäuse: 150 mg) aus homogenem Lungengewebe werden in RPMI 1640/FCS mit Collagenase (20 E/ml über 2 Stunden, dann 60 E/ml über 1 Stunde, 37°C) inkubiert, um Zellen vom Gewebe zu disaggregieren. Gewonnene Zellen werden in RPMI 1640/FCS gewaschen.

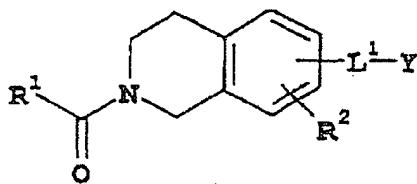
[0214] Zählungen der gesamten Leukocyten, die aus dem Luftweg und dem Lungengewebe gewonnen wurden, werden mit einem automatisierten Zellzähler (Cobas Argos, US) durchgeführt. Differenzialzählungen von Eosinophilen, Neutrophilen und mononuklearen Zellen werden durch Lichtmikroskopie von Cytozentrifugenpräparationen gemacht, die mit Wright-Giemza-Farbe (Sigma, UK) gefärbt wurden. T-Zellen werden durch Durchflusszytometrie (EPICS XL, Coulter Electronics, US) unter Verwendung von Fluorophor-markierten Antikörpern gegen CD2 (einen Pan-T-Zellen-Marker, der zur Quantifizierung der gesamten T-Zellen verwendet wird), CD4, CD8 und CD25 (einen Marker von aktivierte T-Zellen) gezählt. Alle Antikörper wurden von Serotec Ltd., UK geliefert.

2.5 Datenanalyse

[0215] Die Zelldaten wurden als mittlere Zellanzahl in unbelasteten, belasteten und mit Träger behandelten und belasteten und mit Verbindung behandelten Gruppen ausgedrückt, einschließlich des Standardfehlers der Mittelwerte. Die statistische Analyse der Differenz unter Behandlungsgruppen wurde unter Anwendung einer Einweg-Analyse der Varianz mittels Mann-Whitney-Test ausgewertet. Wenn $p < 0,05$, bestand keine statistische Signifikanz.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I),



(I)

in der

 R^1 gegebenenfalls substituiertes Phenyl, $R^3NH-Ar^1-L^2-$ oder $R^3-NH-C(=O)-NH-Ar^2-L^2$ bedeutet; R^2 Wasserstoff, Halogen, C_{1-4} Alkyl oder C_{1-4} Alkoxy bedeutet; R^3 gegebenenfalls substituiertes Aryl oder gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl bedeutet;

R⁴ Alkyl, Aryl, Cycloalkyl, Heteroaryl oder Heterocycloalkyl, oder Alkyl, das durch Aryl, eine säurefunktionelle Gruppe, Cycloalkyl, Heteroaryl, Heterocycloalkyl, -S(O)_mR⁵, -C(=O)-NY³Y⁴ oder -NY³Y⁴ substituiert ist, bedeutet;

R⁵ Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Arylalkyl, Arylalkenyl, Arylalkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Cycloalkylalkenyl, Cycloalkylalkinyl, Cycloalkenyl, Cycloalkenylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heteroarylalkenyl, Heteroarylalkinyl, Heterocycloalkyl oder Heterocycloalkylalkyl bedeutet;

R⁶ Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl oder Heterocycloalkylalkyl bedeutet;

R⁷ Wasserstoff, R⁵ oder Alkyl, das durch Alkoxy, Cycloalkyl, Hydroxy, Mercapto, Alkylthio oder -NY³Y⁴ substituiert ist bedeutet;

R⁸ Wasserstoff oder C₁₋₄Alkyl bedeutet;

R⁹ aus der Reihe Wasserstoff oder einer Gruppe, bestehend aus Aminosäureseitenketten, einer sauren funktionellen Gruppe, R⁵, -C(=O)-R⁵ oder -C(=O)-NY³Y⁴, oder Alkyl, das durch eine saure funktionelle Gruppe oder durch R⁵, -NY³Y⁴, -NH-C(=O)-R⁵, -C(=O)-R¹²-NH₂, -C(=O)-Ar²-NH₂, -C(=O)-R¹²-CO₂H oder -C(=O)-NY³Y⁴ substituiert ist, stammt;

R¹² eine Alkylenkette, eine Alkenylenkette oder eine Alkinylenkette bedeutet;

R¹³ Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl oder Heterocycloalkylalkyl bedeutet;

Ar¹ ein gesättigtes, teilweise gesättigtes oder ganz ungesättigtes 8- bis 10-gliedriges bicyclisches Ringsystem, das mindestens ein Heteroatom aus der Reihe O, S oder N, das gegebenenfalls durch einen oder mehrere Arylgruppensubstituenten substituiert ist, enthält, bedeutet;

Ar² Aryldiyl oder Heteroaryldiyl bedeutet;

L¹ eine Stylen-, Vinylen- oder Ethinylenbindung bedeutet, die jeweils gegebenenfalls durch (a) Carboxy, Hydroxy, Mercapto, Cyano, Oxo, -S(O)_mR⁴, R⁵, -C(=O)-R⁵, -C(=O)-OR⁵, -N(R⁶)-C(=O)-R⁴, -N(R⁶)-C(=O)-OR⁴, -N(R⁶)-SO₂-R⁴, -NY³Y⁴ oder -[C(=O)-N(R⁷)-C(R⁸)(R⁹)]_p-C(=O)-NY³Y⁴ substituiert ist; oder durch (b) Alkyl, das durch Carboxy, Hydroxy, Mercapto, Imidazolyl, S(O)_mR⁴, -C(=O)NY³Y⁴ oder -NY³Y⁴ substituiert ist, substituiert ist;

L² eine Alkylenkette bedeutet;

Y¹ und Y² unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkenyl, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Cycloalkyl, Heteroaryl oder Heteroarylalkyl bedeuten;

Y³ und Y⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkenyl, Alkyl, Alkinyl, Aryl, Cycloalkenyl, Cycloalkyl, Heteroaryl, Heterocycloalkyl oder Alkyl bedeuten, das durch Alkoxy, Aryl, Cyano, Cycloalkyl, Heteroaryl, Heterocycloalkyl, Hydroxy, Oxo, -NY¹Y² oder eine oder mehrere -CO₂R⁶- oder C(=O)-NY¹Y²-Gruppen substituiert ist;

Y⁵ Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, -C(=O)-R¹³, -C(=O)-OR¹³ oder -SO₂R¹³ bedeutet;

Y Carboxy oder ein saures Bioisoster bedeutet;

m eine ganze Zahl 1 oder 2 ist und

p null oder eine ganze Zahl 1 bis 4 ist;

wobei (i) "Aryl" als Gruppe oder Teil einer Gruppe einen gegebenenfalls substituierten einkernigen oder mehrkernigen aromatischen carbocyclischen Rest mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten teilweise gesättigten mehrkernigen aromatischen carbocyclischen Rest, in dem eine Aryl- und eine Cycloaryl- oder Cycloalkenylgruppe miteinander unter Bildung einer ringförmigen Struktur anelliert sind, bedeutet;

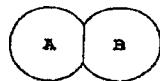
(ii) "Heteroaryl" als Gruppe oder Teil einer Gruppe einen gegebenenfalls substituierten aromatischen einkernigen oder mehrkernigen organischen Rest mit 5 bis 10 Ringgliedern, in dem ein oder mehrere Ringglieder ein Element (Elemente) ist (sind), es sich nicht um Kohlenstoff handelt, oder einen gegebenenfalls substituierten bei dem (denen) teilweise gesättigten mehrkernigen heterocarbocyclischen Rest, in dem eine Heteroaryl- und eine Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppe miteinander unter Bildung einer ringförmigen Struktur anelliert sind, bedeutet und

(iii) Arylgruppensubstituenten, die gegebenenfalls an solch einer Aryl- oder Heteroarylgruppe vorliegen, aus der Gruppe Acyl, Acylamino, Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Alkenylendioxy, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Alkylthio, Aroyl, Aroylamino, Aryl, Arylalkyloxy, Arylalkyloxycarbonyl, Arylalkylthio, Aryloxy, Aryloxycarbonyl, Arylsulfinyl, Arylsulfonyl, Arylthio, Carboxy, Cyano, Halogen, Heteroaroyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyloxy, Heteroaroylarnino, Heteroaryloxy, Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, Y¹Y²N-, Y¹Y²NCO-, Y¹Y²NSO₂-, Y¹Y²N-C₂₋₆Alkylen-Z²- {wobei Z² O, NR⁸ oder S(O)_n bedeutet und n 0, 1 oder 2 bedeutet}, AlkylC(=O)-Y¹N-AlkylSO₂-Y¹N-, oder Alkyl, das gegebenenfalls durch Aryl, Heteroaryl, Hydroxy oder Y¹Y²N- substituiert ist, stammen

jedoch nicht solche Verbindungen, bei denen ein Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatom direkt an eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Mehrfachbindung eines Alkenylen- oder Alkinylenrests gebunden ist;

sowie die entsprechenden N-Oxide und Ester-Prodrugs davon, und die pharmazeutisch annehmbaren Salze und Solvate von solchen Verbindungen, und die N-Oxide und Ester-Prodrugs davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, in der R¹ eine Gruppe R³-NH-Ar¹-L²- bedeutet, in der L² eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₆-Alkylenkette bedeutet; Ar¹ ein 8- bis 10-gliedriges zweikerniges System



bedeutet, in dem (i) der Ring



einen 5- oder 6-gliedrigen gegebenenfalls substituierten Heterocyclus bedeutet, (ii) der Ring



einen 5- oder 6-gliedrigen gegebenenfalls substituierten Heterocyclus oder einen gegebenenfalls substituierten Benzolring bedeutet, und (iii) die beiden Ringe miteinander über eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung verbunden sind und R³ ein gegebenenfalls substituiertes Aryl bedeutet.

3. Verbindung nach Anspruch 2, in der

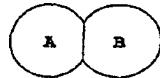


einen 5-gliedrigen gegebenenfalls substituierten Heterocyclus bedeutet, der Ring



einen gegebenenfalls substituierten Benzolring bedeutet und die beiden Ringe miteinander über eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung verbunden sind.

4. Verbindung nach Anspruch 2, in der



ein gegebenenfalls substituiertes Benzoxazolyl oder ein gegebenenfalls substituiertes Benzimidazolyl bedeutet, wobei jeweils der Benzolring die gegebenenfalls vorhandenen Substituenten enthält.

5. Verbindung nach Anspruch 2, in der der Ring



einen Benzolring bedeutet, der gegebenenfalls durch eine der Gruppen C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, Amino, Halogen Hydroxy, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkylsulfinyl, C₁₋₄-Alyksulfonyl, Nitro oder Trifluormethyl substituiert ist.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 2 bis 5, in der R³ ein in 2-Stellung substituiertes Phenyl bedeutet.

7. Verbindung nach Anspruch 6, in der R³ 2-Methylphenyl bedeutet.

8. Verbindung nach Anspruch 1, in der R¹ eine Gruppe R³-NH-C(=O)-NH-Ar²L²- bedeutet, in der L² eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₆-Alkylenkette bedeutet; Ar² ein gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroaryldiyil bedeutet und R³ eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Heteroarylgruppe be-

deutet.

9. Verbindung nach Anspruch 8, in der Ar² ein gegebenenfalls substituiertes m- oder p-Phenylen bedeutet.

10. Verbindung nach Anspruch 9, in der Ar² ein in 3-Stellung substituiertes p-Phenylen bedeutet, in der der Substituent in ortho-Stellung bezüglich der R³-NH-C(=O)-NH-Gruppe steht.

11. Verbindung nach Anspruch 8, in der Ar² ein gegebenenfalls substituiertes Azaheteroarylidiyl bedeutet.

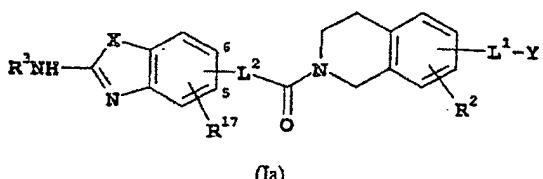
12. Verbindung nach Anspruch 11, in der Ar² Pyridin-2,5-diyli bedeutet, in dem die R³-NH-C(=O)-NH-Gruppe dem Pyridyl-Stickstoffatom benachbart ist und das in 4- oder 6-Stellung durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituiert ist.

13. Verbindung nach einem der Ansprüche 8 bis 12, in der R³ 2- oder 3-Methyl(oder Methoxy)phenyl bedeutet.

14. Verbindung nach einem der Ansprüche 8 bis 12, in der R³ ein gegebenenfalls substituiertes Pyridyl ist.

15. Verbindung nach Anspruch 14, in der R³ 3-Methyl-2-pyridyl bedeutet.

16. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel (Ia),



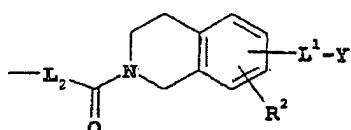
in der R², R³, L¹, L² und Y wie in einem entsprechenden vorhergehenden Anspruch definiert sind, X O oder NR¹⁸ bedeutet, wobei R¹⁸ Wasserstoff oder C₁₋₄Alkyl bedeutet, und R¹⁷ Wasserstoff oder einen Arylgruppen-substituenten bedeutet, und die entsprechenden N-Oxide und Ester-Prodrugs davon, sowie die pharmazeutisch annehmbaren Salze und Solvate von solchen Verbindungen, und die N-Oxide und Ester-Prodrugs davon.

17. Verbindung nach Anspruch 16, in der R³ ein gegebenenfalls substituiertes Aryl bedeutet.

18. Verbindung nach Anspruch 16 oder 17, in der R¹⁷ Wasserstoff, Halogen, C₁₋₄Alkyl oder C₁₋₄Alkoxy bedeutet.

19. Verbindung nach einem der Ansprüche 16 bis 18, in der L² eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₆Alkylenkette bedeutet.

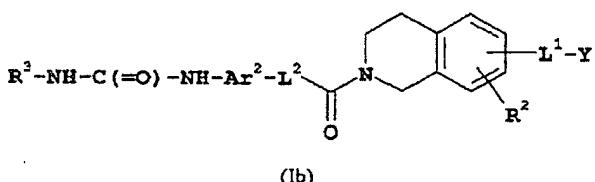
20. Verbindung nach einem der Ansprüche 16 bis 19, in der die Gruppe



in 6-Stellung des Rings oder in 5- oder 6-Stellung des Rings gebunden ist, wenn X NR¹⁸ bedeutet und R¹⁶ C₁₋₄Alkyl bedeutet.

21. Verbindung nach einem der Ansprüche 16 bis 20, in der die Gruppe -L¹-Y in 6- oder 7-Stellung des Tetrahydroisoquinolinrings gebunden ist.

22. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel (Ib),



in der R², R³, Ar², L¹, L² und Y wie in einem entsprechenden vorhergehenden Anspruch definiert sind, und die entsprechenden N-Oxide und Ester-Prodrugs davon, sowie die pharmazeutisch annehmbaren Salze und Solvate von solchen Verbindungen, und die N-Oxide und Ester-Prodrugs davon.

23. Verbindung nach Anspruch 22, in der R³ 2-Methylphenyl oder 3-Methyl-2-pyridyl bedeutet.

24. Verbindung nach einem der Ansprüche 22 bis 23, in der Ar² ein gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl diyl bedeutet.

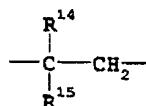
25. Verbindung nach Anspruch 24, in der Ar² p-Phenyl oder p-Phenyl, das in 3-Stellung durch Halogen, C₁₋₄Alkyl, C₁₋₄Alkoxy, C₁₋₄Alkylthio, C₁₋₄Alkylsulfinyl oder C₁₋₄Alkylsulfonyl substituiert ist, bedeutet.

26. Verbindung nach Anspruch 24, in der Ar² Pyridin-2,5-diyl, in dem die R³-NH-C(=O)-NH-Gruppe dem Pyridyl-Stickstoffatom benachbart ist und das in 4- oder 6-Stellung durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituiert ist, bedeutet.

27. Verbindung nach einem der Ansprüche 22 bis 26, in der L² eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₆Alkylenkette bedeutet.

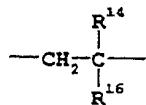
28. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, in der L¹ eine Ethylenbindung, die gegebenenfalls durch C₁₋₄Alkyl, Aryl, Heteroaryl, -N(R⁶)-C(=O)-R⁴, N(R⁶)-C(=O)-OR⁴, -N(R⁶)-SO₂-R⁴, -NY³Y⁴ oder -[C(=O)-N(R⁷)-C(R⁸)(R⁹)]_p-C(=O)-NY³-Y⁴ substituiert ist; oder Alkyl, das durch Carboxy, Hydroxy, Mercapto, Imidazolyl, -C(=O)-NY³Y⁴ oder -NY³Y⁴ substituiert ist, bedeutet.

29. Verbindung nach Anspruch 28, in der L¹ eine Gruppe



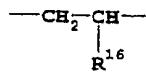
bedeutet, in der R¹⁴ Wasserstoff oder C₁₋₄Alkyl bedeutet und R¹⁵ Wasserstoff oder C₁₋₄Alkyl bedeutet; oder in der R¹⁴ Wasserstoff bedeutet und R¹⁵ Aryl, Heteroaryl, -N(R⁶)-C(=O)-R⁴, -N(R⁶)-C(=O)-OR⁴, -N(R⁶)-SO₂-R⁴, -NY³Y⁴ oder -[C(=O)-N(R⁷)-C(R⁸)(R⁹)]_p-C(=O)-NY³-Y⁴ oder Alkyl, das durch Carboxy, Hydroxy, Mercapto, Imidazolyl, -C(=O)-NY³Y⁴ oder -NY³Y⁴ substituiert ist, bedeutet.

30. Verbindung nach Anspruch 28, in der L¹ eine Gruppe



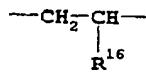
bedeutet, in der R¹⁴ Wasserstoff oder C₁₋₄Alkyl bedeutet und R¹⁶ C₁₋₄Alkyl bedeutet; oder in der R¹⁴ Wasserstoff bedeutet und R¹⁶ Aryl, Heteroaryl, -N(R⁶)-C(=O)-R⁴, -N(R⁶)-C(=O)-OR⁴, -N(R⁶)-SO₂-R⁴, -NY³Y⁴ oder -[C(=O)-N(R⁷)-C(R⁸)(R⁹)]_p-C(=O)-NY³-Y⁴ oder Alkyl, das durch Carboxy, Hydroxy, Mercapto, Imidazolyl, -C(=O)-NY³Y⁴ oder -NY³Y⁴ substituiert ist, bedeutet.

31. Verbindung nach Anspruch 30, in der L¹ eine Gruppe

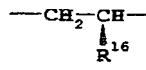


bedeutet, in der R¹⁶-N(R⁶)-C(=O)-R⁴ oder -N(R⁶)-SO₂-R⁴ bedeutet.

32. Verbindung nach Anspruch 31, in der die Gruppe



Folgendes bedeutet:



33. Verbindung nach Anspruch 1 aus der Reihe:

3-{{(4-Methyl-2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-yl}butansäure;
3-{{(2-o-Tolylaminobenzoxazol-6-yl)acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl}butansäure;
3-Phenyl-3-{{(2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-yl}propansäure;
3-Cyclohexyl-3-{{(2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-yl}propansäure;
3-(Pyrid-4-yl)-3-{{(2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl}propansäure;
3-{{(2-o-Tolylaminobenzoxazol-6-yl)acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-yl}but-2-ensäure;
3-{{(2-o-Tolylaminobenzoxazol-6-yl)acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-yl}butansäure;
3-(2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolylureido)phenyl]acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-yl}buttersäure;
2-(2,6-Dichlorbenzoylamino)-3-[2-(2,6-dichlorbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl]propionsäure;
3-Phenyl-3-{{(2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl}propansäure;
3-{{(2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-yl}butansäure;
3-(Pyrid-4-yl)-3-{{(2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl}propansäure, En-antiomer A;
3-(Pyrid-4-yl)-3-{{(2-o-tolylaminobenzoxazol-6-yl)acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl}propansäure, En-antiomer B;
und die entsprechenden N-Oxide und Ester-Prodrugs davon, sowie die pharmazeutisch annehmbaren Salze und Solvate von solchen Verbindungen, und die N-Oxide und Ester-Prodrugs davon.

34. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend eine wirksame Menge an einer Verbindung nach Anspruch 1 oder ein entsprechendes N-Oxid oder Ester-Prodrug davon, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat solch einer Verbindung, oder ein N-Oxid oder Ester-Prodrug davon, in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Grundstoff.

35. Verbindung nach Anspruch 1 oder ein entsprechendes N-Oxid oder Ester-Prodrug davon, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat solch einer Verbindung, oder ein N-Oxid oder Ester-Prodrug davon, für die Verwendung in der Therapie.

36. Verbindung nach Anspruch 1 oder ein entsprechendes N-Oxid oder Ester-Prodrug davon, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat solch einer Verbindung, oder ein N-Oxid oder Ester-Prodrug davon, für die Verwendung bei der Behandlung eines Patienten, der an Krankheiten leidet oder für Krankheiten anfällig ist, die durch Verabreichung eines Hemmers der $\alpha 4\beta 1$ -vermittelten Zelladhäsion gelindert werden können.

37. Zusammensetzung nach Anspruch 35 für die Verwendung bei der Behandlung eines Patienten, der an Krankheiten leidet oder für Krankheiten anfällig ist, die durch Verabreichung eines Hemmers der $\alpha 4\beta 1$ -vermittelten Zelladhäsion gelindert werden können.

38. Verbindung oder Zusammensetzung nach Anspruch 1 bzw. 34 für die Verwendung bei der Behandlung von Entzündungserkrankungen.

39. Verbindung oder Zusammensetzung nach Anspruch 1 bzw. 34 für die Verwendung bei der Behandlung von Asthma.

40. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder eines entsprechenden N-Oxids oder Ester-Prodrugs davon oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats einer solchen Verbindung oder eines N-Oxids oder Ester-Prodrugs davon bei der Herstellung eines Medikaments für die Behandlung eines Patienten, der an Krankheiten leidet oder für Krankheiten anfällig ist, die durch Verabreichung eines Hemmers der $\alpha 4\beta 1$ -vermittelten Zelladhäsion gelindert werden können.

41. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder eines entsprechenden N-Oxids oder Ester-Prodrugs davon oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats einer solchen Verbindung oder eines N-Oxids oder Ester-Prodrugs davon bei der Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Asthma.

42. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder eines entsprechenden N-Oxids oder Ester-Prodrugs davon oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats einer solchen Verbindung oder eines N-Oxids oder Ester-Prodrugs davon bei der Herstellung eines Medikaments für die Behandlung einer Entzündungserkrankung.

43. Verwendung einer Zusammensetzung nach Anspruch 34 bei der Herstellung eines Medikaments für die Behandlung einer Krankheit die durch Verabreichung eines Hemmers der $\alpha 4\beta 1$ -vermittelten Zelladhäsion gelindert werden kann.

44. Verwendung einer Zusammensetzung nach Anspruch 34 bei der Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Asthma.

45. Verwendung einer Zusammensetzung nach Anspruch 34 bei der Herstellung eines Medikaments für die Behandlung einer Entzündungserkrankung.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen