



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 21 314 T2** 2006.02.09

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 073 440 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 21 314.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/08538**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 918 666.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/056752**

(86) PCT-Anmeldetag: **20.04.1999**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **11.11.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **07.02.2001**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **20.10.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **09.02.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07D 209/22** (2006.01)

**A61K 31/535** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

**83873 P**      **01.05.1998**      **US**

(73) Patentinhaber:

**Eli Lilly and Co., Indianapolis, Ind., US**

(74) Vertreter:

**Spott & Weinmiller, 80336 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**DENNEY, Lyle, Michael, Franklin, US; MORIN,  
Michael, John, Brownsburg, US; SALL, Daniel  
Jon, Greenwood, US; SAWYER, Scott, Jason,  
Indianapolis, US**

(54) Bezeichnung: **INHIBITORISCHE ESTER FÜR sPLA 2**

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

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

**Beschreibung**

## Gebiet der Erfindung

**[0001]** Die Erfindung bezieht sich auf eine sPLA<sub>2</sub> hemmende Verbindung mit hoher Bioverfügbarkeit.

## Hintergrund der Erfindung

**[0002]** Die Struktur und die physikalischen Eigenschaften der humanen nicht aus dem Pankreas stammenden sekretorischen Phospholipase A<sub>2</sub> (hierin sPLA<sub>2</sub> genannt) wurden ausführlich in zwei Artikeln beschrieben, nämlich im Artikel Cloning and Recombinant Expression of Phospholipase A<sub>2</sub> Present in Rheumatoid Arthritic Synovial Fluid von Jeffrey J. Seilhammer, Waldemar Pruzanski, Peter Vadas, Shelley Plant, Judy A. Miller, Jean Kloss und Lorin K. Johnson in The Journal of Biological Chemistry, Band 264, Nr. 10, Ausgabe vom 05. April, Seiten 5335 bis 5338, 1989, und im Artikel Structure and Properties of a Human Non-pancreatic Phospholipase A<sub>2</sub> von Ruth M. Kramer, Catherine Hession, Berit Johansen, Gretchen Hayes, Paula McGray, Pingchang E. Chaow, Richard Tizard und R. Blake Pepinsky in The Journal of Biological Chemistry, Band 264, Nr. 10, Ausgabe vom 05. April, Seiten 5768 bis 5775, 1989, wobei diese Beschreibungen durch Bezugnahme hiermit eingeführt sind.

**[0003]** Man glaubt, dass die sPLA<sub>2</sub> ein geschwindigkeitslimitierendes Enzym in der Arachidonsäurekaskade ist, welche Membranphospholipide hydrolysiert. Wichtig ist daher eine Entwicklung von Verbindungen, welche die durch sPLA<sub>2</sub> mediierte Freisetzung von Fettsäuren, wie Arachidonsäure, hemmen und die in Säugetieren, insbesondere Menschen, hoch bioverfügbar sind. Solche Verbindungen sind bei der allgemeinen Behandlung von Zuständen brauchbar, die durch eine Überproduktion von sPLA<sub>2</sub> eingeleitet und/oder aufrechterhalten werden, wie septischem Schock, Atemnotsyndrom beim Erwachsenen, Pankreatitis, durch Trauma induziertem Schock, Bronchialasthma, allergischer Rhinitis, rheumatoider Arthritis und dergleichen.

**[0004]** Therapeutische Mittel, die oral verabreicht werden können, sind im Allgemeinen hoch bevorzugt und verfügen über ein verbessertes wirtschaftliches Potential, da sie sich inhärent leicht anwenden lassen.

**[0005]** In US 5 654 326 A werden bestimmte sPLA<sub>2</sub> Inhibitoren vom Indoltyp und damit verwandte Esterprodrugs beschrieben. Insbesondere wird darin als Beispiel der Methylester von ((3-(2-Amino-1,2-dioxoethyl)-2-methyl-1-(phenylmethyl)-1H-indol-4-yl)oxy)essigsäure erwähnt.

**[0006]** Erwünscht ist daher nun die Entwicklung leichter zugänglicher sPLA<sub>2</sub> Inhibitoren, die sich insbesondere für eine orale Verabreichung eignen.

## Zusammenfassung der Erfindung

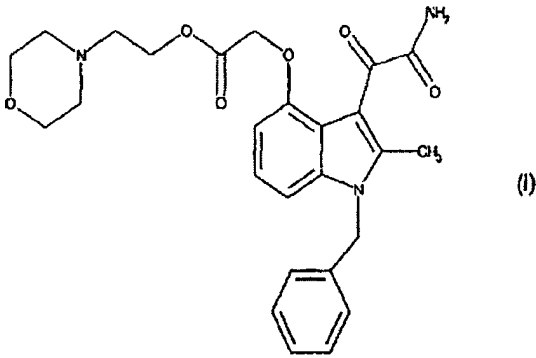
**[0007]** Die Erfindung betrifft nun die neue Verbindung mit der chemischen Bezeichnung ((3-(2-Amino-1,2-dioxoethyl)-2-methyl-1-(phenylmethyl)-1H-indol-4-yl)oxy)essigsäure-N-morpholinoethylester, welche bei oraler Verabreichung hoch bioverfügbar ist.

**[0008]** Weiter gehört zur Erfindung eine pharmazeutische Formulierung, die ((3-(2-Amino-1,2-dioxoethyl)-2-methyl-1-(phenylmethyl)-1H-indol-4-yl)oxy)essigsäure-N-morpholinoethylester in Kombination mit einem Träger oder Verdünnungsmittel enthält.

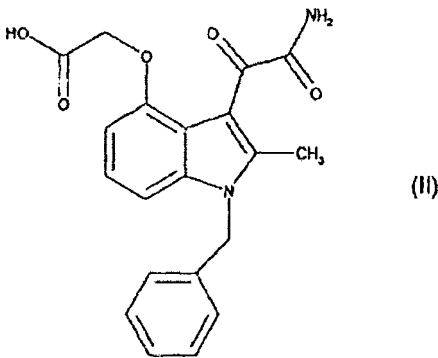
**[0009]** Schließlich bezieht sich die Erfindung auch auf die Verbindung ((3-(2-Amino-1,2-dioxoethyl)-2-ethyl-1-(phenylmethyl)-1H-indol-4-yl)oxy)essigsäure-N-morpholinoethylester.

**[0010]** Detaillierte Beschreibung der Erfindung, nämlich der 1H-Indol-3-glyoxylamidverbindung der Erfindung

**[0011]** Die erfindungsgemäße Verbindung, nämlich der ((3-(2-Amino-1,2-dioxoethyl)-2-methyl-1-(phenylmethyl)-1H-indol-4-yl)oxy)essigsäure-N-morpholinoethylester, hat die folgende Strukturformel (I)



**[0012]** Der N-Morpholinoethylester (I) ist eine Esterform des bekannten sPLA<sub>2</sub> Inhibitors ((3-(2-Amino-1,2-dioxoethyl)-2-methyl-1-(phenylmethyl)-1H-indol-4-yl)oxy)essigsäure mit der folgenden Strukturformel (II)



**[0013]** Die Verbindung der Formel (II) wird im Beispiel 1 von US 5 654 326 A und EP 0 675 110 A beschrieben.

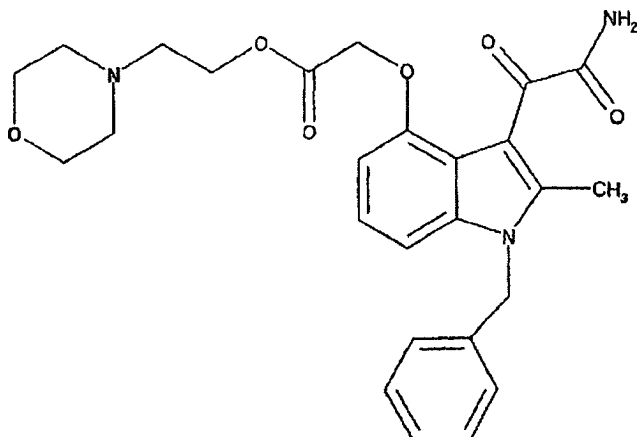
**[0014]** Demnach beruht die Erfindung auf der Erkenntnis, dass die Verbindung der Formel (I) bei oraler Verabreichung im Vergleich zu anderen sPLA<sub>2</sub> Inhibitoren hoch bioverfügbar ist.

#### Synthese der erfindungsgemäßen Verbindung

**[0015]** Zur Synthese des ((3-(2-Amino-1,2-dioxoethyl)-2-methyl-1-(phenylmethyl)-1H-indol-4-yl)oxy)essigsäure-N-morpholinoethylesters, nämlich der Verbindung der oben angegebenen Formel (I), wird als Ausgangsmaterial die ((3-(2-Amino-1,2-dioxoethyl)-2-methyl-1-(phenylmethyl)-1 H-indol-4-yl)oxy)essigsäure oder ein Salz hiervon, nämlich eine Verbindung der oben angegebenen Formel (II), verwendet. Dieses Ausgangsmaterial kann unter Anwendung der Reaktionsschemata oder des Verfahrens von Beispiel 1 der US 5 654 326 A hergestellt werden, deren Offenbarung durch diese Bezugnahme eingeführt ist. Ähnliche Verfahren sind in EP 0 675 110 A gezeigt. Zur Herstellung dieses Ausgangsmaterials können auch andere herkömmliche Methoden angewandt werden. Geeignete Verfahren zur Synthese der erfindungsgemäßen Verbindung werden im folgenden Beispiel 1 beschrieben.

## Beispiel 1

Herstellung des ((3-(2-Amino-1,2-dioxoethyl)-2-methyl-1-(phenylmethyl)-1H-indol-4-yl)oxy)essigsäure-N-morpholinoethylesters, nämlich einer Verbindung der folgenden Formel



## Teil A. Herstellung von N-tert.-Butoxycarbonyl-3-methoxy-2-methylanilin

**[0016]** Eine Lösung von 44,4 g (344 mmol) 3-Methoxy-2-methylanilin und 75 g (344 mmol) Di-tert.-butyldicarbonat in 400 ml THF wird während 4 h auf Rückflusstemperatur gehalten. Der nach Einengung bei verringertem Druck erhaltene Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen, worauf das ganze mit 1N Citronensäure und Wasser gewaschen und getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) wird. Nach Entfernung des Lösemittels unter verringertem Druck wird der Rückstand aus Hexan kristallisiert, wodurch man 64,5 g (Ausbeute 84 %) N-tert.-Butoxycarbonyl-3-methoxy-2-methylanilin mit einem Schmelzpunkt von 56 bis 57 °C erhält.

Analyse für  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ :

Berechnet:	C 65,80; H 8,07; N 5,90
Gefunden:	C 63,32; H 7,83; N 5,56

## Teil B. Herstellung von 4-Methoxy-2-methyl-1H-indol

**[0017]** Eine Lösung von 280 ml (0,36 mol) 1,3 M sek.-Butyllithium in Cyclohexan wird langsam zu N-tert.-Butoxycarbonyl-3-methoxy-2-methylanilin (43 g, 0,18 mol) in 300 ml THF gegeben, wobei die Temperatur mit einem Bad aus Trockeneis und Ethanol auf unter -40 °C gehalten wird. Man entfernt das Bad und lässt die Temperatur auf -20 °C ansteigen, worauf das Bad wieder angeordnet wird. Nach Abkühlung der Temperatur auf -60 °C versetzt man das Ganze tropfenweise mit 18,5 g (0,18 mol) N-Methoxy-N-methylglyoxylamid in einem gleichen Volumen an THF. Das Reaktionsgemisch wird 1 h gerührt, worauf man das Kühlbad entfernt und noch 1 h weiter rührt. Hierauf wird das Reaktionsgemisch in eine Mischung aus 600 ml Ether und 600 ml 1N HCl gegossen. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und unter verringertem Druck eingeeengt, wodurch man 39,5 g eines Gemisches aus 1-(2-tert.-Butoxycarbonylamino)-6-methoxyphenyl)-2-propan und dem als Ausgangsmaterial verwendeten Anilid erhält. Das Gemisch wird in 100 ml Methylenchlorid und 40 ml Trifluoressigsäure gelöst und die Lösung insgesamt 26 h gerührt. Das Gemisch wird mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird über Silicagel unter Elution mit 20 % EtOAc/Hexan chromatographiert, wodurch man nach Kristallisation aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Hexan 13,9 g 4-Methoxy-2-methyl-1H-indol mit einem Schmelzpunkt von 80 bis 86 °C erhält.

Analyse für  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}$

Berechnet:	C 74,51; H 6,88; N 8,69
Gefunden:	C 74,41; H 7,08; N 8,47

## Teil C. Herstellung von 4-Methoxy-2-methyl-1-(phenylmethyl)-1H-indol

**[0018]** Man gibt 4-Methoxy-2-methyl-1H-indol (1 g, 6,2 mmol) zu 248 mg (6,2 mmol) 60 % Natriumhydrid/Mineralöl (das vor der Zugabe von DMF mit Hexan gewaschen wird) in 15 ml DMF und versetzt das Ganze nach

einer Rührung von 0,5 h mit 0,74 ml (6,2 mmol) Benzylbromid. Das Gemisch wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt, worauf das Ganze mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert wird. Die Ethylacetatlösung wird mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und unter verringertem Druck eingeeengt, worauf der Rückstand über Silicagel unter Elution mit 20 % EtOAc/Hexan chromatographiert wird, wodurch man 1,3 g (Ausbeute 84 %) 4-Methoxy-2-methyl-1-(phenylmethyl)-1H-indol mit einem Schmelzpunkt von 96 bis 116 °C erhält.

Analyse für  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}$ :

Berechnet:	C 81,24; H 6,82; N 5,57
Gefunden:	C 81,33; H 6,74; N 5,29

#### Teil D. Herstellung von 4-Hydroxy-2-methyl-1-(phenylmethyl)-1H-indol

**[0019]** Eine Lösung von 1,25 g (5 mmol) 4-Methoxy-2-methyl-1-(phenylmethyl)-1H-indol und 20 ml 1M  $\text{BBr}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  in 50 ml Methylenchlorid wird während 5 h bei Raumtemperatur gerührt und dann unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst, worauf das Ganze mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) wird. Der nach Einengung unter verringertem Druck erhaltene Rückstand wird über Silicagel unter Elution mit 20 % EtOAc/Hexan chromatographiert, wodurch man 577 mg (Ausbeute 49 %) 4-Hydroxy-2-methyl-1-(phenylmethyl)-1H-indol mit einem Schmelzpunkt von 125 bis 127 °C erhält.

Analyse für  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}$

Berechnet:	C 80,98; H 6,37; N 5,90
Gefunden:	C 80,76; H 6,26; N 5,80

#### Teil E. Herstellung von ((2-Methyl-1-(phenylmethyl)-1H-indol-4-yl)oxy)essigsäuremethylester

**[0020]** Man gibt 4-Hydroxy-2-methyl-1-(phenylmethyl)-1H-indol (530 mg, 2,2 mmol) zu 88 mg (2,2 mmol) 60 % NaH/Mineralöl in 20 ml DMF und rührt das Gemisch während 0,67 h. Sodann wird das Ganze mit 0,21 ml (2,2 mmol) Methylbromacetat versetzt und weitere 17 h gerührt. Das Gemisch wird mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatlösung wird mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird über Silicagel unter Elution mit 20 % EtOAc/Hexan chromatographiert, wodurch man 597 mg (Ausbeute 88 %) ((2-Methyl-1-(phenylmethyl)-1H-indol-4-yl)oxy)essigsäuremethylester mit einem Schmelzpunkt von 140 bis 143 °C erhält.

Analyse für  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ :

Berechnet:	C 73,77; H 6,19; N 4,53
Gefunden:	C 74,01; H 6,23; N 4,32

#### Teil F. Herstellung von ((3-(2-Amino-1,2-dioxoethyl)-2-methyl-1-(phenylmethyl)-1H-indol-4-yl)oxy)essigsäuremethylester

**[0021]** Man gibt Oxalylchlorid (0,16 ml, 1,9 mmol) zu 582 mg (1,9 mmol) ((2-Methyl-1-(phenylmethyl)-1H-indol-4-yl)oxy)essigsäuremethylester in 10 ml Methylenchlorid und rührt das Gemisch 1,5 h. Das Gemisch wird unter verringertem Druck eingeeengt und der Rückstand in 10 ml Methylenchlorid aufgenommen. Dann wird während 0,25 h wasserfreies Ammoniak eingeleitet, das Gemisch während 1,5 h gerührt und schließlich unter verringertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird mit 20 ml Ethylacetat gerührt, worauf das Gemisch filtriert wird. Das Filtrat wird eingeeengt, wodurch man 672 mg eines Gemisches aus ((3-(2-Amino-1,2-dioxoethyl)-2-methyl-1-(phenylmethyl)-1H-indol-4-yl)oxy)essigsäuremethylester mit einem Schmelzpunkt von 202 bis 215 °C und Ammoniumchlorid erhält.

#### Teil G. Herstellung von ((3-(2-Amino-1,2-dioxoethyl)-2-methyl-1-(phenylmethyl)-1H-indol-4-yl)oxy)essigsäure

**[0022]** Ein Gemisch aus 660 mg (1,7 mmol) ((3-(2-Amino-1,2-dioxoethyl)-2-methyl-1-(phenylmethyl)-1H-indol-4-yl)oxy)essigsäuremethylester und 10 ml 1N NaOH in 30 ml Methanol wird während 1 h auf Rückflusstemperatur gehalten, worauf das Ganze auf Raumtemperatur abgekühlt und während 0,5 h weiter gerührt wird. Das Gemisch wird unter verringertem Druck eingeeengt und der Rückstand in EtOAc/Wasser aufgenommen. Die wässrige Schicht wird abgetrennt, mit 1N HCl auf einen pH Wert von 2 bis 3 angesäuert und mit EtOAc extrahiert. Nach Einengung der EtOAc Lösung erhält man 431 mg (Ausbeute 69 %) Kristalle von ((3-(2-Ami-

no-1,2-dioxoethyl)-2-methyl-1-(phenylmethyl)-1H-indol-4-yl)oxy)essigsäure mit einem Schmelzpunkt von 218 bis 220 °C.

Analyse für  $C_{20}H_{18}N_2O_5$ :

Berechnet: C 65,57; H 4,95; N 7,65  
Gefunden: C 63,31; H 4,79; N 6,91

Teil H. Herstellung von ((3-(2-Amino-1,2-dioxoethyl)-2-methyl-1-(phenylmethyl)-1H-indol-4-yl)oxy)essigsäure-N-morpholinoethylester

**[0023]** Die erfindungsgemäße Verbindung kann gebildet werden durch Umsetzung von 4-(2-Chlorethyl)morpholinhydrochlorid (erhältlich von Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin, USA, Produkt Nr. C4,220-3) und einer geeigneten Base, vorzugsweise  $Cs_2CO_3$ , mit ((3-(2-Amino-1,2-dioxoethyl)-2-methyl-1-(phenylmethyl)-1H-indol-4-yl)oxy)essigsäurenatriumsalz in einem geeigneten Lösemittel, vorzugsweise Dimethylformamid. Diese Aufschlammung sollte so lange auf 60 °C oder auf eine andere geeignete Temperatur erwärmt werden, bis eine Lösung gebildet ist. Die Erhitzung sollte so lange fortgeführt werden, bis die Reaktion beendet ist. Anschließend sollte das Reaktionsgemisch zur Isolierung des Produkts unter Anwendung herkömmlicher organischer Labortechniken aufgearbeitet werden.

#### Versuch I

**[0024]** Cynomolgus Affen werden in einer pharmakokinetischen Einzeldosisstudie verwendet. Den Affen (3 pro Behandlung) wird oral eine Einzeldosis von 10 mg pro kg einer von sechs Indolprodrugverbindungen unter Einschluss der erfindungsgemäßen Verbindung verabreicht.

**[0025]** Bis zu 24 h nach der Verabreichung der Wirkstoffdosis werden Blutprobenserien entnommen. Das Plasma wird bezüglich der entsprechenden freien Säure unter Anwendung des LC/MS Verfahrens analysiert. Zu den Zeitpunkten 8 und 24 h werden auch die Werte für die Flächen unter der Kurve (AUC Werte) errechnet.

**[0026]** Zweck dieses Versuchs ist eine Beurteilung und ein Vergleich der oralen Verfügbarkeit ausgewählter sPLA<sub>2</sub> Inhibitoren.

#### Versuchstiere:

Art: Affen  
Stamm: Cynomolgus

#### Dosiszubereitung:

**[0027]** Die Menge an sPLA<sub>2</sub> Inhibitor wird bezüglich der Äquivalente an freier Säure korrigiert.

#### Träger:

**[0028]** Suspension von sPLA<sub>2</sub> Inhibitor in 10 % Akazie, welche unmittelbar vor der Verabreichung der Wirkstoffdosis zubereitet wird.

#### Verabreichung der Dosis:

Verabreichungsweg: Oral  
Häufigkeit: Einzeldosis  
Dosis: 10 mg/kg (der Stammsäure)  
Dosierungsvolumen: 5 ml/kg

## Ergebnisse

## Pharmakokinetische Studien an den Affen

Tabelle 1

Verbindung Estertyp	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> h	AUC (0 bis 8 h) ng · h/ml	AUC (0 bis 24 h) ng · h/ml
1	1604	2,0	5131	5425
2	200	2,0	1356	2038
3	213	2,0	1277	1761
4	245	2,0	1675	3404
5	3296	2,0	11919	13161
6	615	3,3	---	8730

- 1 = ((3-(2-Amino-1,2-dioxoethyl)-2-methyl-1-(phenylmethyl)-1H-indol-4-yl)oxy)essigsäure-N-morpholinoethylester  
 2 = ((3-(2-Amino-1,2-dioxoethyl)-2-methyl-1-(phenylmethyl)-1H-indol-4-yl)oxy)essigsäuremethylester  
 3 = ((3-(2-Amino-1,2-dioxoethyl)-1-((1,1'-biphenyl)-2-ylmethyl)-2-methyl-1H-indol-4-yl)oxy)essigsäure-N,N-diethylglycolamidoester  
 4 = ((3-(2-Amino-1,2-dioxoethyl)-2-ethyl-1-(phenylmethyl)-1H-indol-4-yl)oxy)essigsäureethylester  
 5 = ((3-(2-Amino-1,2-dioxoethyl)-2-ethyl-1-(phenylmethyl)-1H-indol-4-yl)oxy)essigsäure-N-morpholinoethylester  
 6 = ((3-(2-Amino-1,2-dioxoethyl)-2-ethyl-1-(phenylmethyl)-1H-indol-4-yl)oxy)essigsäuremethylester

## Versuch II

**[0029]** Die Bioverfügbarkeit der erfindungsgemäßen Verbindung ((3-(2-Amino-1,2-dioxoethyl)-2-methyl-1-(phenylmethyl)-1H-indol-4-yl)oxy)essigsäure-N-morpholinoethylester wird auch in einer pharmakokinetischen Studie durch orale Verabreichung einer Einzeldosis unter Verwendung von Rattenplasma bestimmt.

**[0030]** Zweck dieses Versuchs ist eine Beurteilung und ein Vergleich der oralen Verfügbarkeit ausgewählter sPLA<sub>2</sub> Inhibitoren.

## Versuchstiere:

Art: Ratten  
 Stamm: Fischer 344

## Dosiszubereitung:

**[0031]** Die Menge an sPLA<sub>2</sub> Inhibitor wird bezüglich der Äquivalente an freier Säure korrigiert.

## Träger:

**[0032]** Suspension von sPLA<sub>2</sub> Inhibitor in 10 % Akazie, welche unmittelbar vor der Verabreichung der Wirkstoffdosis zubereitet wird.

## Verabreichung der Dosis:

Verabreichungsweg: Oral  
 Häufigkeit: Einzeldosis  
 Dosis: 10 mg/kg (der Stammsäure)  
 Dosierungsvolumen: 5 ml/kg  
 Die Ratten lässt man über Nacht hungern.

Sammlung der Proben:

**[0033]** Blutproben (0,8 ml) werden zu den folgenden Zeiten genommen: 0,5, 1, 2, 4, 6 und 8 h (2 Ratten/Zeitpunkt)

Analysenwerte:

**[0034]** Das Plasma wird durch HPLC untersucht, um hierdurch die Konzentrationen der unterschiedlichen sPLA<sub>2</sub> Inhibitoren (als freie Säure) zu messen. Aus den mittleren Plasmakonzentrationszeitprofilen werden die Daten C<sub>max</sub> (maximale Plasmakonzentration) und die AUC Werte bestimmt.

Tabelle 2

Verbindung Estertyp	C <sub>max</sub> (ng/ml)	AUC (0 bis 8 h) ng · h/ml
11	1094	2400
12	79	385
13	258	1229
14	1199	2604
15	612	1504
16	259	0131

- 11 = ((3-(2-Amino-1,2-dioxoethyl)-2-methyl-1-(phenylmethyl)-1H-indol-4-yl)oxy)essigsäure-N-morpholinoethylester – Verbindungen der Erfindung
- 12 = ((3-(2-Amino-1,2-dioxoethyl)-2-methyl-1-(phenylmethyl)-1H-indol-4-yl)oxy)essigsäure-N,N-diethylacetamidoester
- 13 = ((3-(2-Amino-1,2-dioxoethyl)-2-methyl-1-((1-naphthalinyl)methyl)-1H-indol-4-yl)oxy)essigsäure-N,N-diethylacetamidoester
- 14 = ((3-(2-Amino-1,2-dioxoethyl)-2-methyl-1-((1-naphthalinyl)methyl)-1H-indol-4-yl)oxy)essigsäuremorpholino-N-ethylester
- 15 = ((3-(2-Amino-1,2-dioxoethyl)-2-ethyl-1-((3-chlorphenyl)methyl)-1H-indol-4-yl)oxy)essigsäure-N-morpholinoethylester
- 16 = ((3-(2-Amino-1,2-dioxoethyl)-2-ethyl-1-((3-chlorphenyl)methyl)-1H-indol-4-yl)oxy)essigsäure-N,N-diethylacetamidoester.

### Patentansprüche

- Verbindung ((3-(2-Amino-1,2-dioxoethyl)-2-methyl-1-(phenylmethyl)-1H-indol-4-yl)oxy)essigsäure-N-morpholinoethylester.
- Verbindung ((3-(2-Amino-1,2-dioxoethyl)-2-ethyl-1-(phenylmethyl)-1H-indol-4-yl)oxy)essigsäure-N-morpholinoethylester.
- Pharmazeutische Formulierung, enthaltend die Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2 in Kombination mit einem Träger oder Verdünnungsmittel.
- Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2 zur Verwendung in der Therapie.
- Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2 zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von septischem Schock, Atemnotsyndrom beim Erwachsenen, Pankreatitis, Trauma, Bronchialasthma, allergischer Rhinitis oder rheumatoider Arthritis.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen