



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 697 36 669 T2 2007.09.13

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 917 462 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 697 36 669.3

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US97/13013

(96) Europäisches Aktenzeichen: 97 934 289.6

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 1998/004247

(86) PCT-Anmeldetag: 24.07.1997

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 05.02.1998

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 26.05.1999

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 13.09.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 13.09.2007

(51) Int Cl.⁸: A61K 31/00 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

22890 P 25.07.1996 US

32786 P 06.12.1996 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

BIOGEN IDEC MA INC., Cambridge, Mass., US

(72) Erfinder:

ZHENG, Zhongli, Lexington, MA 02173, US;
ENSINGER, L., Carol, Chelmsford, MA 01824, US;
ADAMS, P., Steven, Andover, MA 01810, US

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 München

(54) Bezeichnung: ZELLADHÄSIONSINHIBITOREN

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingeleitet, 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] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen, die zur Inhibierung, Änderung oder Vorbeugung von Zelladhäsion und durch Zelladhäsion vermittelten Krankheiten verwendbar sind. Diese Erfindung betrifft auch Verfahren zum Identifizieren zusätzlicher neuer Verbindungen mit der gewünschten Aktivität sowie Arzneimittelformulierungen, welche diese Verbindungen umfassen, und beschreibt Verfahren für ihre Verwendung zur Inhibierung und Vorbeugung von Zelladhäsion und durch Zelladhäsion vermittelten Krankheiten. Die Verbindungen und Arzneimittel dieser Erfindung können als therapeutische oder prophylaktische Mittel verwendet werden. Sie sind besonders gut für die Behandlung vieler Entzündungs- und Autoimmunkrankheiten geeignet.

[0002] Zelladhäsion ist ein Prozess, durch den sich Zellen zusammenschließen, zu einem spezifischen Ziel wandern oder sich in der extrazellulären Matrix lokalisieren. Als solche stellt die Zelladhäsion einen der grundlegenden Mechanismen dar, welche zahlreichen biologischen Phänomen zugrunde liegen. Zelladhäsion ist zum Beispiel für die Adhäsion hämatopoetischer Zellen an Endothelzellen und die nachfolgende Migration dieser hämatopoetischen Zellen aus den Blutgefäßen und an die Stelle der Entzündungsverletzung verantwortlich. Als solche spielt die Zelladhäsion bei zahlreichen Krankheiten, wie zum Beispiel Entzündungs- und Immunreaktionen bei Säugern, eine Rolle.

[0003] Untersuchungen auf molekularer Basis für die Zelladhäsion offenbarten, dass verschiedene Zelloberflächenmakromoleküle – kollektiv als Zelladhäsionsmoleküle oder -rezeptoren bekannt – Zell-Zell- und Zell-Matrix-Wechselwirkungen vermitteln. Proteine der Überfamilie, welche als "Integrine" bezeichnet werden, sind zum Beispiel Schlüsselmediatoren bei adhäsiven Wechselwirkungen zwischen hämatopoetischen Zellen und ihrer Mikroumgebung (M. E. Hemler, "VLA Proteins in the Integrin Family: Structures, Functions, and Their Role on Leukocytes", Ann. Rev. Immunol., 8, S. 365 (1990)). Integrine sind nichtkovalente, heterodimere Komplexe, welche aus zwei Untereinheiten, die als α und β bezeichnet werden, bestehen. Es gibt mindestens 16 verschiedene α -Untereinheiten ($\alpha 1-\alpha 9$, α -L, α -M, α -D, α -X, α II β , α -V und α -E) und mindestens 9 verschiedene β -Untereinheiten ($\beta 1-\beta 9$), welche bis heute identifiziert wurden. Bezogen auf den Typ seiner α - und β -Untereinheitskomponenten, kann jedes Integrinmolekül in eine Unterfamilie eingeordnet werden.

[0004] $\alpha 4\beta 1$ -Integrin, welches auch als sehr spätes Antigen der Aktivierung-4 ("VLA-4") oder CD49d/CD29 bekannt ist, ist ein Leukozytenzelloberflächenrezeptor, der an vielen verschiedenen von sowohl adhäsiven Zell-Zell- als auch Zell-Matrix-Wechselwirkungen beteiligt ist (M. E. Hemler, Ann. Rev. Immunol., 8, S. 365 (1990)). Es dient als Rezeptor für das durch Cytokin induzierbare Oberflächenprotein von Endothelzellen, das Gefäßzelladhäsionsmolekül-1 ("VCAM-1"), sowie für das extrazelluläre Matrixprotein Fibronectin ("FN") (Ruegg et al., J. Cell Biol., 177, S. 179 (1991); Wayner et al., J. Cell Biol., 105, S. 1873 (1987); Kramer et al., J. Biol. Chem., 264, S. 4684 (1989); Gehlsen et al., Science, 24, S. 1228 (1988)). Von monoklonalen anti-VLA-4-Antikörpern ("mAb's") wurde gezeigt, dass sie VLA-4-abhängige adhäsive Wechselwirkungen sowohl in vitro als auch in vivo inhibieren (Ferguson et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 88, S. 8072 (1991); Ferguson et al., J. Immunol., 150, S. 1172 (1993)). Die Ergebnisse der In-vivo-Experimente weisen darauf hin, dass die Inhibition der VLA-4-abhängigen Zelladhäsion mehreren Entzündungs- und Immunkrankheiten vorbeugen, sie inhibieren oder ändern kann (R. L. Lobb et al., "The Pathophysiologic Role of $\alpha 4$ Integrins In Vivo", J. Clin. Invest., 94, S. 1722-28 (1994)).

[0005] Ein anderes Integrin, α IIb β IIIa-Integrin ("IIb/IIIa"), ist das häufigste Integrin, welches auf den Membranoberflächen normaler Thrombozyten gefunden wird. Jennings et al., J. Biol. Chem., 257, S. 10458 (1982). Thrombozyten hängen hinsichtlich einer richtigen Funktion von den adhäsiven Wechselwirkungen von Glykoproteinen, wie 2IIb8IIIa-Integrin, ab. J. Hawiger, Atherosclerosis Reviews, 21, S. 165-86 (1990). Somit ist die Inhibition dieser Wechselwirkung ein Verfahren zur Regulierung der Bildung oder Aggregation des Thrombozytenthrombus. Von verschiedenen Verbindungen ist bekannt, dass sie α IIb β IIIa-Integrine inhibieren, an ihre natürlichen Liganden zu binden, und dadurch Störungen bei Menschen, welche mit einem hyperthrombotischen Zustand in Verbindung stehen, regulieren können. Verbindungen, von denen bekannt ist, dass sie IIb/IIIa inhibieren, sind in den folgenden Patenten und Patentanmeldungen beschrieben: GB 2 271 567 A; GB 2 292 558 A; EP 0 645 376 A1; EP 0 668 278 A1; EP 0 608 759 A2; EP 0 635 492 A1; WO 94/22820; US 5,340,798 und WO 94/09029; US 5,256,812, EP 0 381 033 und US 5,084,466; WO 94/18981; WO 94/01396 und US 5,272,162; WO 94/21602; WO 94/22444; WO 94/29273; WO 95/18111; WO 95/18619; WO 95/25091; WO 94/18162, US 5,220,050 und WO 93/16038; US 4,879,313 und EP 0 352 249 B1; WO 93/16697, US 5,227,490, EP 0 478 363 A2, US 5,229,616 und WO 94/12181; US 5,258,398 und WO 93/11759; WO 93/08181 und EP 0 537 980 A1; WO 93/09133; EP 0 530 505 B1; EP 0 566 919 A1; EP 0 540 334 B1; EP 0 560 730 A2; WO 93/10091, EP 0 542 363 A2 und WO 93/14077; EP 0 505 868 B1; EP 0 614 664 A1; US 5,358,956; US 5,334,596 und WO 94/26745; WO 94/12478; WO 94/14776; WO 93/00095; WO 93/18058, WO 93/07867, US

5,239,113, US 5,344,957 und EP 0 542 708 A1; WO 94/22825; US 5,250,679 und WO 93/08174; US 5,084,466; EP 0 668 278 A1; US 5,264,420; WO 94/08962; EP 0 529 858; US 5,389,631; WO 94/08577; EP 0 632 016; EP 0 503 548; EP 0 512 831 und WO 92/19595; WO 93/22303; EP 0 525 629; EP 0 604 800; EP 0 587 134; EP 0 623 615; EP 0 655 439; US 5,446,056 und WO 95/14682; US 5,399,585; WO 93/12074; EP 0 512 829; EP 0 372 486 und US 5,039,805; EP 0 632 020 und US 5,494,922; US 5,403,836; WO 94/22834; WO 94/21599; EP 0 478 328; WO 94/17034; WO 96/20192, WO 96/19223, WO 96/19221, WO 96/19222, EP 727425, EP 478362, EP 478363, US 5,272,158, US 5,227,490, US 5,294,616; US 5,334,596, EP 645376, EP 711770, US 5,314,902, WO 94/00424, US 5,523,302, EP 718287, DE 4446301, WO 96/22288, WO 96/29309, EP 719775, EP 635492, WO 96/16947, US 5,602,155, WO 96/38426, EP 712844, US 5,292,756, WO 96/37482, WO 96/38416, WO 96/41803, WO 97/11940.

[0006] Um die minimale aktive Aminosäuresequenz, welche zur Bindung von VLA-4 notwendig ist, zu identifizieren, stellten Komoriya et al. verschiedene überlappende Peptide, basierend auf der Aminosäuresequenz der CS-1-Region (der VLA-4-Bindungsdomäne) einer besonderen Fibronectinspezies, her ("The Minimal Essential Sequence for a Major Cell Type-Specific Adhesion Site (CS1) Within the Alternatively Spliced Type III Connecting Segment Domain of Fibronectin is Leucine-Aspartic Acid-Valine", *J. Biol. Chem.*, 266 (23), S. 15075-79 (1991)). Sie identifizierten ein 8-Aminosäurepeptid, Glu-Ile-Leu-Asp-Val-Pro-Ser-Thr, sowie zwei kleinere überlappende Pentapeptide, Glu-Ile-Leu-Asp-Val und Leu-Asp-Val-Pro-Ser, die gegenüber FN-abhängiger Zelladhäsion eine Inhibitoraktivität besaßen. Diese Ergebnisse wiesen darauf hin, dass das Tripeptid Leu-Asp-Val die minimale Sequenz für eine Zelladhäsionsaktivität war. Später wurde gezeigt, dass Leu-Asp-Val nur an Lymphozyten, die eine aktivierte Form von VLA-4 exprimieren, bindet, was somit den Nutzen eines solchen Peptids *in vivo* in Zweifel zieht (E. A. Wayner et al., "Activation-Dependent Recognition by Hematopoietic Cells of the LDV Sequence in the V Region of Fibronectin", *J. Cell Biol.*, 116(2), S. 489-497 (1992)). Von bestimmten größeren Peptiden, welche die LDV-Sequenz enthalten, wurde jedoch später gezeigt, dass sie *in vivo* aktiv sind (T. A. Ferguson et al., "Two Integrin Binding Peptides Abrogate T-cell-Mediated Immune Responses In Vivo", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88, S. 8072-76 (1991); und S. M. Wahl et al., "Synthetic Fibronectin Peptides Suppress Arthritis in Rats by Interrupting Leukocyte Adhesion and Recruitment", *J. Clin. Invest.*, 94, S. 655-62 (1994)).

[0007] Ein cyclisches Pentapeptid, Arg-Cys-Asp-TPro-Cys (wobei TPro 4-Thioprolin bezeichnet), welches sowohl die Adhäsion von VLA-4 als auch VLA-5 an FN inhibieren kann, wurde ebenfalls beschrieben (siehe z.B. D. M. Nowlin et al. "A Novel Cyclic Pentapeptide Inhibits $\alpha 4\beta 1$ and $\alpha 5\beta 1$ Integrin-mediated Cell Adhesion", *J. Biol. Chem.*, 268(27), S. 20352-59 (1993); und PCT-Veröffentlichung PCT/US91/04862). Dieses Pentapeptid basierte auf der Tripeptidsequenz Arg-Gly-Asp aus FN, welche als ein gemeinsames Motiv in der Erkennungsstelle für mehrere extrazelluläre Matrixproteine bekannt war.

[0008] Beispiele anderer VLA-4-Inhibitoren wurden zum Beispiel in der gleichzeitig anhängigen U.S.-Patentanmeldung 08/376,372, welche hier durch Bezugnahme ausdrücklich aufgenommen ist, beschrieben. USSN 376,372 beschreibt lineare Peptidylverbindungen, die b-Aminosäuren enthalten, welche eine Inhibitoraktivität auf die Zelladhäsion aufweisen. Die internationalen Patentanmeldungen WO 94/15958 und WO 92/00995 beschreiben cyclische Peptidverbindungen und peptidomimetische Verbindungen mit einer Inhibitoraktivität auf die Zelladhäsion. Die internationalen Patentanmeldungen WO 93/08823 und WO 92/08464 (welche hier durch Bezugnahme ausdrücklich aufgenommen sind) beschreiben Guanidinyl-, Harnstoff- und Thioharnstoff-enthaltende, die Zelladhäsion inhibierende Verbindungen. Das U.S.-Patent Nr. 5,260,277 beschreibt Guanidinylverbindungen zur Zelladhäsionsmodulation und ist hier ebenfalls ausdrücklich aufgenommen.

[0009] Trotz dieser Fortschritte bleibt ein Bedarf an kleinen, wirksamen Inhibitoren der Zelladhäsion, besonders an wirksamen Inhibitoren der VLA-4- oder IIb/IIIa-Zelladhäsion. Idealerweise sind solche Inhibitoren so klein, dass sie oral verabreicht werden können. Solche Verbindungen würden zur Behandlung, Änderung, Vorbeugung oder Unterdrückung verschiedener Krankheiten, welche durch Zelladhäsion und VLA-4- oder IIb/IIIa-Bindung vermittelt werden, nützliche Mittel bereitstellen.

[0010] US-A-5,403,836 stellt ein Benzazepinderivat bereit, das als ein Nichtpeptidylinhibitor der Thrombozytenaggregation wirken soll, welcher die Fibrinogenbindung an den GPII_bIII_a-Rezeptor wirksam inhibiert. Dieser Inhibitor wird in therapeutischen Zusammensetzungen zur Behandlung von Krankheiten, für die eine Blockierung der Thrombozytenaggregation angezeigt ist, bereitgestellt.

[0011] Die vorliegende Erfindung löst das vorstehende Problem durch die Bereitstellung neuer Verbindungen, welche die Zelladhäsion und spezifisch die Bindung von Liganden an VLA-4 inhibieren. Diese Verbindungen sind zur Inhibierung, Vorbeugung und Unterdrückung von durch VLA-4 vermittelter Zelladhäsion und Krankhei-

ten, welche mit dieser Adhäsion in Verbindung stehen, wie Entzündungs- und Immunreaktionen, verwendbar. Die Verbindungen dieser Erfindung können allein oder in Kombination mit anderen therapeutischen oder prophylaktischen Mitteln zur Inhibierung, Änderung, Vorbeugung oder Unterdrückung von Zelladhäsion verwendet werden.

[0012] Die vorliegende Erfindung stellt somit neue Verbindungen, Formulierungen und Verfahren bereit, welche bei der Untersuchung, Diagnose, Behandlung oder Vorbeugung von Krankheiten und Zuständen, welche die Zelladhäsion betreffen, verwendet werden können, die Arthritis, Asthma, Allergien, Schocklunge (ARDS), kardiovaskuläre Erkrankung, Thrombose oder nachteilige Thrombozytenaggregation, Allotransplantat-Abstoßung, neoplastische Erkrankung, Psoriasis, multiple Sklerose, Entzündung des Zentralnervensystems (ZNS), Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Glomerulonephritis und verwandte entzündliche Nierenerkrankung, Diabetes, Augenentzündung (wie Uveitis), Atherosklerose, Entzündungs- und Autoimmunkrankheiten einschließen, jedoch nicht darauf beschränkt sind. Diese Erfindung stellt auch Arzneimittelformulierungen bereit, welche diese Inhibitoren von durch VLA-4 vermittelter Zelladhäsion enthalten, und beschreibt Verfahren zur Verwendung der Verbindungen und Zusammensetzungen der Erfindung zur Inhibierung von Zelladhäsion.

[0013] Gemäß einer Ausführungsform dieser Erfindung werden diese neuen Verbindungen, Zusammensetzungen und Verfahren vorteilaufmerksam zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Entzündungs- und Immunkrankheiten verwendet. Die vorliegende Erfindung stellt auch Verfahren zur Herstellung der Verbindungen dieser Erfindung und der in diesen Verfahren verwendbaren Zwischenverbindungen bereit.

[0014] Folglich betrifft die vorliegende Erfindung Zelladhäsionsinhibitoren, wie in den Ansprüchen definiert, umfassend eine Verbindung der Formel (I)

A-B (I)

wobei A eine Spezifitätsdeterminante umfasst, welche keine nennenswerte IIb/IIIa-Aktivität vermittelt, und B ein Integringerüst umfasst. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel (I), welche eine VLA-4-Inhibitoraktivität und ein Integringerüst, das von einer Verbindung mit einer IIb/IIIa-Aktivität abgeleitet ist, aufweist.

[0015] In anderen Ausführungsformen betrifft die beanspruchte Erfindung bevorzugte VLA-4-Inhibitoren, wobei B aus den Integringerüsten der in Tabelle 2 aufgezeigten Verbindungen oder stärker bevorzugt aus den Gerüsten, welche in den Verbindungen in Tabelle 1 identifiziert sind, ausgewählt ist. Ferner sind die am meisten bevorzugten Verbindungen die in Tabelle 3, und bevorzugte Gerüste sowie bevorzugte Spezifitätsdeterminanten sind die, welche von den in den Tabellen 1, 2 und 3 beispielhaft angegebenen Verbindungen abgeleitet sind.

[0016] Ferner betrifft die vorliegende Erfindung Verfahren zur Herstellung von Zelladhäsionsinhibitoren, im Allgemeinen durch Entfernen der IIb/IIIa-Spezifitätsdeterminante aus einem IIb/IIIa-Inhibitor und Ersetzen der Spezifitätsdeterminante durch eine VLA-4-Spezifitätsdeterminante, wodurch ein neuer, vorher nicht beschriebener VLA-4-Inhibitor gebildet wird.

[0017] Insbesondere umfassen die Verfahren zur Herstellung der Zelladhäsionsinhibitoren der Erfindung die Schritte des Bereitstellens einer ersten Verbindung mit einer IIb/IIIa-Inhibitoraktivität. Die erste Verbindung umfasst eine IIb/IIIa-Spezifitätsdeterminante, umfassend eine basische Stickstofffunktionalität, welche zum Beispiel eine Phenylamidin-Einheit sein kann, und ein Integringerüst. Man entfernt die Phenylamidin-Einheit oder, falls keine vorhanden ist, wie zum Beispiel, wenn die Stickstofffunktionalität ein Piperidin oder ein Benzylamin ist, bildet man eine "Pseudo"-Phenylamidin-Einheit durch Bildung von Pseudobindungen in der para-Stellung und Entfernen von nicht benötigten Bindungen, wie es nachstehend ausführlicher diskutiert wird, und entfernt die "Pseudo"-Einheit. Die Phenylamidin-Einheit wird dann durch eine VLA-4-Spezifitätsdeterminante ersetzt, wodurch eine zweite Verbindung mit einer VLA-4-Spezifitätsdeterminante und einem Integringerüst und mit einer VLA-4-Aktivität gebildet wird. In bestimmten Ausführungsformen kann an der Stelle oder benachbart zu der Verknüpfung zwischen dem Integringerüst und der Spezifitätsdeterminante vorzugsweise eine zusätzliche Gruppe eingefügt werden, um der Verbindung wünschenswerte Eigenschaften zu verleihen. Solche wünschenswerten Eigenschaften werden von Fachleuten leicht bestimmt und können zum Beispiel solche Eigenschaften, wie Flexibilität, oder strukturelle Modifikationen, welche für eine Änderung der Aktivitäten der Verbindung bestimmt sind, umfassen. Beliebige geeignete zusätzliche Gruppen können verwendet werden und sind Fachleuten bekannt. Bevorzugte Gruppen können Carbonyl, Carboxamid, Ether, Stickstoff, Sauerstoff, Sulfid, Schwefel Amid und Methylen einschließen, sind jedoch nicht darauf beschränkt.

[0018] In noch anderen Ausführungsformen kann das vorstehend beschriebene Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung eines Zustands, welcher mit Zelladhäsion in Verbindung steht, verwendet werden. Man folgt den vorstehend zur Herstellung von VLA-4-Inhibitoren beschriebenen Verfahren, und anschließend können geeignete pharmazeutisch verträgliche Träger, Exzipienten, Zusätze, Stabilisatoren etc. zugegeben werden. Die beanspruchte Erfindung umfasst auch "Cocktail" Zusammensetzungen, d.h. diejenigen, welche die Verbindungen der Erfindung zusätzlich zu anderen wirksamen Reagenzien enthalten. Solche Zusammensetzungen werden nachstehend ausführlicher diskutiert.

[0019] Bestimmte Ausführungsformen umfassen Verfahren zum Behandeln von Zuständen, welche mit Zelladhäsion in Verbindung stehen, bei Säugern, durch Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge einer Zusammensetzung. Die beanspruchten Behandlungsverfahren sind für Menschen am geeignetsten, obwohl andere Säuger ebenfalls geeignete Patienten sind. Vorteilhafterweise sind die Zusammensetzungen wegen der relativ geringen Größe der Verbindungen der Erfindung besonders zur oralen Verabreichung in Form eines Feststoffes, einer Flüssigkeit oder einer Suspension geeignet.

[0020] Zusätzliche Merkmale und Vorteile der Erfindung sind in der folgenden Beschreibung aufgezeigt und werden teilweise aus der Beschreibung offensichtlich oder können durch die Durchführung der Erfindung gelernt werden. Die Ziele und anderen Vorteile der Erfindung werden durch die Verfahren und Zusammensetzungen, welche in der schriftlichen Beschreibung und den Ansprüchen hiervon besonders hervorgehoben werden, verwirklicht und erreicht.

A. Definitionen

[0021] Die folgenden Abkürzungen werden in der Beschreibung verwendet:

Bezeichnung	Reagenz oder Fragment
Ac	Acetyl
Bn	Benzyl
BOC	tert-Butoxycarbonyl
Bu	Butyl
Cbz	Carbobenzyloxy
Cy	Cyclohexyl
CyM	Cyclohexylmethyl
DIPEA	Diisopropylethylamin
EDC	1-(3-Diethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid
HOBT	1-Hydroxybenzotriazolhydrat
i-Amyl	Isoamyl
i-Pn	Isopentyl
i-Pr	Isopropyl
Me	Methyl
2-MPUBA	4-(N=-(2-Methylphenyl)harnstoff)phenylmethylamino
2-MPUPA	4-(N=-(2-Methylphenyl)harnstoff)phenylacetyl
NMP	N-Methylpyrrolidinon
NMM	N-Methylmorpholin
Ph	Phenyl
PUPA	4-(N=Phenylharnstoff)phenylacetyl
Su	Succinimidyl
TBTU	2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat
TEA	Triethylamin
TFA	Trifluoressigsäure
THAM	Tris(hydroxy)methylaminomethan

Definitionen

[0022] Wie hier verwendet, bezieht sich der Begriff "Alkyl", allein oder in Kombination, auf einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest, welcher 1 bis 10, bevorzugt 1 bis 6 und stärker bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält. Beispiele solcher Reste schließen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, Pentyl, Isoamyl, Hexyl, Decyl und dergleichen ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt.

[0023] Der Begriff "Alkenyl", allein oder in Kombination, bezieht sich auf einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest, welcher 2 bis 10, bevorzugt 2 bis 6 und stärker bevorzugt 2 bis 4 Kohlenstoffatome enthält. Beispiele solcher Reste schließen Ethenyl, E- und Z-Propenyl, Isopropenyl, E- und Z-Butenyl, E- und Z-Isobutenyl, E- und Z-Pentenyl, Decenyl und dergleichen ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt.

[0024] Der Begriff "Alkinyl", allein oder in Kombination, bezieht sich auf einen geradkettigen oder verzweigten Alkinyrest, welcher 2 bis 10, bevorzugt 2 bis 6 und stärker bevorzugt 2 bis 4 Kohlenstoffatome enthält. Beispiele solcher Reste schließen Ethinyl (Acetylenyl), Propinyl, Propargyl, Butinyl, Hexinyl, Decinyl und dergleichen ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt.

[0025] Der Begriff "Cycloalkyl", allein oder in Kombination, bezieht sich auf einen cyclischen Alkylrest, welcher 3 bis 12, bevorzugt 3 bis 8 und stärker bevorzugt 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält und gegebenenfalls arylkondensiert sein kann. Beispiele solcher Reste schließen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und dergleichen ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt.

[0026] Der Begriff "Cycloalkenyl", allein oder in Kombination, bezieht sich auf einen cyclischen Carbocyclus, welcher 4 bis 8, bevorzugt 5 oder 6 Kohlenstoffatome und eine oder mehrere Doppelbindungen enthält. Beispiele solcher Cycloalkenylreste schließen Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cyclopentadienyl und dergleichen ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt.

[0027] Der Begriff "Aryl" bezieht sich auf einen carbocyclischen, aromatischen Rest, ausgewählt aus Phenyl, Naphthyl, Indenyl, Indanyl, Azulenyl, Fluorenyl und Anthracenyl; oder einen heterocyclischen, aromatischen Rest, ausgewählt aus Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, 2-Pyrazolinyl, Pyrazolidinyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, 1,3,5-Triazinyl, 1,3,5-Triithiaryl, Indolizinyl, Indolyl, Isoindolyl, 3H-Indolyl, Indolinyl, Benzo[b]furanyl, 2,3-Dihydrobenzofuranyl, Benzo[b]thiophenyl, 1H-Indazolyl, Benzimidazolyl, Benzthiazolyl, Purinyl, 4H-Chinolizinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl, Chinazolinyl, Chinoxalinyl, 1,8-Naphthyridinyl, Pteridinyl, Carbazolyl, Acridinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxazinyl, Pyrazolo[1,5-c]triazinyl und dergleichen.

[0028] "Aryl-", "Acycloalkyl-" und "Acycloalkenyl"-Reste, wie in dieser Anmeldung definiert, können unabhängig bis zu drei Substituenten enthalten, welche unabhängig ausgewählt sind aus Halogen, Hydroxyl, Amino, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cyano, Carboxy, Carboalkoxy, Ar'-substituiertem Alkyl, Ar'-substituiertem Alkenyl oder Alkinyl, 1,2-Dioxymethylen, 1,2-Dioxyethylen, Alkoxy, Alkenoxy oder Alkinoxy, Ar'-substituiertem Alkoxy, Ar'-substituiertem Alkenoxy oder Alkinoxy, Alkylamino, Alkenylamino oder Alkinylamino, Ar'-substituiertem Alkylamino, Ar'-substituiertem Alkenylamino oder Alkinylamino, Ar'-substituiertem Carbonyloxy, Alkylcarbonyloxy, aliphatischem oder aromatischem Acyl, Ar'-substituiertem Acyl, Ar'-substituiertem Alkylcarbonyloxy, Ar'-substituiertem Carbonylamino, Ar'-substituiertem Amino, Ar'-substituiertem Oxy, Ar'-substituiertem Carbonyl, Alkylcarbonylamino, Ar'-substituiertem Alkylcarbonylamino, Alkoxy carbonylamino, Ar'-substituiertem Alkoxy carbonylamino, Ar'-Oxycarbonylamino, Alkylsulfonylamino, mono- oder bis-(Ar'-Sulfonyl)amino, Ar'-substituiertem Alkylsulfonylamino, Morpholinocarbonylamino, Thiomorpholinocarbonylamino, N-Alkylguanidino, N-Ar'-Guanidino, N,N-(Ar',Alkyl)guanidino, N,N,-(Ar',Ar')-Guanidino, N,N,-Dialkylguanidino, N,N,N-Trialkylguanidino, N-Alkylharnstoff, N,N,-Dialkylharnstoff, N-Ar'-Harnstoff, N,N-(Ar',Alkyl)harnstoff, N,N,-(Ar')₂-Harnstoff, aralkyloxycarbonylsubstituiertem Alkyl, Aralkylaminocarbonyl, Thioaryloxy und dergleichen; wobei "Ar'" zu Aryl analog ist, jedoch bis zu drei Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Hydroxyl, Amino, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, 1,2-Dioxymethylen, 1,2-Dioxyethylen, Alkoxy, Alkenoxy, Alkinoxy, Alkylamino, Alkenylamino oder Alkinylamino, Alkylcarbonyloxy, aliphatischem oder aromatischem Acyl, Alkylcarbonylamino, Alkoxy carbonylamino, Alkylsulfonylamino, N-Alkyl- oder N,N,-Dialkylharnstoff, enthält.

[0029] Der Begriff "Aralkyl", allein oder in Kombination, bezieht sich auf einen arylsubstituierten Alkylrest, wobei die Begriffe "Alkyl" und "Aryl" wie vorstehend definiert sind. Beispiele geeigneter Aralkylreste schließen Phenylmethyl, Phenethyl, Phenylhexyl, Diphenylmethyl, Pyridylmethyl, Tetrazolylmethyl, Furylmethyl, Imidazolylmethyl, Indolylmethyl, Thienylpropyl und dergleichen ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt.

[0030] Der Begriff "Alkoxy", allein oder in Kombination, bezieht sich auf einen Alkyletherrest, wobei der Begriff "Alkyl" wie vorstehend definiert ist. Beispiele geeigneter Alkyletherreste schließen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isoproxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sec-Butoxy, tert-Butoxy und dergleichen ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt.

[0031] Der Begriff "Alkenoxy", allein oder in Kombination, bezieht sich auf einen Rest der Formel Alkenyl-O-, wobei der Begriff "Alkenyl" wie vorstehend definiert ist, mit der Maßgabe, dass der Rest kein Enolether ist. Beispiele geeigneter Alkenoxyreste schließen Allyloxy, E- und Z-3-Methyl-2-propenoxy und dergleichen ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt. Der Begriff "Alkinyloxy", allein oder in Kombination, bezieht sich auf einen Rest der Formel Alkinyl-O-, wobei der Begriff "Alkinyl" wie vorstehend definiert ist, mit der Maßgabe, dass der Rest kein -inolether ist. Beispiele geeigneter Alkinyloxyreste schließen Propargyloxy, 2-Butinyloxy und dergleichen ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt.

[0032] Der Begriff "Thioalkoxy" bezieht sich auf einen Thioetherrest der Formel Alkyl-S-, wobei Alkyl wie vorstehend definiert ist.

[0033] Der Begriff "Alkylamino", allein oder in Kombination mit anderen Substituenten, bezieht sich auf einen mono- oder dialkylsubstituierten Aminorest (d.h. einen Rest der Formel Alkyl-NH- oder $(\text{Alkyl})_2\text{N}-$), wobei der Begriff "Alkyl" wie vorstehend definiert ist. Beispiele geeigneter Alkylaminoreste schließen Methylamino, Ethylamino, Propylamino, Isopropylamino, t-Butylamino, N,N,-Diethylamino und dergleichen ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt.

[0034] Der Begriff "Alkenylamino", allein oder in Kombination, bezieht sich auf einen Rest der Formel Alkenyl-NH- oder $(\text{Alkenyl})_2\text{N}-$, wobei der Begriff "Alkenyl" wie vorstehend definiert ist, mit der Maßgabe, dass der Rest kein Enamin ist. Ein Beispiel solcher Alkenylaminoreste ist der Allylaminorest.

[0035] Der Begriff "Alkinylamino", allein oder in Kombination, bezieht sich auf einen Rest der Formel Alkinyl-NH- oder $(\text{Alkinyl})_2\text{N}-$, wobei der Begriff "Alkinyl" wie vorstehend definiert ist, mit der Maßgabe, dass der Rest kein Amin ist. Ein Beispiel solcher Alkinylaminoreste ist der Propargylaminorest.

[0036] Der Begriff "Aryloxy", allein oder in Kombination, bezieht sich auf einen Rest der Formel Aryl-O-, wobei Aryl wie vorstehend definiert ist. Beispiele von Aryloxyresten schließen Phenoxy, Naphthoxy, Pyridyloxy und dergleichen ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt.

[0037] Der Begriff "Arylamino", allein oder in Kombination, bezieht sich auf einen Rest der Formel Aryl-NH-, wobei Aryl wie vorstehend definiert ist. Beispiele von Arylaminoresten schließen Phenylamino (Anilido), Naphthylamino, 2-, 3- und 4-Pyridylamino und dergleichen ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt.

[0038] Der Begriff "Biaryl", allein oder in Kombination, bezieht sich auf einen Rest der Formel Aryl-Aryl-, wobei der Begriff "Aryl" wie vorstehend definiert ist.

[0039] Der Begriff "Thioaryl", allein oder in Kombination, bezieht sich auf einen Rest der Formel Aryl-S-, wobei der Begriff "Aryl" wie vorstehend definiert ist. Ein Beispiel eines Thioarylrests ist der Thiophenylrest.

[0040] Der Begriff "arylkondensiertes Cycloalkyl", allein oder in Kombination, bezieht sich auf einen Cycloalkylrest, welcher sich zwei benachbarte Atome mit einem Arylrest teilt, wobei die Begriffe "Cycloalkyl" und "Aryl" wie vorstehend definiert sind. Ein Beispiel eines arylkondensierten Cycloalkylrests ist der benzokondensierte Cyclobutylrest.

[0041] Der Begriff "aliphatisches Acyl", allein oder in Kombination, bezieht sich auf von einer Alkan-, Alken- oder Alkincarbonsäure abgeleitete Reste der Formel Alkyl-CO-, Alkenyl-CO- und Alkinyl-CO-, wobei die Begriffe "Alkyl", "Alkenyl" und "Alkinyl" wie vorstehend definiert sind. Beispiele solcher aliphatischen Acylreste schließen Acetyl, Propionyl, Butyryl, Valeryl, 4-Methylvaleryl, Acryloyl, Crotyl, Propiolyl, Methylpropiolyl und dergleichen ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt.

[0042] Die Begriffe "aromatisches Acyl" oder "Aroyl", allein oder in Kombination, beziehen sich auf einen Rest der Formel Aryl-CO-, wobei der Begriff "Aryl" wie vorstehend definiert ist. Beispiele geeigneter aromatischer Acylreste schließen Benzoyl, 4-Halogenbenzoyl, 4-Carboxybenzoyl, Naphthoyl, Pyridylcarbonyl und dergleichen ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt.

[0043] Der Begriff "Heterocycloyl", allein oder in Kombination, bezieht sich auf Reste der Formel Heterocyclics-CO-, wobei der Begriff "Heterocyclics" wie nachstehend definiert ist. Beispiele geeigneter Heterocycloylreste schließen Tetrahydrofurylcarbonyl, Piperidinylcarbonyl, Tetrahydrothiophencarbonyl und dergleichen ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt.

[0044] Die Begriffe "Morpholinocarbonyl" und "Thiomorpholinocarbonyl", allein oder in Kombination mit anderen Begriffen, beziehen sich auf einen N-carbonylierten Morphinorest beziehungsweise einen N-carbonylierten Thiomorpholinorest.

[0045] Der Begriff "Alkylcarbonylamino", allein oder in Kombination, bezieht sich auf einen Rest der Formel Alkyl-CONH, wobei der Begriff "Alkyl" wie vorstehend definiert ist.

[0046] Der Begriff "Alkoxycarbonylamino", allein oder in Kombination, bezieht sich auf einen Rest der Formel Alkyl-COONH-, wobei der Begriff "Alkyl" wie vorstehend definiert ist.

[0047] Der Begriff "Alkylsulfonylamino", allein oder in Kombination, bezieht sich auf einen Rest der Formel Alkyl-SO₂NH-, wobei der Begriff "Alkyl" wie vorstehend definiert ist.

[0048] Der Begriff "Arylsulfonylamino", allein oder in Kombination, bezieht sich auf einen Rest der Formel Aryl-SO₂NH-, wobei der Begriff "Aryl" wie vorstehend definiert ist.

[0049] Der Begriff "N-Alkylharnstoff", allein oder in Kombination, bezieht sich auf einen Rest der Formel Alkyl-NH-CO-NH-, wobei der Begriff "Alkyl" wie vorstehend definiert ist.

[0050] Der Begriff "N-Arylharnstoff", allein oder in Kombination, bezieht sich auf einen Rest der Formel Aryl-NH-CO-NH-, wobei der Begriff "Aryl" wie vorstehend definiert ist.

[0051] Der Begriff "Halogen" bedeutet Fluor, Chlor, Brom und Iod.

[0052] Die Begriffe "Heterocyclus" und "heterocyclischer Ring", allein oder in Kombination, beziehen sich auf einen nichtaromatischen, 3- bis 10-gliedrigen Ring, welcher mindestens ein endocyclisches N-, O- oder S-Atom enthält. Der Heterocyclus kann gegebenenfalls arylkondensiert sein. Der Heterocyclus kann auch gegebenenfalls mit einem bis drei Substituenten substituiert sein, welche unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen, Hydroxyl, Amino, Nitro, Trifluoromethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Aralkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Cyano, Carboxy, Carboalkoxy, Ar'-substituiertem Alkyl, Ar'-substituiertem Alkenyl oder Alkinyl, 1,2-Dioxymethylen, 1,2-Dioxyethylen, Alkoxy, Alkenoxy oder Alkinoxy, Ar'-substituiertem Alkoxy, Ar'-substituiertem Alkenoxy oder Alkinoxy, Alkylamino, Alkenylamino oder Alkinylamino, Ar'-substituiertem Alkylamino, Ar'-substituiertem Alkenylamino oder Alkinylamino, Ar'-substituiertem Carbonyloxy, Alkylcarbonyloxy, aliphatischem oder aromatischem Acyl, Ar'-substituiertem Acyl, Ar'-substituiertem Alkylcarbonyloxy, Ar'-substituiertem Carbonylamino, Ar'-substituiertem Amino, Ar'-substituiertem Oxy, Ar'-substituiertem Carbonyl, Alkylcarbonylamino, Ar'-substituiertem Alkylcarbonylamino, Alkoxycarbonylamino, Ar'-substituiertem Alkoxycarbonylamino, Ar'-Oxycarbonylamino, Alkylsulfonylamino, mono- oder bis-(Ar'-Sulfonyl)amino, Ar'-substituiertem Alkylsulfonylamino, Morphinocarbonylamino, Thiomorpholinocarbonylamino, N-Alkylguanidino, N-Ar'-Guanidino, N,N-(Ar',Alkyl)guanidino, N,N,-(Ar',Ar')-Guanidino, N,N,-Dialkylguanidino, N,N,N-Trialkylguanidino, N-Alkylharnstoff, N,N,-Dialkylharnstoff, N-Ar'-Harnstoff, N,N-(Ar',Alkyl)harnstoff, N,N,-(Ar')₂-Harnstoff, aralkoxycarbonylsubstituiertem Alkyl, Carboxyalkyl, Oxo, Arylsulfonyl und Aralkylaminocarbonyl.

[0053] Der Begriff "Abgangsgruppe" bezieht sich allgemein auf Reste, welche durch ein Nucleophil, wie ein Amin-, Alkohol- oder Thiolnucleophil, leicht ersetzbar sind. Solche Abgangsgruppen sind in dem Fachgebiet allgemein bekannt und schließen Carboxylate, N-Hydroxysuccinimid, N-Hydroxybenzotriazol, Halogen (Halogenide), Triflate, Tosylate, Mesylate, Alkoxy, Thioalkoxy und dergleichen ein.

[0054] Der Begriff "hydrophober Rest" bezieht sich auf einen Rest, welcher gegenüber dem Vereinigen mit oder Absorbieren von Wasser resistent ist. Beispiele solcher hydrophoben Reste schließen Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Phenyl, Benzyl, Naphthyl, N-Benzylimidazolyl, Methylthioethyl und dergleichen ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt.

[0055] Der Begriff "saure funktionelle Gruppe" bezieht sich auf einen Rest, welcher einen sauren Wasserstoff enthält. Beispiele solcher Reste schließen Carbonsäure, Tetrazol, Imidazol, Hydroxyl, Mercapto, Hydroxylaminocarbonyl, Sulfonsäure, Sulfinsäure, Phosphorsäure und Phosphonsäure ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt.

[0056] Die Begriffe "aktiviertes Derivat einer geeignet geschützten Aminosäure" und "aktiviertes, substituiertes Phenylessigsäurederivat" beziehen sich auf Derivate von Carbonsäuren, wobei die -OH-Gruppe durch eine bessere Abgangsgruppe ersetzt ist. Beispiele aktivierter Säurederivate schließen die entsprechenden Acylha-

logenide (z.B. Säurefluorid, Säurechlorid und Säurebromid), die entsprechenden aktivierte Ester (z.B. Nitrophenylester, die Ester von 1-Hydroxybenzotriazol, HOBT, oder die Ester von Hydroxysuccinimid, HOSu) und andere herkömmliche Derivate innerhalb des Fachwissens ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt.

[0057] Der Begriff "Aminosäureseitenkette(n)" bezieht sich auf die Seitenkette, welche an den α -Kohlenstoff einer Aminosäure gebunden ist. Beispiele von Aminosäureseitenketten schließen Methyl, Isopropyl, Benzyl und Carboxymethyl für Alanin, Valin, Phenylalanin beziehungsweise Asparaginsäure ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt.

[0058] Die Begriffe "geschützt oder Schutzgruppe" beziehen sich auf eine geeignete chemische Gruppe, welche an eine funktionelle Gruppe eines Moleküls gebunden und dann in einer späteren Stufe entfernt werden kann, um die intakte funktionelle Gruppe und das Molekül zu offenbaren. Beispiele geeigneter Schutzgruppen für verschiedene funktionelle Gruppen sind in T. W. Greene und P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2. Aufl., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser und M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); L. Paquette, Hrsg., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995), beschrieben.

[0059] Die Verbindungen dieser Erfindung können ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten und kommen somit als Racemate und racemische Gemische, einzelne Enantiomere, diastereomere Gemische und einzelne Diastereomere vor. Alle derartigen isomeren Formen dieser Verbindungen sind in der vorliegenden Erfindung ausdrücklich eingeschlossen. Jeder stereogene Kohlenstoff kann die R- oder S-Konfiguration aufweisen. Obwohl die speziellen Verbindungen, welche in dieser Anmeldung beispielhaft angegeben wurden, in einer besonderen stereochemischen Konfiguration dargestellt werden können, sind Verbindungen, welche entweder die entgegengesetzte Stereochemie an einem beliebigen bestimmten Chiralitätszentrum aufweisen, oder Gemische davon als Teil der Erfindung beabsichtigt. Obwohl Aminosäuren und Aminosäureseitenketten in einer besonderen Konfiguration dargestellt werden können, sind sowohl natürliche als auch nicht-natürliche Formen als Teil der Erfindung beabsichtigt.

[0060] Angesichts der vorstehenden Definitionen können andere chemische Begriffe, welche überall in dieser Anmeldung verwendet werden, von Fachleuten leicht verstanden werden. Die Begriffe können allein oder in beliebigen Kombinationen davon verwendet werden. Die bevorzugten und stärker bevorzugten Kettenlängen der Reste gelten für alle diese Kombinationen.

B. Beschreibung

[0061] Die Verbindungen dieser Erfindung ergeben sich aus den Erkenntnissen, dass vorhandene IIb/IIIa-Integrin inhibierende Verbindungen in VLA-4 inhibierende Verbindungen umgewandelt werden können, und IIb/IIIa inhibierende Verbindungen durch Kombinieren eines einzigartigen VLA-4-Integringerüsts mit einer IIb/IIIa-Spezifitätsdeterminante hergestellt werden können. Bekannte IIb/IIIa-Inhibitoren können strukturell als eine "Spezifitätsdeterminante" und ein "Integringerüst" umfassend beschrieben werden. Eine "Spezifitätsdeterminante" ist der Teil einer Verbindung, welcher der Verbindung eine gewünschte Selektivität gegenüber einem Bindungspartner verleiht. Das "Integringerüst" ist der verbliebene Teil der Verbindung. Somit kann zum Beispiel eine typische IIb/IIIa-Spezifitätsdeterminante eine basische Stickstofffunktionalität enthalten, und das Integringerüst kann den Teil mit einer sauren Funktionalität kennzeichnen.

[0062] Somit umfassen die neuen Verbindungen der Erfindung Verbindungen der Formel (I), wie in den Ansprüchen definiert. Insbesondere weist für die Zwecke der vorliegenden Erfindung die Verbindung der Formel (I) eine VLA-4-Inhibitoraktivität auf, und umfasst A eine Spezifitätsdeterminante, welche der Verbindung keine nennenswerte IIb/IIIa-Aktivität vermittelt, und B von einem IIb/IIIa-Inhibitor abgeleitet. Wie hier verwendet, bedeutet der Begriff "nennenswerte Aktivität" einen IC_{50} -Wert von weniger als etwa 50 μ M.

VLA-4-Inhibitoren, umfassend eine VLA-4-Spezifitätsdeterminante und ein IIb/IIIa-Gerüst

[0063] Die Verbindung der Formel (I) ist ein Zelladhäsionsinhibitor, wobei A eine VLA-4-Spezifitätsdeterminante ist, welche keine nennenswerte IIb/IIIa-Aktivität vermittelt, und B ein Integringerüst ist, welches von einem Molekül mit einer IIb/IIIa-Aktivität abgeleitet ist. In einer stärker bevorzugten Ausführungsform ist B ein Integringerüst, welches von einem beliebigen der in Tabelle 2 beschriebenen IIb/IIIa-Inhibitoren abgeleitet ist. Es ist jedoch selbstverständlich, dass basierend auf der Erfindung der Anmelder und unter Verwendung der beanspruchten Verfahren tatsächlich eine beliebige Verbindung mit einer IIb/IIIa-Aktivität durch Entfernen der IIb/IIIa-Spezifitätsdeterminante und ihre Ersetzung durch eine VLA-4-Spezifitätsdeterminante in einen

VLA-4-Inhibitor umgewandelt werden kann. Umwandlungsverfahren sind nachstehend ausführlicher erklärt.

[0064] Überraschenderweise wird, wenn ein Integringerüst aus einem IIb/IIIa-Inhibitor an eine VLA-4-Spezifitätsdeterminante gebunden wird, eine Verbindung mit einer VLA-4-Inhibitoraktivität gebildet. Ferner zeigen die so erhaltenen VLA-4-Inhibitoren als eine Klasse keine nennenswerte IIb/IIIa-Inhibitoraktivität, bezogen auf die IIb/IIIa-Inhibitoren, von denen das Gerüst abgeleitet ist. Somit stellt diese Erfindung VLA-4-Inhibitoren, umfassend ein beliebiges Integringerüst, welches von einer Verbindung mit einer IIb/IIIa-Inhibitoraktivität abgeleitet ist, und eine beliebige VLA-4-Spezifitätsdeterminante, bereit.

[0065] Die beanspruchte Erfindung umfasst auch Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen, welche eine Inhibitoraktivität auf die Zelladhäsion, stärker bevorzugt eine VLA-4-Inhibitoraktivität aufweisen. Ferner sind hier Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, umfassend diese Verbindungen, offenbart.

[0066] Die Anmelder stellen hier Verfahren zum Identifizieren von Verbindungen mit einer IIb/IIIa-Inhibitoraktivität und Verfahren zum Identifizieren von Verbindungen mit einer VLA-4-Inhibitoraktivität bereit. Ferner beschreiben die Anwender Verfahren zum Identifizieren des "Gerüsts" einer beliebigen Verbindung mit einer IIb/IIIa-Aktivität und Verfahren zum Identifizieren der Spezifitätsdeterminante einer beliebigen Verbindung mit einer VLA-4-Inhibitoraktivität. Ferner sind Verfahren zum Kombinieren des "Gerüsts" mit einer VLA-4-Spezifitätsdeterminante, um einen neuen VLA-4-Inhibitor zu bilden, offenbart.

Verfahren zur Umwandlung von Verbindungen mit einer IIb/IIIa-Inhibitoraktivität in neue Verbindungen mit einer VLA-4-Inhibitoraktivität

[0067] Im Allgemeinen stellt die vorliegende Erfindung Verfahren zur Umwandlung von Verbindungen, welche eine IIb/IIIa-Inhibitoraktivität aufweisen, in neue Verbindungen, welche eine VLA-4-Inhibitoraktivität aufweisen und keine nennenswerte IIb/IIIa-Aktivität beibehalten, bereit. Im Allgemeinen umfassen die Verfahren das Identifizieren eines Integringerüsts in einem IIb/IIIa-Inhibitor und das Identifizieren einer VLA-4-Spezifitätsdeterminante. Die Spezifitätsdeterminante ist der Teil der Verbindung, welcher dem Molekül Bindungsaktivität vermittelt. Sobald diese Strukturen identifiziert sind, kann man das IIb/IIIa-Integringerüst mit der Spezifitätsdeterminante aus einer Verbindung mit einer VLA-4-Inhibitoraktivität kombinieren und einen neuen VLA-4-Inhibitor erhalten.

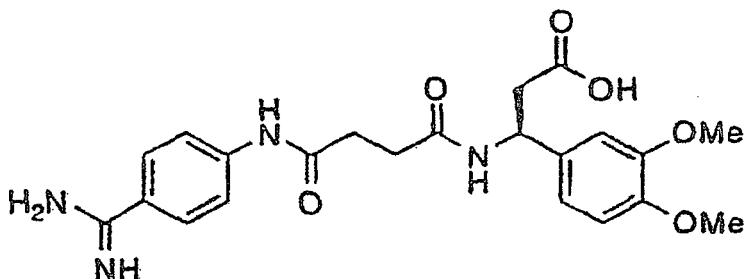
[0068] In einer grundlegenden Ausführungsform identifiziert daher ein Fachmann zuerst eine Verbindung mit einer IIb/IIIa-Inhibitoraktivität. Verbindungen mit einer IIb/IIIa-Inhibitoraktivität sind Fachleuten allgemein bekannt und sind leicht erhältlich, siehe z.B. Tabelle 2 und die hier im Hintergrund der Erfindung enthaltenen Literaturangaben. Für die Zwecke dieser Erfindung kann ein Fachmann beliebige dieser bekannten Verbindungen verwenden. In einer anderen Ausführungsform kann man in Tests, welche Fachleuten bekannt sind, bestimmen, ob eine besondere Verbindung eine IIb/IIIa-Aktivität aufweist. Wenn der Test positiv ist, dann ist das Gerüst in der vorliegenden Erfindung verwendbar. Tests für die IIb/IIIa-Inhibitoraktivität sind in dem Fachgebiet allgemein bekannt. Somit kann zum Beispiel eine IIb/IIIa-Aktivität gezeigt werden, indem die Fähigkeit von Verbindungen, die Bindung des IIb/IIIa-Rezeptors an zum Beispiel einen bekannten IIb/IIIa-Liganden, wie Fibringen oder Fibronectin, oder in einer anderen Ausführungsform an einen bekannten Antagonisten zu inhibieren, beurteilt wird (WO 93/00095). Ferner kann die vorstehend erwähnte Bindung an Liganden von einem Fachmann in einem Thrombozytenaggregationstest beurteilt werden.

[0069] Viele der vorhandenen gp-IIb/IIIa-Inhibitoren enthalten eine Spezifitätsdeterminante, welche eine Phenylamidin-Einheit umfasst, welche für die Zwecke der Erfindung als Orientierungspunkt für die Umwandlung des IIb/IIIa-Inhibitors in einen VLA-4-Inhibitor dienen kann. In Inhibitoren, welche keine Phenylamidin-Einheit aufweisen, wird die vorhandene basische Funktionalität in eine "Pseudo"-Phenylamidin-Einheit umgewandelt, wie nachstehend in weiteren Einzelheiten erklärt. Somit kann man gemäß den Lehren hier tatsächlich eine beliebige Verbindung mit einer IIb/IIIa-Aktivität in einen VLA-4-Inhibitor umwandeln, indem man die IIb/IIIa-Spezifitätsdeterminante ersetzt.

[0070] Die folgende Lehre ermöglicht einem Fachmann unter Verwendung einer beliebigen Verbindung mit einer IIb/IIIa-Inhibitoraktivität als Ausgangsmaterial einen beanspruchten VLA-4-Inhibitor herzustellen. Somit kann man, basierend auf der nachstehenden Lehre, die chemische Struktur einer beliebigen IIb/IIIa-Verbindung nehmen und die Struktur einer Verbindung mit einer VLA-4-Inhibitoraktivität vorhersagen. Die Anmelder wendeten diese Lehre erfolgreich auf zahlreiche Verbindungen an und bestimmten, dass die auf diese Art und Weise identifizierten Verbindungen tatsächlich eine VLA-4-Inhibitoraktivität aufweisen.

Lehre I:

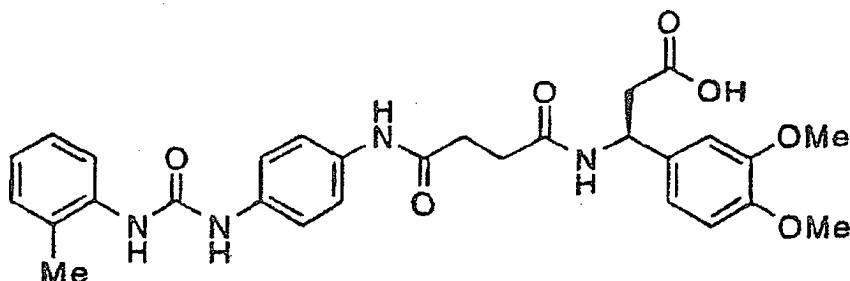
[0071] In bestimmten Ausführungsformen identifiziert der Fachmann die chemische Struktur einer Verbindung mit einer IIb/IIIa-Aktivität, wie zum Beispiel die Folgende:



[0072] Wie vorstehend diskutiert, muss man die IIb/IIIa-Spezifitätsdeterminante durch eine VLA-4-Spezifitätsdeterminante ersetzen, um diese IIb/IIIa-Struktur in eine Struktur, welche eine VLA-4-Inhibitoraktivität aufweist, umzuwandeln.

[0073] Bekannte IIb/IIIa-Inhibitoren weisen häufig Spezifitätsdeterminanten auf, welche eine Phenylamidin-Einheit oder eine andere basische Funktionalität umfassen. Somit umfasst zum Beispiel in dem vorstehenden IIb/IIIa-Inhibitor (US 5,239,113, welches hier durch Bezugnahme beansprucht ist) die Spezifitätsdeterminante eine Phenylamidin-Einheit. Um diese Verbindung in eine VLA-4 inhibierende Verbindung umzuwandeln, wird das Phenylamidin "entfernt" und eine VLA-4-Spezifitätsdeterminante wird hinzufügt.

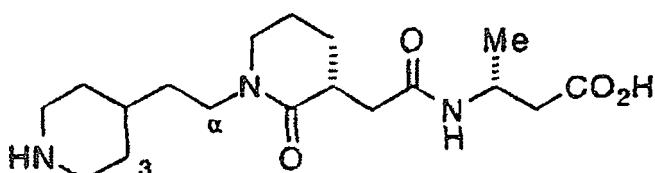
[0074] In dem ersten Schritt dieser Umwandlung kann zum Beispiel der Phenylring der Phenylamidin-Einheit in der vorstehenden Verbindung als innerer Phenylring eines Diphenylharnstoffs genommen werden. In dem zweiten Schritt wird die Amidinfunktionalität entfernt, und der Rest des Harnstoffs wird hinzugefügt. In diesem Beispiel ist die Bindung der Verknüpfung zwischen der Spezifitätsdeterminante und dem Integringerüst die Amidbindung gleich nach dem inneren Phenylring des Harnstoffs. Die Schritte dieser Lehre sind nicht auf Amidintragende Phenylringe beschränkt. Sie können auf ähnliche Art und Weise auf zum Beispiel Piperazin- und Piperidinringe, welche eine Amidinfunktionalität tragen, angewendet werden.



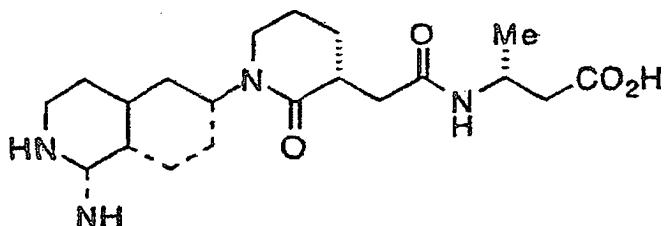
[0075] Die durch diese Lehre gebildete Verbindung ist eine neue Verbindung mit einer VLA-4-Inhibitoraktivität. Sie besteht im Allgemeinen aus dem Integringerüst eines IIb/IIIa-Inhibitors und einer VLA-4-Spezifitätsdeterminante, d.h. einem Harnstoff. Diese Verbindung weist keine nennenswerte IIb/IIIa-Inhibitoraktivität auf.

Lehre II:

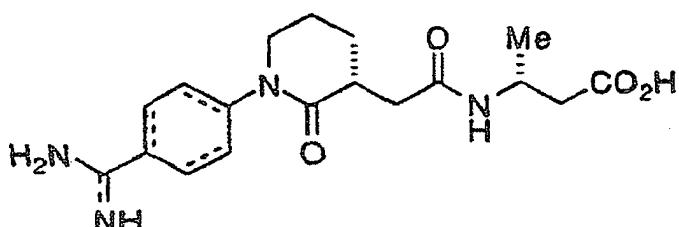
[0076] Nicht alle IIb/IIIa-Inhibitoren weisen eine Phenylamidin-Einheit auf. Somit kann zur Umwandlung einer IIb/IIIa-Verbindung ohne eine Phenylamidin-Einheit in einen VLA-4-Inhibitor die basische Funktionalität als Bezugspunkt verwendet werden. In dem nachstehenden IIb/IIIa-Inhibitor (WO 92/19595, welches hier durch Bezugnahme beansprucht ist) würde der Fachmann zum Beispiel die basische Funktionalität, d.h. den Piperidinstickstoff, der Spezifitätsdeterminante als Bezugspunkt verwenden, um theoretisch ein "Pseudo"-Phenylamidin zu bilden.



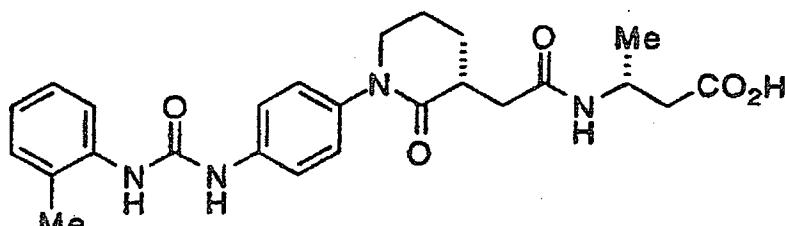
[0077] Dies erfolgt durch Zeichnen von "Pseudo"bindungen zwischen der 3-Stellung des Piperidins und dem Kohlenstoff in α -Stellung zum Lactamstickstoff. Die "Pseudo"bindungen sind in der nachstehenden Struktur gestrichelt gezeigt. Die Orientierung der Reste an dem "Pseudo"ring ist bevorzugt para.



[0078] Der zweite Schritte bei der Bildung dieses "Pseudo"-Phenylamidins ist das Entfernen der nicht benötigten Bindungen und Atome, um eine Struktur mit einem para-substituierten "Pseudo"-Phenylamidin, wie nachstehend gezeigt, zu erzeugen.

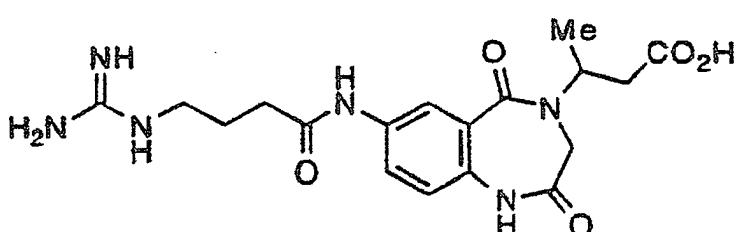


[0079] Drittens kann die Struktur einer Verbindung mit einer VLA-4-Aktivität nach den Schritten der Lehre I gezeichnet werden, da die "Pseudo"-Spezifitätsdeterminante eine Phenylamidin-Einheit umfasst. In diesem Beispiel ist die Bindung der Verknüpfung zwischen der Spezifitätsdeterminante und dem Integringerüst die, welche den inneren Phenylring des Harnstoffs mit dem Lactamstickstoff verbindet.

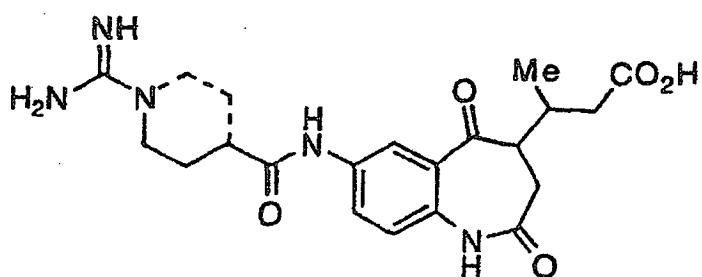


Lehre III:

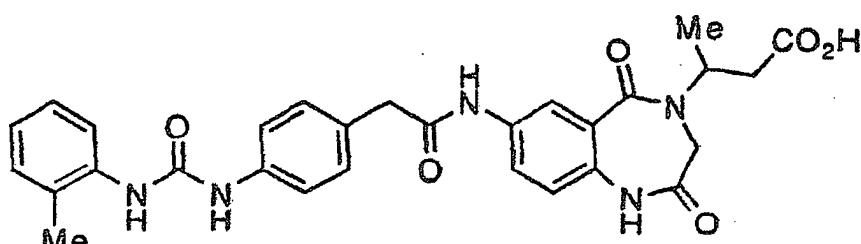
[0080] In anderen Ausführungsformen kann die ursprüngliche IIb/IIIa-Verbindung eine Spezifitätsdeterminante, welche eine Guanidinogruppe umfasst, aufweisen. Wie in der Lehre II kann die basische Funktionalität als Bezugspunkt für das Umwandeln des IIb/IIIa-Inhibitors in einen VLA-4-Inhibitor verwendet werden.



[0081] In der vorstehenden Struktur (WO 93/08174) ist das "Pseudo"-Phenylamidin aus dem inneren Guanidinstickstoff und dem Kohlenstoff in α -Stellung zum Amidcarbonyl konstruiert. Diese Konstruktion ist so ausgewählt, dass sich die Reste an dem "Pseudo"ring in der bevorzugten para-Stellung befinden. Die "Pseudo"bindungen sind in der nachstehenden Struktur gestrichelt gezeichnet.

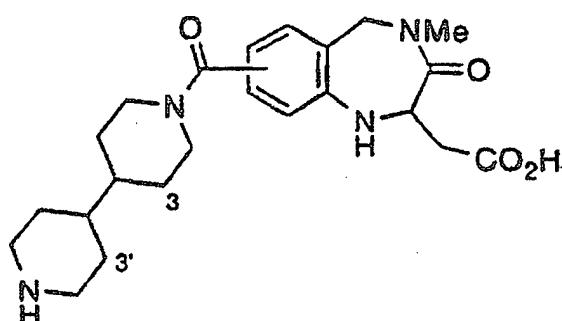


[0082] Wie zuvor ausführlich beschrieben, wird die Amidinfunktionalität entfernt und durch den Rest der Harnstoff-Einheit ersetzt. Die Bindung der Verknüpfung in diesem Beispiel ist die Amidbindung. In einigen Ausführungsformen kann es wünschenwert sein, eine Funktionalität an oder benachbart zu der Bindung der Verknüpfung hinzuzufügen. Somit wird in diesem Beispiel ein optionales Methylen zwischen dem inneren Phenylring des Harnstoffs und dem Amidcarbonyl eingefügt. Somit besitzt die Verbindung mit der nachstehenden Struktur eine VLA-4-Inhibitoraktivität, ohne eine nennenswerte IIb/IIIa-Aktivität aufzuweisen.

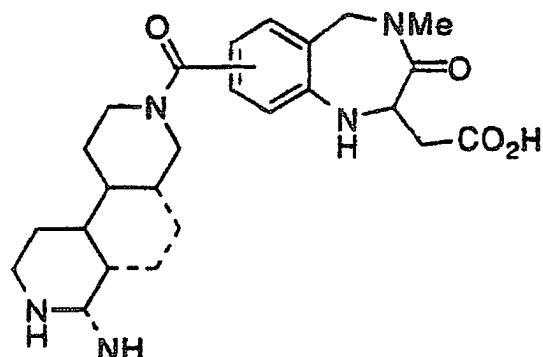


Lehre IV:

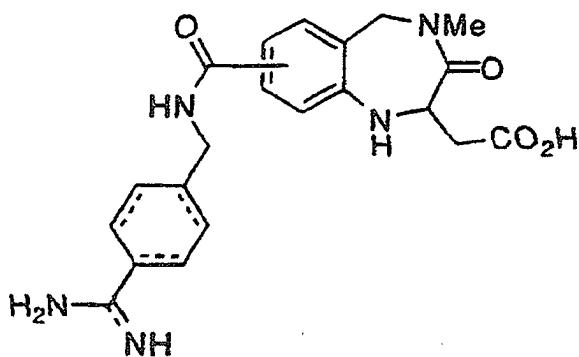
[0083] In einer weiteren Ausführungsform besitzen bestimmte IIb/IIIa-Ausgangsverbindungen eine 4,4'-Bispiridyl-Einheit als Spezifitätsdeterminante, wie in der nachstehenden Struktur gezeigt (WO 94/14776).



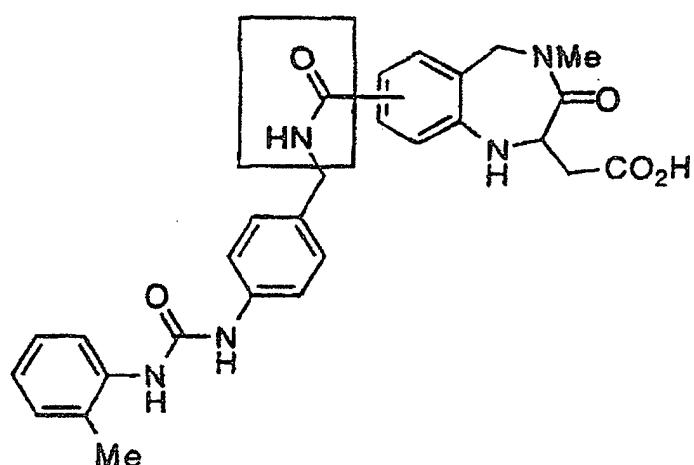
[0084] Dieses Beispiel ist ähnlich zu Lehre II; ein "Pseudo"ring wird zwischen den 3- und 3'-Kohlenstoffatomen des Bispiridylsystems wie folgt gebildet:



[0085] Wie bei den vorangegangenen Lehren werden die nicht benötigten Atome entfernt, so dass der so erhaltene "Pseudo"ring para-substituiert ist.



[0086] Die Amidinfunktion wird entfernt, und der Harnstoff wird wie in Lehre I konstruiert. In diesem Beispiel ist die Bindung der Verknüpfung die Amidbindung. In einigen Ausführungsformen kann es wünschenswert sein, die Funktionalität an der Bindung der Verknüpfung zu modifizieren. So könnte in diesem Fall die hervorgehobene Amidbindung rückgängig gemacht werden. Die Verbindung(en), welche sich aus dieser Umwandlung ergibt (ergeben), besitzt (besitzen) eine Inhibitoraktivität gegenüber VLA-4 ohne eine nennenswerte IIb/IIa-Aktivität.

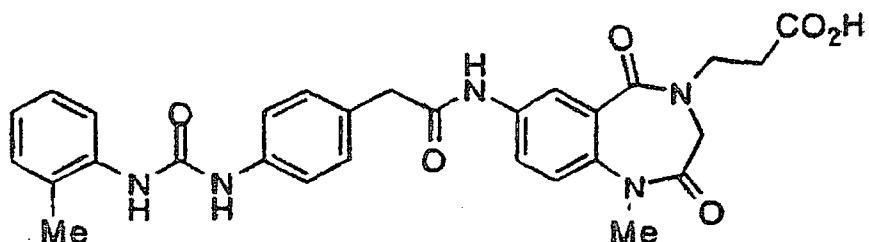


[0087] Die Schritte der Lehre IV können auf Strukturen mit ähnlichen IIb/IIIa-Spezifitätsdeterminanten angewendet werden, welche durch 4-Piperazinylphenyl, 4-Pyridylpiperazinyl, 4-Piperidinylpiperazinyl, 4-Piperidinylphenyl und 4-Vinylpiperidinyl beispielhaft angegeben werden, jedoch nicht darauf beschränkt sind.

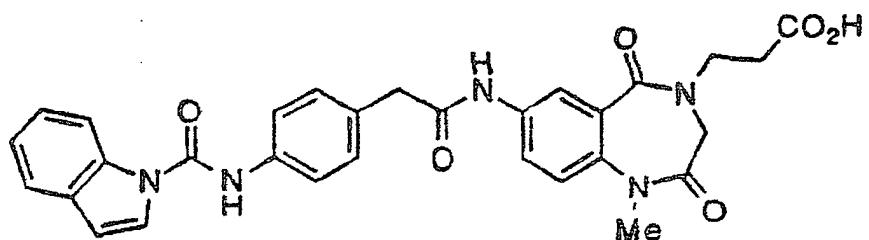
[0088] Ein Verfahren, welches dem in den Lehren I bis IV zum Identifizieren neuer VLA-4 inhibierender Verbindungen dargestellten ähnlich ist, kann auf IIb/IIIa-Inhibitoren, die funktionelle Gruppen, wie zum Beispiel Amidinophenyl, Bispiperidyl, Piperidyl, Benzylamino, Pyridinyl, Aminopyridyl, Alkylamino, Amidinopiperazinyl, Guanidino und dergleichen, in ihren Spezifitätsdeterminanten enthalten, angewendet werden. Somit ähneln diese Analysen den vorstehend speziell veranschaulichten. Ferner identifiziert die Anwendung der vorstehenden Lehren nicht nur die Spezifitätsdeterminanten und Integringerüste sondern standardmäßig auch die Bindung der Verknüpfung zwischen den zwei Einheiten. Daher ist der Teil der Spezifitätsdeterminante eines IIb/IIa-Inhibitors deutlich von dem Integringerüst unterscheidbar, so dass sich durch den geeigneten Austausch von Spezifitätsdeterminanten VLA-4 inhibierende Verbindungen ergeben. VLA-4-Inhibitoren, welche aus der Analyse hier entstehen, können durch eine Verlängerung, Verkürzung, Umkehrung oder einen Ersatz der Funktionalität an oder unmittelbar benachbart zu der Bindung der Verknüpfung zwischen den VLA-4-Spezifitätsdeterminanten und den Integringerüsten weiter verbessert werden. Eine solche Verknüpfungsfunktionalität schließt C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkenyl, C₁-C₃-Alkinyl, ein Amid, einen Ester, einen Ether und einen Thioether ein, ist jedoch nicht darauf beschränkt. Ein Fachmann hält jedoch solche Änderungen für offensichtlich, und beliebige Änderungen werden auf der Basis der gewünschten Eigenschaften der Verbindung durchgeführt. Obwohl die Lehren I bis IV alle die Einführung einer o-Methylphenylureidophenyl-Einheit vorsehen, um die VLA-4-Spezifitätsdeterminante zu umfassen, ist es ferner selbstverständlich, dass, wie anderswo in dieser Anmeldung ausführlich aufgezeigt, eine beliebige VLA-4-Spezifitätsdeterminante durch eine beliebige andere ausgetauscht werden kann. Somit ermöglicht die vorstehende Lehre einem Fachmann die tatsächliche Umwandlung einer beliebigen Verbindung, welche eine IIb/IIIa-Inhibitoraktivität besitzt, in einen VLA-4-Inhibitor.

Lehre V:

[0089] In einer anderen Ausführungsform kann eine beliebige VLA-4-Spezifitätsdeterminante, sobald sie identifiziert ist, durch eine beliebige andere ausgetauscht werden, so dass eine neue Verbindung, welche eine VLA-4-Inhibitoraktivität besitzt, erhalten wird. Die nachstehende Verbindung ist zum Beispiel ein VLA-4-Inhibitor, welcher, wie vorstehend beschrieben, erhalten wurde.

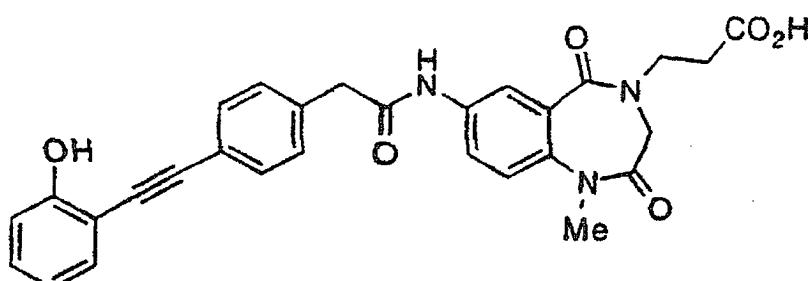


[0090] Die Bindung der Verknüpfung ist die Amidbindung. Somit ist die VLA-4-Spezifitätsdeterminante die o-Methylphenylureidophenylacetyl-Einheit. Diese kann in ihrer Gesamtheit durch eine unterschiedliche VLA-4-Spezifitätsdeterminante, wie zum Beispiel die Indolylcarbonylaminophenylacetyl-Einheit, wie nachstehend dargestellt, ersetzt werden. Diese Verbindung besitzt eine VLA-4-Inhibitoraktivität.

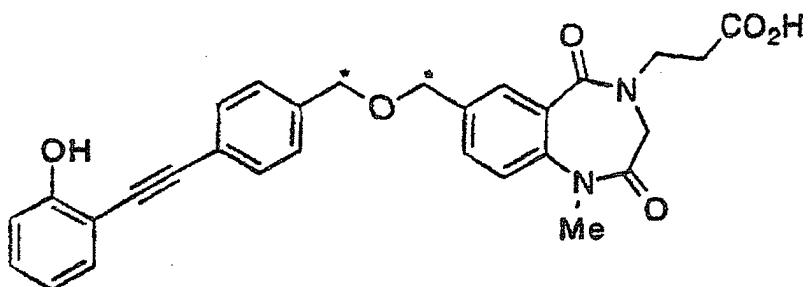


Lehre VI:

[0091] In noch einer anderen Ausführungsform kann die VLA-4-Spezifitätsdeterminante ersetzt werden, und die Bindung der Verknüpfung kann, wie in der vorstehenden Lehre IV diskutiert, ebenfalls modifiziert werden. Die o-Methylphenylureidophenylacetyl-Einheit der Lehre V kann zum Beispiel durch die VLA-4-Spezifitätsdeterminante o-Hydroxyphenylethynylphenylacetyl, wie nachstehend gezeigt, ersetzt werden. Diese alternative VLA-4-Spezifitätsdeterminante ist anderswo in dieser Anmeldung offenbart. Diese neue Verbindung besitzt eine VLA-4-Inhibitoraktivität.



[0092] In dem zweiten Schritt kann die Amidbindung der Verknüpfung durch zum Beispiel eine Etherbindung, wie dargestellt, ersetzt werden.



[0093] Da ein solcher Austausch der Funktionalität an oder umittelbar benachbart zu der Bindung der Verknüpfung durchgeführt werden kann, kann sich das Sauerstoffatom der Etherbindung stattdessen an der Stelle eines der hervorgehobenen Kohlenstoffe befinden. Die Verbindung(en), welche sich aus dieser Umwandlung ergibt (ergeben), besitzt (besitzen) eine VLA-4-Inhibitoraktivität. Somit ermöglichen die Lehren V und VI einem Fachmann sowohl vorhersagbar die VLA-4-Spezifitätsdeterminanten auszutauschen als auch die Funktionalität an der Bindung der Verknüpfung zu modifizieren, während die selektive VLA-4-Inhibitoraktivität beibehalten wird.

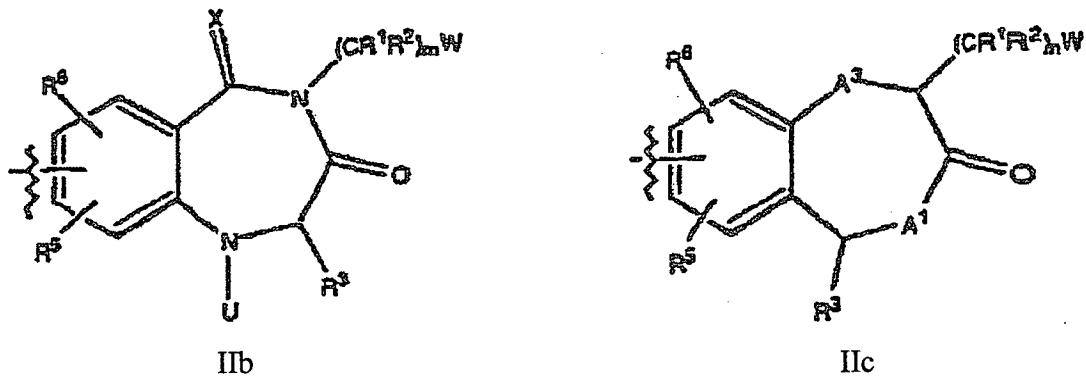
Zusammensetzungen der Erfindung

[0094] Diese Erfindung stellt eine breite Klasse von neuen Verbindungen bereit, welche fähig sind, durch VLA-4 vermittelte Zelladhäsion durch Inhibierung der Bindung von Liganden an den Rezeptor zu inhibieren. Diese Verbindungen werden durch die Formel (I), wie in den Ansprüchen definiert, dargestellt.

[0095] Im besonderen stellt die vorliegende Erfindung Zelladhäsioninhibitoren der Formel (I) bereit

A-B (I)

wobei A eine VLA-4-Spezifitätsdeterminante umfasst, welche keine nennenswerte IIb/IIIa-Aktivität vermittelt, und B ein Integringerüst umfasst, welches von einer Verbindung mit einer IIb/IIIa-Aktivität abgeleitet ist, wobei B eine Verbindung ausgewählt aus Formel IIb und IIc darstellt



wobei

A¹ ausgewählt ist aus NR¹, O, S, (CR¹R²)_mW;

A² ausgewählt ist aus O, NR², S und (CR¹R²);

A³ ausgewählt ist aus NR¹, O, S und (CR¹R²);

X ausgewählt ist aus CH₂, O und S;

Y H₂ oder O darstellt;

r gleich 0 oder 1 ist;

n gleich 0-5 ist;

m gleich 1-4 ist;

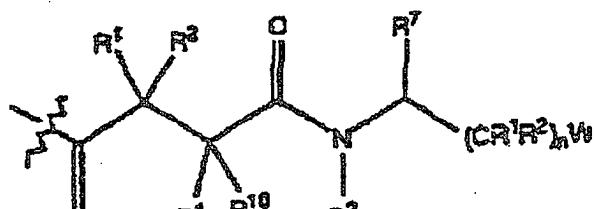
W ausgewählt ist aus CO₂H, SO₃H, PO₄H₂, Tetrazol und H;

Z CO oder (CR¹R²)_n darstellt;

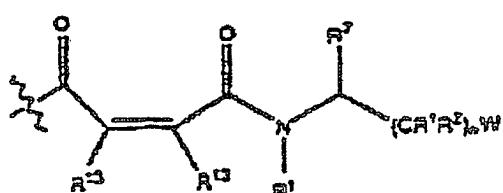
U ausgewählt ist aus COR¹², (CR¹R²)_nR¹² und SO₂R¹¹;

R¹ und R² unabhängig ausgewählt sind aus H, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Aralkyl, einem Heterocyclus; und Alkyl, welches mit Cycloalkyl, Cycloalkenyl, einem Heterocyclus, Alkenyl, Alkenyl,

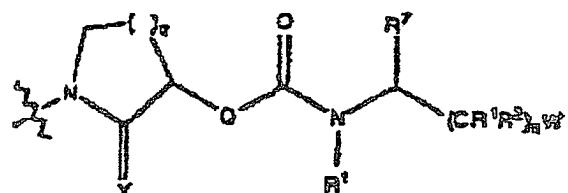
Alkoxy, Hydroxyl, Halogen, Aralkoxy, Thioalkoxy, Carboxy, Alkoxycarbonyl oder Carboxamid substituiert ist; $R^3 R^4$ oder Aminosäureseitenketten darstellt; R^5 und R^6 unabhängig ausgewählt sind aus H, OR¹, Halogen, Alkyl, SR¹, NZR¹² und NR¹R²; R^{11} ausgewählt ist aus Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Aralkyl, einem Heterocyclus; und Alkyl, welches mit Cycloalkyl, Cycloalkenyl, einem Heterocyclus, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxy, Hydroxyl, Halogen, Aralkoxy, Thioalkoxy, Carboxy, Alkoxycarbonyl oder Carboxamid substituiert ist; und R^{12} ausgewählt ist aus H, Alkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Aralkyl, einem Heterocyclus; und Alkyl, welches mit Cycloalkyl, einem Heterocyclus, Alkoxy, Hydroxyl, Halogen, Aralkoxy, Thioalkoxy, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Carboxamid oder Aralkoxy substituiert ist; oder wobei B ein Gerüst umfasst, welches ausgewählt ist aus Formel IIIa, Formel IIIb und Formel IIIc



IIIa



IIIb



IIIc

wobei

n gleich 0-5 ist;

m gleich 1-4 ist;

q gleich 1 oder 2 ist;

r gleich 0 oder 1 ist;

Y H₂ oder O darstellt;

W ausgewählt ist aus CO₂H, SO₃H, PO₄H₂, Tetrazol und H;

Z CO oder (CR¹R²)_n darstellt;

R^1 und R^2 unabhängig ausgewählt sind aus H; Alkyl, Alkenyl; Alkinyl; Cycloalkyl; Cycloalkenyl; Aryl; Aralkyl; einem Heterocyclus; und Alkyl, welches mit Cycloalkyl, Cycloalkenyl, einem Heterocyclus, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxy, Hydroxyl, Halogen, Aralkoxy, Thioalkoxy, Carboxy, Alkoxycarbonyl oder Carboxamid substituiert ist;

R^7 ausgewählt ist aus H; Aryl; substituiertem Aryl; Aralkyl; Alkyl; Alkenyl; und Alkyl, welches mit einem Heterocyclus, Thioalkoxy, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Alkoxy oder Halogen substituiert ist;

R^{10} ausgewählt ist aus R², NHSO₂R¹¹, NH₂, OR² und NHZR¹²;

R^{12} ausgewählt ist aus H; Alkyl, Cycloalkenyl; Aryl; Aralkyl; einem Heterocyclus; und Alkyl, welches mit Cycloalkyl, einem Heterocyclus, Alkoxy, Hydroxyl, Halogen, Aralkoxy, Thioalkoxy, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Carboxamid oder Aralkoxy substituiert ist;

R^{13} H oder -CH₂(CH₂)_mCH₂- darstellt;

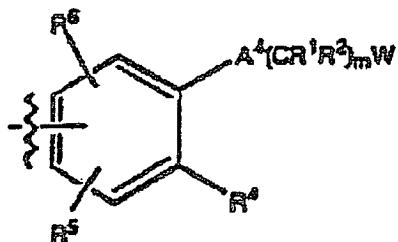
R^2 und R^7 zusammengenommen -(CH₂)_m- bilden können;

R^2 und R^{10} zusammengenommen -(CH₂)_m- bilden können;

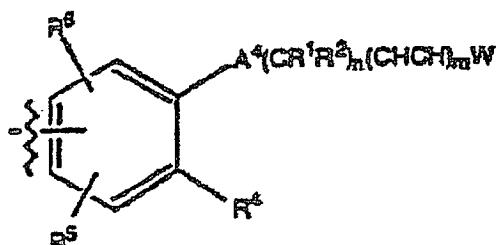
R^{11} ausgewählt ist aus Alkyl; Alkenyl, Alkinyl; Cycloalkyl; Cycloalkenyl, Aryl; Aralkyl; einem Heterocyclus; und Alkyl, welches mit Cycloalkyl, Cycloalkenyl, einem Heterocyclus, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxy, Hydroxyl, Halogen, Aralkoxy, Thioalkoxy, Carboxy, Alkoxycarbonyl oder Carboxamid substituiert ist;

Q (CR¹R²)_r oder NR¹² darstellt; oder

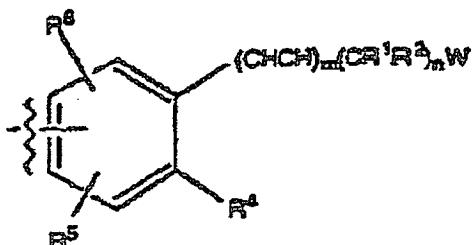
wobei B ein Gerüst umfasst, welches ausgewählt ist aus Formel IVa, Formel IVb und Formel IVc



IVa



IVb



IVc

wobei

A^4 ausgewählt ist aus $(CR^1R^2)_n$, O, S, NR^1 , SO_2NR^1 , $CONR^1$, CH_2NR^{11} , NR^1SO_2 , CH_2O , CH_2NCOR^{11} und CH_2CONR^1 ;

n gleich 0-5 ist;

m gleich 1-4 ist;

W ausgewählt ist aus CO_2H , SO_3H , PO_4H_2 , Tetrazol und H; Z CO oder $(CR^1R^2)_n$ darstellt;

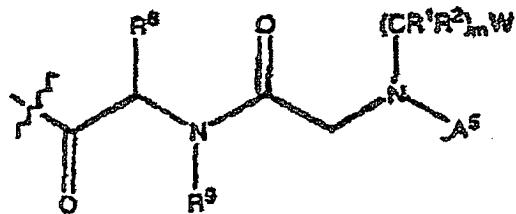
R^1 und R^2 unabhängig ausgewählt sind aus H, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Aralkyl, einem Heterocyclus; und Alkyl, welches mit Cycloalkyl, Cycloalkenyl, einem Heterocyclus, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxy, Hydroxyl, Halogen, Aralkoxy, Thioalkoxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl oder Carboxamid substituiert ist;

R^4 ausgewählt ist aus H, OR^1 , SR^1 , NR^1R^2 , Alkyl, NZR^1 , NSO_2R^{11} und CO_2R^1 ;

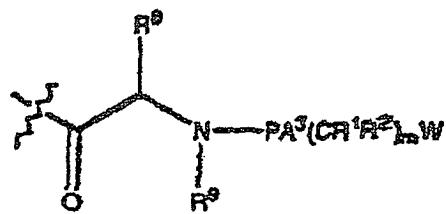
R^5 und R^6 unabhängig ausgewählt sind aus H, OR^1 , Halogen, Alkyl und NR^1R^2 ; und

R^{11} ausgewählt ist aus Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Aralkyl, einem Heterocyclus; und Alkyl, welches mit Cycloalkyl, Cycloalkenyl, einem Heterocyclus, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxy, Hydroxyl, Halogen, Aralkoxy, Thioalkoxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl oder Carboxamid substituiert ist; oder

wobei B ein Gerüst der Formel Va oder Vb umfasst



Va



Vb

wobei

A^3 ausgewählt ist aus NR^1 , O, S und $(CR^1R^2)_r$;

A^5 ausgewählt ist aus SO_2R^{11} , COR^7 und $(CR^1R^2)_nR^7$;

n gleich 0-5 ist;

m gleich 1-4 ist;

r gleich 0 oder 1 ist;

W ausgewählt ist aus CO_2H , SO_3H , PO_4H_2 , Tetrazol und H;

P CO oder SO_2 darstellt;

R^1 und R^2 unabhängig ausgewählt sind aus H, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Aralkyl, einem Heterocyclus; und Alkyl, welches mit Cycloalkyl, Cycloalkenyl, einem Heterocyclus, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxy, Hydroxyl, Halogen, Aralkoxy, Thioalkoxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl oder Carboxamid substituiert ist;

R^7 ausgewählt ist aus H, Aryl, substituiertem Aryl, Aralkyl, Alkyl, Alkenyl; Alkyl, welches gegebenenfalls mit einem Heterocyclus, Thioalkoxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl, Alkoxy und Halogen substituiert ist;

falls R^8 gleich H ist, dann ist R^9 gleich R^7 , oder R^8 und R^9 können zusammengenommen einen 4- bis 7-gliedri-

gen Ring bilden, welcher gegebenenfalls mit Hydroxyl, -OR¹, N¹R¹R², -SR¹, -SO₂R¹¹ oder -SOR¹¹ substituiert ist; und

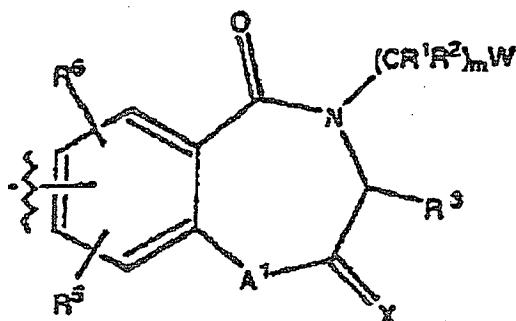
R¹¹ ausgewählt ist aus Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Aralkyl, einem Heterocyclo; und Alkyl, welches mit Cycloalkyl, Cycloalkenyl, einem Heterocyclo, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxy, Hydroxyl, Halogen, Aralkoxy, Thioalkoxy, Carboxy, Alkoxycarbonyl und Carboxamid substituiert ist; und wobei A ausgewählt ist aus aliphatischem Acyl, welches gegebenenfalls mit N-Alkyl- oder N-Arylamido substituiert ist; Aroyl; Heterocyclo; Aralkylcarbonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; Heterocycloalkylcarbonyl; Alkoxy carbonyl; Aralkyloxycarbonyl; Cycloalkylcarbonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl kondensiert ist; Heterocycloalkoxycarbonyl; Alkylaminocarbonyl, welches gegebenenfalls mit Bis(alkylsulfonyl)amino, Alkoxy carbonyl amino oder Alkenyl substituiert ist; Arylaminocarbonyl, welches gegebenenfalls mit Bis(alkylsulfonyl)amino, Alkoxy carbonyl amino oder Alkenyl substituiert ist; Alkylsulfonyl; Aralkylsulfonyl; Arylsulfonyl; Cycloalkylsulfonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl kondensiert ist; Heterocyclylsulfonyl; Heterocyclylalkylsulfonyl; Aralkyloxycarbonyl; Aryloxy carbonyl; Cycloalkyloxycarbonyl; Heterocyclyloxy carbonyl; Heterocyclylalkoxycarbonyl, Mono- oder Dialkylaminocarbonyl, gegebenenfalls mit Aryl substituiert; (Alkyl)(aralkyl)aminocarbonyl; Mono- oder Diarylalkylaminocarbonyl; Mono- oder Diarylaminocarbonyl; (Aryl)(alkyl)aminocarbonyl; Mono- oder Dicycloalkylaminocarbonyl; Heterocyclylaminocarbonyl; Heterocyclylalkylaminocarbonyl; (Alkyl)(heterocyclyl)aminocarbonyl; (Alkyl)(heterocyclylalkyl)aminocarbonyl; (Aralkyl)(heterocyclyl)aminocarbonyl; (Aralkyl)(heterocyclylalkyl)aminocarbonyl; Alkenoyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; Alkenylsulfonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; Alkinoyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; Alkenylsulfonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; Cycloalkenylcarbonyl; Cycloalkenylsulfonyl; Cycloalkylalkanoyl; Cycloalkylalkylsulfonyl; Arylaroyl, Biarylsulfonyl; Alkoxy sulfonyl; Aralkoxysulfonyl; Alkylaminosulfonyl; Aryloxy sulfonyl; Arylaminosulfonyl; mit N-Arylharnstoff substituiertem Alkanoyl; mit N-Arylharnstoff substituiertem Alkylsulfonyl; mit Cycloalkenyl substituiertem Carbonyl; mit Cycloalkenyl substituiertem Sulfonyl; Alkenoxycarbonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; Alkenoxysulfonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; Alkinoxycarbonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; Alkinoxysulfonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; Alkenyl- oder Alkinylaminocarbonyl, gegebenenfalls mit Aryl substituiert; Alkenyl- oder Alkinylaminosulfonyl, gegebenenfalls mit Aryl substituiert; mit Acylamino substituiertem Alkanoyl; mit Acylamino substituiertem Alkylsulfonyl; mit Aminocarbonyl substituiertem Alkanoyl; mit Carbamoyl substituiertem Alkanoyl; mit Carbamoyl substituiertem Alkylsulfonyl; Heterocyclylalkanoyl; Heterocyclylaminosulfonyl; mit Carboxyalkyl substituiertem Aralkoxy; mit Carboxyalkyl substituiertem Aralkylsulfonyl; mit Oxocarbocyclkyl kondensiertem Aroyl; mit Oxocarbocyclkyl kondensiertem Arylsulfonyl; Heterocyclylalkanoyl; N',N'-Alkyl, Arylhydrazinocarbonyl; mit Aryloxy substituiertem Alkanoyl und Heterocyclylalkylsulfonyl; Alkenyl; Alkinyl; Cycloalkyl; mit Aryl kondensiertem Cycloalkyl; Cycloalkenyl; Aryl; mit Aryl substituiertem Alkyl; mit Aryl substituiertem Alkenyl; mit Aryl substituiertem Alkinyl; mit Cycloalkyl substituiertem Alkyl; mit Cycloalkenyl substituiertem Cycloalkyl; Biaryl; Alkoxy; Alkenoxy; Alkinoxy; mit Aryl substituiertem Alkoxy; Alkylamino; Alkenylamino; Alkinylamino; mit Aryl substituiertem Alkylamino; mit Aryl substituiertem Alkenylamino; mit Aryl substituiertem Alkinylamino; Aryloxy; Aryl amino; mit N-Arylharnstoff substituiertem Alkyl; mit N-Arylharnstoff substituiertem Alkyl; mit Alkylcarbonylamino substituiertem Alkyl; Heterocycl; mit Heterocycl substituiertem Amino; mit Carboxyalkyl substituiertem Aralkyl; mit Oxocarbocyclkyl kondensiertem Aryl mit Arylharnstoff substituiertem Arylalkylcarbonylamino; mit Heteroaryl amino substituiertem Arylalkylcarbonylamino; und mit Arylharnstoff substituiertem Arylharnstoff.

[0096] In einer anderen Ausführungsform stellt die vorliegende Anmeldung einen Zelladhäsioninhibitor der Formel (I) bereit

A-B

(I)

wobei A eine VLA-4-Spezifitätsdeterminante umfasst, welche keine nennenswerte IIb/IIIa-Aktivität vermittelt, und B ein Integritiererüst umfasst, welches von einer Verbindung mit einer IIb/IIIa-Aktivität abgeleitet ist, wobei B eine Verbindung der Formel IIa darstellt



IIa

wobei

A¹ ausgewählt ist aus NR¹, O, S, (CR¹R²)ₘ und N[(CR¹R²)ₘ(CY)A²R¹];

A² ausgewählt ist aus O, NR², S und (CR¹R²)ₘ;

X ausgewählt ist aus CH₂, O und S;

Y H₂ oder O darstellt;

r gleich 0 oder 1 ist;

n gleich 0-5 ist;

m gleich 1-4 ist;

W ausgewählt ist aus CO₂H, SO₃H, PO₄H₂, Tetrazol und H;

Z CO oder (CR¹R²)ₘ darstellt;

R¹ und R² unabhängig ausgewählt sind aus H, Alkyl, Alkenyl, Alkiny, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Aralkyl, einem Heterocyclus; und Alkyl, welches mit Cycloalkyl, Cycloalkenyl, einem Heterocyclus, Alkenyl, Alkiny, Alkoxy, Hydroxyl, Halogen, Aralkoxy, Thioalkoxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl oder Carboxamid substituiert ist; R³ gleich R¹ ist oder Aminosäureseitenketten darstellt;

R⁵ und R⁶ unabhängig ausgewählt sind aus H, OR¹, Halogen, Alkyl, SR¹, NZR¹² und NR¹R², und wobei A ausgewählt ist aus aliphatischem Acyl, welches gegebenenfalls mit N-Alkyl- oder N-Arylamido substituiert ist; Aroyl; Alkyl- oder Arylsulfonyl; Aralkylcarbonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; Alkoxy carbonyl; Aralkyloxycarbonyl; Cycloalkylcarbonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl kondensiert ist; Alkylsulfonyl; Aralkylsulfonyl; Arylsulfonyl; Cycloalkylsulfonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl kondensiert ist; Aralkoxycarbonyl; Aryloxy carbonyl; Cycloalkyloxycarbonyl; Alkenoyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; Alkinoyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; Alkenylsulfonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; Alkinylsulfonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; Cycloalkenylcarbonyl; Cycloalkenylsulfonyl; Cycloalkylalkanoyl; Cycloalkylalkylsulfonyl; Arylaroyl, Biarylsulfonyl; Alkoxy sulfonyl; Aralkoxysulfonyl; Aryloxsulfonyl; mit N-Arylharnstoff substituiertem Alkanoyl; mit N-Arylharnstoff substituiertem Alkylsulfonyl; mit Cycloalkenyl substituiertem Carbonyl; mit Cycloalkenyl substituiertem Sulfonyl; Alkenoxycarbonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; Alkenoxysulfonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; Alkinoxycarbonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; Alkinoxysulfonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; mit Acylamino substituiertem Alkanoyl; mit Acylamino substituiertem Alkylsulfonyl; mit Aminocarbonyl substituiertem Alkanoyl; mit Carbamoyl substituiertem Alkanoyl; mit Carbamoyl substituiertem Alkylsulfonyl; mit Carboxyalkyl substituiertem Aralkoyl; mit Carboxyalkyl substituiertem Aralkylsulfonyl; mit Oxocarbocyclkyl kondensiertem Aroyl; mit Oxocarbocyclkyl kondensiertem Arylsulfonyl; N',N'-Alkyl, Arylhydrazinocarbonyl; mit Aryloxy substituiertem Alkanoyl; Alkenyl; Alkiny; Cycloalkyl; mit Aryl kondensiertem Cycloalkyl; Cycloalkenyl; Aryl; mit Aryl substituiertem Alkyl; mit Aryl substituiertem Alkenyl; mit Aryl substituiertem Alkinyl; mit Cycloalkyl substituiertem Alkyl; mit Cycloalkenyl substituiertem Cycloalkyl; Biaryl; Alkoxy; Alkenoxy; Alkinoxy; mit Aryl substituiertem Alkoxy; Alkylamino; Alkenylamino; Alkinylamino; mit Aryl substituiertem Alkylamino; mit Aryl substituiertem Alkenylamino; mit Aryl substituiertem Alkinylamino; Aryloxy; Arylamino; mit N-Alkyl-harnstoff substituiertem Alkyl; mit N-Arylharnstoff substituiertem Alkyl; mit Alkylcarbonylamino substituiertem Alkyl; mit Carboxyalkyl substituiertem Aralkyl; mit Oxocarbocyclkyl kondensiertem Aryl mit Arylharnstoff substituiertem Arylalkylcarbonylamino; mit Heteroaryl amido substituiertem Arylalkylcarbonylamino; und mit Arylharnstoff substituiertem Arylharnstoff.

[0097] Weitere Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind in den angefügten Ansprüchen beschrieben.

[0098] Die als "A" in Formel I definierten chemischen Reste sind Beispiele der vorstehend erwähnten "Spezifitätsdeterminante". Die als "B" in Formel I definierten chemischen Reste sind Beispiele des vorstehend erwähnten "Integringerüsts". Obwohl spezielle Beispiele von "Integringerüsten" aus bekannten IIb/IIIa-Inhibitoren beschrieben werden, würde ein Fachmann wissen, dass chemische Strukturderivate dieser IIb/IIIa-Inhibitoren

eine ähnliche IIb/IIIa-Inhibitoraktivität besitzen. Es wird auch für möglich gehalten, dass "Integringerüste" aus solchen IIb/IIIa-Derivaten oder aus einer beliebigen Verbindung, von der gezeigt werden kann, dass sie eine IIb/IIIa-Aktivität aufweist, in VLA-4-Inhibitoren der vorliegenden Erfindung eingebaut werden können.

[0099] Ein "pharmazeutisch verträgliches Derivat" bezeichnet ein beliebiges pharmazeutisch verträgliches Salz, einen beliebigen pharmazeutisch verträglichen Ester, ein Salz dieses Esters, ein pharmazeutisch verträgliches Amid oder ein Salz dieses Amids einer Verbindung dieser Erfindung. Die Erfindung schließt auch eine beliebige andere Verbindung ein, welche nach der Verabreichung an einen Patienten fähig ist, eine Verbindung dieser Erfindung (z.B. Prodrug) (direkt oder indirekt) bereitzustellen. Die Erfindung schließt auch Metaboliten oder Reste einer Verbindung dieser Erfindung ein, welche durch die Fähigkeit gekennzeichnet sind, Zelladhäsion und durch Zelladhäsion vermittelte Krankheiten zu inhibieren, ihnen vorzubeugen oder sie zu unterdrücken.

[0100] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform ist A ausgewählt aus Alkyl, aliphatischem Acyl, gegebenenfalls substituiert mit N-Alkyl- oder N-Arylamido, Aroyl, Heterocycloyl, Alkyl- und Arylsulfonyl, Aralkylcarbonyl, gegebenenfalls substituiert mit Aryl, Heterocycloalkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl, Cycloalkylcarbonyl, gegebenenfalls kondensiert mit Aryl, Heterocycloalkoxycarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Arylaminocarbonyl und Aralkylaminocarbonyl, gegebenenfalls substituiert mit Bis(alkylsulfonyl)amino, Alkoxyacarbonylamino oder Alkenyl.

[0101] Stärker bevorzugt ist A aus aliphatischem Acyl, Aroyl, Aralkylcarbonyl, Heterocycloyl, Alkoxycarbonyl, Aralkyloxycarbonyl und Heterocycloalkylcarbonyl ausgewählt. In anderen Ausführungsformen ist A bevorzugt aus (N-Ar'-Harnstoff)-para-substituiertem Aralkylcarbonyl, (N-Ar'-Harnstoff)-para-substituiertem Aralkyl und (N-Ar'-Harnstoff)-para-substituiertem Aryl ausgewählt. Am meisten bevorzugt ist A aus (N-Ar'-Harnstoff)-para-substituiertem Phenylmethylcarbonyl, (N-Ar'-Harnstoff)-para-substituiertem Phenylmethyl und (N-Ar'-Harnstoff)-para-substituiertem Phenyl ausgewählt.

[0102] Beispiele von speziellen bevorzugten Verbindungen dieser Erfindung sind in Tabelle 2 bereitgestellt.

[0103] Beispiele von stärker bevorzugten Verbindungen schließen in Tabelle 1 beschriebene Verbindungen ein.

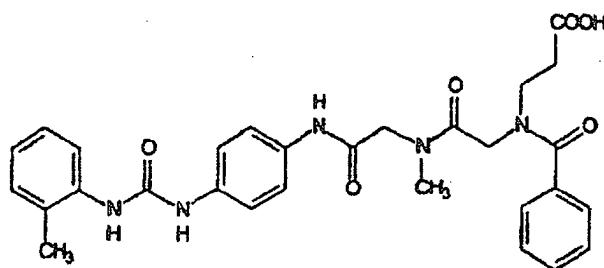
[0104] Die am meisten bevorzugten Verbindungen sind die in Tabelle 3 beschriebenen.

[0105] Ferner weisen die bevorzugten Verbindungen eine IC_{50} von etwa 1 pM bis etwa 10 μ M auf, wie durch einen VLA-4-Bindungstest gemessen. Stärker bevorzugte Inhibitoren weisen eine IC_{50} von weniger als etwa 100 nM, stärker bevorzugt etwa 1 pM bis etwa 100 nM und am meisten bevorzugt etwa 1 pM bis etwa 10 nM auf.

Neue IIb/IIIa-Inhibitoren und Verfahren zu ihrer Herstellung

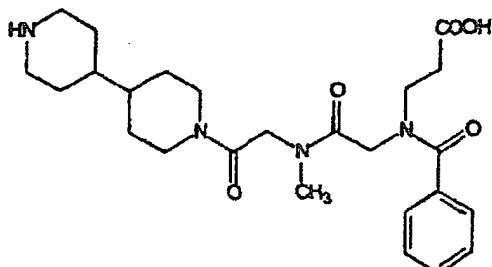
[0106] In anderen Ausführungsformen fanden die Anmelder, dass sie neue VLA-4-Inhibitoren mit einem Integringerüst, für die kein IIb/IIIa-Vorgänger existiert, erfolgreich in neue IIb/IIIa-Inhibitoren umwandeln können. Die Anmelder zeigten somit ferner die Übertragbarkeit von IIb/IIIa- und VLA-4-Gerüsten durch Bildung neuer IIb/IIIa-Inhibitoren, indem die Spezifitätsdeterminante eines neuen VLA-4-Inhibitors durch eine IIb/IIIa-Spezifitätsdeterminante ersetzt wurde. Im besonderen können VLA-4-Inhibitoren mit neuen Gerüsten, wie den Peptoidgerüsten, in neue IIb/IIIa-Inhibitoren umgewandelt werden, indem die VLA-4-Spezifitätsdeterminante durch eine IIb/IIIa-Spezifitätsdeterminante ersetzt wird. Somit liegt zum Beispiel eine Verbindung der Formel (I) vor, wobei A eine VLA-4-Spezifitätsdeterminante ist, und B ein VLA-4-Gerüst ist, welches bevorzugt ein Peptoid umfasst. Dann ersetzt man das ursprüngliche A durch eine Spezifitätsdeterminante mit einer IIb/IIIa-Aktivität, wodurch eine neue Verbindung mit einer IIb/IIIa-Inhibitoraktivität gebildet wird.

[0107] Dieses Konzept wird durch Verbindung A gezeigt, deren Struktur nachstehend gezeigt ist:



Verbindung A

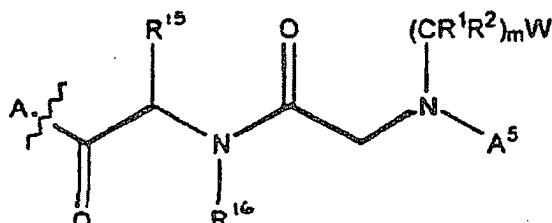
[0108] Verbindung A, eine Verbindung mit einer VLA-4-Inhibitoraktivität, umfasst eine Spezifitätsdeterminante, welche keine nennenswerte IIb/IIIa-Aktivität vermittelt, und ein Integringerüst, wie veranschaulicht. Es wird von keinen Beispielen dieses Integringerüsts in der IIb/IIIa-Literatur berichtet. Der Ersatz der VLA-4-Spezifitätsdeterminante durch eine IIb/IIIa-Spezifitätsdeterminante, wie Bispiperidinyl, führt zu einer Verbindung, wie Verbindung B



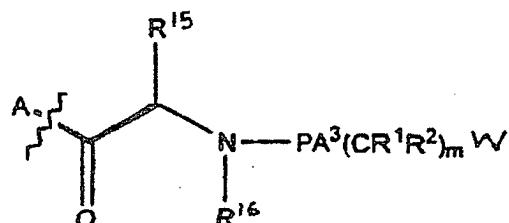
Verbindung B

die ein wirksamer IIb/IIIa-Inhibitor ist.

[0109] Somit sind in einer bevorzugten Ausführungsform die durch PB-1 und PB-2 dargestellten Verbindungen auch als neue IIb/IIIa-Inhibitoren beansprucht, welche durch Kombinieren neuer VLA-4-Gerüste mit bekannten IIb/IIIa-Spezifitätsdeterminanten abgeleitet werden:



PB-1



PB-2

wobei A eine beliebige IIb/IIIa-Spezifitätsdeterminante, wie die in Tabelle 2 beispielhaft angegebenen, ist; A³ ausgewählt ist aus NR¹, O, S und (CR¹R²);

A⁵ ausgewählt ist aus SO₂R¹¹, COR⁷ und (CR¹R²)_nR⁷;

n gleich 0-5 ist;

m gleich 1-4 ist;

r gleich 0, 1 ist;

W ausgewählt ist aus CO₂H, SO₃H, PO₄H₂, Tetrazol und H;

P ausgewählt ist aus CO, SO₂;

R¹ und R² unabhängig ausgewählt sind aus H; Alkyl; Alkenyl; Alkynyl; Cycloalkyl; Cycloalkenyl; Aryl; Aralkyl; einem Heterocyclus; und Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Cycloalkyl, Cycloalkenyl, einem Heterocyclus, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, Hydroxyl, Halogen, Aralkoxy, Thioalkoxy, Carboxy oder Alkoxy carbonyl, Carboxamid; R⁷ ausgewählt ist aus H; Aryl; substituiertem Aryl; Aralkyl; Alkyl; Alkenyl; und Alkyl, welches gegebenenfalls mit einem Heterocyclus, Thioalkoxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl, Alkoxy oder Halogen substituiert ist;

R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig H oder Methyl sind;

R¹¹ ausgewählt ist aus Alkyl; Alkenyl; Alkynyl; Cycloalkyl; Cycloalkenyl; Aryl; Aralkyl; einem Heterocyclus; und Alkyl, welches gegebenenfalls mit Cycloalkyl, Cycloalkenyl, einem Heterocyclus, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, Hy-

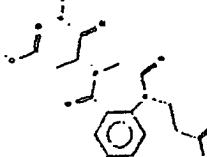
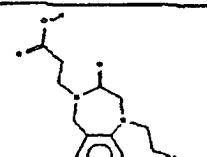
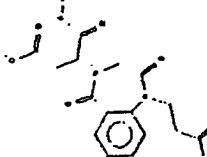
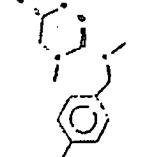
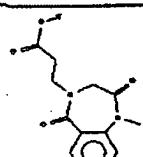
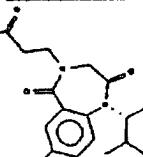
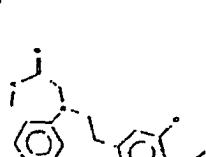
droxyl, Halogen, Aralkoxy, Thioalkoxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl oder Carboxamid substituiert ist.

[0110] Diese Umwandlung zeigt, dass nun neue IIb/IIIa-Inhibitoren, basierend auf den bei VLA-4-Inhibitoren gefundenen Integringerüsten konstruiert werden können. Somit sind VLA-4-Inhibitoren der Erfindung eine neue Quelle von Integringerüsten, welche zur Bildung neuer IIb/IIIa-Inhibitoren verwendbar sind.

[0111] Zur Erleichterung der Diskussion gaben die Anmelder Arzneimittelzubereitungen und Behandlungsverfahren hier beispielhaft an, indem sie auf die VLA-4-Inhibitoren der Erfindung Bezug nehmen. Die von den Anmeldern beanspruchte Erfindung soll jedoch dieselben Zubereitungen und Behandlungsverfahren, welche hier offenbart wurden, umfassen, welche neue IIb/IIIa-Inhibitoren anstelle von oder zusätzlich zu den beanspruchten VLA-4-Inhibitoren umfassen.

216 Verbindungen

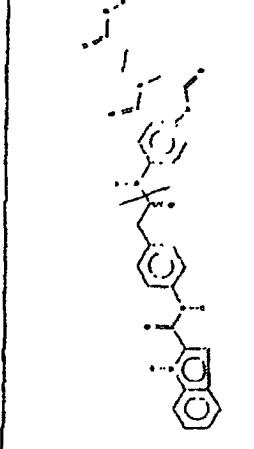
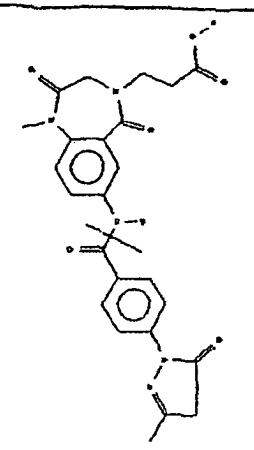
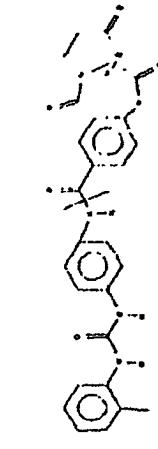
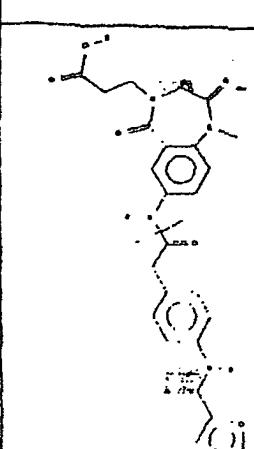
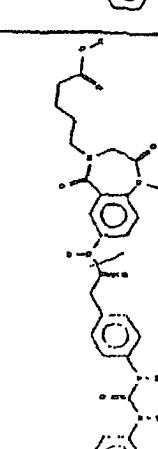
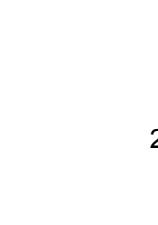
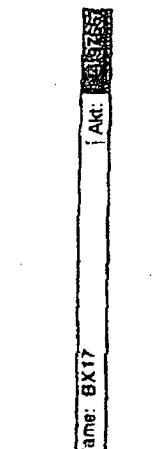
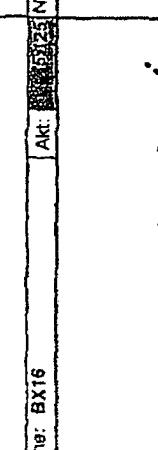
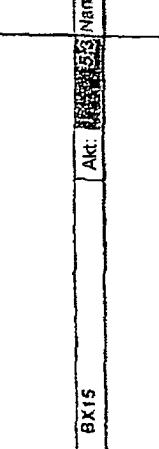
Struktur-Aktivität 9 TABELLE 1

 <p>Name: BX60</p> <p>Akt: 0103</p>	 <p>Name: BX61</p> <p>Akt: 0103</p>	 <p>Name: BX62</p> <p>Akt: 0103</p>	 <p>Name: BX63</p> <p>Akt: 0103</p>	 <p>Name: BX64</p> <p>Akt: 0103</p>	 <p>Name: BX65</p> <p>Akt: 0103</p>	 <p>Name: BX66</p> <p>Akt: 0103</p>	 <p>Name: BX67</p> <p>Akt: 0103</p>	 <p>Name: BX68</p> <p>Akt: 0103</p>
--	---	--	--	--	---	--	--	---

Struktur-Aktivität 9

TABELLE 1

216 Verbindungen

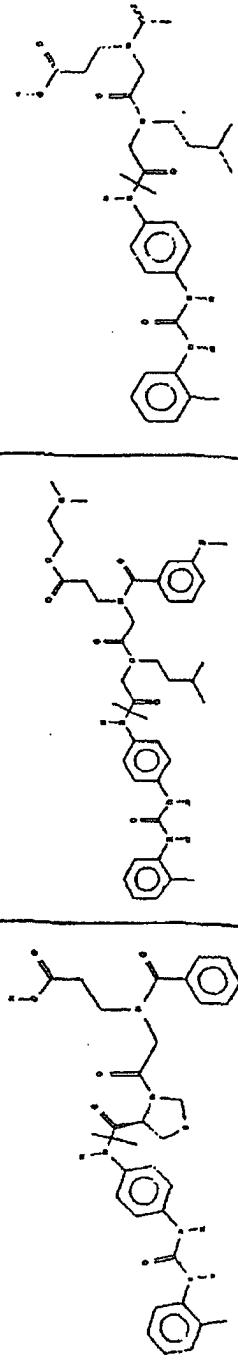
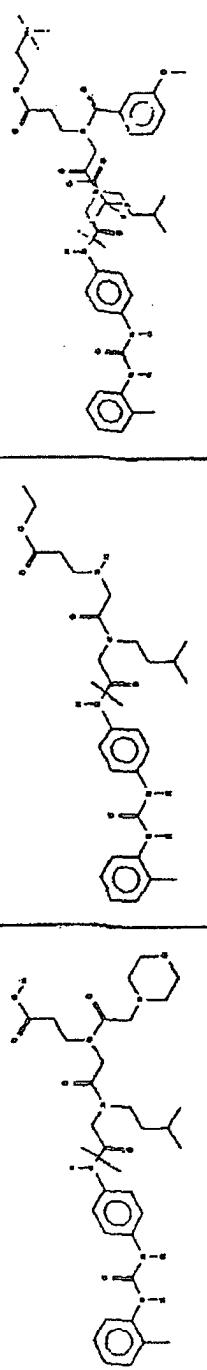
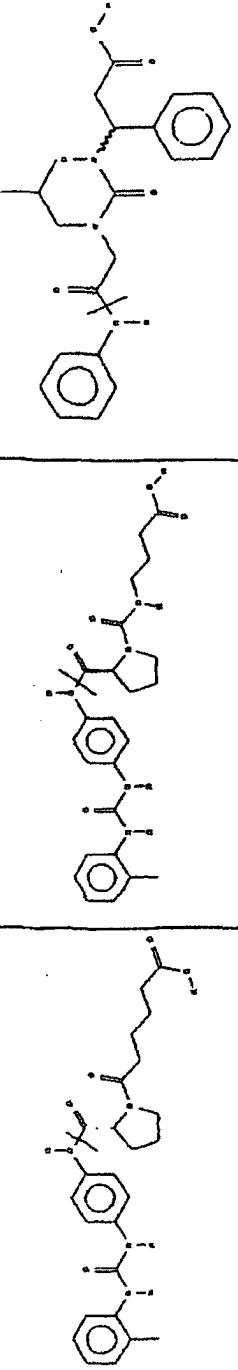
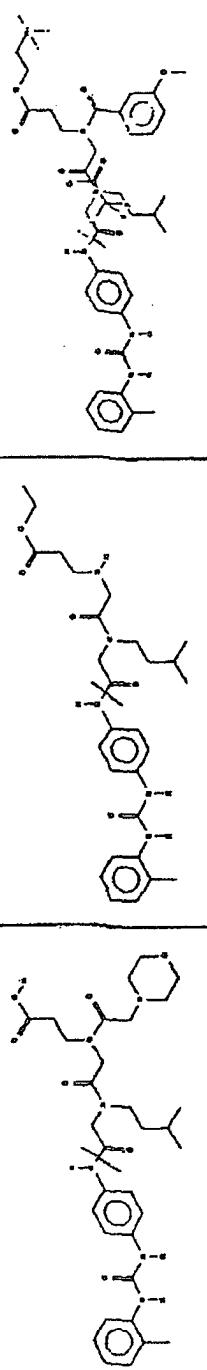
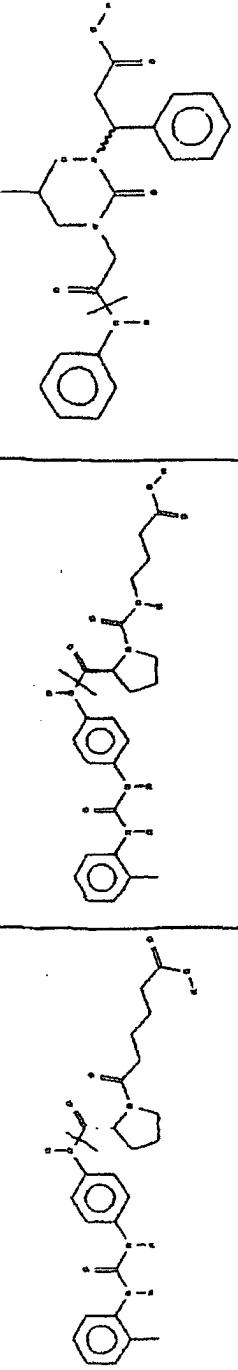
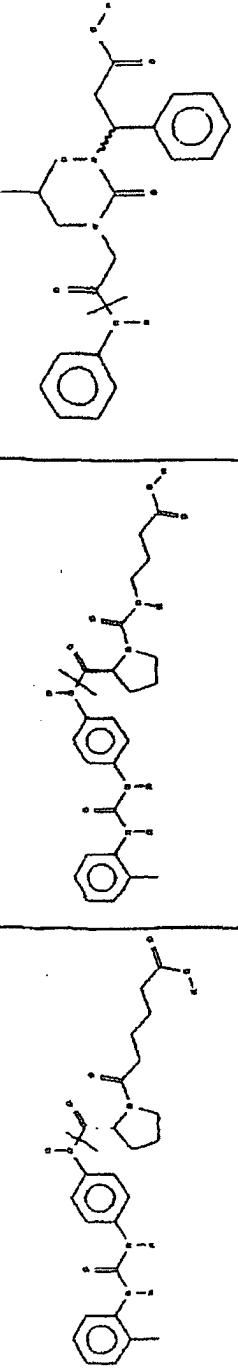
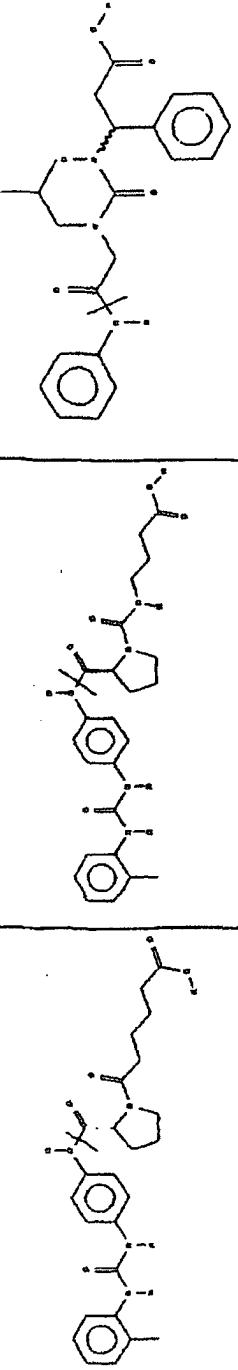
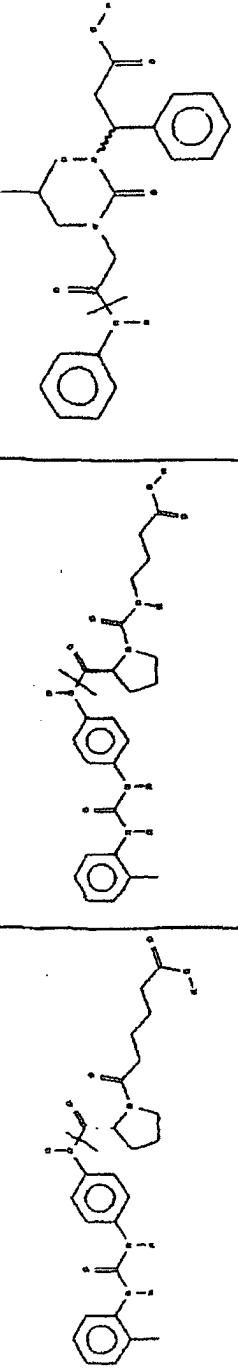
	Name: BX12 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>		Name: BX13 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>		Name: BX14 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>
	Name: BX15 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>		Name: BX16 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>		Name: BX17 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>
	Name: BX18 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>		Name: BX19 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>		Name: BX22 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>
	Name: BX23 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>		Name: BX24 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>		Name: BX25 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>

Struktur-Aktivität 9

TABELLE 1

216 Verbindungen

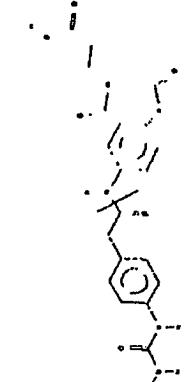
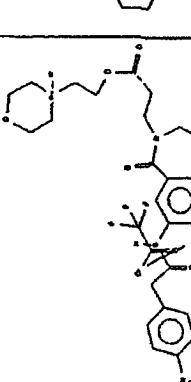
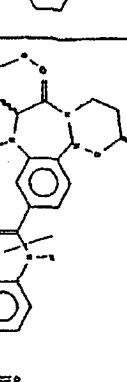
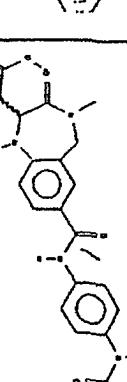
DE 697 36 669 T2 2007.09.13

 Name: AX39 Akt: <input checked="" type="checkbox"/> Prodrug <input type="checkbox"/> Name: AX40 Akt: <input type="checkbox"/>	 Name: AX40 Akt: <input type="checkbox"/> Prodrug <input checked="" type="checkbox"/> Name: AX41 Akt: <input type="checkbox"/>	 Name: AX41 Akt: <input type="checkbox"/>	 Name: ZK1 Akt: <input type="checkbox"/>	 Name: ZK2 Akt: <input type="checkbox"/>	 Name: CX1 Akt: <input type="checkbox"/>	 Name: CX2 Akt: <input type="checkbox"/>	 Name: CX3 Akt: <input type="checkbox"/>
---	---	--	--	---	---	---	---

Struktur-Aktivität 9

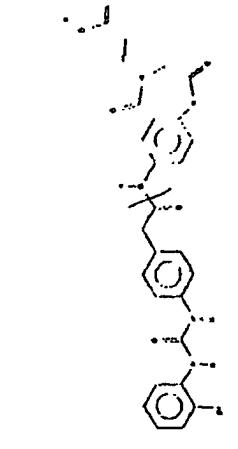
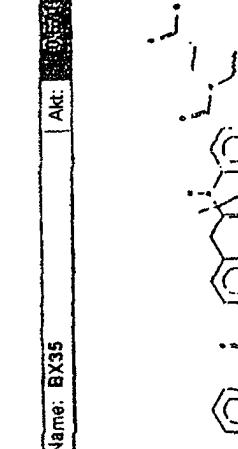
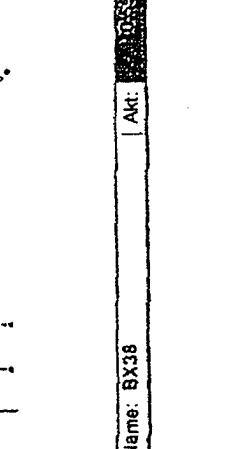
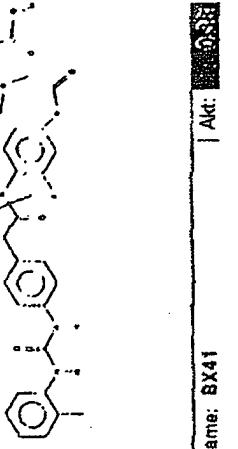
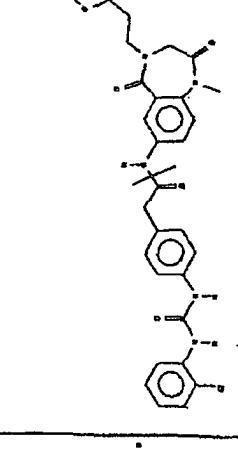
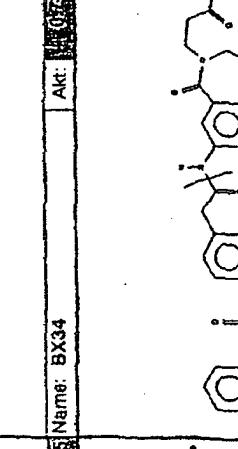
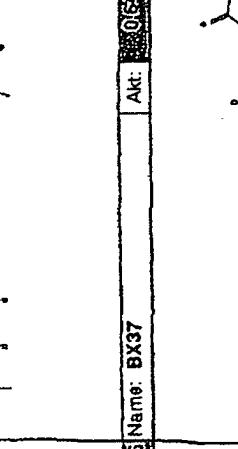
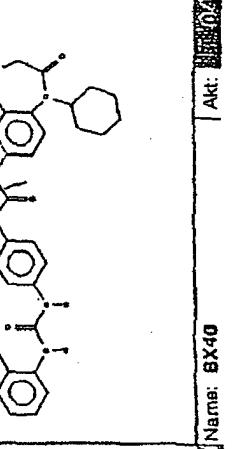
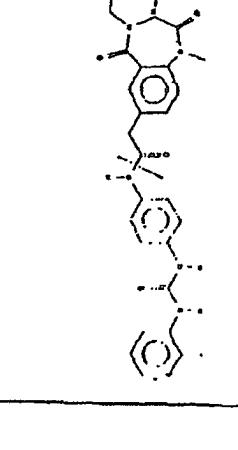
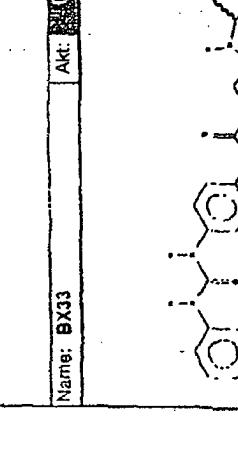
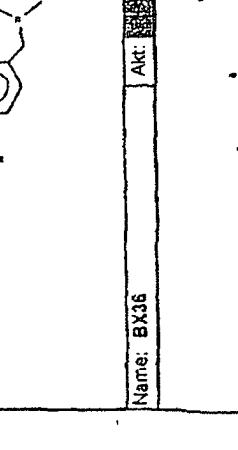
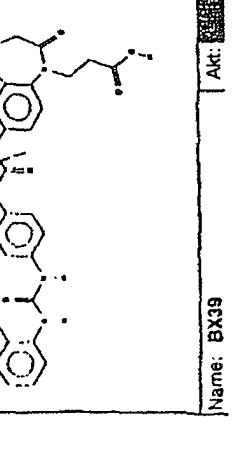
TABELLE 1

216 Verbindungen

 Name: BX23	 Name: BX24	 Name: BX25	 Name: BX26	 Name: BX27	 Name: BX28	 Name: BX29	 Name: BX30	 Name: BX31	 Name: BX32
---	--	---	--	--	---	---	--	---	--

Struktur-Aktivität 9

TABELLE 1
216 Verbindungen

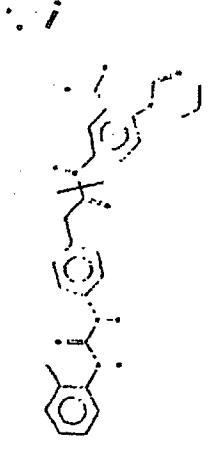
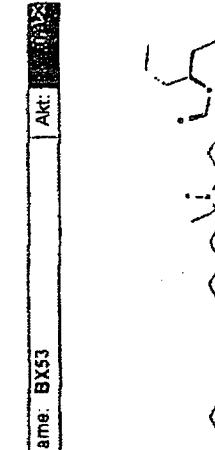
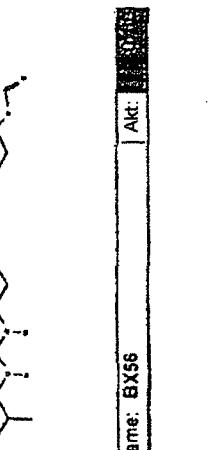
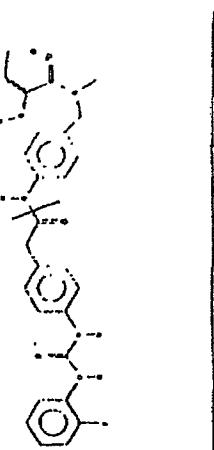
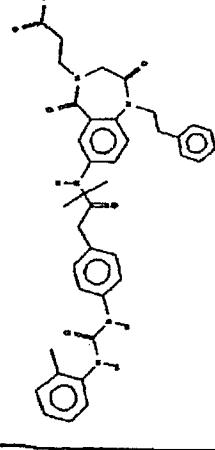
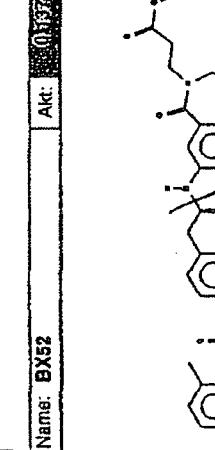
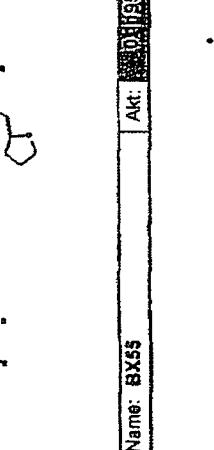
 Name: BX33 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>	 Name: BX34 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>	 Name: BX35 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>	 Name: BX36 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>	 Name: BX37 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>
 Name: BX38 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>	 Name: BX39 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>	 Name: BX40 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>	 Name: BX41 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>	 Name: BX42 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>
 Name: BX43 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>	 Name: BX44 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>	 Name: BX45 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>	 Name: BX46 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>	 Name: BX47 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>

	Name: BX42 Akt: 03255	Name: BX43 Akt: 0274533	Name: BX44 Akt: 0274535	Name: BX45 Akt: 01341	Name: BX46 Akt: Prodrug	Name: BX47 Akt: 01341	Name: BX48 Akt: 01341	Name: BX49 Akt: 01341	Name: BX50 Akt: 01341

Struktur-Aktivität 9

TABELLE 1

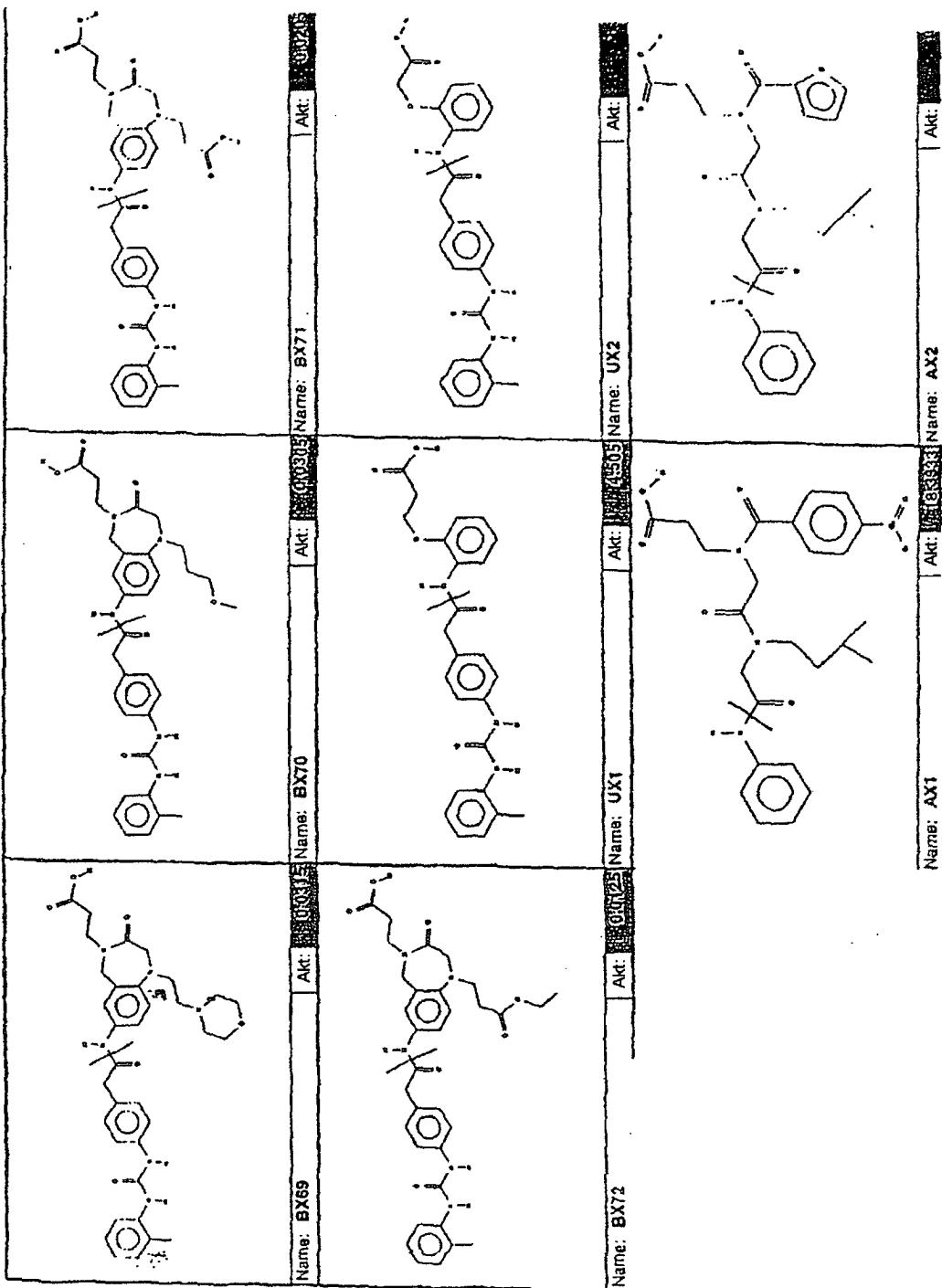
216 Verbindungen

 Name: BX51 Akt: <input checked="" type="checkbox"/> Prodrug: <input type="checkbox"/>	 Name: BX52 Akt: <input checked="" type="checkbox"/> Name: BX53	 Name: BX53 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>	 Name: BX54 Akt: <input checked="" type="checkbox"/> Name: BX55	 Name: BX55 Akt: <input checked="" type="checkbox"/> Name: BX56	 Name: BX56 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>
 Name: BX57 Akt: <input checked="" type="checkbox"/> Name: BX58	 Name: BX58 Akt: <input checked="" type="checkbox"/> Name: BX59	 Name: BX59 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>			

Struktur-Aktivität

TABLE 1

216 Verbindungen



Struktur-Aktivität 9

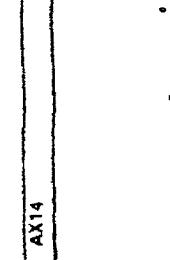
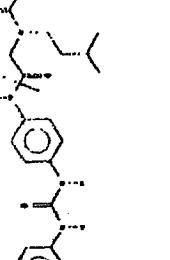
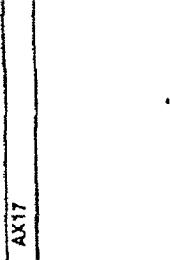
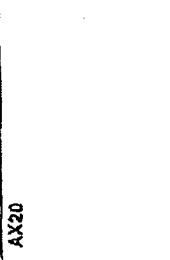
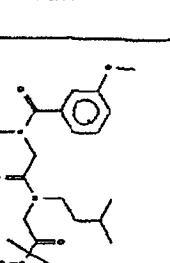
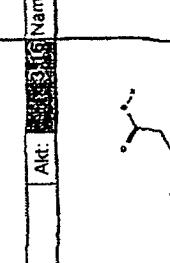
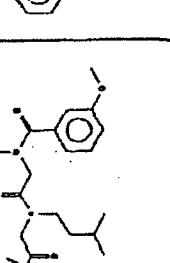
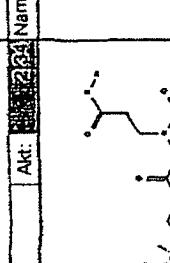
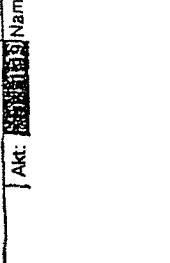
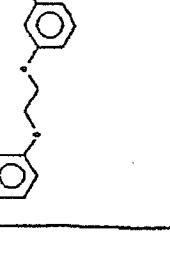
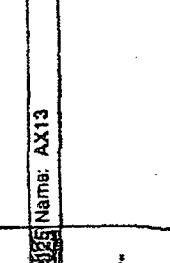
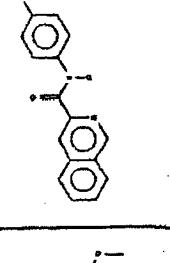
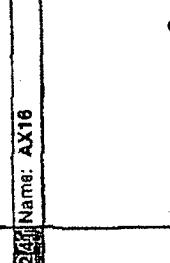
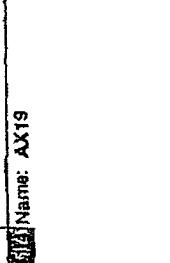
TABELLE 1

216 Verbindungen

	Name: AX3 Akt: 353		Name: AX4 Akt: 353
	Name: AX5 Akt: 352		Name: AX6 Akt: 355
	Name: AX7 Akt: 357		Name: AX8 Akt: 358
	Name: AX9 Akt: 359		Name: AX10 Akt: 360
	Name: AX11 Akt: 361		Name: AX12 Akt: 362

Struktur-Aktivität

TABLE 1

	Name: AX12	Akt:	3125	Name: AX13	Akt:	3116	Name: AX14	Akt:	3117	Name: AX15	Akt:	3124	Name: AX16	Akt:	3123	Name: AX17	Akt:	3119	Name: AX18	Akt:	3122	Name: AX19	Akt:	3118
																								
																								
																								

Name: AX21 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>	Name: AX22 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>	Name: AX23 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>	Name: AX24 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>	Name: AX25 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>	Name: AX26 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>	Name: AX27 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>	Name: AX28 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>

Struktur-Aktivität 9

TABELLE 1

216 Verbindungen

	Name: AX30 Akt: Prodrug Name: AX31		Name: AX32 Akt: Prodrug Name: AX33
	Name: AX34 Akt: Prodrug Name: AX35		Name: AX36 Akt: Prodrug Name: AX37
	Name: AX38 Akt: Prodrug Name: AX39		Name: AX39 Akt: Prodrug Name: AX40

Struktur-Aktivität 9

TABELLE 1

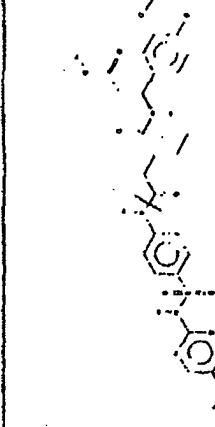
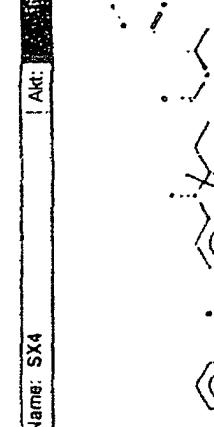
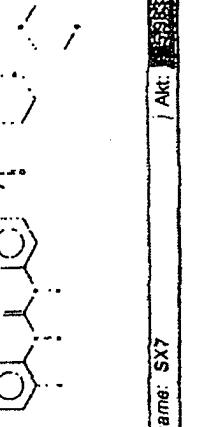
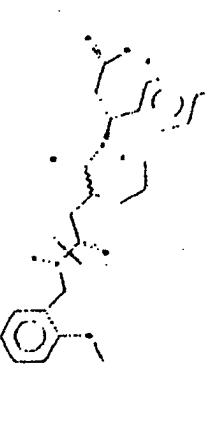
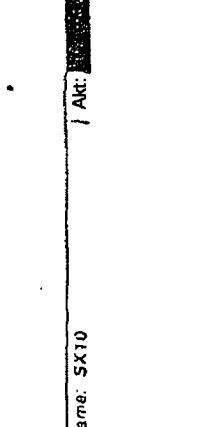
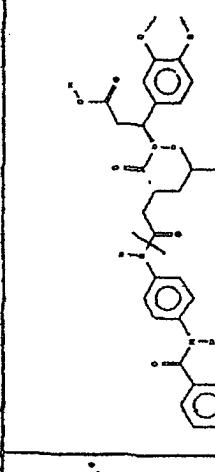
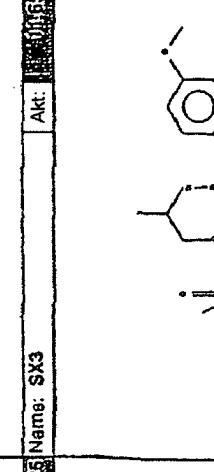
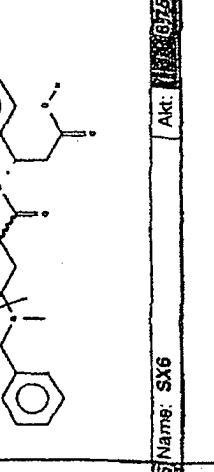
216 Verbindungen

	Name: CX4 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>		Name: CX5 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>		Name: CX6 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>
	Name: CX7 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>		Name: CX8 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>		Name: CX9 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>
	Name: CX10 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>		Name: CX11 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>		Name: CX12 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>
	Name: CX13 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>		Name: CX14 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>		Name: CX15 Akt: <input checked="" type="checkbox"/>

Struktur-Aktivität 9

TABELLE 1

216 Verbindungen

 <p>Name: SX13 Akt: 100525</p>	 <p>Name: SX3 Akt: 100525</p>	 <p>Name: SX4 Akt: 100525</p>	 <p>Name: SX5 Akt: 100525</p>	 <p>Name: SX6 Akt: 100525</p>	 <p>Name: SX7 Akt: 100525</p>	 <p>Name: SX8 Akt: 100525</p>	 <p>Name: SX9 Akt: 100525</p>	 <p>Name: SX10 Akt: 100525</p>
---	--	--	---	--	--	---	---	--

Struktur-Aktivität 9

TABELLE 1

216 Verbindungen

	Name: SX12 Akt: 325
	Name: SX13 Akt: 325
	Name: SX14 Akt: 325
	Name: SX15 Akt: 325
	Name: SX16 Akt: 325
	Name: SX17 Akt: 325
	Name: SX18 Akt: 325
	Name: SX19 Akt: 325
	Name: SX20 Akt: 325
	Name: SX21 Akt: 325

	Name: SX22 Akt: 0767	Name: SX23 Akt: 0767	Name: SX24 Akt: 0767	Name: SX25 Akt: 0768	Name: SX26 Akt: 0769	Name: SX27 Akt: 0769	Name: SX28 Akt: 0770	Name: SX29 Akt: 0770

Struktur-Aktivität 9

TABELLE 1

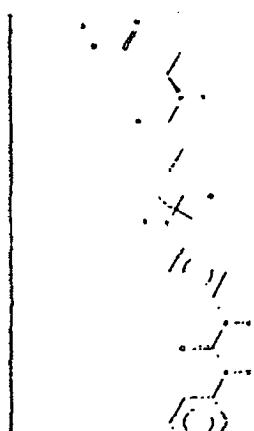
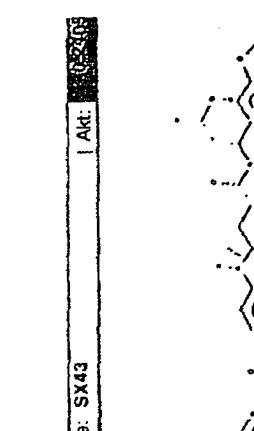
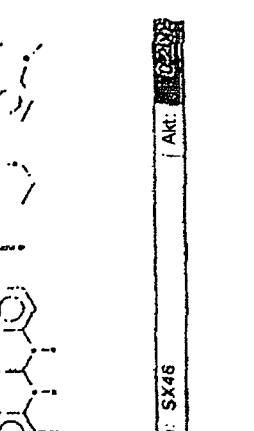
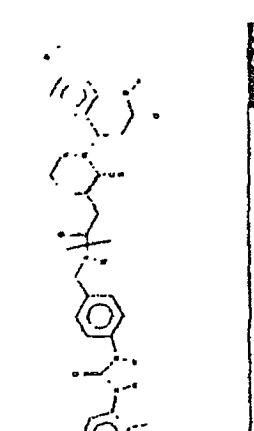
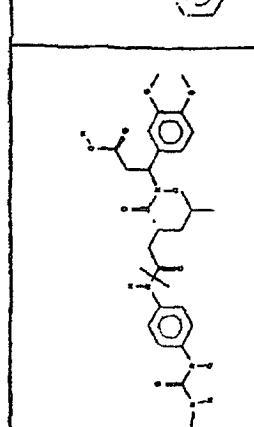
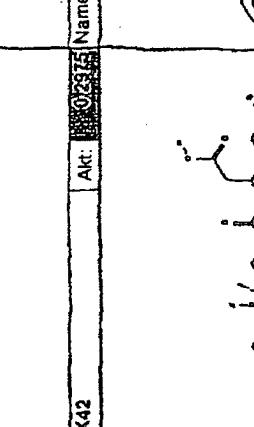
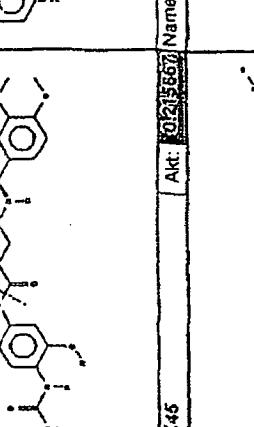
216 Verbindungen

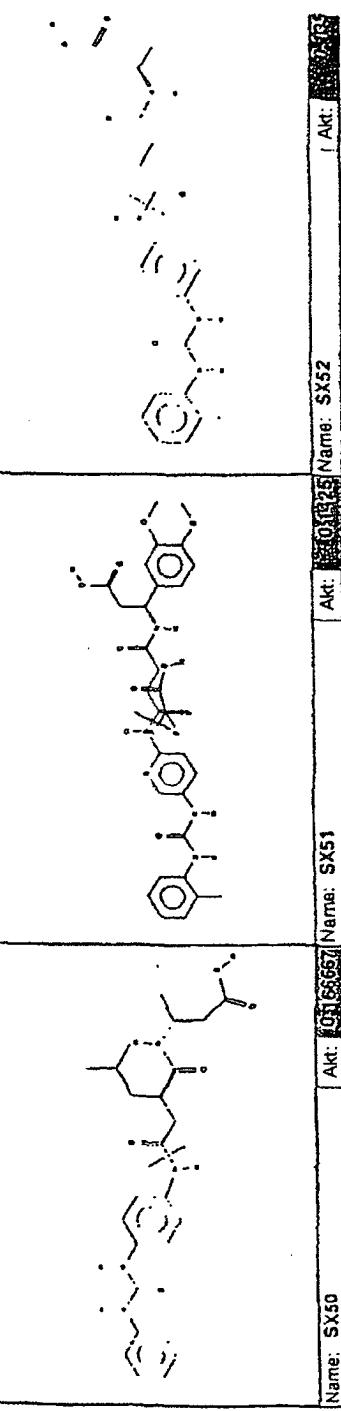
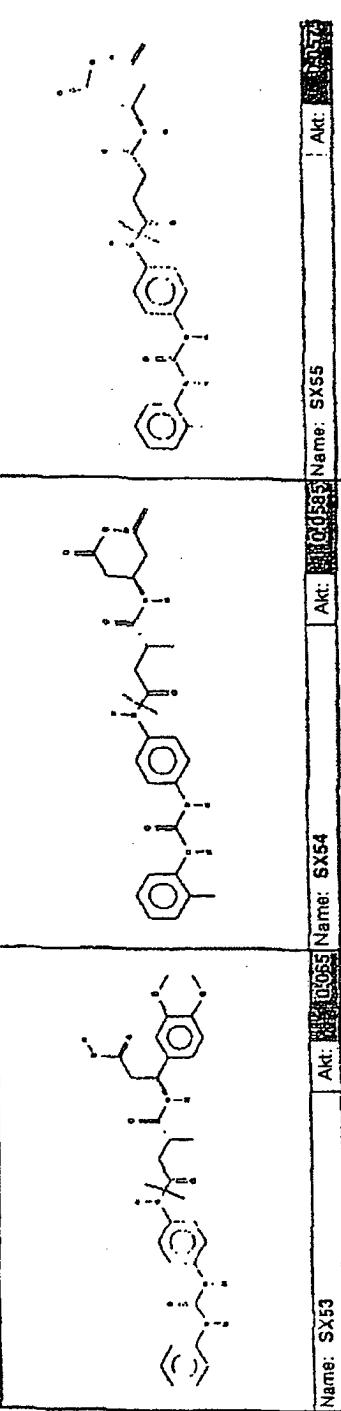
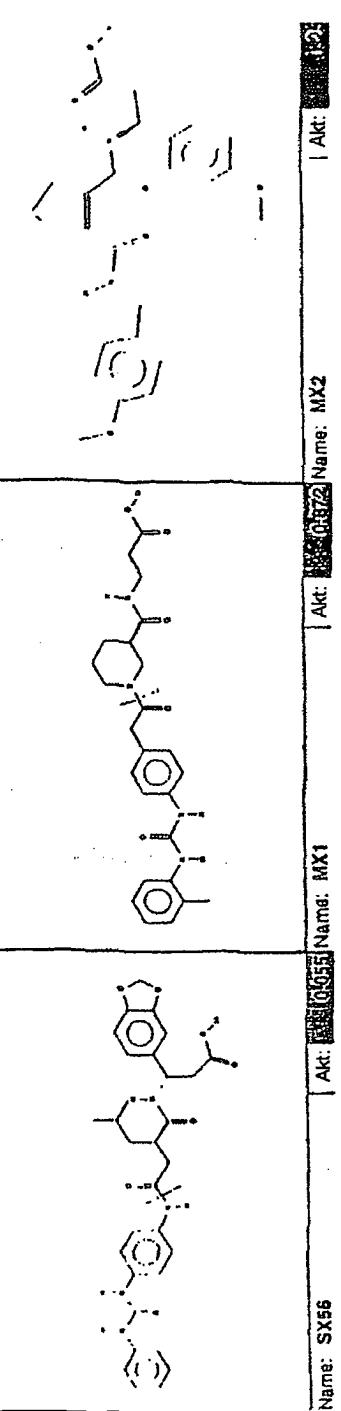
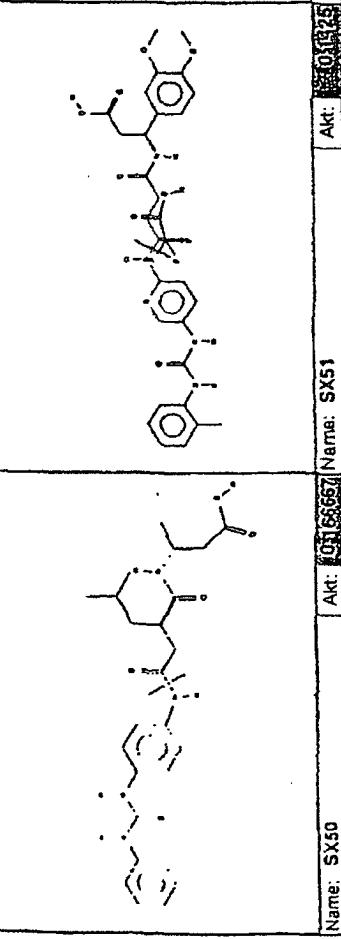
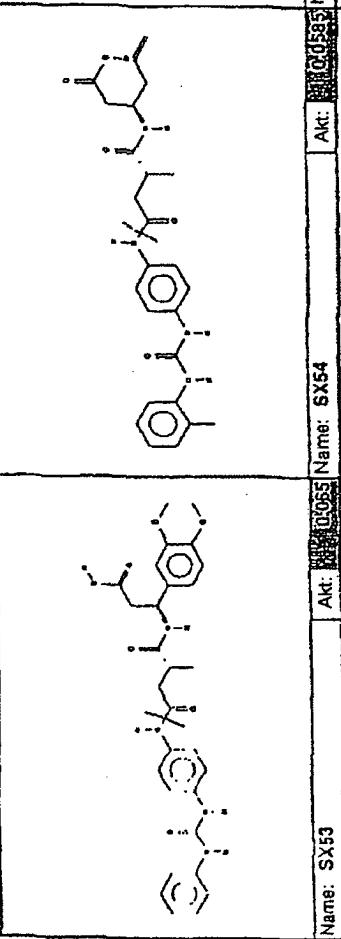
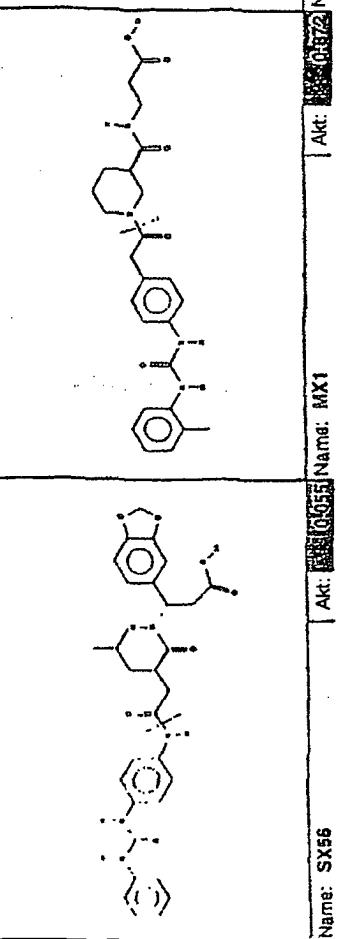
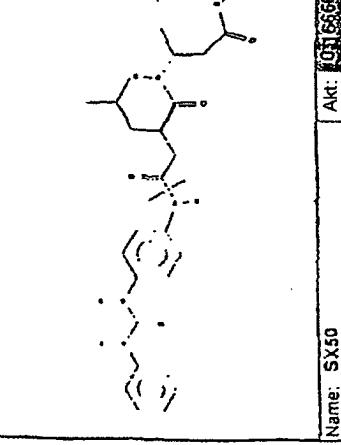
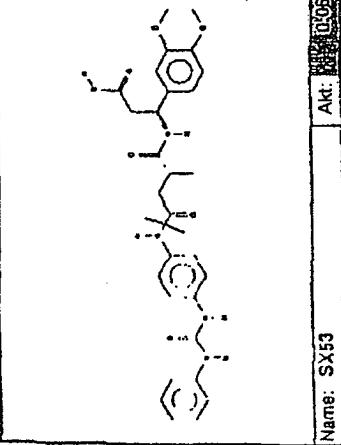
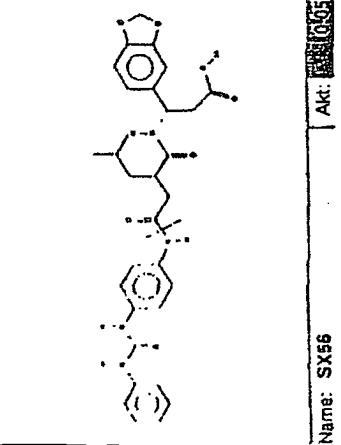
	Name: SX31 Akt: 04595		Name: SX32 Akt: 04596
	Name: SX33 Akt: 04597		Name: SX34 Akt: 04598
	Name: SX35 Akt: 04599		Name: SX36 Akt: 04600
	Name: SX37 Akt: 04601		Name: SX38 Akt: 04602
	Name: SX39 Akt: 04603		Name: SX40 Akt: 04604

Struktur-Aktivität 9

TABELLE 1

216 Verbindungen

 Name: SX41 Akt: 02395	 Name: SX42 Akt: 02395	 Name: SX43 Akt: 02395	 Name: SX44 Akt: 023333	 Name: SX45 Akt: 023333	 Name: SX46 Akt: 023333	 Name: SX47 Akt: 023333	 Name: SX48 Akt: 023333	 Name: SX49 Akt: 023333
--	--	--	--	---	---	--	--	--

 Name: SX50 Akt: 100667	 Name: SX51 Akt: 100667	 Name: SX52 Akt: 100625
 Name: SX53 Akt: 100685	 Name: SX54 Akt: 100685	 Name: SX55 Akt: 100685
 Name: SX56 Akt: 100655	 Name: MX1 Akt: 100652	 Name: MX2 Akt: 100652

Struktur-Aktivität

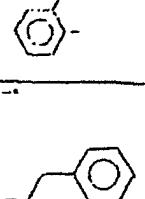
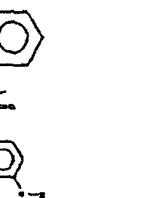
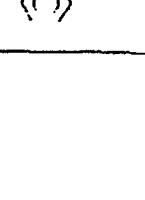
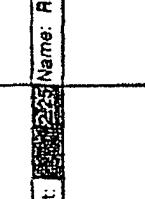
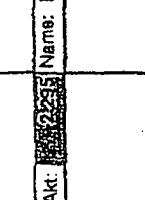
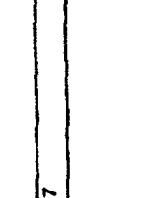
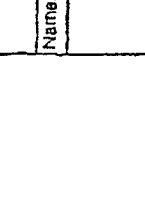
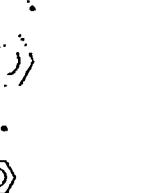
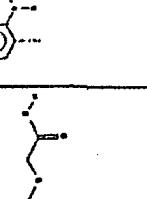
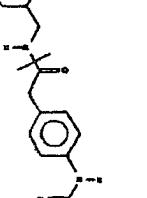
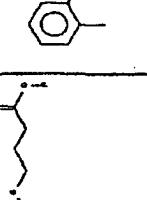
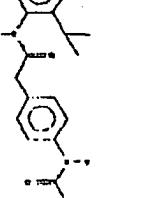
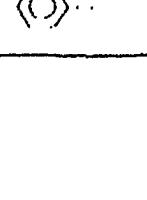
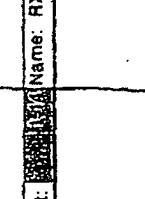
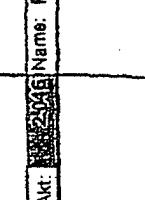
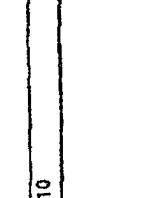
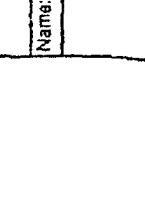
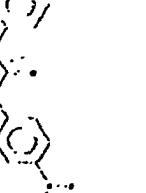
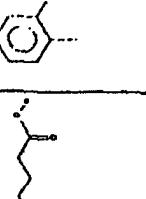
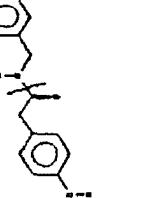
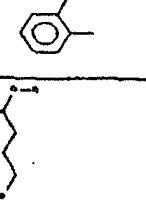
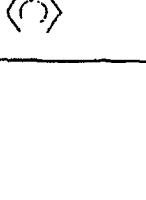
TABLE 1

216 Verbindungen

Struktur-Aktivität 9

TABLE 1

216 Verbindungen

	Name: RX7 Akt: 22255		Name: RX8 Akt: 22255		Name: RX9 Akt: 22255
	Name: RX10 Akt: 22255		Name: RX11 Akt: 22256		Name: RX12 Akt: 22254
	Name: RX13 Akt: 22254		Name: RX14 Akt: 22254		Name: RX15 Akt: 22254
	Name: RX16 Akt: 22256		Name: RX17 Akt: 22257		Name: RX18 Akt: 22257
	Name: RX19 Akt: 22254		Name: RX20 Akt: 22254		Name: RX21 Akt: 22254
	Name: RX22 Akt: 22254		Name: RX23 Akt: 22254		Name: RX24 Akt: 22254
	Name: RX25 Akt: 22254		Name: RX26 Akt: 22254		Name: RX27 Akt: 22254
	Name: RX28 Akt: 22254		Name: RX29 Akt: 22254		Name: RX30 Akt: 22254
	Name: RX31 Akt: 22254		Name: RX32 Akt: 22254		Name: RX33 Akt: 22254
	Name: RX34 Akt: 22254		Name: RX35 Akt: 22254		Name: RX36 Akt: 22254

	Name: RX16 Akt: 0257A	Name: RX17 Akt: 0257A	Name: RX18 Akt: 0256	Name: RX19 Akt: 0257	Name: RX20 Akt: 0257	Name: RX21 Akt: 0257	Name: RX22 Akt: 0257	Name: RX23 Akt: 0257	Name: RX24 Akt: 0257

Struktur-Aktivität 9

TABELLE 1

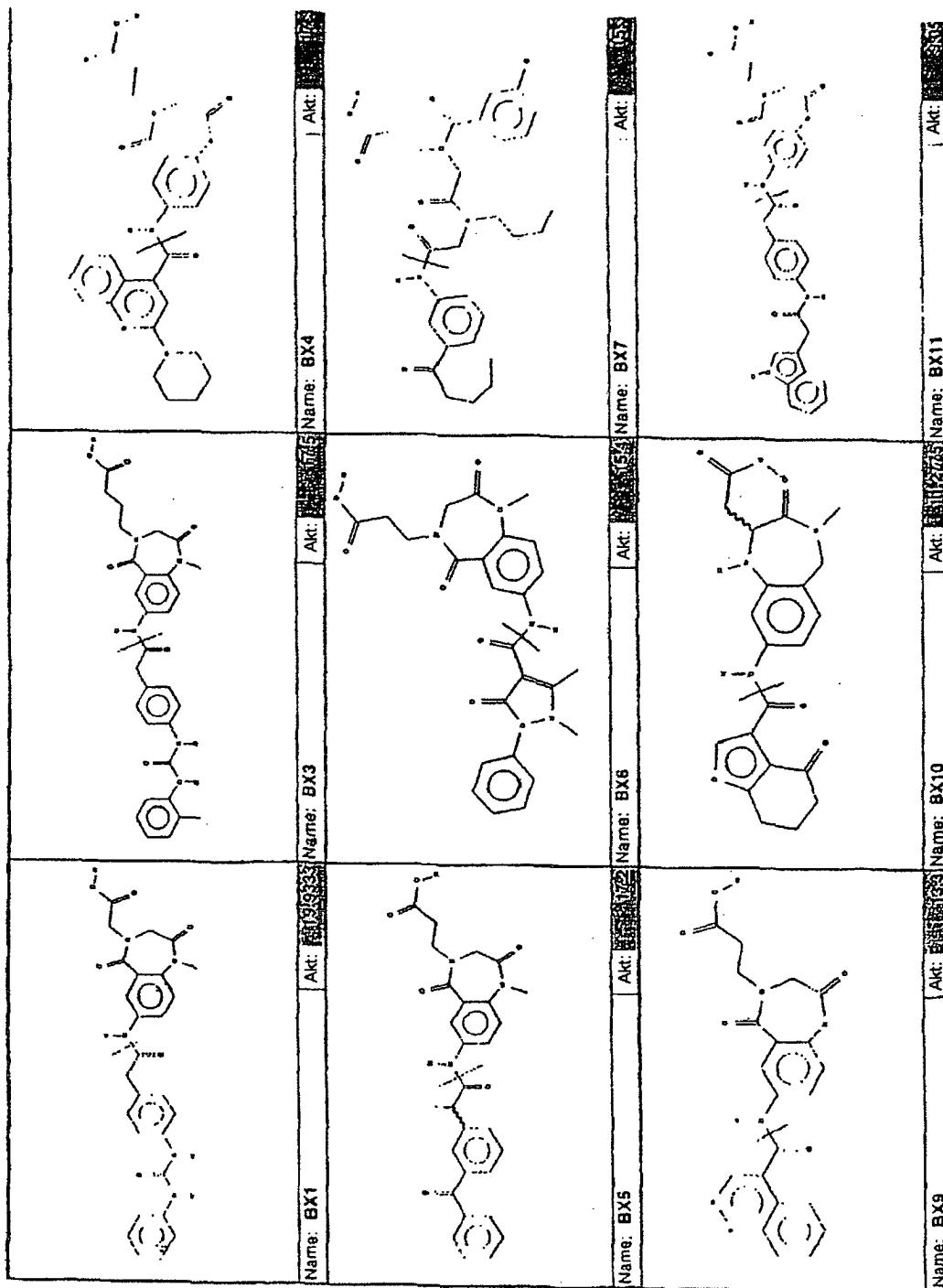
216 Verbindungen

	Name: RX25 Akt: 107653		Name: RX26 Akt: 107653
	Name: RX27 Akt: 107653		Name: CX14 Akt:
	Name: QX1 Akt:		Name: RX29 Akt:
	Name: MX3 Akt:		Name: RX30 Akt:
	Name: BX73 Akt:		Name: BX74 Akt:

216 Verbindungen

TABELLE 1

Struktur-Aktivität 9



[0112] Die Verbindungen dieser Erfindung können unter Verwendung eines beliebigen herkömmlichen Verfahrens hergestellt werden. Diese Verbindungen werden bevorzugt aus leicht erhältlichen Ausgangsmaterialien, wie α -Aminosäuren und ihren funktionellen Äquivalenten, chemisch hergestellt. Modulare und konvergente Verfahren für die Synthese dieser Verbindungen sind ebenfalls bevorzugt. In einem konvergenten Verfahren werden zum Beispiel in den letzten Stufen der Synthese eher große Abschnitte des Endprodukts zusammengebracht als kleine Stücke zu einer wachsenden Molekülkette inkrementell zugegeben werden.

[0113] Die Verbindungen dieser Erfindung können auch durch Anfügen geeigneter Funktionalitäten, um die selektiven biologischen Eigenschaften zu verbessern, modifiziert werden. Solche Modifikationen sind in dem Fachgebiet bekannt und schließen die ein, welche das biologische Eindringen in ein bestimmtes biologisches System (z.B. Blut, lymphatisches System, Zentralnervensystem) erhöhen, die orale Verfügbarkeit erhöhen, die Löslichkeit erhöhen, um eine Verabreichung durch Injektion zu ermöglichen, den Stoffwechsel ändern und die Ausscheidungsgeschwindigkeit ändern. Beispiele dieser Modifikationen schließen Veresterung mit Polyethenglycolen, Derivatisierung mit Pivalaten oder Fettsäuresubstituenten, Umwandlung in Carbamate, Hydroxylierung aromatischer Ringe und Heteroatomsubstitution in aromatischen Ringen ein, sind jedoch nicht darauf

beschränkt.

[0114] Wie überall in dieser Anmeldung verwendet, bezieht sich der Begriff "Patient" auf Säuger, einschließlich Menschen. Und der Begriff "Zelle" bezieht sich auf Säugerzellen, einschließlich menschlicher Zellen.

[0115] Sobald die Verbindungen hergestellt sind, können ihre Aktivitäten und VLA-4- oder IIb/IIIa-Spezifitäten gemäß dieser Erfindung unter Verwendung von In-vitro- und In-vivo-Tests bestimmt und/oder bestätigt werden.

[0116] Die Inhibitoraktivität auf die Zelladhäsion dieser Verbindungen kann zum Beispiel durch Bestimmung der Inhibitorkonzentration, die zur Blockierung der Bindung von VLA-4 exprimierenden Zellen an mit Fibronectin oder CS-1 beschichtete Platten erforderlich ist, gemessen werden. In diesem Test werden Vertiefungen von Mikrotiterplatten entweder mit Fibronectin (das die CS-1-Sequenz enthält) oder CS-1 beschichtet. Wenn CS-1 verwendet wird, muss es an ein Trägerprotein, wie Rinderserumalbumin, konjugiert sein, um an die Vertiefungen zu binden. Sobald die Vertiefungen beschichtet sind, werden dann verschiedene Konzentrationen der Testverbindungen zusammen mit geeignet markierten, VLA-4 exprimierenden Zellen zugegeben. In einer anderen Ausführungsform kann die Testverbindung zuerst zugegeben werden, und man lässt sie vor der Zugabe der Zellen mit den beschichteten Vertiefungen inkubieren. Man lässt die Zellen mindestens 30 Minuten in den Vertiefungen inkubieren. Im Anschluss an die Inkubation werden die Vertiefungen entleert und gewaschen. Die Inhibition der Bindung wird durch quantitative Bestimmung der an die Platte gebundenen Fluoreszenz oder Radioaktivität für jede der verschiedenen Konzentrationen der Testverbindung sowie für die Kontrollen, welche keine Testverbindung enthalten, gemessen.

[0117] VLA-4 exprimierende Zellen, die in diesem Test verwendet werden können, schließen Ramos-Zellen, Jurkat-Zellen, die Melanomzellen A375 sowie menschliche Lymphozyten aus peripherem Blut (PBLs) ein. Diese Zellen sind im Handel erhältlich und können, falls gewünscht, fluoreszierend oder radioaktiv markiert werden.

[0118] Ein Direktbindungstest kann ebenfalls verwendet werden, um die Inhibitoraktivität der Verbindungen dieser Erfindung quantitativ zu bestimmen. In Direktbindungstests ("DBA") wird zum Beispiel ein VCAM-IgG-Fusionsprotein, welches die ersten zwei Immunglobulindomänen von VCAM (D1D2) enthält, die oberhalb der Hinge-Region eines IgG1-Moleküls ("VCAM 2D-IgG") verknüpft sind, an ein Markerenzym, wie alkalische Phosphatase ("AP"), konjugiert. Die Synthese dieser VCAM-IgG-Fusion ist in der PCT-Veröffentlichung WO 90/13300 beschrieben. Die Konjugation dieser Fusion an ein Markerenzym kann durch in dem Fachgebiet allgemein bekannte Vernetzungsverfahren erzielt werden.

[0119] Das VCAM-IgG-Enzymkonjugat wird dann in die Vertiefungen einer Mikrotiterfiltrationsplatte, wie die in dem Millipore Multiscreen Assay System (Millipore Corp., Bedford, MA) enthaltene, gegeben. Verschiedene Konzentrationen der Testinhibitorverbindung werden dann in die Vertiefungen gegeben, gefolgt von der Zugabe von VLA-4 exprimierenden Zellen. Die Zellen, die Verbindung und das VCAM-IgG-Enzymkonjugat werden zusammengemischt, und man lässt sie bei Raumtemperatur inkubieren.

[0120] Im Anschluss an die Inkubation werden die Vertiefungen im Vakuum getrocknet, wobei die Zellen und beliebiges gebundenes VCAM zurückgelassen werden. Eine quantitative Bestimmung von gebundenem VCAM wird durch Zugabe eines geeigneten kolorimetrischen Substrats für das an VCAM-IgG konjugierte Enzym und Bestimmung der Menge an Reaktionsprodukt durchgeführt. Eine verringerte Menge an Reaktionsprodukt zeigt eine erhöhte Inhibitoraktivität auf die Bindung an. Die Vorschrift ist nachstehend spezieller beschrieben:

A. Vorbereitung der Platte für den Test

1. Eine Filtrationsplatte Millipore Multiscreen Assay System mit 96 Vertiefungen (Millipore Multiscreen Assay System (Millipore Corporation, Bedford, MA) Filtrationsplatte mit 96 Vertiefungen (Katalog #MAHV N45 50) Vakuumquelle (Katalog #XX55 000 00) Vakuumverteiler (Katalog #MAVM 096 01)) wird mindestens 1 Stunde bei Raumtemperatur mit 200:1 Blockierungspuffer (1 x phosphatgepufferte Kochsalzlösung, 0,1% Tween 20, 1% BSA)/Vertiefung blockiert.
2. Die Platte wird mit einem Vakuumverteiler entleert und mit 200 µl Testpuffer (trisgepufferte Kochsalzlösung, 0,1% BSA, 2 mM Glucose, 10 mM HEPES, pH 7,5)/Vertiefung gewaschen, wobei die Platte dazwischen entleert wird. Es wird zweimal wiederholt. Anschließend wird der Plattenboden auf Papier gelöscht, um überschüssigen Puffer zu entfernen.

B. Zugabe von Testreagenzien zu der Platte

3. Eine VCAM Ig-AP-Lösung (an VCAM Ig gekoppelte alkalische Phosphatase) mit 4 µg/ml wird in Testpuffer hergestellt und mit einem Spritzenfilter mit 0,2: (Gelman Sciences #4454), welcher Proteine mit niedrigem Molekulargewicht bindet, filtriert. Aus dieser Stammlösung wird eine Arbeitslösung von VCAM Ig-AP mit 0,4 µg/ml in Testpuffer hergestellt. VCAM Ig-AP mit 4 µg/ml wird 25:1 in jede Vertiefung gegeben.
5. Verdünnungen der zu untersuchenden Verbindungen werden in Testpuffer hergestellt. Die Konzentrationen sollten 4× die gewünschte Endkonzentration betragen, und eine Dreifachbestimmung wird durchgeführt. 25 µl der Verbindungsverdünnungen werden in gekennzeichnete Vertiefungen gegeben.
6. 25 µl Testpuffer (anstelle der Testverbindung) werden in die Vertiefungen der Gesamtbinding (TB) gegeben, und 75 µl Testpuffer werden in die Vertiefungen der unspezifischen Bindung (NSB), welche zusätzlich keine Zellen erhalten, gegeben.
7. Jurkat-Zellen werden zentrifugiert, um die Zellkulturmedien zu entfernen, und einmal in Testpuffer gewaschen. Die gewaschenen Jurkat-Zellen werden bis zu einer Konzentration von 8×10^6 /ml in Testpuffer, welcher 2 mM MnCl₂ enthält, resuspendiert. Das Gemisch wird auf und ab pipettiert, um eine gleichmäßige Zellsuspension sicherzustellen. Die Zellsuspension wird 50:1 in jede Vertiefung, ausgenommen die NSB-Vertiefungen, gegeben.
8. Es wird leicht an die Seiten der Platte geklopft, um die Inhalte gut zu mischen. Die Platte wird 60 Minuten bei Raumtemperatur (RT) inkubiert.

C. Farbentwicklung des Tests

9. Die Platte wird auf einen Vakuumverteiler gelegt, um die Inhalte der Vertiefungen zu entleeren. Sie wird mit 100 µl Waschpuffer (Testpuffer, enthaltend 1 mM MnCl₂)/Vertiefung zweimal gewaschen. Die Platte wird entleert und auf Papierhandtüchern gelöscht.
 10. 4-Nitrophenylphosphat wird mit 10 mg/ml zu Substratpuffer (0,1 M Glycin, 1 mM ZnCl₂, 1 mM MgCl₂, pH 10,5) gegeben. 100 µl/Vertiefung werden zugegeben und genau 30 Minuten bei RT inkubiert.
 11. Zur Beendigung der Reaktion werden 100 µl 3 N NaOH/Vertiefung zugegeben.
 12. Die Platte mit 96 Vertiefungen wird in einem ELISA-Plattenleser von Molecular Devices bei 405 nm gelesen. Die Daten werden mit der Software SoftMax analysiert.
- (Betriebs- und Wartungshandbuch des Millipore Multiscreen Assay System)

[0121] Um die VLA-4-Inhibitorspezifität der Verbindungen dieser Erfindung zu beurteilen, können Tests für andere Hauptgruppen von Integrinen, d.h. β2 und β3, sowie 81 andere Integrine, wie VLA-5, VLA-6 und α4β7, durchgeführt werden. Diese Tests können der Adhäsionsinhibition und den Direktbindungstests, welche vorstehend beschrieben wurden, ähneln, wobei die geeignete Integrin exprimierende Zelle und der entsprechende Ligand ausgetauscht werden. Polymorphe Zellen (PMNs) exprimieren zum Beispiel β2-Integrine auf ihrer Oberfläche und binden an ICAM. β3-Integrine sind an der Thrombozytenaggregation beteiligt, und die Inhibition kann in einem Standardtest der Thrombozytenaggregation gemessen werden. VLA-5, bindet spezifisch an Arg-Gly-Asp-Sequenzen, während VLA-6 an Laminin bindet. α4β7 ist ein kürzlich entdecktes Homologes von VLA-4, welches auch Fibronectin und VCAM bindet. Spezifität hinsichtlich α4β7 wird in einem Bindungstest bestimmt, der das vorstehend beschriebene VCAM-IgG-Enzymmarker-Konjugat und eine Zelllinie, welche α4β7, jedoch nicht VLA-4 exprimiert, wie RPMI-8866- oder JY-Zellen, verwendet.

[0122] Sobald VLA-4-Inhibitoren identifiziert sind, können sie in In-vivo-Tests weiter charakterisiert werden. Ein solcher Test untersucht die Inhibition von Kontaktüberempfindlichkeit in einem Tier, wie von P. L. Chisholm et al., "Monoclonal Antibodies to the Integrin α-4 Subunit Inhibit the Murine Contact Hypersensitivity Response", Eur. J. Immunol., 23, S. 682-688 (1993), und in "Current Protocols in Immunology", J. E. Coligan et al., Hrsg., John Wiley & Sons, New York, 1, S. 4.2.1-4.2.5 (1991), beschrieben, deren Offenbarungen hier durch Bezugnahme aufgenommen sind. In diesen Tests wird die Haut der Tiere durch Behandlung mit einem Reizmittel, wie Dinitrofluorobenzol, gefolgt von einer schwachen physikalischen Reizung, wie einem leichten Kratzen der Haut mit einer scharfen Kante, sensibilisiert. Im Anschluss an eine Genesungszeit werden die Tiere nach demselben Verfahren erneut sensibilisiert. Mehrere Tage nach der Sensibilisierung wird ein Ohr des Tiers dem chemischen Reizmittel ausgesetzt, während das andere Ohr mit einer nichtreizenden Kontrolllösung behandelt wird. Kurz nach dem Behandeln der Ohren werden den Tieren verschiedene Dosen des VLA-4-Inhibitors durch subkutane Injektion verabreicht. Eine In-vivo-Inhibition der Entzündung, welche mit Zelladhäsion in Verbindung steht, wird durch Messen der Ohrenschwellreaktion des Tiers bei dem behandelten Ohr gegenüber dem unbehandelten Ohr beurteilt. Die Schwellung wird unter Verwendung eines Dickenmessers oder eines anderen geeigneten Instruments zur Messung der Ohrendicke gemessen. Auf diese Art und Weise kann man die Inhibitoren dieser Erfindung identifizieren, welche am besten zur Inhibition einer Entzündung geeig-

net sind.

[0123] Ein anderer In-vivo-Test, welcher zur Untersuchung der Inhibitoren dieser Erfindung verwendet werden kann, ist der Schafasthmatest. Dieser Test wird im Wesentlichen, wie in W. M. Abraham et al., "α-Integrins Mediate Antigen-induced Late Bronchial Responses and Prolonged Airway Hyperresponsiveness in Sheep", J. Clin. Invest., 93, S. 776-87 (1994), beschrieben, durchgeführt, dessen Offenbarung hier durch Bezugnahme aufgenommen ist. Dieser Test misst die Inhibition von durch Ascaris-Antigen induzierten Spätphasen-Atemwegsreaktionen und Atemwegshyperreaktivität in allergischen Schafen.

[0124] Die Verbindungen dieser Erfindung können auch in einem Thrombozytenaggregationstest untersucht werden.

[0125] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können in Form von pharmazeutisch verträglichen Salzen, welche von anorganischen oder organischen Säuren und Basen abgeleitet sind, verwendet werden. Unter diesen Säuresalzen sind die Folgenden eingeschlossen: Acetat, Adipat, Alginat, Aspartat, Benzoat, Benzolsulfonat, Hydrogensulfat, Butyrat, Citrat, Camphorat, Camphersulfonat, Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Fumarat, Glucoheptanoat, Glycerophosphat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, 2-Hydroxyethansulfonat, Lactat, Maleat, Methansulfonat, 2-Naphthalinsulfonat, Nicotinat, Oxalat, Pamoat, Pektinat, Persulfat, 3-Phenylpropionat, Picrat, Pivalat, Propionat, Succinat, Tartrat, Thiocyanat, Tosylat und Undecanoat. Basensalze schließen Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze, wie Natrium- und Kaliumsalze, Erdalkalimetallsalze, wie Calcium- und Magnesiumsalze, Salze mit organischen Basen, wie Dicyclohexylaminsalze, N-Methyl-D-glucamin, Tris(hydroxymethyl)methylamin und Salze mit Aminosäuren, wie Arginin, Lysin und so weiter, ein. Auch die basischen, stickstoffhaltigen Reste können mit solchen Mitteln, wie Niederalkylhalogeniden, wie Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylchlorid, -bromiden und -iodiden; Dialkylsulfaten, wie Dimethyl-, Diethyl-, Dibutyl- und Diamylsulfaten, langketigen Halogeniden, wie Decyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchloriden, -bromiden und -iodiden, Aralkylhalogeniden, wie Benzyl- und Phenethylbromiden, und anderen, quaternisiert werden. Wasser- oder öllösliche oder -dispergierbaxe Produkte werden dadurch erhalten.

[0126] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können in Arzneimitteln formuliert werden, die oral, parenteral, durch ein Inhalationsspray, topisch, rektal, nasal, bukkal, vaginal oder durch ein implantiertes Reservoir verabreicht werden können. Der Begriff "parenteral", wie hier verwendet, schließt subkutane, intravenöse, intramuskuläre, intraartikuläre, intrasynoviale, intrasternale, intrathekale, intrahepatische, intraläsionale und intrakraniale Injektions- oder Infusionsverfahren ein.

[0127] Die Arzneimittel dieser Erfindung umfassen eine beliebige der Verbindungen der vorliegenden Erfindung oder pharmazeutisch verträgliche Derivate davon zusammen mit einem beliebigen pharmazeutisch verträglichen Träger. Der Begriff "Träger", wie hier verwendet, schließt verträgliche Hilfsstoffe und Vehikel ein. Pharmazeutisch verträgliche Träger, die in den Arzneimitteln dieser Erfindung verwendet werden können, schließen Ionenaustauscher, Aluminiumoxid, Aluminiumstearat, Lecithin, Serumproteine, wie menschliches Serumalbumin, Puffersubstanzen, wie Phosphate, Glycerin, Sorbinsäure, Kaliumsorbit, Gemische aus partiellen Glyceriden gesättigter, pflanzlicher Fettsäuren, Wasser, Salze oder Elektrolyte, wie Protaminsulfat, Dinatriumhydrogenphosphat, Kaliumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Zinksalze, kolloidales Siliciumdioxid, Magnesiumtrisilikat, Polyvinylpyrrolidon, Substanzen auf Cellulosebasis, Polyethylenglycol, Natriumcarboxymethylcellulose, Polyacrylate, Wachse, Polyethylen-Polyoxypropyl-Blockpolymere, Polyethylenglycol und Wollfett ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt.

[0128] Gemäß dieser Erfindung können die Arzneimittel in Form einer sterilen, injizierbaren Zubereitung, zum Beispiel einer sterilen, injizierbaren, wässrigen oder ölartigen Suspension, vorliegen. Diese Suspension kann gemäß Verfahren, welche in dem Fachgebiet bekannt sind, unter Verwendung geeigneter Dispergier- oder Netzmittel und Suspendiermittel formuliert werden. Die sterile injizierbare Zubereitung kann auch eine sterile, injizierbare Lösung oder Suspension in einem nichttoxischen, parenteral verträglichen Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel, zum Beispiel eine Lösung in 1,3-Butandiol, sein. Unter den verträglichen Vehikeln und Lösungsmitteln, die verwendet werden können, sind Wasser, Ringer-Lösung und isotonische Natriumchloridlösung. Zusätzlich werden herkömmlicherweise sterile, nichtflüchtige Öle als Lösungsmittel oder Suspendiermedium verwendet. Für diesen Zweck kann ein beliebiges mildes, nichtflüchtiges Öl, einschließlich synthetischer Mono- oder Diglyceride, verwendet werden. Fettsäuren, wie Ölsäure und ihre Glyceridderivate, wie auch natürliche, pharmazeutisch verträgliche Öle, wie Olivenöl oder Rizinusöl, besonders in ihren polyoxyethylierten Versionen, sind bei der Herstellung von Injektionsmitteln verwendbar.

[0129] Diese Öllösungen oder -suspensionen können auch langkettige Alkoholverdünnungsmittel oder -dispergiermittel, wie Ph. Helv oder einen ähnlichen Alkohol, enthalten.

[0130] Die Arzneimittel dieser Erfindung können in einer beliebigen oral verträglichen Dosierungsform, welche Kapseln, Tabletten, wässrige Suspensionen oder Lösungen einschließt, jedoch nicht darauf beschränkt ist, oral verabreicht werden. Im Fall von Tabletten zur oralen Verwendung schließen Träger, welche gewöhnlich verwendet werden, Lactose und Maisstärke ein. Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, werden ebenfalls typischerweise zugegeben. Zur oralen Verabreichung in einer Kapselform verwendbare Verdünnungsmittel schließen Lactose und getrocknete Maisstärke ein. Wenn wässrige Suspensionen zur oralen Verwendung erforderlich sind, wird der Wirkstoff mit Emulgier- und Suspendermitteln kombiniert. Falls gewünscht, können auch bestimmte Süßungsmittel, Geschmacksstoffe oder Farbmittel zugegeben werden.

[0131] In einer anderen Ausführungsform können die Arzneimittel dieser Erfindung in Form von Suppositorien zur rektalen Verabreichung verabreicht werden. Diese können durch Mischen des Mittels mit einem geeigneten nichtreizenden Exzipienten, welcher bei Raumtemperatur fest ist, jedoch bei der rektalen Temperatur flüssig ist und daher im Rektum schmilzt, um den Arzneistoff freizusetzen, hergestellt werden. Solche Materialien schließen Kakaobutter, Bienenwachs und Polyethylenglycole ein.

[0132] Die Arzneimittel dieser Erfindung können auch topisch verabreicht werden, besonders wenn das Ziel der Behandlung Bereiche oder Organe einschließt, welche durch topische Anwendung leicht zugänglich sind, einschließlich Krankheiten des Auges, der Haut oder des unteren Darmtrakts. Geeignete topische Formulierungen werden für jeden dieser Bereiche oder jedes dieser Organe leicht hergestellt.

[0133] Die topische Anwendung für den unteren Darmtrakt kann in einer Formulierung eines rektalen Suppositoriums (siehe vorstehend) oder in einer geeigneten Einlaufformulierung durchgeführt werden. Topisch-transdermale Pflaster können ebenfalls verwendet werden.

[0134] Für topische Anwendungen können die Arzneimittel in einer geeigneten Salbe, welche die wirksame Komponente in einem oder mehreren Trägern suspendiert oder gelöst enthält, formuliert werden. Träger für die topische Verabreichung der Verbindungen dieser Erfindung schließen Mineralöl, flüssiges Petrolatum, weißes Petrolatum, Propylenglycol, Polyoxyethylen, eine Polyoxypropyleverbindung, emulgierendes Wachs und Wasser ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt. In einer anderen Ausführungsform können die Arzneimittel in einer geeigneten Lotion oder Creme, welche die wirksamen Komponenten in einem oder mehreren pharmazeutisch verträglichen Trägern suspendiert oder gelöst enthält, formuliert werden. Geeignete Träger schließen Mineralöl, Sorbitanmonostearat, Polysorbat 60, Cetylesterwachs, Cetearylalkohol, 2-Octyldodecanol, Benzylalkohol und Wasser ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt.

[0135] Für die ophthalmische Verwendung können die Arzneimittel als mikronisierte Suspensionen in isotonischer, steriler Kochsalzlösung mit eingestelltem pH-Wert oder bevorzugt als Lösungen in isotonischer steriler Kochsalzlösung mit eingestelltem pH-Wert entweder mit oder ohne einem Konservierungsmittel, wie Benzylalkoniumchlorid, formuliert werden. In einer anderen Ausführungsform können für ophthalmische Verwendungen die Arzneimittel in einer Salbe, wie Petrolatum, formuliert werden.

[0136] Die Arzneimittel dieser Erfindung können auch durch ein Nasenaerosol oder Inhalation unter Verwendung eines Verneblers, eines Trockenpulver-Inhalators oder eines Inhalators mit festgelegter Dosierung verabreicht werden. Solche Zusammensetzungen werden gemäß Verfahren, welche in dem Fachgebiet der Arzneimittelformulierung allgemein bekannt sind, hergestellt, und können als Lösungen in Kochsalzlösung unter Verwendung von Benzylalkohol oder anderen geeigneten Konservierungsmitteln, Absorptionsbeschleunigern, um die Bioverfügbarkeit zu erhöhen, Fluorkohlenwasserstoffen und/oder anderen herkömmlichen Lösungsvermittlern oder Dispergiermitteln hergestellt werden.

[0137] Die Menge des Wirkstoffs, die mit den Trägermaterialien kombiniert werden kann, um eine einzeldoisierte Form herzustellen, variiert abhängig von dem behandelten Wirt und der besonderen Verabreichungsart. Es sollte jedoch selbstverständlich sein, dass ein spezielles Dosierungs- und Behandlungsschema für einen beliebigen besonderen Patienten von verschiedenen Faktoren, einschließlich der Aktivität der verwendeten speziellen Verbindung, des Alters, des Körpergewichts, der allgemeinen Gesundheit, des Geschlechts, der Ernährung, der Verabreichungszeit, der Ausscheidungsgeschwindigkeit, der Arzneistoffkombination und der Beurteilung des behandelnden Arztes und der Schwere der besonderen behandelten Krankheit, abhängt. Die Menge des Wirkstoffs kann auch von dem therapeutischen oder prophylaktischen Mittel, falls vorhanden, mit dem der Wirkstoff gemeinsam verabreicht wird, abhängen.

[0138] Die Dosierung und Dosisrate der Verbindungen dieser Erfindung, welche zur Vorbeugung, Unterdrückung oder Inhibierung von Zelladhäsion wirksam sind, hängen von verschiedenen Faktoren, wie der Art des Inhibitors, der Größe des Patienten, dem Ziel der Behandlung, der Art der zu behandelnden Krankheit, dem verwendeten speziellen Arzneimittel und dem Urteil des behandelnden Arztes, ab. Dosierungshöhen zwischen etwa 0,001 und etwa 100 mg/kg Körpergewicht pro Tag, bevorzugt zwischen etwa 0,1 und etwa 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag der Wirkstoffverbindung sind verwendbar.

[0139] Gemäß einer anderen Ausführungsform können Zusammensetzungen, welche eine Verbindung dieser Erfindung enthalten, auch ein zusätzliches Mittel, ausgewählt aus Corticosteroiden, Bronchodilatatoren, Antiasthmatika (Mastzellenstabilisatoren), entzündungshemmenden Mitteln, Antirheumatika, Immunsuppressiva, Antimetaboliten, Immunmodulatoren, Antipsoriatika und Antidiabetika, umfassen. Spezielle Verbindungen innerhalb jeder dieser Klassen können aus beliebigen von denen ausgewählt werden, welche unter den geeigneten Gruppenüberschriften in "Comprehensive Medicinal Chemistry", Pergamon Press, Oxford, England, S. 970-986 (1990), dessen Offenbarung hier durch Bezugnahme aufgenommen ist, aufgeführt sind. Innerhalb dieser Gruppe sind auch Verbindungen, wie Theophyllin, Sulfasalazin und Aminosalicylate (entzündungshemmende Mittel); Cyclosporin, FK-506 und Rapamycin (Immunsuppressiva); Cyclophosphamid und Methotrexat (Antimetaboliten); Steroide (inhaliert, oral oder topisch) und Interferone (Immunmodulatoren), eingeschlossen.

[0140] Gemäß anderen Ausführungsformen stellt die Erfindung die Verwendungen der beanspruchten Verbindungen bei der Herstellung von Medikamenten zur Vorbeugung, Inhibierung oder Unterdrückung einer Entzündung, welche mit Zelladhäsion in Verbindung steht, und von Immun- oder Autoimmunantworten, welche mit Zelladhäsion in Verbindung stehen, bereit. Zelladhäsion, welche mit VLA-4 in Verbindung steht, spielt bei verschiedenen Entzündungs-, Immun- und Autoimmunkrankheiten eine zentrale Rolle. Somit kann die Inhibierung von Zelladhäsion durch die Verbindungen dieser Erfindung zur Behandlung oder Vorbeugung von Entzündungs-, Immun- und Autoimmunkrankheiten, welche Arthritis, Asthma, Allergien, Schocklunge (ARDS), kardiovaskuläre Erkrankung, Thrombose oder nachteilige Thrombozytenaggregation, Allotransplantat-Abstoßung, neoplastische Erkrankung, Psoriasis, multiple Sklerose, Entzündung des Zentralnervensystems (ZNS), Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Glomerulonephritis und verwandte entzündliche Nierenerkrankung, Diabetes, Augenentzündung (wie Uveitis), Atherosklerose, Entzündungs- und Autoimmunkrankheiten einschließen, jedoch nicht darauf beschränkt sind, verwendet werden. Diese Erfindung stellt auch Arzneimittelformulierungen, welche diese Inhibitoren von durch VLA-4 vermittelter Zelladhäsion enthalten, und Verfahren zur Verwendung der Verbindungen und Zusammensetzungen der Erfindung zur Inhibierung von Zelladhäsion bereit. Die mit den Verfahren dieser Erfindung zu behandelnden Krankheiten sind bevorzugt aus Asthma, Arthritis, Allergien, Schocklunge (ARDS), kardiovaskulärer Erkrankung, Thrombose oder nachteiliger Thrombozytenaggregation, Allotransplantat-Abstoßung, neoplastischer Erkrankung, Psoriasis, multipler Sklerose, Entzündung des Zentralnervensystems (ZNS), Morbus Crohn, Augenentzündung (wie Uveitis), Atherosklerose, Psoriasis, Transplantat-Abstoßung, multipler Sklerose, Diabetes und entzündlicher Darmerkrankung ausgewählt.

[0141] Diese Anwendungen können die Verbindungen dieser Erfindung in einer Monotherapie oder in Kombination mit einem entzündungshemmenden Mittel oder Immunsuppressivum verwenden. Solche Kombinationstherapien schließen die Verabreichung der Mittel in einer einzeldosierten Form oder in mehrfach dosierten Formen, welche gleichzeitig oder zu verschiedenen Zeiten verabreicht werden, ein.

Herst. von AX7

A)

[0142] Eine Lösung von Benzyl-2-bromacetat in NMP (10 ml) wurde bei 0°C langsam zu einer Lösung von β-Alanin-t-butylester (67 mg, 0,124 mmol) in NMP (20 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0°C 4 h und bei RT 6 h gerührt. Das Gemisch wurde mit EtOAc (150 ml) verdünnt, mit Wasser (50 ml × 2) und gesätt. NaCl (30 ml) gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach der Entfernung von überschüssigem Lösungsmittel wurde der Rückstand durch eine Flashchromatographie unter Verwendung von Hexan/EtOAc (1:1) als Elutionsmittel gereinigt, wobei sich 210 mg (72%) des Amins ergaben. p-Anisoylchlorid wurde bei 5°C in Gegenwart von Et₃N (167 mg; 1,65 mmol) tropfenweise zu einer Lösung dieses Amins (160 mg, 0,55 mmol) in CH₂Cl₂ (20 ml) gegeben. Nach 18-stündigem Rühren bei RT wurde das Gemisch mit Et₂O (150 ml) verdünnt, mit 5%iger Citronensäure (30 ml), gesätt. NaHCO₃ (30 ml) und gesätt. NaCl (30 ml) gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach der Entfernung von überschüssigem Lösungsmittel wurde der Rückstand durch eine Flashchromatographie unter Verwendung von Hexan/EtOAc (2:1) als Elutionsmittel gereinigt, wobei sich 230 mg (98%) des gewünschten Produkts ergaben: ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, ppm): 7,33 (m, 7H, Ar), 6,80 (m, 2H, Ar), 5,15 (s,

2H, Bn), 4,19 (m, 2H), 3,79 (s, 3H, OMe), 2,62 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,40 (s, 9H); DC, Hexan/EtOAc (1:1), R_f = 0,43.

B)

[0143] Die Verbindung aus Schritt A (170 mg; 0,4 mmol), 10%iges $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (140 mg, 0,1 mmol) und EtOAc (30 ml) wurden bei RT unter einer H_2 -Atmosphäre (1 atm) 18 h gerührt. Das Gemisch wurde filtriert, und das Filtrat wurde unter reduziertem Druck konzentriert, wobei sich 100 mg (74%) der gewünschten Verbindung ergaben: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, ppm): 7,32 (m, 2H, Ar), 6,88 (m, 2H, Ar), 4,16 (m, 2H), 3,79 (s, 3H, OMe), 3,67 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 1,40 (s, 9H); DC, 10% MeOH in CH_2Cl_2 , R_f = 0,09.

C)

[0144] Die Verbindung aus Schritt B (50 mg, 0,148 mmol) in DMF (1,0 ml) wurde 15 min mit EDC·HCl (34 mg, 0,178 mmol) aktiviert. Die aktivierte Säure wurde bei RT 18 h mit (33 mg, 0,148 mmol) gekuppelt. Das Gemisch wurde mit EtOAc verdünnt, mit 5%iger Citronensäure und gesätt. NaHCO_3 gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Die organische Schicht wurde unter reduziertem Druck konzentriert, wobei sich 67 mg (84%) der gewünschten Verbindung ergaben: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz, ppm): 9,60-6,61 (m, 10H, Ar+NH), 4,25-3,30 (m, 9H), 3,13-2,48 (m, 4H), 1,54 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,18 (m, 1H), 0,84 (m, 6H); MS, m/z 540 ($\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6$ von M^++1 erfordert 540).

D)

[0145] Eine Lösung der Verbindung aus Schritt C (67 mg, 0,124 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) wurde mit TFA (5 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT 6 h gerührt und dann unter Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde auf einer Umkehrphasensäule C18 von Vydac (22 mm \times 25 cm) unter Verwendung eines linearen Gradienten von 15% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0,1% TFA) bis 40% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0,1% TFA) mit einer Fließgeschwindigkeit von 10 ml/min gereinigt, wobei sich AX7 (10,0 mg, isolierte Ausbeute 17%) ergab: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz, ppm): 9,94 (m, 1H), 7,59-6,91 (m, 9H), 4,36-4,03 (m, 4H), 3,76 (s, 3H, OMe), 3,53-3,11 (m, 4H), 2,59 (m, 2H), 1,52-0,71 (m, 9H); MS, m/z 484 ($\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6$ von M^++1 erfordert 484).

Herst. von BX17

A)

[0146] Eine Lösung von Phosgen in Toluol (1,93 M; 20 ml; 38,5 mmol) wurde tropfenweise zu einer Lösung von 2-Methylamin-5-iodbenzoësäure (6,93 g; 25 mmol) und Na_2CO_3 (2,65 g) in Wasser (70 ml) gegeben. Nach 4-stündigem Rühren bei RT wurde das Reaktionsgemisch filtriert, und die Feststoffe wurden aufgenommen. Die Feststoffe wurden mit Wasser (100 ml \times 2) gewaschen und getrocknet, wobei sich 5,9 g (78%) des gewünschten Produkts ergaben. Ein Gemisch aus dem vorstehenden Feststoff (5,33 g, 17,6 mmol), β -Alaninethylesterhydrochlorid (3,07 g; 20 mmol), Et_3N (2,23 g, 22 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (50 mg; 0,41 mmol) in DMF (50 ml) wurde 2 h auf 60°C erwärmt. Das Gemisch wurde im Vakuum konzentriert, und der Rückstand wurde mit EtOAc (90 ml) verdünnt, mit Wasser, gesätt. NaHCO_3 und gesätt. NaCl gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach der Entfernung von überschüssigem Lösungsmittel wurden 5,7 g (86%) der gewünschten Verbindung erhalten: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, ppm): 7,52-7,46 (m, 2H, Ar+NH), 6,67 (s, 1H, NH), 6,40 (d, J = 8,7 Hz, 1H, Ar), 4,14 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,61 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H, N-Me), 2,58 (t, J = 6,0 Hz, 3H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS, m/z 399 ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{I}$ von M^++Na erfordert 399).

B)

[0147] Ein Gemisch aus der Verbindung aus Schritt A (3,76 g; 10 mmol), α -Bromacetyl bromid (3,03 g; 15 mmol), CH_2Cl_2 (25 ml) und Wasser (25 ml) wurde bei RT 2 h gerührt. Nach der Trennung wurde die organische Schicht mit 5%iger Citronensäure und gesätt. NaHCO_3 gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach der Entfernung von überschüssigem Lösungsmittel wurden 4,2 g (85%) der gewünschten Verbindung erhalten: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, ppm): 7,87-7,80 (m, 2H, Ar), 7,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H, Ar), 6,75 (s, 1H, NH), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,73-3,57 (m, 4H), 3,14 (s, 3H, N-Me), 2,56 (t, J = 5,8 Hz, 3H), 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

C)

[0148] Ein Gemisch aus der Verbindung aus Schritt B (3,1 g; 6,24 mmol) und Cs_2CO_3 (3,05 g; 9,36 mmol) in

DMF (20 ml) wurde bei RT unter Stickstoff 2 h gerührt. Das Gemisch wurde mit EtOAc (90 ml) verdünnt, mit Wasser, 5%iger Citronensäure und gesätt. NaHCO_3 gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach der Entfernung von überschüssigem Lösungsmittel wurde der Rückstand durch eine Flashchromatographie unter Verwendung von Hexan/EtOAc (1:2) als Elutionsmittel gereinigt, wobei sich 1,65 g (64%) der gewünschten Verbindung ergaben: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz, ppm): 8,29 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 6,90 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,10 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,04-3,83 (m, 4H), 3,32 (s, 3H, N-Me), 2,77-2,56 (m, 2H), 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); DC, Hexan/EtOAc (1:1), $R_f = 0,22$.

D)

[0149] Ein Gemisch aus der Verbindung aus Schritt C (100 mg; 0,24 mmol), 2-Methylphenylharnstoffphenylamin (87 mg; 0,36 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (17 mg; 0,024 mmol) und Bu_3N (89 mg, 0,48 mmol) in DMF (10 ml) wurde unter CO (1 atm) 18 h auf 100°C erwärmt. Das Gemisch wurde mit EtOAc (90 ml) verdünnt, mit 5%iger Citronensäure und gesätt. NaHCO_3 gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach der Entfernung von überschüssigem Lösungsmittel wurde der Rückstand durch eine Flashchromatographie unter Verwendung von 5% MeOH in CH_2Cl_2 als Elutionsmittel gereinigt, wobei sich 40 mg (30%) der gewünschten Verbindung ergaben: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz, ppm): 9,18 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 8,3$ Hz, 3H), 7,24-7,09 (m, 7H), 4,10 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,01-3,85 (m, 4H), 3,36 (s, 3H, N-Me), 2,70-2,59 (m, 2H), 2,24 (s, 3H, Me), 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS, m/z 580 ($\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_6$ von M^++Na erfordert 580); DC, 5% MeOH in CH_2Cl_2 , $R_f = 0,56$.

E)

[0150] Eine Lösung der Verbindung aus Schritt D (20 mg, 0,036 mmol) in MeOH (4 ml) wurde mit wässrigem LiOH (2 N, 2 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT 2 h gerührt und dann mit TFA (bis zu einem pH-Wert = 5-6) angesäuert. Das Produkt wurde auf einer Umkehrphasensäule C18 von Vydac (22 mm × 25 cm) unter Verwendung eines linearen Gradienten von 15% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0,1% TFA) bis 27% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0,1% TFA) mit einer Fließgeschwindigkeit von 10 ml/min gereinigt, wobei sich BX17 (12,0 mg, isolierte Ausbeute 63%) ergab: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz, ppm): 9,02 (s, 1H), 8,34 (s, H), 8,16 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,91-6,90 (m, 11H), 4,11-3,75 (m, 4H), 3,33 (s, 3H, N-Me), 2,88-2,56 (m, 2H), 2,24 (s, 3H, Me); MS, m/z 530 ($\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_6$ von M^++1 erfordert 530).

Herst. von BX31

A)

[0151] Benzolsulfonylchlorid (7,1 g, 40 mmol) wurde bei RT zu einer Lösung von 3-Methyl-4-nitrobenzoësäure (3,62 g, 20 mmol) in Pyridin (48 ml) gegeben. Nach 10-minütigem Rühren wurde das Gemisch auf 5°C abgekühlt, und t-Butylalkohol (4,44 g, 60 mmol) wurde zugegeben. Das so erhaltene Gemisch wurde bei RT 2 h gerührt. Das Gemisch wurde in ein Gemisch aus Eis und Wasser (200 ml; 1:1) gegossen. Die Feststoffe wurden aufgenommen und mit Wasser (30 ml × 3) gewaschen. Nach dem Trocknen unter Vakuum wurden 4,6 g (97%) des Esters erhalten.

[0152] N-Bromsuccinimid (2,94 g, 16,5 mmol) und Benzoylperoxid (182 mg, 0,75 mmol) wurden bei RT zu einer Lösung des vorstehenden Esters (3,55 g, 15 mmol) in CCl_4 (50 ml) gegeben. Das Gemisch wurde 18 h unter Rückfluss erhitzt. Nach der Entfernung von überschüssigem Lösungsmittel wurde der Rückstand durch eine Flashchromatographie unter Verwendung von Hexan/EtOAc (19:1) als Elutionsmittel gereinigt, wobei sich 1,90 g (40%) des Bromids als ein gelbes Öl ergaben.

[0153] Eine Lösung des Bromids (1,57 g, 10 mmol) in CH_2Cl_2 (20 ml) wurde bei RT während einer Dauer von 60 min zu einer Lösung von Methylamin (2 N in THF; 30 ml; 60 mmol) gegeben. Das so erhaltene Gemisch wurde bei RT 18 h gerührt und dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 (80 ml) gelöst, mit gesätt. NaHCO_3 (20 ml) und gesätt. NaCl (20 ml) gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach der Entfernung von überschüssigem Lösungsmittel wurde der Rückstand durch eine Flashchromatographie unter Verwendung von Hexan/EtOAc (1:1) als Elutionsmittel gereinigt, wobei sich 810 mg (61%) der gewünschten Verbindung als hellgelbes Öl ergaben: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, ppm): 8,47 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,02 (s, 2H, Bn), 2,43 (s, 3H, Me), 1,62 (s, 1H, NH), 1,58 (s, 9H); DC, Hexan/EtOAc (1:1), $R_f = 0,27$.

B)

[0154] Ein Gemisch aus der Verbindung aus Schritt A (810 mg; 3,05 mmol), Di-t-butyldicarbonat (1,33 g, 6,1 mmol) und Et₃N (926 mg, 9,15 mmol) in CH₂Cl₂ (50 ml) wurde 18 h gerührt. Das Gemisch wurde mit CH₂Cl₂ (50 ml) verdünnt, mit 5%iger Citronensäure und gesätt. NaHCO₃ gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach der Entfernung von überschüssigem Lösungsmittel wurde der Rückstand durch eine Flashchromatographie unter Verwendung von Hexan/EtOAc (3:1) als Elutionsmittel gereinigt, wobei sich 1,06 g (95%) des Produkts ergaben.

[0155] Ein Gemisch aus dem geschützten Amin (1,06 g; 2,9 mmol), 10% Pd/C (300 mg, 0,28 mmol) und EtOH (40 ml) wurde bei RT unter einer H₂-Atmosphäre (50 psi) 18 h gerührt. Das Gemisch wurde filtriert, und das Filtrat wurde unter reduziertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde durch eine Flashchromatographie unter Verwendung von Hexan/EtOAc (4:1) als Elutionsmittel gereinigt, wobei sich 620 mg (64%) der gewünschten Verbindung ergaben: ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, ppm): 7,72-7,65 (m, 2H, Ar), 6,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H, Ar), 5,06 (s, 2H, NH), 4,32 (s, 2H, Bn), 2,73 (s, 3H, Me), 1,55 (s, 9H), 1,45 (s, 9H); DC, Hexan/EtOAc (3:1), R_f = 0,49.

C)

[0156] Ein Gemisch aus der Verbindung aus Schritt B (0,62 g; 1,84 mmol) und Dimethylacetylenedicarboxylat (275 mg; 1,93 mmol) in MeOH (30 ml) wurde unter einer Stickstoffatmosphäre 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach der Entfernung von überschüssigem Lösungsmittel wurden 0,85 g (96%) der Addukte erhalten. Ein Gemisch aus diesen Addukten (0,85 g, 1,78 mmol), 10% Pd/C (300 mg, 0,28 mmol) und EtOH (40 ml) wurde bei RT unter einer H₂-Atmosphäre (40 psi) 5 h gerührt. Das Gemisch wurde filtriert, und das Filtrat wurde unter reduziertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde durch eine Flashchromatographie unter Verwendung von Hexan/EtOAc (3:1) als Elutionsmittel gereinigt, wobei sich 0,75 g (88 %) des reduzierten Produkts ergaben.

[0157] Eine Lösung des vorstehenden reduzierten Produkts (0,99 g, 2,06 mmol) in CH₂Cl₂ (30 ml) wurde bei RT mit TFA (10 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h gerührt. Das Gemisch wurde unter reduziertem Druck konzentriert, wobei sich 0,68 g (99%) des gewünschten Produkts als das TFA-Salz ergaben: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz, ppm): 8,57 (s, 1H, NH), 7,89 (s, 1H, Ar), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 1H, Ar), 6,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H, Ar), 6,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H, NH), 4,64 (m, 1H), 3,64 (s, 3H, Me), 3,61 (s, 3H, Me), 3,05-2,87 (m, 2H), 2,43 (s, 3H, N-Me); MS, m/z 325 (C₁₅H₂₀N₂O₆ von M+1 erfordert 325); DC, 10% MeOH in CH₂Cl₂, R_f = 0,13.

D)

[0158] Ein Gemisch aus der Verbindung aus Schritt C (200 mg; 0,62 mmol) und NaOMe (0,5 N; 2,47 ml; 1,23 mmol) in MeOH (30 ml) wurde unter einer Stickstoffatmosphäre 5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 0°C wurde HCl (1 N, 2 ml) zugegeben. Nach der Entfernung von überschüssigem Lösungsmittel wurde der Rückstand durch eine Flashchromatographie unter Verwendung von MeOH/CH₂Cl₂ (1:9) als Elutionsmittel gereinigt, wobei sich 110 mg (82%) der gewünschten Säure als ein hellgelber Feststoff ergaben: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz, ppm): 7,58 (s, 1H, Ar), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar), 6,62 (s, 1H, NH), 6,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar), 5,45 (d, J = 16,4 Hz, 1H, Bn), 5,16 (s, 1H), 3,92 (d, J = 16,6 Hz, 1H, Bn), 3,59 (s, 3H, Me), 2,90 (s, 3H, Me), 2,76 (m, 2H); MS, m/z 293 (C₁₄H₁₆N₂O₅ von M+1 erfordert 293); DC, 10% MeOH in CH₂Cl₂, R_f = 0,47.

E)

[0159] Die Säure aus Schritt D (45 mg, 0,154 mmol) in DMF (1,0 ml) wurde mit EDC·HCl (35,5 mg, 0,185 mmol) 15 min aktiviert. Die aktivierte Säure wurde bei RT 72 h mit 2-Methylphenylharnstoffphenylamin (41 mg, 0,169 mmol) gekuppelt. Das Gemisch wurde mit EtOAc verdünnt, mit 5%iger Citronensäure und gesätt. NaHCO₃ gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Die organische Lösung wurde unter reduziertem Druck konzentriert, wobei sich die gewünschte Verbindung in einer Ausbeute von 82% ergab: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz, ppm): 9,70-6,40 (m, 15H), 5,50 (m, 1H, Bn), 5,11 (m, 1H), 3,90 (m, 1H, Bn), 3,60 (s, 3H, OMe), 2,92 (s, 3H, Me), 2,81-2,48 (m, 2H); 2,23 (s, 3H, Me); MS, m/z 538 (C₂₈H₂₉N₅O₅ von M+Na erfordert 538).

F)

[0160] Eine Lösung der Verbindung aus Schritt E (65 mg, 0,13 mmol) in MeOH (3 ml) wurde mit wässrigem LiOH (2 N, 1 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT 2 h gerührt und dann mit TFA (bis zu einem pH-Wert = 5-6) angesäuert. Das Produkt wurde auf einer Umkehrphasensäule C18 von Vydac (22 mm × 25

cm) unter Verwendung eines linearen Gradienten von 15% CH₃CN/H₂O (0,1% TFA) bis 32% CH₃CN/H₂O (0,1% TFA) mit einer Fließgeschwindigkeit von 10 ml/min gereinigt, wobei sich BX31 (15 mg, isolierte Ausbeute 23%) ergab: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz, ppm): 9,73 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,89-6,40 (m, 13H), 5,52 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,11 (m, 1H), 3,88 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,94 (s, 3H, NMe), 2,82-2,52 (m, 2H), 2,23 (s, 3H, Me); MS, m/z 502 (C₂₇H₂₇N₅O₅ von M⁺+1 erfordert 502).

Herst. von BX36

A)

[0161] Benzolsulfonylchlorid (19,4 g, 110 mmol) wurde bei RT zu einer Lösung von 4-Methyl-3-nitrobenzoësäure (10 g, 55 mmol) in Pyridin (100 ml) gegeben: Nach 10-minütigem Röhren wurde das Gemisch auf 5°C abgekühlt, und t-Butylalkohol (12,2 g, 165 mmol) wurde zugegeben. Das so erhaltene Gemisch wurde bei RT 2 h gerührt. Das Gemisch wurde in ein Gemisch aus Eis und Wasser (500 ml; 1:1) gegossen. Die Feststoffe wurden aufgenommen und mit Wasser (30 ml × 3) gewaschen. Nach dem Trocknen unter Vakuum wurden 12,5 g (96%) des Esters erhalten.

[0162] N-Bromsuccinimid (5,88 g, 32 mmol) und Benzoxyperoxid (727 mg, 3 mmol) wurden bei RT zu einer Lösung des vorstehenden Esters (7,1 g, 30 mmol) in CCl₄ (50 ml) gegeben. Das Gemisch wurde 18 h unter Rückfluss erhitzt. Nach der Entfernung von überschüssigem Lösungsmittel wurde der Rückstand durch eine Flashchromatographie unter Verwendung von Hexan/EtOAc (19:1) als Elutionsmittel gereinigt, wobei sich 8,0 g (91%) des Bromids als ein gelbes Öl ergaben. Eine Lösung des Bromids (3,16 g, 10 mmol) in CH₂Cl₂ (20 ml) wurde bei RT während einer Dauer von 60 min zu einer Lösung von Methylamin (2 N in THF; 30 ml; 60 mmol) gegeben. Das so erhaltene Gemisch wurde bei RT 18 h gerührt und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ (80 ml) gelöst, mit gesätt. NaHCO₃ (20 ml) und gesätt. NaCl (20 ml) gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach der Entfernung von überschüssigem Lösungsmittel wurde der Rückstand durch eine Flashchromatographie unter Verwendung von Hexan/EtOAc (1:1) als Elutionsmittel gereinigt, wobei sich 1,43 g (54%) des gewünschten Amins als ein hellgelbes Öl ergaben: ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, ppm): 8,47 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H, Bn), 2,43 (s, 3H, Me), 1,62 (s, 1H, NH), 1,58 (s, 9H); DC, 10% MeOH in CH₂Cl₂, R_f = 0,49.

B)

[0163] Ein Gemisch aus der Verbindung aus Schritt A (1,09 g; 3,45 mmol), Di-t-butyldicarbonat (1,5 g, 6,9 mmol) und Et₃N (1,05 g, 10,35 mmol) in CH₂Cl₂ (50 ml) wurde 18 h gerührt. Das Gemisch wurde mit CH₂Cl₂ (50 ml) verdünnt, mit 5%iger Citronensäure und gesätt. NaHCO₃ gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach der Entfernung von überschüssigem Lösungsmittel wurde der Rückstand durch eine Flashchromatographie unter Verwendung von Hexan/EtOAc (3:1) als Elutionsmittel gereinigt, wobei sich 1,16 g (92%) des Produkts ergaben.

[0164] Ein Gemisch aus dem geschütztem Amin (1,16 g; 3,17 mmol), 10% Pd/C (300 mg, 0,28 mmol) und EtOH (40 ml) wurde bei RT unter einer H₂-Atmosphäre (50 psi) 18 h gerührt. Das Gemisch wurde filtriert, und das Filtrat wurde unter reduziertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde durch eine Flashchromatographie unter Verwendung von Hexan/EtOAc (4:1) als Elutionsmittel gereinigt, wobei sich 0,78 g (73%) der gewünschten Verbindung ergaben: ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, ppm): 7,25-7,0 (m, 3H, Ar), 4,60 (s, 2H, NH), 4,34 (s, 2H, Bn), 2,71 (s, 3H, Me), 1,54 (s, 9H), 1,45 (s, 9H); DC, Hexan/EtOAc (4:1), R_f = 0,29.

C)

[0165] Ein Gemisch aus der Verbindung aus Schritt B (0,78 g; 2,32 mmol) und Dimethylacetylendicarboxylat (363 mg; 2,55 mmol) in MeOH (30 ml) wurde unter einer Stickstoffatmosphäre 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach der Entfernung von überschüssigem Lösungsmittel wurden 1,05 g (95%) der Addukte erhalten. Ein Gemisch aus diesen Addukten (1,05 g, 2,2 mmol), 10% Pd/C (300 mg, 0,28 mmol) und EtOH (40 ml) wurde bei RT unter einer H₂-Atmosphäre (50 psi) 6 h gerührt. Das Gemisch wurde filtriert, und das Filtrat wurde unter reduziertem Druck konzentriert, wobei sich 0,99 g (94%) des reduzierten Produkts ergaben.

[0166] Eine Lösung des vorstehenden reduzierten Produkts (0,99 g, 2,06 mmol) in CH₂Cl₂ (30 ml) würde bei RT mit TFA (15 ml) behandelt. Die Reaktion wurde 4 h gerührt. Das Gemisch wurde unter reduziertem Druck konzentriert, wobei sich 0,90 g (99%) der gewünschten Verbindung als das TFA-Salz ergaben: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz, ppm): 8,63 (s, 1H), 7,37-7,26 (m, 3H, Ar), 5,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H, NH), 4,53 (m, 1H), 4,15 (m,

2H, Bn), 3,64 (s, 3H, Me), 3,62 (s, 3H, Me), 3,04-2,85 (m, 2H), 2,57 (s, 3H, Me); DC, 10% MeOH in CH_2Cl_2 , R_f = 0,22.

D)

[0167] Ein Gemisch aus der Verbindung aus Schritt C (550 mg; 1,70 mmol) und NaOMe (0,5 N; 6,8 ml; 3,4 mmol) in MeOH (60 ml) wurde unter einer Stickstoffatmosphäre über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 0°C wurde HCl (1 N, 5 ml) zugegeben. Nach der Entfernung von überschüssigem Lösungsmittel wurde der Rückstand durch eine Flashchromatographie unter Verwendung von MeOH/ CH_2Cl_2 (1:9) als Elutionsmittel gereinigt, wobei sich 200 mg (40%) der gewünschten Säure als ein hellgelber Feststoff ergaben: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 300 MHz, ppm): 7,18 (s, 1H, Ar), 7,04 (s, 2H, Ar), 6,17 (s, 1H, NH), 5,47 (t, J = 6,6, 1H), 5,07 (m, 3H, OMe), 3,89 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H, Me), 2,89 (s, 3H, Me), 2,83-2,60 (s, 2H); MS, m/z 291 ($\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ von M-1 erfordert 291); DC, 10% MeOH in CH_2Cl_2 , R_f = 0,22.

E)

[0168] Die Säure aus Schritt D (50 mg, 0,17 mmol) in DMF (0,5 ml) wurde 15 min mit EDC (39 mg, 0,204 mmol) aktiviert. Die aktivierte Säure wurde bei RT 96 h mit 2-Methylphenylharnstoffphenylamin (45 mg, 0,188 mmol) gekuppelt. Das Gemisch wurde mit EtOAc verdünnt, mit 5%iger Citronensäure und gesätt. NaHCO₃ gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Die organische Lösung wurde unter reduziertem Druck konzentriert, wobei sich die gewünschte Verbindung in einer Ausbeute von 10% ergab: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 300 MHz, ppm): 9,97-8,57 (m, 2H), 7,95-6,50 (m, 12H), 6,10 (m, 1H), 5,50 (m, 1H, Bn), 4,98 (m, 1H), 3,90 (m, 1H, Bn), 3,58 (s, 3H, OMe), 2,90 (s, 3H, Me), 2,89-2,55 (m, 2H), 2,20 (s, 3H, Me); MS, m/z 538 ($\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_5$ von M+Na erfordert 538).

F)

[0169] Eine Lösung der Verbindung aus Schritt E (9,0 mg, 0,017 mmol) in MeOH (3 ml) wurde mit wässrigem LiOH (2 N, 1 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT 2 h gerührt und dann mit TFA (bis zu einem pH-Wert = 5-6) angesäuert. Das Produkt wurde auf einer Umkehrphasensäule C18 von Vydac (22 mm × 25 cm) unter Verwendung eines linearen Gradienten von 15% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0,1% TFA) bis 32% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0,1% TFA) mit einer Fließgeschwindigkeit von 10 ml/min gereinigt, wobei sich BX36 (3,0 mg, isolierte Ausbeute 35%) ergab. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 300 MHz, ppm): 9,98 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,89-6,92 (m, 12H), 6,06 (s, 1H), 5,48 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,03 (m, 1H), 3,89 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H, NMe), 2,75-2,53 (m, 2H), 2,23 (s, 3H, Me); MS, m/z 502 ($\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5$ von M⁺1 erfordert 502).

Herstellung von BX47

A. Eine Aufschämmung von N-Methylisatosäureanhydrid (10,12 g, 57,15 mmol) und Glycin (4,29 g, 57,17 mmol) in Eisessig (125 ml) wurde 3,5 h auf 120°C erwärmt. Die Reaktionslösung wurde dann im Vakuum bis zu einem dicken Öl konzentriert, und Ether (100 ml) wurde zugegeben. Die so erhaltenen Feststoffe wurden abfiltriert, mit Ether gespült und an der Luft getrocknet, wobei sich 8,80 g eines gelbbraunen Feststoffes ergaben. Der Feststoff wurde 1 h mit CHCl_3 (250 ml) aufgeschämmmt. Die Lösung wurde filtriert, und das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert, wobei sich 7,43 g (Ausbeute 68%) eines gelbbraunen Feststoffes ergaben, der als das gewünschte Produkt identifiziert wurde: MS (ESP+) 190,9 m/z; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, ppm): 3,38 (s, 3H), 3,78-3,83 (m, 2H), 6,85 (br t, 1H), 7,20-7,34 (m, 2H), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,88 (dd, J = 7,81, 1,65 Hz, 1H).

B. Die Verbindung von Verfahren A (1,52 g, 8,01 mmol), wasserfreies CsF (1,22 g, 8,03 mmol), Tetraethylorthosilikat (1,79 ml, 8,03 mmol) und Ethylacrylat (0,96 ml, 8,86 mmol) wurden 26 h bei Raumtemperatur in wasserfreiem THF (8,0 ml) aufgeschämmmt. Das Reaktionsgemisch wurde dann durch Celite filtriert, das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert, und der so erhaltene Feststoff wurde durch eine Flashsäulenchromatographie (CHCl_3 6:10:1 CHCl_3 /Ether) gereinigt, wobei sich 1,63 g (Ausbeute 70%) eines hellgelben Feststoffes ergaben, der als das gewünschte Produkt identifiziert wurde: MS (ESP+) 291 m/z; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, ppm): 1,24 (t, J = 7,12 Hz, 3H), 2,60-2,78 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,94 (ABq, J = 14,86 Hz, L = 52,41 Hz, 2H), 3,92 (t, J = 7,01 Hz, 2H), 4,13 (q, J = 7,10 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,07 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,57 Hz, 1H), 7,50 (dt, J = 7,78, 1,67 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 7,83, 1,63 Hz, 1H).

C. Die Verbindung aus Verfahren B (1,61 g, 5,55 mmol) wurde in eisgekühlter, rauchender Salpetersäure (7,4 ml) gelöst. Man ließ die Reaktionslösung langsam auf Raumtemperatur erwärmen, und nach 2 h wurde sie in ein Gemisch aus gesättigtem, wässrigem NaHCO₃ (100 ml)/Eis (100 g) gegossen. Die Aufschämmung wurde mit festem NaHCO₃ auf einen neutralen pH-Wert eingestellt. Die wässrige Lösung wurde mit

Ethylacetat (4 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (1 × 100 ml) und gesättigtem, wässrigem NaCl (1 × 100 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum konzentriert, wobei sich 1,83 g (Ausbeute 98%) eines gelben Öls ergaben, das als das gewünschte Produkt identifiziert wurde: MS (ESP+) 336, 358 m/z; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, ppm): 1,25 (t, J = 7,10 Hz, 3H), 2,62-2,81 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,90-3,95 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 4,13 (q, J = 7,17 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 9,05 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,97, 2,70 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,71 Hz, 1H).

D. Eine Aufschämmung der Verbindung aus Verfahren C (1,82 g, 5,44 mmol) und von Fe-Pulver (0,91 g, 16,99 mmol) mit < 10 μm in Ethanol/Wasser, 2:1 (54 ml) wurde unter Rückfluss erhitzt, und Eisessig (0,63 ml, 11,01 mmol) wurde zugegeben. Nach 2 h wurde das heiße Reaktionsgemisch durch Celite filtriert, und das Kissen wurde mit heißem Ethanol (3 × 50 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert, in Ethylacetat (125 ml) gelöst, mit gesättigtem, wässrigem NaHCO_3 (2 × 40 ml), Wasser (1 × 40 ml) und gesättigtem, wässrigem NaCl (1 × 40 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum konzentriert, wobei sich ein gelber Feststoff ergab. Der Feststoff wurde in CHCl_3/THF , 1:1, gelöst, durch einen Silicagelpropfen geleitet und im Vakuum konzentriert, wobei sich 1,20 g (Ausbeute 72 %) eines gelben Schaums ergaben, der als das gewünschte Produkt identifiziert wurde: MS (ESP+) 306,1, 328,2 m/z; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, ppm): * 1,21 (t, J = 7,13 Hz, 3H), 2,57-2,76 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,63 (br s, 1H), 3,87 (t, J = 7,25 Hz, 2H), 3,89 (ABq, J = 14,69 Hz, L = 77,45 Hz, 2H), 4,10 (q, J = 7,12 Hz, 2H), 6,79 (dd, J = 8,84, 2,56 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,66 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,56 Hz, 1H).

E. 4-o-Tolylweidophenylessigsäure (0,57 g, 2,00 mmol), EDC·HCl (0,43 g, 2,24 mmol) und die Verbindung aus Verfahren D (0,61 g, 2,00 mmol) wurden bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre in wasserfreiem DMF (10 ml) gelöst. Nach 3-tägigem Rühren wurde die Reaktion mit Wasser (30 ml) gestoppt. Die so erhaltene Aufschämmung wurde 24 h gerührt und filtriert. Der gelbbraune Niederschlag wurde mit 5%iger, wässriger Citronensäure (2 × 20 ml), 10%igem, wässrigem NaHCO_3 (3 × 20 ml) und Wasser (2 × 20 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet, wobei sich 0,76 g (Ausbeute 66%) eines gelbbraunen Feststoffes ergaben, der als das gewünschte Produkt identifiziert wurde: MS (ESP+) 572,4, 594,5 m/z; $^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6 , 300 MHz, ppm): 1,19 (t, J = 7,17 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,62-2,68 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,78-3,96 (m, 2H), 3,96 (ABq, J = 14,87 Hz, J = 86,48 Hz, 2H), 4,07 (q, J = 7,08 Hz, 2H), 6,94 (dd, J = 8,42, 7,51 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 7,90, 5,36 Hz, 2H), 7,27-7,32 (m, 3H), 7,47-7,59 (m, 3H), 7,91-7,94 (m, 3H), 8,40 (s, 1H), 9,46 (s, 1H).

F. 1,0 M Natriumtrimethylsilanolat/ CH_2Cl_2 (4,0 ml, 4,0 mmol) wurde unter einer Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur zu einer Lösung der Verbindung aus Verfahren E (0,57 g, 0,99 mmol) in wasserfreiem THF (100 ml) gegeben. Nach 5-stündigem Rühren wurde die Reaktion filtriert, und der Niederschlag wurde mit THF gewaschen. Der Niederschlag wurde 22 h mit Eisessig/Ether, 1:1 (10 ml) aufgeschämmt, filtriert, mit Eisessig/Ether, 1:1 (3 × 10 ml) und Ether gewaschen und an der Luft getrocknet, wobei sich 0,42 g (Ausbeute 78%) eines weißen Feststoffes ergaben, der als BX47 identifiziert wurde: MS (ESP+) 544,2, 566,2 m/z; $^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6 , 300 MHz, ppm): 2,14 (s, 3H), 2,56 (t, J = 7,10 Hz, 1H), 2,57 (t, J = 7,50 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,72-3,77 (m, 2H), 3,87 (ABq, J = 15,13 Hz, L = 75,08 Hz, 2H), 6,82-6,85 (m, 1H), 7,01-7,05 (m, 2H), 7,27 (ABq, J = 8,59 Hz, L = 60,76 Hz, 4H), 7,16-7,21 (m, 1H), 7,80-7,84 (m, 3H), 8,28 (s, 1H), 9,34 (s, 1H).

Herstellung von RX18

A. Triethylamin (0,35 ml, 2,51 mmol) wurde unter einer Stickstoffatmosphäre zu einer Aufschämmung von "-Brom-3-nitrotoluol (0,22 g, 1,04 mmol) und β -EthylalaninHCl (0,19 g, 1,24 mmol) in wasserfreiem THF (5 ml) gegeben. Die Reaktion wurde 24 h bei Raumtemperatur und 18 h bei 60EC gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Ethylacetat (50 ml) verdünnt, mit Wasser (1 × 15 ml), 5%igem, wässrigem NaHCO_3 (1 × 15 ml) und gesättigtem, wässrigem NaCl (1 × 15 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum konzentriert, wobei sich ein gelbes Öl ergab. Das Öl wurde durch eine Flashesäulenchromatographie (Ethylacetat/Hexan, 2:1) gereinigt, wobei sich 0,22 g (Ausbeute 84%) eines gelben Öls ergaben, das als das gewünschte Produkt identifiziert wurde: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, ppm): 1,24 (t, J = 7,16 Hz, 3H), 1,68 (br s, 1H), 2,52 (t, J = 6,30 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 6,31 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 4,13 (q, J = 7,14 Hz, 2H), 7,47 (t, J = 7,89 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,52 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,12 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H).

B. Eine Lösung aus der Verbindung aus Verfahren A (0,072 g, 0,28 mmol), wasserfreiem Pyridin (0,035 ml, 0,43 mmol) und Benzoylchlorid (0,050 ml, 0,43 mmol) wurde bei 0°C 2 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde dann mit Ethylacetat (14 ml) verdünnt, mit 5%iger, wässriger Citronensäure (2 × 5 ml), 10%igem, wässrigem NaHCO_3 (2 × 5 ml), Wasser (1 × 5 ml) und gesättigtem, wässrigem NaCl (1 × 5 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum konzentriert, wobei sich ein dickes Öl ergab. Das Öl wurde durch eine Flashesäulenchromatographie (Chloroform/Ether, 95:5) gereinigt, wobei sich 0,089 g (Ausbeute 92%) eines farblosen Öls ergaben, das als das gewünschte Produkt identifiziert wurde: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, ppm): 1,23 (br s, 3H), 2,50 (br s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 3,65 (br s, 2H), 4,10 (br s, 2H), 4,73 (br s, 2H), 7,40

(s, 5H), 7,53 (t, J = 7,81 Hz, 1H), 7,60 (br s, 1H), 8,00 (br s, 1H), 8,14 (d, J = 7,13 Hz, 1H).

C. Eine Aufschämmung von 10% Pd/C (0,016 g, 0,15 mmol) und der Verbindung aus Verfahren B (0,086 g, 0,25 mmol) in Ethanol/Ethylacetat, 2:1 (1,8 ml) wurde bei Raumtemperatur 18 h einer H_2 -Atmosphäre (60 psi) ausgesetzt. Die Reaktion wurde dann durch Celite filtriert, wobei das Kissen ausgiebig mit Ethylacetat gewaschen wurde. Die vereinigten Waschlösungen wurden im Vakuum konzentriert, wobei sich 0,80 g (Ausbeute 95%) eines orangen Öls ergaben, das als das gewünschte Produkt identifiziert wurde: MS (ESP+) 327 m/z; 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): die Peaks waren sehr breit, stimmten jedoch mit dem gewünschten Produkt überein.

D. Eine Lösung des Produkts aus Verfahren C (0,077 g, 0,24 mmol), von 4-o-Tolylureidophenylessigsäure (0,075 g, 0,26 mmol), TBTU (0,089 g, 0,28 mmol) und Diisopropylethylamin (0,046 ml, 0,26 ml) in NMP (0,60 ml) wurde bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre 3 d gerührt. Sie wurde dann mit Ethylacetat (25 ml) verdünnt, mit 5 %iger, wässriger Citronensäure (2 × 6 ml), 5%igem, wässrigem $NaHCO_3$ (2 × 6 ml), Wasser (1 × 6 ml) und gesättigtem, wässrigem $NaCl$ (1 × 6 ml) gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum konzentriert, wobei sich ein gelbes Öl ergab. Das Öl wurde durch eine Flashsäulenchromatographie (Chloroform/Methanol, 99:1 – Chloroform/Methanol, 98:2) gereinigt, wobei sich 0,11 g (Ausbeute 78%) eines weißen Glases ergaben, das als das gewünschte Produkt identifiziert wurde: MS (ESP+) 593, 615 m/z; 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): die Peaks waren sehr breit, stimmten jedoch mit dem gewünschten Produkt überein.

E. Eine Lösung des Produkts aus Verfahren D (0,047 g, 0,079 mmol) und von Lithiumhydroxidhydrat (0,021 g, 0,51 mmol) in THF/Wasser, 2:1 (3 ml) wurde bei Raumtemperatur 4 h gerührt. Die Reaktion wurde dann mit Eisessig gelöscht und im Vakuum konzentriert, wobei sich ein weißer Feststoff ergab. Der Feststoff wurde durch eine Flashsäulenchromatographie (Chloroform/Methanol/Essigsäure, 98:1:1, -Chloroform/Methanol/Essigsäure, 94:5:1) gereinigt, wobei sich nach der Lyophilisation 0,037 g (Ausbeute 82%) eines weißen Glases ergaben, das als RX18 identifiziert wurde: MS (ESP+) 565, 587 m/z; 1H -NMR ($DMSO-d_6$, 300 MHz, ppm): 2,23 (F, 3/), 2,48-2,59 (m, 2/), 3,31-3,70 (m, 4/), 4,44 (F, 1/), 4,66 (F, 1/), 6,84-7,56 (m, 16H), 7,83 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 10,17 (s, 1H).

Allgemeines Verfahren für die Synthese von 1,4-Benzodiazepin-2,5-dionen auf einem festen Träger

Analoga von β -Alanin

A. Mit Fmoc-geschütztem β -Alanin beladenes Wang-Harz (7,0 g, 2,8 mmol) wurde 15 Minuten mit 20% Piperidin in Dimethylformamid (75 ml) behandelt. Das Harz wurde dann mit Dimethylformamid (3 × 75 ml), Methanol (1 × 75 ml) und Dichlormethan (3 × 75 ml) gewaschen. B. Eine Lösung von 2-Fluor-5-nitrobenzoësäure (5,18 g, 28,0 mmol) und Diisopropylcarbodiimid (4,4 ml, 28,0 mmol) in N-Methylpyrrolidinon (50 ml) wurde zu dem Harz gegeben. Nach mehr als 5-stündigem, mechanischem Schütteln des Harzes wurde das Harz mit N-Methylpyrrolidinon (3 × 10 ml) und Dichlormethan (3 × 75 ml) gewaschen. C. Das Harz wurde in 14 gleiche (bezogen auf das Gewicht) Teile aufgeteilt und in getrennte Reaktoren gegeben. Eine 0,20 M Lösung (10 ml) eines primären Amins in N-Methylpyrrolidinon wurde in jeden Reaktor mit Harz gegeben. Einige repräsentative primäre Amine, die in diesem Schritt verwendete wurden, waren: Benzylamin, Phenethylamin, sec-Butylamin, Tetrahydrofurylamin, Glycinmethylester, β -Alaninethylester, Valinmethylester, β -Alanin-t-butylester, 2-Amino-1-methoxypropan, Isobutylamin, (Aminomethyl)cyclopropan, 4-Amino-1-benzylpiperidin, 4-Fluorbenzylamin und Cyclohexylamin. Jedes Harz wurde 20 Stunden mechanisch geschüttelt. Die Harze wurden mit N-Methylpyrrolidinon (3 × 10 ml) und Dichlormethan (2 × 10 ml) gewaschen. D. Jedes Harz wurde dann 1 Stunde bei 80°C mit 2,0 g (8,86 mmol) Zinn(II)-chloriddihydrat in 10 ml Ethanol/N-Methylpyrrolidinon, 1/1, behandelt. Die Harze wurden mit N-Methylpyrrolidinon (2 × 10 ml), einer 0,5%igen Lösung von Natriumhydrogencarbonat in Wasser/N-Methylpyrrolidinon, 1/1 (5 × 10 ml), N-Methylpyrrolidinon (5 × 10 ml) und Dichlormethan gewaschen. E. Ein Gemisch aus 4-(2-Tolylureido)phenylessigsäure (570 mg, 2,0 mmol) und Diisopropylcarbodiimid (0,315 ml, 2 mmol) in 5 ml N-Methylpyrrolidinon wurde zu jedem Harz gegeben. Die Harze wurden 5 Stunden mechanisch geschüttelt. Dann wurde jedes Harz mit N-Methylpyrrolidinon (3 × 10 ml) und Dichlormethan (2 × 10 ml) gewaschen. F. Eine 0,2 M Lösung von Bromacetylchlorid in N-Methylpyrrolidinon (10 ml) und Diisopropylethylamin (0,350 ml, 2,0 mmol) wurden in jeden Reaktor mit Harz gegeben. Nach 5-stündigem, kontinuierlichem, mechanischem Schütteln wurde jedes Harz mit N-Methylpyrrolidinon (5 × 10 ml) gewaschen. G. Eine 0,2 M Lösung von 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (10 ml) wurde zu jedem Harz gegeben. Die Harze wurden mehr als 5 Stunden mechanisch geschüttelt, mit N-Methylpyrrolidinon (3 × 10 ml) und Dichlormethan (3 × 10 ml) gewaschen und dann getrocknet. H. Eine Lösung aus Trifluoressigsäure/Wasser, 9,5/0,5 (5,0 ml) wurde zu jedem Harz gegeben. Die Harze wurden mehr als 30 Minuten geschüttelt. Die Harze wurden filtriert. Jede Säurelösung wurde in einem getrennten Zentrifugenröhren mit 50 ml aufgenommen. Ethylether (30 ml) wurde in jedes Röhrchen gegeben. Jedes Röhrchen wurde 5 Minuten zentrifugiert. Der Ether wurde verworfen. Die Rohprodukte

te (Pellets) wurden durch RP-HPLC gereinigt, wobei sich die entsprechenden 1,4-Benzodiazepin-2,5-dione ergaben. Beispiele: BX58, MS, m/z 620; BX52, MS, m/z 634; BX49, MS, m/z 586; BX40, MS, m/z 612; BX55, MS, m/z 614; BX39, MZ, m/z 602; BX57, MS, m/z 602; BY84, MS, m/z 630; BX63, MS, m/z 644; BX53, MS, m/z 586; BX54, MS, m/z 602; BX46, MS, m/z 584; BX43, MS, m/z 703; BX48, MS, m/z 638.

DL-3-Aminobuttersäureanaloga

[0170] Genau dasselbe Verfahren, wie für die β -Alaninanaloge beschrieben, wurde auf das Fmoc-DL-Aminobuttersäure-Wang-Harz (0,476 g, 0,20 mmol) angewendet. Das Verhältnis von Harz zu Lösungsmitteln und Reagenzien war zu diesem Verfahren proportional. In Schritt C wurde eine 0,20 M Lösung von β -Alanin-t-butylester (10 ml) in N-Methylpyrrolidinon zu dem Harz gegeben. Nachdem Schritt H beendet war, wurde BY76 erhalten, MS, m/z 616.

Allgemeine Verfahren für die Synthese von Peptoiden

Verfahren A

1. Anilin oder substituiertes Anilin (60,0 mmol) wurde bei RT zu 4-Nitrophenylisocyanat (60,0 mmol) in CH_2Cl_2 (100 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT 1,5 h gerührt. Das feste Harnstoffprodukt wurde filtriert und mit CH_2Cl_2 (3 × 100 ml) und Ether (3 × 100 ml) gewaschen. Anschließend wurde das Harnstoffprodukt an der Luft getrocknet.

Vorstufe zu E-1:

Ausbeute: 94%; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz, ppm): 8,52 (d, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 7,78-7,9 (m, 4H), 7,06-7,35 (m, 1H), 2,35 (s, 3H); MS (FAB): 272,2.

Vorstufe zu E-2:

Ausbeute: 95%; $^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d_4 , 300 MHz, ppm): 8,4 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,51 (t, 2H), 7,35 (t, 1H); MS (FAB): 258.

2. Zinn(II)-chloriddihydrat (45,0 mmol, Aldrich) wurde zu dem Produkt aus Schritt A (15,0 mmol) in Ethanol (30 ml) gegeben, und das so erhaltene Gemisch wurde 2,5 h bei 75°C (unter Verwendung eines Ölbad) unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einem Eisbad abgekühlt, und 1 N HCl wurde zugegeben, um die Lösung anzusäuern. Das angesäuerte Reaktionsgemisch wurde mit EtOAc (3 × 100 ml) gewaschen. Die wässrigen Extrakte wurden vereinigt, und der pH-Wert wurde unter Verwendung von gesättigter K_2CO_3 -Lösung auf 10-12 eingestellt. Dieses wurde mit EtOAc (3 × 100 ml) extrahiert. Die EtOAc-Extrakte wurden vereinigt und mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen und über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet. Die Filtration und das Konzentrieren im Vakuum stellten das reine Produkt bereit.

E-1:

Ausbeute: 85%; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz, ppm): 8,91 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,15-7,26 (m, 4H), 6,98 (t, 1H), 6,6 (d, 2H), 4,82 (s, 2H), 2,32 (s, 3H); MS (FAB): 241.

E-2:

Ausbeute: 88%; $^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d_4 , 300 MHz, ppm): 7,58 (m, 2H), 7,45 (t, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,27 (t, 1H), 6,88 (d, 2H); MS (FAB): 227.

Verfahren B

2. Eine Lösung von 4,4'-Dipiperidindihydrochlorid (5,0 g, 20 mmol) in 20 ml entionisiertem Wasser wurde mit 5 N NaOH auf einen pH-Wert von 8-9 eingestellt. Nach dem Verdünnen der Lösung mit 240 ml Ethanol und Rühren bei RT wurde Di-t-butylcarbonat in 160 ml Ethanol auf einmal zugegeben. Die so erhaltene Lösung wurde durch regelmäßige Zugaben von 5 N NaOH bei einem pH-Wert von 8-9 gehalten. Nach 3 h bei RT wurde die Reaktionslösung unter Verwendung von 1 N HCl angesäuert. Nach dem Waschen mit EtOAc (2 × 100 ml) wurde die wässrige Lösung auf einen pH-Wert von 7 eingestellt und dann mit EtOAc gewaschen, um das mono-Boc-Produkt zu extrahieren. Die organische Schicht wurde mit gesätt., wässr. NaHCO_3 (2 × 100 ml) und gesätt., wässr. NaCl (2 × 100 ml) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Konzentrieren der Lösung im Vakuum werden 2,5 g (Ausbeute 52%) des sekundären mono-Boc-Amins erhalten.

B-1:

$^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d_4 , 300 MHz, ppm): 4,3 (d, 2H), 3,25 (d, 2H), 2,9 (t, 2H), 2,73 (t, 2H), 1,93 (d, 4H), 1,65 (s, 9H), 1,22-1,56 (m, 6H); MS (FAB): 268,9; HPLC (Gr A: 5% B bis 95% B in 15 min; C18-Säule, 100 A; Puffer B: 0,1% TFA in Acetonitril; Puffer A: 0,1% TFA in HPLC-Wasser): 5,67 min.

Verfahren C

1. EDC (1,1 mmol) wurde bei RT zu der Lösung des primären Amins (1,0 mmol, das aus Verfahren A erhalten wurde) oder zu einer Lösung des sekundären Amins (1,0 mmol, das aus Verfahren B erhalten wurde) in NMP (5 ml) gegeben, schnell gefolgt von der Zugabe von Bromessigsäure (1,0 mmol). Nach mehr als 18-stündigem Rühren des Reaktionsgemisches bei RT wurde die Reaktion zwischen EtOAc (15 ml) und entionisiertem Wasser (10 ml) verteilt. Die organische Phase wurde mit 5%iger Citronensäure (2 × 10 ml), gesätt., wässr. NaHCO₃ (2 × 10 ml) und gesätt., wässr. NaCl (10 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum konzentriert, wobei sich das Bromidprodukt ergab:

F-1:

Ausbeute: 84%; ¹H-NMR (MeOH-d₄, 300 MHz, ppm): 7,83 (d, 1H), 7,57-7,73 (m, 4H), 7,4 (m, 2H), 7,34 (t, 1H), 4,39 (s, 2H), 2,49 (s, 3H); MS (FAB): 362.

F-2:

Ausbeute: 89%; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz, ppm): 7,44-7,61 (bm, 6H), 7,41 (t, 2H), 7,02 (t, 1H), 3,25 (s, 2H); MS (FAB): 348.

F-3:

Ausbeute: 61%; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, ppm, Rotamere): 4,53 (d, 1H), 3,92-4,12 (m, 4H), 3,82 (d, 1H), 3,0 (t, 1H), 2,4-2,7 (m, 3H), 1,55-1,8 (m, 4H), 1,4 (s, 9H), 0,98-1,33 (bm, 6H); MS (FAB): 382 (Na⁺-Addukt).

2. Eine Lösung des Bromidprodukts aus Schritt C1 (1,0 mmol) in NMP (2 ml) wurde bei 0°C tropfenweise zu einer Lösung eines Amins (5 mmol) in NMP (4 ml) gegeben. Nach 30-minütigem Rühren des Reaktionsgemisches bei 0°C wurde die Reaktion zwischen EtOAc (15 ml) und entionisiertem Wasser (10 ml) verteilt. Die organische Phase wurde mit gesätt., wässr. NaHCO₃ (2 × 10 ml) und gesätt., wässr. NaCl (10 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum konzentriert, wobei sich das sekundäre Amin als Produkt ergab.

G-1:

Ausbeute 78%; ¹H-NMR (MeOH-d₄, 300 MHz, ppm): 7,55-8,0 (bm, 6H), 7,4 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,9 (t, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,9 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,23 (d, 6H); MS (FAB): 369.

G-2:

Ausbeute: 80%; ¹H-NMR (MeOH-d₄, 300 MHz, ppm): 7,55-7,72 (bm, 6H), 7,49 (t, 2H), 7,21 (t, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,84 (t, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,64 (q, 2H), 1,12 (d, 6H); MS (FAB): 355.

G-3:

Ausbeute: 75%; ¹H-NMR (MeOH-d₄, 300 MHz, ppm): 7,55-7,72 (bm, 6H), 7,49 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,05 (m, 2H); MS (FAB): 387.

3. EDC (1,1 mmol) wurde bei 0°C zu einer Lösung des sekundären Amins (1,0 mmol) aus Schritt C2 in NMP (3 ml) gegeben, schnell gefolgt von der Zugabe von Bromessigsäure (1,0 mmol). Nach 3-stündigem Rühren des Reaktionsgemisches bei 0°C wurde die Reaktion zwischen EtOAc (15 ml) und entionisiertem Wasser (10 ml) verteilt. Die organische Phase wurde mit 5%iger Citronensäure (2 × 10 ml), gesätt., wässr. NaHCO₃ (2 × 10 ml) und gesätt., wässr. NaCl (10 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum konzentriert, wobei sich das N-substituierte Bromacetylprodukt ergab.

H-1:

Ausbeute: 82%; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz, ppm): partielle NMR der Verbindung: 9,08 (d, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,43-7,62 (m, 4H), 7,22 (q, 2H), 7,02 (t, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,54-1,75 (m, 2H), 1,38-1,53 (m, 1H), 0,98 (m, 6H).

H-2:

Ausbeute: 72%; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, ppm, Rotamere): 4,9 (d, 1H), 3,54-3,82 (bm, 6H), 3,4 (d, 1H), 2,49-2,78 (m, 2H), 2,0-2,3 (m, 3H), 1,02-1,43 (bm, 8H), 0,9 (s, 9H), 0,58-0,88 (bm, 6H), 0,49 (m, 6H).

H-3:

Ausbeute: 50%; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, ppm, Rotamere): 4,9 (d, 1H), 3,54-3,82 (bm, 6H), 3,4 (d, 1H), 2,49-2,78 (m, 2H), 2,3-2,52 (bm, 3H), 2,2 (s, 3H), 1,45-1,72 (m, 4H), 1,3 (s, 9H), 0,8-1,2 (bm, 6H).

H-4:

Ausbeute: 45%; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, ppm, Rotamere): 4,5 (d, 1H), 3,9-4,1 (m, 6H), 3,6 (d, 1H), 2,75-3,0 (bm, 1H), 2,4-2,6 (m, 3H), 1,48-1,71 (bm, 4H), 1,3 (s, 9H), 0,9-1,25 (bm, 6H).

4.a. Triethylamin (5 mmol) wurde bei RT zu einer Lösung von β -Alanin-t-butylesterhydrochlorid (5 mmol; SIGMA) in CH₂Cl₂ (20 ml) gegeben. Nach 15-minütigem Rühren der Lösung bei RT wurde der gebildete Niederschlag abfiltriert, und das CH₂Cl₂ wurde im Vakuum entfernt, wobei sich das freie Amin, β -Alanin-t-butylester, ergab.

4.b. Eine Lösung des N-substituierten Bromacetylprodukts aus Schritt C3 in NMP (2 ml) wurde bei 0°C tropfenweise zu dem β -Alanin-t-butylester (5 mmol) aus Schritt 4.a (5 mmol) in NMP (10 ml) gegeben. Nach mehr als 18-stündigem Rühren des Reaktionsgemisches bei 0°C wurde die Reaktion zwischen EtOAc (15 ml) und entionisiertem Wasser (10 ml) verteilt. Die organische Phase wurde mit gesätt., wässr. NaHCO₃ (2

× 10 ml) und gesätt., wässr. NaCl (10 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum konzentriert, wobei sich das sekundäre Amin als Produkt ergab.

I-1:

Ausbeute: 75%; 1H -NMR ($DMSO-d_6$, 300 MHz, ppm): 9,1 (d, 1H), 7,92-8,1 (m, 2H), 7,45-7,61 (m, 4H), 7,25 (m, 2H), 7,04 (t, 1H), 4,1-4,28 (bd, 2H), 3,5 (m, 2H), 2,74-2,91 (m, 3H), 2,44 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,55-2,1 (m, 3H), 1,5 (s, 9H), 0,99 (m, 6H); MS (FAS): 554.

I-2:

Ausbeute: 45%; 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm, Rotamere): 4,6 (d, 1H), 3,9-4,2 (m, 6H), 3,63-3,9 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,89-3,04 (m, 2H), 2,4-2,7 (m, 5H), 1,0-1,85 (bm, 28H); MS (FAB): 511,4.

I-3:

Ausbeute: 50%; 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm, Rotamere): 4,55 (d, 1H), 4,0-4,3 (m, 4H), 3,5-3,85 (m, 4H), 2,85-3,18 (m, 5H), 2,48-2,71 (m, 5H), 1,0-1,85 (bm, 28H); MS (FAB): 525,4.

I-4:

Ausbeute 60%; 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm, Rotamere): 3,75-4,62 (m, 8H), 3,25 (m, 1H), 2,9 (m, 2H), 2,49-2,75 (m, 5H), 1,0-1,85 (bm, 32H), 0,9 (m, 6H); MS (FAB): 581,5.

Verfahren D

1. Das aus Verfahren A erhaltene Amin E-1 (10 mmol) wurde bei RT unter Röhren zu einer Lösung von Boc-L-Prolin oder Boc-L-substituiertem Prolin (10 mmol) und EDC (11 mmol) in NMP (10 ml) gegeben. Nach mehr als 18-stündigem Röhren der Lösung wurde die Reaktion zwischen EtOAc (100 ml) und entionisiertem Wasser (60 ml) verteilt. Die organische Phase wurde mit 5%iger Citronensäure (2 × 60 ml), gesätt., wässr. $NaHCO_3$ und gesätt., wässr. NaCl (50 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum konzentriert, wobei sich das gekuppelte Produkt ergab.

Vorstufe zu J-1:

Ausbeute: 70%; 1H -NMR ($MeOH-d_4$, 300 MHz, ppm): 7,82 (d, 1H), 7,56-7,77 (m, 4H), 7,4 (m, 2H), 7,22 (t, 1H), 4,4-4,6 (m, 1H), 3,6-3,85 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,0-2,33 (m, 4H), 1,5-1,75 (bd, 9H); MS (FAB): 439,2.

2. Eine Lösung von 75% TFA in CH_2Cl_2 (25 ml) wurde langsam bei 0°C zu dem Produkt von Schritt D1 gegeben. Nach ungefähr 2-stündigem Röhren des Gemisches bei 0°C wurde die Reaktion im Vakuum konzentriert. Das Produkt wurde erneut in CH_2Cl_2 gelöst, noch zweimal konzentriert und unter Hochvakuum gesetzt, um letzte Spuren von TFA zu entfernen. Dann wurde der feste Rückstand mehr als 18 h in Ether verrieben, filtriert und an der Luft getrocknet (quantitative Ausbeute).

J-1:

Ausbeute: 80%; 1H -NMR ($MeOH-d_4$, 300 MHz, ppm): 7,82 (d, 1H), 7,6-7,8 (m, 4H), 7,82-7,93 (q, 2H), 7,74 (t, 1H), 4,58 (m, 1H), ~3,6 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,32 (m, 3H); MS (FAB): 339,5.

J-2:

Ausbeute: 75%; 1H -NMR ($MeOH-d_4$, 300 MHz, ppm): 7,82 (d, 1H), 7,6-7,8 (m, 4H), 7,82-7,93 (q, 2H), 7,74 (t, 1H), 4,58-4,76 (m, 3H), 3,75 (m, 2H), 2,5 (s, 3H); MS (FAB): 358,4 (Na^+ -Addukt).

BEISPIEL 1

AY50

A. Dem in Verfahren C beschriebenen Verfahren wurde unter Verwendung der Amine E-1 (die unter Verwendung von o-Toluidin in Verfahren A erhalten wurden) in Schritt C1 und von Isoamylamin in Schritt C2 gefolgt, wobei das Aminprodukt (I-1) in Schritt C4 erhalten wurde.

B. Eine Lösung des in Beispiel 1A hergestellten Amins (0,9102 mmol, 0,504 g) wurde unter Röhren bei 0°C (unter einer Stickstoffatmosphäre) zuerst mit DIEA (0,9102 mmol, 158,6:1) in 20 ml NMP behandelt, und anschließend wurde Benzoylchlorid (0,9102 mmol, 105,7 μ l) tropfenweise zugegeben. Nach 4-stündigem Röhren der Lösung wurde die Reaktion zwischen EtOAc (50 ml) und entionisiertem Wasser (40 ml) verteilt. Die organische Phase wurde mit 5%iger Citronensäure (2 × 25 ml), gesätt., wässr. $NaHCO_3$ (2 × 25 ml) und gesätt., wässr. NaCl (25 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum konzentriert, wobei sich die gewünschte Verbindung (350 mg, 59%) als ein Schaum ergab:

1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 6,72-7,55 (br m, 12H), 6,3-6,7 (br d, 1H), 3,8-4,2 (m, 4H), 3,55-3,7 (m, 2H), 3,1-3,5 (br m, 2H), 2,45 (t, 1H), 2,1 (m, 3H), 0,6-1,6 (br m, 19H); MS (FAB): 658,5.

C. Eine Lösung von 25% TFA in CH_2Cl_2 (5 ml) wurde bei 0°C langsam zu dem Produkt aus Beispiel 1B (350 mg, 0,5315 mmol) gegeben. Nach 1-stündigem Röhren bei 0°C wurde die Reaktion im Vakuum konzentriert. Das Produkt wurde erneut in CH_2Cl_2 gelöst, noch zweimal konzentriert und unter Hochvakuum gesetzt, um letzte Spuren von TFA zu entfernen. Das Produkt wurde durch HPLC gereinigt, wobei sich AY50 (260 mg, 91%) als ein lyophilisiertes Pulver ergab:

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz, ppm): 9,7-10,32 (m, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,35-7,77 (m, 7H), 7,25 (q, 2H), 7,05 (t, 1H), 4,0-4,55 (br m, 4H), 3,68 (q, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 1,3-1,75 (br m, 4H), 0,77-1,22 (br m, 6H); MS (FAB): 602,5; HPLC (Gr A): 8,72 min.

BEISPIEL 2

AY49

A. Das Verfahren, wie in Beispiel 1B beschrieben, wurde unter Verwendung des Amins (I-1, 0,9102 mmol, 0,504 g), das durch das in Beispiel 1A beschriebene Verfahren hergestellt wurde, von DIEA (0,9102 mmol, 158,5:1) und m-Anisoylchlorid (0,9102 mmol, 127,9:1) durchgeführt, wobei sich das gewünschte Produkt (380 mg, Ausbeute 61%) als ein Schaum ergab:

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz, ppm): 9,1 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,3-7,65 (m, 5H), 7,23 (m, 2H), 6,83-7,15 (br m, 4H), 4,0-4,5 (br m, 4H), 3,8-3,91 (m, 3H), 3,15-3,22 (m, 4H), 2,5-2,8 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,35-1,8 (m, 12H), 0,77-1,22 (br m, 6H); MS (FAB): 710,2 (Na⁺-Addukt).

B. Das Verfahren, wie in Beispiel 1C beschrieben, wurde unter Verwendung der Verbindung aus Schritt B (380 mg, 0,5523 mmol) und von 25% TFA in CH₂Cl₂ (10 ml) durchgeführt, wobei sich AY49 (315,0 mg, 91%) als ein lyophilisiertes Pulver ergab:

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz, ppm): 9,1 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,3-7,65 (m, 5H), 7,23 (m, 2H), 6,83-7,15 (br m, 3H), 4,0-4,5 (br m, 4H), 3,8-3,91 (m, 3H), 3,15-3,22 (m, 4H), 2,5-2,8 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,35-1,8 (m, 3H), 0,77-1,22 (br m, 6H); MS (FAB): 632,3, 654,2 (Na⁺-Addukt); HPLC (Gr A): 9,05 min.

BEISPIEL 3

AY62

A. Oxalylchlorid (10,9781 mmol, 957,702:1) wurde bei RT tropfenweise zu einer Lösung von 2,3-Dimethoxybenzoësäure (10,9781 mmol, 2,0 g) in CH₂Cl₂ (20 ml) mit einem Tropfen DMF gegeben. Nach 2 h wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum konzentriert, wobei sich 2,3-Dimethoxybenzoylchlorid (1,9 g, 90%) ergab:

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, ppm): 7,52 (m, 1H), 7,12 (d, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

B. Das Verfahren, wie in Beispiel 1B beschrieben, wurde unter Verwendung des Amins (I-1, 2,0031 mmol, 1,073 g), das durch das in Beispiel 1A beschriebene Verfahren hergestellt wurde, von DIEA (2,2034 mmol, 383,81 :1) und 2,3-Dimethoxybenzoylchlorid (2,2034 mmol, 440,677 mg), das in Beispiel 3A hergestellt wurde, durchgeführt, wobei sich das gewünschte Produkt (856,0 mg, Ausbeute 51%) als ein Schaum ergab:

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz, ppm): partielle NMR der Verbindung: 9,1 (s, 1H), 7,9-8,1 (m, 2H), 7,4-7,65 (m, 3H), 6,95-7,3 (br m, 4H), 6,6-6,9 (br m, 1H), 3,7-4,7 (br m, 10H), 2,38 (s, 3H), 1,2-1,8 (br m, 12H), 0,9-1,1 (m, 5H), 0,8 (d, 2H); MS (FAB): 740,4 (Na⁺-Addukt).

C. Das Verfahren, wie in Beispiel 1 C beschrieben, wurde unter Verwendung der Verbindung aus Schritt B (856,0 mg, 1,1922 mmol) und von 25% TFA in CH₂Cl₂ durchgeführt, wobei sich AY62 (786,0 mg, 98%) als ein lyophilisiertes Pulver ergab:

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz, ppm): partielle NMR der Verbindung: 9,1 (s, 1H), 7,9-8,1 (m, 2H), 7,4-7,65 (m, 3H), 6,95-7,3 (br m, 4H), 6,6-6,9 (br m, 1H), 3,7-4,7 (br m, 10H), 2,38 (s, 3H), 1,2-1,8 (br m, 1H), 1,18 (t, 3H), 0,89-1,1 (m, 4H), 0,8 (d, 2H); MS (FAB): 662,2, 684,2 (Na⁺-Addukt); HPLC (Gr A): 8,795 min.

BEISPIEL 4

CX13

A. Das Amin (G-1, 0,271 mmol, 100,0 mg), das aus Schritt C2 in Verfahren C unter Verwendung der Amine E-1 (die unter Verwendung von o-Toluidin in Verfahren A erhalten wurden) in Schritt C1 und von Isoamylamin in C2 erhalten wurde, wurde bei RT unter Röhren zu einer Lösung von Monomethyladipat (0,271 mmol, 40,15 µl) und EDC (0,271 mmol, 51,951 mg) in 4 ml NMP gegeben. Nach mehr als 18-stündigem Röhren des Reaktionsgemisches bei RT wurde die Reaktion zwischen EtOAc (15 ml) und entionisiertem Wasser (10 ml) verteilt. Die organische Phase wurde mit 5%iger Citronensäure (2 × 10 ml), gesätt., wässr. NaHCO₃ (2 × 10 ml) und gesätt., wässr. NaCl (10 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum konzentriert, wobei sich die gewünschte Verbindung (103 mg, 75%) als ein Schaum ergab:

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, ppm, Rotamere): 8,88 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 6,6-7,4 (br m, 7H), 4,0 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,43 (m, 1H), 1,9-2,4 (br m, 7H), 1,29-1,8 (br m, 8H), 0,9 (d, 6H); MS (FAB): 511,3.

B. Eine Lösung der Verbindung aus Schritt A (103 mg, 0,2034 mmol) in Methanol (2 ml) wurde unter Röhren

bei RT 3 h mit wässr. LiOH (1,0 M, 1,0 ml, 1,0 mmol) behandelt. Die Reaktion wurde mit 1 N HCl angesäuert und im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch HPLC gereinigt, wobei sich CX13 (66,0 mg, 65%) als ein lyophilisiertes Pulver ergab:

¹H-NMR DMSO-d₆, 300 MHz, ppm): 9,9-10,1 (br d, 1H), 9,05 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,55 (m, 4H), 7,25 (q, 2H), 7,05 (t, 1H), 4,1-4,25 (brd, 1H), 3,5 (m, 1H), 2,21-2,52 (m, 7H), 1,38-1,71 (m, 7H), 1,2 (t, 1H), 0,95 (m, 6H); MS (FAB): 497,2; HPLC (Gr A): 8,24 min.

BEISPIEL 5

P1

A. Dem in Verfahren C beschriebenen Verfahren wurde unter Verwendung der Amine E-1 (die unter Verwendung von 4,4'-Dipiperidindihydrochlorid in Verfahren B erhalten wurden) in Schritt C1 und von Ammoniak in Schritt C2 gefolgt, wobei sich das Aminprodukt (I-2) in Schritt C4 ergab.

B. Das Amin (I-2, 0,1351 mmol, 69,0 mg), das durch das in Beispiel 5A beschriebene Verfahren hergestellt wurde, wurde unter Röhren zu einer Lösung von Benzoesäure (0,1351 mmol, 16,5 mg) und EDC (0,1351 mmol, 25,902 mg) in 3 ml NMP gegeben. Nach mehr als 18-stündigem Röhren der Lösung wurde die Reaktion zwischen EtOAc (10 ml) und entionisiertem Wasser (5 ml) verteilt. Die organische Phase wurde mit 5%iger Citronensäure (2 × 5 ml), gesätt., wässr. NaHCO₃ (2 × 5 ml) und gesätt., wässr. NaCl (5 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum konzentriert, wobei sich das gewünschte Produkt (35,0 mg, 51%) als ein Schaum ergab.

C. Das Verfahren, wie in Beispiel 1C beschrieben, wurde unter Verwendung der Verbindung aus Schritt B (35,0 mg, 0,068 mmol) und von 25% TFA in CH₂Cl₂ durchgeführt, wobei P1 (17,0 mg, 55%) als ein lyophilisiertes Pulver erhalten wurde:

¹H-NMR DMSO-d₆, 300 MHz, ppm): partielles NMR der Verbindung: 8,4 (m, 1H), 7,9-8,25 (m, 2H), 7,4 (d, 3H), 4,4 (d, 1H), 3,7-4,2 (m, 5H), 2,18-3,12 (m, 4H), 1,6-1,85 (d, 4H), 0,85-1,41 (m, 6H); MS (FAB): 458,8; HPLC (Gr A): 4,1 min.

BEISPIEL 6

P2

A. Dem in Verfahren C beschriebenen Verfahren wurde unter Verwendung der Amine E-1 (die unter Verwendung von 4,4'-Dipiperidindihydrochlorid in Verfahren B erhalten wurden) in Schritt C1 und von Methylamin in Schritt C2 gefolgt, wobei das Aminprodukt (I-3) in Schritt C4 erhalten wurde.

B. Das Verfahren, wie in Beispiel 5B beschrieben, wurde unter Verwendung des Amins (I-3, 0,2835 mmol, 148,8 mg), das durch das in Beispiel 6A beschriebene Verfahren hergestellt wurde, von Benzoesäure (0,2836 mmol, 34,63 mg) und EDC (0,2836 mmol, 54,37 mg) durchgeführt, wobei sich das gewünschte Produkt (84,0 mg, Ausbeute 56%) als ein Schaum ergab.

C. Das Verfahren, wie in Beispiel 1C beschrieben, wurde unter Verwendung der Verbindung aus Schritt B (84,0 mg, 0,158 mmol) und von 25% TFA in CH₂Cl₂ durchgeführt, wobei P2 (49,0 mg, 66%) als ein lyophilisiertes Pulver erhalten wurde:

¹H-NMR DMSO-d₆, 300 MHz, ppm): partielles NMR der Verbindung: 8,5 (m, 1H), 8,2 (m, 1H), 7,35-7,6 (m, 4H), 4,1-4,6 (m, 6H), 3,8-4,1 (m, 3H), 2,77-3,2 (m, 7H), 1,7-2,0 (m, 4H), 1,0-1,6 (m, 6H); MS (FAB): 473,2; HPLC (Gr A): 4,403 min.

BEISPIEL 7

P3

A. Dem in Verfahren C beschriebenen Verfahren wurde unter Verwendung der Amine E-1 (die unter Verwendung von 4,4'-Dipiperidindihydrochlorid in Verfahren B erhalten wurden) in Schritt C1 und von Isoamylamin in Schritt C2 gefolgt, wobei sich das Aminprodukt (I-4) in Schritt C4 ergab.

B. Das Verfahren, wie in Beispiel 5B beschrieben, wurde unter Verwendung des Amins (I-4, 0,05131 mmol, 29,8 mg), das durch das in Beispiel 7A beschriebene Verfahren hergestellt wurde, von Benzoesäure (0,05131 mmol, 6,2657 mg) und EDC (0,05131 mmol, 9,836 mg) durchgeführt, wobei sich das gewünschte Produkt (15,0 mg, Ausbeute 51%) als ein Schaum ergab.

C. Das Verfahren, wie in Beispiel 1C beschrieben, wurde unter Verwendung der Verbindung aus Schritt B (15,0 mg, 0,0256 mmol) und von 25% TFA in CH₂Cl₂ durchgeführt, wobei P3 (9,0 mg, 67%) als ein lyophilisiertes Pulver erhalten wurde:

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz, ppm): partielle NMR der Verbindung: 8,5 (m, 1H), 8,2 (m, 1H), 7,33-7,6 (m, 4H), 3,85-4,6 (br m, 6H), 2,8-3,2 (m, 4H), 0,78-2,0 (br m, 19H); MS (FAB): 529,4, 551,3 (Na⁺-Addukt); HPLC (Gr A): 6,27 min.

BEISPIEL 8

CY14

A. Das Produkt aus dem freien Amin (J-1, 0,2955 mmol, 100,0 mg), das aus Verfahren D unter Verwendung von Boc-L-Prolin erhalten wurde, wurde bei RT unter Röhren zu einer Lösung von Monomethyladipat (0,2955 mmol, 43,78 µl) und EDC (0,2955 mmol, 56,65 mg) in 4 ml NMP gegeben. Nach mehr als 18-stündigem Röhren der Lösung wurde die Reaktion zwischen EtOAc (15 ml) und entionisiertem Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit 5%iger Citronensäure (2 × 10 ml), gesätt., wässr. NaHCO₃ (2 × 10 ml) und gesätt., wässr. NaCl (10 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum konzentriert, wobei sich das gewünschte Produkt (88,2 mg, 62%) als ein Schaum ergab:

¹H-NMR CDCl₃, 300 MHz, ppm): 7,1-7,52 (br m, 8H), 6,1-6,42 (s, 1H), 4,75 (d, 1H), 3,42-3,68 (m, 5H), 1,94-2,42 (br m, 10H), 1,6-1,8 (m, 4H); MS (FAB): 481,4, 503,3 (Na⁺-Addukt).

B. Dasselbe Verfahren, wie in Beispiel 4B beschrieben, wurde unter Verwendung der Verbindung aus Schritt A (88,2 mg, 0,1832 mmol) und von wässr. LiOH (1,0 M, 1,0 ml, 1,0 mmol) in MeOH (2 ml) durchgeführt, wobei CY14 (50,8 mg, 60%) als ein lyophilisiertes Pulver erhalten wurde:

¹H-NMR DMSO-d₆, 300 MHz, ppm): 9,9-10,12 (brd, 1H), 9,05 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,45-7,61 (m, 4H), 7,24 (q, 2H), 7,05 (t, 1H), 4,45-4,61 (m, 1H), 3,52-3,74 (m, 2H), 1,88-2,44 (br m, 11H), 1,6 (m, 4H); MS (FAB): 467,2, 489,2 (Na⁺-Addukt); HPLC (Gr A): 6,66 min.

BEISPIEL 9

CY17

A. n-Butyllithium (3,0 mmol, 1,875 ml) wurde unter Röhren bei -75°C (Trockeneis/Aceton) unter einer Stickstoffatmosphäre während einer Dauer von 5 min tropfenweise zu einer Lösung von tert-Butyldiethylphosphonoacetat (3,0 mmol, 756,75 mg) in 25 ml wasserfreiem THF gegeben. Nach 1-stündigem Röhren der Lösung bei 0°C wurde Ethyllävulinat (2,7 mmol, 425,7 :1) unter N₂ bei 0°C zugegeben. Die Reaktion wurde allmählich auf RT erwärmt und 3,5 h gerührt. Nach 3,5 h wurde das Reaktionsgemisch mit gesätt., wässr. NH₄Cl (3 × 100 ml) gewaschen und im Vakuum konzentriert. Anschließend wurden 100 ml Ether zu dem Rückstand gegeben, und die Etherschicht wurde mit entionisiertem Wasser (60 ml) und gesätt., wässr. NaCl (2 × 60 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum konzentriert, wobei sich das Rohprodukt ergab. Das Rohprodukt wurde durch eine Flashchromatographie unter Verwendung von Hexan:EtOAc, 20:1, gereinigt, wobei sich das orthogonal geschützte t-Butyl-6-carboethoxy-3-methyl-3-pentenoat (404,0 mg, 54%) als eine viskose Flüssigkeit ergab:

¹H-NMR CDCl₃, 300 MHz, ppm, Isomere): 5,6 (s, 1H), 4,12, (q, 2H), 2,84 (t, 1H), 2,4-2,53 (m, 4H), 2,1 (s, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,23 (t, 3H); MS (FAB): 264,6 (Na⁺-Addukt); HPLC (Gr A): 12,24 min und 12,48 min.

B. Das Produkt aus Beispiel 9A (0,8277 mmol, 200,3 mg) in 10 ml EtOAc wurde unter Verwendung von 5 Mol-% 10% Pd/C (0,04139 mmol, 43,63 mg) in einem Druckhydrierungsbehälter reduziert. Nach 1 h wurde das Reaktionsgemisch 30 min zentrifugiert. Die Zentrifugation mit EtOAc (2 × 30 ml) wurde weitere 30 min wiederholt. Alle organischen Schichten wurden vereinigt und im Vakuum konzentriert, wobei sich t-Butyl-6-carboethoxy-3-methyl-3-pentanoat (150,0 mg, 75%) ergab:

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, ppm): 4,1 (q, 2H), 2,18-2,4 (m, 3H), 1,88-2,1 (m, 2H), 1,45-1,75 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,23 (t, 3H), 0,92 (d, 3H); MS (FAB): 266,6 (Na⁺-Addukt).

C. Dasselbe Verfahren, wie in Beispiel 4B beschrieben, wurde unter Verwendung von t-Butyl-6-carboethoxy-3-methyl-3-pentanoat (150,0 mg, 0,6147 mmol) und wässr. LiOH (1,0 M, 1,0 ml, 1,0 mmol) in MeOH (2 ml) durchgeführt, wobei das Monosäureprodukt (100 mg, 75%) als ein Feststoff erhalten wurde:

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, ppm): 2,18-2,4 (m, 3H), 1,88-2,1 (m, 2H), 1,45-1,75 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 0,92 (d, 3H); MS (FAB): 239,1 (Na⁺-Addukt).

D. Das Verfahren, wie in Beispiel 8A beschrieben, wurde unter Verwendung des Säureprodukts aus Beispiel 9C (0,0925 mmol, 20,0 mg), des Amins (J-1, 0,0925 mmol, 31,30 mg), das unter Verwendung von Boc-L-Prolin in Verfahren D erhalten wurde, und von EDC (0,0925 mmol, 17,73 mg) in NMP (3 ml) durchgeführt, wobei sich die gewünschte Verbindung (39,3 mg, 73%) ergab:

¹H-NMR CDCl₃, 300 MHz, ppm): partielle NMR der Verbindung: 7,1-7,8 (br m, 8H), 4,75 (m, 1H), 3,43-3,62 (m, 2H), 1,9-2,6 (br m, 12H), 0,8-1,0 (m, 3H); MS (FAB): 559,3.

E. Das Verfahren, wie in Beispiel 1 C beschrieben, wurde unter Verwendung der Verbindung aus Schritt D

(39,3 mg, 0,0703 mmol) und von 25% TFA in CH_2Cl_2 durchgeführt, wobei CY17 (20,2 mg, 60%) als ein lyophilisiertes Pulver erhalten wurde:

$^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d_4 , 300 MHz, ppm): 7,81 (d, 1H), 7,52-7,71 (m, 4H), 7,38 (q, 2H), 7,23 (t, 1H), 4,64-4,8 (m, 1H), 3,7-4,0 (m, 2H), 2,05-2,74 (br m, 12H), 1,68-2,0 (m, 2H), 1,05-1,23 (m, 3H); MS (FAB): 481,3, 503,4 (Na^+ -Addukt); HPLC (Gr A): 8,1 min.

BEISPIEL 10

CX12

A. Das Verfahren, wie in Beispiel 8A beschrieben, wurde unter Verwendung des Amins (J-2, 0,2974 mmol, 100,0 mg), das unter Verwendung von Boc-L-Thioprolin in Verfahren D erhalten wurde, von Adipinsäure (0,2974 mmol, 43,46 mg) und EDC (0,3569 mmol, 68,414 mg) in NMP (3 ml) durchgeführt, wobei sich das rohe Säureprodukt ergab. Das Rohprodukt wurde durch HPLC gereinigt, wobei sich CX12 (30,0 mg, 30%) als ein lyophilisiertes Pulver ergab:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz, ppm): 9,99 (s, 1H), 9,1 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,48-7,62 (m, 4H), 7,25 (q, 2H), 7,05 (t, 1H), 4,55-5,05 (m, 4H), 3,22 (m, 1H), 2,41 (m, 6H), 1,6 (m, 4H); MS (FAB) 485,5; HPLC (Gr A): 7,935 min.

BEISPIEL 11

AX41

A. Dem in Verfahren C beschriebenen Verfahren wurde unter Verwendung des Amins E-1 (das unter Verwendung von o-Tolidin in Verfahren A erhalten wurde) in Schritt C1 und von Isoamylamin in Schritt C2 gefolgt, wobei das Amin (I-1) in Schritt C4 erhalten wurde.

B. Essigsäureanhydrid (0,0792 mmol, 7,5:1) wurde bei 0°C unter Rühren zu einer Lösung des in Beispiel 11A hergestellten Amins (0,072 mmol, 39,8 mg) und von DIEA (0,0864 mmol, 15,1:1) in NMP (4 ml) gegeben. Nach 4-stündigem Rühren der Lösung bei 0°C wurde die Reaktion zwischen EtOAc (10 ml) und entionisiertem Wasser (5 ml) verteilt. Die organische Phase wurde mit 5%iger Citronensäure (2 × 5 ml), gesätt., wässr. NaHCO_3 (2 × 5 ml) und gesätt., wässr. NaCl (5 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum konzentriert, wobei sich die gewünschte Verbindung (20 mg, 50%) als ein Schaum ergab.

C. Das in Beispiel 1C beschriebene Verfahren wurde unter Verwendung der Verbindung aus Schritt B (20,0 mg, 0,034 mmol) und von 25% TFA in CH_2Cl_2 durchgeführt, wobei sich AX41 (9,0 mg, 50%) als ein lyophilisiertes Pulver ergab:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz, ppm): partielle NMR der Verbindung: 9,76-10,22 (br m, 1H), 9,05 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,45-7,65 (m, 4H), 7,24 (q, 2H), 7,03 (t, 1H), 4,1-4,54 (br m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,18 (s, 1H), 1,98 (d, 2H), 1,3-1,8 (br m, 3H), 0,98 (m, 6H); MS (FAB): 540,3; HPLC (Gr A): 7,047 min.

BEISPIEL 12

AY48

A. Dem in Verfahren C beschriebenen Verfahren wurde unter Verwendung des Amins E-1 (das unter Verwendung von o-Tolidin in Verfahren A erhalten wurde) in Schritt C1 und von Isoamylamin in Schritt C2 gefolgt, wobei das Amin (I-1) in Schritt C4 erhalten wurde.

B. Das Verfahren, wie in Beispiel 5B beschrieben, wurde unter Verwendung des Amins aus Beispiel 12A (0,0905 mmol, 50,0 mg), von Monomethylsuccinat (0,0905 mmol, 11,96 mg) und EDC (0,09955 mmol, 19,084 mg) durchgeführt, wobei sich die gewünschte Verbindung (30 mg, 50%) als ein Schaum ergab.

C. Das Verfahren, wie in Beispiel 1C beschrieben, wurde unter Verwendung der Verbindung aus Schritt B (30 mg, 0,045 mmol) und von 25% TFA in CH_2Cl_2 durchgeführt, wobei AY48 (15 mg, 46%) als ein lyophilisiertes Pulver erhalten wurde:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz, ppm): partielle NMR der Verbindung: 9,76-10,22 (br m, 1H), 9,05 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,45-7,65 (m, 4H), 7,24 (q, 2H), 7,03 (t, 1H), 4,1-4,54 (br m, 4H), 3,18 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,3-1,8 (br m, 3H), 0,98 (m, 6H); MS (FAB): 612,4; HPLC (Gr A): 7,998 min.

BEISPIEL 13

AY44

A. Dem in Verfahren C beschriebenen Verfahren wurde unter Verwendung des Amins E-1 (das unter Verwendung von o-Tolidin in Verfahren A erhalten wurde) in Schritt C1 und von Isoamylamin in Schritt C2 gefolgt, wobei das Amin (I-1) in Schritt C4 erhalten wurde.

B. Das Verfahren, wie in Beispiel 5B beschrieben, wurde unter Verwendung des Amins aus Beispiel 12A (0,0398 mmol, 22,0 mg), von 3-Methoxypropionsäure (0,0398 mmol, 3,7 μ l) und EDC (0,04378 mmol, 8,393 mg) durchgeführt, wobei sich die gewünschte Verbindung (15 mg, 59%) als ein Schaum ergab.

C. Das Verfahren, wie in Beispiel 1C beschrieben, wurde unter Verwendung der Verbindung aus Schritt B (15 mg, 0,0234 mmol) und von 25% TFA in CH_2Cl_2 durchgeführt, wobei AY44 (10 mg, 74%) als ein lyophilisiertes Pulver erhalten wurde:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz, ppm): partielle NMR der Verbindung: 9,05 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,45-7,65 (m, 4H), 7,24 (q, 2H), 7,03 (t, 1H), 4,1-4,54 (br m, 4H), 3,29 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,3-1,8 (br m, 3H), 0,98 (m, 6H); MS (FAB): 584,3, 607,4 (Na^+ -Addukt); HPLC (Gr A): 6,17 min.

Synthese von SX44

A. o-Tolylisocyanat (10,5 ml, 86 mmol) wurde zu einer Suspension von 1,4-Phenyldiamin (9,15 g, 86 mmol) in Dichlormethan (30 ml) gegeben. Nach 30-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Suspension filtriert und mit Dichlormethan (200 ml) gewaschen. Das Trocknen unter Vakuum ergab das gewünschte Produkt als einen grauen Feststoff (15,8 g, 65,6 mmol, 76%), Reinheit > 99%, basierend auf HPLC.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 8,61 (1H, s), 7,95 (1H, d), 7,81 (1H, s), 7,30 (2H, m), 7,15 (2H, d), 7,0 (1H, t), 6,61 (2H, d), 4,88 (2H, bs), 2,32 (3H, s).

B. HOBT (2,1 g, 15,5 mmol), gefolgt von EDC (2,4 g, 13,0 mmol) und Hünig-Base (5,4 ml, 31,1 mmol) wurden zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von (2R)-[(t-Butyloxycarbonyl)methyl]-4-methylvaleriansäure (Oxford Asymmetry) (2,4 g, 10,4 mmol) in DMF (20 ml) gegeben. Nach 15-minütigem Rühren wurde 2,3-Dimethoxy- β -phenylalaninmethylesterhydrochlorid (2,9 g, 10,4 mmol) zugegeben. Nach dem Rühren über Nacht unter Erwärmen auf Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Fällung des Produkts mit 60%igem, wässrigem Hydrogencarbonat aufgearbeitet. Das Produkt wurde abfiltriert und mit Wasser, 5%iger Citronensäure und Salzlösung gewaschen. Das Produkt wurde unter Vakuum getrocknet, wobei sich das gewünschte Produkt (4,5 g, 9,9 mmol, 99%), Reinheit > 88%, basierend auf HPLC, als ein weißes Pulver ergab.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,81 (3H, m), 6,60 (1H, bd), 5,35 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,75 (3H, s), 3,63 (3H, s), 2,90-2,50 (4H, m), 2,30 (1H, -), 1,45 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,15 (1H, m), 0,88 (3H, d), 0,82 (3H, s).

C. Trifluoressigsäure (5 ml) wurde zu einer Lösung der Verbindung aus Schritt B (4,5 g, 9,9 mmol) in Dichlormethan (15 ml) gegeben, und die Reaktion wurde bei Raumtemperatur 3 h gerührt. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt, und das Produkt wurde durch die Zugabe von Ether gefällt. Das Abfiltrieren des Feststoffes und das Trocknen unter Vakuum ergaben die gewünschte Verbindung (2,9 g, 7,3 mmol, 74%) als ein weißes Pulver, > 96% rein, basierend auf HPLC.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,92 (1H, bd), 6,70 (3H, m), 5,35 (1H, m), 3,85 (6H, s), 3,65 (3H, s), 2,95-2,40 (5H, m), 1,55 (2H, m), 1,35 (1H, m), 0,90 (3H, d), 0,87 (3H, d).

D. HBTU (2,1 g, 5,5 mmol), gefolgt von Hünig-Base (2,1 ml, 12,1 mmol) und der Verbindung aus Schritt A (1,15 g, 4,8 mmol) wurden zu einer Lösung der Verbindung aus Schritt C (1,9 g, 4,8 mmol) in DMF (15 ml) gegeben. Nach dem Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Fällung aus 60%igem, wässrigem Hydrogencarbonat aufgearbeitet und mit Wasser, 5%iger Citronensäure und Salzlösung gewaschen. Das Trocknen unter Vakuum ergab das gewünschte Produkt (2,9 g, 4,7 mmol, 98%) als einen gelbbraunen Feststoff, > 87% rein, basierend auf HPLC.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9,01-6,81 (15H, m), 5,35 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,65 (3H, s), 2,90-2,35 (5H, m), 2,33 (3H, s), 1,65-0,90 (3H, m), 0,90 (3H, d), 0,86 (3H, d).

E. 2 M LiOH (7 ml, 13,8 mmol) wurde zu einer Lösung der Verbindung aus Schritt D (2,9 g, 4,6 mmol) in Methanol (30 ml), das DMF (15 ml) enthielt, gegeben, und die Reaktion wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Methanol wurde im Vakuum entfernt, und das rohe Gemisch wurde bei 0°C tropfenweise zu einer Lösung von 1 M HCl gegeben. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser, Methanol/Ether (1:9) und Ether gewaschen. Das Produkt wurde unter Vakuum getrocknet, wobei sich rohes SX44, > 91% rein, basierend auf HPLC, ergab. Die Umkristallisation aus Isopropanol ergibt reines SX44 als einen weißen Feststoff (1,25 g, 2,1 mmol, 46%), > 98% rein, basierend auf HPLC.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 9,95 (1H, s), 9,11 (1H, s), 8,61 (1H, d), 8,01 (1H, s), 7,95 (1H, d), 7,60 (2H, d), 7,47 (2H, d), 7,24 (2H, m), 7,02 (2H, m), 6,90 (2H, m), 5,25 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,81 (3H, s), 2,98-2,60 (3H,

m), 2,46 (2H, m), 2,33 (3H, s), 1,65-1,10 (3H, m), 0,93 (3H, d), 0,84 (3H, s). ESMS(+): m/z = 605

Synthese von SY62

A. Lithiumdiisopropylamid (2,4 ml, 4,5 mmol, Aldrich 2,0 M) wurde tropfenweise zu einer Lösung von (S)-3-(1-Oxopropyl)-4-(phenylmethyl)-2-oxazolidinon (922 mg, 3,95 mmol) in trockenem, auf -78°C gekühltem THF (40 ml) gegeben. Die Reaktion wurde bei -78°C 1 h gelassen, was zu einer blassgelben Lösung führte. t-Butylbromacetat (1,74 ml, 11,8 mmol) wurde dann sofort zugegeben, und die Reaktion wurde zusätzliche 15 min bei -78°C gerührt und anschließend auf 0°C erwärmt, und man ließ die Reaktion zusätzliche 45 min ablaufen. Die Reaktion wurde mit gesätt., wässrigem Aminoniumchlorid gestoppt, und das THF wurde entfernt. Die wässrige Schicht wurde mit Dichlormethan (3 × 50 ml) extrahiert, und die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und konzentriert, wobei sich ein dicker Sirup ergab, der sich, sobald er in den Tiefkühlschrank gestellt wurde, zu einem wachsartigen Feststoff verfestigte. Das Verreiben mit kaltem Hexan ergibt das gewünschte Produkt (735 mg, 2,11 mmol, 54%) als einen weißen Feststoff in einer Reinheit > 90% gemäß HPLC.

¹H-NMR CDCl₃): δ 7,40-7,15 (5H, m), 4,65 (1H, m), 4,25-4,0 (3H, m), 3,32 (1H, dd), 2,83 (1H, dd), 2,76 (1H, dd), 2,37 (1H, dd), 1,41 (9H, s), 1,19 (3H, d).

B. 30%iges Wasserstoffperoxid (1,10 ml, 10,1 mmol), gefolgt von 2,0 M Lithiumhydroxid (1,0 ml, 2,0 mmol) wurden bei 0°C zu einer Lösung der Verbindung aus Schritt A (350 mg, 1,00 mmol) in THF (15 ml) und Wasser (5 ml) gegeben, und man ließ die Lösung 2-3 h rühren, bis gemäß HPLC auf Vollständigkeit beurteilt wurde. Die Reaktion wurde mit überschüssigem Natriumsulfit gestoppt, und der pH-Wert wurde, falls notwendig, mit gesättigtem Natriumhydrogencarbonat auf ~10 eingestellt. Das THF wurde im Vakuum entfernt, und die wässrige Schicht wurde mit Wasser (30 ml) verdünnt und zweimal mit Dichlormethan (30 ml) extrahiert. Die wässrige Schicht wurde dann mit 1 M HCl auf einen pH-Wert von ~2 angesäuert und mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung (30 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert, wobei sich das gewünschte Produkt (153 mg, 0,81 mmol, 81%), > 95% rein, basierend auf HPLC, als ein klarer Sirup ergab, der beim Stehen im Tiefkühlschrank zu einem wachsartigen Feststoff wurde.

¹H-NMR CDCl₃): δ 2,88 (1H, m), 2,61 (1H, dd), 2,35 (1H, dd), 1,42 (9H, s), 1,22 (3H; d).

C. Nach dem für die Synthese von SX44B verwendeten Verfahren wurde die Verbindung aus Schritt B (153 mg, 0,81 mmol) an 2,3-Dimethoxy-β-phenylalaninmethylesterhydrochlorid (253 mg, 0,85 mmol) gekuppelt, wobei sich die gewünschte Verbindung (268 mg, 0,6 mmol, 78%) in einer Reinheit > 85%, basierend auf HPLC, als ein weißer Schaum ergab.

¹H-NMR CDCl₃): δ 6,81 (3H, m), 6,72 (1H, bd), 5,40 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,41 (3H, s), 2,96-2,15 (5H, m), 1,41 (9H, s), 1,14 (3H, d).

D. Nach dem Verfahren für SX44C wurde von der Verbindung aus Schritt C (268 mg, 0,6 mmol) die Schutzgruppe abgespalten, wobei sich das gewünschte Produkt (210 mg, 0,59 mmol, 98%) als ein dicker, blassgelber Sirup ergab.

¹H-NMR CDCl₃): δ 6,97 (1H, bd), 5,33 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,64 (3H, s), 3,58 (3H, s), 2,95-2,40 (5H, m), 1,24 (3H, d).

E. Nach dem Verfahren für die Herstellung von SX44D wurde die Verbindung aus Schritt D (210 mg, 0,60 mmol) an SX44A (168 mg, 0,70 mmol) gekuppelt, wobei sich die gewünschte Verbindung (320 mg, 0,55 mmol, 92%), ~72% rein, basierend auf HPLC, als ein gelbbrauner Feststoff ergab.

¹H-NMR d₆-DMSO): δ 9,92 (1H, s), 9,42 (1H, br), 8,52 (1H, d), 8,15 (1H, br), 7,92 (1H, d), 7,61 (2H, d), 7,47 (2H, d), 7,25 (2H, m), 7,10-6,85 (4H, m), 5,35 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,63 (3H, s), 3,15-2,40 (5H, m), 2,35 (3H, s), 1,12 (3H, d).

F. Nach dem Verfahren für die Hydrolyse von SX44D ergab die Verbindung aus Schritt E (300 mg, 0,52 mmol) rohes SY62 (108 mg), > 90% rein, basierend auf HPLC. Eine kleine Menge wurde durch HPLC gereinigt, wobei sich SY62 (8 mg), > 99% rein, als ein weißer Feststoff ergab.

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ 9,95 (1H, s), 9,04 (1H, s), 8,46 (1H, d), 7,93 (2H, bm), 7,59 (2H, d), 7,47 (2H, d), 7,24 (2H, m), 7,21-6,89 (4H, m), 5,22 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,8 (3H, s), 2,95-2,65 (5H, m), 2,34 (3H, s), 1,10 (3H, d).

ESMS(-): m/z-H = 561

Synthese von SY60

A. SX44A (482 mg, 2,0 mmol) wurde zu einer Lösung von Bernsteinsäureanhydrid (200 mg, 2,0 mmol) in Dichlormethan (5 ml) gegeben, und die Aufschämmung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen, wobei sich das gewünschte Produkt (630 mg, 1,8 mmol, 92%) als ein hellgrauer Feststoff ergab.

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ 12,25 (1H, br), 9,95 (1H, s), 9,05 (1H, s), 7,95 (2H, m), 7,60 (2H, d), 7,50 (2H, d), 7,25 (2H, m), 7,05 (1H, m), 2,33 (4H, m).

B. HBTU (265 mg, 0,70 mmol), gefolgt von Hünig-Base (0,25 ml) und 2,3-Dimethoxy-β-phenylalaninmethyl-ester (154 mg, 0,56 mmol) wurden zu einer Lösung der Verbindung aus Schritt A (192 mg, 0,56 mmol) in DMF (4 ml) gegeben. Nach dem Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wurde das Produkt mit 60%igem, wässrigem Hydrogencarbonat gefällt, mit Wasser, 5%iger Citronensäure und Salzlösung gewaschen und unter Vakuum getrocknet, wobei sich das gewünschte Produkt (100 mg, 0,18 mmol, 32%) als ein gelbbrauner Feststoff, > 85% rein, basierend auf HPLC, ergab.

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ 9,93 (1H, s), 9,10 (1H, s), 8,47 (1H, d), 8,0 (1H, s), 7,95 (1H, d), 7,60 (2H, d), 7,46 (2H, d), 7,25 (2H, m), 7,05 (1H, m), 6,92 (2H, m), 5,26 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,66 (3H, s), 2,85 (2H, m), 2,55 (2H, m), 2,36 (3H, s).

C. 2 M LiOH (0,3 ml) wurde zu einer Lösung der Verbindung aus Schritt B (100 mg, 0,18 mmol) in Methanol gegeben, und die Reaktion wurde bei Raumtemperatur 3 h gerührt. Das Methanol wurde entfernt, und das Produkt wurde aus 1 N HCl gefällt. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit Wasser, Ether/Methanol (9:1) und Ether gewaschen. Das Trocknen unter Vakuum ergibt SY60 (74 mg, 0,13 mmol, 72%) als einen hellgelbbraunen Feststoff, > 97% rein, basierend auf HPLC.

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ 9,88 (1H, s), 9,05 (1H, s), 8,41 (1H, d), 8,47 (1H, s), 7,90 (1H, d), 7,54 (2H, d), 7,43 (2H, d), 7,20 (2H, m), 6,96 (2H, bm), 6,90 (2H, bm), 5,21 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,80 (3H, s), 2,71 (2H, m), 2,50 (2H, m), 2,30 (3H, s).

ESMS(-): m/z-1 = 547

Synthese von RX19

A. Tyramin (1,37 g, 0,01 mmol) wurde bei Raumtemperatur unter Rühren während 30 Minuten portionsweise zu N-t-Boc-L-Leucin-N-hydroxysuccinimidester (3,28 g, 0,01 mmol) in DMF (20 ml) gegeben. Nach zweistündigem Rühren wurde das DMF unter reduziertem Druck abgepumpt, und der Rückstand wurde in 50 ml Methylenechlorid aufgenommen. Die organische Phase wurde mit 5%iger Citronensäure (2 × 15 ml), H₂O (15 ml) und Salzlösung (15 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert, wobei die gewünschte Verbindung (3,32 g, 95%) als ein weißer Schaum bereitgestellt wurde. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, ppm): 7,96 (d, 1H, 8 Hz), 6,93 (d, 2H, 8 Hz), 6,73 (d, 2H, 8 Hz), 6,53 (bs, 1H), 5,09 (d, 1H, 8 Hz), 4,02 (bs, 1H), 3,47-3,31 (bm, 2H), 2,64 (t, 2H, 7 Hz), 1,55 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 0,84 (d, 6H, 6 Hz), m/z 351.

B. Ein Gemisch aus der Verbindung aus Schritt A (1 g, 2,85 mmol) und Brommethylacetat (0,459, 2,85 mmol) in Aceton (15 ml) wurde mit festem K₂CO₃ 3,5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, filtriert und konzentriert, wobei sich das gewünschte Produkt (1,09 g, 91%) als ein bernsteinfarbener Gummi ergab. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, ppm): 7,08 (d, 2H, 8 Hz), 6,81 (d, 2H, 8 Hz), 6,14 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,78-3,40 (bm, 2H), 2,71 (t, 2H, 7 Hz), 1,60-1,39 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,87 (d, 6H, 6 Hz); m/z 423.

C. TFA (3 ml) wurde zu der Verbindung aus Schritt B (353 mg, 0,836 mmol) in 1 ml kaltem CH₂Cl₂ gegeben, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 3 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter reduziertem Druck konzentriert, wobei das gewünschte Produkt bereitgestellt wurde, das ohne Reinigung verwendet wurde. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, ppm): 7,59 (bs, 3H), 7,24 (m, 1H), 7,04 (d, 2H, 9 Hz), 6,77 (d, 2H, 9 Hz), 4,60 (s, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,52-3,43 (bm, 2H), 2,75-2,70 (t, 2H, 6 Hz), 1,56 (m, 2H), 1,46 (m, 1H), 0,84 (d, 6H, 6 Hz); m/z 323.

D. Ein Gemisch aus 2-MPUPA (225 mg, 0,79 mmol), HOBt (169 mg, 1,25 mmol) und EDC (192 mg, 1,00 mmol) wurde in DMF (5 ml) bei Raumtemperatur 1,5 Stunden gerührt. In einem separaten Fläschchen wurde die Verbindung aus Schritt C (0,836 mmol) in kaltem DMF (1 ml) unter Rühren tropfenweise mit TEA (mit Lackmus grün) neutralisiert. Die zwei Lösungen wurden vereinigt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, das Volumen wurde unter Vakuum um die Hälfte reduziert, und anschließend wurde es unter schnellem Rühren in 5%iges Natriumhydrogencarbonat (50 ml) getropft. Nach 1-stündigem Rühren wurden die Feststoffe durch Filtration aufgenommen, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet, wobei sich die gewünschte Verbindung (140 mg, 35%) als ein beiger Feststoff ergab. ¹H-NMR (DMSO, 300 MHz, ppm): 9,06 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, 8 Hz), 8,07 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, 8 Hz), 7,47 (d, 2H, 9 Hz), 7,27-7,19 (m, 6H), 7,03 (t, 1H, 7 Hz), 6,92 (d, 2H, 9 Hz), 4,84 (s, 2H), 4,34-4,31 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,48 (d, 1H, 6 Hz), 3,44 (s, 3H), 3,37-3,27 (m, 2H), 2,72 (t, 2H, 7 Hz), 2,33 (s, 3H), 1,58-1,46 (m, 3H), 0,91 (dd, 6H, 6 Hz, 13 Hz); m/z 589.

E. Eine Lösung der Verbindung aus Schritt D (24 mg, 0,041 mmol) und von 2 N LiOH (62 µl, 0,122 mmol) in DMF (1 ml) wurde bei Raumtemperatur 6 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit TFA angesäuert (mit Lackmus rot) und direkt durch präparative HPLC gereinigt, wobei RX19 (10 mg, 43%) als ein weißer Feststoff erhalten wurde. ¹H-NMR (DMSO, 300 MHz, ppm): 9,27 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,92 (d, 1H, 7 Hz), 7,46 (d, 2H, 8 Hz), 7,19-7,03 (m, 12H), 6,88 (d, 2H, 8 Hz), 4,63 (s, 2H), 4,33 (m, 1H),

2,69 (t, 8 Hz), 2,34 (s, 3H), 1,51-1,33 (m, 3H), 0,96-0,88 (dd, 6H, 6 Hz, 12 Hz), m/z 5,73.

Synthese von RX23

A. EDC (2,7 g, 0,014 mmol) wurde bei 0°C unter Rühren zu einer Lösung von m-Hydroxyanilin (1,09 g, 0,01 mmol) und HOBr (2,0 g, 0,015 mmol) in DMF (12 ml) gegeben. Man ließ das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmen und rührte 1 Stunde. Als nächstes wurde die Reaktion auf 0°C gekühlt, und 2-MPUPA (2,84 g, 0,01 mmol) wurde zugegeben. Triethylamin wurde tropfenweise zugegeben, bis das Gemisch basisch (mit Lackmus grün) war, und es wurde über Nacht bei Raumtemperatur weiter gerührt. Nach der Filtration wurde das Gemisch unter kräftigem Rühren in 500 ml 5%iges Natriumhydrogencarbonat getropft. Nach 2-stündigem Rühren wurden die Feststoffe durch Filtration durch einen groben Sinterglastrichter aufgenommen und ausgiebig mit H₂O gewaschen. Das Trocknen über Nacht unter Vakuum ergab das gewünschte Produkt (3,2 g, 85%) als einen grauweißen Feststoff. ¹H-NMR (DMSO, 300 MHz, ppm): 7,94 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, 8 Hz), 7,21 (d, 2H, 8 Hz), 7,20-6,90 (m, 7H), 6,42 (d, 1H, 7 Hz), 3,53 (s, 2H), 2,22 (s, 3H); m/z 376.

B. K₂CO₃ (120 mg, 1,45 mmol) wurde unter Rühren zu einer Lösung der Verbindung aus Schritt A (200 mg, 0,53 mmol) und von 4-Bromethylbutyrat (104 mg, 0,53 mmol) in DMF (1 ml) gegeben. Die Aufschlammung wurde bei 70-75°C 6 Stunden gerührt, durch einen Sinterglastrichter filtriert und unter kräftigem Rühren in 50 ml 5%ige HCl getropft. Die wässrige Aufschlammung wurde mit 3 × 50 ml EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und mit Salzlösung (25 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und konzentriert, wobei sich die gewünschte Verbindung (150 mg, 57%) als ein gelber Feststoff ergab. ¹H-NMR (DMSO, 300 MHz, ppm): 8,98 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, 8 Hz), 7,40 (d, 2H, 7 Hz), 7,3-7,1 (m, 6H), 6,95 (t, 1H, 6 Hz), 6,6 (d, 1H, 6 Hz), 4,45 (t, 1H, 6 Hz), 4,02 (q, 2H, 7 Hz), 3,91 (t, 2H, 7 Hz), 3,54 (s, 2H), 2,42 (t, 2H, 7 Hz), 2,25 (s, 3H), 1,94 (t, 2H, 7 Hz), 1,15 (t, 3H, 7 Hz); m/z 490.

C. 2 N LiOH (385 µl, 0,77 mmol) wurde unter Rühren zu einer Lösung der Verbindung aus Schritt B (150 mg, 0,31 mmol) in DMF (1 ml) bei Raumtemperatur gegeben. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt, und nach der Ansäuerung mit TFA (mit Lackmus rot) wurde ein aliquoter Teil durch präparative HPLC gereinigt, wobei sich RX23 ergab. ¹H-NMR (DMSO, 300 MHz, ppm): 9,01 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, 8 Hz), 7,39 (d, 1H, 8 Hz), 7,29 (s, 1H), 7,23-7,14 (m, 5H), 6,92 (t, 1H, 8 Hz), 6,6 (d, 1H, 8 Hz), 3,92 (t, 2H, 7 Hz), 3,54 (s, 2H), 2,35 (t, 2H, 7 Hz), 2,22 (s, 1H), 1,90 (m, 2H); m/z 460.

Synthese von RX19

A. Wie für die Synthese von RX23B beschrieben, wobei RX23A (119 mg, 0,317 mmol) und 3-Brompropionaldehyddimethylacetal (89 mg, 0,49 mmol) mit 250 mg K₂CO₃ verwendet wurden. Die Feststoffe wurden abfiltriert, und das DMF wurde unter Hochvakuum abgepumpt. Die Umkristallisation aus Methanol stellte das gewünschte Produkt (75 mg, 52%) als einen weißen Feststoff bereit. ¹H-NMR (DMSO, 300 MHz, ppm): 8,98 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, 8 Hz), 7,39 (d, 2H, 8 Hz), 7,32 (s, 1H), 7,32-7,12 (m, 6H), 6,93 (t, 1H, 6 Hz), 6,6 (m, 1H), 4,53 (t, 6H), 3,92 (t, 2H, 7 Hz), 3,54 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,95 (q, 2H, 6 Hz, 6 Hz), m/z (M+Na)⁺ 500.

B. Die Verbindung aus Schritt A (29 mg, 0,061 mmol) in 2 ml THF/H₂O, 50/50, wurde mit einer katalytischen Menge an p-Toluolsulfonsäure bei 40°C 4 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Vakuum reduziert und ohne Reinigung verwendet: m/z 454. Der rohe Rückstand wurde in 2 ml Aceton aufgenommen, in einem Eisbad auf 0/gekühlt, und 44 µl Jones-Reagens wurden zugegeben. Man ließ das Reaktionsgemisch unter Rühren über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Isopropanol (2 ml) wurde zugegeben, und das Gemisch wurde zusätzliche 30 Minuten gerührt, filtriert und unter Hochvakuum konzentriert. Eine präparative HPLC stellte RX19 (15,5 mg, 57%) als einen gelbbraunen Feststoff bereit. ¹H-NMR (DMSO, 300 MHz, ppm): 9,01 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, 8 Hz), 7,40 (d, 2H, 8 Hz), 7,31 (s, 1H), 7,24-7,09 (m, 6H), 6,93 (t, 1H, 7 Hz), 6,59 (d, 1H, 8 Hz), 4,09 (t, 2H, 6 Hz), 3,54 (s, 2H), 2,66 (t, 2H, 6 Hz), 2,22 (s, 3H); m/z 448.

Herstellung von BX41

A. 2-Amino-4-fluorbenzoësäure (1,94 g, 12,51 mmol) wurde portionsweise zu einer Lösung von Na₂CO₃ (1,33 g, 12,51 mmol) in H₂O (35 ml) gegeben. Das Gemisch wurde bei RT gerührt, bis es homogen war, und anschließend in einem Eisbad gekühlt. Phosgen (9,72 ml einer 1,93 M Lösung in Toluol, 18,76 mmol) wurde allmählich zu der kalten Lösung gegeben. Nach der Beendigung der Zugabe wurde die Reaktion bei RT 2 h kräftig gerührt. Die gefällten Feststoffe wurden durch Saugfiltration aufgenommen, mit H₂O (1 × 35 ml, 1 × 20 ml) gespült, mit n-Hexan gespült und auf dem Filter getrocknet. Dabei wurden 2,023 g (89%) des gewünschten Produkts als ein weißer Feststoff erhalten: Smp. = 228-229°C; DC (CH₂Cl₂/Et₂O, 1:1) R_f = 0,74; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, ppm): 7,97-7,93 (m, 1H), 6,84-6,79 (m, 2H).

B. NaH (0,459 g einer 60%igen Dispersion, 11,48 mmol) wurde unter einem Strom von trockenem N₂ mit n-Hexan (2 × 10 ml) gewaschen, in wasserfreiem DMF (55 ml) suspendiert und in einem Eisbad gekühlt. Eine Lösung des Produkts aus Teil A (1,98 g, 10,93 mmol) in wasserfreiem DMF (55 ml) wurde tropfenweise zu der kalten Suspension gegeben. Nach der Beendigung der Zugabe wurde das Gemisch bei 0°C 45 min gerührt. Mel (0,71 ml, 11,48 mmol) wurde zu der so erhaltenen fast farblosen Lösung gegeben. Die Reaktion wurde bei RT 2 h gerührt, bis durch DC-Analyse auf Vollständigkeit geurteilt wurde. Das DMF wurde durch Rotationsverdampfung unter Hochvakuum entfernt. Der sirupartige Rückstand wurde in EtOAc/H₂O gelöst, getrennt, und die organische Schicht wurde mit H₂O (1×) und Salzlösung (1×) gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Die Filtration und das Konzentrieren stellten 2,04 g (96%) des gewünschten Produkts als einen blassgelben Feststoff bereit: DC (100%iges CH₂Cl₂) R_f = 0,18; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, ppm): 8,10-8,04 (m, 1H), 6,95-6,89 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 3,46 (s, 3H).

C. Ein Gemisch aus dem Produkt aus Teil B (2,04 g, 10,45 mmol) und Glycin (0,79 g, 10,45 mmol) in Eisessig (22 ml) wurde unter N₂ kräftig unter Rückfluss erhitzt. Nach 18 h wurde die Reaktion durch DC-Analyse als beendet beurteilt, und es wurde auf RT abgekühlt. Der größte Teil der AcOH wurde durch Rotationsverdampfung unter Hochvakuum entfernt. Der sirupartige Rückstand wurde mit Et₂O (20 ml) verrieben und bei RT 2 h kräftig gerührt. Die gefällten Feststoffe wurden durch Saugfiltration aufgenommen, mit Et₂O gespült und auf dem Filter getrocknet. Dabei wurden 1,806 g (83%) des gewünschten Produkts als ein weißer Feststoff erhalten: MS (ESP+) 208,9; DC (100%iges EtOAc) R_f = 0,30; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, ppm): 7,84 (br t, 1H), 7,89-7,74 (m, 1H), 6,92-6,86 (m, 1H), 6,83-6,79 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,24 (s, 3H).

D. Auf die für die Herstellung von BX47, Teil B, beschriebene Art und Weise wurden das Produkt des vorstehenden Teils C (0,50 g, 2,402 mmol), Ethylacrylat (0,39 ml, 3,60 mmol), wasserfreies CsF (0,401 g, 2,642 mmol) und Tetraethylorthosilicat (0,54 ml, 2,40 mmol) in THF (8 ml) bei RT unter N₂ 18 h umgesetzt. Das Rohprodukt wurde durch eine Flashchromatographie (100%iges CH₂Cl₂ bis 10% Et₂O/CH₂Cl₂) gereinigt, wobei 0,51 g (69%) des reinen Produkts als ein weißer Feststoff bereitgestellt wurden: MS (ESP+) 309,2; DC (10% Et₂O/CH₂Cl₂) R_f = 0,30; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, ppm): 7,83-7,78 (m, 1H), 6,97-6,90 (m, 1H), 6,86-6,82 (m, 1H), 4,08 (q, 2H, J = 7,15 Hz), 3,98 (B von AB, 1H, J = 14,91 Hz), 3,87-3,80 (m, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,74-2,54 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 7,20 Hz).

E. Auf die für die Herstellung von BX47, Teil C, beschriebene Art und Weise wurde das Produkt des vorstehenden Teils D (0,51 g, 1,68 mmol) 18 h mit rauchender Salpetersäure (3 ml) umgesetzt. Dabei wurden 0,49 g (83%) des rohen gewünschten Produkts als ein Schaum erhalten: MS (ESP+) 354,0; DC (100%iger Et₂O) R_f = 0,25; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, ppm): 8,61 (d, 1H, J = 8,34 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 11,83 Hz), 4,11 (q, 2H, J = 7,11 Hz), 4,02 (s, 2H), 3,88 (t, 2H, J = 6,63 Hz), 3,38 (s, 3H), 2,80-2,57 (m, 2H), 1,23 (t, 3H, J = 7,21 Hz).

F. Auf die für die Herstellung von BX47, Teil D, beschriebene Art und Weise wurden das Produkt des vorstehenden Teils E (0,35 g, 0,991 mmol), Fe-Pulver (0,166 g, 2,97 mmol) und Eisessig (0,11 ml, 1,98 mmol) in EtOH/H₂O, 2:1 (10 ml) unter N₂ 3 h unter Rückfluss erhitzt. Dabei wurden 0,302 g (94%) des rohen gewünschten Produkts als ein Öl erhalten: MS (ESP+) 324,0; DC (100%iges EtOAc) R_f = 0,53; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, ppm): 7,32 (d, 1H, J = 9,41 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 11,8 Hz), 4,51 (br s, 1H), 4,15-4,00 (m, 3H), 3,89-3,79 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,78-2,60 (m, 2H), 1,26-1,20 (m, 3H).

G. Das Produkt von Teil F (0,30 g, 0,93 mmol), 4-Nitrophenylessigsäure (0,169 g, 0,93 mmol) und EDC (0,269 g, 1,40 mmol) wurden in wasserfreiem DMF gelöst und bei RT unter N₂ gerührt. Nach 18 h wurde die Reaktion durch DC als beendet beurteilt, und das DMF wurde durch Rotationsverdampfung unter Hochvakuum entfernt. Der Rückstand wurde in EtOAc/H₂O gelöst, getrennt, und die organische Schicht wurde mit H₂O (1×) und 5%igem NaHCO₃ (1×) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Schichten wurden mit EtOAc (2×) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Salzlösung (1×) gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Die Filtration, das Eindampfen und eine Flashchromatographie (100%iges CHCl₃ bis 40% THF/CHCl₃) stellten 0,279 g (61%) des reinen gewünschten Produkts als einen Schaum bereit: MS (ESP+) 486,6; DC (THF/CHCl₃, 1:1) R_f = 0,53; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, ppm): 8,54 (d, 2H, J = 8,64 Hz), 8,22 (dd, 1H, J = 1,90, 6,82 Hz), 7,52 (d, 2H, J = 8,68 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 11,79 Hz), 4,12 (q, 2H, J = 7,13 Hz), 4,01 (A von AB, 1H, J = 14,98 Hz), 3,87 (s, 2H), 3,92-3,77 (m, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,79-2,57 (m, 2H), 1,23 (t, 3H, J = 7,13 Hz).

H. Auf die Art und Weise des vorstehenden Teils F wurden das Produkt von Teil G (0,28 g, 0,574 mmol), Fe-Pulver (0,096 g, 1,722 mmol) und Eisessig (66 µl) in EtOH/H₂O, 2:1 (6 ml) unter N₂ 2 h unter Rückfluss erhitzt. Dabei wurden 0,208 g (78%) des rohen gewünschten Produkts als ein Schaum erhalten: MS (ESP+) 457,3; DC (THF/CHCl₃, 1:1) R_f = 0,38; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, ppm): 8,54 (d, 1H, J = 8,64 Hz), 7,53 (br s, 1H), 7,07 (d, 2H, J = 8,24 Hz), 6,84 (d, 1H, J = 11,70 Hz), 6,73 (d, 2H, J = 8,06 Hz), 4,14-4,04 (m, 2H), 3,99 (A von AB, 1H, J = 14,92 Hz), 3,88-3,72 (m, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,78-2,58 (m, 2H), 1,25-1,20 (m, 3H).

I. Eine Lösung des Produkts von Teil H (0,21 g, 0,456 mmol) und von o-Tolylisocyanat (0,11 ml, 0,89 mmol) in EtOAc (4,5 ml) wurde unter N₂ 2 h unter Rückfluss erhitzt, bis durch DC-Analyse auf Vollständigkeit ge-

urteilt wurde. Die Reaktion wurde auf RT abgekühlt. Die gefällten Feststoffe wurden durch Saugfiltration aufgenommen, mit EtOAc gespült und auf dem Filter getrocknet, wobei 0,159 g (59%) des reinen Produkts als ein grauweißer Feststoff bereitgestellt wurden: MS (ESP+) 590,2; DC (THF/CHCl₃, 1:1) R_f = 0,50; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz, ppm): 10,07 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 8,77 Hz), 7,89 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 7,96 Hz), 7,42-7,38 (m, 3H), 7,23 (d, 2H, J = 8,46 Hz), 7,17-7,10 (m, 2H), 6,92 (t, 1H, J = 7,33 Hz), 4,08-3,98 (m, 3H), 3,84-3,76 (m, 2H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,60-2,54 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,14 (t, 3H, J = 7,11 Hz).

J. Natriumtrimethylsilanolat (0,68 ml einer 1,0 M Lösung in CH₂Cl₂, 0,678 mmol) wurde unter N₂ zu einer schwach unter Rückfluss erhitzten Suspension des Produkts von Teil I (0,100 g, 0,170 mmol) in wasserfreiem THF (17 ml) gegeben. Das Erwärmen wurde beendet, und die Reaktion wurde über Nacht bei RT geführt. Die gefällten Feststoffe wurden durch Saugfiltration aufgenommen, mit THF gespült und auf dem Filter getrocknet. Das Rohprodukt wurde in Eisessig (1 ml) gelöst, mit Et₂O (1 ml) behandelt und über Nacht kräftig gerührt. Die so erhaltenen Feststoffe wurden aufgenommen, mit Et₂O/AcOH, 1:1, gespült und auf dem Filter getrocknet. Dabei wurden 0,059 g (62%) BX41 als ein grauweißer Feststoff erhalten: MS (ESP+) 584,0 (M+Na); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz, ppm): 10,07 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 8,71 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 7,91 Hz), 7,42-7,38 (m, 3H), 7,24 (d, 2H, J = 8,36 Hz), 7,17-7,10 (m, 2H, 6,92 (t, 1H, J = 7,32 Hz), 4,05 (A von AB, 1H, J = 15,1 Hz), 3,83 (B von AB, 1H, J = 15,1 Hz), 3,72-3,66 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 2,50-2,46 (m, 2H), 2,23 (s, 3H).

Herstellung von BX67

A. Auf die für die Herstellung von BX41, Teil D, beschriebene Art und Weise wurden 1-Methyl-1,4-benzodiazepin-2,5-dion (5,00 g, 26,29 mmol), wasserfreies CsF (4,393 g, 28,92 mmol), Ethylcrotonat (4,90 ml, 39,44 mL) und Tetraethylorthosilicat (5,86 ml, 26,29 mmol) in wasserfreiem THF (88 ml) bei RT unter N₂ 72 h umgesetzt. Das Rohprodukt wurde durch eine Flashchromatographie (100%iges CH₂Cl₂ bis 25% Et₂O/CH₂Cl₂) gereinigt, wobei 4,04 g (50%) des reinen gewünschten Produkts als ein weißer Feststoff bereitgestellt wurden: MS (ESP+) 305,4; Smp. = 84-86°C; DC (Et₂O/CH₂Cl₂, 1:1) R_f = 0,51; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, ppm, Rotamere): 7,87-7,79 (m, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 5,31-5,22 und 5,19-5,08 (m, 1H), 4,13-4,03 (m, 2H), 3,86-3,73 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,85-2,77 und 2,59-2,45 (m, 2H), 1,33 und 1,28 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,24-1,16 (m, 3H).

B. Auf die für die Herstellung von BX47, Teil E, beschriebene Art und Weise wurde das Produkt des vorstehenden Teils A (4,04 g, 13,27 mmol) mit rauchender Salpetersäure (26 ml) 2 h umgesetzt. Das Verreiben des Rohprodukts mit Et₂O (45 ml) bei -20°C ergab eine feste Masse, die mit einem Spatel aufgebrochen wurde. Die Suspension wurde dann bei RT 18 h kräftig gerührt. Der Feststoff wurde durch Saugfiltration aufgenommen, mit Et₂O gewaschen und auf dem Filter getrocknet. Dabei wurden 4,061 g (88%) des reinen Produkts als ein schwach gelbes Pulver erhalten: MS (ESP+) 350,3; Smp. = 104-106°C; DC (100%iges EtOAc) R_f = 0,76; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, ppm, Rotamere): 8,75-8,70 (m, 1H), 8,34-8,29 (m, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 5,24-5,06 (m, 1H), 4,15-4,03 (m, 2H), 3,94-3,78 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,85-2,76 und 2,63-2,47 (m, 2H), 1,35 und 1,30 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,27-1,17 (m, 3H).

C. Eine Suspension des Produkts von Teil B (4,06 g, 11,62 mmol), von Fe-Pulver (1,95 g, 34,87 mmol) und Eisessig (1,33 ml, 23,24 mmol) in EtOH/H₂O, 2:1 (120 ml) wurde unter N₂ 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach der Beendigung wurde die Reaktion auf RT abgekühlt, mit H₂O (40 ml) verdünnt und durch Celite filtriert. Der Reaktionskolben und der Filterkuchen wurden mit EtOAc (4 × 100 ml) gewaschen. In einem Scheidetrichter wurde das vereinigte Filtrat mit 5%igem NaHCO₃ (2 × 100 ml) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Waschlösungen wurden mit EtOAc (1 × 100 ml) extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden mit Salzlösung (1 × 100 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Die Filtration und das Konzentrieren stellten das Rohprodukt als einen Schaum bereit. Dieser wurde durch Verreiben mit Et₂O, anfänglich bei -20°C, dann 2 h unter Erhitzen unter Rückfluss gereinigt. Nach dem Abkühlen auf RT wurden die Feststoffe durch Saugfiltration aufgenommen, mit Et₂O gespült und auf dem Filter getrocknet. Dabei wurden 3,09 g (83%) des reinen Produkts als ein pfirsichfarbener Feststoff erhalten: MS (ESP+) 320,0; Smp. = 116-118°C; DC (100%iges EtOAc) R_f = 0,35; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, ppm, Rotamere): 7,15-7,08 (m, 1H), 6,96-6,93 (m, 1H), 6,84-6,79 (m, 1H), 5,27-5,05 (m, 1H), 4,27 (br s, 2H), 4,11-4,01 (m, 2H), 3,84-3,62 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,81-2,73 und 2,56-2,42 (m, 2H), 1,30-1,24 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,22-1,14 (m, 3H).

D. Auf die für die Herstellung von BX41, Teil G, beschriebene Art und Weise wurde das Produkt von Teil C (3,09 g, 9,66 mmol) mit 4-Nitrophenylsäure (2,10 g, 11,59 mmol) in Gegenwart von EDC (2,78 g, 14,49 mmol) in wasserfreiem DMF (50 ml) bei RT unter N₂ 18 h kondensiert. Das Rohprodukt wurde durch Verreiben mit Et₂O bei RT gereinigt. Der Feststoff wurde durch Saugfiltration aufgenommen, mit Et₂O (100 ml) gewaschen und auf dem Filter getrocknet. Dabei wurden 4,30 g (92%) des gewünschten Produkts als ein blassgelbes Pulver erhalten: MS (ESP+) 483,3; Smp. = 118-120°C; DC (100%iges EtOAc) R_f = 0,45; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, ppm, Rotamere): 8,77 und 8,32 (s, 1H), 8,25 (dd, 1H, J = 2,54, 8,99 Hz), 8,19

und 8,17 (d, 2H, J = 8,67 beziehungsweise 8,64 Hz), 7,69 und 7,59 (d, 1H, J = 2,60 beziehungsweise 2,56 Hz), 7,50 und 7,49 (d, 2H, J = 8,73 beziehungsweise 8,68 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 8,98 Hz), 5,28-5,13 (m, 1H), 4,09 und 3,98 (q, 2H, J = 7,12 beziehungsweise 7,13 Hz), 3,87-3,73 (m, 4H), 3,35 und 3,32 (s, 3H), 2,84-2,75 und 2,54-2,47 (m, 2H), 1,32 und 1,25 (d, 3H, 6,93 beziehungsweise 6,86 Hz), 1,21 und 1,15 (t, 3H, J = 7,23 beziehungsweise 7,12 Hz).

E. Auf die im vorstehenden Teil C beschriebene Art und Weise wurde das Produkt von Teil D (4,30 g, 8,91 mmol) mit Fe-Pulver (1,49 g, 26,74 mmol) und AcOH (1,02 ml, 17,82 mmol) in unter Rückfluss erhitztem EtOH/H₂O, 2:1 (90 ml) reduziert. Nach der wässrigen Aufarbeitung wurden 3,98 g (99%) des Rohprodukt als ein spröder Schaum erhalten: MS (ESP+) 453,5; DC (100%iges EtOAc) R_f = 0,30; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, ppm, Rotamere): 8,09 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 3H), 6,73-6,69 (m, 2H), 5,21-5,08 (m, 1H), 4,13-4,01 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,31 und 3,30 (s, 3H), 2,82-2,74 und 2,53-2,46 (m, 2H), 1,34-1,15 (m, 6H).

F. Auf die für die Herstellung von BX41, Teil I, beschriebene Art und Weise wurde das Produkt von Teil E (3,98 g, 8,8 mmol) in EtOAc (90 ml) mit o-Tolylisocyanat (2,18 ml, 17,6 mmol) 3 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wurde auf RT abgekühlt und auf ungefähr ein Drittel des Anfangsvolumens konzentriert. Die gefällten Feststoffe wurden durch Saugfiltration aufgenommen, mit EtOAc (1 × 25 ml) gespült und auf dem Filter getrocknet. Dabei wurden 3,77 g (73%) des gewünschten Produkts als ein grauweißes Pulver erhalten: MS (ESP+) 586,4; Smp. = 164-166°C; DC (THF/CHCl₃, 1:1) R_f = 0,45; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, ppm, Rotamere): 9,02 und 8,90 (br s, 1H), 7,96 und 7,92 (br s, 1H), 7,88-7,84 (m, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,31 (br s, 1H), 7,03-6,85 (m, 8H), 5,22-5,10 (m, 1H), 4,06-3,92 (m, 2H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,26 und 3,23 (s, 3H), 2,79-2,70 und 2,51-2,44 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,30 und 1,22 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,17-1,11 (m, 3H).

G. Natriumtrimethylsilanolat (10,25 ml einer 1,0 M Lösung in CH₂Cl₂, 10,25 mmol) wurde bei RT allmählich zu einer trüben Lösung des Produkts von Teil F (1,00 g, 1,71 mmol) in CH₂Cl₂ (7 ml) gegeben. Nach dem Rühren über Nacht bei RT wurde die Reaktion bis zur Trockene konzentriert, und der feste Rückstand wurde mit 1 N HCl bis zu einem pH-Wert von 2-3 behandelt. Das viskose Gemisch wurde mit H₂O (50 ml) verdünnt und mit 20% Et₂O/THF (1 × 100 ml) extrahiert. Der organische Extrakt wurde mit H₂O (1 × 25 ml) und Salzlösung (2 × 25 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Die Filtration und das Eindampfen stellten 0,93 g des Rohprodukts bereit, das aus MeCN (25 ml) umkristallisiert wurde, wobei sich 0,657 g (69%) BX67 als ein beiges Pulver ergaben: MS (ESP+) 558,2; Smp. = 237-239°C; DC (THF/CHCl₃, 3:1) R_f = 0,37; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz, ppm, Rotamere): 10,46 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,95-7,93 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,84-7,76 (m, 2H), 7,40 (d, 2H, J = 8,56 Hz), 7,33 (dd, 1H, J = 1,82, 8,93 Hz), 7,23 (d, 2H, J = 8,50 Hz), 7,17-7,07 (m, 2H), 6,95-6,90 (m, 1H), 5,03-4,90 (m, 1H), 3,84-3,71 (ABq, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,24 und 3,22 (s, 3H), 2,56-2,40 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,17 und 1,14 (d, 3H, J = 7,0 beziehungsweise 6,80 Hz).

Herstellung von MX3

A. N-Methylmorpholin (0,34 ml, 3,09 mmol) und Isobutylchlorformiat (0,40 ml, 3,09 mmol) wurden bei -20°C unter N₂ der Reihe nach zu einer Lösung von Z-Asp(OtBu) (1,00 g, 3,09 mmol) in wasserfreiem DME (8 ml) gegeben. Nach 5 min wurde die Reaktion durch Glaswolle filtriert, um die Feststoffe zu entfernen. Etherisches CH₂N₂ (ca. 4,64 mmol) wurde bei 0°C zu dem Filtrat gegeben. Nach 30 min wurde überschüssiges CH₂N₂ entfernt, indem ein Strom von trockenem N₂ 10 min durch die Reaktion geleitet wurde. Die Reaktion wurde bis zur Trockene konzentriert, und der Rückstand wurde in MeOH (16 ml) gelöst, und eine Lösung von Silberbenzoat (0,14 g, 0,62 mmol) in Et₃N (1,55 ml) wurde bei RT zugegeben. Nach 30-minütigem Rühren wurde die Reaktion bis zur Trockene eingedampft, der Rückstand wurde in EtOAc gelöst, und diese Lösung wurde durch ein SiO₂-Kissen geleitet. Das Filtrat wurde mit 5%igem NaHCO₃ (3×), H₂O (1×), 5%iger Citronensäure (3×) und Salzlösung (2×) gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Die Filtration und das Eindampfen stellten das Rohprodukt als ein Öl (0,70 g, 64%) bereit: MS (FAB) 348; DC (20% EtOAc/Hexan) R_f = 0,30; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, ppm): 7,35-7,27 (m, 5H), 5,72 und 5,58 (br d, 1H, 8,9 Hz), 5,10 und 5,06 (s, 2H), 4,60-4,51 und 4,36-4,29 (m, 1H), 3,73 und 3,64 (s, 3H), 2,75-2,47 (m, 4H), 1,40 (s, 9H).

B. Eine Lösung des vorstehenden Produkts (0,70 g, 1,99 mmol) in MeOH (3 ml) wurde bei RT mit 1 N NaOH (3 ml) behandelt. Nach 1-stündigem Rühren wurde die Reaktion durch DC-Analyse als beendet beurteilt. Das MeOH wurde durch Rotationsverdampfung entfernt. Der Rückstand wurde mit H₂O verdünnt und mit Et₂O (3×) extrahiert. Diese Extrakte wurden verworfen. Die wässrige Phase wurde durch die Zugabe von 1 M NaHSO₄ angesäuert (pH 4) und mit EtOAc (3×) extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Extrakte wurden mit H₂O (1×) und Salzlösung (1×) gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Das Produkt wurde als ein Öl (0,52 g, 77%) erhalten: MS (FAB) 338 (M+H), 360 (M+Na); DC (EtOAc/CHCl₃, 1:1) R_f = 0,13; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, ppm): 7,33-7,28 (m, 5H), 5,77 und 5,63 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 5,11 und 5,07 (s, 2H), 4,63-4,58 und 4,37-4,30 (m, 1H), 2,78-2,50 (m, 4H), 1,40 (s, 9H).

C. Ein Gemisch aus DCC (1,85 g, 8,95 mmol) und HOBT (1,37 g, 8,95 mmol) in EtOAc (55 ml) wurde bei

RT 20 min gerührt, bis es homogen war. Das Produkt von Teil B (3,02 g, 8,95 mmol), 4-Methoxybenzylamin (1,17 ml, 8,95 mmol) und N-Methylmorpholin (1,97 ml, 17,9 mmol) wurden anschließend zugegeben. Nach dem Rühren über Nacht wurde die Reaktion filtriert, um die Feststoffe zu entfernen, und der Kuchen wurde mit frischem EtOAc (50 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde mit H_2O (2×), 5%iger Citronensäure (1×), 5%igem $NaHCO_3$ (1×) und Salzlösung (1×) gewaschen und getrocknet ($MgSO_4$). Eine Flashsäulenchromatographie auf SiO_2 unter Eluieren mit 100%igem $CHCl_3$, gefolgt von 10% EtOAc/ $CHCl_3$ stellte das Produkt als einen weißen Feststoff (3,41 g, 83%) bereit: Smp. = 100-102°C; MS (FAB) 457; DC ($CHCl_3/MeOH$, 9:1) R_f = 0,71; 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 7,33-7,27 (m, 5H), 7,16 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,82 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,06 (br s, 1H), 5,89 (br d, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,31 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 4,31-4,22 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,68-2,44 (m, 4H), 1,39 (s, 9H).

D. Eine Suspension dieses Produkts (0,50 g, 1,1 mmol) und von 10% Pd/C Typ E101 NE/W (0,117 g) von Degussa in $MeOH$ (20 ml) wurde unter H_2 mit 25 psi 18 h hydriert. Die Reaktion wurde durch Celite filtriert, wobei mit $MeOH$ gespült wurde. Das Filtrat wurde bis zur Trockene eingedampft. Das Produkt wurde als ein farbloses Öl (0,36 g, 100%) erhalten: MS (FAB) 323; DC ($CHCl_3/MeOH$, 9:1) R_f = 0,30; 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 7,58 (br s, 1H), 7,15 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,79 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 4,30 (d, 2H, J = 6,50 Hz), 3,74 (s, 3H), 3,54 (m, 1H), 3,15 (br s, 2H), 2,46-2,29 (m, 4H), 1,40 (s, 9H).

E. Das Produkt aus Teil D (0,36 g, 1,1 mmol) und Eschenmoser-Salz (0,204 g, 1,1 mmol) wurden in $MeCN$ (10 ml) unter einer inerten Atmosphäre 42 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wurde auf RT abgekühlt und bis zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mit 5%igem $NaHCO_3$ verdünnt und mit EtOAc (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit 5%igem $NaHCO_3$ (1×), H_2O (1×) und Salzlösung (1×) gewaschen und getrocknet ($MgSO_4$). Eine Flashsäulenchromatographie mit einem $CHCl_3/EtOAc$ -Gradienten stellte das Produkt als ein Öl (0,19 g, 51%) bereit: MS (FAB) 335; DC ($EtOAc/CHCl_3$, 1:1) R_f = 0,22; 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 7,16 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,81 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 4,64 (A von AB, 1H, J = 14,6 Hz), 4,27 (B von AB, 1H, J = 14,6 Hz), 4,10 (ABq, 2H, J = 11,7 Hz), 3,75 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 2,50 (dd, 1H, J = 4,4, 17,2 Hz), 2,37 (AB von ABX, 2H, J = 15,8 Hz), 2,24 (dd, 1H, J = 11,2, 17,2 Hz), 1,99 (br s, 1H), 1,40 (s, 9H).

F. Ein Gemisch aus o-Tolylureidophenylessigsäure (3,53 g, 12,4 mmol), H-Leu-OtBu-HCl (2,78 g, 12,4 mmol), TBTU (3,98 g, 12,4 mmol) und iPr₂NEt (4,32 ml, 24,8 mmol) in DMF (25 ml) wurde über Nacht bei RT gerührt. Das Produkt wurde durch die Zugabe von H_2O (10 ml) gefällt. Die Feststoffe wurden durch Filtration durch eine mittlere Fritte aufgenommen, mit DMF/ H_2O , 2:1 (35 ml), H_2O (25 ml) und Et_2O (2 × 25 ml) gewaschen und auf dem Filter getrocknet (4,18 g, 74%). Das gesamte Produkt wurde in CH_2Cl_2 (16 ml) suspendiert, mit TFA (16 ml) behandelt und bei RT 2 h gerührt. Die Reaktion wurde bis zu einem Sirup konzentriert, der aus CH_2Cl_2 (2 × 20 ml) eingedampft wurde. Der Rückstand wurde mit Et_2O (100 ml) bei RT 2 h verrieben. Die Feststoffe wurden durch Filtration durch eine mittlere Fritte aufgenommen, wobei mit Et_2O (50 ml) gewaschen wurde, und auf dem Filter getrocknet (3,40 g, 93%): MS (FAB) 398.

H. Das Produkt aus Schritt G (0,66 g, 1,96 mmol), das Produkt von Teil F (0,78 g, 1,96 mmol) und EDC (0,410 g, 2,14 mmol) wurden in NMP (4 ml) bei RT 48 h gerührt. Die Reaktion wurde in EtOAc (60 ml) gegossen, mit H_2O (8 × 6 ml) und Salzlösung (1×) gewaschen und getrocknet ($MgSO_4$). Das gewünschte Diastereomer wurde durch eine wiederholte Flashsäulenchromatographie unter Verwendung von EtOAc/ CH_2Cl_2 , 1:1, rein isoliert (0,34 g, 24%). MS (ESP+) 714,3; DC (100%iges EtOAc) R_f = 0,53; 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 7,53-7,43 (m, 2H), 7,20-7,00 (m, 9H), 6,80-6,73 (m, 2H), 6,45-6,33 (m, 1H), 5,31-4,58 (m, 4H), 4,21-4,00 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 2,74-2,35 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,56-1,05 (m, 3H), 0,88, 0,82, 0,68, 0,63 (4d, insgesamt 6H, J = 6,17, 6,32, 6,46 beziehungsweise 6,37 Hz).

G. Dieses Produkt (0,34 g, 0,476 mmol) wurde in TFA (3 ml) bei RT 3 h gerührt. Die Reaktion wurde bis zur Trockene konzentriert, und der Rückstand wurde aus CH_2Cl_2 (3 × 3 ml) eingedampft. Das Rohprodukt wurde mit Et_2O bei RT verrieben, durch Filtration aufgenommen und auf dem Filter getrocknet. Das Produkt, MX3, wurde als ein hellgelber Feststoff (0,263 g, 84%) erhalten: MS (ESP+) 680,2 (M+Na); 1H -NMR (d_6 -DMSO, 300 MHz, ppm): stimmt mit der Struktur überein und zeigt Rotamere an.

Tabelle 2

	Name: AY46	Alt:
	Name: AY47	Alt:
	Name: AY48	Alt:
	Name: AY49	Alt:
	Name: AY50	Alt:
	Name: AY51	Alt:

Seite 1

52 Verbindungen

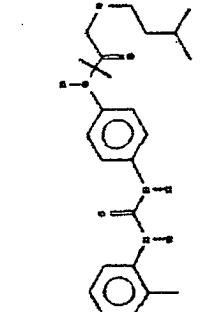
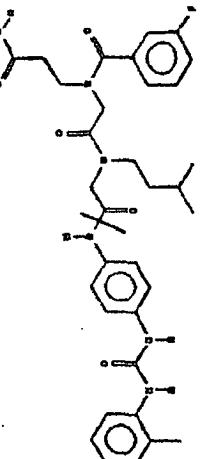
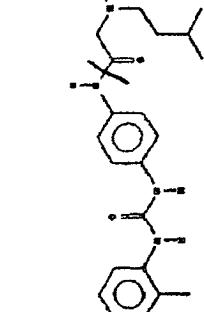
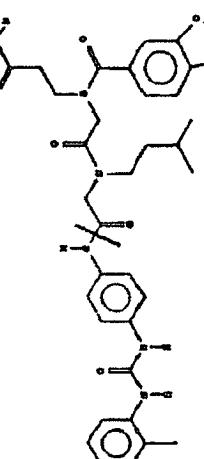
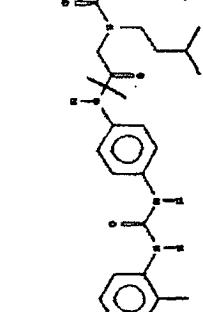
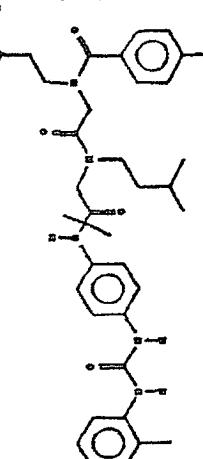
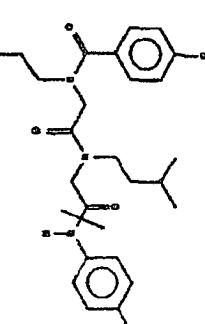
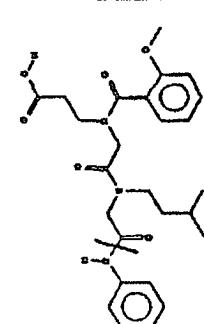
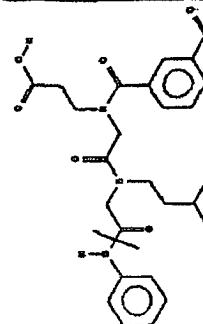
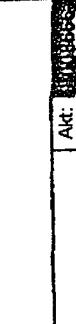
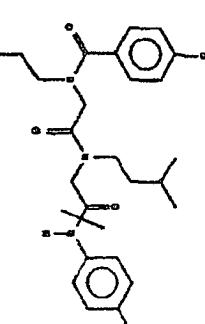
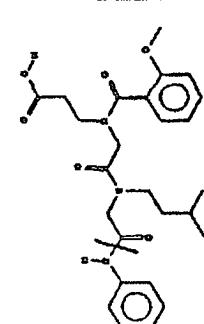
TABELLE 3

Struktur-Aktivität 9

Name: AY43	Akt:	Name: AY44	Akt:	Name: AY45	Akt:	Produg

TABLE 3

Struktur-Aktivität 9

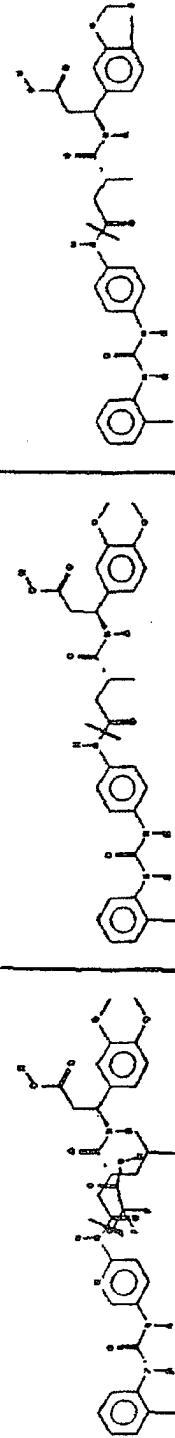
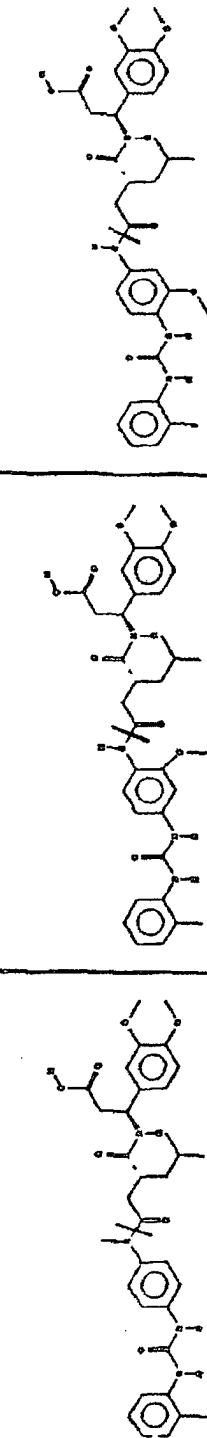
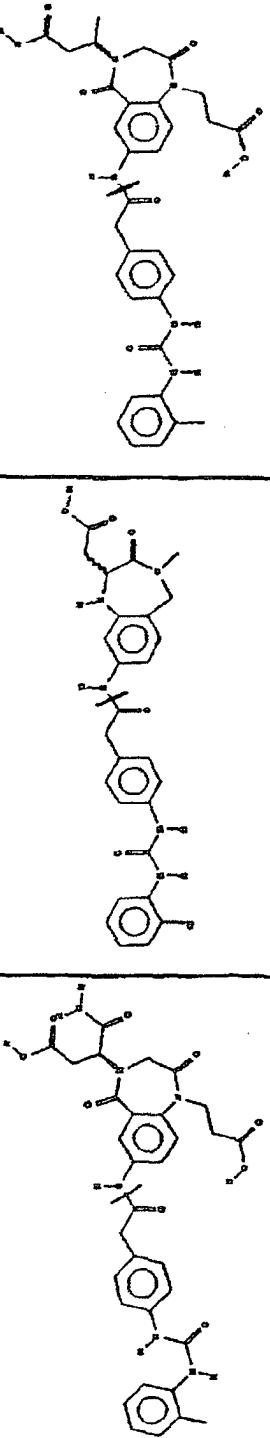
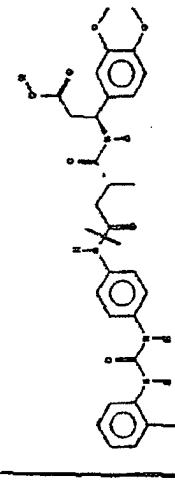
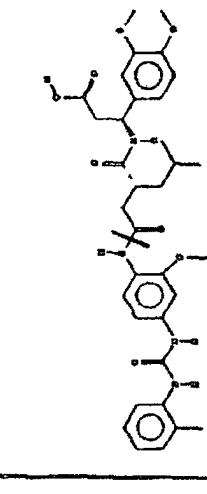
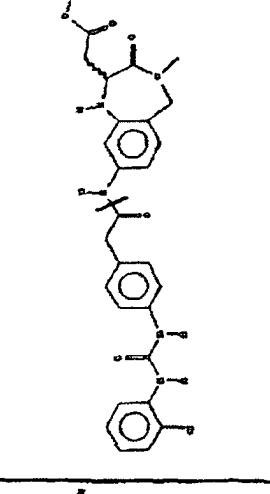
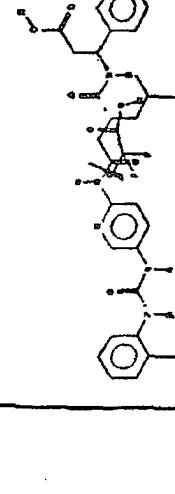
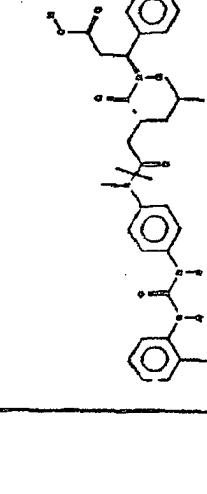
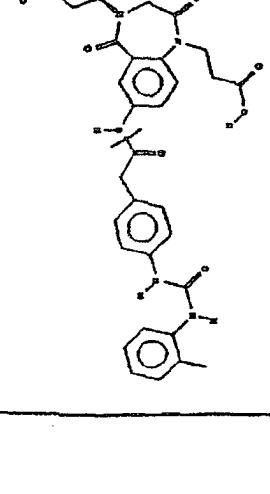
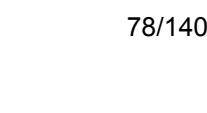
Struktur-Aktivität 9		TABELLE 3		52 Verbindungen		Seite 2	
Name: AY52	Akt:			Name: AY54	Akt:		
Name: AY56	Akt:			Name: AY58	Akt:		
Name: AY60	Akt:			Name: AY62	Akt:		

	Name: AY61 Akt: 1.118
	Name: AY62 Akt: 1.118
	Name: AY63 Akt: 1.118
	Name: AY64 Akt: 1.118
	Name: AY65 Akt: 1.118
	Name: AY66 Akt: 1.118
	Name: AY67 Akt: 1.118
	Name: AY68 Akt: 1.118
	Name: AY69 Akt: 1.118
	Name: AY70 Akt: 1.118
	Name: AY71 Akt: 1.118
	Name: AY72 Akt: 1.118
	Name: AY73 Akt: 1.118
	Name: AY74 Akt: 1.118
	Name: AY75 Akt: 1.118
	Name: AY76 Akt: 1.118
	Name: AY77 Akt: 1.118
	Name: AY78 Akt: 1.118
	Name: AY79 Akt: 1.118
	Name: AY80 Akt: 1.118
	Name: AY81 Akt: 1.118
	Name: AY82 Akt: 1.118
	Name: AY83 Akt: 1.118
	Name: AY84 Akt: 1.118
	Name: AY85 Akt: 1.118
	Name: AY86 Akt: 1.118
	Name: AY87 Akt: 1.118
	Name: AY88 Akt: 1.118
	Name: AY89 Akt: 1.118
	Name: AY90 Akt: 1.118
	Name: AY91 Akt: 1.118
	Name: AY92 Akt: 1.118
	Name: AY93 Akt: 1.118
	Name: AY94 Akt: 1.118
	Name: AY95 Akt: 1.118
	Name: AY96 Akt: 1.118
	Name: AY97 Akt: 1.118
	Name: AY98 Akt: 1.118
	Name: AY99 Akt: 1.118
	Name: AY100 Akt: 1.118

Struktur-Aktivität 9

TABELLE 3

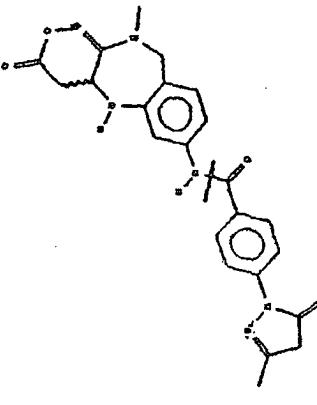
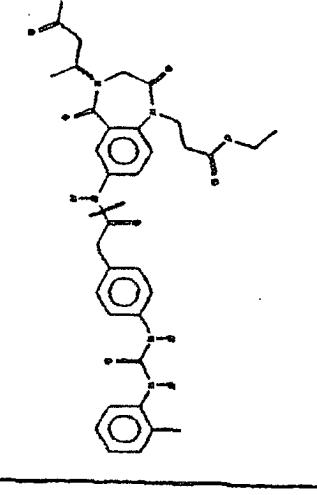
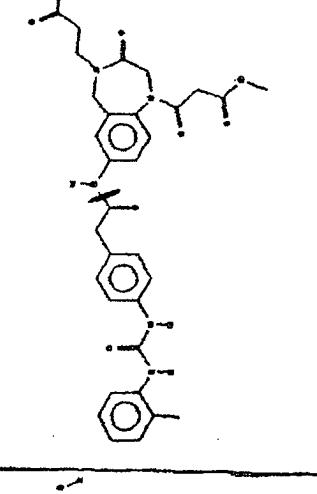
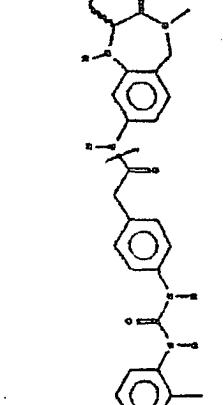
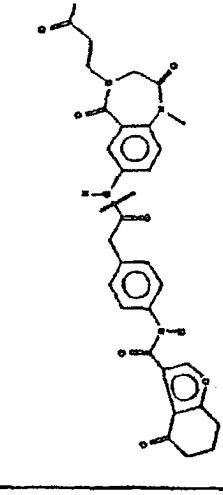
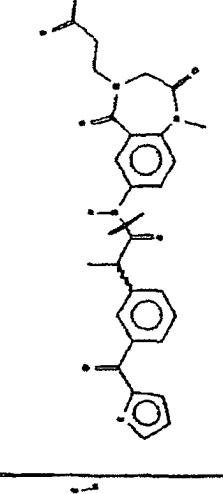
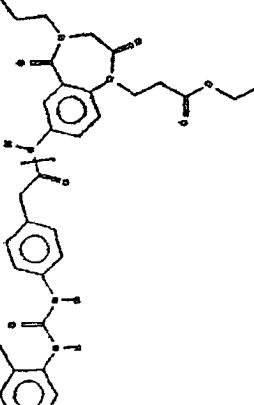
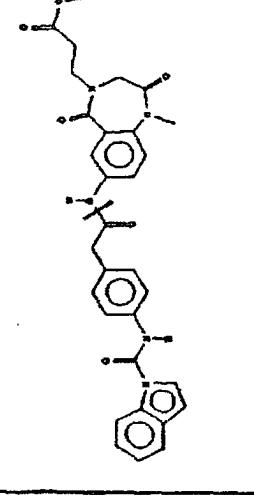
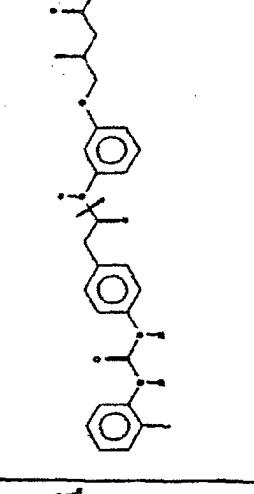
52 Verbindungen Seite 4

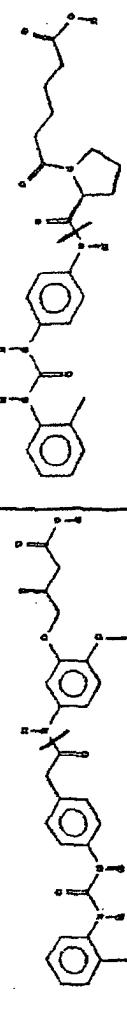
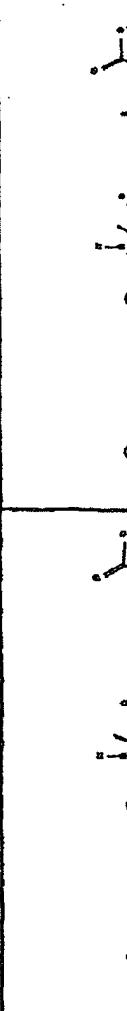
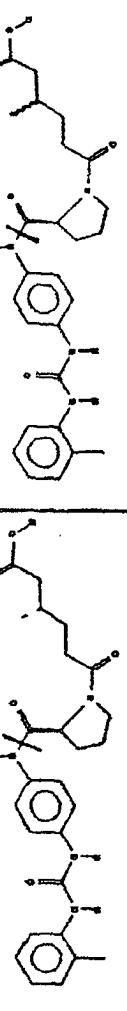
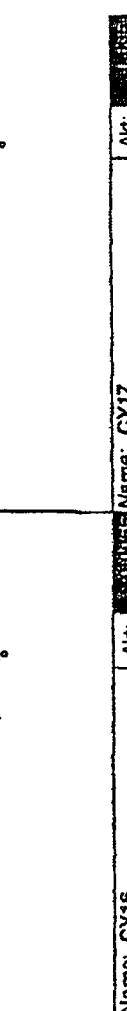
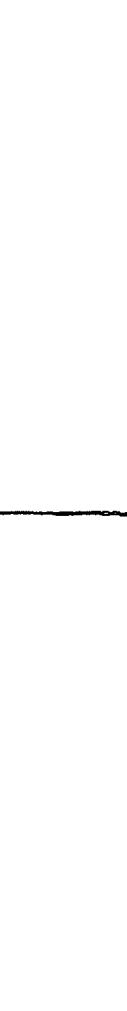
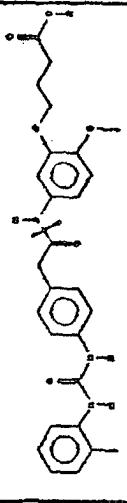
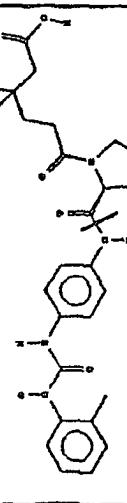
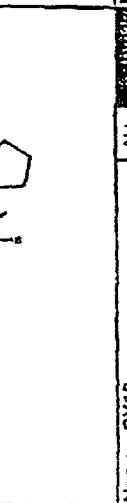
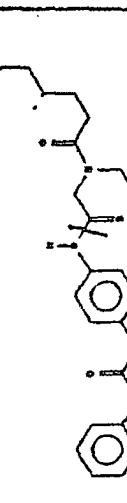
	Name: SY61 Akt: 1.1.1.5		Name: SY62 Akt: 1.1.1.5		Name: SY63 Akt: 1.1.1.5
	Name: SY64 Akt: 1.1.1.5		Name: SY65 Akt: 1.1.1.5		Name: SY66 Akt: 1.1.1.5
	Name: SY67 Akt: 1.1.1.5		Name: SY68 Akt: 1.1.1.5		Name: SY69 Akt: 1.1.1.5
	Name: BY70 Akt: 1.1.1.5		Name: BY75 Akt: 1.1.1.5		Name: BY76 Akt: 1.1.1.5

Struktur-Aktivität 9

TABELLE 3

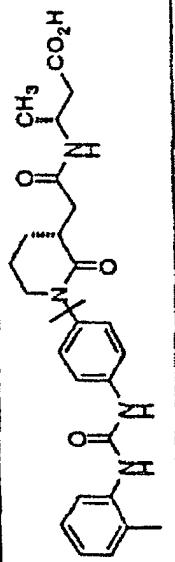
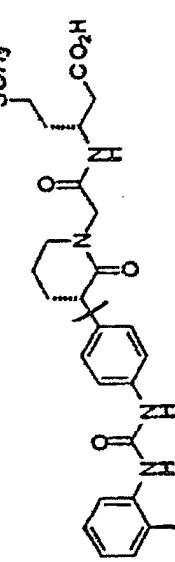
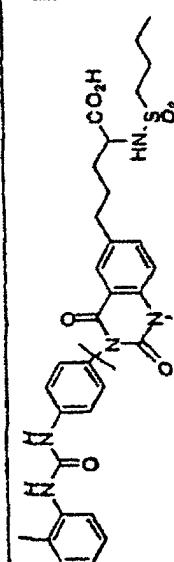
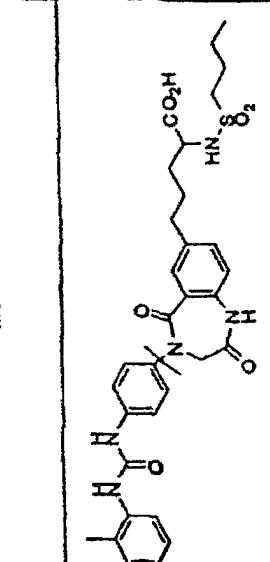
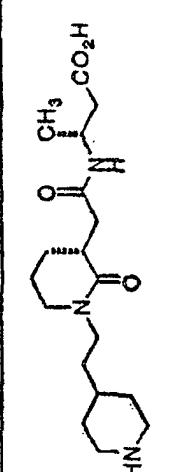
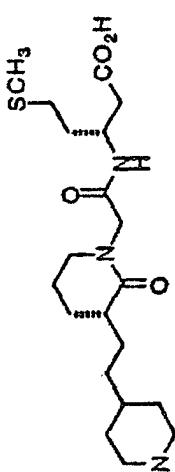
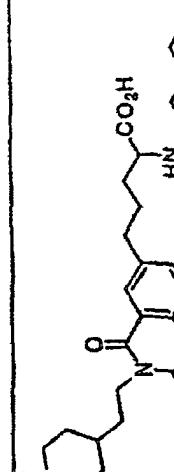
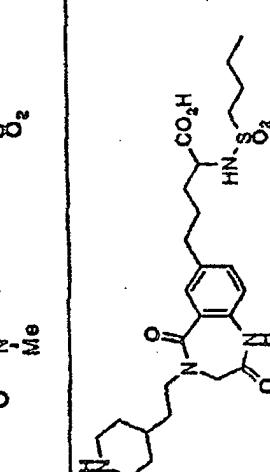
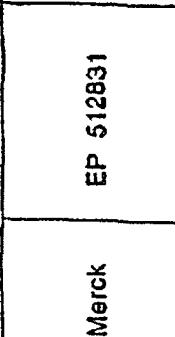
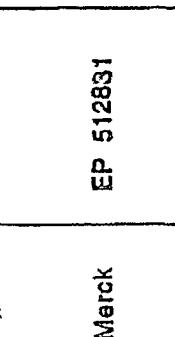
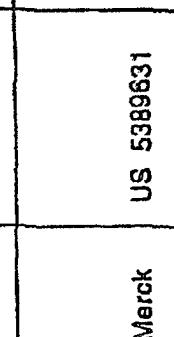
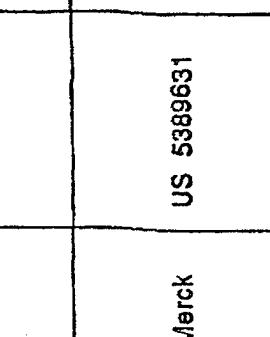
52 Verbindungen Seite 5

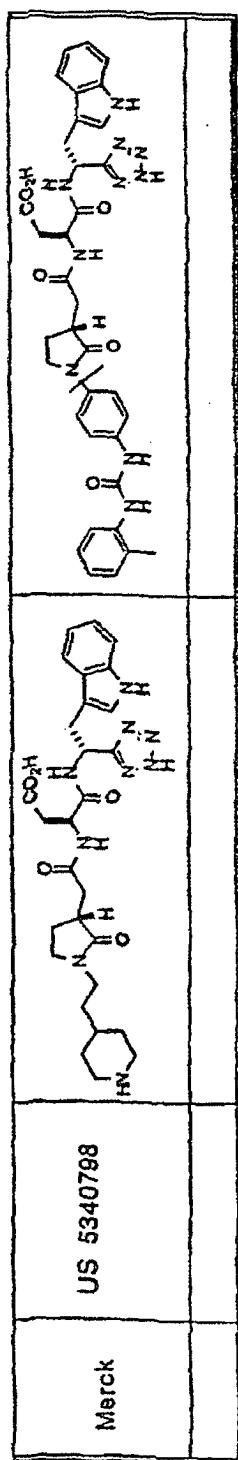
	Name: BY78 Akt: 01/2		Name: BY79 Akt: 01/2		Name: BY80 Akt: 01/2		Name: BY81 Akt: 01/2		Name: BY82 Akt: 01/2		Name: BY83 Akt: 01/2		Name: BY84 Akt: 01/2		Name: BY85 Akt: 01/2		Name: RY28 Akt: 01/2
---	-------------------------	--	-------------------------	---	-------------------------	---	-------------------------	--	-------------------------	---	-------------------------	---	-------------------------	--	-------------------------	---	-------------------------

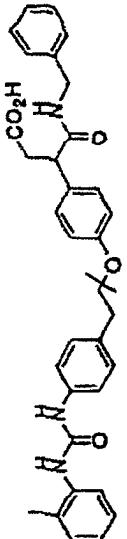
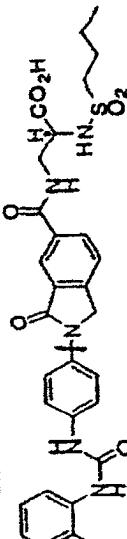
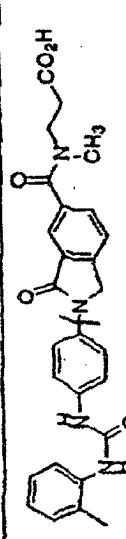
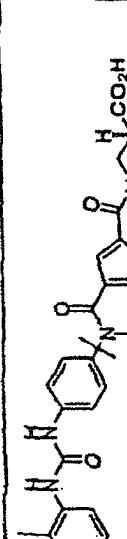
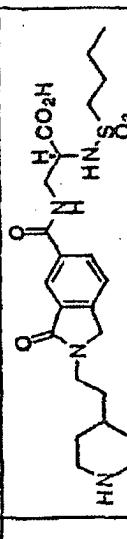
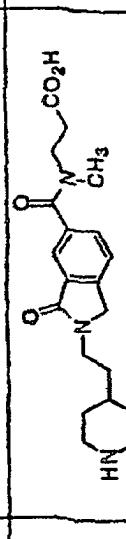
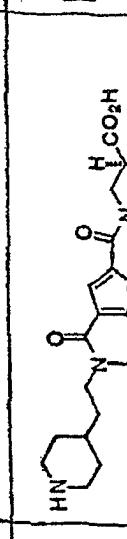
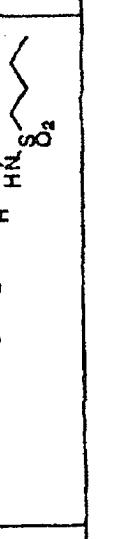
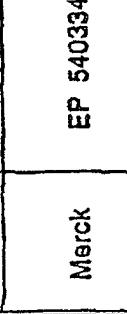
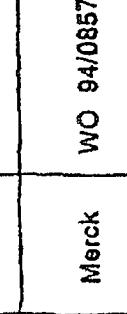
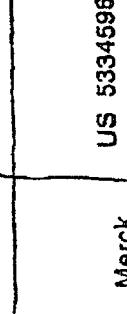
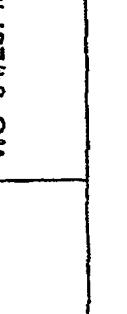
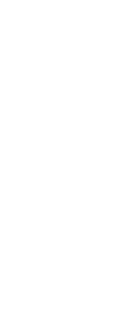
 <p>Name: RY29</p>	 <p>Name: RY30</p>	 <p>Name: CY14</p>	 <p>Name: CY15</p>	 <p>Name: CY16</p>	 <p>Name: CY17</p>	 <p>Name: CY18</p>
 <p>Name: RY29</p>	 <p>Name: RY30</p>	 <p>Name: CY14</p>	 <p>Name: CY15</p>	 <p>Name: CY16</p>	 <p>Name: CY17</p>	 <p>Name: CY18</p>

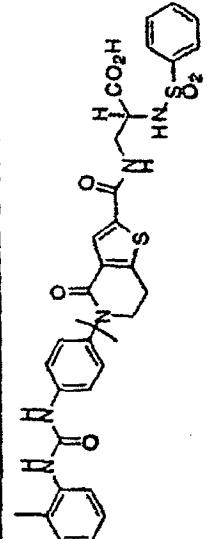
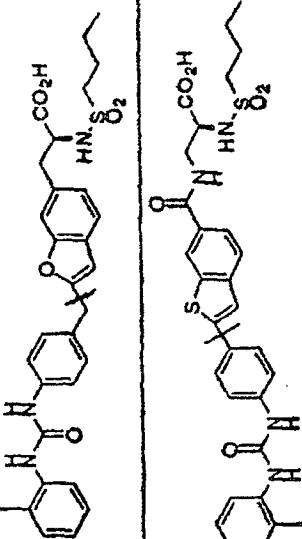
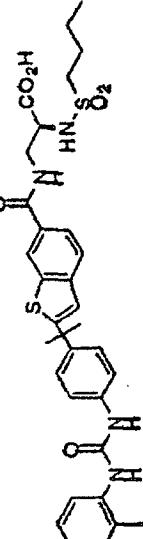
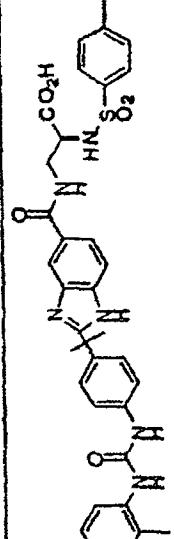
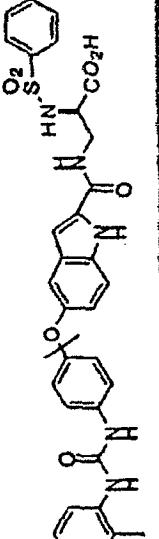
Firma	Patentnummer	bevorzugte Verbindung	Hybridstruktur
Merck	EP 478328		
Merck	EP 478363		
Merck	EP 478362		
Merck	US 5227158		
Merck	US 5227490 WO 93/16697		

Merck	US 5294616		
Merck	US 5264420		
Merck	EP 512829		
Merck	EP 512829		

Merck	EP 512831				
Merck	EP 512831				
Merck	US 5389631				
Merck	US 5389631				

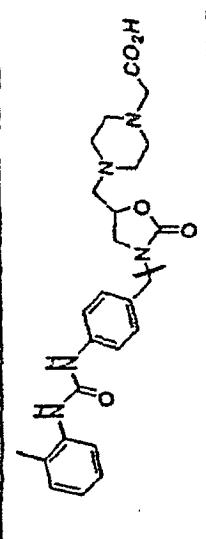
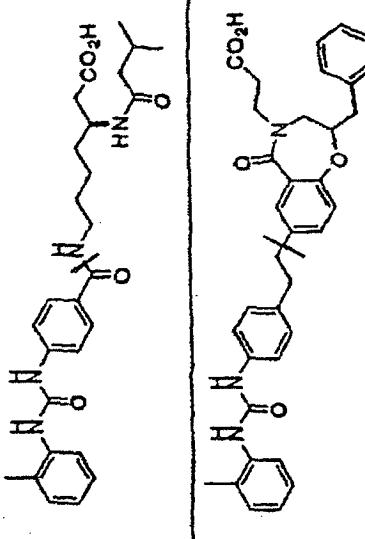
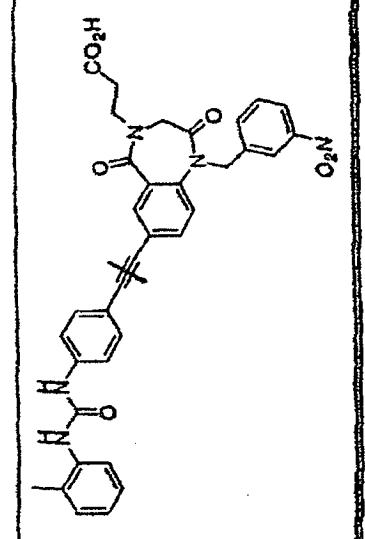
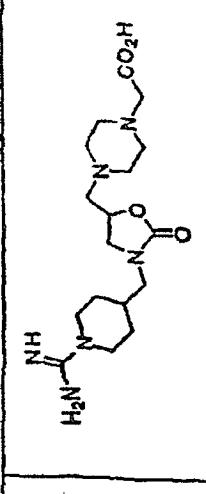
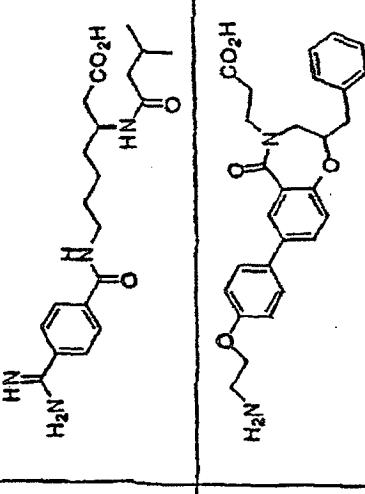
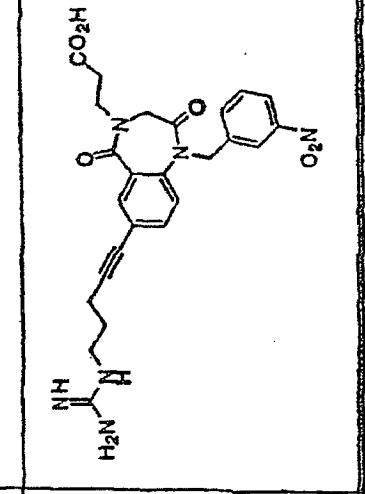
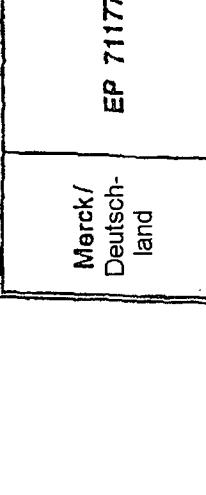
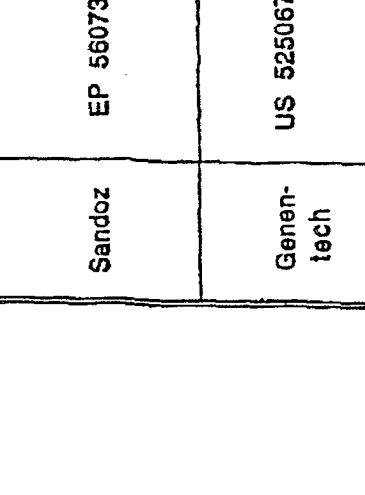
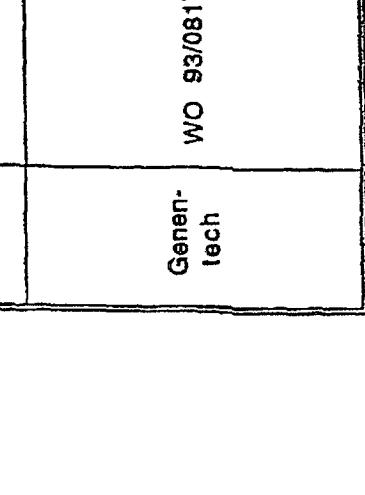


Merck	US 5358956 GB 2271567					
Merck	EP 540334					
Merck	EP 540334					
Merck	WO 94/08577					
Merck	US 5334596 WO 94/26745					

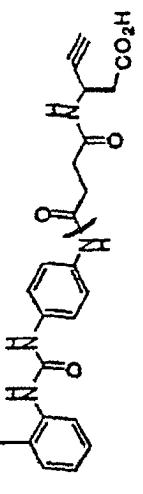
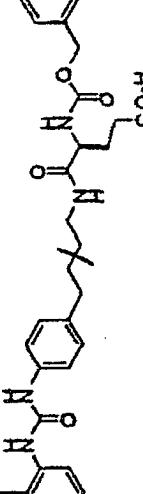
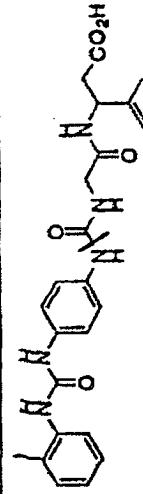
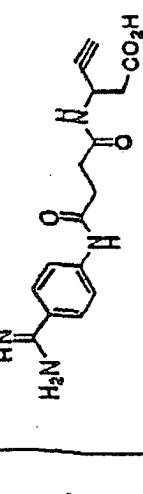
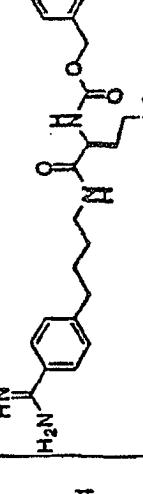
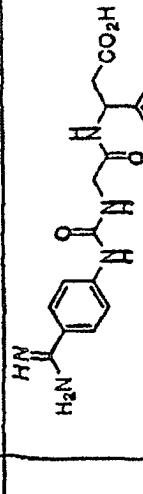
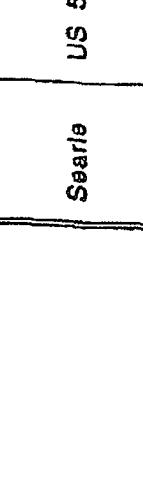
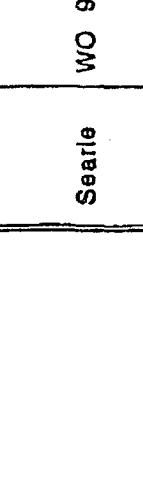
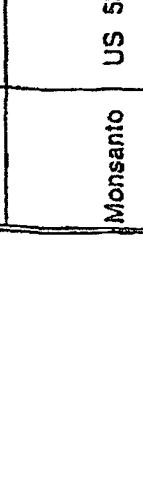
Merck	US 5334596 WO 94/26745	
Merck	WO 94/08962	
Merck	WO 94/08962	
Merck	WO 94/08962	
Merck	WO 94/08962	

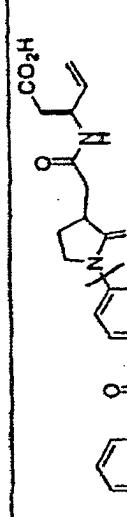
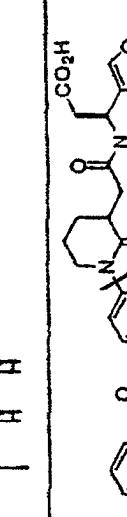
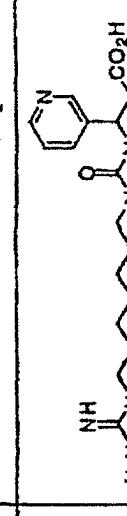
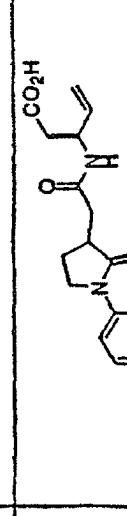
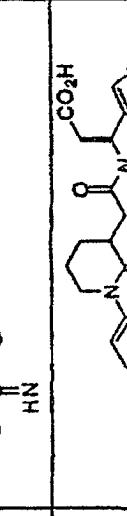
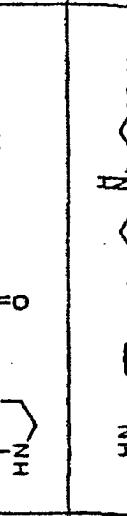
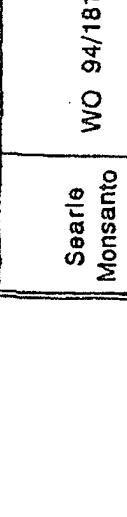
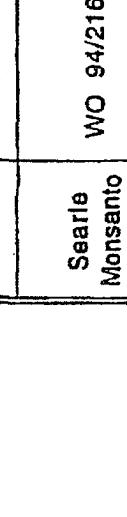
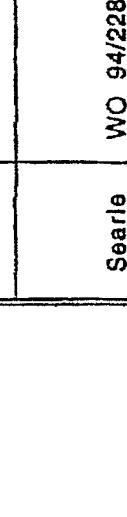
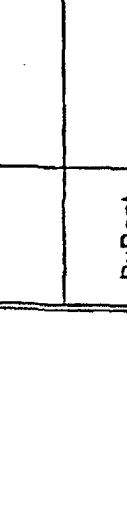
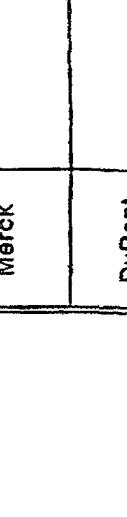
Merck	WO 94/22825			
Merck	WO 94/12181			
Merck/ Deutsch- land	EP 608759			
Merck	WO 94/18981			
Merck	WO 94/18981			

Merck	WO 94/18981	
Merck/ Deutsch- land	EP 623615 US 5532255	
Merck/ Deutsch- land	EP 645376	
Merck/ Deutsch- land	EP 668278	
Merck	GB 2292558	

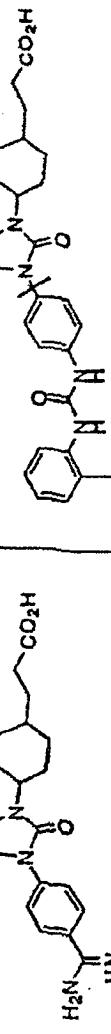
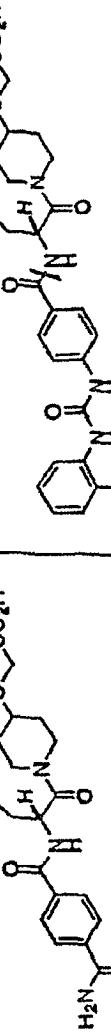
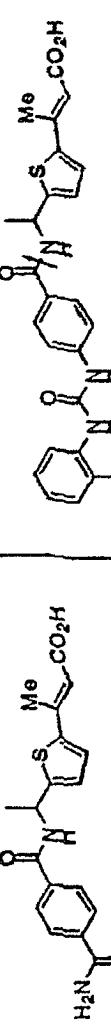
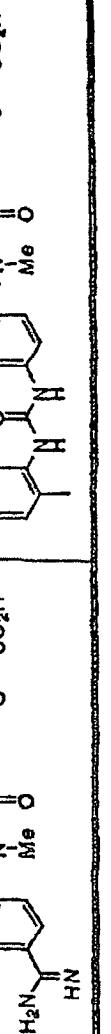
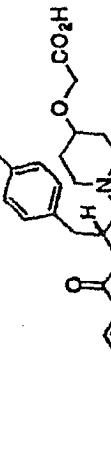
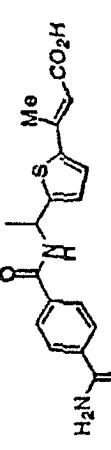
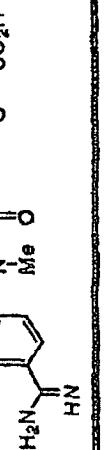
Merck/ Deutsch- land	EP 711770			
Sandoz	EP 560730			
Genen- tech	US 5250679			
Genen- tech	WO 93/08174			

Genen- tech	US 5403836	
Monsanto	US 4879313 EP 352249	
Searle	US 5220050	
Monsanto	US 5239113 WO 93/07867 EP 542708	
Searle	US 5272162 WO 94/01396	

Searle	US 5344957				
Searle	WO 93/12074				
Monsanto	US 5314902				
Searle Monsanto	WO 93/16038				
Searle	WO 94/00424				

Searle Monsanto	WO 94/18162						
Searle Monsanto	WO 94/21602						
Searle	WO 94/22820						
Searle	WO 94/22820						
DuPont Merck	US 5523302						
DuPont Merck	US 5446056						

DuPont Marck	WO 95/18111				
Thomas	EP 718287				
Thomas	DE 4446301				
Thomas	EP 5255629				
Thomas	EP 587134				
Thomas	EP 604800				

Thomas	EP 503548			
Hoffman LaRoche	EP 505868			
Hoffman LaRoche	US 5399585			
Hoffman LaRoche	US 5256812			

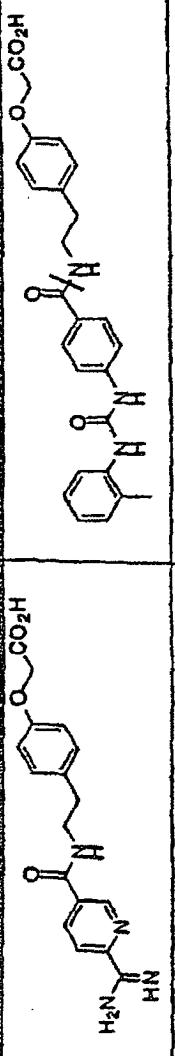
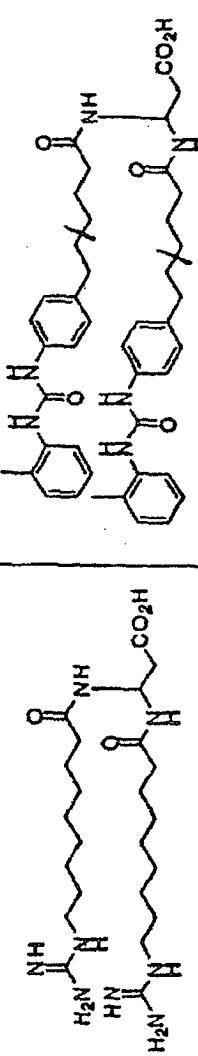
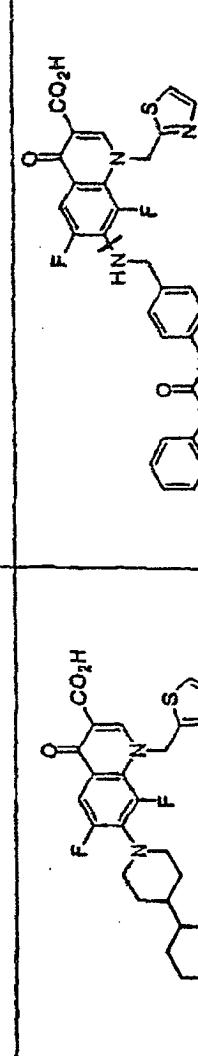
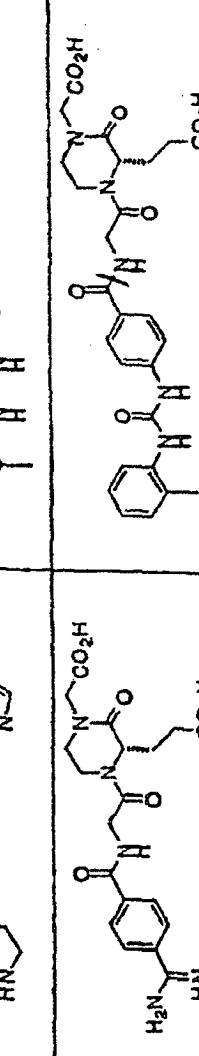
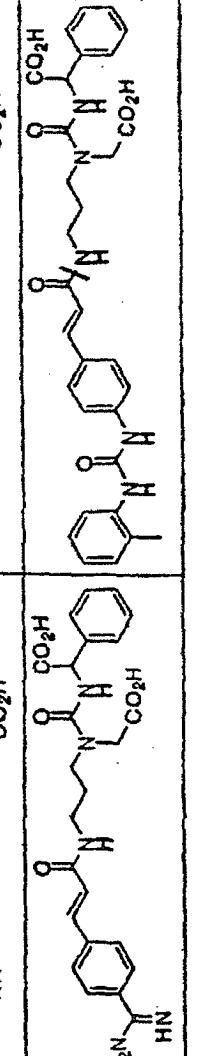
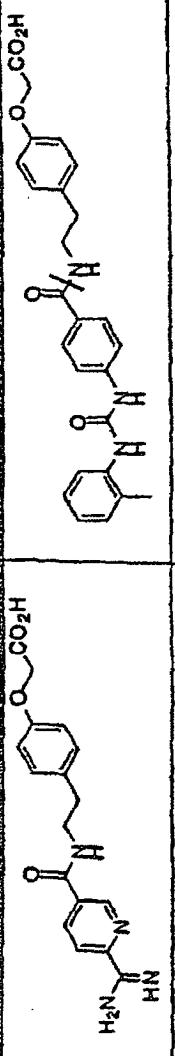
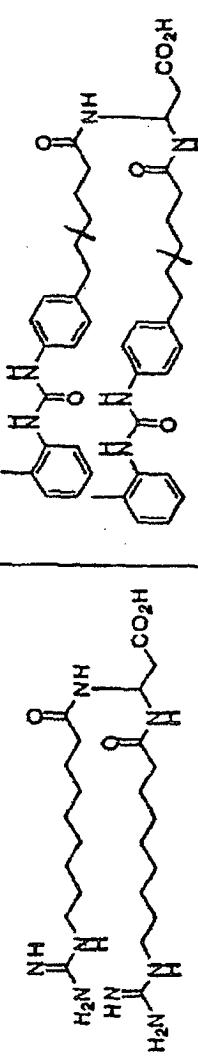
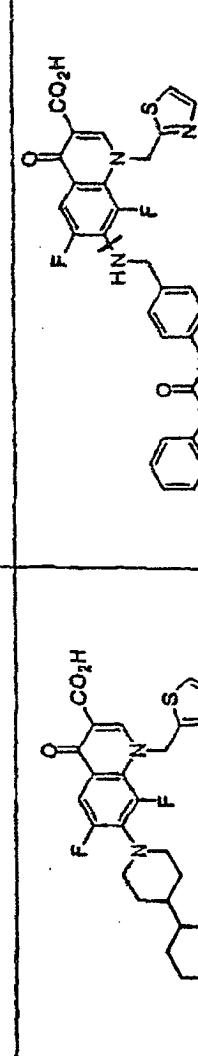
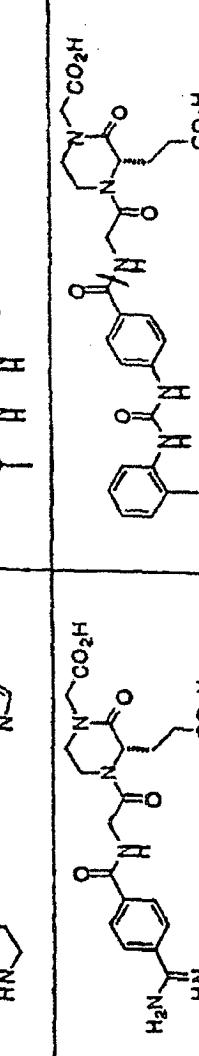
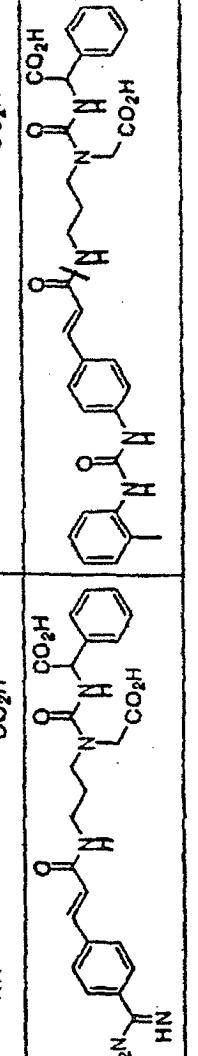
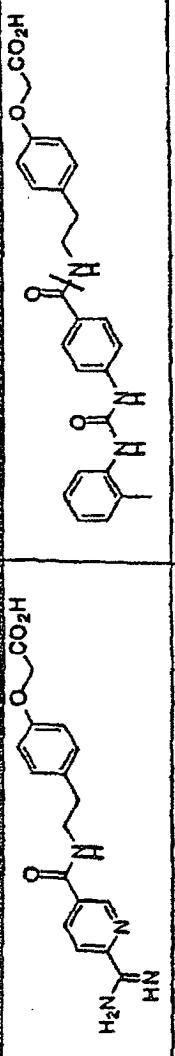
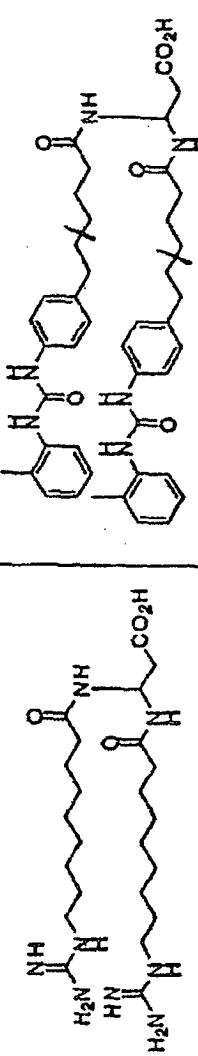
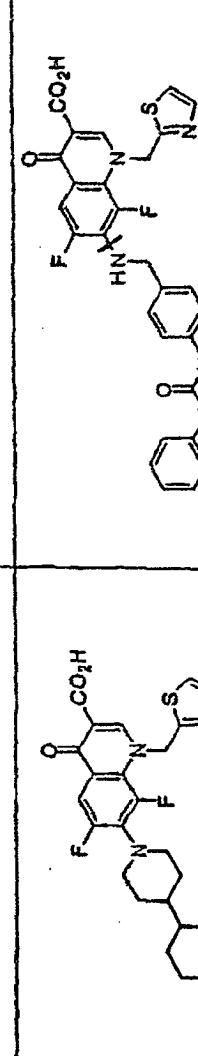
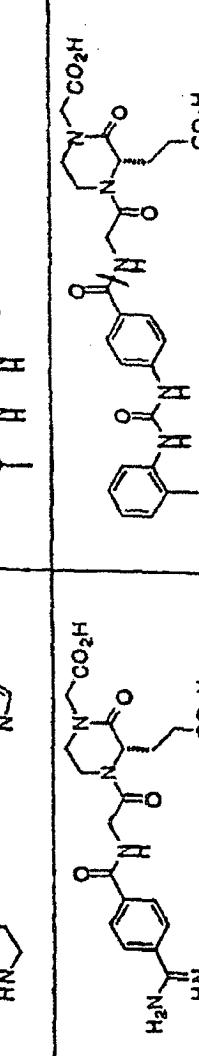
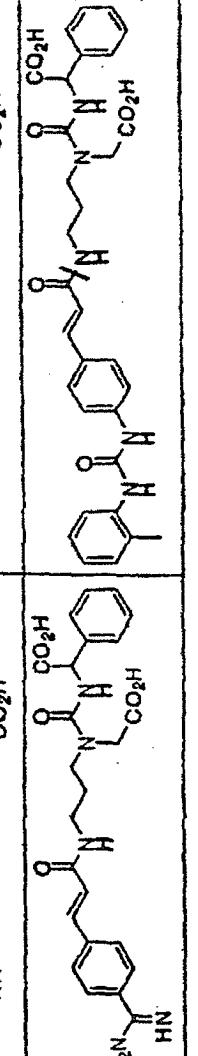
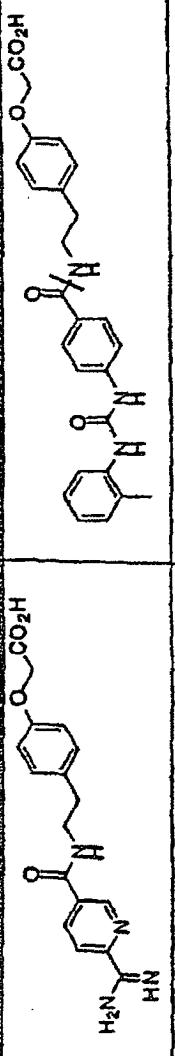
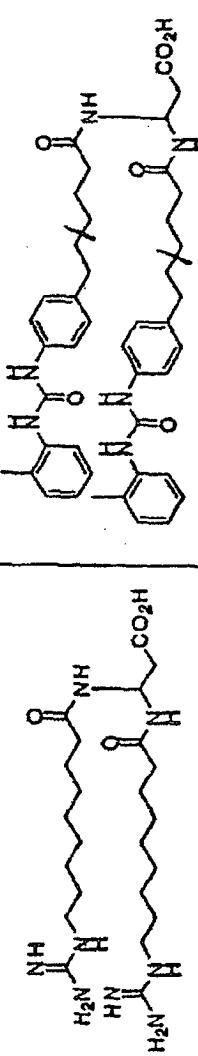
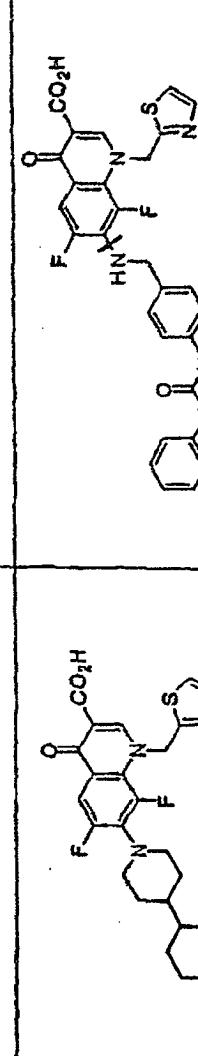
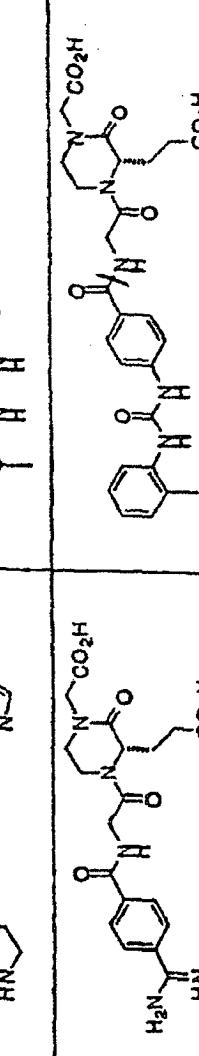
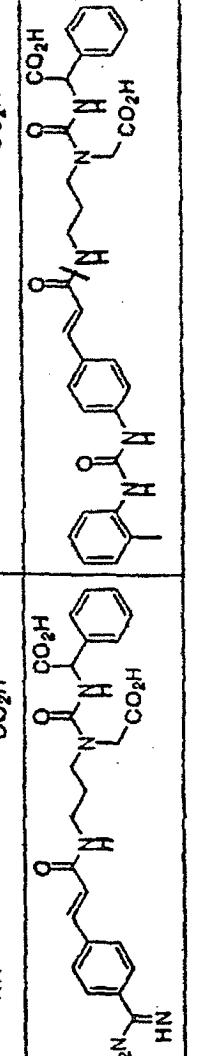
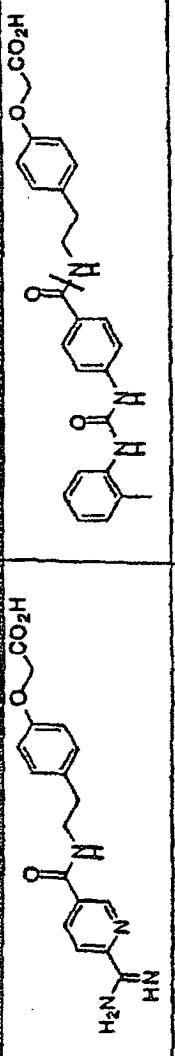
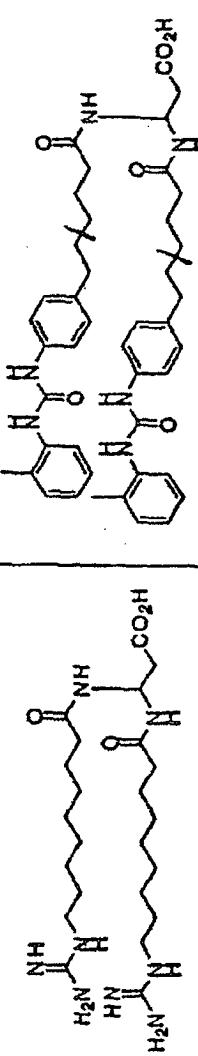
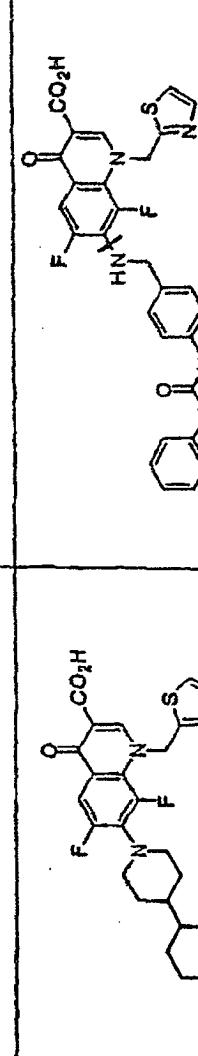
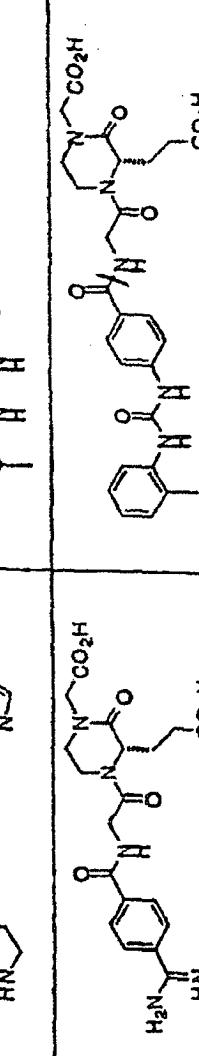
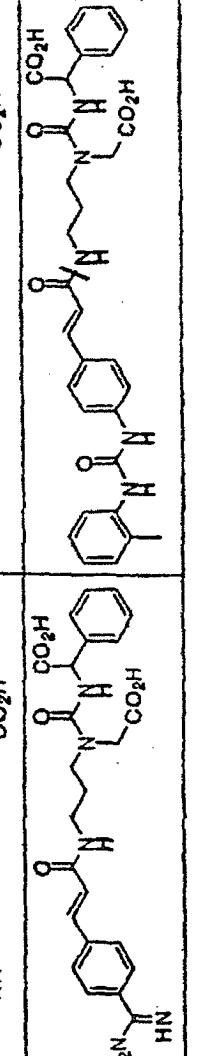
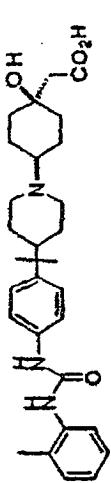
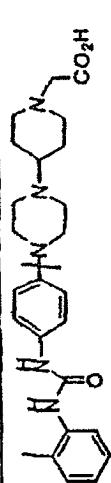
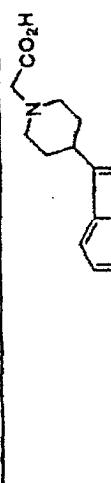
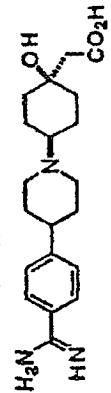
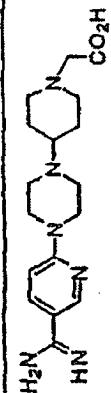
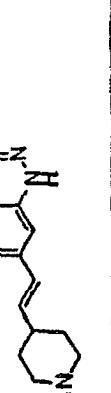
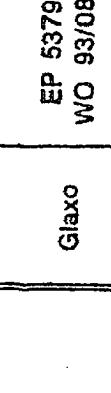
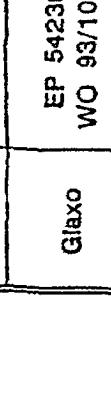
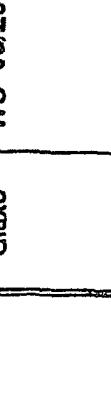
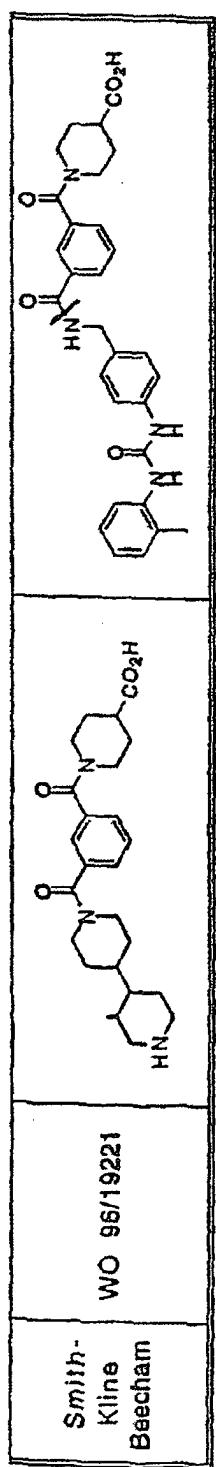
Hoffman LaRoche	US 5084466 EP 381033					
Rhône-Poulenc	WO 93/11759 US 5258398					
Takeda	EP 614664					
Takeda	EP 529858					
Cassella (Hoechst)	WO 94/17034					

Tabelle 3

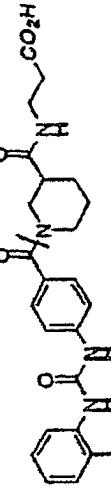
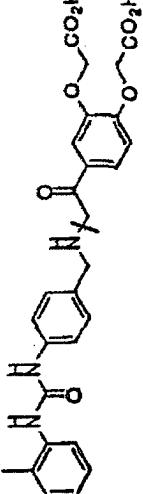
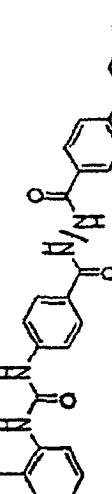
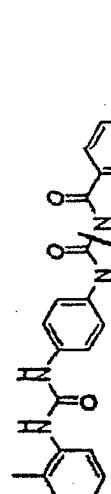
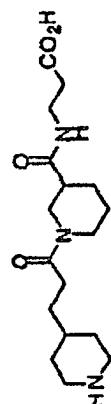
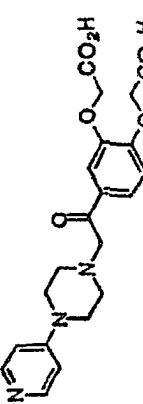
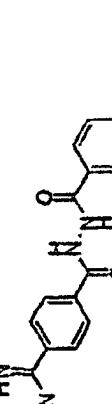
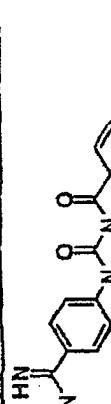
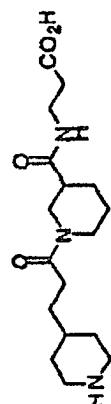
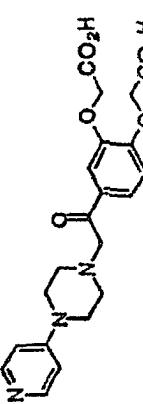
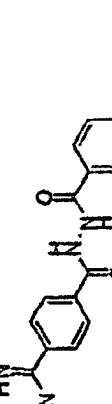
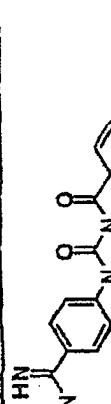
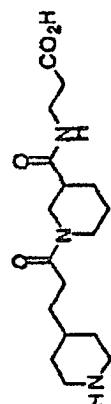
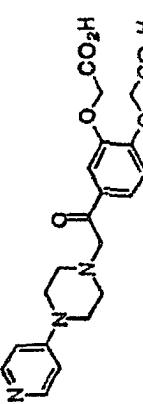
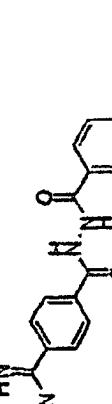
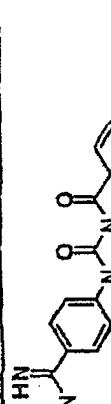
Glaxo	EP 537980 WO 93/08181				
Glaxo	EP 542363 WO 93/10091				
Glaxo	WO 96/20192				
Glaxo	WO 93/22303				
Glaxo	WO 93/114077				

Smith-Kline Beecham	WO 93/00095	
Smith-Kline Beecham	WO 94/12478	
Smith-Kline Beecham	WO 94/14776	
Smith-Kline Beecham	WO 94/22444	

Smith-Kline Beecham	WO 94/29273	
Smith-Kline Beecham	WO 94/29273	
Smith-Kline Beecham	WO 95/18619	
Smith-Kline Beecham	WO 95/18619	
Smith-Kline Beecham	WO 96/19223	



Smith-Kline Beecham	WO 96/19222	
Sano/ii	EP 719775	
Eli Lilly	EP 635492	
Eli Lilly	EP 635492	
Eli Lilly	EP 655439	

Ortho	WO 95/25091				
Zeneca	WO 94/22634				
Zeneca	EP 632016				
Zeneca	US 5463011 US 5494922 (CIP)				

EII	Lilly	WO 96/22288											
Fujisawa		WO 96/29309											
Merck/ Deutsch- land		EP 727425											

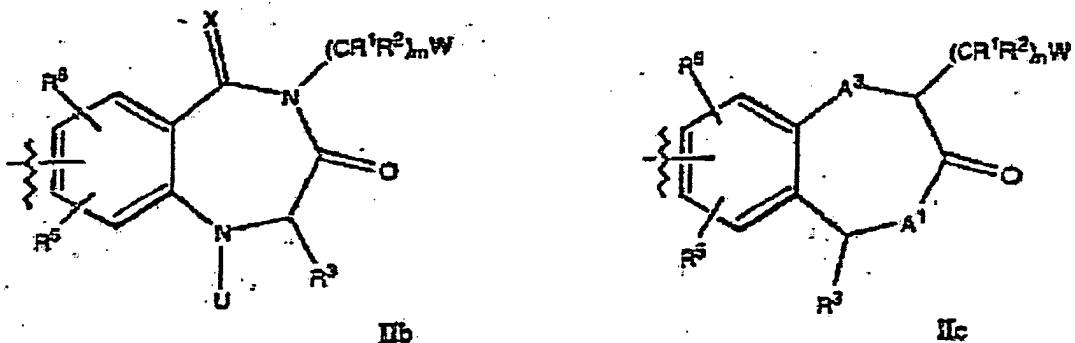
Patentansprüche

1. Zelladhäsionsinhibitor der Formel (I)

A-B

(I)

wobei A eine VLA-4-Spezifitätsdeterminante umfasst, welche keine nennenswerte IIb/IIIa-Aktivität vermittelt, und B ein Integringerüst umfasst, welches von einer Verbindung mit IIb/IIIa-Aktivität abgeleitet ist, wobei B eine Verbindung ausgewählt aus Formel IIb und IIc darstellt



wobei

A¹ ausgewählt ist aus NR¹, O, S, (CR¹R²)_m und N[(CR¹R²)_m(CY)A²R¹];

A² ausgewählt ist aus O, NR², S und (CR¹R²);

A³ ausgewählt ist aus NR¹, O, S und (CR¹R²);

X ausgewählt ist aus CH₂, O und S;

Y H₂ oder O darstellt;

r gleich 0 oder 1 ist;

n gleich 0-5 ist;

m gleich 1-4 ist;

W ausgewählt ist aus CO₂H, SO₃H, PO₄H₂, Tetrazol und H;

Z CO oder (CR¹R²)_n darstellt;

U ausgewählt ist aus COR¹², (CR¹R²)_nR¹² und SO₂R¹¹;

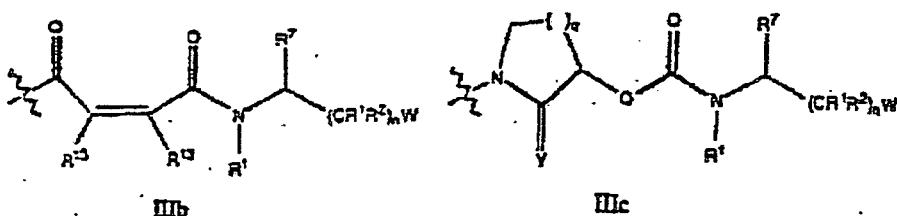
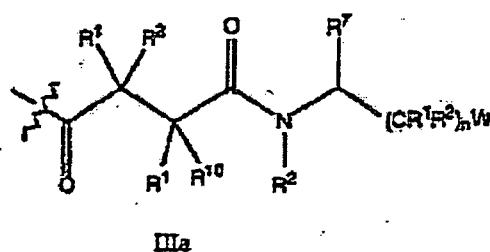
R¹ und R² unabhängig ausgewählt sind aus H, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Aralkyl, einem Heterocyclus; und Alkyl, welches mit Cycloalkyl, Cycloalkenyl, einem Heterocyclus, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, Hydroxyl, Halogen, Aralkoxy, Thioalkoxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl oder Carboxamid substituiert ist; R³ R¹ oder Aminosäureseitenketten darstellt;

R⁵ und R⁶ unabhängig ausgewählt sind aus H, OR¹, Halogen, Alkyl, SR¹, NZR¹² und NR¹R²;

R¹¹ ausgewählt ist aus Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Aralkyl, einem Heterocyclus; und Alkyl, welches mit Cycloalkyl, Cycloalkenyl, einem Heterocyclus, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, Hydroxyl, Halogen, Aralkoxy, Thioalkoxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl oder Carboxamid substituiert ist; und

R¹² ausgewählt ist aus H, Alkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Aralkyl, einem Heterocyclus; und Alkyl, welches mit Cycloalkyl, einem Heterocyclus, Alkoxy, Hydroxyl, Halogen, Aralkoxy, Thioalkoxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl, Carboxamid oder Aralkoxy substituiert ist; oder

wobei B ein Gerüst umfasst, welches ausgewählt ist aus Formel IIIa, Formel IIIb und Formel IIIc



wobei

n gleich 0-5 ist;

m gleich 1-4 ist;

q gleich 1 oder 2 ist;

r gleich 0 oder 1 ist;

Y H₂ oder O darstellt;

W ausgewählt ist aus CO₂H, SO₃H, PO₄H₂, Tetrazol und H;

Z CO oder (CR¹R²)_n darstellt;

R¹ und R² unabhängig ausgewählt sind aus H; Alkyl, Alkenyl; Alkinyl; Cycloalkyl; Cycloalkenyl; Aryl; Aralkyl; einem Heterocyclus; und Alkyl, welches mit Cycloalkyl, Cycloalkenyl, einem Heterocyclus, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxy, Hydroxyl, Halogen, Aralkoxy, Thioalkoxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl oder Carboxamid substituiert ist; R⁷ ausgewählt ist aus H; Aryl; substituiertem Aryl; Aralkyl; Alkyl; Alkenyl; und Alkyl, welches mit einem Heterocyclus, Thioalkoxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl, Alkoxy oder Halogen substituiert ist;

R¹⁰ ausgewählt ist aus R², NHSO₂R¹¹, NH₂, OR² und NHZR¹²;

R¹² ausgewählt ist aus H; Alkyl, Cycloalkenyl; Aryl; Aralkyl; einem Heterocyclus; und Alkyl, welches mit Cycloalkyl, einem Heterocyclus, Alkoxy, Hydroxyl, Halogen, Aralkoxy, Thioalkoxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl, Carboxamid oder Aralkoxy substituiert ist;

R¹³ H oder -CH₂(CH₂)_mCH₂- darstellt;

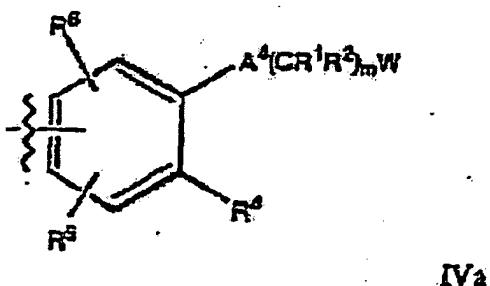
R² und R⁷ zusammengenommen -(CH₂)_m- bilden können;

R² und R¹⁰ zusammengenommen -(CH₂)_m- bilden können;

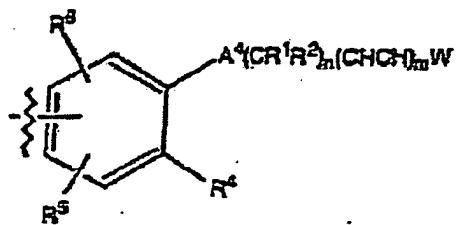
R¹¹ ausgewählt ist aus Alkyl; Alkenyl, Alkinyl; Cycloalkyl; Cycloalkenyl, Aryl; Aralkyl; einem Heterocyclus; und Alkyl, welches mit Cycloalkyl, Cycloalkenyl, einem Heterocyclus, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxy, Hydroxyl, Halogen, Aralkoxy, Thioalkoxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl oder Carboxamid substituiert ist;

Q (CR¹R²)_n oder NR¹² darstellt; oder

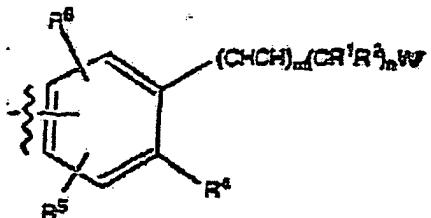
wobei B ein Gerüst umfasst, welches ausgewählt ist aus Formel IVa, Formel IVb und Formel IVc



IVa



IVb



IVc

wobei

A⁴ ausgewählt ist aus (CR¹R²)_n, O, S, NR¹, SO₂NR¹, CONR¹, CH₂NR¹¹, NR¹SO₂, CH₂O, CH₂NCOR¹¹ und CH₂CONR¹;

n gleich 0-5 ist;

m gleich 1-4 ist;

W ausgewählt ist aus CO₂H, SO₃H, PO₄H₂, Tetrazol und H; Z CO oder (CR¹R²)_n darstellt;

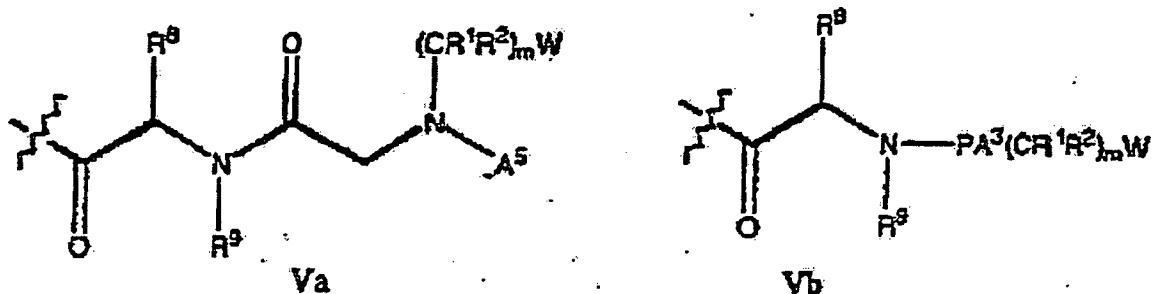
R¹ und R² unabhängig ausgewählt sind aus H, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Aralkyl, einem Heterocyclus; und Alkyl, welches mit Cycloalkyl, Cycloalkenyl, einem Heterocyclus, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxy, Hydroxyl, Halogen, Aralkoxy, Thioalkoxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl oder Carboxamid substituiert ist;

R⁴ ausgewählt ist aus H, OR¹, SR¹, NR¹R², Alkyl, NZR¹, NSO₂R¹¹ und CO₂R¹;

R⁵ und R⁶ unabhängig ausgewählt sind aus H, OR¹, Halogen, Alkyl und NR¹R²; und

R¹¹ ausgewählt ist aus Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Aralkyl, einem Heterocyclus; und Alkyl, welches mit Cycloalkyl, Cycloalkenyl, einem Heterocyclus, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxy, Hydroxyl, Halogen, Aralkoxy, Thioalkoxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl oder Carboxamid substituiert ist; oder

wobei B ein Gerüst der Formel V_a oder V_b umfasst



wobei

A³ ausgewählt ist aus NR¹, O, S und (CR¹R²);
A⁵ ausgewählt ist aus SO₂R¹¹, COR⁷ und (CR¹R²)_nR⁷;

W ausgewählt ist, gleich 0-5 ist:

n gleich 3-5 ist,
m gleich 1-4 ist:

in gleich 1-4 ist,
r gleich 0 oder 1 ist.

W ausgewählt ist aus CO_2H , SO_3H , PO_4H_2 , Tetrazol und H_2 .

W ausgewählt ist aus CO, P₂O₅ oder SO₃ darstellt:

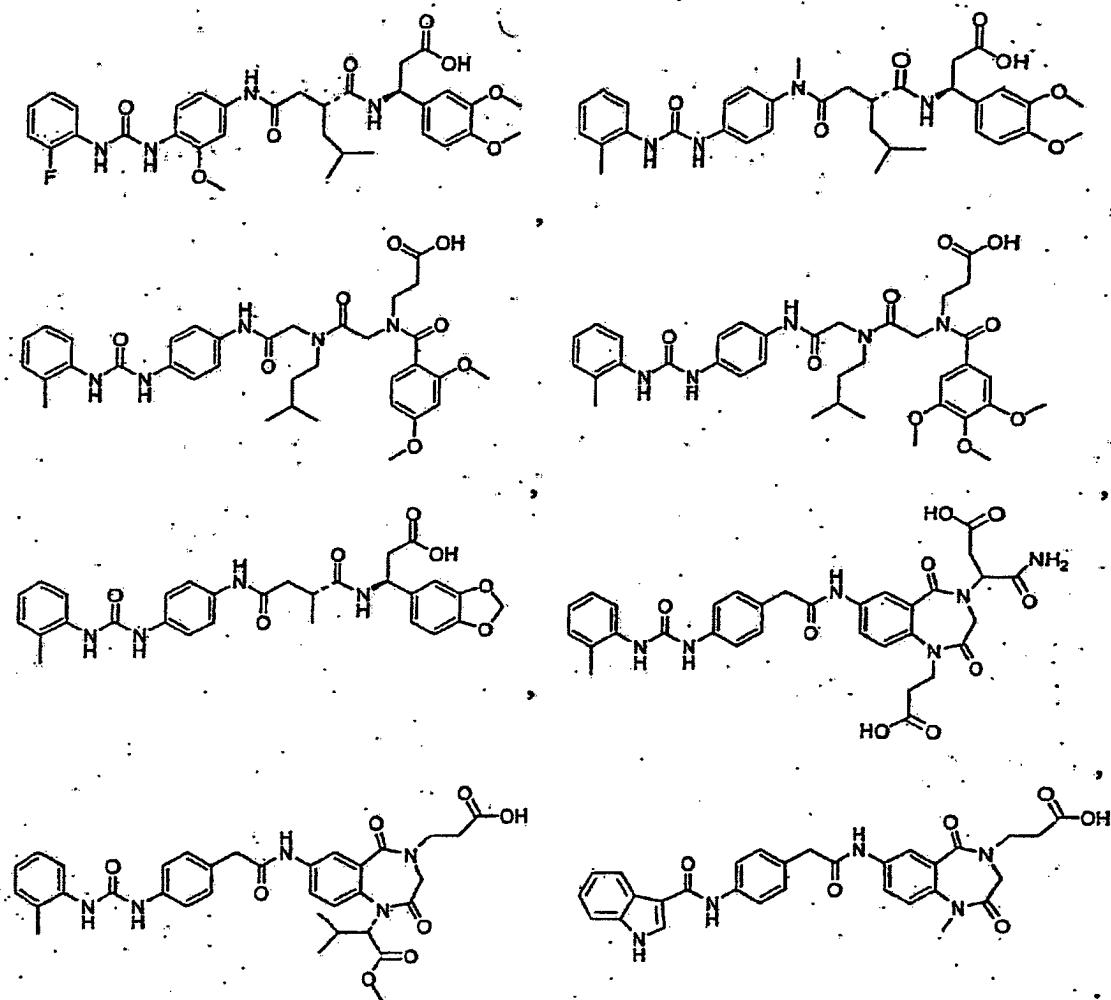
$\text{P}(\text{CO})_2$ oder SO_2 darstellt;
 R^1 und R^2 unabhängig ausgewählt sind aus H, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Aralkyl, einem Heterocyclus; und Alkyl, welches mit Cycloalkyl, Cycloalkenyl, einem Heterocyclus, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxyl, Hydroxyl, Halogen, Aralkoxy, Thioalkoxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl oder Carboxamid substituiert ist;
 R^7 ausgewählt ist aus H, Aryl, substituiertem Aryl, Aralkyl, Alkyl, Alkenyl; Alkyl, welches gegebenenfalls mit einem Heterocyclus, Thioalkoxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl, Alkoxy und Halogen substituiert ist;

falls R^8 gleich H ist, R^9 gleich R^7 ist, oder R^8 und R^9 zusammengenommen einen 4- bis 7-gliedrigen Ring bilden können, welcher gegebenenfalls mit Hydroxyl; -OR¹, N¹R¹R², -SR¹, -SO₂R¹¹ oder -SOR¹¹ substituiert ist; und R^{11} ausgewählt ist aus Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Aralkyl, einem Heterocyclus; und Alkyl, welches mit Cycloalkyl, Cycloalkenyl, einem Heterocyclus, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxy, Hydroxyl, Halogen, Aralkoxy, Thioalkoxy, Carboxy, Alkoxycarbonyl und Carboxamid substituiert ist; und

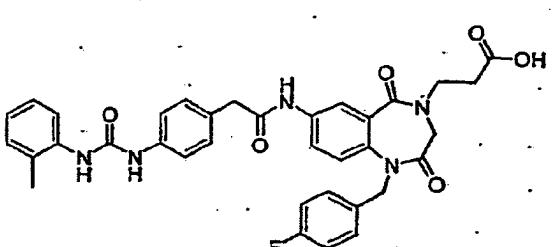
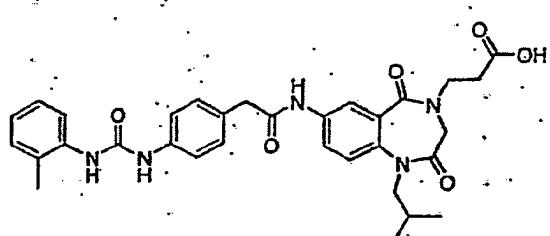
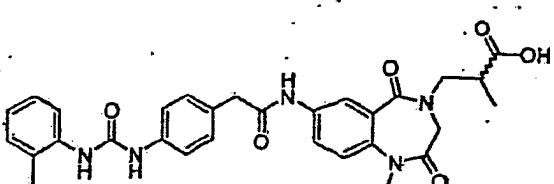
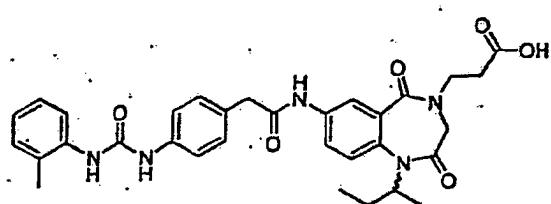
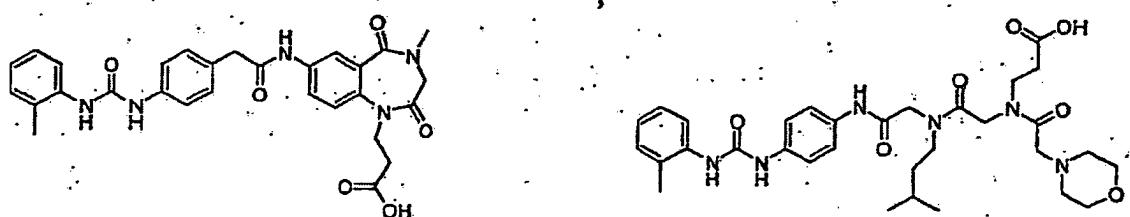
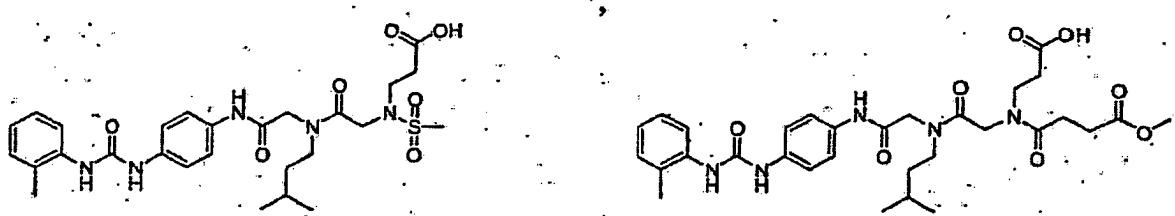
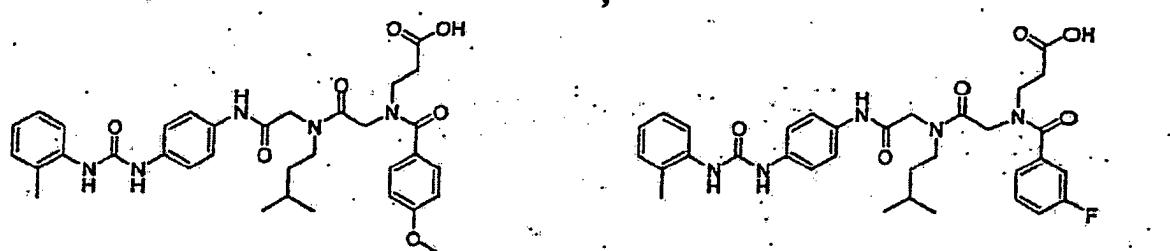
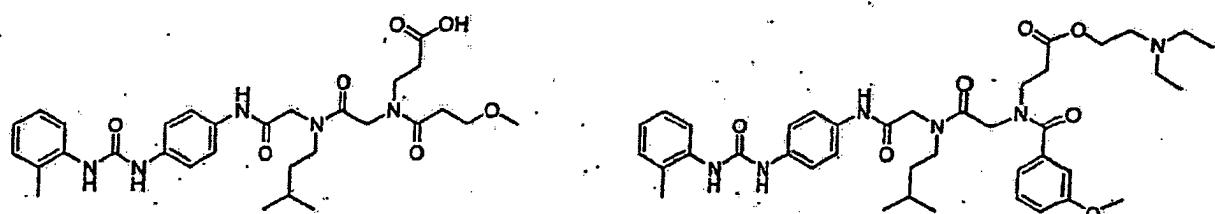
wobei A ausgewählt ist aus aliphatischem Acyl, welches gegebenenfalls mit N-Alkyl oder N-Arylamido substituiert ist; Aroyl; Heterocycloyl; Aralkylcarbonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; Heterocycloalkylcarbonyl; Alkoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl; Cycloalkylcarbonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl kondensiert ist; Heterocycloalkoxycarbonyl; Alkylaminocarbonyl, welches gegebenenfalls mit bis(Alkylsulfonyl)amino, Alkoxycarbonylamino oder Alkenyl substituiert ist; Arylaminocarbonyl, welches gegebenenfalls mit bis(Alkylsulfonyl)amino, Alkoxycarbonylamino oder Alkenyl substituiert ist; Aralkylaminocarbonyl, welches gegebenenfalls mit bis(Alkylsulfonyl)amino, Alkoxycarbonylamino oder Alkenyl substituiert ist; Alkylsulfonyl; Aralkylsulfonyl; Arylsulfonyl; Cycloalkylsulfonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl kondensiert ist; Heterocyclsulfonyl; Heterocyclalkylsulfonyl; Aralkyloxycarbonyl; Aryloxy carbonyl; Cycloalkyloxycarbonyl; Heterocyclyloxy carbonyl; Heterocyclalkoxycarbonyl, Mono- oder Dialkylaminocarbonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; (Alkyl)(aralkyl)aminocarbonyl; Mono- oder Diarylalkylaminocarbonyl; Mono- oder Diarylaminocarbonyl; (Aryl)(alkyl)aminocarbonyl; Mono- oder Dicycloalkylaminocarbonyl; Heterocyclaminocarbonyl; Heterocyclalkylaminocarbonyl; (Alkyl)(heterocyclyl)aminocarbonyl; (Alkyl)(heterocyclalkyl)aminocarbonyl; (Aralkyl)(heterocyclyl)aminocarbonyl; (Aralkyl)(heterocyclalkyl)aminocarbonyl; Alkenoyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; Alkenylsulfonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; Alkinoyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; Alkenylsulfonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; Cycloalkenylcarbonyl; Cycloalkenylsulfonyl; Cycloalkylalkanoyl; Cycloalkylalkylsulfonyl; Arylaroyl, Biarylsulfonyl; Alkoxy sulfonyl; Aralkoxysulfonyl; Alkylaminosulfonyl; Aryloxy sulfonyl; Arylaminosulfonyl; mit N-Arylharnstoff substituiertem Alkanoyl; mit N-Arylharnstoff substituiertem Alkylsulfonyl; mit Cycloalkenyl substituiertem Carbonyl; mit Cycloalkenyl substituiertem Sulfonyl; Alkenoxycarbonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; Alkenoxysulfonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; Alkinoxycarbonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; Alkinoxysulfonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; Alkenyl- oder Alkinylaminocarbonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; Alkenyl- oder Alkinylaminosulfonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; mit Acylamino substituiertem Alkanoyl; mit Acylamino substituiertem Alkylsulfonyl; mit Aminocarbonyl substituiertem Alkanoyl; mit Carbamoyl substituiertem Alkanoyl; mit Carbamoyl substituiertem Alkylsulfonyl; Heterocyclalkanoyl; Heterocyclaminosulfonyl; mit Carboxyalkyl substituiertem Aralkoxy; mit Carboxyalkyl substituiertem Aralkylsulfonyl; mit Oxocarbocyclyl kondensiertem Aroyl; mit Oxocarbocyclyl kondensiertem Arylsulfonyl; Heterocyclalkanoyl; N',N'-Alkyl, Arylhydrazincarbonyl; mit Aryloxy substituiertem Alkanoyl und Heterocyclalkylsulfonyl; Alkenyl; Alkinyl; Cycloalkyl; mit Aryl kondensiertem Cycloalkyl; Cycloalkenyl; Aryl; mit Aryl substituiertem Alkyl; mit Aryl substituiertem Alkenyl; mit Aryl substituiertem

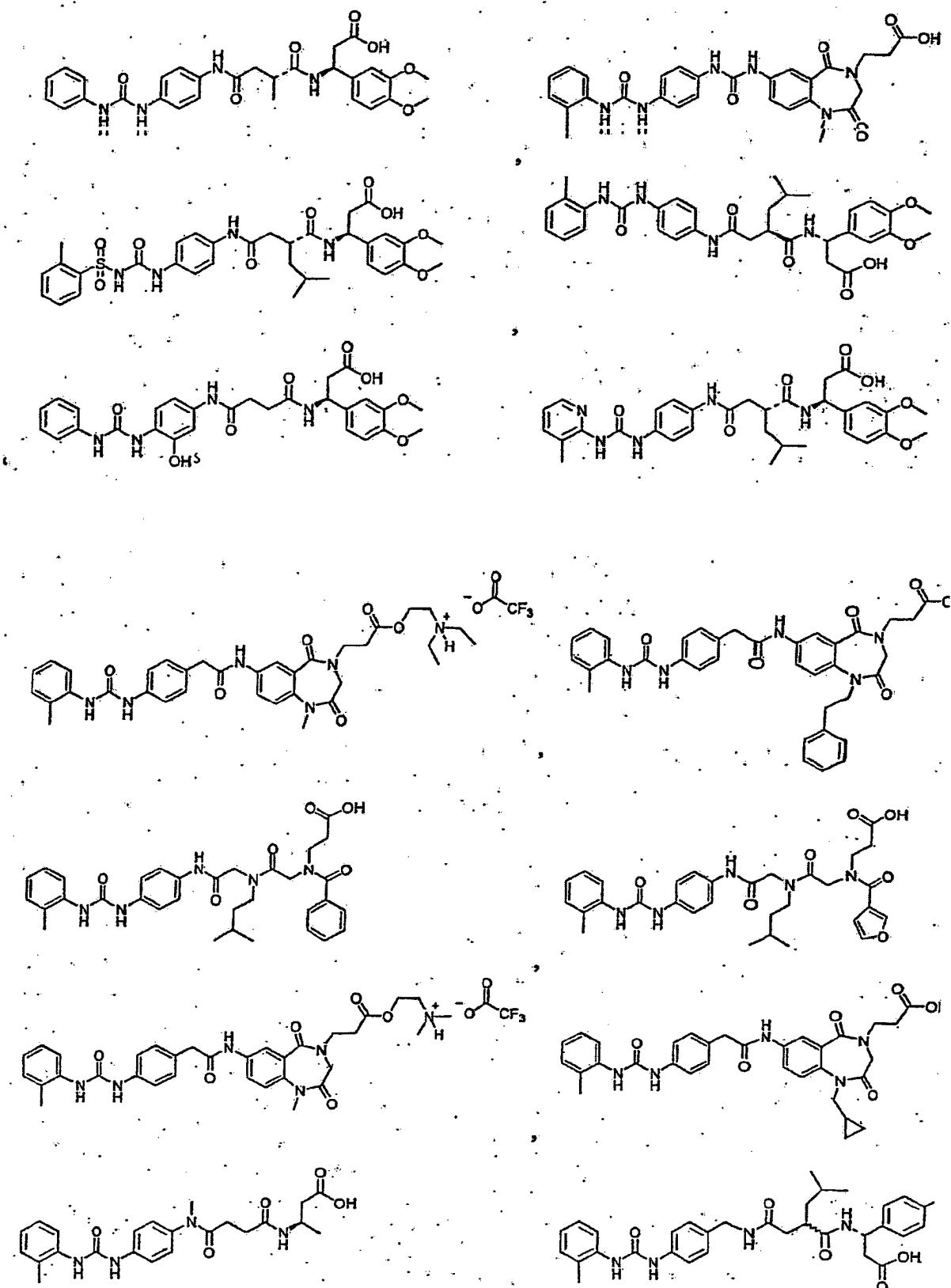
Alkinyl; mit Cycloalkyl substituiertem Alkyl; mit Cycloalkenyl substituiertem Cycloalkyl; Biaryl; Alkoxy; Alkenoxy; Alkinoxy; mit Aryl substituiertem Alkoxy; Alkylamino; Alkenylamino; Alkinylamino; mit Aryl substituiertem Alkylamino; mit Aryl substituiertem Alkenylamino; mit Aryl substituiertem Alkinylamino; Aryloxy; Arylamino; mit N-Alkylharnstoff substituiertem Alkyl; mit N-Arylharnstoff substituiertem Alkyl; mit Alkylcarbonylamino substituiertem Alkyl; Heterocycl; mit Heterocycl substituiertem Amino; mit Carboxyalkyl substituiertem Aralkyl; mit Oxocarbocycl kondensiertem Aryl; mit Arylharnstoff substituiertem Arylalkylcarbonylamino; mit Heteroarylamino substituiertem Arylalkylcarbonylamino; und mit Arylharnstoff substituiertem Arylharnstoff.

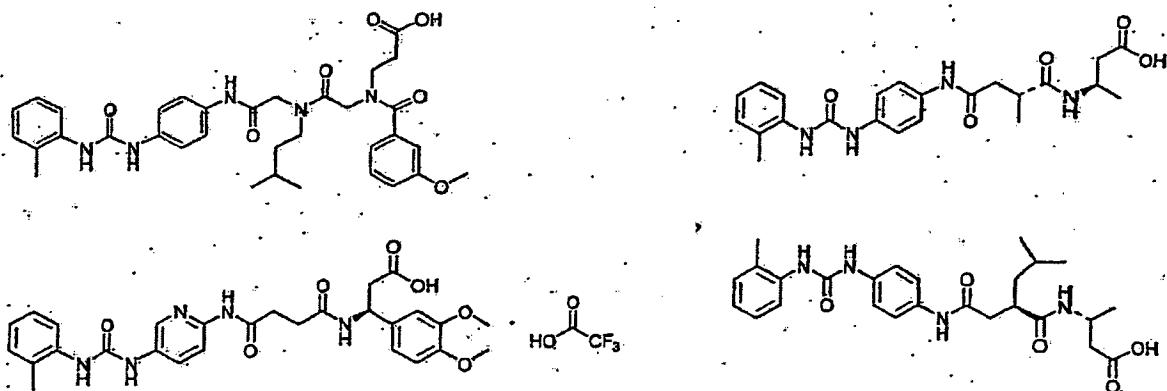
2. Zelladhäsionsinhibitor, ausgewählt aus den folgenden Verbindungen:



3. Zelladhäsionsinhibitor, ausgewählt aus den folgenden Verbindungen:







und

4. Zelladhäsionsinhibitor gemäß Anspruch 1, wobei A ausgewählt ist aus aliphatischem Acyl; welches gegebenenfalls mit N-Alkyl- oder N-Arylamido substituiert ist; Aroyl; Heterocycloyl; Alkyl- und Arylsulfonyl; Aralkylcarbonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; Heterocycloalkylcarbonyl; Alkoxy carbonyl; Aralkyloxycarbonyl; Cycloalkylcarbonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl kondensiert ist; Heterocycloalkoxycarbonyl; Alkylaminocarbonyl; Arylaminocarbonyl und Aralkylaminocarbonyl, welche gegebenenfalls mit bis(Alkylsulfonyl)amino, Alkoxy carbonylamino oder Alkenyl substituiert sind.

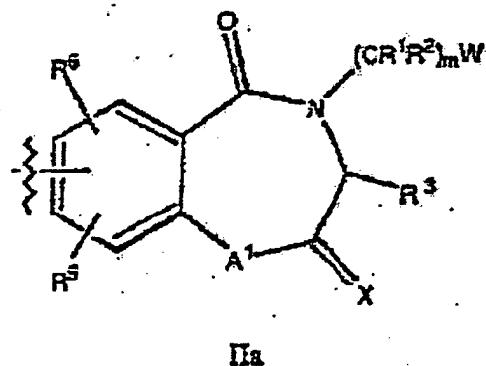
5. Zelladhäsionsinhibitor gemäß Anspruch 4, wobei A ausgewählt ist aus aliphatischem Acyl, Aroyl, Aralkylcarbonyl, Heterocycloyl, Alkoxy carbonyl, Aralkyloxycarbonyl und Heterocycloalkylcarbonyl.

6. Zelladhäsionsinhibitor der Formel (I)

A-B

(I)

wobei A eine VLA-4-Spezifitätsdeterminante umfasst, welche keine nennenswerte IIb/IIIa-Aktivität vermittelt, und B ein Integringerüst umfasst, welches von einer Verbindung mit IIb/IIIa-Aktivität abgeleitet ist, wobei B eine Verbindung der Formel IIa darstellt



wobei

A¹ ausgewählt ist aus NR¹, O, S, (CR¹R²)_m und N[(CR¹R²)_m(CY)A²R¹];

A² ausgewählt ist aus O, NR², S und (CR¹R²)_r;

X ausgewählt ist aus CH₂, O und S;

Y H₂ oder O darstellt;

r gleich 0 oder 1 ist;

n gleich 0-5 ist;

m gleich 1-4 ist;

W ausgewählt ist aus CO₂H, SO₃H, PO₄H₂, Tetrazol und H;

Z CO oder (CR¹R²)_n darstellt;

R¹ und R² unabhängig ausgewählt sind aus H, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Aralkyl, einem Heterocyclus; und Alkyl, welches mit Cycloalkyl, Cycloalkenyl, einem Heterocyclus, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxy, Hydroxyl, Halogen, Aralkoxy, Thioalkoxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl oder Carboxamid substituiert ist;

R³ gleich R¹ ist oder Aminosäureseitenketten darstellt;

R^5 und R^6 unabhängig ausgewählt sind aus H, OR¹, Halogen, Alkyl, SR¹, NZR¹² und NR¹R²; und wobei A ausgewählt ist aus aliphatischem Acyl, welches gegebenenfalls mit N-Alkyl- oder N-Arylamido substituiert ist; Aroyl; Alkyl- oder Arylsulfonyl; Aralkylcarbonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; Alkoxy carbonyl; Aralkyloxycarbonyl; Cycloalkylcarbonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl kondensiert ist; Alkylsulfonyl; Aralkylsulfonyl; Arylsulfonyl; Cycloalkylsulfonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl kondensiert ist; Aralkyloxycarbonyl; Aryloxy carbonyl; Cycloalkyloxycarbonyl; Alkenoyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; Alkinoyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; Alkenylsulfonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; Alkinylsulfonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; Cycloalkenylcarbonyl; Cycloalkenylsulfonyl; Cycloalkylalkanoyl; Cycloalkylalkylsulfonyl; Arylroyl, Biarylsulfonyl; Alkoxy sulfonyl; Aralkoxysulfonyl; Aryloxsulfonyl; mit N-Arylharnstoff substituiertem Alkanoyl; mit N-Arylharnstoff substituiertem Alkylsulfonyl; mit Cycloalkenyl substituiertem Carbonyl; mit Cycloalkenyl substituiertem Sulfonyl; Alkenoxycarbonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; Alkenoxysulfonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; Alkinoxycarbonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; Alkinoxysulfonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; mit Acylamino substituiertem Alkanoyl; mit Acylamino substituiertem Alkylsulfonyl; mit Aminocarbonyl substituiertem Alkanoyl; mit Carbamoyl substituiertem Alkanoyl; mit Carbamoyl substituiertem Alkylsulfonyl; mit Carboxyalkyl substituiertem Aralkoyl; mit Carboxyalkyl substituiertem Aralkylsulfonyl; mit Oxocarbocyclyl kondensiertem Aroyl; mit Oxocarbocyclyl kondensiertem Arylsulfonyl; N',N'-Alkyl, Arylhydrazincarbonyl; mit Aryloxy substituiertem Alkanoyl; Alkenyl; Alkinyl; Cycloalkyl; mit Aryl kondensiertem Cycloalkyl; Cycloalkenyl; Aryl; mit Aryl substituiertem Alkyl; mit Aryl substituiertem Alkenyl; mit Aryl substituiertem Alkinyl; mit Cycloalkyl substituiertem Alkyl; mit Cycloalkenyl substituiertem Cycloalkyl; Biaryl; Alkoxy; Alkenoxy; Alkinoxy; mit Aryl substituiertem Alkoxy; Alkylamino; Alkenylamino; Alkinylamino; mit Aryl substituiertem Alkylamino; mit Aryl substituiertem Alkenylamino; mit Aryl substituiertem Alkinylamino; Aryloxy; Arylamino; mit N-Alkylharnstoff substituiertem Alkyl; mit N-Arylharnstoff substituiertem Alkyl; mit Alkylcarbonylamino substituiertem Alkyl; mit Carboxyalkyl substituiertem Aralkyl; mit Oxocarbocyclyl kondensiertem Aryl; mit Arylharnstoff substituiertem Arylalkylcarbonylamino; mit Heteroarylamido substituiertem Arylalkylcarbonylamino; und mit Arylharnstoff substituiertem Arylharnstoff.

7. Zelladhäsionsinhibitor gemäß Anspruch 6, wobei A ausgewählt ist aus aliphatischem Acyl, welches gegebenenfalls mit N-Alkyl- oder N-Arylamido substituiert ist; Aroyl; Alkyl- und Arylsulfonyl; Aralkylcarbonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist; Alkoxy carbonyl; Aralkyloxycarbonyl; und Cycloalkylcarbonyl, welches gegebenenfalls mit Aryl kondensiert ist.

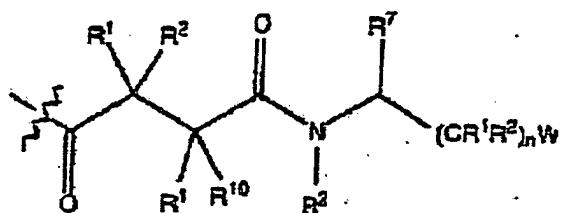
8. Zelladhäsionsinhibitor gemäß Anspruch 7, wobei A ausgewählt ist aus aliphatischem Acyl, Aroyl, Aralkylcarbonyl, Alkoxy carbonyl und Aralkyloxycarbonyl.

9. Zelladhäsionsinhibitor gemäß Anspruch 5 oder 8, wobei A ausgewählt ist aus (N-Ar'-Harnstoff)-para-substituiertem Aralkylcarbonyl, (N-Ar'-Harnstoff)-para-substituiertem Aralkyl und (N-Ar'-Harnstoff)-para-substituiertem Aryl.

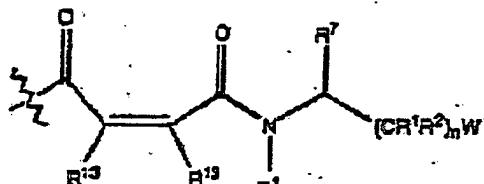
10. Zelladhäsionsinhibitor gemäß Anspruch 9, wobei A ausgewählt ist aus (N-Ar'-Harnstoff)-para-substituiertem Phenylmethylcarbonyl, (N-Ar'-Harnstoff)-para-substituiertem Phenylmethyl und (N-Ar'-Harnstoff)-para-substituiertem Phenyl.

11. Zelladhäsionsinhibitor gemäß Anspruch 10, wobei B eine Verbindung, ausgewählt aus Formel IIb und IIc wie in Anspruch 1 definiert ist, oder B eine Verbindung der Formel IIa wie in Anspruch 6 definiert ist.

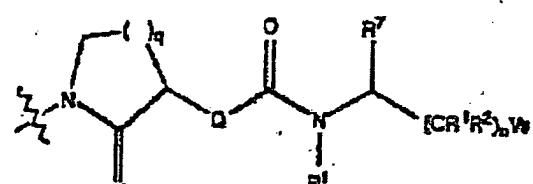
12. Zelladhäsionsinhibitor gemäß Anspruch 9, wobei:
B eine Struktur, ausgewählt aus Formel IIIa, Formel IIIb und Formel IIIc ist



IIIa



IIIb



IIIc

wobei m gleich 1-4 ist;

q gleich 1 oder 2 ist;

r gleich 0 oder 1 ist;

Y CH₂ oder O darstellt;

W ausgewählt ist aus CO₂H, SO₃H, PO₄H₂, Tetrazol und H;

Z CO oder (CR¹R²)_n darstellt;

n gleich 0-5 ist;

R¹ und R² unabhängig ausgewählt sind aus H, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Aralkyl, einem Heterocyclus; und Alkyl, welches mit Cycloalkyl, Cycloalkenyl, einem Heterocyclus, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxy, Hydroxyl, Halogen, Aralkoxy, Thioalkoxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl oder Carboxamid substituiert ist;

R⁷ ausgewählt ist aus H, Aryl, substituiertem Aryl, Aralkyl, Alkyl, Alkenyl; und Alkyl, welches mit einem Heterocyclus, Thioalkoxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl, Alkoxy oder Halogen substituiert ist;

R¹⁰ ausgewählt ist aus R², NH₂SO₂R¹¹, NH₂, OR² und NHZR¹²;

R¹² ausgewählt ist aus H, Alkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Aralkyl, Heterocyclus, Alkyl, welches mit Cycloalkyl, einem Heterocyclus, Alkoxy, Hydroxyl, Halogen, Aralkoxy, Thioalkoxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl, Carboxamid oder Aralkoxy substituiert ist;

R¹³ H oder -CH₂(CH₂)_nCH₂- darstellt;

R² und R⁷ zusammengenommen -(CH₂)_m- bilden können;

R² und R¹⁰ zusammengenommen -(CH₂)_m- bilden können;

R¹¹ ausgewählt ist aus Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Aralkyl, Heterocyclus; und Alkyl, welches mit Cycloalkyl, Cycloalkenyl, einem Heterocyclus, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxy, Hydroxyl, Halogen, Aralkoxy, Thioalkoxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl oder Carboxamid substituiert ist;

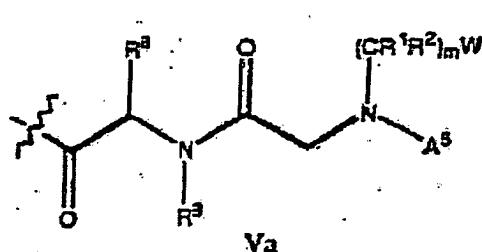
Q (CR¹R²)_r oder NR¹² darstellt.

13. Zelladhäsionsinhibitor gemäß Anspruch 9, wobei:

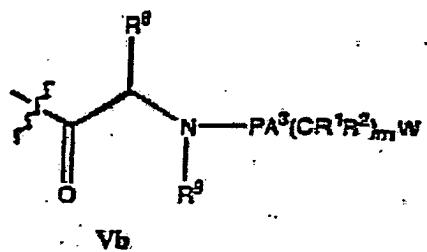
B ein Gerüst umfasst, welches aus Formel IVa, Formel IVb und Formel IVc wie in Anspruch 1 definiert ausgewählt ist.

14. Zelladhäsionsinhibitor gemäß Anspruch 9, wobei

B eine Struktur der Formel Va oder Vb ist



wobei



A³ ausgewählt ist aus NR¹, O, S und (CR¹R²);

A⁵ ausgewählt ist aus SO₂R¹¹, COR⁷ und (CR¹R²)_nR⁷;

n gleich 0-5 ist;

m gleich 1-4 ist;

r gleich 0 oder 1 ist;

W ausgewählt ist aus CO₂H, SO₃H, PO₄H₂, Tetrazol und H;

P CO oder SO₂ darstellt;

R¹ und R² unabhängig ausgewählt sind aus H, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Aralkyl, einem Heterocyclus; und Alkyl, welches mit Cycloalkyl, Cycloalkenyl, einem Heterocyclus, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxyl, Hydroxyl, Halogen, Aralkoxy, Thioalkoxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl oder Carboxamid substituiert ist;

R⁷ ausgewählt ist aus H, Aryl, substituiertem Aryl, Aralkyl, Alkyl, Alkenyl und Alkyl, welches mit einem Heterocyclus, Thioalkoxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl, Alkoxy oder Halogen substituiert ist;

falls R⁸ H darstellt, R⁹ gleich R⁷ ist, oder R⁸ und R⁹ zusammengenommen einen Prolin-, Thioprolin- oder Piperolinring bilden können; und

R¹¹ ausgewählt ist aus Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Aralkyl, einem Heterocyclus; und Alkyl, welches mit Cycloalkyl, Cycloalkenyl, einem Heterocyclus, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxyl, Hydroxyl, Halogen, Aralkoxy, Thioalkoxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl oder Carboxamid substituiert ist.

15. Arzneimittel, umfassend

(a) den Zelladhäsionsinhibitor gemäß Anspruch 1 oder 6 in einer Menge, welche zur Vorbeugung, Inhibierung oder Unterdrückung von Zelladhäsion wirksam ist; und

(b) einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

16. Zelladhäsionsinhibitor gemäß Anspruch 1 oder 6, wobei der Inhibitor einen IC₅₀ von etwa 1 pM bis etwa 10 µM aufweist, wie durch einen VLA-4-Direktbindungstest gemessen.

17. Zelladhäsionsinhibitor gemäß Anspruch 16, wobei der Inhibitor einen IC₅₀ von etwa 1 pM bis etwa 100 nM aufweist.

18. Zelladhäsionsinhibitor gemäß Anspruch 17, wobei der Inhibitor einen IC₅₀ von etwa 1 pM bis etwa 10 nM aufweist.

19. Verfahren zur Umwandlung einer ersten Verbindung mit einer IIb/IIIa-Inhibitoraktivität, wobei die erste Verbindung eine IIb/IIIa-Spezifitätsdeterminante und ein Integringerüst umfasst, wobei die Spezifitätsdeterminante eine Phenylamidin-Einheit oder basische Funktionalität umfasst, in eine zweite, unterschiedliche Verbindung, welche fähig ist, mit einer VLA-4-Zelladhäsion bei einem Säuger zu interferieren, ohne die auf IIb/IIIa basierende Zelladhäsion merklich zu hemmen, wobei das Verfahren die Schritte umfasst:

(a) Identifizieren der Phenylamidin-Einheit in der Spezifitätsdeterminante der ersten Verbindung, oder falls keine vorhanden ist, Umwandeln der basischen Funktionalität in der Spezifitätsdeterminante in eine Pseudo-Phenylamidin-Einheit durch Bildung von Pseudobindungen in der para-Stellung und Entfernen von nicht benötigten Bindungen;

(b) Entfernen der Phenylamidin-Einheit wie in Schritt a) identifiziert und Ersetzen der Einheit mit einer VLA-4-Spezifitätsdeterminante, wodurch die zweite Verbindung gebildet wird.

20. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung eines Zustandes, welcher in Verbindung mit Zelladhäsion steht, wobei das Verfahren die Schritte umfasst:

a) Bereitstellen einer ersten Verbindung mit IIb/IIIa-Inhibitoraktivität, wobei die erste Verbindung (i) eine IIb/IIIa-Spezifitätsdeterminante und (ii) ein Integringerüst umfasst, wobei die Spezifitätsdeterminante eine Phenylamidin-Einheit oder eine basische Stickstofffunktionalität umfasst;

b) Entfernen der IIb/IIIa-Spezifitätsdeterminante und Ersetzen derselben mit einer VLA-4-Spezifitätsdeterminante, wodurch eine zweite Verbindung mit VLA-4-Inhibitoraktivität gebildet wird; und

c) Verbinden der zweiten Verbindung mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger, um dadurch ein Arzneimittel herzustellen.

21. Verwendung einer Verbindung der Formel (I), welche fähig ist, mit VLA-4-Aktivität zu interferieren

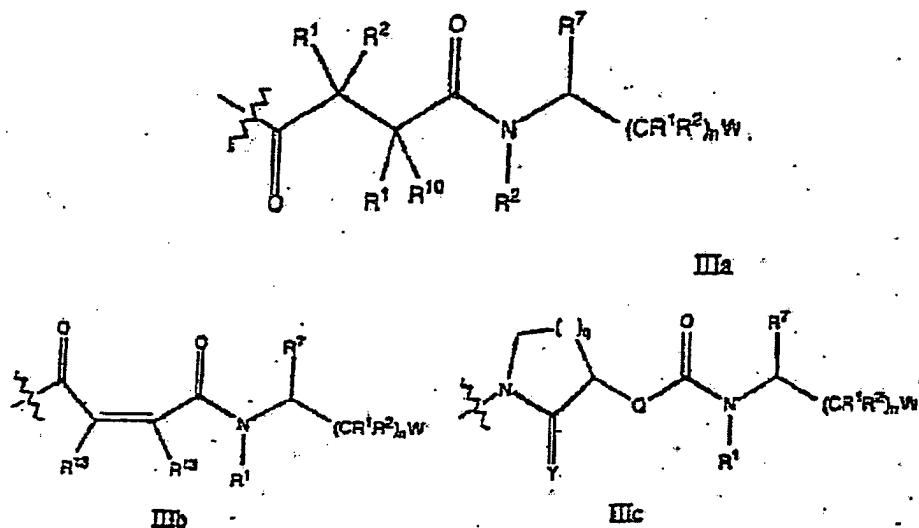
A-B

(I)

wie in Anspruch 1 oder 6 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Entzündungs-, Immun- oder Autoimmunkrankheiten bei einem Säuger.

22. Verwendung gemäß Anspruch 21, wobei B ein Gerüst umfasst, welches aus Formel IIIa, Formel IIIb und Formel IIIc wie in Anspruch 1 definiert ausgewählt ist.

23. Verwendung gemäß Anspruch 21, wobei B eine aus Formel IIIa, IIIb und IIIc ausgewählte Verbindung ist



wobei

m gleich 1-4 ist;

q gleich 1 oder 2 ist;

r gleich 0 oder 1 ist;

Y CH₂ oder O darstellt;

W ausgewählt ist aus CO₂H, SO₃H, PO₄H₂, Tetrazol und H;

Z CO oder (CR¹R²)_n darstellt;

n gleich 0-5 ist;

R¹ und R² unabhängig ausgewählt sind aus H, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Aralkyl, einem Heterocyclus; und Alkyl, welches mit Cycloalkyl, Cycloalkenyl, einem Heterocyclus, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxy, Hydroxyl, Halogen, Aralkoxy, Thioalkoxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl oder Carboxamid substituiert ist; R⁷ ausgewählt ist aus H, Aryl, substituiertem Aryl, Aralkyl, Alkyl, Alkenyl; und Alkyl, welches mit einem Heterocyclus, Thioalkoxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl, Alkoxy oder Halogen substituiert ist;

R¹⁰ ausgewählt ist aus R², NHSO₂R¹¹, NH₂, OR² und NHZR¹²;

R¹² ausgewählt ist aus H, Alkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Aralkyl, einem Heterocyclus; und Alkyl, welches mit Cycloalkyl, einem Heterocyclus, Alkoxy, Hydroxyl, Halogen, Aralkoxy, Thioalkoxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl, Carboxamid oder Aralkoxy substituiert ist;

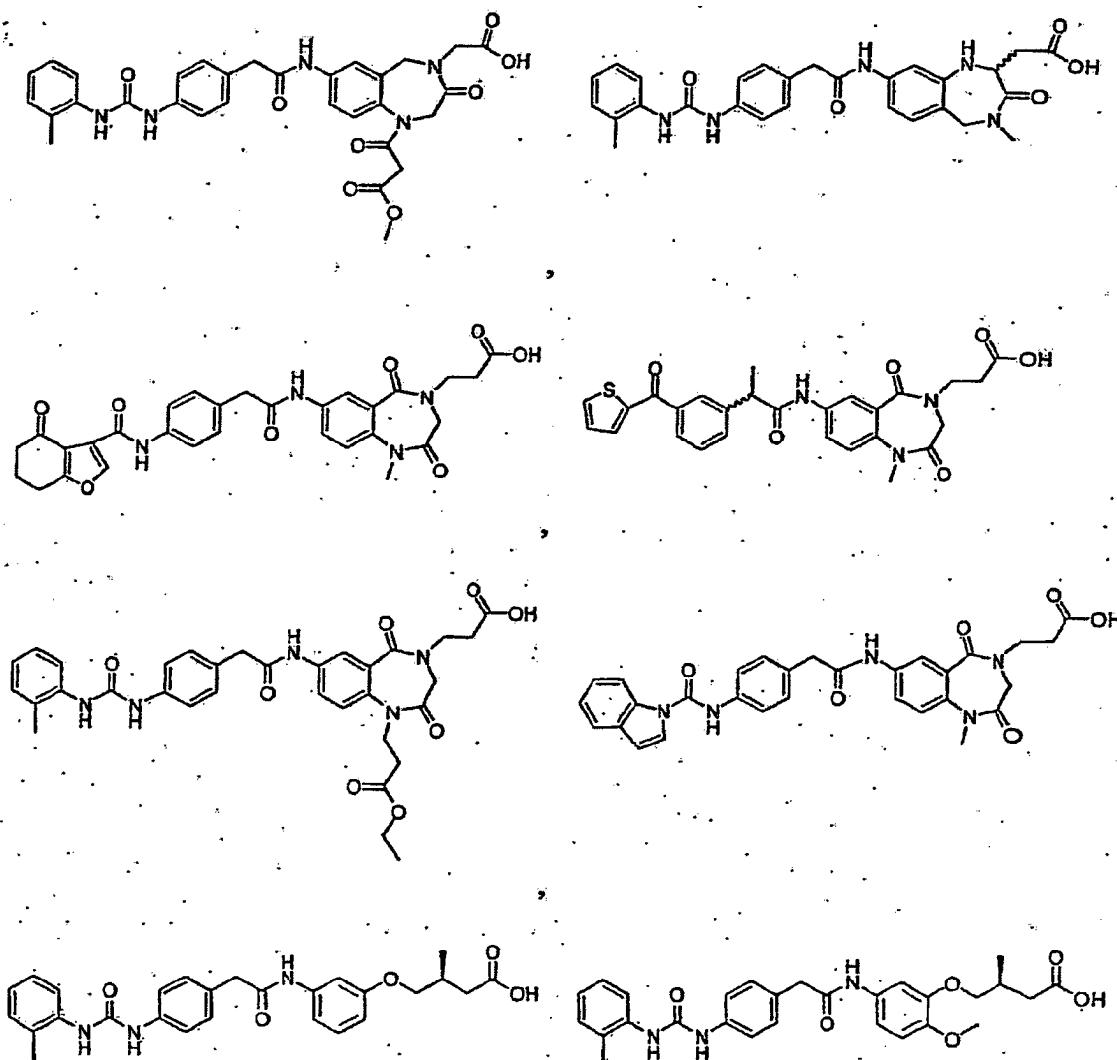
R¹³ H oder -CH₂(CH₂)_mCH₂- darstellt;

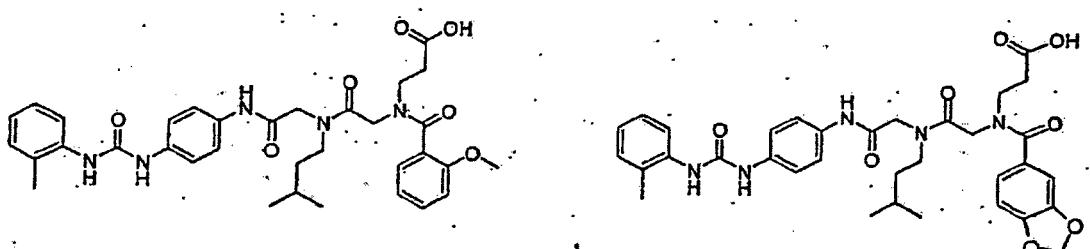
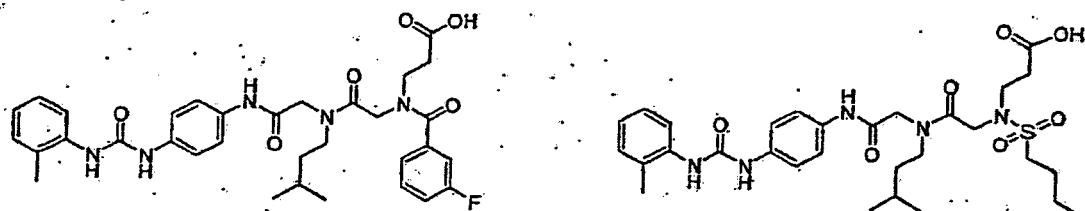
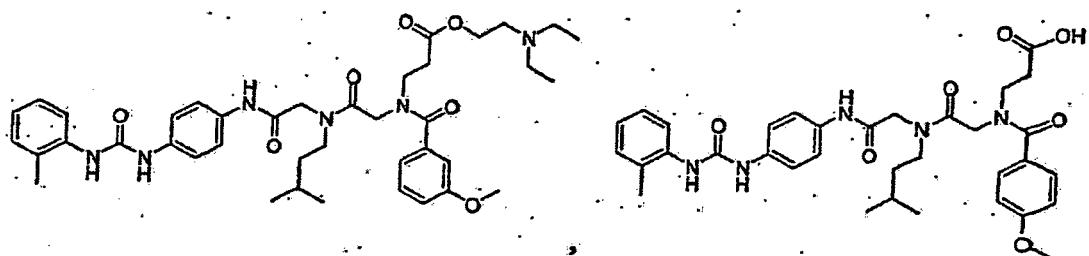
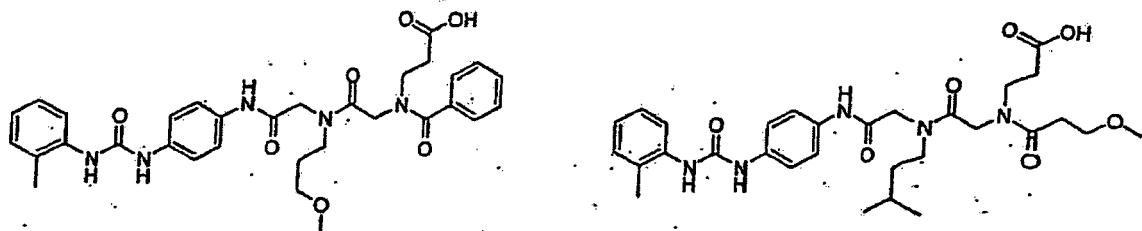
R² und R⁷ gegebenenfalls zusammengenommen -(CH₂)_m- bilden können;

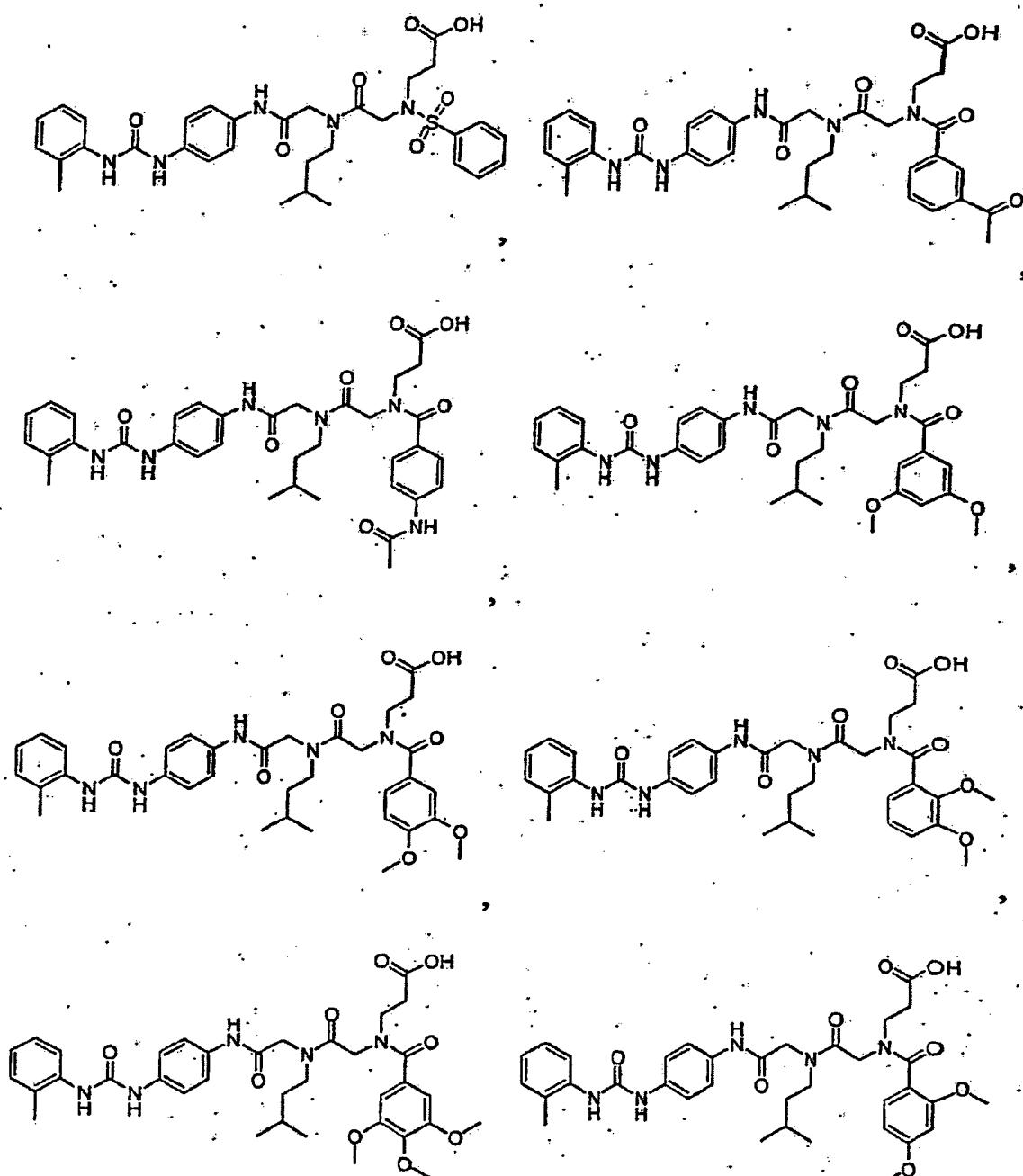
R² und R¹⁰ gegebenenfalls zusammengenommen -(CH₂)_m- bilden können;

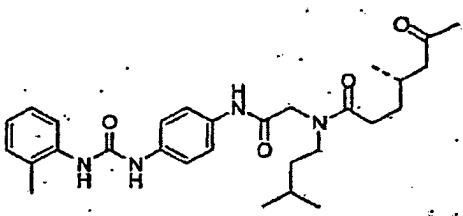
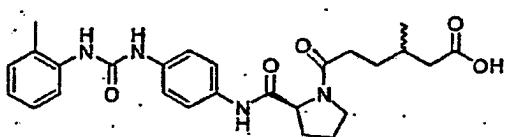
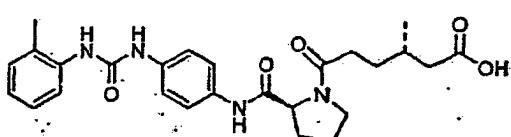
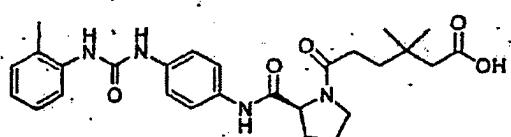
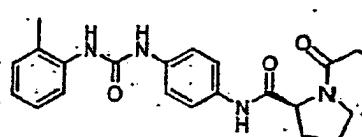
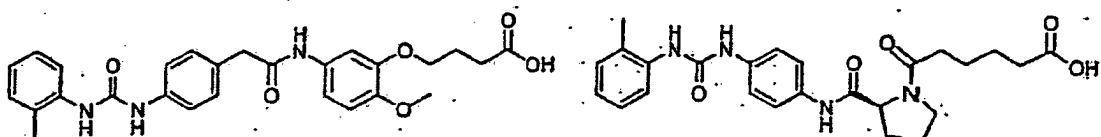
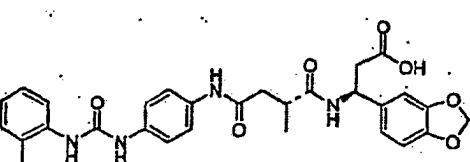
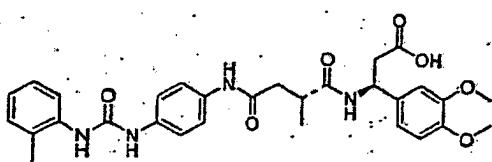
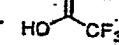
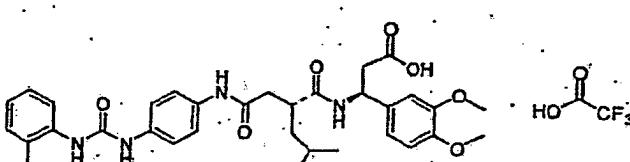
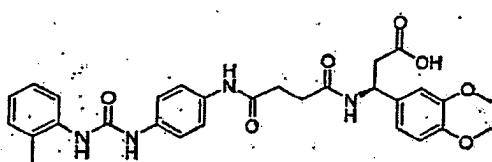
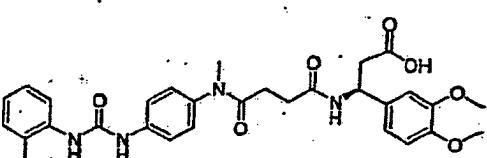
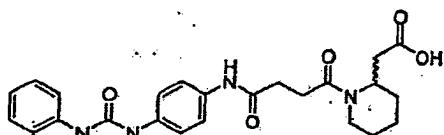
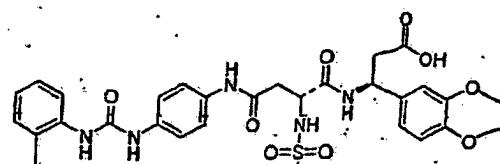
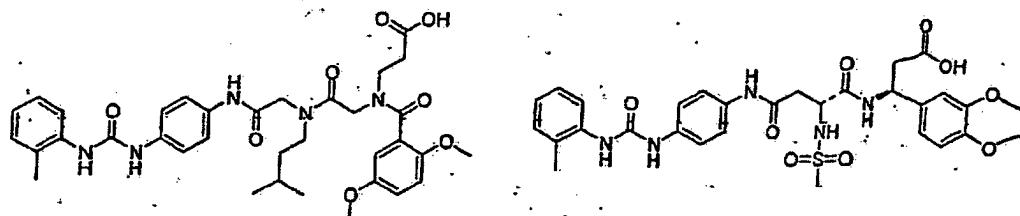
R¹¹ ausgewählt ist aus Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Aralkyl, einem Heterocyclus; Alkyl, welches mit Cycloalkyl, Cycloalkenyl, einem Heterocyclus, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxy, Hydroxyl, Halogen, Aralkoxy, Thioalkoxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl oder Carboxamid substituiert ist; und Q (CR¹R²)_r oder NR¹² darstellt.

24. Verwendung gemäß Anspruch 21, wobei der Inhibitor ausgewählt ist aus



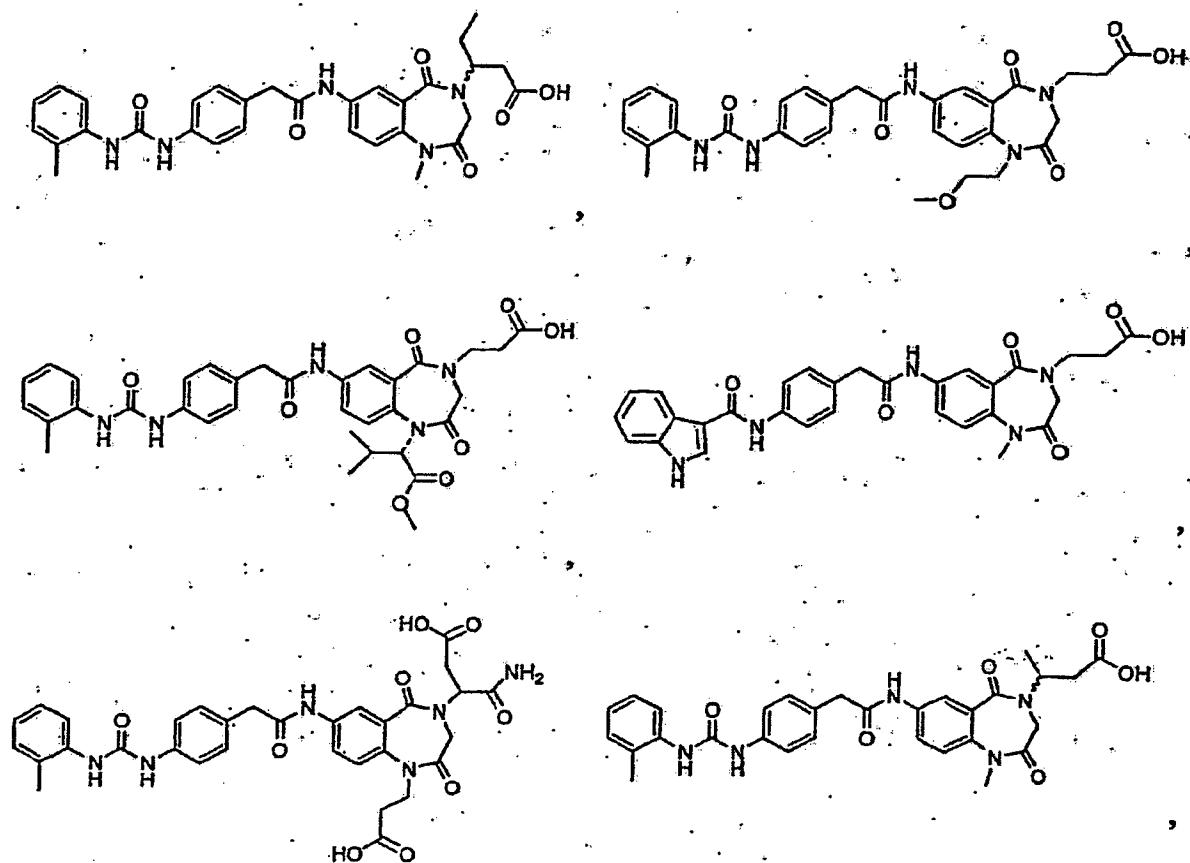


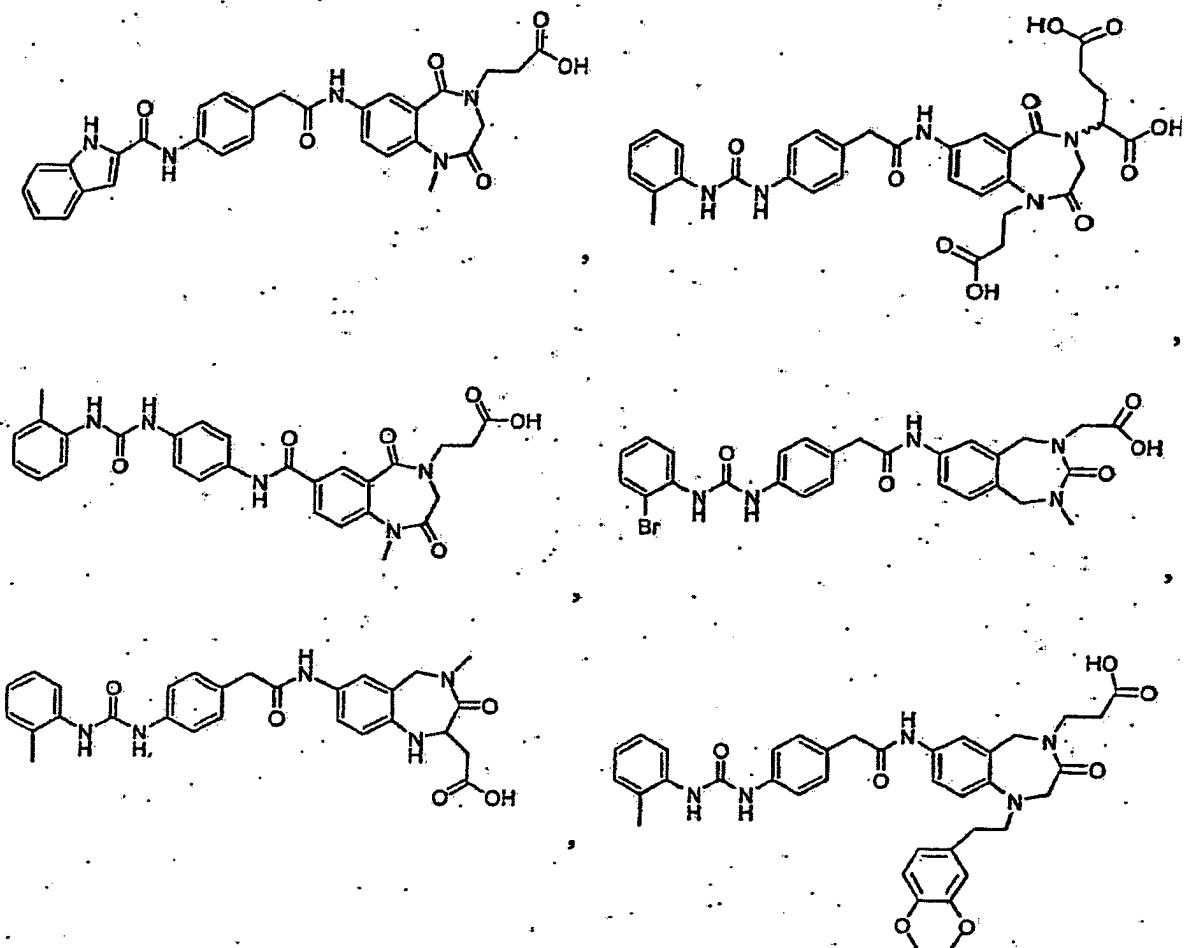


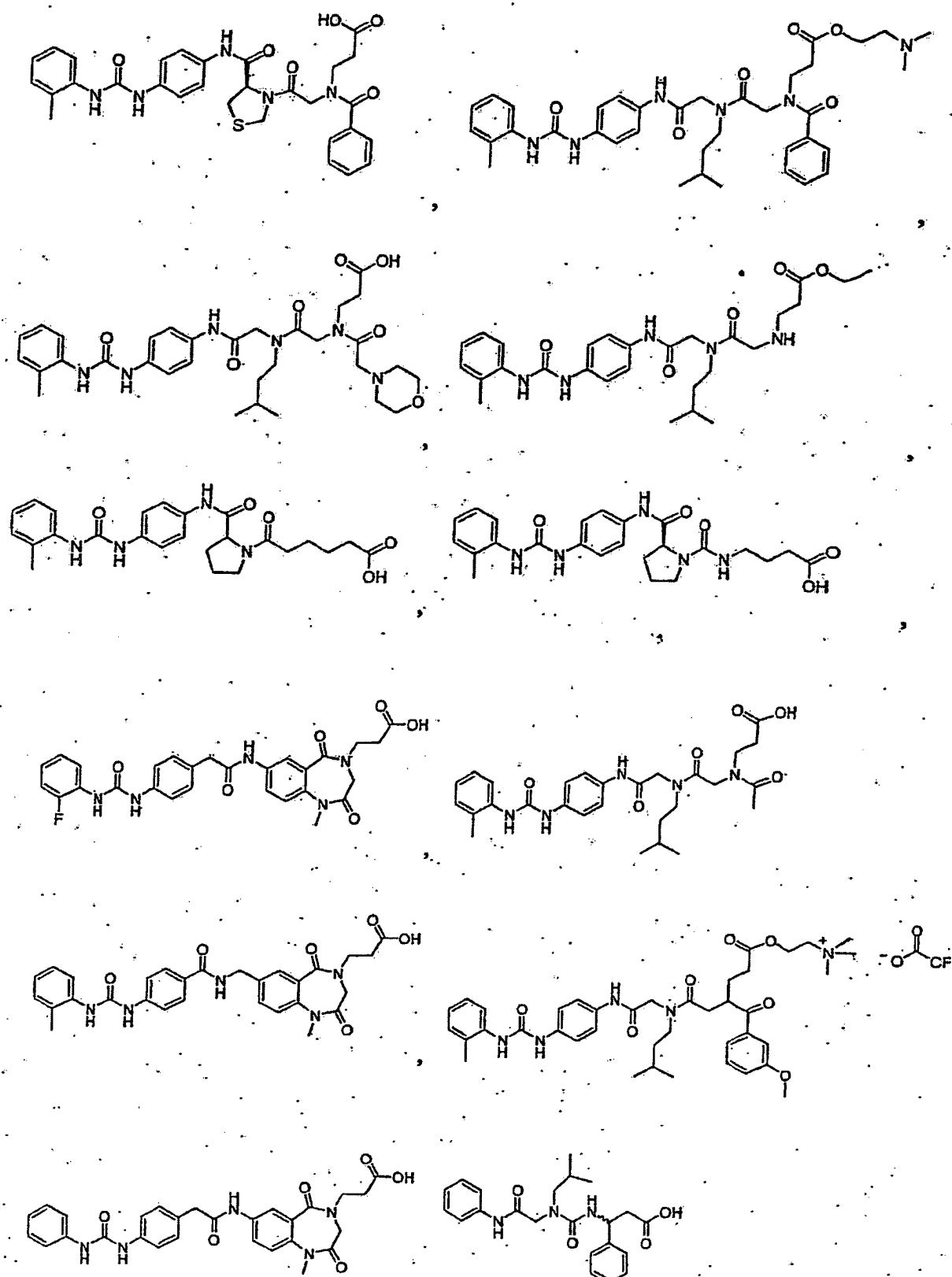


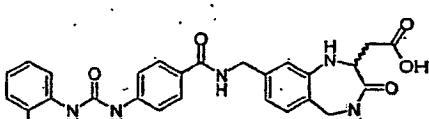
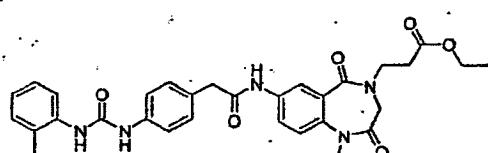
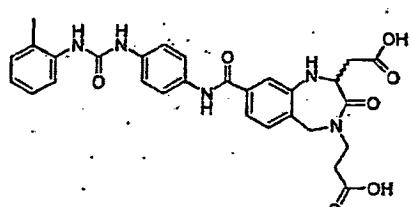
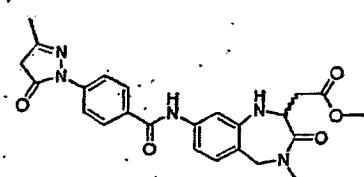
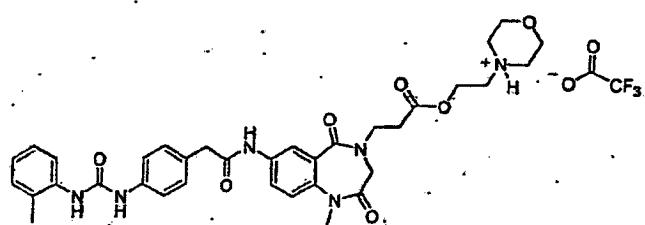
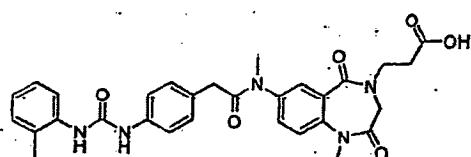
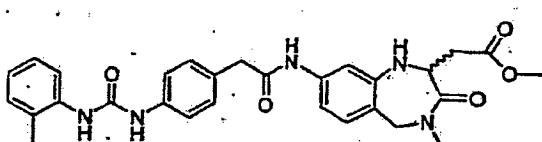
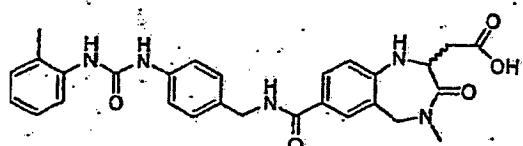
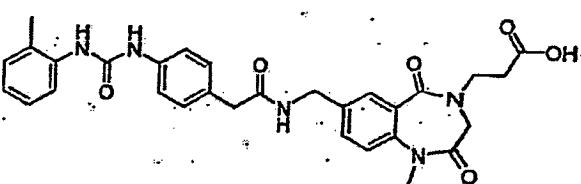
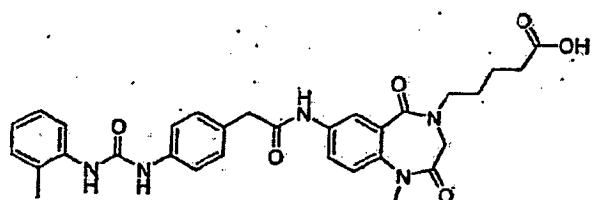
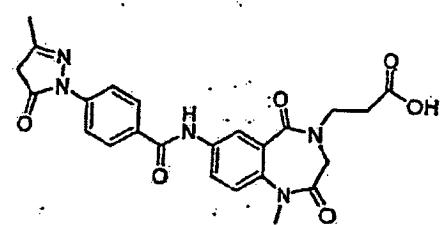
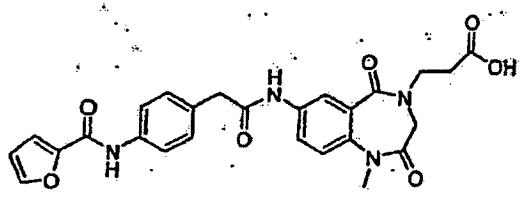
, und

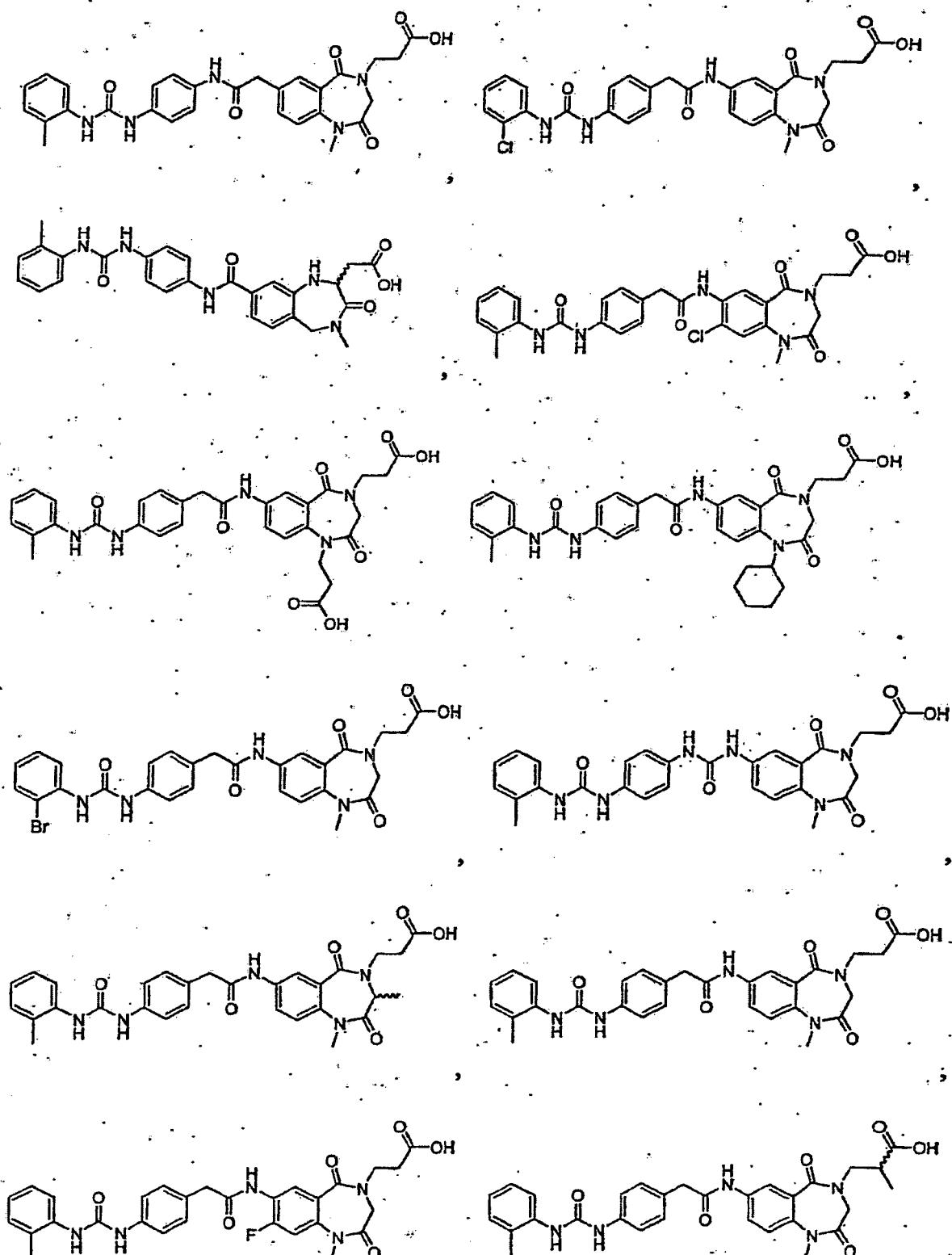
25. Verwendung gemäß Anspruch 21, wobei die Verbindung ausgewählt ist aus

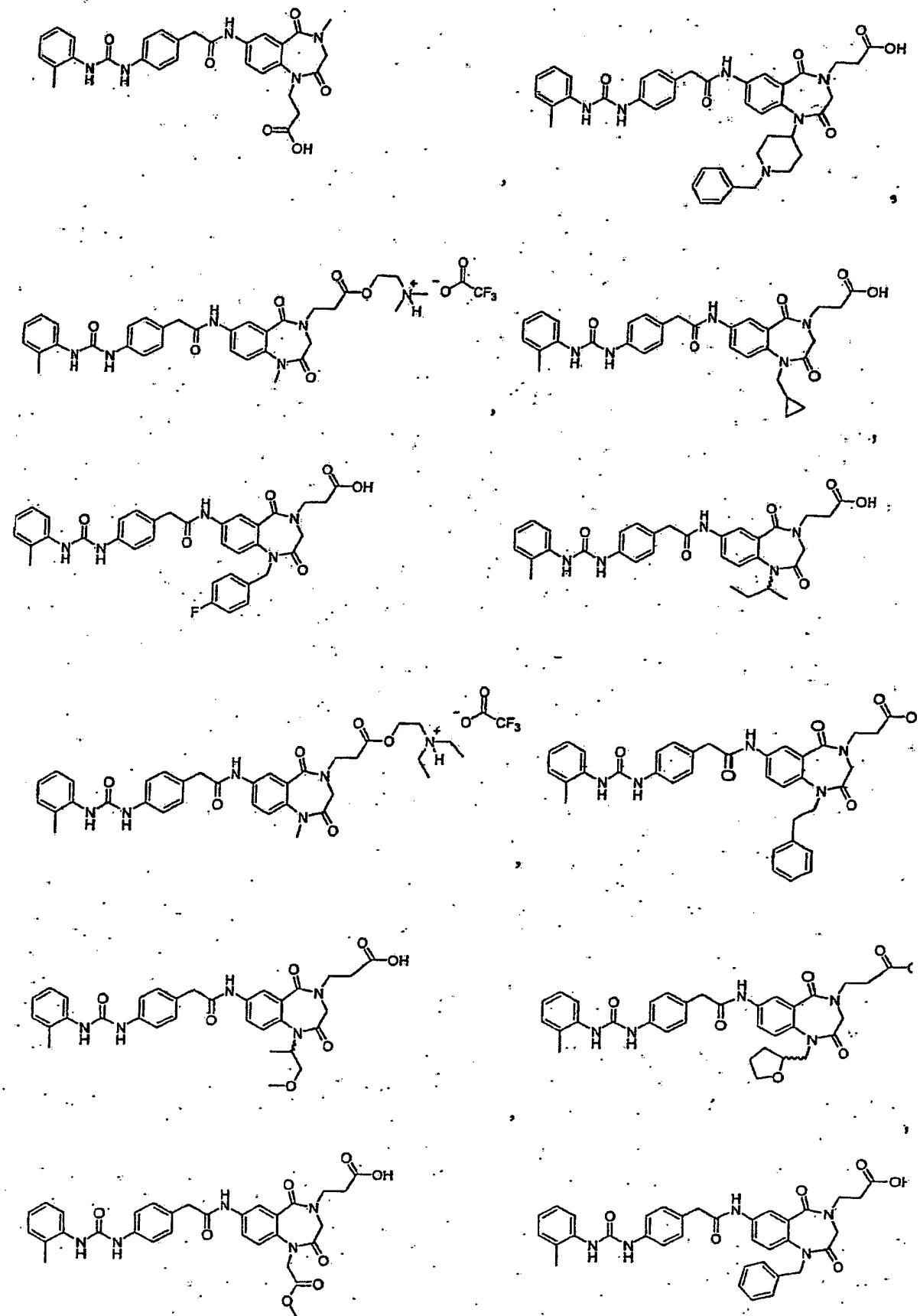


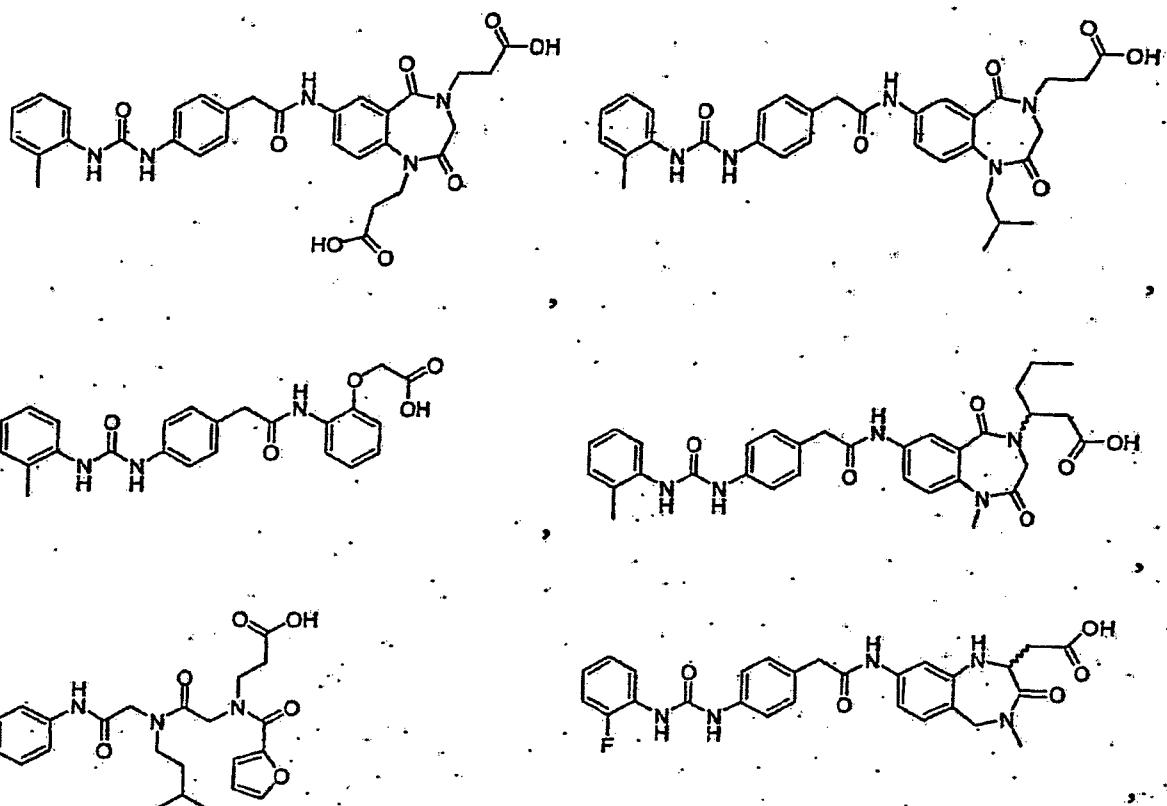


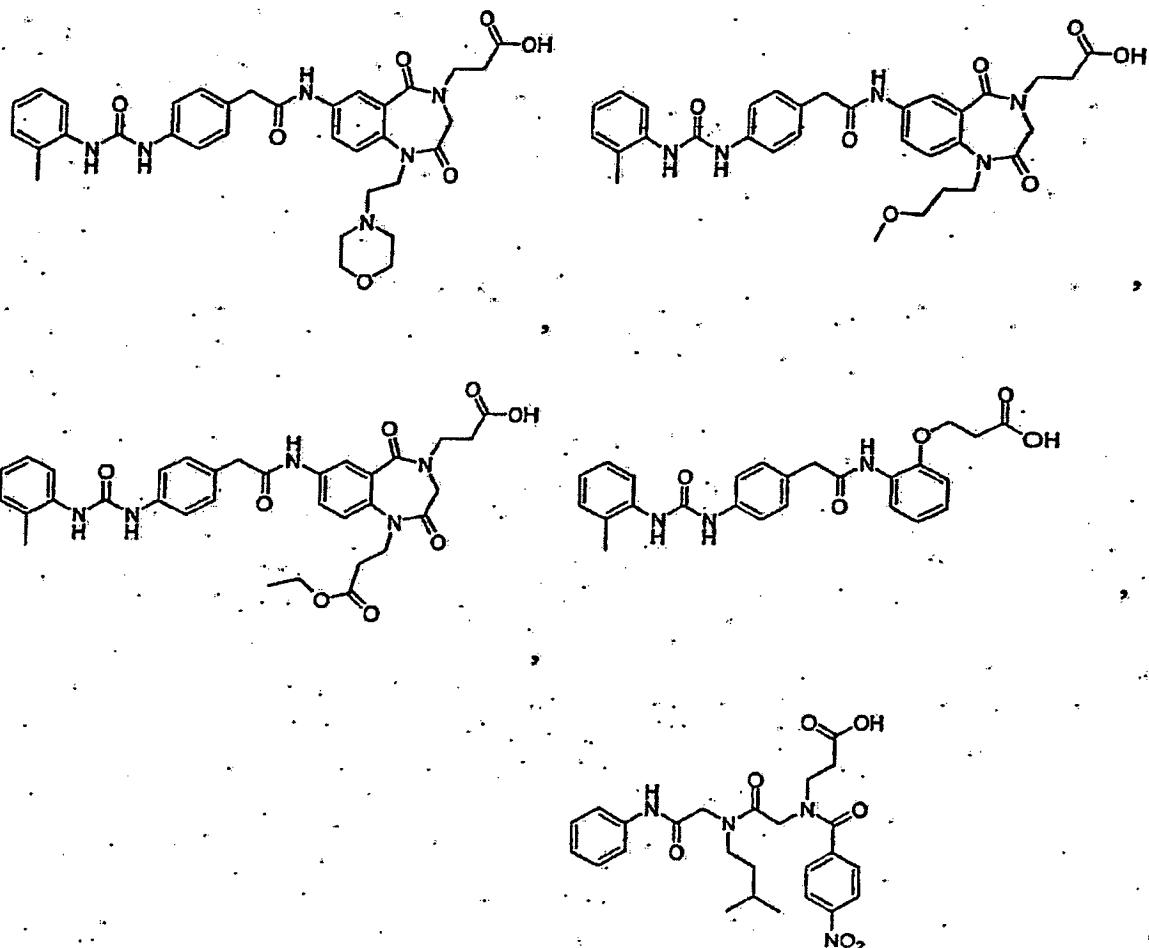


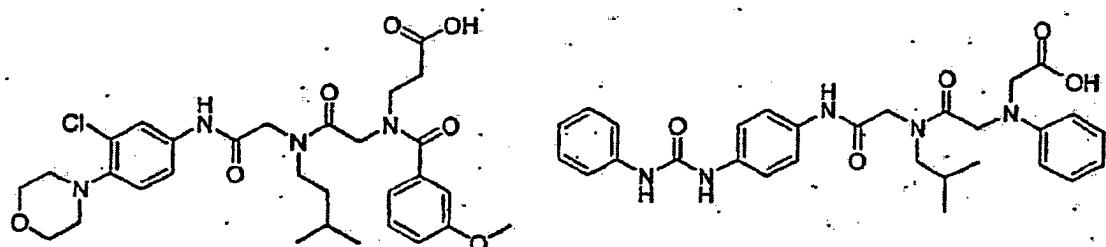
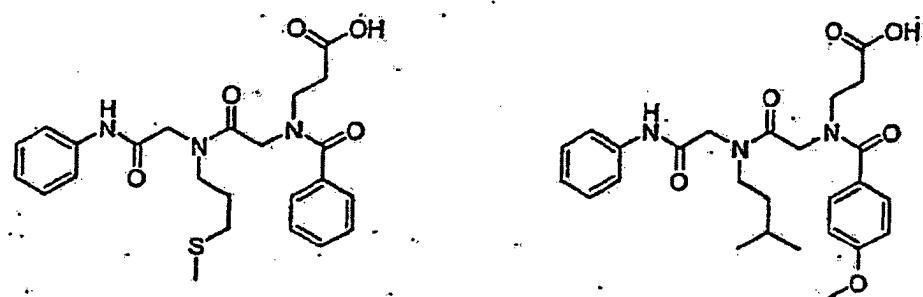
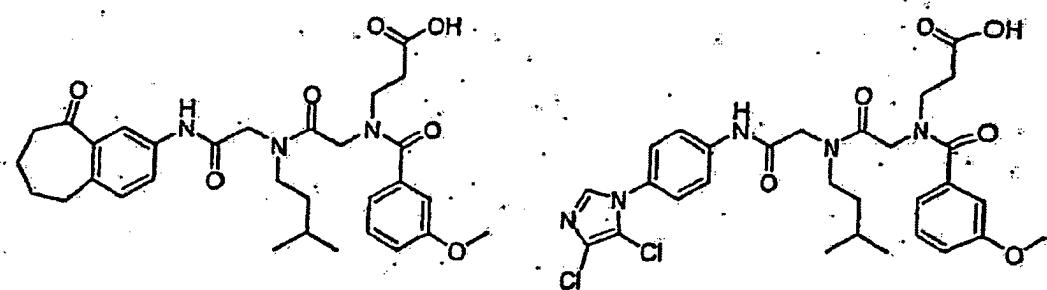


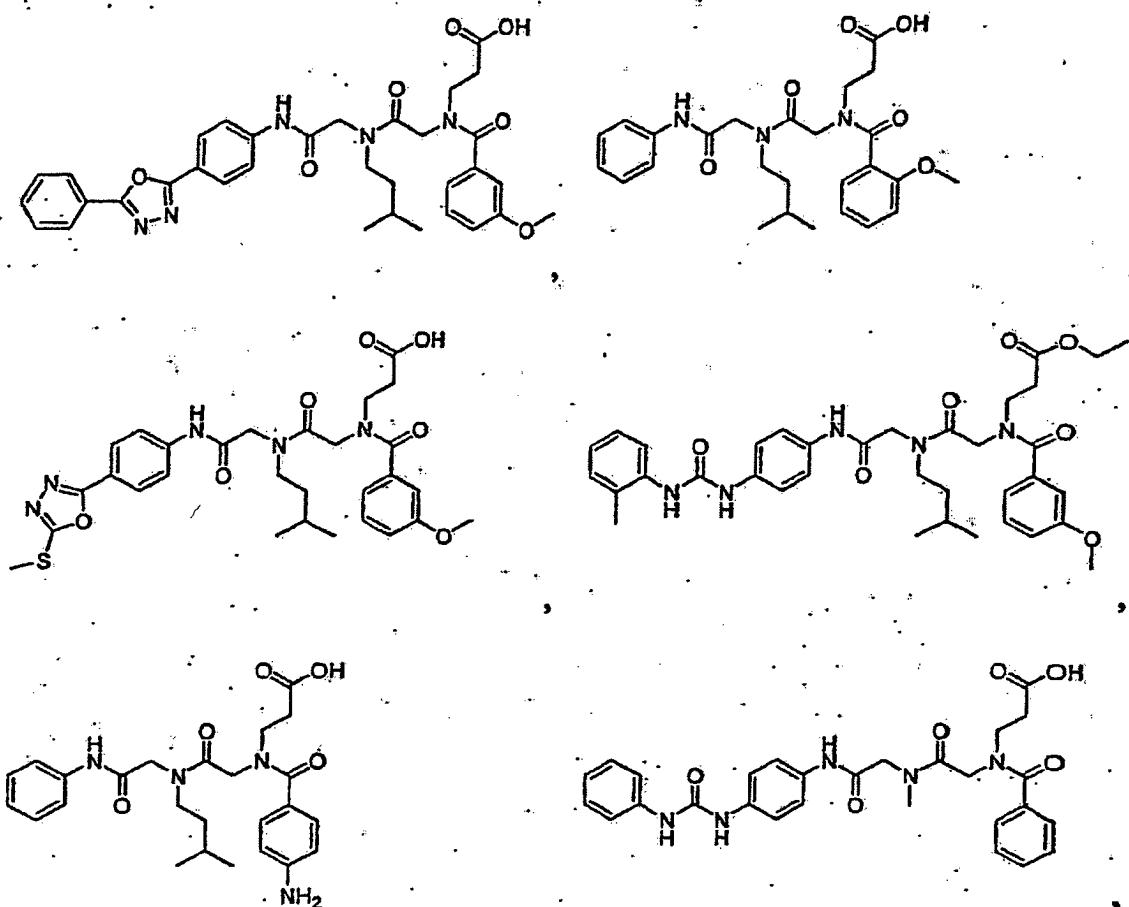


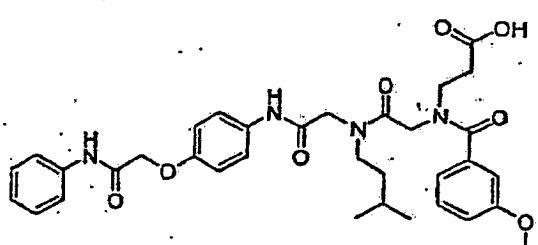
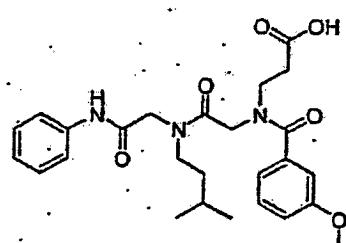
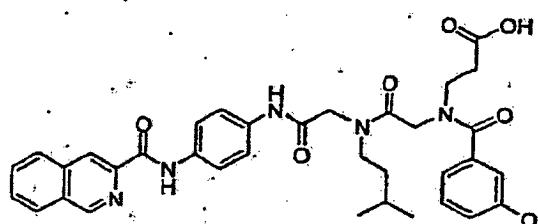
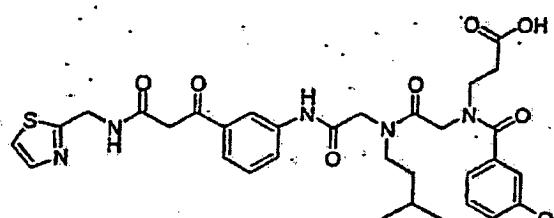
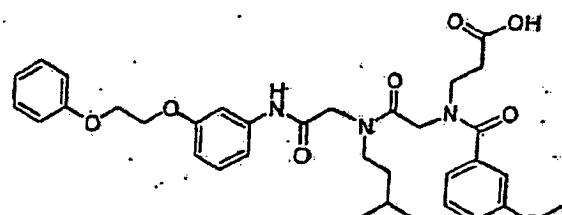
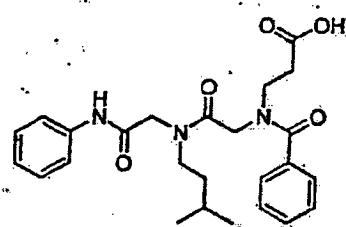


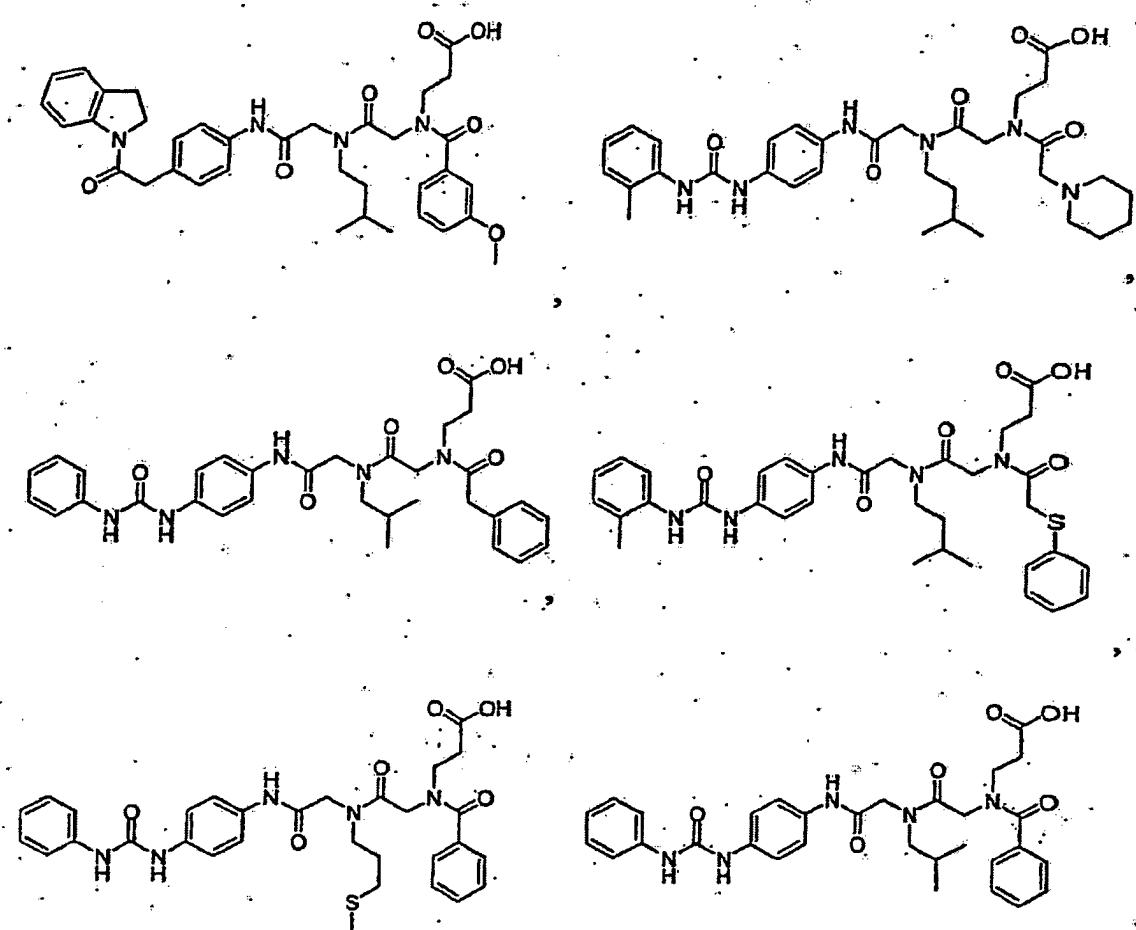


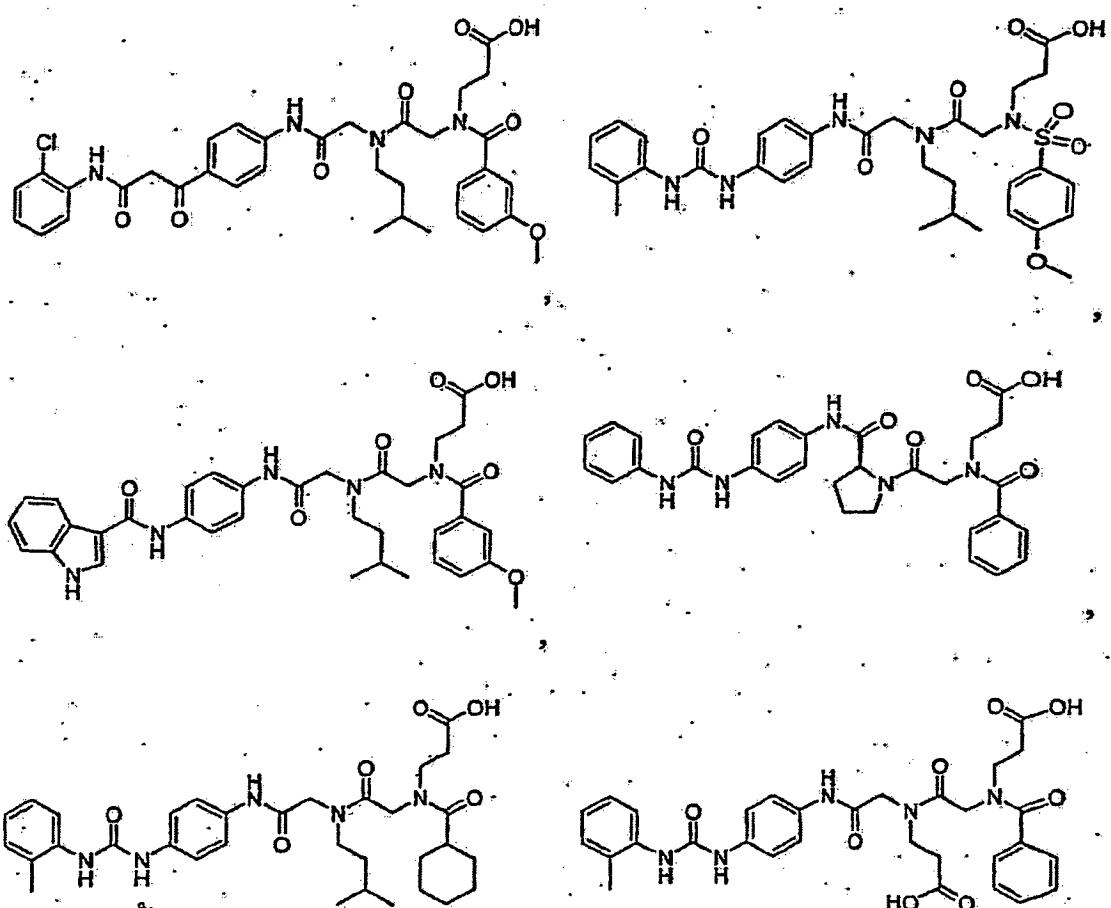


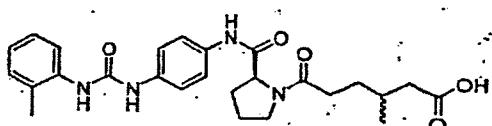
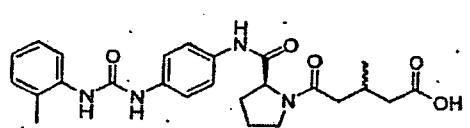
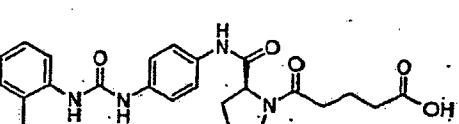
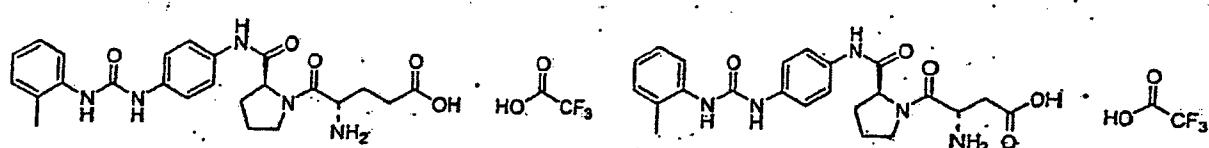
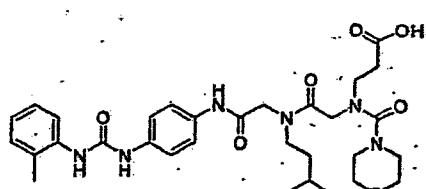
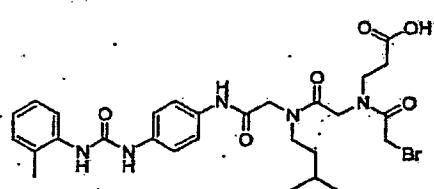
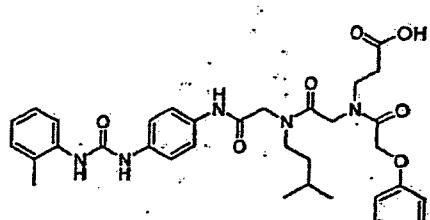
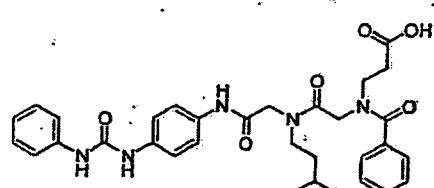
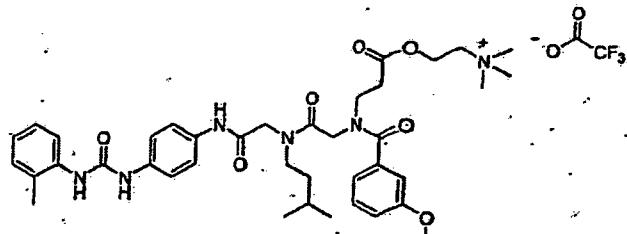
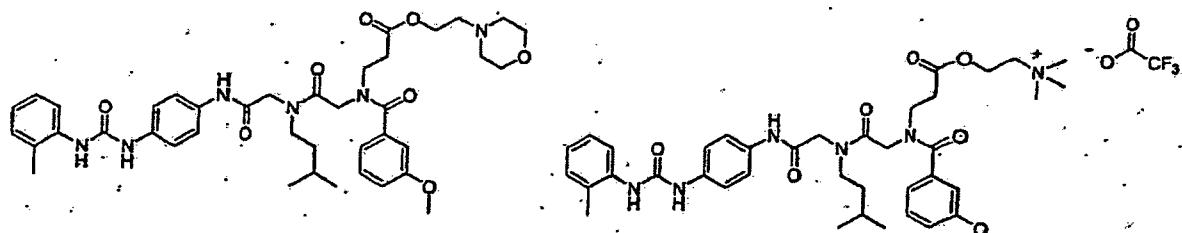


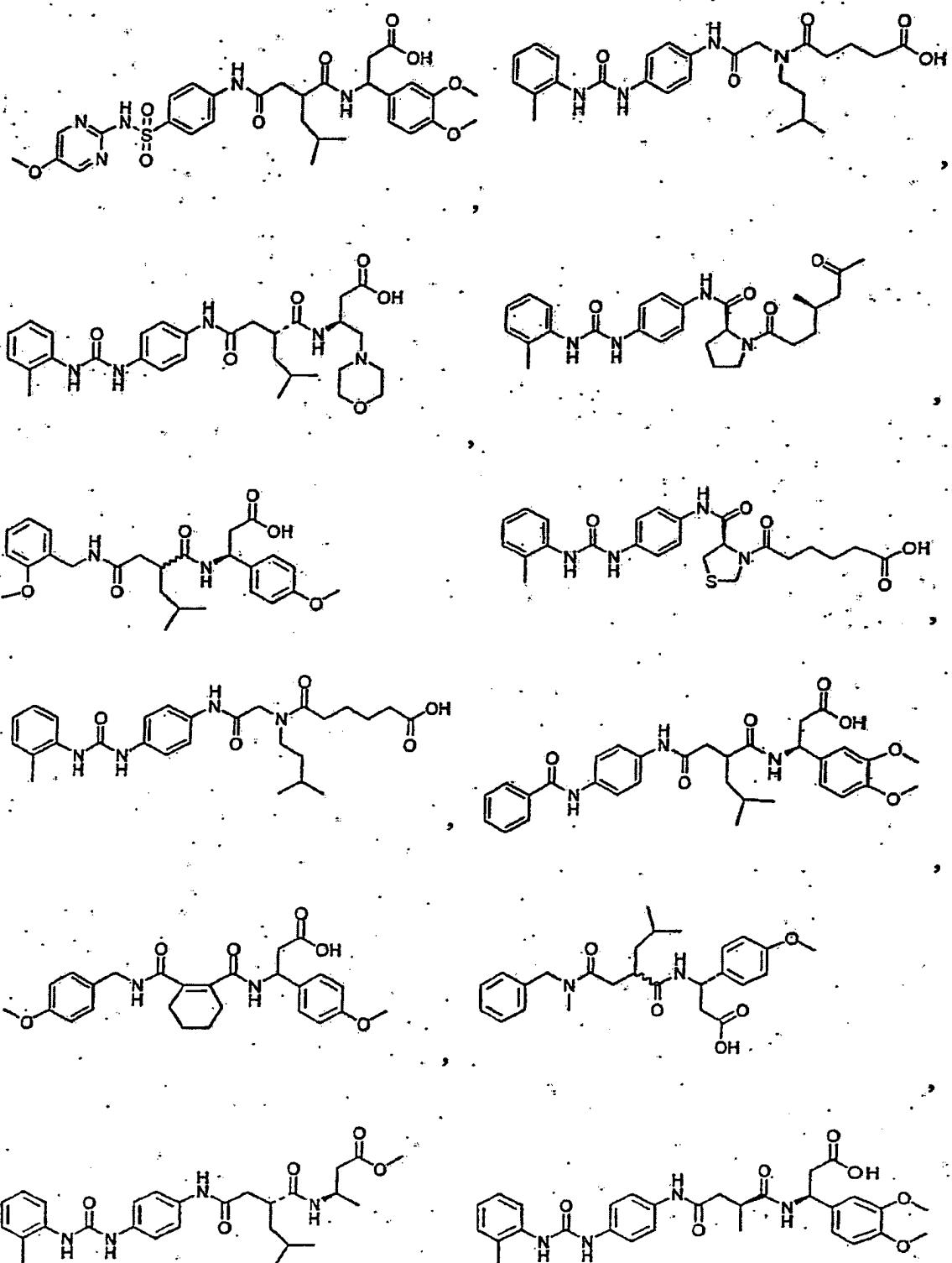


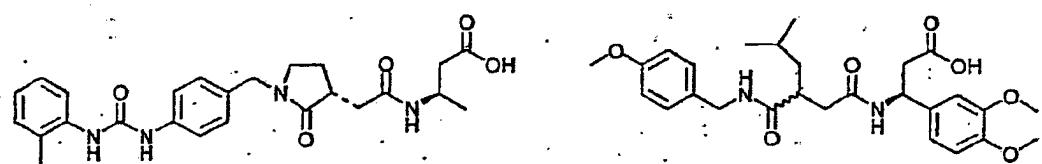
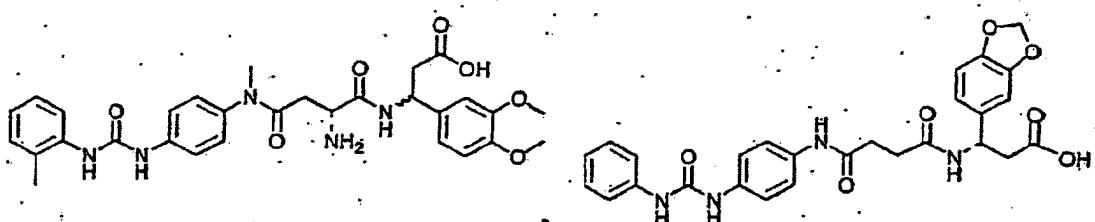
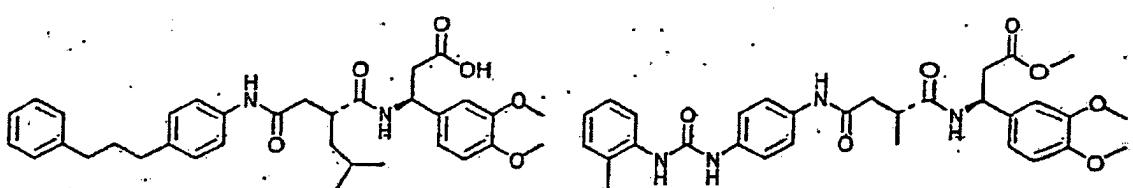
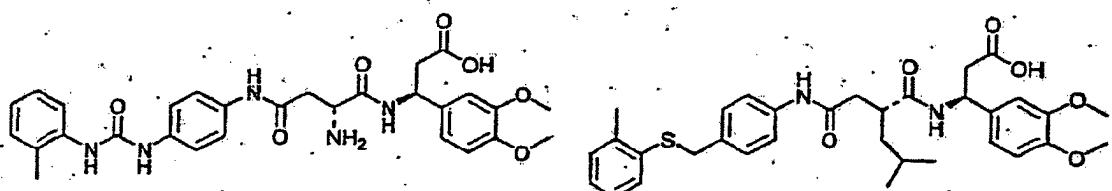
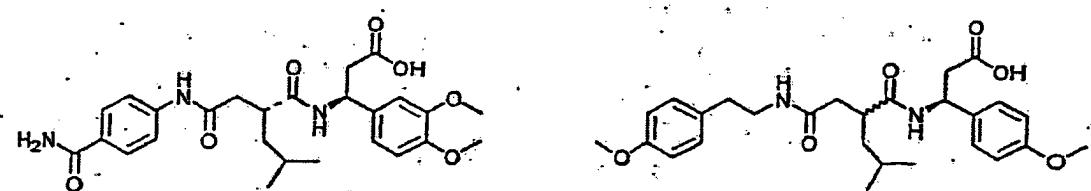
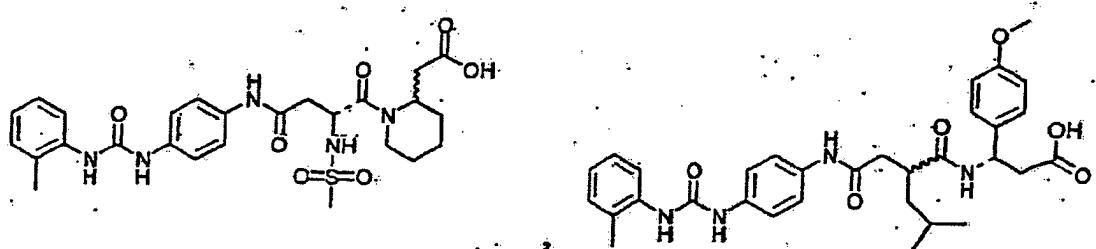


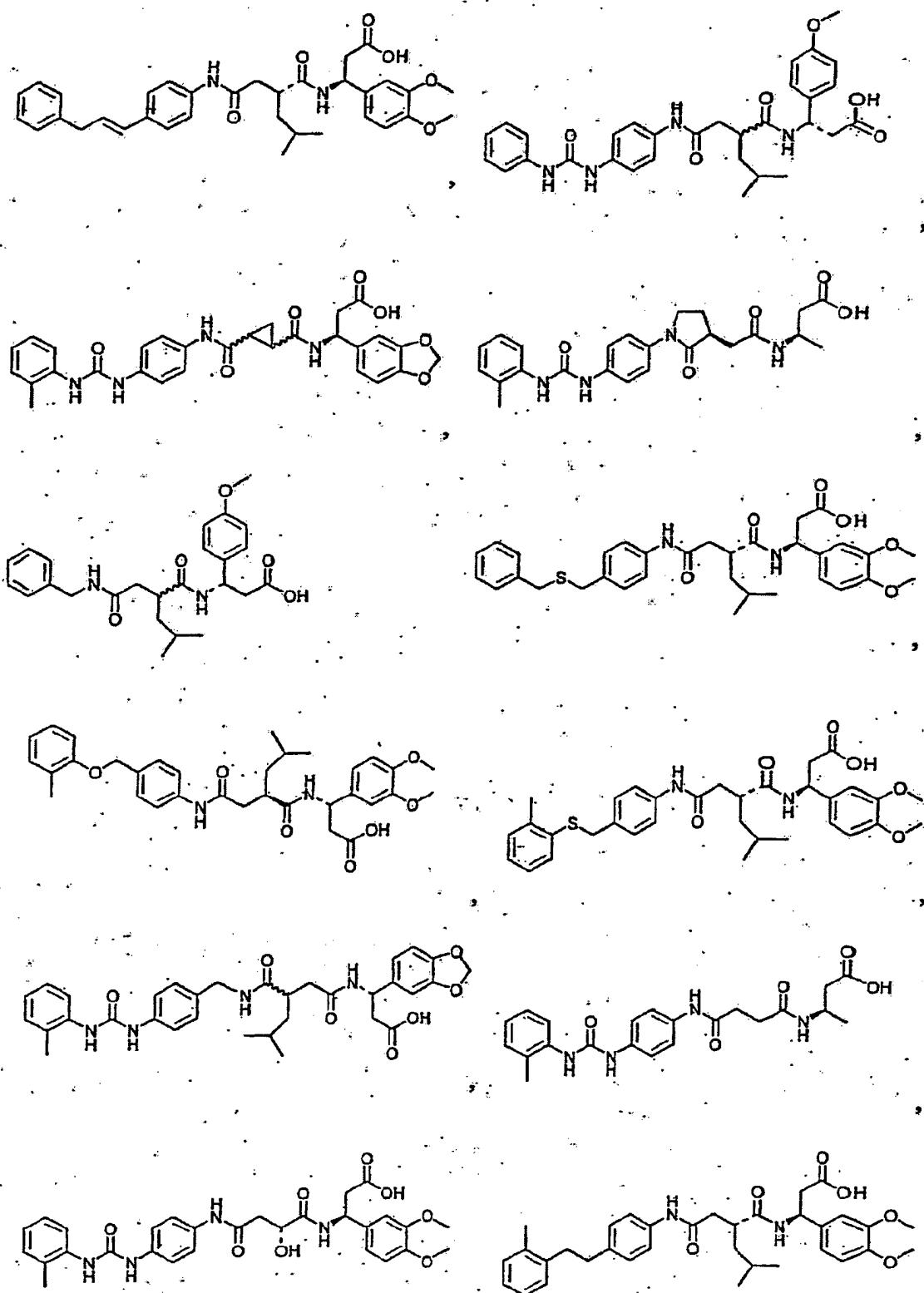


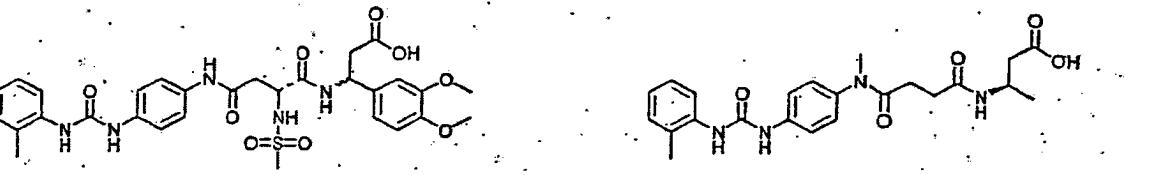
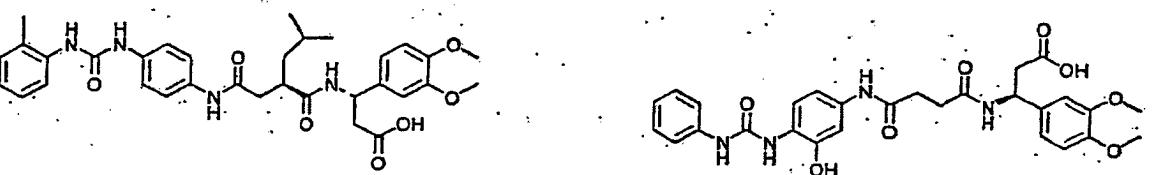
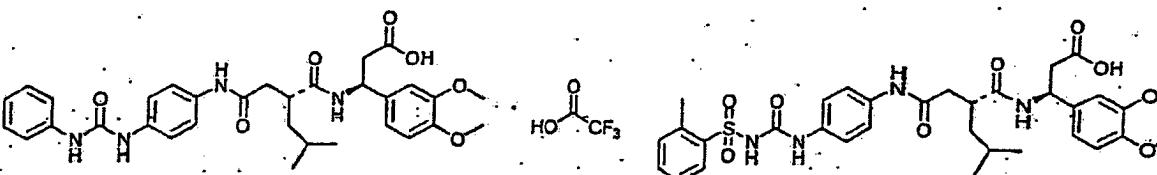
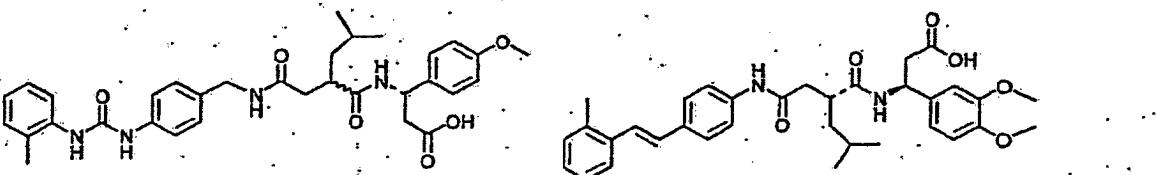
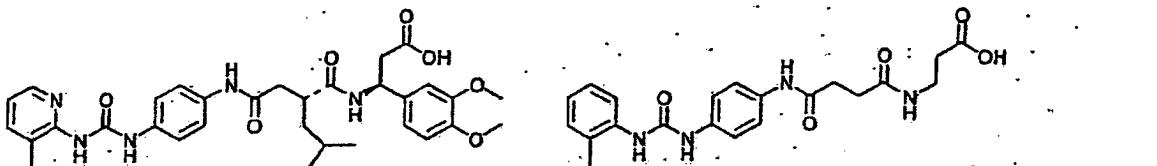
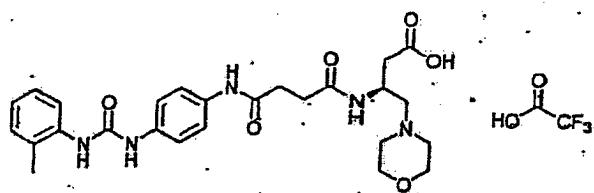
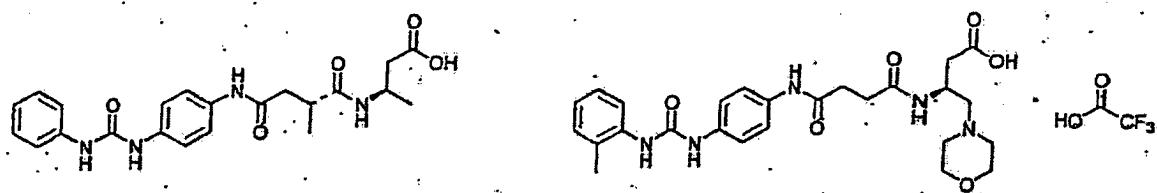


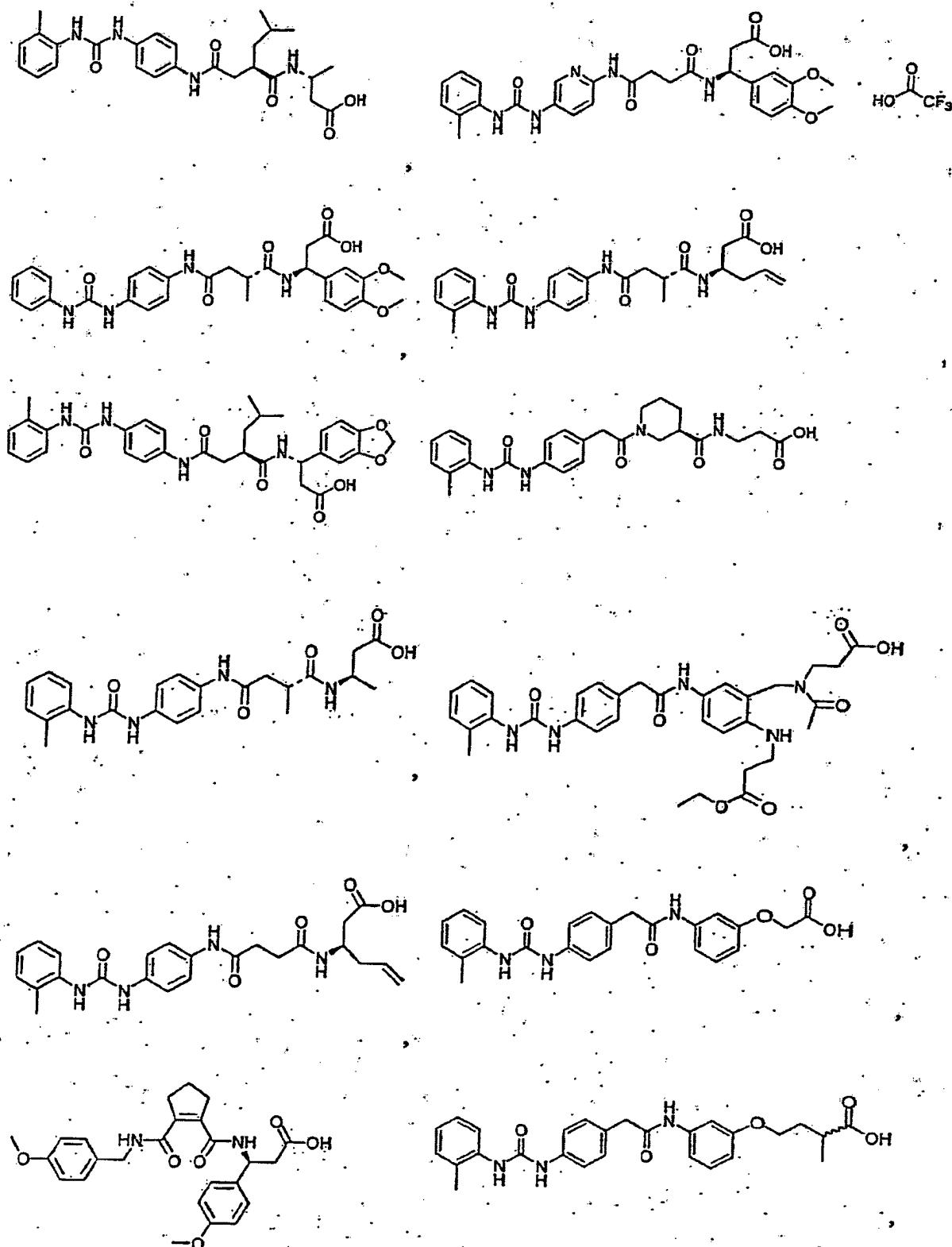


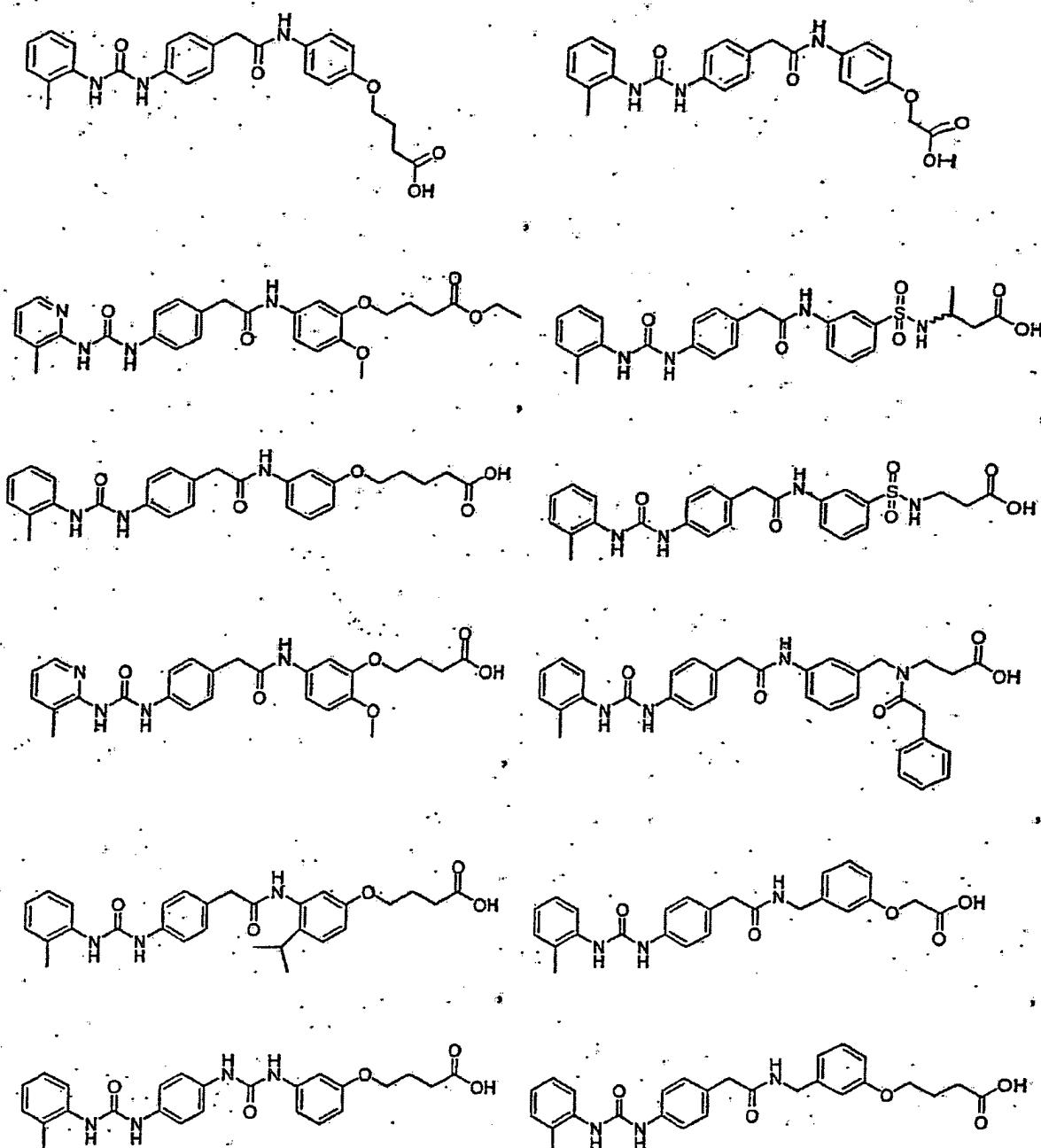


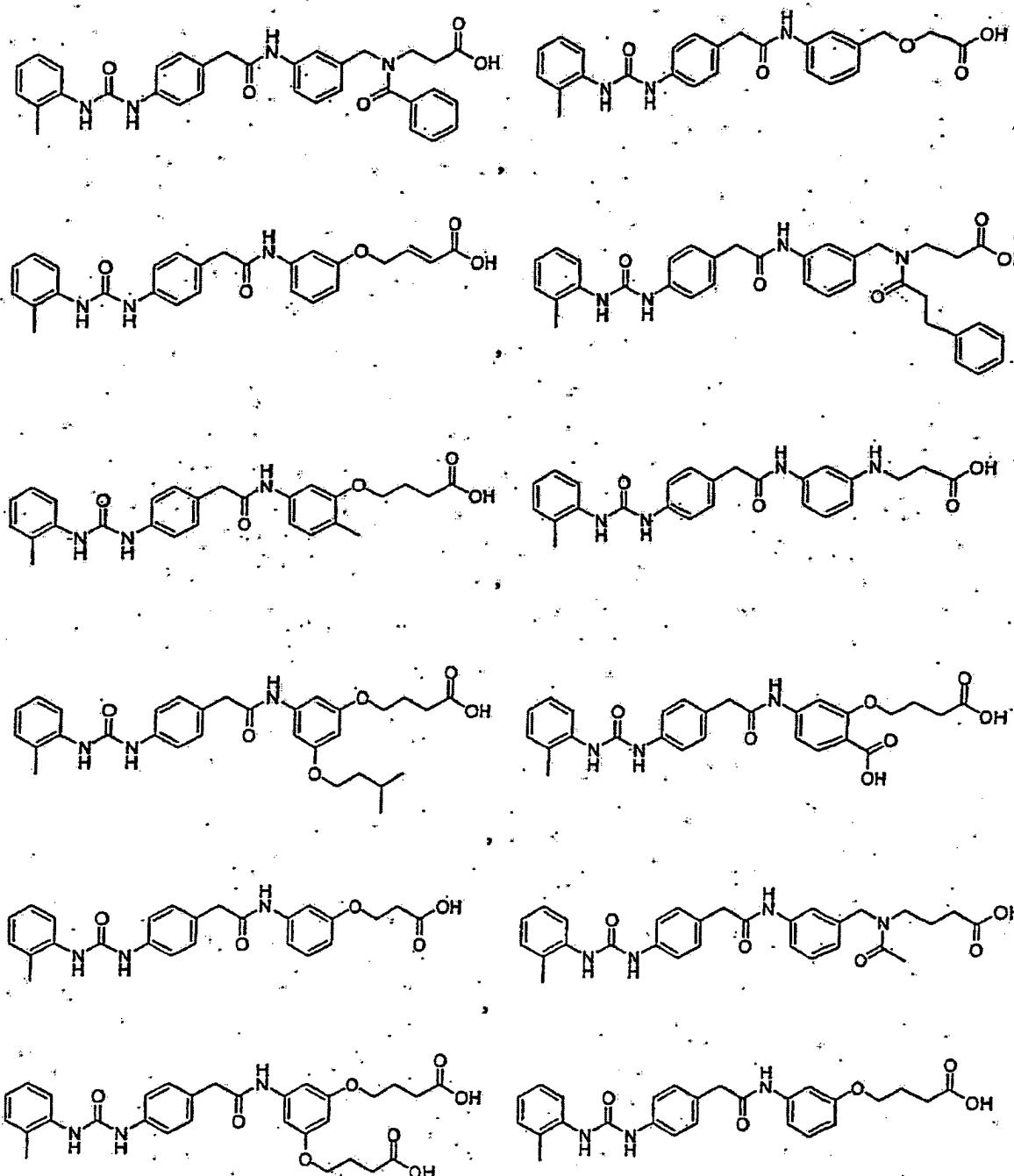


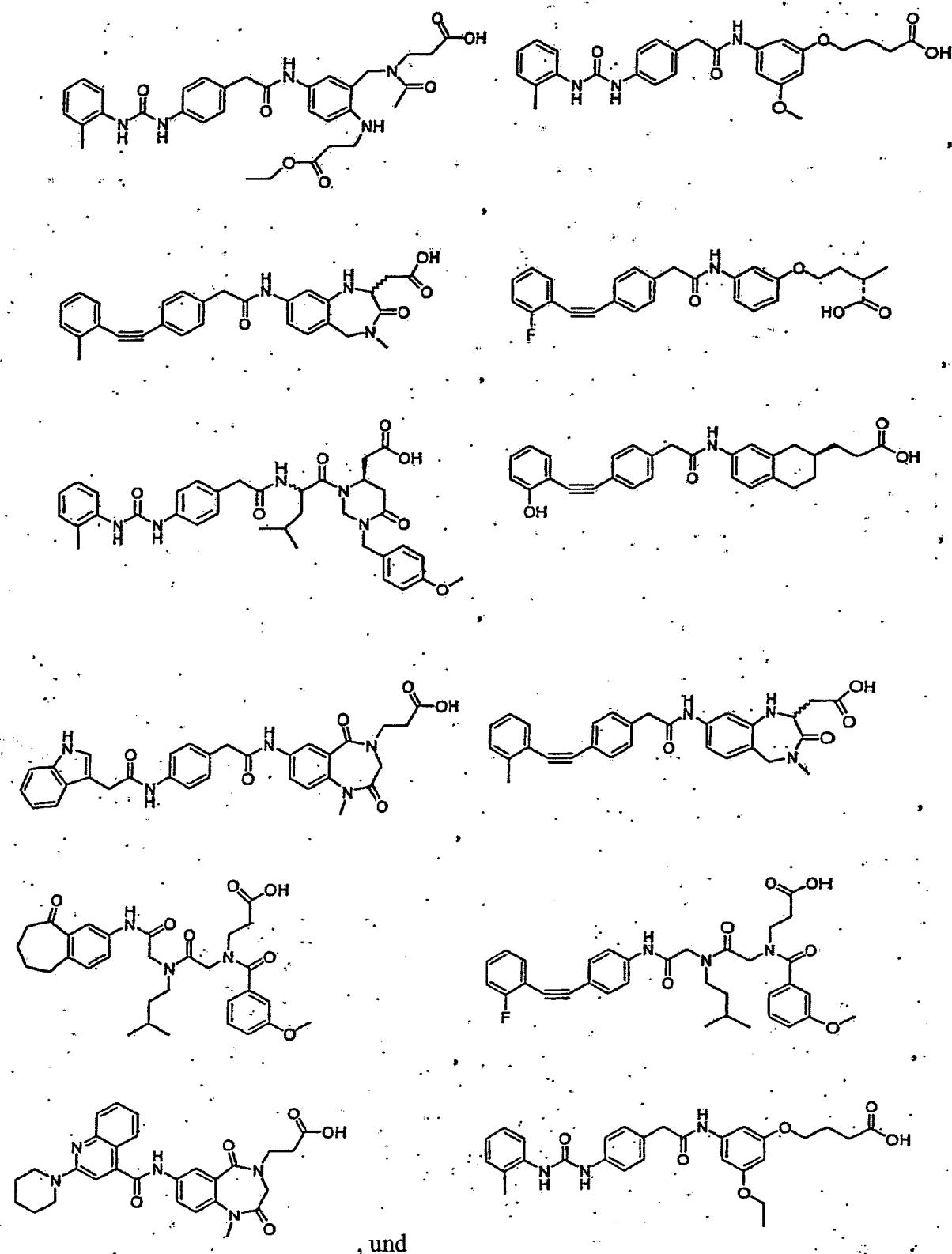












26. Verwendung gemäß Anspruch 21, wobei die Verbindung A-B der Formel (I) wie in einem der Ansprüche 1 bis 10 definiert ist.

27. Verwendung gemäß Anspruch 21, wobei B der Verbindung A-B der Formel (I) ein Gerüst umfasst, welches ausgewählt ist aus Formel IVa, Formel IVb und Formel IVc oder ein Gerüst der Formel Va oder Vb wie in

Anspruch 1 definiert umfasst.

28. Verwendung gemäß Anspruch 21, wobei die Entzündungs-, Immun- oder Autoimmunkrankheit Asthma, Schocklunge (ARDS), Multiple Sklerose, Diabetes, Arthritis, Allergien, kardiovaskuläre Erkrankung, Thrombose, nachteilige Thrombozytenaggregation, Allotransplantat-Abstoßung, neoplastische Erkrankung, Psoriasis, Entzündung des zentralen Nervensystems (CNS), Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Glomerulonephritis, entzündliche Nierenerkrankung, Augenentzündung, Arteriosklerose, Transplantat-Abstoßung und entzündliche Darmerkrankung ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen