



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 603 19 714 T2 2009.04.02

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 539 693 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 603 19 714.0

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US03/19245

(96) Europäisches Aktenzeichen: 03 761 108.4

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2004/000807

(86) PCT-Anmeldetag: 17.06.2003

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: 31.12.2003

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 15.06.2005

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 12.03.2008

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 02.04.2009

(51) Int Cl.⁸: C07D 209/30 (2006.01)

C07D 307/64 (2006.01)

C07D 209/12 (2006.01)

C07D 209/14 (2006.01)

C07D 213/71 (2006.01)

C07D 307/79 (2006.01)

C07D 213/64 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 407/12 (2006.01)

C07D 333/34 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

389788 P 19.06.2002 US

(73) Patentinhaber:

Schering Corp., Kenilworth, N.J., US

(74) Vertreter:

Uexküll & Stolberg, 22607 Hamburg

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR

(72) Erfinder:

KOZLOWSKI, Joseph A., Princeton, NJ 08540, US;
SHANKAR, Bandarpalle B., Branchburg, NJ 08853,
US; SHIH, Neng-Yang, Warren, NJ 07059, US;
TONG, Ling, Warren, NJ 07059, US

(54) Bezeichnung: AGONISTEN DES CANNABINOIDREZEPTORS

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

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

Beschreibung**GEBIET DER ERFINDUNG**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Cannabinoidrezeptoragonisten, die an Cannabinoid-(CB₂)-Rezeptoren binden. Erfindungsgemäße Verbindungen zeigen im Allgemeinen antientzündliche und immunmodulierende Aktivität und sind zur Behandlung von Zuständen brauchbar, die durch Entzündung und immunmodulierende Unregelmäßigkeiten gekennzeichnet sind. Zu Beispielen für Bedingungen, die behandelt werden können, gehören, ohne darauf begrenzt zu sein, rheumatoide Arthritis, Asthma, Allergie, Psoriasis, Morbus Crohn, systemischer Lupus erythematosus, multiple Sklerose, Diabetes, Krebs, Glaukom, Osteoporose, renale Ischämie, Schlaganfall, zerebrale Ischämie und Nephritis. Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

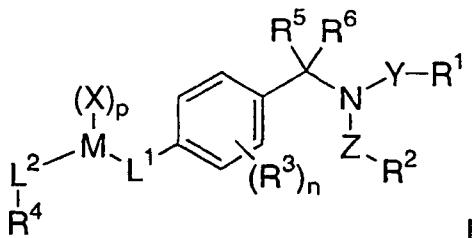
[0002] Cannabinoidrezeptoren gehören zu der Superfamilie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Sie werden in die vorwiegend neuronalen CB₁-Rezeptoren und die vorwiegend peripheren CB₂-Rezeptoren unterteilt. Diese Rezeptoren bewirken ihre biologischen Aktionen, indem sie Adenylatcyclase und Ca⁺² und K⁺-Ströme modulieren. Obwohl die Effekte von CB₁-Rezeptoren vorwiegend mit dem zentralen Nervensystem zusammenhängen, haben CB₂-Rezeptoren vermutlich periphere Wirkungen, die mit Bronchialkonstriktion, Immuno-modulation und Entzündung zusammenhängen.

[0003] US 5,747,524 beschreibt die Verwendung bestimmter Arylbenzo[b]thiophen- und Benzo[b]furanverbindungen als Antagonisten des CB₁-Rezeptors.

[0004] Es ist berichtet worden, dass verschiedene Verbindungen entwickelt worden sind, die mit CB₂-Rezeptoren in Wechselwirkung treten oder unter anderem antientzündliche Aktivität haben, die mit Cannabinoidrezeptoren zusammenhängt. Siehe z. B. US 5,338,753, US 5,462,960, US 5,532,237, US 5,925,768, US 5,948,777, US 5,990,170, US 6,013,648 und US 6,017,919 sowie WO 02/06750.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

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



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Alkenyl, Halogenalkyl, -N(R⁷)₂, substituiertem oder unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Cycloheteroalkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl und substituiertem oder unsubstituiertem Heteroaryl, wobei der Begriff "substituiert" mit (X)_p substituiert bedeutet; R² ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Alkenyl, Halogenalkyl, -N(R⁷)₂, substituiertem oder unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Cycloheteroalkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl und substituiertem oder unsubstituiertem Heteroaryl, wobei der Begriff "substituiert" mit (X)_p substituiert bedeutet; R³ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Heteroalkyl, Aryl, Heteroaryl, Br, Cl, F, CF₃, OCF₂H, OCF₃ und Alkoxy, wobei R³ gleich oder verschieden sein kann und unabhängig ausgewählt ist, wenn n > 1; R⁴ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem oder unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Cycloheteroalkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl und substituiertem oder unsubstituiertem Heteroaryl, wobei der Begriff "substituiert" mit (X)_p substituiert bedeutet; R⁵ und R⁶, die gleich oder verschieden sind, unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem oder unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Cycloheteroalkyl, substituiertem oder un-

substituiertem Aryl und substituiertem oder unsubstituiertem Heteroaryl, wobei der Begriff "substituiert" mit (X)_p substituiert bedeutet;

R⁷ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Alkenyl, Halogenalkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Cycloheteroalkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl und substituiertem oder unsubstituiertem Heteroaryl, oder zwei R⁷-Gruppen einen Ring aus 4 bis 7 Kohlenstoffatomen bilden können, wobei der Begriff "substituiert" mit (X) substituiert bedeutet;

L¹ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus -C(R²)₂, -(CH(OR²))-, -S(O₂)-, -S(O)-, -S-, -O-, -N(R²)-, -C(O)N(H)-, -CF₂- und -CH(NHOR²)-;

L² ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus einer kovalenten Bindung, -CH₂- , -CH(CH₃), -C(CH₃)₂, -C(=N-O-R²)-, -S(O₂)-, -S(O)-, -S-, -C(O)-, -O-, -N(R²)-, -C(O)N(H)- und -N(H)C(O)-;

M eine Heteroaryleinheit oder eine Dihydrobenzofuranylgruppe ist,

n 0 bis 4 ist,

p 0 bis 5 ist;

X gleich oder verschieden sein kann und ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Br, Cl, F, CF₃, OH, OCF₂H, OCF₃, Alkoxy, Alkyl, Cycloalkyl, -O-Cycloalkyl, Heteroalkyl, -C(O)N(R⁷)₂, -S(O₂)R² und -OS(O₂)R², wobei X unabhängig gewählt ist, wenn p > 1;

Y ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus einer kovalenten Bindung, -CH₂- , -S(O₂)- und -C(O)-, und

Z ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus einer kovalenten Bindung, -CH₂- , -S(O₂)- und -C(O)-; mit den folgenden Maßgaben:

wenn L² eine kovalente Bindung ist, ist M direkt an R⁴ gebunden;

wenn Y eine kovalente Bindung ist, ist R¹ direkt an das in Formel I gezeigte Stickstoffatom gebunden, und

wenn Z eine kovalente Bindung ist, ist R² direkt an das in Formel I gezeigte Stickstoffatom gebunden.

[0006] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine oder mehrere Verbindungen der Formel I vorzugsweise mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

[0007] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine oder mehrere Verbindungen der Formel I enthält, bei dem eine oder mehrere Verbindungen der Formel I mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern in Kontakt gebracht werden.

[0008] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zum Stimulieren von Cannabinoid-CB₂-Rezeptoren bei einem Patienten, der dieser Stimulation bedarf.

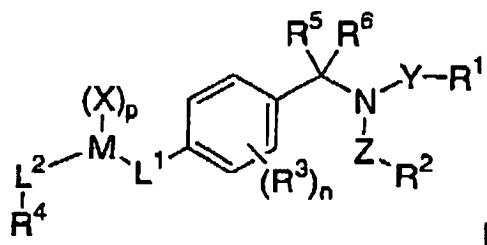
[0009] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krebs, entzündlichen Erkrankungen, immunmodulierenden Erkrankungen oder Erkrankungen der Atemwege.

[0010] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von multipler Sklerose, wobei das Medikament ferner ein oder mehrere weitere Mittel enthält, die gleich oder verschieden sein können und unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Interferon B1a, Interferon B1b und Glatirameracetat, oder wobei das Medikament zur gemeinsamen Verabreichung mit einem oder mehreren der weiteren Mittel ist.

[0011] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft einen Kit zur Behandlung von Krebs, entzündlichen Erkrankungen, immunmodulierenden Erkrankungen und Erkrankungen der Atemwege, der in einem oder mehreren Behältern eine aktive Verbindung zum Stimulieren der Cannabinoid CB₂-Rezeptoren bei einem Patienten enthält, der in einem oder mehreren Behältern eine oder mehrere Verbindungen gemäß Anspruch 1 in einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern enthält.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG

[0012] Die vorliegende Erfindung betrifft Cannabinoidrezeptorantagonistverbindungen mit der Formel I:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon,
wobei R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, L¹, L², M, n, p, X, Y und Z wie bereits definiert sind;

L¹ vorzugsweise für -(SO₂)-, -CH₂- oder -CH(OH)- steht;

L² vorzugsweise für -(SO₂)- steht;

n vorzugsweise 0 ist,

R¹ vorzugsweise für CH₃ oder CF₃ steht;

R² vorzugsweise für H steht;

R⁴ vorzugsweise für Furanyl, Pyridyl, Thienyl, Chinolyl oder Fluorphenyl steht;

R⁵ und R⁶, die gleich oder verschieden sein können, vorzugsweise für H oder CH₃ stehen;

X vorzugsweise für Cl oder F steht,

M vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Indolyl, Benzofuranyl, Dihydrobenzofuranyl, Furanyl, Thienyl, Pyridinyl, Aryl und Pyridinyl-N-oxid. M ist in einer anderen Ausführungsform ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyridinyl, Pyridinyl-N-oxid, Furanyl und Thienyl.

Y steht vorzugsweise für -S(O₂)- oder -C(O)-.

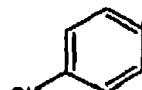
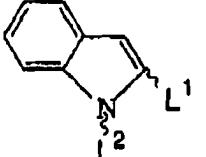
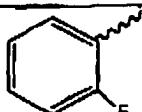
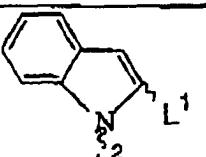
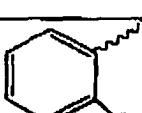
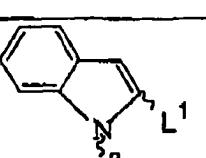
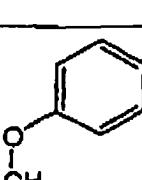
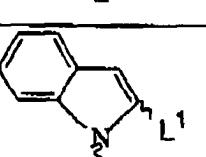
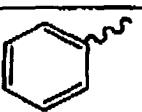
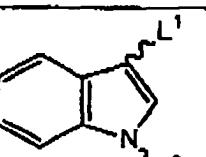
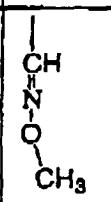
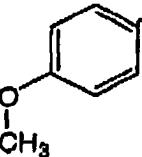
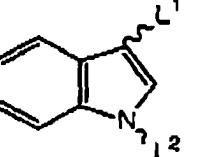
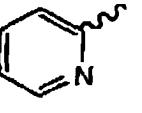
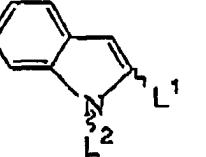
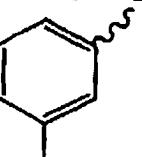
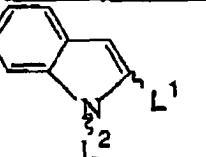
[0013] Beispielhafte Verbindungen der Formel I sind in der folgenden Tabelle I beschrieben, bei der Z eine kovalente Bindung ist, n 0 ist, R² H ist und R¹, R⁴, R⁵, R⁶, M, L¹, L², p, Y und X in der folgenden Tabelle I definiert sind: Die Verbindungen, die in der ersten Spalte mit einem Stern (*) markiert sind, fallen nicht unter die Formel I oder die angefügten Ansprüche, werden jedoch als Vergleichsbeispiele offenbart.

Nr.	R ¹	R ⁵ , R ⁶	R ⁴ (mit Bindungspunkt an L ²)	M (mit Bindungspunkten an L ¹ , L ² und X)	L ¹	L ²	Y	p, X
1	CH ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	O

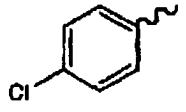
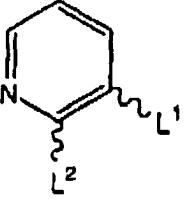
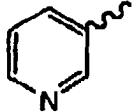
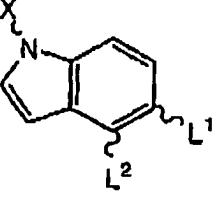
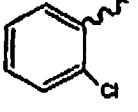
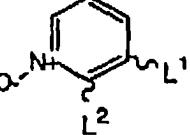
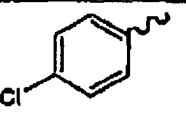
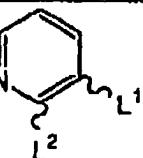
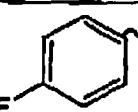
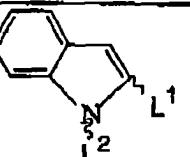
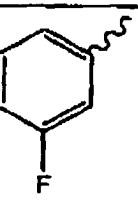
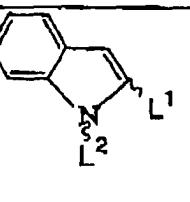
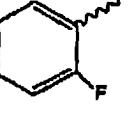
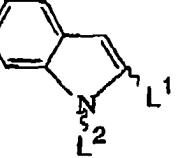
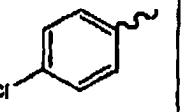
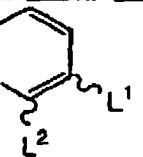
2	CF_3	$\text{CH}_3,$ H			$-\text{S}(\text{O}_2)\text{-}$	$-\text{S}(\text{O}_2)\text{-}$	$-\text{C}(\text{O})\text{-}$	0
3	CF_3	$\text{CH}_3,$ H			$-\text{S}(\text{O}_2)\text{-}$	$-\text{S}(\text{O}_2)\text{-}$	$-\text{S}(\text{O}_2)\text{-}$	0
4	CF_3	$\text{CH}_3,$ H			$-\text{S}(\text{O}_2)\text{-}$	$-\text{S}(\text{O}_2)\text{-}$	$-\text{C}(\text{O})\text{-}$	0
5	CH_3	H, H			$-\text{S}(\text{O}_2)\text{-}$	$-\text{S}(\text{O}_2)\text{-}$	$-\text{S}(\text{O}_2)\text{-}$	0
6	CH_3	$\text{CH}_3,$ H			$-\text{S}(\text{O}_2)\text{-}$	$-\text{S}(\text{O}_2)\text{-}$	$-\text{S}(\text{O}_2)\text{-}$	1, Cl
7	CF_3	$\text{CH}_3,$ H			$-\text{S}(\text{O}_2)\text{-}$	$-\text{S}(\text{O}_2)\text{-}$	$-\text{S}(\text{O}_2)\text{-}$	1, Cl
8	CH_3	$\text{CH}_3,$ H			$-\text{CH}_2\text{-}$	$-\text{S}(\text{O}_2)\text{-}$	$-\text{S}(\text{O}_2)\text{-}$	0
9	CF_3	$\text{CH}_3,$ H			$-\text{CH(OH)}$	$-\text{S}(\text{O}_2)\text{-}$	$-\text{C}(\text{O})\text{-}$	0

10	CF ₃	CH ₃ , H			-CH ₂ -	-S(O ₂)-	-C(O)-	0
11	CF ₃	CH ₃ , H			-CH ₂ -	-S(O ₂)-	-C(O)-	0
12	CH ₃	H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	1, F
13	CH ₃	H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
14	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-C(O)-	0
15	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-C(O)-	0
16	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
17	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
18	CF ₃	CH ₃ , H			-CH-OH	-S(O ₂)-	-C(O)-	0

19	CF_3	$\text{CH}_3,$ H			- $\text{CH}_2\text{-}$	- $\text{SO}_2\text{-}$	- $\text{SO}_2\text{-}$	0
20	CF_3	$\text{CH}_3,$ H			- $\text{CH}_2\text{-}$	- $\text{S(O}_2\text{-)}$	- C(O)-	0
21	CH_3	$\text{CH}_3,$ H			- $\text{CH}_2\text{-}$	- $\text{S(O}_2\text{-)}$	- $\text{S(O}_2\text{-)}$	0
22	CF_3	$\text{CH}_3,$ H			- $\text{CH}_2\text{-}$	- $\text{S(O}_2\text{-)}$	- $\text{S(O}_2\text{-)}$	0
23	CF_3	$\text{CH}_3,$ H			- $\text{CH}_2\text{-}$	- $\text{S(O}_2\text{-)}$	- C(O)-	0
24	CH_3	$\text{CH}_3,$ CH_3			- $\text{S(O}_2\text{-)}$	- $\text{S(O}_2\text{-)}$	- $\text{S(O}_2\text{-)}$	0
25	CH_3	H, H			- $\text{S(O}_2\text{-)}$	- $\text{S(O}_2\text{-)}$	- $\text{S(O}_2\text{-)}$	0
26	CF_3	$\text{CH}_3,$ CH_3			- $\text{S(O}_2\text{-)}$	- $\text{S(O}_2\text{-)}$	- $\text{S(O}_2\text{-)}$	0
27	CF_3	$\text{CH}_3,$ H			- $\text{S(O}_2\text{-)}$	- $\text{S(O}_2\text{-)}$	- C(O)-	0
28	CH_3	H, H			- $\text{S(O}_2\text{-)}$	- $\text{S(O}_2\text{-)}$	- $\text{S(O}_2\text{-)}$	0

29	CH_3	H, H			$-\text{S}(\text{O}_2)-$	$-\text{S}(\text{O}_2)-$	$-\text{S}(\text{O}_2)-$	0
30	CH_3	$\text{CH}_3,$ H			$-\text{CH}_2-$	$-\text{S}(\text{O}_2)-$	$-\text{S}(\text{O}_2)-$	0
31	CF_3	H, H			$-\text{S}(\text{O}_2)-$	$-\text{S}(\text{O}_2)-$	$-\text{S}(\text{O}_2)-$	0
32	CF_3	$\text{CH}_3,$ H			$-\text{C}(\text{O})-$	$-\text{S}(\text{O}_2)-$	$-\text{C}(\text{O})-$	0
*								
33	CF_3	$\text{CH}_3,$ H				$-\text{S}(\text{O}_2)-$	$-\text{C}(\text{O})-$	0
*								
34	CH_3	$\text{CH}_3,$ H			$-\text{C}(\text{O})-$	$-\text{S}(\text{O}_2)-$	$-\text{S}(\text{O}_2)-$	0
*								
35	CF_3	$\text{CH}_3,$ CH_3			$-\text{S}(\text{O}_2)-$	$-\text{S}(\text{O}_2)-$	$-\text{S}(\text{O}_2)-$	0
36	CF_3	$\text{CH}_3,$ H			$-\text{S}(\text{O}_2)-$	$-\text{S}(\text{O}_2)-$	$-\text{S}(\text{O}_2)-$	0

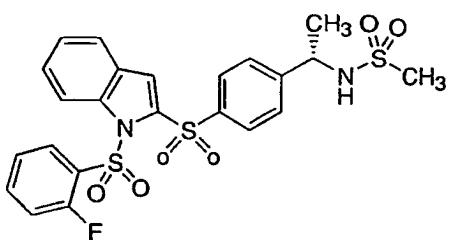
37	CH ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
38*	CH ₃	CH ₃ , H				-O-	-S(O ₂)-	0
39		H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
40	CF ₃	H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-C(O)-	0
41	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	1, Cl
42	CH ₃	H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
43*	CF ₃	CH ₃ , H			-C(O)-	-S(O ₂)-	-C(O)-	0
44*	CH ₃	CH ₃ , H			-C(O)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0

45	CH_3	CH_3, H			$-\text{CH}_2-$	$-\text{O}-$	$-\text{S}(\text{O}_2)-$	O
46	CF_3	CH_3, H			$-\text{SO}_2-$	$-\text{SO}-$	$-\text{C}(\text{O})-$	CH_3
47	CF_3	CH_3, H			$-\text{CH}_2-$	$-\text{S}(\text{O}_2)-$	$-\text{C}(\text{O})-$	O
*	CF_3	CH_3, H			$-\text{C}(\text{O})-$	$-\text{O}-$	$-\text{C}(\text{O})-$	O
49	CF_3	H, H			$-\text{S}(\text{O}_2)-$	$-\text{S}(\text{O}_2)-$	$-\text{S}(\text{O}_2)-$	O
50	CF_3	H, H			$-\text{S}(\text{O}_2)-$	$-\text{S}(\text{O}_2)-$	$-\text{S}(\text{O}_2)-$	O
51	CF_3	CH_3, H			$-\text{S}(\text{O}_2)-$	$-\text{C}(\text{O})-$	$-\text{C}(\text{O})-$	O
*	CF_3	CH_3, H			$-\text{C}(\text{O})-$	$-\text{S}-$	$-\text{C}(\text{O})-$	O

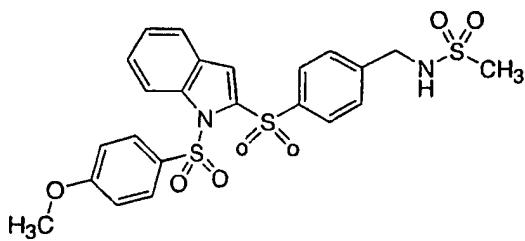
53 *	CH ₃	CH ₃ , H			-C(O)-	-S-	-S(O ₂)-	O
54	CF ₃	H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	O
55	CH ₃	H, H			-S(O ₂)-	-CH ₂ -	-S(O ₂)-	1, F
56 *	CH ₃	CH ₃ , H			-C(O)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	O
57 *	CH ₃	CH ₃ , H				-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	O
58	CH ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-CH ₂ -	-S(O ₂)-	O
59 *	CH ₃	CH ₃ , H			-C(O)-	-O-	-S(O ₂)-	O
60	CH ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-C(O)-	-S(O ₂)-	1, Cl

61		H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
62		H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
63	CF ₃	H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
64	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S-	-C(O)-	0
65	CF ₃	H, H			-S(O ₂)-	-CH ₂ -	-S(O ₂)-	1, F
66		CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-CH ₂ -	-CH ₂ -	F
67	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-C(O)-	F

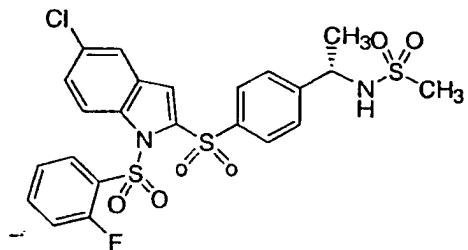
[0014] Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer bevorzugten Ausführungsform durch die folgende Formel wiedergegeben:



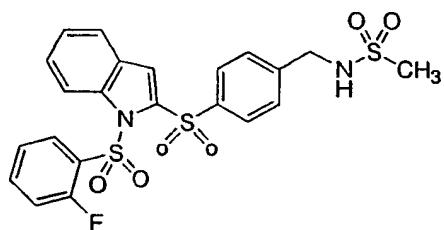
[0015] Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer anderen bevorzugten Ausführungsform durch die folgende Formel wiedergegeben:



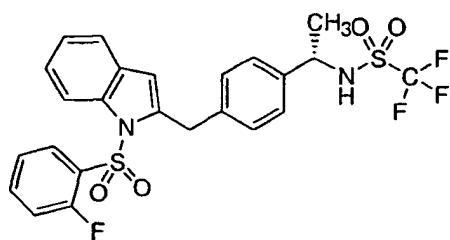
[0016] Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer anderen bevorzugten Ausführungsform durch die folgende Formel wiedergegeben:



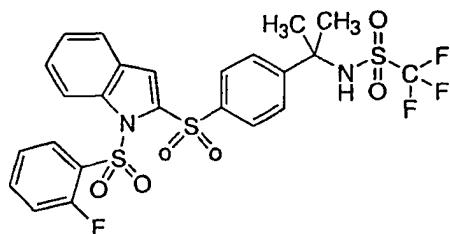
[0017] Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer anderen bevorzugten Ausführungsform durch die folgende Formel wiedergegeben:



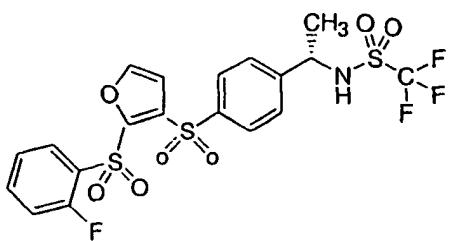
[0018] Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer anderen bevorzugten Ausführungsform durch die folgende Formel wiedergegeben:



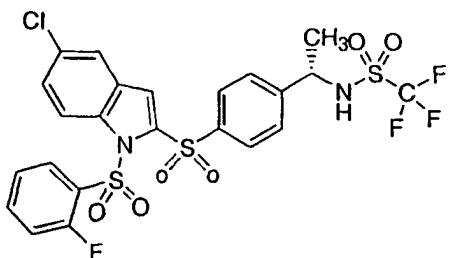
[0019] Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer anderen bevorzugten Ausführungsform durch die folgende Formel wiedergegeben:



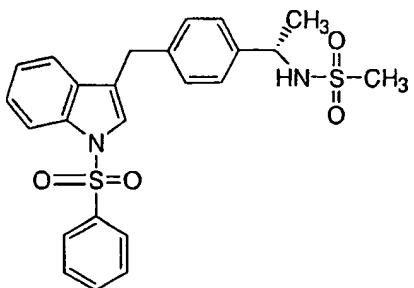
[0020] Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer anderen bevorzugten Ausführungsform durch die folgende Formel wiedergegeben:



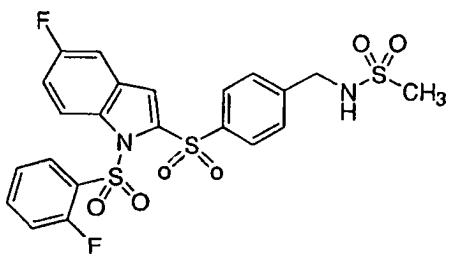
[0021] Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer anderen bevorzugten Ausführungsform durch die folgende Formel wiedergegeben:



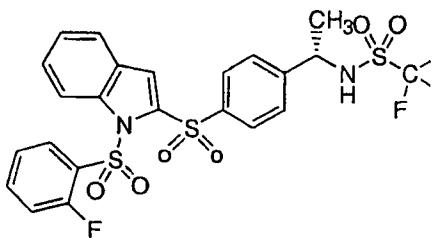
[0022] Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer anderen bevorzugten Ausführungsform durch die folgende Formel wiedergegeben:



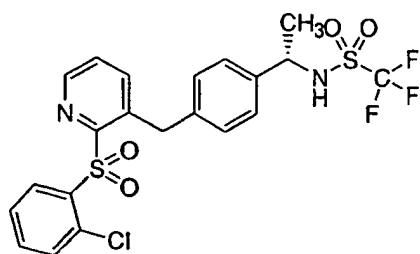
[0023] Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer anderen bevorzugten Ausführungsform durch die folgende Formel wiedergegeben:



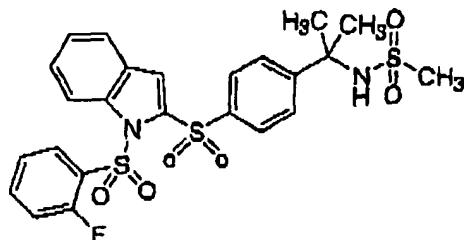
[0024] Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer anderen bevorzugten Ausführungsform durch die folgende Formel wiedergegeben:



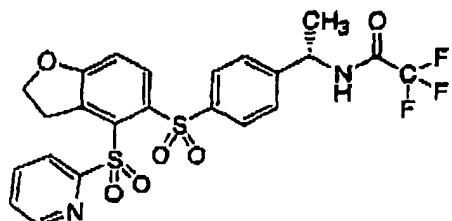
[0025] Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer anderen bevorzugten Ausführungsform durch die folgende Formel wiedergegeben:



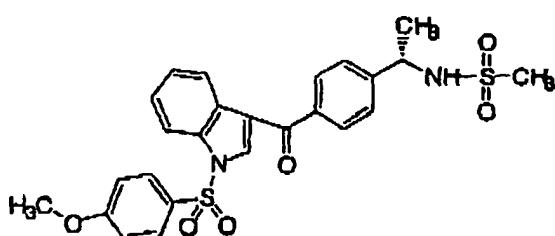
[0026] Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer anderen bevorzugten Ausführungsform durch die folgende Formel wiedergegeben:



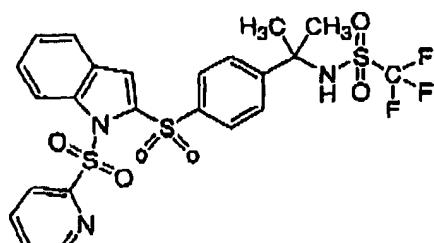
[0027] Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer anderen bevorzugten Ausführungsform durch die folgende Formel wiedergegeben:



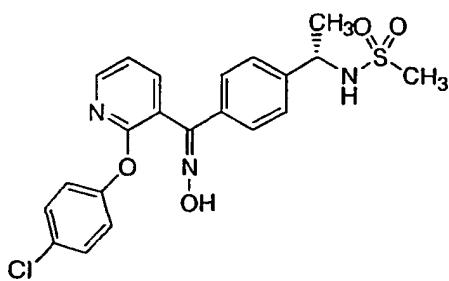
[0028] Die durch die folgende Formel wiedergegebene Verbindung fällt nicht unter die folgenden Ansprüche, wird jedoch als Vergleichsbeispiel offenbart.



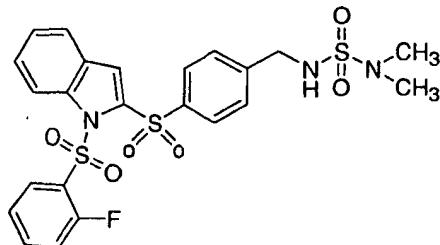
[0029] Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer anderen bevorzugten Ausführungsform durch die folgende Formel wiedergegeben:



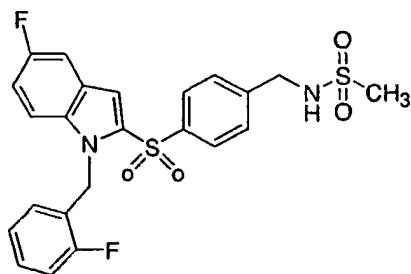
[0030] Die durch die folgende Formel wiedergegebene Verbindung fällt nicht unter die folgenden Ansprüche, wird jedoch als Vergleichsbeispiel offenbart.



[0031] Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer anderen bevorzugten Ausführungsform durch die folgende Formel wiedergegeben:



[0032] Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer anderen bevorzugten Ausführungsform durch die folgende Formel wiedergegeben:



[0033] Erfindungsgemäße Cannabinoidrezeptoragonisten können antientzündliche Aktivität und/oder immunmodulierende Aktivität haben und sind zur Behandlung verschiedener medizinischer Zustände brauchbar, einschließlich beispielsweise rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematosus, multipler Sklerose, Glaukom, Diabetes, Osteoporose, renaler Ischämie, Hirnschlag, zerebraler Ischämie, Nephritis, Psoriasis, Allergie, entzündlichen Erkrankungen der Lungen und des Gastrointestinaltrakts, wie Morbus Crohn, und Erkrankungen der Atemwege, wie reversibler Obstruktion der Luftwege, Asthma und Bronchitis.

[0034] Wenn nicht anders gesagt, gelten die folgenden Definitionen in der vorliegenden Beschreibung und den Ansprüchen. Diese Definitionen gelten unabhängig davon, ob ein Begriff als solcher oder in Kombination mit anderen Begriffen verwendet wird. Die Definition von "Alkyl" gilt somit für "Alkyl" sowie die "Alkyl"-Anteile von "Alkoxy", "Halogenalkyl" usw.

[0035] "Alkyl" bedeutet eine aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann und 1 bis etwa 20 Kohlenstoffatome in der Kette enthält. Bevorzugte Alkylgruppen enthalten 1 bis etwa 12 Kohlenstoffatome in der Kette. Besonders bevorzugte Alkylgruppen enthalten 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatome in der Kette. Verzweigtes Alkyl bedeutet, dass eine oder mehrere niedere Alkylgruppen, wie Methyl, Ethyl oder Propyl, an eine lineare Alkylkette gebunden sind. "Niederes Alkyl" bedeutet eine Gruppe mit etwa 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen in der Kette, die geradkettig oder verzweigt sein kann. Bevorzugte Alkylgruppen in der vorliegenden Erfindung sind niedere Alkylgruppen. Nicht-einschränkende Beispiele für geeignete Alkylgruppen schließen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, t-Butyl, n-Pentyl, Heptyl, Nonyl, Decyl, Trifluormethyl und Cyclopropylmethyl ein.

[0036] "Alkenyl" bedeutet eine aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe, die mindestens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung enthält und geradkettig oder verzweigt sein kann und 2 bis etwa 15 Kohlenstoffatome in der Kette enthält. Bevorzugte Alkenylgruppen haben etwa 2 bis etwa 2 Kohlenstoffatome in der Kette und insbesondere 2 bis 6 Kohlenstoffatome in der Kette. Verzweigtes Alkenyl bedeutet, dass eine oder mehrere niedere Alkylgruppen, wie Methyl, Ethyl oder Propyl, an eine lineare Alkenylkette gebunden sind. "Niederes Alkenyl" bedeutet 2 bis 6 Kohlenstoffatome in der Kette, die geradkettig oder verzweigt sein kann. Nicht-einschränken-

de Beispiele für geeignete Alkenylgruppen schließen Ethenyl, Propenyl, n-Butenyl, 3-Methylbut-2-enyl und n-Pentenyl ein.

[0037] "Halo" steht für Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodgruppen. Bevorzugt sind Fluor, Chlor oder Brom, und besonders bevorzugt sind Fluor und Chlor.

[0038] "Halogen" bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor oder Brom, und besonders bevorzugt sind Fluor und Chlor.

[0039] "Halogenalkyl" oder "halogeniertes Alkyl" bedeutet Alkyl mit einem oder mehreren Halogenatomsubstituenten. Zu nichteinschränkenden Beispielen gehören -CH₂Cl, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂CHCl₂, und -CHCl-CH₂Cl.

[0040] "Heteroalkyl" bedeutet geradkettige oder verzweigte Alkylkette wie oben definiert, die 1 oder mehrere Heteroatome enthält, die gleich oder verschieden sein können und unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus N, O und S.

[0041] "Aralkyl" oder "Arylalkyl" bedeutet eine Arylalkylgruppe, in der das Aryl und Alkyl wie zuvor beschrieben sind. Bevorzugte Aralkyle enthalten eine niedere Alkylgruppe. Nicht-einschränkende Beispiele für geeignete Aralkylgruppen schließen Benzyl, Phenethyl und Naphthalenylmethyl ein. Das Aralkyl ist über das Alkyl an eine benachbarte Einheit gebunden.

[0042] "Alkylaryl" bedeutet eine Alkylarylgruppe, in der das Alkyl und Aryl wie zuvor beschrieben sind. Bevorzugte Alkylaryle enthalten eine niedere Alkylgruppe. Nicht-einschränkende Beispiele für geeignete Alkylarylgruppen schließen Tolyl und Xylyl ein. Das Alkylaryl ist über das Aryl an eine benachbarte Einheit gebunden.

[0043] "Aralkenyl" bedeutet eine Arylalkenylgruppe, in der die Aryl- und Alkenylgruppen wie zuvor beschrieben sind. Bevorzugte Aralkenyle enthalten eine niedere Alkenylgruppe. Nichteinschränkende Beispiele für geeignete Aralkenylgruppen schließen Phenylethenyl und Naphthylethenyl ein. Das Aralkenyl ist über das Alkenyl an eine benachbarte Einheit gebunden.

[0044] "Alkoxy" bedeutet eine Alkyl-O-Gruppe, in der die Alkylgruppe wie zuvor beschrieben ist. Nicht-einschränkende Beispiele für geeignete Alkoxygruppen sind Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy und Isopropoxy. Die Alkylgruppe ist über den Ethersauerstoff an eine benachbarte Einheit gebunden.

[0045] "Aryloxy" bedeutet eine Aryl-O-Gruppe, in der die Arylgruppe wie zuvor beschrieben ist. Nicht-einschränkende Beispiele für geeignete Aryloxygruppen schließen Phenoxy und Naphthoxy ein. Die Arylgruppe ist über den Ethersauerstoff an eine benachbarte Einheit gebunden.

[0046] "Aralkyloxy" bedeutet eine Aralkyl-O-Gruppe, in der die Aralkylgruppe wie zuvor beschrieben ist. Nicht-einschränkende Beispiele für geeignete Aralkyloxygruppen schließen Benzyoxy und Naphthalenylmethoxy ein. Die Aralkylgruppe ist über den Ethersauerstoff an eine benachbarte Einheit gebunden.

[0047] "Alkylamino" bedeutet eine -NH₂ oder -NH₃⁺ Gruppe, worin ein oder mehrere der Wasserstoffatome am Stickstoff durch eine Alkylgruppe wie oben definiert ersetzt worden ist bzw. sind.

[0048] "Arylamino" bedeutet eine -NH₂ oder -NH₃⁺ Gruppe, worin ein oder mehrere der Wasserstoffatome am Stickstoff durch eine Arylgruppe wie oben definiert ersetzt worden ist bzw. sind.

[0049] "Alkylthio" bedeutet eine Alkyl-S-Gruppe, in der die Alkylgruppe wie zuvor beschrieben ist. Zu nichteinschränkenden Beispielen für geeignete Alkylthiogruppen gehören Methylthio, Ethylthio und Isopropylthio. Das Alkyl ist über den Schwefel an eine benachbarte Einheit gebunden.

[0050] "Arylthio" bedeutet eine Aryl-S-Gruppe, in der die Arylgruppe wie zuvor beschrieben ist. Nicht-einschränkende Beispiele für geeignete Arylthiogruppen schließen Phenylthio und Naphthylthio ein. Das Aryl ist über den Schwefel an eine benachbarte Einheit gebunden.

[0051] "Aralkylthio" bedeutet eine Aralkyl-S-Gruppe, in der die Aralkylgruppe wie zuvor beschrieben ist. Ein nicht-einschränkendes Beispiel für eine geeignete Aralkylthiogruppe ist Benzylthio. Das Aralkyl ist über den Schwefel an eine benachbarte Einheit gebunden.

[0052] "Alkoxycarbonyl" bedeutet eine Alkyl-O-C(O)- Gruppe. Nicht-einschränkende Beispiele für geeignete Alkoxycarbonylgruppen schließen Methoxycarbonyl und Ethoxycarbonyl ein. Das Alkoxy ist über das Carbonyl an eine benachbarte Einheit gebunden.

[0053] "Aryloxycarbonyl" bedeutet eine Aryl-O-C(O)- Gruppe. Nicht-einschränkende Beispiele für geeignete Aryloxycarbonylgruppen schließen Phenoxy carbonyl und Naphthoxycarbonyl ein. Das Aryloxy ist über das Carbonyl an eine benachbarte Einheit gebunden.

[0054] "Aralkoxycarbonyl" bedeutet eine Aralkyl-O-C(O)- Gruppe Ein nicht-einschränkendes Beispiel für eine geeignete Aralkoxycarbonylgruppe ist Benzyloxycarbonyl. Das Aralkoxy ist über das Carbonyl an eine benachbarte Einheit gebunden.

[0055] "Alkylsulfonyl" bedeutet eine Alkyl-S(O₂)- Gruppe. Das Alkyl ist über das Sulfonyl an eine benachbarte Einheit gebunden. Der Alkylanteil des "Alkylsulfonyls" ist vorzugsweise niederes Alkyl.

[0056] "Alkylsulfinyl" bedeutet eine Alkyl-S(O)- Gruppe. Das Alkyl ist über das Sulfinyl an eine benachbarte Einheit gebunden. Der Alkylanteil des "Alkylsulfinyls" ist vorzugsweise niederes Alkyl.

[0057] "Arylsulfonyl" bedeutet eine Aryl-S(O₂)- Gruppe. Das Aryl ist über das Sulfonyl an eine benachbarte Einheit gebunden.

[0058] "Aryl" bedeutet ein aromatisches monocyclisches oder multicyclisches Ringsystem, das 6 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatome enthält. Die Arylgruppe kann gegebenenfalls mit einem oder mehreren "Ringsystemsubstituenten" substituiert sein, die gleich oder verschieden sein können und wie oben definiert sind. Nicht-einschränkende Beispiele für geeignete Arylgruppen schließen Phenyl und Naphthyl ein.

[0059] "Heteroaryl" bedeutet cyclische aromatische Gruppen mit 5 oder 6 Ringatomen oder bicyclische Gruppen mit 11 bis 12 Ringatomen mit einem oder zwei Heteroatomen, die unabhängig ausgewählt sind aus O, S oder N, wobei das Heteroatom/die Heteroatome eine carbocyclische Ringstruktur unterbricht/unterbrechen und eine ausreichende Anzahl delokalisierte n-Elektronen hat/haben, um aromatischen Charakter zu liefern, mit der Maßgabe, dass die Ringe keine benachbarten Sauerstoffund/oder Schwefelatome enthalten. Bevorzugte Heteroaryle enthalten 5 bis 6 Ringatome. Das "Heteroaryl" kann gegebenenfalls mit einem oder mehreren "Ringsystemsubstituenten" substituiert sein, die gleich oder verschieden sein können und wie oben definiert sind. Der Präfix Aza, Oxa oder Thia vor der Heteroarylstammbezeichnung bedeutet, dass mindestens ein Stickstoff-, Sauerstoff- beziehungsweise Schwefelatom als Ringatom vorhanden ist. Stickstoffatome können ein N-Oxid bilden. Es kommen alle Regiosomere in Frage, z. B. 2-Pyridyl, 3-Pyridyl und 4-Pyridyl. Brauchbare 6-gliedrige Heteroarylgruppen sind Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl und dergleichen sowie deren N-Oxide. Brauchbare fünfgliedrige Heteroarylringe sind Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl und dergleichen. "Heteroaryl" schließt auch die folgenden benzokondensierten Ringsysteme ein, die sich von den oben benannten Heteroarylgruppen ableiten: Chinonyl, Phthalazinyl, Chinazolinyl, Benzofuranyl, Benzothienyl und Indolyl.

[0060] "Ringsystemsubstituent" bedeutet einen an ein aromatisches oder nicht-aromatisches Ringsystem gebundenen Substituenten, der beispielsweise einen verfügbaren Wasserstoff an dem Ringsystem ersetzt. Ringsystemsubstituenten können gleich oder verschieden sein, wobei jeder unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Aryl, Heteroaryl, Aralkyl, Alkylamino, Arylamino, Alkylaryl, Aralkenyl, Heteroaralkyl, Alkylheteroaryl, Heteroaralkenyl, Hydroxy, Hydroxyalkyl, Alkoxy, Aryloxy, Aralkoxy, Aralkyloxy, Acyl, Aroyl, Halo, Nitro, Cyano, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkoxycarbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heteroarylsulfonyl, Alkylsulfinyl, Arylsulfinyl, Heteroarylsulfinyl, Alkylthio, Arylthio, Heteroarylthio, Aralkylthio, Heteroaralkylthio, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Y₁Y₂N-, Y₁Y₂N-Alkyl-, Y₁Y₂NC(O)- und Y₁Y₂NSO₂⁻, wobei Y₁ und Y₂ gleich oder verschieden sein können und unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Aryl und Aralkyl.

[0061] "Cycloalkyl" bedeutet ein nicht-aromatisches mono- oder multicyclisches kondensiertes Ringsystem, das 3 bis 10 Ringkohlenstoffatome, vorzugsweise 3 bis 7 Ringkohlenstoffatome, insbesondere 3 bis 6 Ringkohlenstoffatome enthält. Das Cycloalkyl kann gegebenenfalls mit einem oder mehreren "Ringsystemsubstituenten" substituiert sein, die gleich oder verschieden sein können und wie oben definiert sind. Nichteinschränkende Beispiele für geeignete monocyclische Cycloalkyle schließen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und dergleichen ein. Zu nicht-einschränkenden Beispielen für geeignete multicyclische Cycloalkyle

gehören 1-Decalinyl, Norbornenyl, Adamantyl und dergleichen.

[0062] "Cycloheteroalkyl" bedeutet ein nicht-aromatisches, mono- oder multicyclisches, kondensiertes Ring-system, das 3 bis 10 Ringkohlenstoffatome, vorzugsweise 3 bis 7 Ringkohlenstoffatome, insbesondere 3 bis 6 Ringkohlenstoffatome enthält, wobei das Cycloheteroalkyl 1 oder 2 Heteroatome unabhängig ausgewählt aus O, S oder N aufweist, wobei das Heteroatom/die Heteroatome eine carbocyclische Ringstruktur unterbricht bzw. unterbrechen, mit der Maßgabe, dass die Ringe keine benachbarten Sauerstoff- und/oder Schwefelatome enthalten. Das Cycloheteroalkyl kann gegebenenfalls mit einer oder mehreren "Ringsystemsustituenten" substituiert sein, die gleich oder verschieden sein können, und wie oben definiert sind. Nichteinschränkende Beispiele für Cycloheteroarylgruppen schließen Piperidyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiazolidinyl, 1,3-Dioxolanyl, 1,4-Dioxanyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothiophenyl, Tetrahydrothiopyranyl und dergleichen ein.

[0063] "Oxim" bedeutet eine -CH(=NOR²)- Rest enthaltende Einheit, wobei R² bereits definiert wurde.

[0064] Der Begriff "gegebenenfalls substituiert" bedeutet gegebenenfalls mit den angegebenen Gruppen, Resten oder Einheiten substituiert.

[0065] Der Begriff "Solvat" bedeutet hier ein Aggregat, das aus einem gelösten Ion oder Molekül mit einem oder mehreren Lösungsmittelmolekülen besteht, beispielsweise ein Hydrat, das derartige Ionen enthält.

[0066] Die Begriffe "Zusammensetzung" und "Formulierung" sollen hier ein Produkt umfassen, das die angegebenen Bestandteile sowie jegliches direkt oder indirekt aus der Kombination der angegebenen Bestandteile resultierende Produkt enthält.

[0067] "Patient" beinhaltet Säuger und andere Tiere.

[0068] "Säuger" bedeutet Menschen und andere Säugetiere.

[0069] Der Begriff "pharmazeutisch wirksame Menge" oder "therapeutisch wirksame Menge" soll eine Menge eines therapeutischen Mittels der Verbindung der Formel I bedeuten, die eine Wirkung auf ein Gewebe, System, ein Tier oder Patienten haben wird, die von dem Verantwortlichen (wie einem Forscher, Arzt oder Tierarzt) angestrebt wird, wozu Linderung der Symptome des Zustands oder der Erkrankung, die behandelt wird, und die Prävention, das Verlangsamten oder Aufhalten der Progression der Erkrankung oder des Zustands gehört, beispielsweise der hier erörterten entzündlichen, immunmodulierenden oder Atemwegerkrankungen.

[0070] Prodrugs und Solvate der erfindungsgemäßen Verbindungen liegen auch innerhalb des Umfangs dieser Erfindung. Der Begriff "Prodrug" bezeichnet hier eine Verbindung, die ein Wirkstoffvorläufer ist, der bei Verabreichung an ein Subjekt durch metabolische oder chemische Prozesse chemisch verändert wird, um eine Verbindung der Formel I oder ein Salz und/oder Solvat davon zu ergeben. Eine Erörterung von Prodrugs findet sich in T. Higuchi und V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987), Band 14 der A. C. S. Symposium-Reihe, und in Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, Herausgeber, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, wobei hier auf beide Bezug genommen wird.

[0071] Die Verbindungen der Formel I können Salze, Solvate und Prodrugs bilden, die auch innerhalb des Umfangs dieser Erfindung liegen. Die Bezugnahme auf eine Verbindung der Formel I soll hier die Bezugnahme auf deren Salze, Solvate und Prodrugs einschließen, wenn nicht anders angegeben.

[0072] Der Begriff "Salz(e)" bezeichnet hier saure Salze, die mit anorganischen und/oder organischen Säuren gebildet sind, sowie basische Salze, die mit anorganischen und/oder organischen Basen gebildet sind. Wenn eine Verbindung der Formel I zudem sowohl eine basische Einheit wie, jedoch nicht begrenzt auf, ein Pyridin oder Imidazol, und eine saure Einheit enthält, wie eine Carbonsäure, jedoch nicht darauf begrenzt, können Zwitterionen ("innere Salze") gebildet werden und sind hier in den Begriff "Salz(e)" eingeschlossen. Pharmazeutisch annehmbare (d. h. nicht-toxische, physiologisch annehmbare) Salze sind bevorzugt, obwohl auch andere Salze brauchbar sind. Salze der Verbindungen der Formel I können beispielsweise gebildet werden, indem eine Verbindung der Formel I mit einer Menge an Säure oder Base, wie einer äquivalenten Menge, in einem Medium umgesetzt werden, wie einem, in dem das Salz ausfällt, oder in einem wässrigen Medium, gefolgt von Lyophilisierung.

[0073] Zu beispielhaften Säureadditionssalzen gehören Acetate, Adipate, Alginate, Ascorbate, Aspartate,

Benzoate, Benzolsulfonate, Eisulfate, Borate, Butyrate, Citrate, Camphorate, Camphersulfonate, Cyclopentanpropionate, Digluconate, Dodecylsulfate, Ethansulfonate, Fumarate, Glucoheptanoate, Glycerophosphate, Hemisulfate, Heptanoate, Hexanoate, Hydrochloride, Hydrobromide, Hydroiodide, 2-Hydroxyethansulfonate, Lactate, Maleate, Methansulfonate, 2-Naphthalinsulfonate, Nicotinate, Nitrate, Oxalate, Pectinate, Persulfate, 3-Phenylpropionate, Phosphate, Pikrate, Pivalate, Propionate, Salicylate, Succinate, Sulfate, Sulfonate (wie jene, die hier genannt wurden), Tartrate, Thiocyanate, Toluolsulfonate (auch als Tosylate bekannt), Undecanoate und dergleichen. Säuren, die allgemein für die Bildung pharmazeutisch brauchbarer Salze aus basischen pharmazeutischen Verbindungen als geeignet angesehen werden, sind zudem beispielsweise in S. Berge et al., Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1–19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201–217, und Anderson et al., The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York, erörtert. Auf diese Offenbarungen wird hier Bezug genommen.

[0074] Beispielhafte basische Salze schließen Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze wie Natrium-, Lithium- und Kaliumsalze, Erdalkalimetallsalze wie Calcium- und Magnesiumsalze, Salze mit organischen Basen (beispielsweise organischen Aminen) ein, wie Benzathinen, Dicyclohexylaminen, Hydrabaminen (mit N,N-Bis(dehydroabietyl)ethylendiamin gebildet), N-Methyl-D-glucaminen, N-Methyl-D-glucamiden, t-Butylaminen und Salzen mit Aminosäuren wie Arginin, Lysin und dergleichen. Basische stickstoffhaltige Gruppen können mit Mitteln wie niederen Alkylhalogeniden (z. B. Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylchloriden, -bromiden und -iodiden), Dialkylsulfaten (z. B. Dimethyl-, Diethyl-, Dibutyl- und Diamylsulfaten), langketigen Halogeniden (z. B. Decyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchloriden, -bromiden und -iodiden), Aralkylhalogeniden (z. B. Benzyl- und Phenethylbromiden) und anderen quaternisiert werden.

[0075] Alle derartigen Säuresalze und Basesalze sollen pharmazeutisch annehmbare Salze innerhalb des Umfangs der Erfindung sein, und alle Säure- oder Basensalze werden für erfindungsgemäße Zwecke als zu den freien Formen der entsprechenden Verbindungen äquivalent angesehen.

[0076] Verbindungen der Formel I und Salze und Solvate und Prodrugs davon können in ihrer tautomeren Form vorliegen (beispielsweise als Amid oder Iminoether). Alle derartigen tautomeren Formen werden hier als Teil der vorliegenden Erfindung angesehen.

[0077] Alle Stereoisomere (beispielsweise geometrische Isomere, optische Isomere und dergleichen) der vorliegenden Verbindungen (einschließlich jenen der Salze, Solvate und Prodrugs der Verbindungen sowie der Salze und Solvate der Prodrugs), wie jene, die aufgrund von asymmetrischen Kohlenstoffatomen an verschiedenen Substituenten vorliegen können, einschließlich enantiomeren Formen (die sogar in Abwesenheit asymmetrischer Kohlenstoffatome vorliegen können), rotameren Formen, Atropisomeren und diastereomeren Formen, sind hier in den Umfang dieser Erfindung eingeschlossen. Individuelle Stereoisomere der erfindungsgemäßen Verbindungen können beispielsweise im Wesentlichen frei von anderen Isomeren sein, oder können beispielsweise als Racemate oder mit allen anderen oder anderen ausgewählten Stereoisomeren gemischt sein. Die chiralen Zentren der vorliegenden Erfindung können die S- oder R-Konfiguration haben, wie durch die Empfehlungen der IUPAC von 1974 definiert. Die Verwendung der Begriffe "Salz", "Solvat", "Prodrug" und dergleichen soll gleichermaßen für das Salz, Solvat und Prodrug von Enantiomeren, Stereoisomeren, Rotamen, Tautomeren, Racematen oder Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen gelten.

[0078] Die vorliegende Erfindung betrifft auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I enthält. Die pharmazeutische Zusammensetzung enthält vorzugsweise einen oder mehrere pharmazeutisch annehmbare Träger. Zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen aus den in dieser Erfindung beschriebene Verbindungen können inerte, pharmazeutisch annehmbare Träger verwendet werden. Diese Träger können fest oder flüssig sein. Zubereitungen in fester Form schließen Pulver, Tabletten, dispergierbare Körner, Kapseln, Oblatenkapseln und Zäpfchen ein. Die Pulver und Tabletten können aus etwa 5 bis etwa 95 aktivem Bestandteil zusammensetzt sein. Geeignete feste Träger sind in der Technik bekannt, z. B. Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Talkum, Zucker oder Lactose. Tabletten, Pulver, Kapseln und Oblatenkapseln können als feste Dosierungsformen verwendet werden, die für die orale Verabreichung geeignet sind. Beispiele für pharmazeutisch annehmbare Träger und Fertigungsverfahren für verschiedene Zusammensetzungen finden sich in A. Gennaro (Herausgeber), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. Auflage, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, USA.

[0079] Zur Herstellung von Zäpfchen wird ein niedrig schmelzendes Wachs, wie eine Mischung von Fettsäureglyceriden oder Kakaobutter, zuerst geschmolzen und der aktive Bestandteil darin homogen dispergiert, wie durch Röhren. Die geschmolzene homogene Mischung wird dann in zweckmäßig bemessene Formen gegossen, abkühlen gelassen und dadurch verfestigt.

[0080] Zubereitungen in flüssiger Form schließen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen ein. Ein Beispiel hierfür ist Wasser oder Wasser/Propylenglykol-Lösungen für die parenterale Injektion.

[0081] Zubereitungen in flüssiger Form können auch Lösungen für intranasale Verabreichung einschließen.

[0082] Aerosolzubereitungen, die zur Inhalation geeignet sind, können Lösungen und Feststoffe in Pulverform einschließen, die in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger wie inertem komprimiertem Gas vorliegen können.

[0083] Ebenfalls eingeschlossen sind Zubereitungen in fester Form, die kurz vor Gebrauch in Zubereitungen in flüssiger Form für orale oder parenterale Verabreichung überführt werden sollen. Solche flüssigen Formen schließen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen ein.

[0084] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch transdermal verabrechbar sein. Die transdermalen Zusammensetzungen können die Form von Cremes, Lotionen, Aerosolen und/oder Emulsionen annehmen, und können in ein Transdermalpflaster vom Matrix- oder Reservoirtyp eingeschlossen werden, wie in der Technik zu diesem Zweck konventionell ist.

[0085] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in einem Verfahren zum Stimulieren der Cannabinoid CB₂-Rezeptoren bei einem Patienten verwendet werden, bei dem einem Patienten eine CB₂-Rezeptor stimulierende Menge von einer oder mehreren Verbindungen der Formel I verabreicht wird. Die tägliche Dosis einer Verbindung der Formel I zum Stimulieren der Cannabinoid CB₂-Rezeptoren bei einem Patienten kann im Bereich von etwa 0,001 mg/kg bis etwa 100 mg/kg Körpergewicht pro Tag, vorzugsweise etwa 0,001 mg/kg bis etwa 50 mg/kg Körpergewicht pro Tag, insbesondere etwa 0,001 mg/kg bis etwa 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag liegen.

[0086] Die Verbindungen dieses Verfahrens können in einem Verfahren zur Behandlung von Krebs, entzündlichen Erkrankungen, immunmodulierenden Erkrankungen oder Erkrankungen der Atemwege verwendet werden, bei dem einem Patienten, der dieser Behandlung bedarf, eine oder mehrere Verbindungen der Formel I verabreicht wird. Die nach diesem Verfahren verabreichte Menge der Verbindung I ist vorzugsweise eine therapeutisch wirksame Menge. Die tägliche Dosis einer Verbindung der Formel I zum Behandeln einer Erkrankung oder eines Zustands kann im Bereich von etwa 0,001 mg/kg bis etwa 100 mg/kg Körpergewicht pro Tag, vorzugsweise etwa 0,001 mg/kg bis etwa 50 mg/kg Körpergewicht pro Tag, insbesondere etwa 0,001 mg/kg bis etwa 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag liegen. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 70 kg kann der Dosierbereich daher etwa 0,1 bis etwa 700 mg Arzneimittel pro Tag betragen, das in einer Einzeldosis oder 2 bis 4 unterteilten Dosen gegeben wird. Die genaue Dosis wird jedoch durch den behandelnden Arzt festgelegt und hängt von der Potenz der verabreichten Verbindung, dem Alter, Gewicht, Zustand und der Reaktion des Patienten ab.

[0087] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können antientzündliche und/oder immunmodulierende Aktivität zeigen und sind zur Behandlung verschiedener nachfolgend aufgeföhrter medizinischer Zustände brauchbar. Diese Nützlichkeit ist offenkundig, wie durch Aktivität in dem folgenden Assay gezeigt wird.

[0088] Potentielle Cannabinoidrezeptorliganden wurden einem Screening auf die Fähigkeit unterzogen, mit [³H] CP-55,940 um die Bindung an rekombinante Cannabinoidrezeptoren zu konkurrieren. Testverbindungen wurden seriell in Verdünnungspuffer (50 mM Tris pH 7,1, 1 mM EDTA, 3 mM MgCl₂, 0,1% BSA, 10 DMSO, 0,36% Methylcellulose (Sigma M-6385)) aus Vorratsmaterial verdünnt, das in 100% DMSO hergestellt war. Aliquote (10 µl) wurden in 96 Mulden-Mikrotiterplatten überführt. Membranpräparationen von rekombinantem humanem Cannabinoid CB₂-Rezeptor (Receptor Biology #RB-HCB2) oder rekombinantem humanem Cannabinoid CB₁-Rezeptor (Receptor Biology #RB-HCB1) wurden in Bindungspuffer (50 mM Tris pH 7,2, 1 mM EDTA, 3 mM MgCl₂, 0,1% BSA) auf 0,3 mg/ml verdünnt. Jeder Mulde der Mikrotiterplatte wurden Aliquote (50 µl) zugegeben. Die Bindungsreaktionen wurden durch Zugabe von [³H] CP-55,940 (New England Nuclear # NET 1051; spezifische Aktivität = 180 Ci/mmol, erhältlich von New England Nuclear) zu jeder Mulde der Mikrotiterplatte initiiert. Jede 100 µl Reaktionsmischung enthielt 0,48 nM [3H] CP 55,940, 8 µg Membranprotein in Bindungspuffer, der 1% DMSO und 0,036% Methylcellulose enthielt. Nachdem 2 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert worden war, wurden die Reaktionsmischungen mit einem TomTec Mark 3U Harvester (Hamden, CT, USA) durch mit 0,5% Polyethylenimine beschichtete GF/C Filterplatten (UniFilter-96, Packard) filtriert. Die Filterplatte wurde 5 Mal mit Bindungspuffer gewaschen, um 180° gedreht und danach erneut 5 Mal mit Bindungspuffer gewaschen. Die gebundene Radioaktivität wurde nach der Zugabe von 30 µl Packard Microscint 20 Szintillationsmittel in einem Packard TopCount NXT Mikroplattenszintillationszähler quantifiziert. Die resultie-

renden Daten wurden analysiert und K_i-Werte für die Verbindungen unter Verwendung von nichtlinearer Regressionsanalyse bestimmt, die unter Verwendung von Prism 2.0b (von GraphPad, San Diego, CA, USA) durchgeführt wurde. Die Daten wurden analysiert und die Cannabinoidrezeptorbindungsaktivität (K_i-Werte) der Verbindungen unter Verwendung von GraphPad Prim bestimmt.

[0089] Für erfindungsgemäße Verbindungen wurde ein Bereich von K_i-Werten von etwa 0,1 nM bis etwa 1 µM beobachtet. Die bevorzugten Verbindungen 1 bis 67 haben K_i-Werte im Bereich von etwa 0,1 nM bis etwa 250 nM, vorzugsweise etwa 0,1 bis etwa 100 nM, insbesondere etwa 0,1 bis etwa 10 nM.

[0090] Es ist möglich, dass eine erfindungsgemäße Verbindung zur Behandlung von einer oder mehreren dieser aufgeführten Erkrankungen brauchbar sein kann.

[0091] Nicht-einschränkende Beispiele für den Krebs, die entzündlichen Erkrankungen, immunmodulierenden Erkrankungen oder Erkrankungen der Atemwege schließen eine oder mehrere Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus T-Zelllymphom der Haut, rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematosus, multipler Sklerose, Glaukom, Diabetes, Osteoporose, renaler Ischämie, Herzinfarkt, Hirnschlag, zerebraler Ischämie, Nephritis, Hepatitis, Glomerulonephritis, kryptogener fibrosierender Aveolitis, Psoriasis, atopischer Dermatitis, Vaskulitis, Allergie, saisonaler allergischer Rhinitis, Morbus Crohn, entzündlicher Darmerkrankung, reversibler Obstruktion der Luftwege, Schocklunge, Asthma, chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und Bronchitis ein. Die erfindungsgemäße Verbindung I kann als Monotherapie verabreicht werden. Die erfindungsgemäße Verbindung I kann außerdem mit einer oder mehreren erkrankungsmodifizierenden antirheumatischen Wirkstoffe (DMARDs), wie Methotrexat, Azathioprin, Leflunomid, Penicillamin, Goldsalzen, Mycophenolat, Mofetil, Cyclophosphamid und anderen ähnlichen Wirkstoffen gemeinsam verabreicht oder in Kombination damit verwendet werden. Sie können auch gemeinsam mit oder in Kombination mit einem oder mehreren nicht-steroidalen antientzündlichen Wirkstoffen (NSAIDs), wie Piroxicam, Naproxen, Indometacin, Ibuprofen und dergleichen; COX-2-selektiven Inhibitoren, wie Rofecoxib, das in Vioxx® (von Merck & Company, Whitehouse Station, NJ, USA) enthalten ist, und Celecoxib, das in Celebrex® enthalten ist (von Pfizer Inc., New York, New York, USA); COX-1-Inhibitoren, wie Piroxicam, das in Feldene® (von Pfizer Inc., New York, New York, USA) enthalten ist; Immunosuppressiva, wie Steroiden, Cyclosporin, Tacrolimus, Rapamycin und dergleichen; biologischen Reaktionsmodifizierungsmitteln (BRMs), wie Etanercept, das in Enbrel® (von Wyeth-Ayerst, Philadelphia, PA, USA) enthalten ist, Infliximab, das Remicade® (von Centocor, Inc., Malvern, PA, USA) enthalten ist, IL-1 Antagonisten, Anti-CD40, Anti-CD28, IL-10, Antiadhesionsmolekülen und dergleichen, und anderen antientzündlichen Mitteln, wie p38 Kinase-Inhibitoren, PDE4-Inhibitoren, TACE-Inhibitoren, Chemokin-Rezeptorantagonisten, Thalidomid, das in Thalomid® (Celgene Corporation, Warren, NJ, USA) enthalten ist, und anderen kleinmolekularen Inhibitoren der proinflammatorischen Zytokinproduktion verabreicht oder verwendet werden. Andere Wirkstoffe, mit denen die erfindungsgemäßen Verbindungen gemeinsam verabreicht oder in Kombination verwendet werden können, schließen Anaprox, Arava, Arthrotec, Azulfidine, Aspirin, Cataflam, Celeston, Soluspan, Clinoril, Corton-Acetat, Cuprimin, Daypro, Decadron, Depen, Depo-Medrol, Disalcid, Dolobid, Naprosyn, Gengraf, Hydrocortisol, Imuran, Indocin, Lodin, Motrin, Myochrysin, Nalfon, Naprelan, Neoral, Orudis, Oruvail, Pediapred, Plaquenil, Prelon, Relafen, Solu-Medrol, Tolectin, Trilisat und Voltaren ein. Hierzu gehört jede Formulierung der oben genannten Wirkstoffe.

[0092] Zur Behandlung der multiplen Sklerose können die erfindungsgemäßen Verbindungen gemeinsam oder in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Mitteln verabreicht oder verwendet werden, die gleich oder verschieden sein können und unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Avonex® (Interferon B-1a von Biogen), Betaseron® (Interferon B-1b von BerJex) und Copaxone® (Glatirameracetat von Teva Neuroscience incorporated).

[0093] Zur Kombinationsbehandlung mit mehr als einem Wirkstoff, wobei die Wirkstoffe in separaten Dosisformulierungen vorliegen, können die Wirkstoffe getrennt oder zusammen verabreicht werden. Außerdem kann die Verabreichung eines Elements vor, gleichzeitig mit oder nach der Verabreichung des anderen Mittels oder der anderen Mittel erfolgen. Die Wirkstoffe sollten idealerweise zur gleichen Zeit gegeben werden.

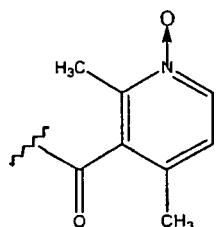
[0094] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft einen Kit zur Behandlung von Krebs, entzündlichen Erkrankungen, immunmodulierenden Erkrankungen und Erkrankungen der Atemwege, der in einem oder mehreren Behältern eine aktive Verbindung zum Stimulieren der Cannabinoid CB₂-Rezeptoren bei einem Patienten enthält, der in einem oder mehreren Behältern eine oder mehrere Verbindungen gemäß Anspruch 1 in einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern enthält. Die Menge der Verbindung I in dem Kit ist vorzugsweise eine therapeutisch wirksame Menge. Die tägliche Dosis einer Verbindung der Formel I zum Behandeln einer Erkrankung oder eines Zustands kann im Bereich von etwa 0,001 mg/kg bis etwa 100 mg/kg Körperge-

wicht pro Tag, vorzugsweise etwa 0,001 mg/kg bis etwa 50 mg/kg Körpergewicht pro Tag, insbesondere etwa 0,001 mg/kg bis etwa 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag liegen.

[0095] Die erfindungsgemäßen Verbindungen und die hier als Vergleichsbeispiele offenbarten Verbindungen werden allgemein nach Verfahren hergestellt, die in der Technik bekannt sind, beispielsweise nach den nachfolgend beschriebenen Verfahren.

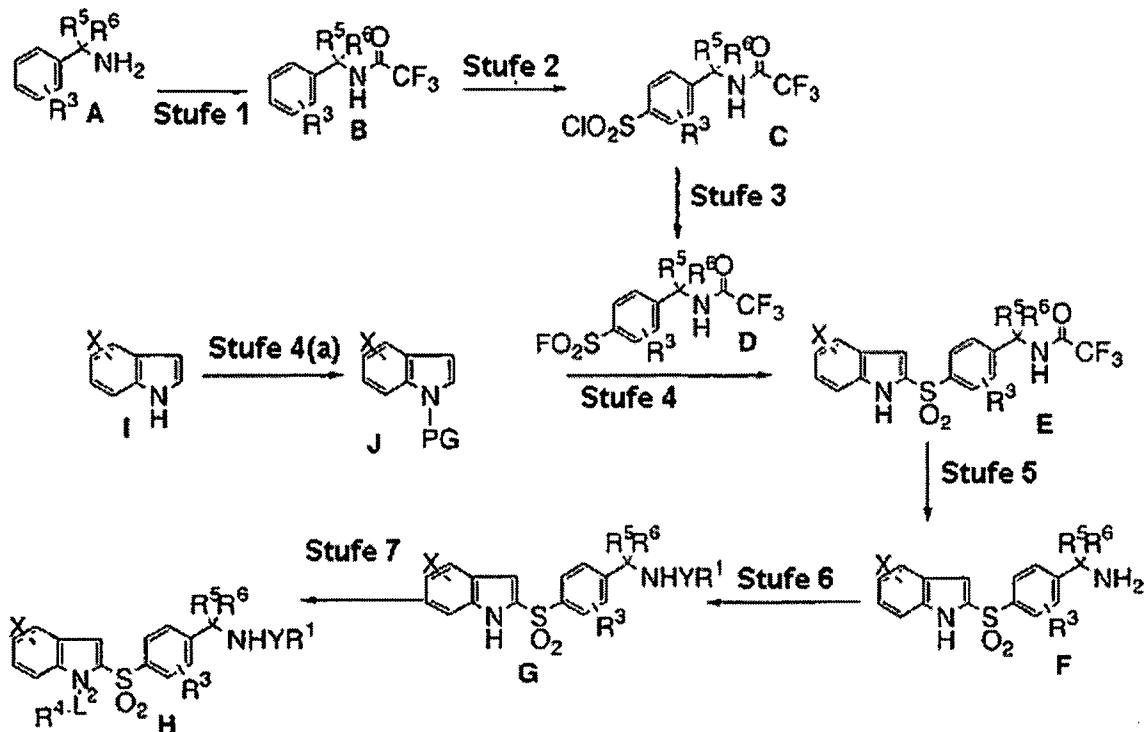
[0096] In der Beschreibung und den Schemata werden die folgenden Abkürzungen verwendet:
 wässrig (aq), wasserfrei (anhyd), n-Butyllithium (n-BuLi), Dibromdimethylhydantoin (DBDMH), Diisopropylethylamin (DIPEA), Diethylether (Et_2O), Dimethylacetamid (DMA), Dimethylsulfoxid (DMSO), Ethanol (EtOH), Ethylacetat (EtOAC), Abgangsgruppe (LG), meta-Chlorperoxybenzoësäure (MCPBA), Methansulfonsäure (MsOH), Methansulfonylchlorid (MsCl), präparative Dünnschichtchromatographie an Merck-Silikaplatten (PTLC), Phenyl (Ph), Pyridumchlorchromat (PCC), Pyridin (Py), Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA), Trifluormethansulfonsäureanhydrid (Tf_2O), Tetrahydrofuran (THF), Silikagelchromatographie (sgc), Dünnschichtchromatographie (DC), Raumtemperatur (rt), Stunde (h), Minuten (min), Mol (M), pounds per square inch (psi) und gesättigte wässrige Kochsalzlösung (Salzlösung).

[0097] Die Substituenten L^1 , L^2 , M, X, Y, Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 und die Symbole n und p in den folgenden allgemeinen Schemata wurden bereits definiert. PG steht für eine N-Schutzgruppe. Beispiele für N-Schutzgruppen, die zur Durchführung der Erfindung geeignet sind, schließen Allyl, Methoxymethyl, Benzyloxymethyl, CG_3CO (wobei G ein Halogen ist), Benzyloxycarbonyl, Trityl, Pivaloyloxymethyl, Tetrahydranyl, Benzyl, Di(*p*-methoxyphenyl)methyl, Triphenylmethyl, (*p*-Methoxyphenyl)diphenylmethyl, Diphenylphosphinyl, Benzolsulfenyl, Methylcarbamat, 2-Trimethylsilylethylcarbamat, 1-Methyl-1-phenylethylcarbamat, *t*-Butylcarbamat ("t-Boc"), Cyclobutylcarbamat, 1-Methylcyclobutylcarbamat, Adamantylcarbamat, Vinylcarbamat, Allylcarbamat, Cinnamylcarbamat, 8-Chinolylcarbamat, 4,5-Diphenyl-3-oxazolin-2-on, Benzylcarbamat, 9-Anthrylmethylcarbamat, Diphenylmethylcarbamat, S-Benzylcarbamat und die folgende Einheit ein:



Allgemeines Schema I

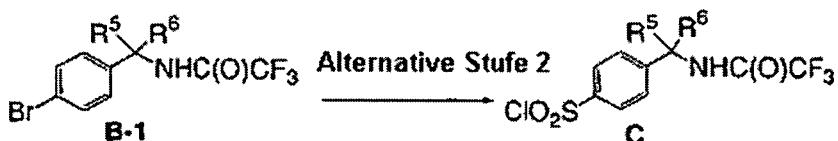
Herstellung von Indolsulfonylgebundenen Verbindungen



[0098] In Stufe 1 wurde Trifluoressigsäureanhydrid in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, wie Methylenchlorid, Chloroform, Acetonitril, Dichlorethan und dergleichen gelöst und mit Verbindung A, vorzugsweise bei Raumtemperatur, 1 bis 5 Stunden umgesetzt, um Verbindung B zu bilden.

[0099] Verbindung B wurde in Stufe 2 in ClSO_3H zwischen 0°C und Raumtemperatur gelöst, etwa 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und danach in Eis- H_2O gegossen. Es bildete sich ein Niederschlag, der Verbindung C enthielt, der durch im Stand der Technik bekannte Filtrationsmittel aufgefangen werden konnte.

Alternative Stufe 2:



[0100] In der alternativen Stufe 2 wurde Verbindung B-1 in wasserfreiem THF gelöst und auf etwa -78°C abgekühlt und mit nBu-Li behandelt. Die resultierende lithiierte Spezies wurde durch Hindurchblasen von SO_2 -Gas gequenched. Die resultierende Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und das ausgefällte Lithiumsulfonatsalz durch Filtration aufgefangen. Das Salz wurde erneut in einer 1:1 Mischung Wasser und Methylenchlorid gelöst und mit Chlorierungsmittel, wie NCS, behandelt. Nach der Aufarbeitung wurde Verbindung C erhalten.

[0101] In Stufe 3 wurde Verbindung C in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst, wie Aceton und H_2O . Es wurde KF zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung kann das Produkt (Verbindung D) nach im Stand der Technik bekannten Verfahren gereinigt werden, wie sgc oder Kristallisation.

[0102] In Stufe 4(a) wurde ein geschütztes Indol (Verbindung J) beispielsweise N-Boc-Indol, das in Stufe 4 verwendet wurde, hergestellt, indem die Schutzgruppe (PG) wie oben definiert in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, wie Methylenchlorid, Dichlorethan, THF und DMF, gelöst wurde und mit einem Indolderivat (Verbindung I) in Gegenwart von Dimethylaminopyridin, Trimethylamin und $(\text{iPr})_2\text{NEt}$ umgesetzt wurde. Das Produkt (Verbindung J) kann mittels sgc oder Kristallisation gereinigt werden.

[0103] In Stufe 4 wurde das geschützte Indol (Verbindung J) in einem geeigneten Lösungsmittel, wie EtOAc oder Ether, gelöst, in einem Trockeneis/IPA-Bad gekühlt und mit n-BuLi behandelt. Das resultierende Anion wurde mit Verbindung D eingefangen.

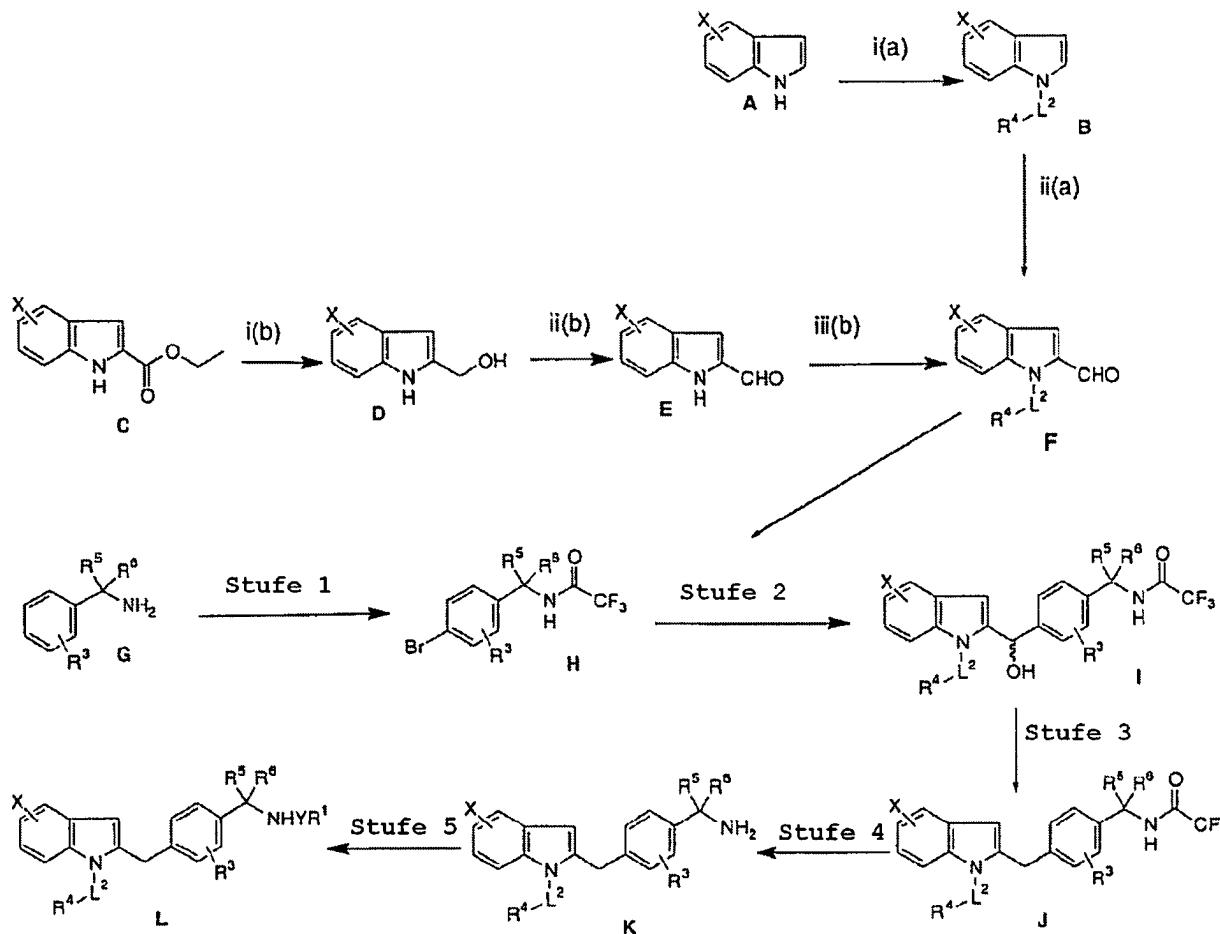
[0104] Das Produkt, Verbindung E, kann mittels sgc oder Kristallisation gereinigt werden.

[0105] In Stufe 5 wurde Verbindung E in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dioxan, Ethanol, Methanol oder THF, gelöst, und ein Alkalimetallhydroxid oder -carbonat, wie Lithiumhydroxid oder Kaliumcarbonat, wurde als wässrige Lösung oder Feststoff zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 0,5 bis 24 Stunden gerührt. Das Produkt, Verbindung F, kann mittels sgc oder Kristallisation gereinigt werden.

[0106] In Stufe 6 wurde eine Kombination aus Verbindung F und einer tertiären Aminbase in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Methylenechlorid oder Dioxan, bei Raumtemperatur gelöst, gekühlt und ein geeignetes Elektrophil, repräsentiert durch $R^1\text{-}Y\text{-LG}$, zugegeben, wobei LG vorzugsweise Cl oder F ist. Die Reaktionsmischung wurde etwa 0,5 bis etwa 48 Stunden zwischen -78°C und Raumtemperatur gerührt. Das Produkt (Verbindung G) kann mittels sgc oder Kristallisation gereinigt werden.

[0107] In Stufe 7 wurde Verbindung G in einem geeigneten inerten Lösungsmittel gelöst, wie THF, Methylenchlorid, Dichlorethan oder Ether. Als Base wurde wässrige NaOH verwendet. Ein Elektrophil, repräsentiert durch $R^4\text{-L}^2\text{-LG}$, wobei LG vorzugsweise Cl ist, wurde zugegeben und die Reaktionsmischung in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators (wie Tetrabutylammoniumhydrogensulfat, Methyl-n-butylammoniumchlorid oder Benzyltriethylammoniumhydroxid) zwischen 0°C und 100°C etwa 0,5 bis etwa 48 Stunden gerührt. Das Produkt (Verbindung H) kann mittels sgc oder Kristallisation gereinigt werden.

Allgemeines Schema II



Beschreibung der Reaktionen – Allgemeines Schema II

[0108] In Stufe 1 wurde Trifluoressigsäureanhydrid in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, wie Methylenchlorid oder Dichlorethan, gelöst und mit einem Benzylamin (Verbindung G) bei Raumtemperatur 1 bis 5 Stun-

den umgesetzt. Es wurde MsOH (2 Äq.) zugegeben, gefolgt von DBDMH, und die Reaktionsmischung wurde gerührt, vorzugsweise über Nacht bei Raumtemperatur, und wässriger Aufarbeitung unterzogen. Das Benzylamidprodukt (Verbindung H) wurde umkristallisiert, vorzugsweise aus einer Mischung von Et₂O und Hexanen.

[0109] In Stufe 2 wurde Verbindung H in einem geeigneten Lösungsmittel, wie THF oder Ether, gelöst, in einem Trockeneis/IPA-Bad (-78°C) gekühlt und mit n-BuLi behandelt. Das Dianion wurde danach mit einer THF-Lösung behandelt, die Verbindung F enthielt. Die resultierende Mischung wurde auf etwa RT erwärmt und etwa 10 Stunden gerührt. Das Produkt (Verbindung I) kann durch Chromatographie gereinigt werden.

[0110] Verbindung I wurde in Stufe 3 einem geeigneten inerten Lösungsmittel, wie THF, Methylenchlorid oder Dichlorethan, gelöst und zwischen 0°C und 100°C etwa 0,5 bis etwa 48 Stunden mit Et₃SiH und TFA umgesetzt. Das Produkt (Verbindung J) kann nach Aufarbeitung über Chromatographie gereinigt werden.

[0111] In Stufe 4 wurde Verbindung J in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dioxan, Ethanol, Methanol oder THF, gelöst, und ein Alkalimetallhydroxid oder -carbonat, wie Lithiumhydroxid oder Kaliumcarbonat, wurde als wässrige Lösung oder Feststoff zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 0,5 bis 24 Stunden gerührt. Das Produkt (Verbindung K) kann mittels sgc oder Kristallisation gereinigt werden.

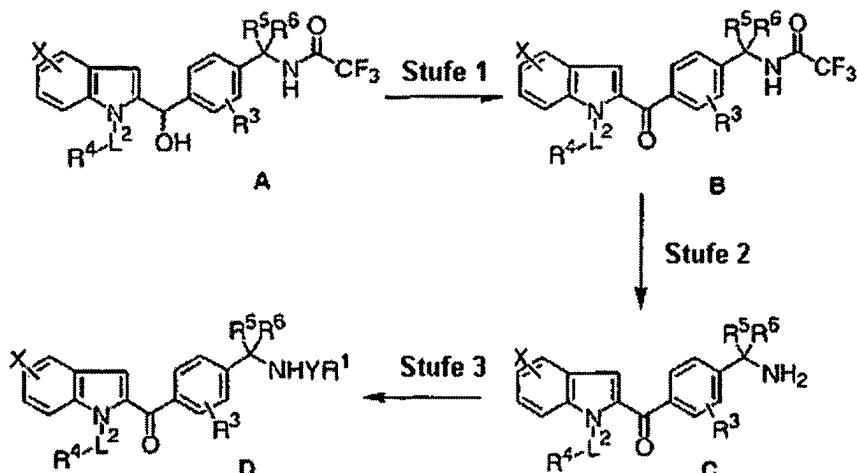
[0112] In Stufe 5 wurde eine Kombination von Verbindung K und einer tertiären Aminbase in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Methylenchlorid, THF, Dichlorethan oder Dioxan, vorzugsweise bei Raumtemperatur gelöst. Die Reaktionsmischung wurde abgekühl und ein geeignetes Elektrophil zugegeben, das durch die Formel R¹-Y-LG repräsentiert wird, wobei LG vorzugsweise Cl oder F ist. Die Reaktionsmischung wurde vorzugsweise etwa 0,5 bis etwa 48 Stunden auf einer Temperatur zwischen -78°C und Raumtemperatur gerührt. Das Produkt (Verbindung L) kann mittels sgc oder Kristallisation gereinigt werden.

[0113] Der in Stufe 2 verwendete Aldehyd (Verbindung F) wurde nach einem der folgenden zwei Verfahren hergestellt:

- 1) Behandlung eines Indolderivats (Verbindung A) mit einer geeigneten Base, wie NaOH, KOH, NaH, (iPr)₂NEt oder nBuLi, in Gegenwart eines Elektrophils, das durch die Formel R⁴-L²-LG repräsentiert wird, wobei LG vorzugsweise Cl ist, gefolgt von regioselektiver ortho-Lithierung des Produkts (Verbindung B) und Einfangen mit DMF, um Verbindung F zu ergeben.
- 2) Indolcarboxylat (Verbindung C) wurde in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, wie THF oder Ether, gelöst und mit LAH vorzugsweise zwischen 0°C und 100°C etwa 0,5 h bis etwa 48 h reduziert. Der entsprechende Alkohol (Verbindung D) wurde in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, wie Methylenchlorid oder Dichlorethan, gelöst und zwischen 0°C und 100°C etwa 0,5 bis etwa 48 Stunden mit MnO₂ oxidiert. Das Produkt (Verbindung E) wurde in einem geeigneten inerten Lösungsmittel gelöst, wie THF, Dichlorethan, DMF oder Methylenchlorid, und es wurde eine wässrige Base zugesetzt, wie NaOH, KOH oder (iPr)₂NEt. Ein Elektrophil, repräsentiert durch R⁴-L²-LG, wobei LG vorzugsweise Cl ist, wurde zugegeben und die Reaktionsmischung in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators (wie Tetrabutylammoniumhydrogensulfat, Methyl-n-butylammoniumchlorid oder Benzyltriethylammoniumhydroxid) zwischen 0°C und 100°C etwa 0,5 bis etwa 48 Stunden gerührt. Das Produkt (Verbindung F) kann mittels sgc oder Kristallisation gereinigt werden.

Allgemeines Schema III

Herstellung von Indolcarbonylgebundenen Verbindungen



Beschreibung der Reaktionen – Allgemeines Schema III:

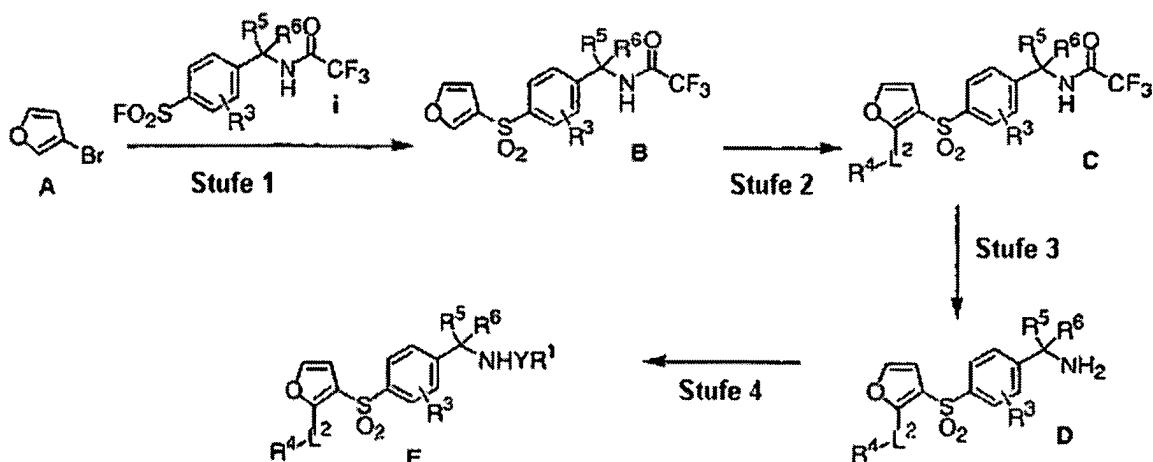
[0114] In Stufe 1 wurde Verbindung A (das Produkt von Stufe 2 von Schema II) mit PCC in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, wie Methylenechlorid, Dichlorethan oder THF, zu der Carbonylverbindung (B) oxidiert, indem vorzugsweise bei RT etwa 18 Stunden gerührt wurde.

[0115] In Stufe 2 wurde Verbindung B in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dioxan, Ethanol, Methanol oder THF, gelöst, und ein Alkalimetallhydroxid oder -carbonat, wie Lithiumhydroxid oder Kaliumcarbonat, wurde als wässrige Lösung oder Feststoff zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 0,5 bis 24 Stunden gerührt. Das Produkt (Verbindung C) kann mittels sgc oder Kristallisation gereinigt werden.

[0116] In Stufe 3 wurde eine Kombination aus Verbindung C und einer tertiären Aminbase in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Methylenchlorid oder Dioxan, bei Raumtemperatur gelöst, gekühlt und ein geeignetes Elektrophil, repräsentiert durch R^1-Y-LG , zugegeben, wobei LG vorzugsweise Cl ist. Die Reaktionsmischung wurde vorzugsweise etwa 0,5 bis etwa 48 Stunden auf einer Temperatur zwischen -78°C und Raumtemperatur gerührt. Das Produkt (Verbindung D) kann mittels sgc oder Kristallisation gereinigt werden.

Allgemeines Schema IV

Herstellung von Furanylverbindungen



Beschreibung der Reaktionen – Allgemeines Schema IV:

[0117] In Stufe 1 wurde das Bromfuran (Verbindung A) (erhalten von Aldrich Chemical Company, Inc. Milwaukee, WI, USA) in THF oder Ether gelöst, in einem Trockeneis/IPA-Bad gekühlt und mit t-BuLi behandelt. Das

resultierende Anion wurde mit der Sulfonylfluoridverbindung (Verbindung i) eingefangen, die in Stufe 3 von Schema I hergestellt wurde. Das Produkt (Verbindung B) kann mittels sgc oder Kristallisation gereinigt werden.

[0118] In Stufe 2 wurde Verbindung B in THF oder Ether gelöst und mit einer Base, wie t-BuLi, bei -78°C behandelt, um ein Dianion zu bilden, das mit einem geeigneten Elektrophil eingefangen wurde, das durch $\text{R}^4\text{-L}^2\text{-LG}$ repräsentiert wird, wobei LG vorzugsweise Cl oder F ist. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geeigneten Protonenquelle, wie wässriger NH_4Cl oder Phosphatpuffer, gequencht, danach mit einem geeigneten Lösungsmittel, wie EtOAc, Ether oder Methylacetone, extrahiert. Das Produkt (Verbindung C) kann mittels sgc oder Kristallisation gereinigt werden.

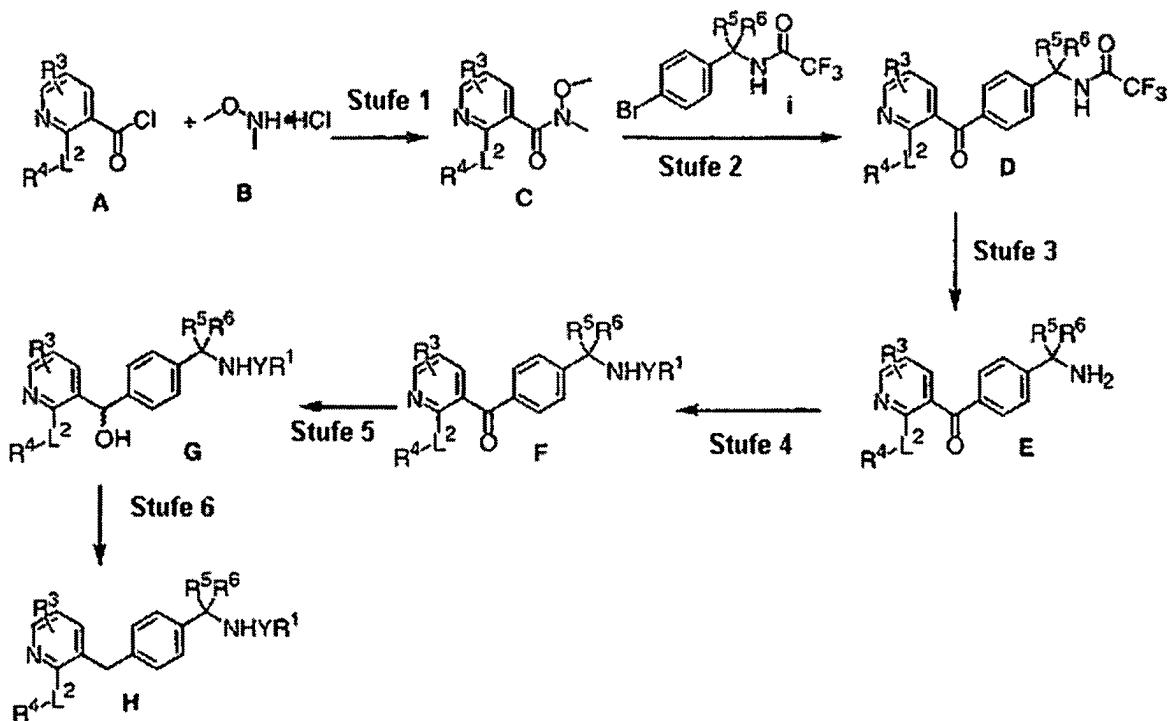
[0119] In Stufe 3 wurde Verbindung C in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst, wie Dioxan, Ethanol, Methanol oder THF. Ein Alkalimetallhydroxid oder -carbonat, wie Lithiumhydroxid, Kaliumcarbonat, NaOH, KOH oder Natriumcarbonat, wurde entweder als wässrige Lösung oder als Feststoff zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 0,5 bis 24 Stunden gerührt. Das Produkt (Verbindung D) kann mittels sgc oder Kristallisation gereinigt werden.

[0120] In Stufe 4 wurde eine Kombination aus Verbindung D und einer tertiären Aminbase in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Methylenchlorid, THF, Dichlorethan oder Dioxan, bei Raumtemperatur gelöst, gekühlt und ein geeignetes Elektrophil, repräsentiert durch $\text{R}^1\text{-Y-LG}$, zugegeben, wobei LG vorzugsweise Cl ist.

[0121] Die Reaktionsmischung wurde vorzugsweise etwa 0,5 bis etwa 48 Stunden auf einer Temperatur zwischen -78°C und Raumtemperatur gerührt. Das Produkt (Verbindung E) kann mittels sgc oder Kristallisation gereinigt werden.

Allgemeines Schema V

Herstellung von Pyridylcarbonyl- und Methylengebundenen Verbindungen



[0122] In Stufe 1 wurden das Acylchlorid (Verbindung A) und N-Methoxymethylamin-HCl (Verbindung B), die im Handel erhältlich ist, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie THF, Dioxan oder CH_2C_2 , gelöst und mit einer Base, wie Triethylamin, $(\text{iPr})_2\text{NEt}$ und/oder DMAP, vorzugsweise bei Raumtemperatur für 0,5 bis 24 Stunden behandelt. Das Produkt (Verbindung C) kann mittels sgc oder Kristallisation gereinigt werden.

[0123] In Stufe 2 wurde Verbindung i, die in Stufe 1 von Schema II hergestellt wurde, in THF gelöst, in einem Trockeneis/IPA-Bad abgekühlt und mit n-BuLi behandelt. Das resultierende Anion wurde mit Verbindung C eingefangen. Das Produkt (Verbindung D) kann mittels Chromatographie oder Kristallisation gereinigt werden.

[0124] In Stufe 3 wurde Verbindung D in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dioxan, Ethanol, Methanol oder THF, gelöst, und ein Alkalimetallhydroxid oder -carbonat, wie Lithiumhydroxid oder Kaliumcarbonat, wurde als wässrige Lösung oder Feststoff zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 0,5 bis 24 Stunden gerührt. Das Produkt (Verbindung E) kann mittels sgc oder Kristallisation gereinigt werden.

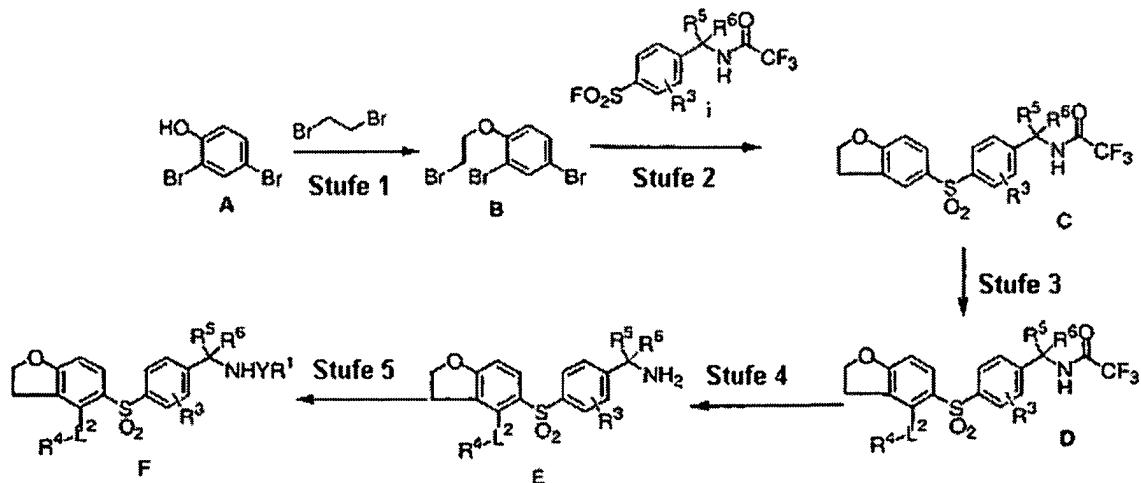
[0125] In Stufe 4 wurde eine Kombination aus Verbindung E und einer tertiären Aminbase in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Methylenechlorid oder Dioxan, bei Raumtemperatur gelöst, gekühlt und ein geeignetes Elektrophil, repräsentiert durch R^1-Y-LG , zugegeben, wobei LG vorzugsweise Cl ist. Die Reaktionsmischung wurde etwa 0,5 bis etwa 48 Stunden zwischen -78°C und Raumtemperatur gerührt. Das Produkt (Verbindung F) kann mittels sgc oder Kristallisation gereinigt werden.

[0126] In Stufe 5 wurde Verbindung F in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst, wie Methanol. Bei 0°C wurde NaBH_4 zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann etwa 0,5 bis etwa 48 Stunden zwischen -78°C und Raumtemperatur gerührt. Das Produkt (Verbindung G) kann mittels sgc oder Kristallisation gereinigt werden.

[0127] In Stufe 6 wurde Verbindung G in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Methylenchlorid, gelöst und 0,5 bis 120 Stunden mit Et_3SiH und TFA bei Raumtemperatur behandelt. Das Produkt (Verbindung H) kann mittels sgc oder Kristallisation gereinigt werden.

Allgemeines Schema VI

Herstellung von Dihydrofuranverbindungen



Beschreibung der Reaktionen – Allgemeines Schema VI:

[0128] In Stufe 1 wurden 2,4-Dibromphenol (Verbindung A) (erhalten von Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI, USA) und Dibromethan in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Methylenchlorid, Benzol, Dichlorethan oder Toluol, gelöst und eine wässrige Base, wie NaOH, KOH oder LiOH, zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators (wie Tetrabutylammoniumhydrogensulfat, Methyl-n-butylammoniumchlorid oder Benzyltriethylammoniumhydroxid) etwa 0,5 bis etwa 48 Stunden zwischen 0°C und 100°C gerührt. Das Produkt (Verbindung B) kann mittels sgc oder Kristallisation gereinigt werden.

[0129] In Stufe 2 wurde Verbindung B in THF oder Ether gelöst, vorzugsweise zwischen -78°C und -100°C . Die Reaktionsmischung wurde nach dem Rühren vorzugsweise zwischen -78°C und -100°C mit einer weiteren Portion Base behandelt. Das resultierende Anion wurde mit Verbindung (i) eingefangen, die in Stufe 3 von Schema I hergestellt wurde. Das Produkt (Verbindung C) kann mittels Chromatographie oder Kristallisation gereinigt werden.

[0130] In Stufe 3 wurde das Produkt von Stufe 2 (Verbindung C) in THF oder Ether gelöst und mit einer Base, wie n-BuLi, vorzugsweise zwischen -78°C und -100°C behandelt, um ein Dianion zu bilden, das mit einem geeigneten Elektrophil eingefangen wurde, das durch R^4-L^2-LG repräsentiert wird. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geeigneten Protonenquelle, wie wässriger NH_4Cl oder Phosphatpuffer, gequencht, danach mit EtOAc oder Ether extrahiert. Das Produkt (Verbindung D) kann mittels sgc oder Kristallisation gereinigt werden.

[0131] In Stufe 4 wurde das Produkt aus Stufe 3 (Verbindung D) in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dioxan, Ethanol, Methanol oder THF, gelöst, und ein Alkalimetallhydroxid oder -carbonat, wie Lithiumhydroxid oder Kaliumcarbonat, wurde als wässrige Lösung oder Feststoff zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 0,5 bis 24 Stunden gerührt. Das Produkt (Verbindung E) kann mittels sgc oder Kristallisation gereinigt werden.

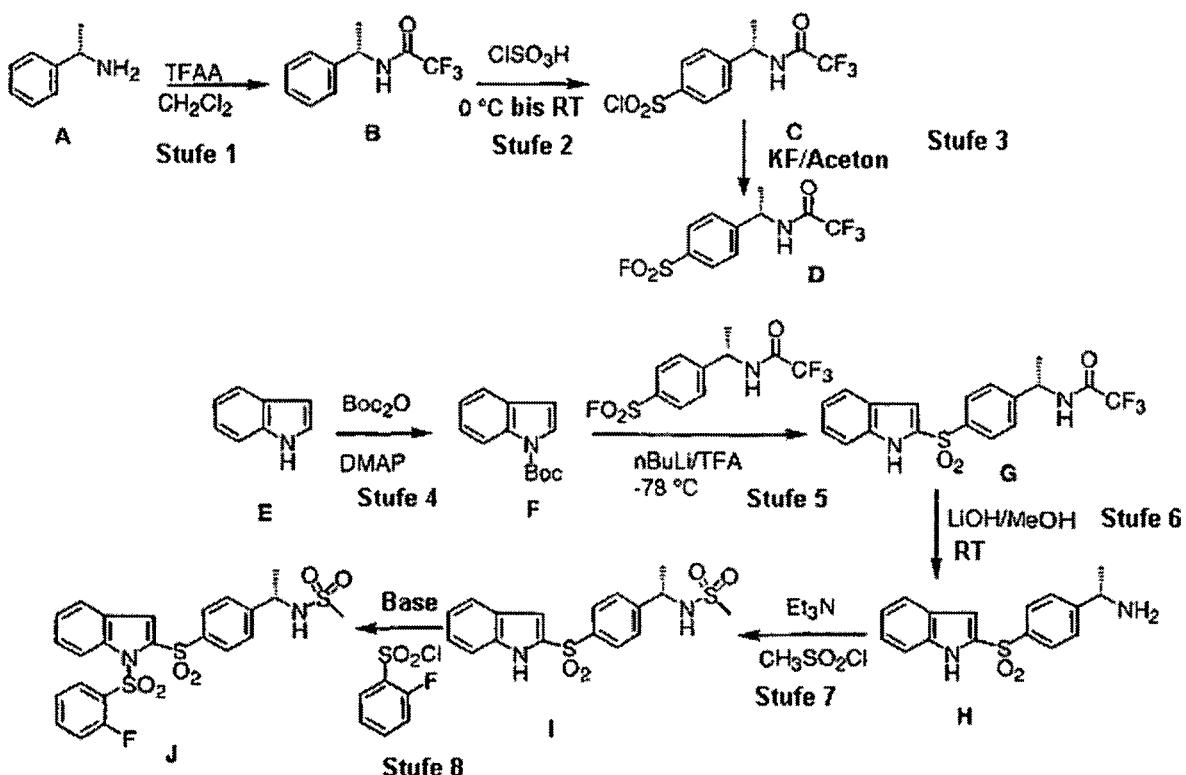
[0132] In Stufe 5 wurde eine Kombination des Produkts aus Stufe 4 (Verbindung E) und einer tertiären Aminbase, wie Triethylamin oder (iPr)₂NEt, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Methylenechlorid, Dichlorehthan oder Dioxan, bei Raumtemperatur gelöst, gekühlt und ein geeignetes Elektrophil, repräsentiert durch R¹-Y-LG, zugegeben, wobei LG vorzugsweise Cl ist. Die Reaktionsmischung wurde vorzugsweise etwa 0,5 bis etwa 48 Stunden auf einer Temperatur zwischen -78°C und Raumtemperatur gerührt. Das Produkt (Verbindung F) kann mittels sgc oder Kristallisation gereinigt werden.

[0133] Fachleute werden erkennen, dass ähnliche Reaktionen wie jene, die in den obigen Schemata beschrieben sind, an anderen Verbindungen der Formel I durchgeführt werden können, solange vorhandene Substituenten nicht durch die beschriebenen Reaktionsbedingungen angegriffen werden können. Die Ausgangsmaterialien für die obigen Verfahren sind entweder im Handel erhältlich, in der Technik bekannt oder werden nach in der Technik wohl bekannten Verfahren hergestellt.

[0134] Die hier offenbare Erfindung wird durch die folgenden Zubereitungen und Beispiele veranschaulicht, die nicht als den Schutzmfang der Offenbarung einschränkend angesehen werden. Alternative mechanistische Wege und analoge Strukturen ergeben sich Fachleuten von selbst.

BEISPIELE

Beispiel I

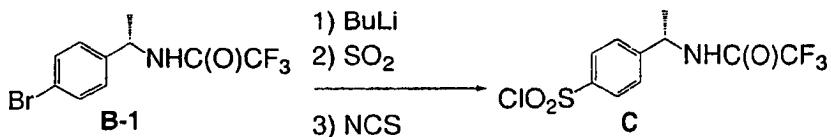


[0135] Stufe 1. Trifluoressigsäureanhydrid (33,5 ml; 0,24 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (200 ml) gelöst und in einem Eisbad gekühlt. Eine Lösung von (S)- α -Methylbenzylamin (28,28 ml, 0,232 Mol) (erhalten von Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI, USA), gelöst in CH_2Cl_2 (50 ml), wurde zugegeben und 10 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde mit 4 × 100 ml Wasser, 2 × 100 ml wässriger NaHCO_3 und 1 × 100 ml Salzlösung gewaschen. Die organischen Materialien wurden getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt (Verbindung B) wurde ohne weitere Reinigung in Stufe 2 weiterverarbeitet.

[0136] Stufe 2: Verbindung B aus Stufe 1 wurde bei 0°C in 100 ml Chlorsulfonsäure gelöst und 72 Stunden

gerührt, wobei die Temperatur auf etwa Raumtemperatur steigen gelassen wurde. Die Reaktionsmischung wurde in 500 ml Eis-H₂O-Mischung gegossen und 2 Stunden kräftig gerührt. Das Produkt (Verbindung C) wurde durch Filtration aufgefangen, aus Ether umkristallisiert und unter reduziertem Druck getrocknet, um 52 g reines C zu ergeben.

Alternative Stufe 2:



[0137] Ein einem flammengetrockneten Kolben wurde Verbindung B-1 (10 g, 33,8 mmol) (Verbindung E aus Beispiel 4) unter einer N₂-Bedeckung in trockenem THF (100 ml) gelöst und auf -78°C abgekühlt. Es wurde eine Lösung von n-Butyllithium (2,0 M in Hexanen, 34 ml, 68,0 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung 20 Minuten lang gerührt. Es wurde eine Lösung von SO₂ in Et₂O (300 ml) zugefügt, und die Reaktion wurde eine Stunde gerührt. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Der Feststoff wurde durch Saugfiltration aufgefangen und danach mit Et₂O gewaschen. Dieser Feststoff wurde in einer Mischung von H₂O (50 ml) und CH₂Cl₂ (60 ml) gelöst. NCS (4,5 g, 33,7 mmol) und Essigsäure (1,8 g) wurden zugegeben und die Reaktion 2 Stunden bei RT gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit NaHCO₃ (100 ml) und Salzlösung (100 ml × 2) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und danach zur Trockne konzentriert, um die entsprechende Sulfonylchloridverbindung C, 4,35 g (41%), zu ergeben.

[0138] Stufe 3: In einen Rundkolben wurden Verbindung C (4,0 g, 13 mmol) und KF (2,2 g, 38 mmol) gegeben, gefolgt von der Zugabe von Aceton (40 ml) und Wasser (40 ml). Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel entfernt. Es wurde Methylenchlorid (40 ml) zugegeben und mit wässriger NaCl-Lösung (40 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und danach zur Trockne konzentriert, um 3,75 g (99%) von Verbindung D (99%) zu ergeben.

[0139] Stufe 4: Indol (10 g, 85 mmol) (Verbindung E) und Boc₂O (18,79 g, 85 mmol) wurden in Methylenchlorid (200 ml) gelöst. DMAP (Katalysator) wurde zugefügt und die Reaktion über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit wässriger NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockne konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels sgc (25 EtOAc/Hexanen) gereinigt, um 18,6 g (100%) Verbindung F zu ergeben.

[0140] Stufe 5: In einem flammengetrockneten Kolben wurde Verbindung F (2,0 g, 9,2 mmol) unter N₂-Bedeckung in trockenem THF (20 ml) gelöst und auf -78°C abgekühlt. Es wurde eine Lösung von n-Butyllithium (1,7 M in Hexanen, 5,9 ml, 10,0 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung 45 Minuten lang gerührt. Verbindung D (0,5 g, 1,7 mmol) wurde in THF (1,5 ml) zugegeben und die Reaktionsmischung eine Stunde bei -78°C gerührt. Es wurde eine weitere Portion von Verbindung F (0,5 g, 1,7 mmol) in THF (1,5 ml) zugegeben und die Reaktionsmischung mehrere Stunden bei -78°C gerührt, bevor die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 1 Stunde gerührt. Die Reaktionsmischung wurde dann mit gesättigter wässriger NH₄Cl (20 ml) quenched. Es wurde Ethylacetat (30 ml) zugefügt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen, danach über Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockne konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels sgc (25 EtOAc/Hexanen) gereinigt, um 570 mg (43%) Verbindung G zu ergeben.

[0141] Stufe 6: Verbindung G (90 mg, 0,23 mmol) wurde bei Raumtemperatur in Methanol (1,5 ml) gelöst. Es wurde LiOH (1,0 M, 0,90 ml, 0,90 mmol) zugegeben und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und CH₂Cl₂ (15 ml) und Salzlösung (15 ml) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit zusätzlichem CH₂Cl₂ (15 ml) extrahiert, und die kombinierten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockne konzentriert, um Verbindung H zu ergeben. Dieses Material wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

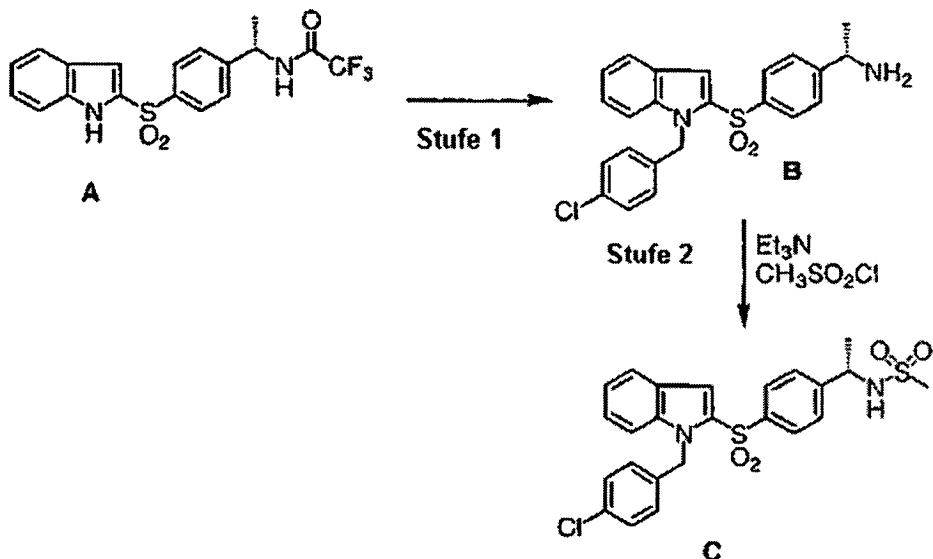
[0142] Stufe 7: Verbindung H aus Stufe 6 wurde in CH₂Cl₂ (10 ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Es wurde Methansulfonylchlorid (26 mg, 0,23 mmol) zugegeben, gefolgt von der Zugabe von Triethylamin (25 mg, 0,25 mmol). Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Es wurde Salzlösung (15 ml) zugegeben und mit 2 × 25 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockne konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels PTLC (50% EtOAc/Hexanen)

gereinigt, um 65 mg Verbindung I zu ergeben.

[0143] Stufe 8: Verbindung I (64 mg, 0,17 mmol) wurden in 5 ml CH_2Cl_2 gelöst. Es wurde NaOH (1,0 M, 1,5 ml) zugegeben, gefolgt von der Zugabe von 2-Fluorphenylsulfonylchlorid (33 mg, 0,17 mmol) und Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (Kat.). Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Während dieser Zeit wurde eine weitere Portion von 2-Fluorphenylsulfonylchlorid (33 mg, 0,17 mmol) zugegeben. Dann wurde die wässrige Phase entfernt und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockne konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels PTLC (50% EtOAc/Hexanen) gereinigt, um 29 mg (32%) Verbindung J zu ergeben.

[0144] Stufe 2: Eine Alternative zu Stufe 2 in Beispiel I beinhaltet die folgende Reaktion:

Beispiel II

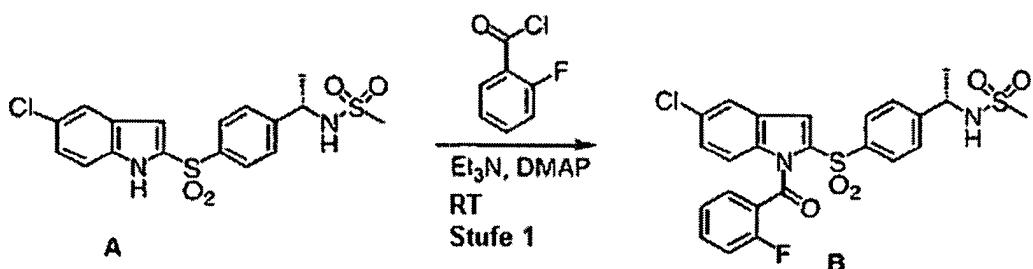


[0145] Stufe 1: Verbindung A (hergestellt aus Stufe 5 von Beispiel 1) wurde in THF (10 ml) gelöst und auf -78°C abgekühlt. NaH (10 mg, 0,25 mmol) wurde zugegeben, die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und eine Stunde gerührt.

[0146] Der Reaktionsmischung wurde pCl-Benzoebromid (31 mg, 0,15 mmol) zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde Methylenchlorid (30 ml) zugegeben und mit wässriger NaCl (30 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und danach zur Trockne konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels PTLC (25% EtOAc/Hexanen) gereinigt, um 7,0 mg (33%) Verbindung B zu ergeben.

[0147] Stufe 2: Verbindung B (7,0 mg, 17 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (10 ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Es wurde Methansulfonylchlorid (2,0 mg, 17 mmol) zugegeben, gefolgt von der Zugabe von Triethylamin (2,0 mg, 20 mmol). Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt mittels PTLC (50% EtOAc/Hexanen) gereinigt, um 3,0 mg (36%) Verbindung C zu ergeben.

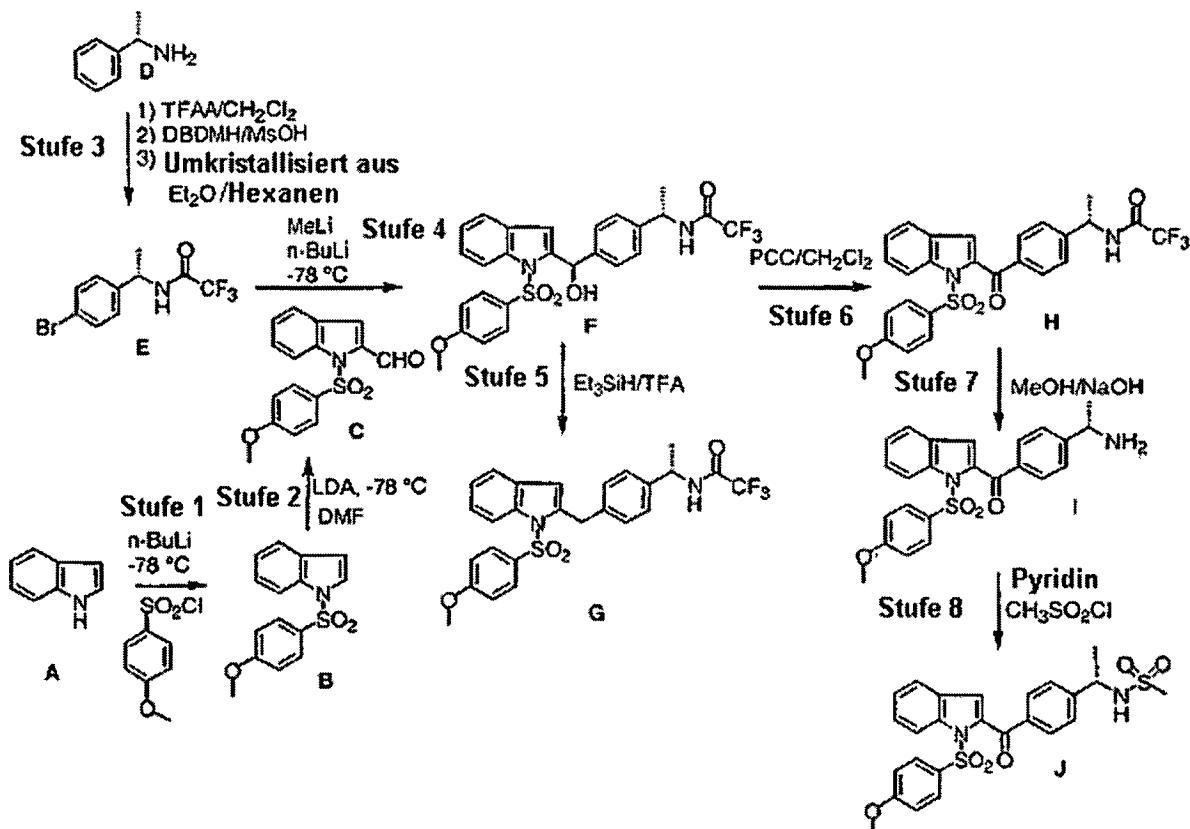
Beispiel III



[0148] Stufe 1: Verbindung A (46 mg, 0,11 mmol) wurden in 10 ml CH_2Cl_2 gelöst. 2-Fluorbenzoylchlorid (22

mg, 0,14 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von der Zugabe von Triethylamin (15 mg, 0,15 mmol) und DMAP (Kat.). Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 2 Stunden gerührt. Es wurde eine weitere Portion 2-Fluorbenzoylchlorid (22 mg, 0,14 mmol) zu der Reaktionsmischung gegeben, die danach weitere 4 Stunden gerührt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit wässriger NaCl gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und danach zur Trockne konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels PTLC (50 EtOAc/Hexanen) gereinigt, um 7,0 mg (12%) Verbindung B zu ergeben.

Beispiel IV



[0149] Stufe 1: In einem flammengetrockneten Kolben wurde Indol (5,0 g, 43 mmol) (erhalten von Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI, USA) unter N_2 -Bedeckung in trockenem THF (40 ml) gelöst und auf -78°C abgekühlt. Es wurde eine Lösung von n-Butyllithium (2,5 M in Hexanen, 18 ml, 45 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung eine Stunde lang gerührt, während auf 0°C erwärmt wurde. Die Reaktionssuspension wurde auf -78°C abgekühlt und eine Lösung von p-Methoxyphenylsulfonylchlorid (9,7 g, 44 mmol) in THF (20 ml) tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 2 Tage gerührt. Die Mischung wurde in NaHCO_3 -Lösung (2% wässrig, 120 ml) gegossen und mit Diethylether (4×50 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden mit NaHCO_3 (2% wässrig, 50 ml), H_2O (4×75 ml) und Salzlösung (2×50 ml) gewaschen. Sie wurde über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert, um 12,4 g Rohmaterial zu ergeben. Dieses Material wurde weiter mit Hexanen gewaschen, um 11,8 g (96%) reine Verbindung B zu ergeben.

[0150] Stufe 2: In einem flammengetrockneten Kolben wurde Diisopropylamin (0,4 g, 3,9 mmol) unter N_2 -Bedeckung in trockenem THF (8 ml) gelöst und auf -78°C abgekühlt. Es wurde eine Lösung von n-Butyllithium (2,5 M in Hexanen, 1,46 ml, 3,65 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung 0,5 Minuten lang gerührt, um LDA zu bilden. Dieser Lösung wurde tropfenweise eine Lösung von Verbindung B (1,0 g, 3,48 mmol) in THF (10 ml) zugegeben.

[0151] Die Mischung wurde 1,5 Stunden unter -70°C gerührt und danach im Verlauf von 1,5 Stunden langsam auf 5°C erwärmen gelassen. Die Reaktionsmischung wurde auf -78°C abgekühlt, und DMF (0,50 g, 6,8 mmol) wurde zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde in HCl-Lösung (10 wässrig, 150 ml) gegossen und mit CH_2Cl_2 (3×100 ml) extrahiert. Die kombinierte organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen, danach über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockne konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels sgc (10% EtOAc/Hexanen) gereinigt, um 367 mg (33%) Verbin-

dung C zu ergeben.

[0152] Stufe 3: TFAA (67 ml, 0,474 Mol) wurde in CH_2Cl_2 (300 ml) gelöst und in einem Eis-Wasser-Bad gekühlt. Es wurde eine Lösung von (S)- α -Methylbenzylamin (56,4 g, 0,465 Mol), gelöst in CH_2Cl_2 (100 ml) (erhalten von Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI, USA) zugegeben, und das Eisbad wurde entfernt. Die Reaktionsmischung wurde 3 Stunden lang bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in einem Eisbad gekühlt, und MsOH (80 ml, 1,23 Mol) wurde zugegeben, gefolgt von DBDMH (65 g, 0,227 Mol). Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT röhren gelassen, danach mit 1 M wässriger NaHSO_3 gequencht. Die organische Phase wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und konzentriert, um 130 g Rohprodukt zu ergeben, das aus Diethylether und Hexanen umkristallisiert wurde, um 46 g (32%) Verbindung E zu ergeben.

[0153] Stufe 4: In einem flammengetrockneten Kolben wurde Verbindung E (0,28 g, 0,94 mmol) unter N_2 -Bedckung in trockenem THF (20 ml) gelöst und auf -78°C abgekühlt. Es wurde eine Lösung von n-Methylolithium (1,4 M in Hexanen, 0,74 ml, 1,04 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung 15 Minuten lang gerührt. Es wurde eine Lösung von n-Butyllithium (2,5 M in Hexanen, 0,41 ml, 1,03 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung 30 Minuten lang gerührt. Verbindung C (0,36 g, 1,13 mmol) wurde in THF (3 ml) zu der Reaktionsmischung von -78°C gegeben und langsam auf -10°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde dann mit gesättigter wässriger NH_4Cl (20 ml) gequencht. Es wurde Ethylacetat (30 ml) zugefügt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen, danach über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockne konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels PTLC (33% EtOAc/Hexanen) gereinigt, um 330 mg (66%) Verbindung F zu ergeben.

[0154] Stufe 5: Verbindung F (50 mg, 95 mmol) wurden in 10 ml CH_2Cl_2 gelöst. Es wurde Triethylsilan (440 mg, 3,825 mmol) zugegeben, gefolgt von der Zugabe von TFA (47 mg, 0,42 mmol). Die Reaktionsmischung wurde danach über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und danach 2–3 Stunden unter Rückfluss gehalten. Die Reaktion wurde durch eine Zugabe von NaHCO_3 (gesättigt wässrig) gequencht. Sie wurde mit CH_2Cl_2 (2×20 ml) extrahiert.

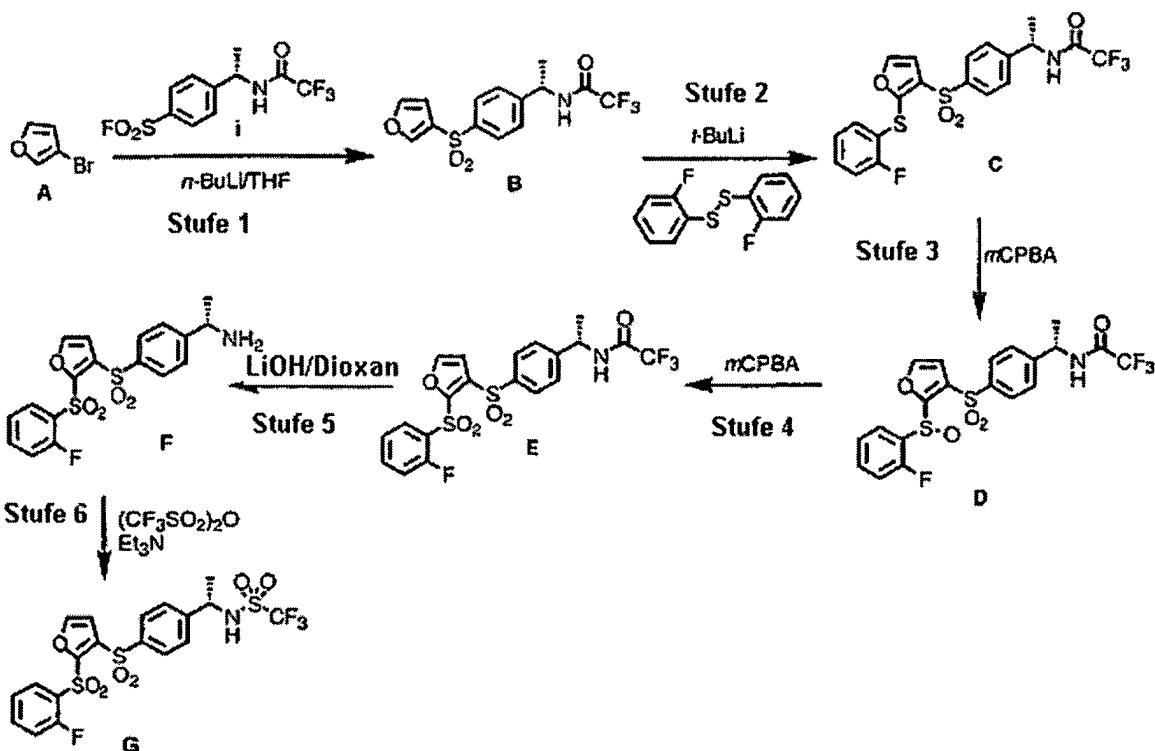
[0155] Die kombinierten organischen Phasen wurden mit Salzlösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt mittels PTLC (40% EtOAc/Hexanen) gereinigt, um 33 mg (67%) Verbindung G zu ergeben.

[0156] Stufe 6. Verbindung F (277 mg, 0,52 mmol) wurde bei Raumtemperatur in 20 ml CH_2Cl_2 gelöst. Es wurde Celite (320 mg) zugegeben, gefolgt von der Zugabe von PCC (414 mg, 1,9 mmol). Die Mischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und die organische Phase mit NaHCO_3 und Salzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockne konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels PTLC (30% EtOAc/Hexanen) gereinigt, um 71,4 mg (26%) Verbindung H zu ergeben.

[0157] Stufe 7: Verbindung H (36,5 mg, 69 mmol) wurde bei Raumtemperatur in 10 ml Methanol gelöst. Es wurde NaOH (2,0 M, 0,52 ml, 1,04 mmol) zugegeben und die Mischung 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und CH_2Cl_2 (15 ml) und Salzlösung (15 ml) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit zusätzlichem CH_2Cl_2 (15 ml) extrahiert, und die kombinierten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert, um 21,6 mg (72%) Verbindung I zu ergeben.

[0158] Stufe 8: Verbindung I (21,6 mg, 50 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (10 ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Es wurde Methansulfonylchlorid (23 mg, 0,2 mmol) zugegeben, gefolgt von der Zugabe von Pyridin (39 mg, 0,5 mmol). Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Es wurde Salzlösung (15 ml) zugegeben und extrahiert. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockne konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels PTLC (4% Me-OH/ CH_2Cl_2) gereinigt, um 4,8 mg (19%) Verbindung J zu ergeben.

Beispiel V



[0159] Stufe 1: In einem flammengetrockneten Kolben wurde 3-Bromfuran (1,3 g, 9,0 mmol) unter N₂-Bedeckung in trockenem THF (50 ml) gelöst und auf -78°C abgekühlt. Es wurde eine Lösung von n-Butyllithium (1,6 M in Hexanen, 5,6 ml, 9,0 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung 15 Minuten lang gerührt. Die Sulfonylfluoridverbindung i (hergestellt in Stufe 3 von Beispiel I) (0,90 g, 3,0 mmol) in THF (3 ml) wurde bei -78°C zu der Reaktionsmischung gegeben und 3 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und mit gesättigter wässriger NH₄Cl (20 ml) gequencht. Es wurde Ethylacetat (100 ml) zugefügt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen, danach über Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockne konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels PTLC (50% EtOAc/Hexanen) gereinigt, um 440 mg (42%) Verbindung B zu ergeben.

[0160] Stufe 2: In einem flammengetrockneten Kolben wurde Verbindung B (440 mg, 1,3 mmol) unter N₂-Bedeckung in trockenem THF (20 ml) gelöst und auf -78°C abgekühlt. Es wurde eine Lösung von n-Butyllithium (1,5 M in Hexanen, 1,7 ml, 2,5 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung 15 Minuten lang gerührt. Es wurde 2-Fluorophenyldisulfid (0,32 g, 1,3 mmol) in THF (5 ml) zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde eine Stunde bei -78°C gerührt, bevor langsam auf 0°C erwärmt wurde. Die Reaktionsmischung wurde dann mit gesättigter wässriger NH₄Cl (50 ml) gequencht. Es wurde Ethylacetat (100 ml) zugefügt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen, danach über Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockne konzentriert. Das Rohprodukt von Verbindung C wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

[0161] Stufe 3: Verbindung C (270 mg, 0,57 mmol) wurden in 15 ml CH₂Cl₂ gelöst. *m*CPBA (210 mg, 57–86%, 0,69 mmol) wurde zugegeben und die Lösung bei Raumtemperatur 1 Stunde gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit CH₂Cl₂ (50 ml) verdünnt, mit NaHSO₃ (40 ml) und NaHCO₃ (50 ml) gewaschen. Die organischen Phasen wurden kombiniert und über Na₂SO₄ getrocknet, und konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels sgc (50% EtOAc/Hexanen) gereinigt, um 120 mg (43%) Verbindung D zu ergeben.

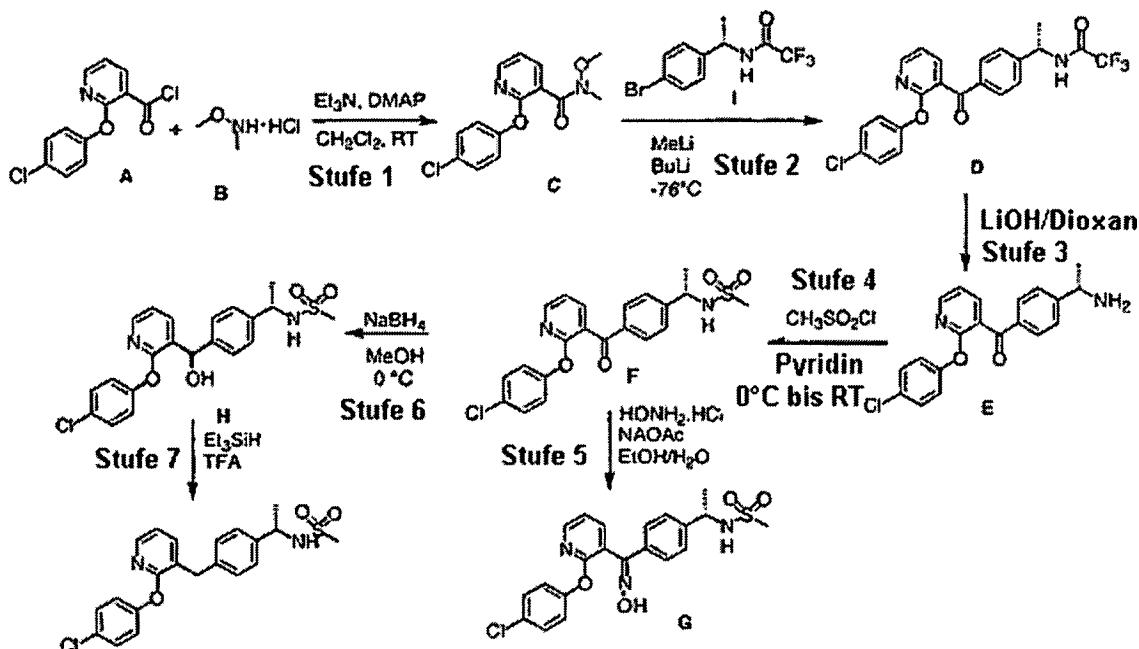
[0162] Stufe 4: Verbindung D (70 mg, 0,14 mmol) wurden in 10 ml CH₂Cl₂ gelöst. *m*CPBA (30 mg, 57–86%, 0,10 mmol) wurde zugegeben und die Lösung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit CH₂Cl₂ (50 ml) verdünnt, mit NaHSO₃ (40 ml) und NaHCO₃ (50 ml) gewaschen. Die organischen Phasen wurden kombiniert und über Na₂SO₄ getrocknet, und konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels sgc (50% EtOAc/Hexanen) gereinigt, um 59 mg (82%) Verbindung E zu ergeben.

[0163] Stufe 5: Verbindung E (53 mg, 0,10 mmol) wurden in 5 ml Dioxan gelöst. Es wurde LiOH (1,0 M, 1 ml, 1 mmol) zugegeben und die Mischung 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und CH₂Cl₂ (15 ml) und Salzlösung (15 ml) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wur-

de mit zusätzlichem CH_2Cl_2 (15 ml) extrahiert, und die kombinierten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockne konzentriert, um Verbindung F zu ergeben.

[0164] Stufe 6: Das Rohprodukt von Verbindung F wurde in CH_2Cl_2 (5 ml) gelöst und auf -78°C abgekühlt. Es wurde Et_3N (15 mg, 0,15 mmol) zugegeben, gefolgt von der Zugabe von Trifluormethansulfonsäureanhydrid (34 mg, 0,12 mmol). Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden gerührt, bevor auf 0°C erwärmt wurde. Es wurde Salzlösung (15 ml) zugegeben und das Produkt mit CH_2Cl_2 (50 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockne konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels PTLC (50 EtOAc/Hexanen) gereinigt, um 35 mg Verbindung G zu ergeben.

Beispiel VI



[0165] Stufe 1: Zu einer Suspension von N,O-Dimethylhydroxylamin (Verbindung B) und Chlorwasserstoff (0,80 g, 8,2 mmol) in Methylenechlorid (35 ml) wurde Et_3N (1,0 g, 9,8 mmol) gegeben. Sie wurde 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der resultierenden Lösung wurde tropfenweise eine Lösung von 2-(4-Chlorphenoxy)pyridin (Verbindung A) (2,0 g, 7,5 mmol) (erhalten von Maybridge Ltd., UK) in Methylenechlorid (40 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, und es wurde H_2O (40 ml) zugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels sgc (25 EtOAc/Hexanen) gereinigt, um 2,2 g (88%) Verbindung C zu ergeben.

[0166] Stufe 2: In einem flammengetrockneten Kolben wurde Verbindung i (hergestellt in Stufe 3 von Beispiel IV) (0,1 g, 3 mmol) unter N_2 -Bedeckung in trockenem THF (20 ml) gelöst und auf -78°C abgekühlt. Es wurde eine Lösung von Methylolithium (1,4 M in Hexanen, 0,27 ml, 0,37 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung 15 Minuten lang gerührt. Es wurde eine Lösung von n-Butyllithium (1,6 M in Hexanen, 0,23 ml, 0,37 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung 30 Minuten lang gerührt. Verbindung C (0,12 g, 0,41 mmol) wurde in THF (3 ml) zu der Reaktionsmischung von -78°C gegeben und langsam auf -10°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde dann mit gesättigter wässriger NH_4Cl (20 ml) quenched. Es wurde Ethylacetat (30 ml) zugefügt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen, danach über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockne konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels PTLC (40% EtOAc/Hexanen) gereinigt, um 44 mg (29%) Verbindung D zu ergeben.

[0167] Stufe 3: Verbindung D (39 mg, 0,09 mmol) wurde bei Raumtemperatur in 3 ml Dioxan gelöst. Es wurde LiOH (1,0 M, 0,52 ml, 0,52 mmol) zugegeben und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und CH_2Cl_2 (15 ml) und Salzlösung (15 ml) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit zusätzlichem CH_2Cl_2 (15 ml) extrahiert, und die kombinierten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockne konzentriert, um Verbindung E zu ergeben. Dieses Material wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

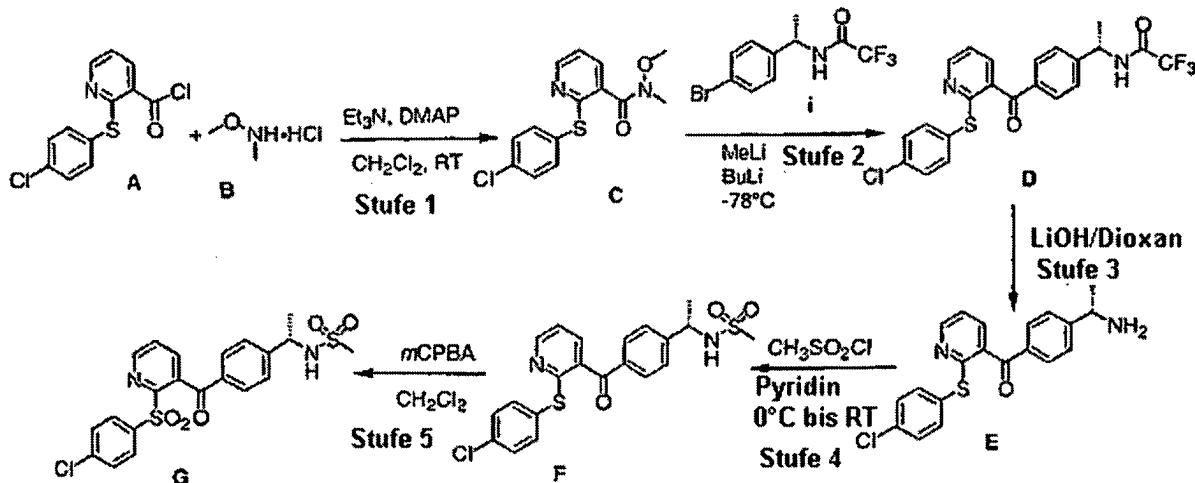
[0168] Stufe 4: Das Rohprodukt von Verbindung E wurde in CH_2Cl_2 (10 ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Es wurde Methansulfonylchlorid (33 mg, 0,28 mmol) zugegeben, gefolgt von der Zugabe von Pyridin (56 mg, 0,7 mmol). Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Es wurde Salzlösung (15 ml) zugegeben und das Produkt mit CH_2Cl_2 (50 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockne konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels PTLC (50% EtOAc/Hexanen) gereinigt, um 24 mg Verbindung F als farbloses Öl zu ergeben.

[0169] Stufe 5: Eine Lösung von Verbindung F (0,28 g, 0,64 mmol) in EtOH (34 ml) und H_2O (7 ml) wurde mit NaOAc (1,05 g, 13 mmol), anschließend mit $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$ (0,89 g, 13 mmol) behandelt. Die Reaktion wurde 17 Tage auf 65°C erwärmt. EtOH wurde im Vakuum entfernt. Das Rohmaterial wurde in EtOAc gelöst und zwei Mal mit H_2O und ein Mal mit Salzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockne konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels PTLC (50% EtOAc/Hexanen) gereinigt, um 60 mg (21%) Verbindung G zu ergeben.

[0170] Stufe 6: Zu einer Lösung von Verbindung F (0,28 g, 0,65 mmol) in MeOH (20 ml) wurde bei 0°C NaBH_4 (0,2 g, 5,2 mmol) gegeben und eine halbe Stunde gerührt. Es wurde H_2O zugegeben, um die Reaktion zu quenchen. MeOH wurde im Vakuum entfernt. Die Mischung wurde mit Methylenechlorid (3×25 ml) extrahiert und die kombinierten organischen Phasen mit Salzlösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Verbindung H wurde erhalten, indem das organische Lösungsmittel entfernt wurde. Es wurden 0,28 mg Verbindung H erhalten.

[0171] Stufe 7: Zu einer Lösung von Verbindung H (0,28 g, 0,64 mmol) in Methylenechlorid (25 ml) wurden Et_3SiH (1,5 g, 13 mmol) und TFA (0,28 g, 5,1 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 5 Tage gerührt. Es wurde NaHCO_3 aq. zugegeben, um die Reaktion zu quenchen. Das Produkt wurde drei Mal mit Methylenechlorid extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockne konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels PTLC (50% EtOAc/Hexanen) gereinigt, um 30 mg (11%) Verbindung I zu ergeben.

Beispiel VII



[0172] Stufe 1: Zu einer Suspension von N,O-Dimethylhydroxylamin-Hydrogenchlorid (Verbindung B) (0,75 g, 7,7 mmol) in Methylenechlorid (35 ml) wurde Et_3N (0,94 g, 9,2 mmol) gegeben. Sie wurde 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der resultierenden Lösung wurde tropfenweise eine Lösung von 2-(4-Chlorphenylthio)pyridin (Verbindung A) (2,0 g, 7,0 mmol) (erhalten von Maybridge Ltd., UK) in Methylenechlorid (40 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, und es wurde Wasser (40 ml) zugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels sgc (25% EtOAc/Hexanen) gereinigt, um 2,14 g (99%) Verbindung C zu ergeben.

[0173] Stufe 2: In einem flammengetrockneten Kolben wurde Verbindung i (hergestellt in Stufe 3 von Beispiel IV) (0,1 g, 0,34 mmol) unter N_2 -Bedeckung in trockenem THF (20 ml) gelöst und auf -78°C abgekühlt. Es wurde eine Lösung von Methylolithium (1,4 M in Hexanen, 0,27 ml, 0,37 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung 15 Minuten lang gerührt. Es wurde eine Lösung von n-Butyllithium (1,6 M in Hexanen, 0,23 ml, 0,37 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung 30 Minuten lang gerührt. Verbindung C (0,12 g, 0,41 mmol) wurde in THF

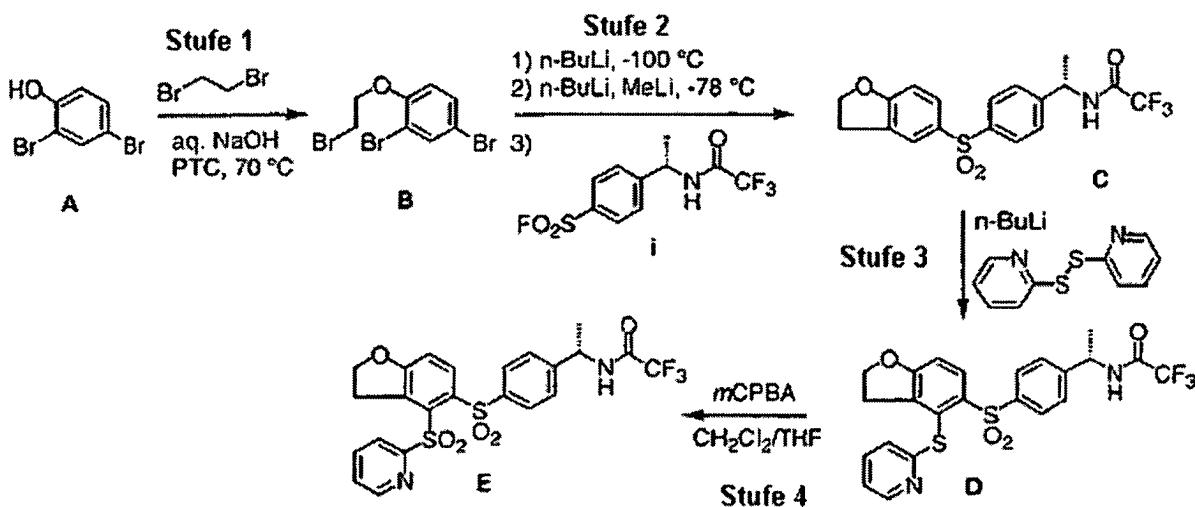
(3 ml) bei -78°C zu der Reaktionsmischung gegeben. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf -10°C erwärmt und mit gesättigter wässriger NH_4Cl (20 ml) gequencht. Es wurde Ethylacetat (30 ml) zugefügt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen, danach über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockne konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels PTLC (40% EtOAc/Hexanen) gereinigt, um 96 mg (61%) Verbindung D zu ergeben.

[0174] Stufe 3: Verbindung D (93 mg, 0,2 mmol) wurde bei Raumtemperatur in 3 ml Dioxan gelöst. Es wurde LiOH (1,0 M, 1,2 ml, 1,2 mmol) zugegeben und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und CH_2Cl_2 (15 ml) und Salzlösung (15 ml) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit zusätzlichem CH_2Cl_2 (15 ml) extrahiert, und die kombinierten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockne konzentriert, um Verbindung E zu ergeben.

[0175] Stufe 4: Das Rohprodukt von Verbindung E wurde in CH_2Cl_2 (10 ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Es wurde Methansulfonylchlorid (94 mg, 0,8 mmol) zugegeben, gefolgt von der Zugabe von Pyridin (162 mg, 2,0 mmol). Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Es wurde Salzlösung (15 ml) zugegeben und extrahiert. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockne konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels PTLC (50% EtOAc/Hexanen) gereinigt, um 54 mg Verbindung F zu ergeben.

[0176] Stufe 5: Verbindung F (30 mg, 0,067 mmol) wurden in 10 ml CH_2Cl_2 gelöst. mCPBA (33,2 mg, 57–86%, 0,13 mmol) wurde zugegeben und die Lösung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit CH_2Cl_2 (50 ml) verdünnt, mit NaHSO_3 (30 ml) und NaHCO_3 (30 ml) gewaschen. Die organischen Phasen wurden kombiniert und über Na_2SO_4 getrocknet, und konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels sgc (50% EtOAc/Hexanen) gereinigt, um 28 mg (86%) Verbindung G zu ergeben.

Beispiel VIII



[0177] Stufe 1: Eine Mischung aus 2,4-Dibromphenol (Verbindung A) (5 g, 0,02 Mol), 1,2-Dibromethan (37 ml, 0,4 Mol) (erhalten von Aldrich Chemical Company, Inc. Milwaukee, WI, USA) und aq. NaOH (14 ml, 3N) $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$ (0,34 g, 1 mmol) wurde 10 Stunden lang bei 70°C kräftig gerührt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt. Es wurde CH_2Cl_2 (100 ml) zugegeben. Die organische Phase wurde mit NaOH (1 N), HCl (1 N), Wasser beziehungsweise Salzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockne konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation aus Ether:Hexan gereinigt, um 3,2 g (45%) reine Verbindung B zu ergeben.

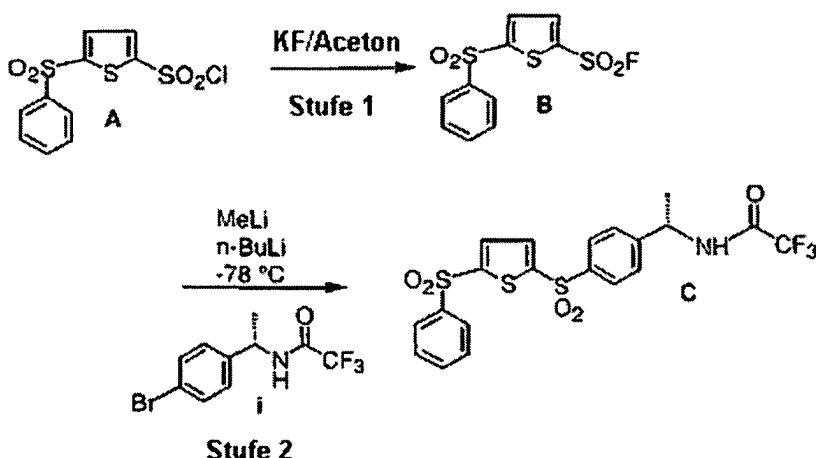
[0178] Stufe 2: In einem flammengetrockneten Kolben wurde Verbindung B (2,6 g, 7,2 mmol) unter N_2 -Bedeckung in trockenem THF (40 ml) gelöst und auf -100°C abgekühlt. Es wurde eine Lösung von n-Butyllithium (2,5 M in Hexanen, 3,17 ml, 7,9 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung 30 Minuten lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf -78°C erwärmt. Es wurde ein weiteres Äquivalent n-BuLi (2,5 M in Hexanen, 3,17 ml, 7,9 mmol) zugegeben und 30 Minuten gerührt, gefolgt von der Zugabe von MeLi (1,4 M, 5,6 ml, 7,8 mmol). Der resultierenden Mischung wurde Verbindung i (hergestellt in Stufe 3 von Beispiel I (2,2 g, 7,2 mmol) in THF (5 ml) zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden gerührt, bevor mit gesättigter NH_4Cl gequencht wurde. Die Reaktion wurde mit EtOAc verdünnt und mit Wasser (100 ml) beziehungsweise Salzlösung (50 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockne konzentriert.

Das Rohprodukt wurde mittels PTLC (40% EtOAc/Hexanen) gereinigt, um 1,2 g (42%) Verbindung C zu ergeben.

[0179] Stufe 3: In einem flammengetrockneten Kolben wurde Verbindung C (1,1 g, 2,8 mmol) unter N₂-Bedeckung in trockenem THF (20 ml) gelöst und auf -78°C abgekühlt. Es wurde eine Lösung von n-Butyllithium (1,7 M in Hexanen, 3,6 ml, 6,0 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung 45 Minuten lang gerührt. Es wurde Pyridindisulfid (0,6 g, 3,0 mmol) in THF (5 ml) zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde zwei Stunden bei -78°C gerührt, bevor langsam auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Die Reaktionsmischung wurde dann mit gesättigter wässriger NH₄Cl (50 ml) gequencht. Es wurde Ethylacetat (100 ml) zugefügt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen, danach über Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockne konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels sgc (25% EtOAc/Hexanen) gereinigt, um 670 mg Verbindung D zu ergeben.

[0180] Stufe 4: Verbindung D (670 mg, 1,3 mmol) wurden in 50 ml CH₂Cl₂ mit 0,2 ml THF gelöst. mCPBA (740 mg, 57–86%, 2,9 mmol) wurde zugegeben und die Lösung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit CH₂Cl₂ aufgenommen und mit NaHSO₃ (40 ml) und NaHCO₃ (50 ml) gewaschen. Die organischen Phasen wurden kombiniert und über Na₂SO₄ getrocknet, und konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels sgc (50% EtOAc/Hexanen) gereinigt, um 300 mg (42%) Verbindung E zu ergeben.

Beispiel IX

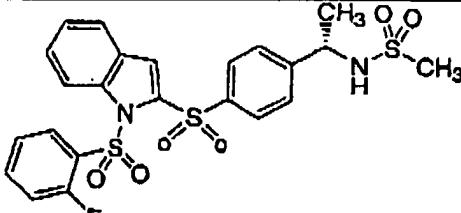


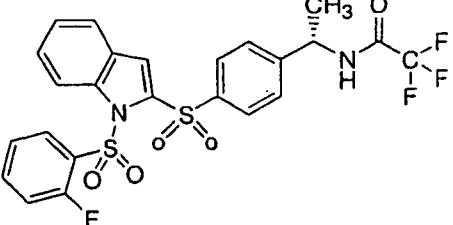
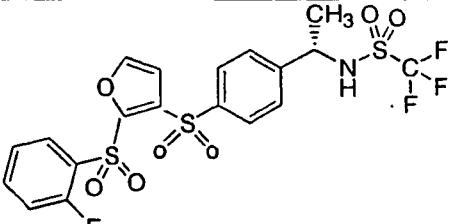
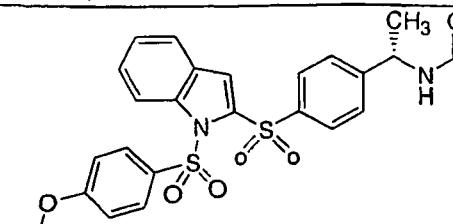
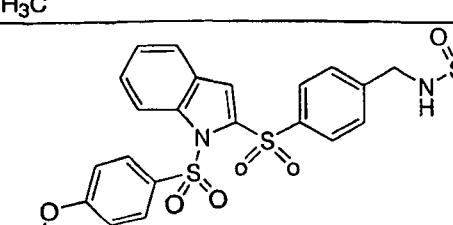
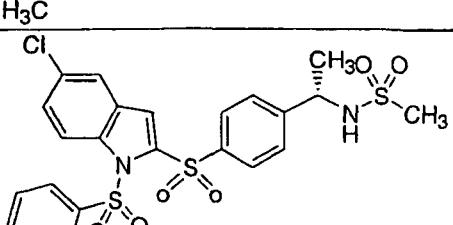
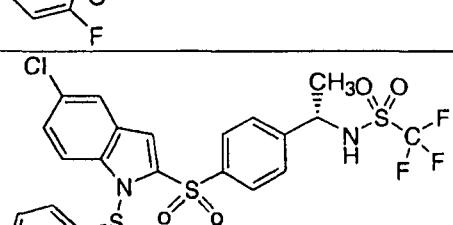
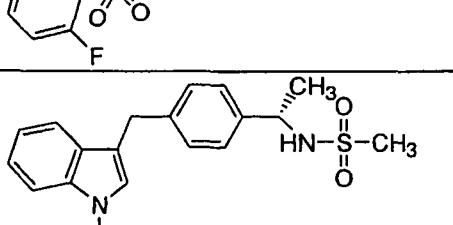
[0181] Stufe 1: Im Handel erhältliches Sulfonylchlorid (Verbindung A) (1 g, 3 mmol) (erhalten von Lancaster Synthesis Ltd., UK) in 20 ml Aceton wurde mit Kaliumfluorid im Überschuss (1,4 g, 24 mmol) in 20 ml wässriger Lösung behandelt. Die Reaktion wurde 3 Stunden gerührt und dann mit 100 ml Ethylacetat verdünnt. Die organischen Materialien wurden mit 2 × 50 ml Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und konzentriert, um reines festes Sulfonylfluorid (Verbindung B) (0,8 g) zu ergeben.

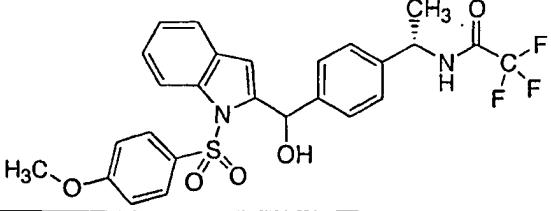
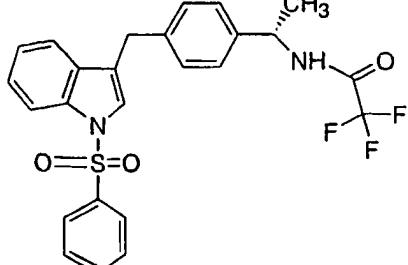
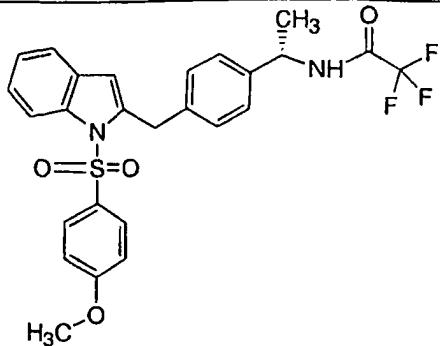
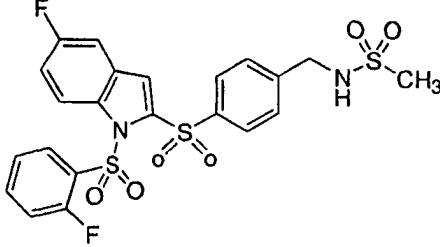
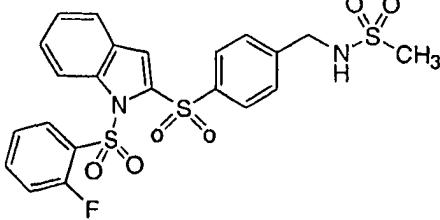
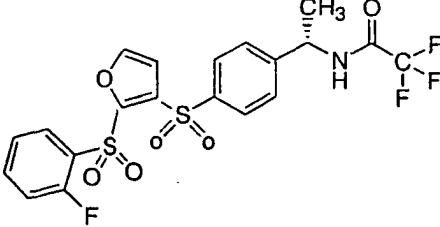
[0182] Stufe 2: Bromphenethylamintrifluoracetamid (Verbindung i, hergestellt in Stufe 3 von Beispiel IV) (5 g, 18 mmol) wurde in 25 ml wasserfreiem THF bei -78°C mit Methylolithium (2 mmol) behandelt. Nachdem die Mischung 15 Minuten lang gerührt worden war, wurde n-BuLi (2 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 0,5 Stunden gerührt, und danach wurde Sulfonylfluorid (Verbindung B) (0,5 g) in Lösung in 10 ml THF zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 3 Stunden gerührt und gleichzeitig die Temperatur auf 0°C steigen gelassen. Dann wurde die Reaktionsmischung mit wässrigem Ammoniumchlorid gequencht. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat (100 ml) verdünnt und mit Wasser (2 × 50 ml) und Salzlösung (1 × 25 ml) gewaschen. Die organischen Materialien wurden getrocknet und unter verminderter Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch präparative Plattenchromatographie unter Verwendung von 30% Ethylacetat/Hexan als Entwicklungslösungsmittel gereinigt, um Verbindung C (0,06 g) zu erhalten.

[0183] Unter Verwendung geeigneter Ausgangsmaterialien in den oben beschriebenen Verfahren oder mit Modifizierungen dieser Verfahren, die Fachleuten wohl bekannt sind, wurden die Verbindungen hergestellt werden, die in den folgenden Tabellen gezeigt sind. Die Verbindungsnummern in der folgenden TABELLE DER VERBINDUNGEN entspricht den Verbindungsnummern in Tabelle 1. Die Verbindungen, die mit einem Stern (*) markiert sind, fallen wiederum nicht unter die angefügten Ansprüche, sondern werden als Vergleichsbeispiele offenbart.

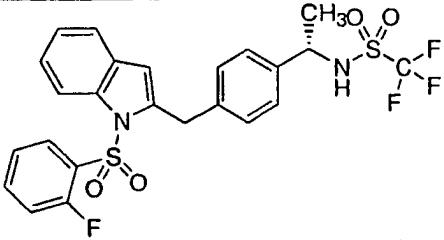
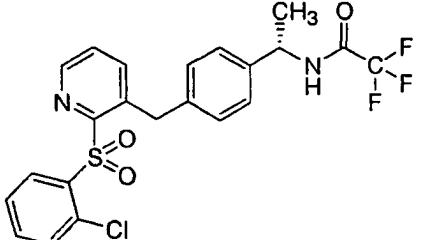
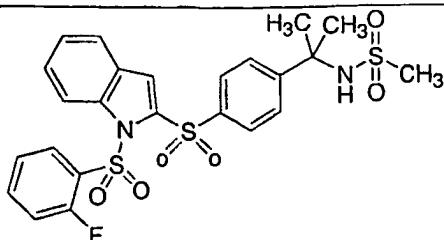
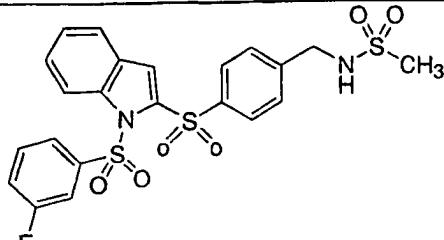
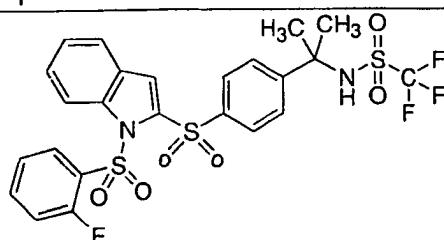
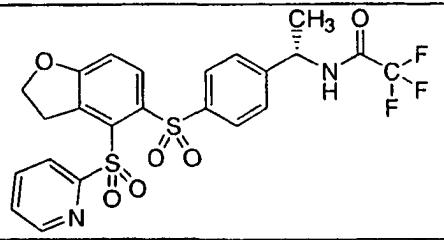
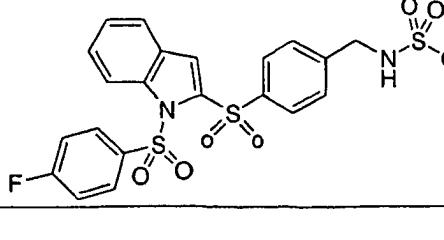
Tabelle der Verbindungen

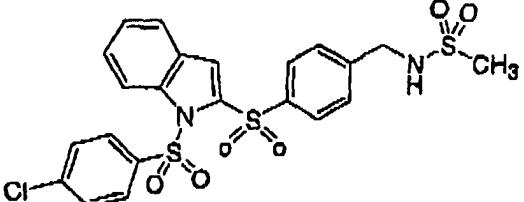
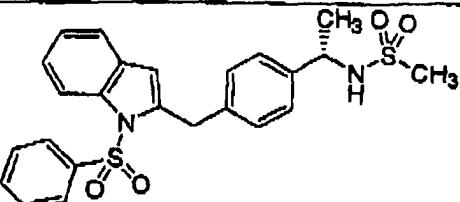
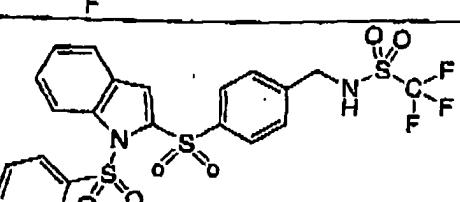
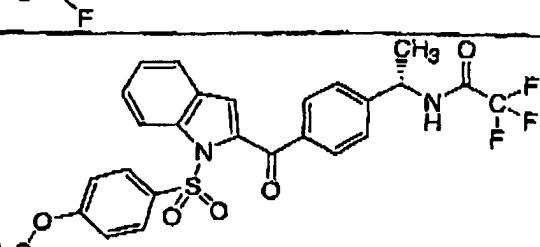
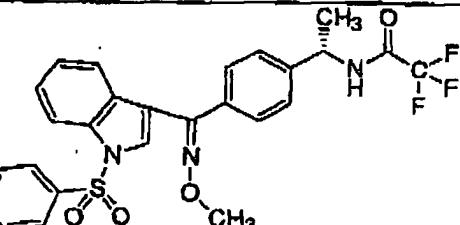
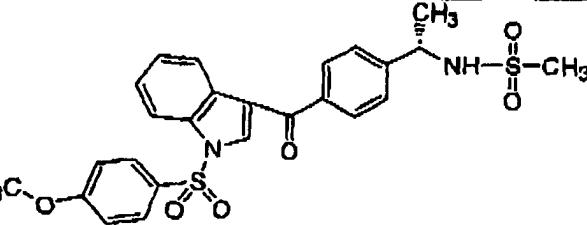
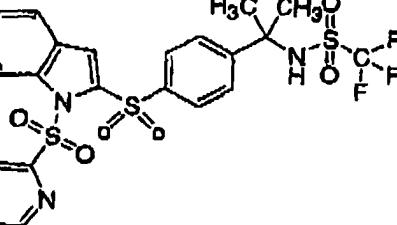
Verbindungsnummer	Struktur
1	

2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

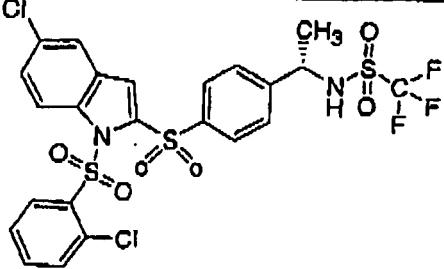
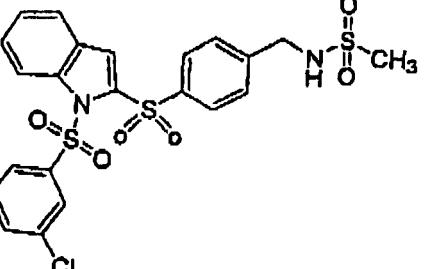
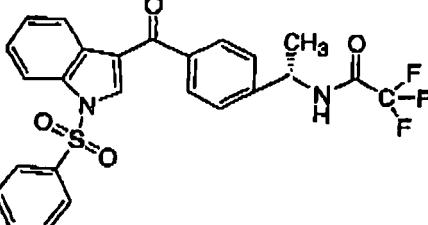
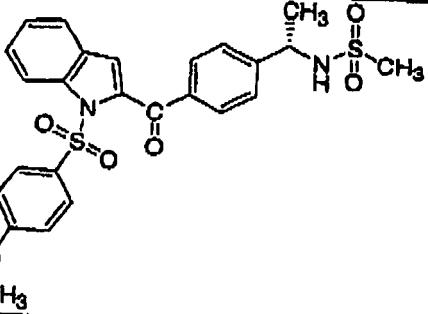
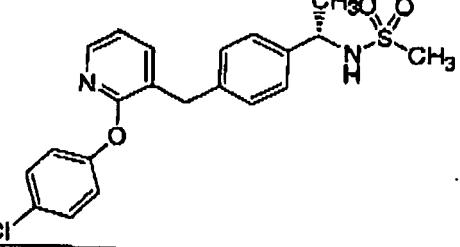
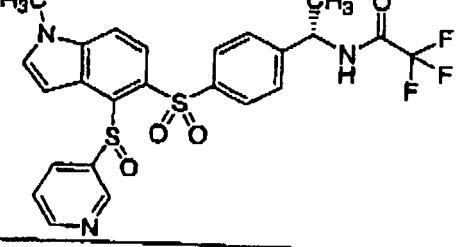
9	
10	
11	
12	
13	
14	

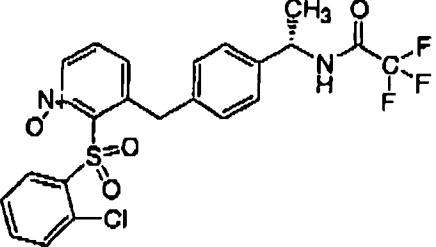
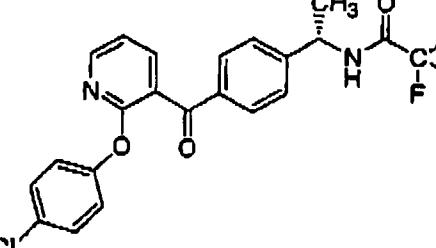
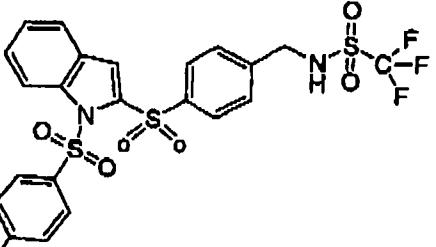
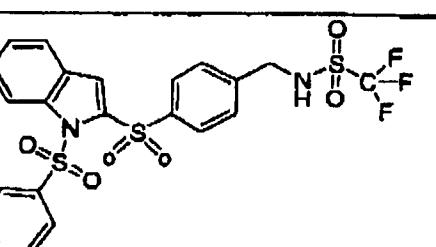
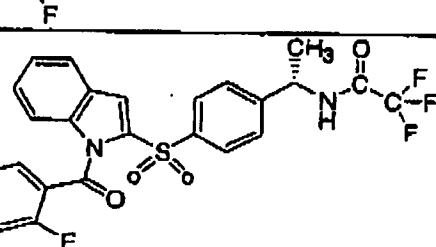
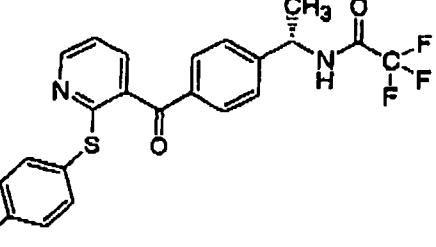
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	

22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	

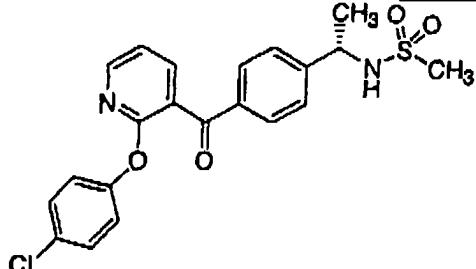
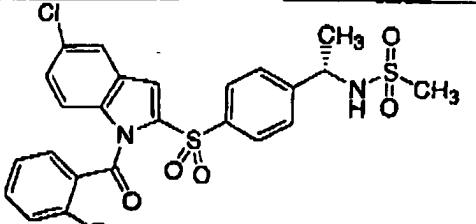
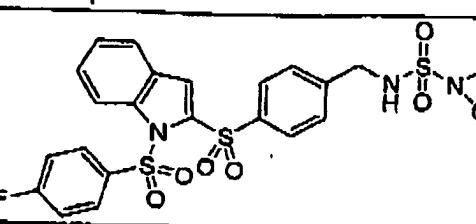
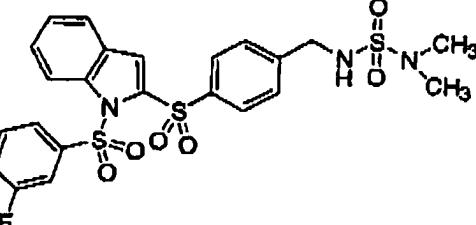
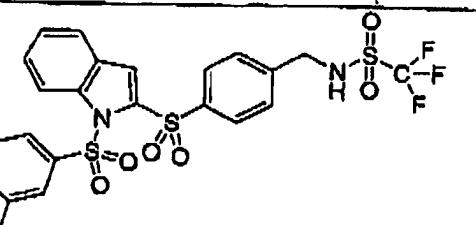
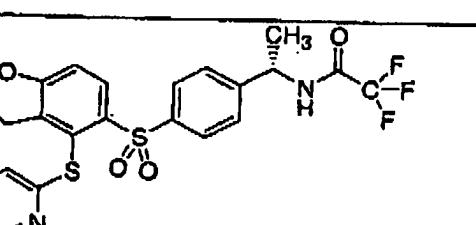
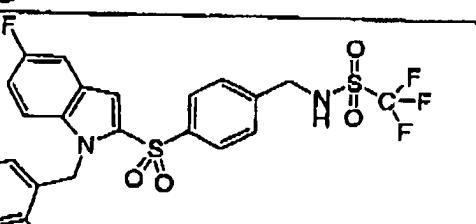
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	

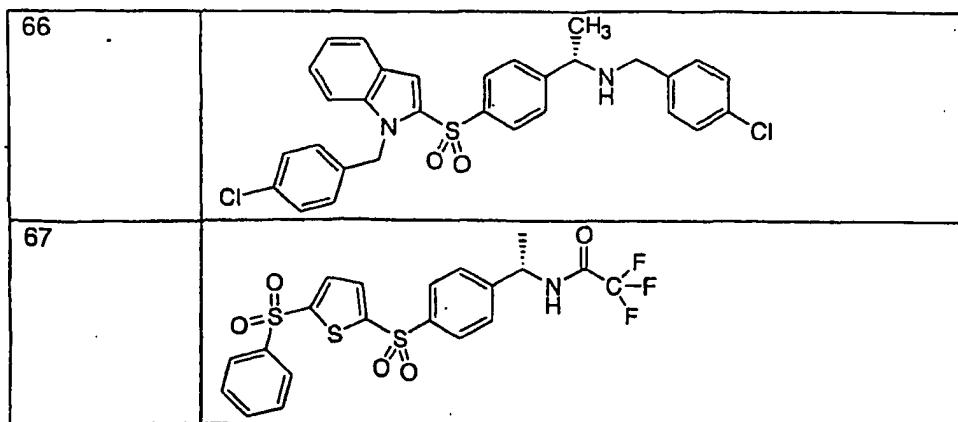
36	
37	
38	
39	
40	

41	
42	
43	
44	
45	
46	

47	
48 *	
49	
50	
51	
52 *	

53	*	
54		
55		
56	*	
57	*	
58		

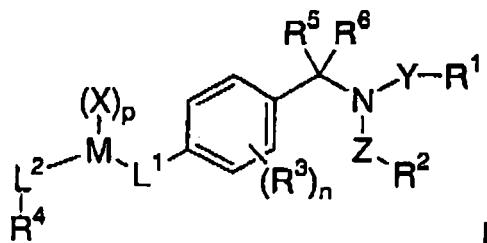
59	
60	
61	
62	
63	
64	
65	



[0184] Es sei darauf hingewiesen, dass an den hier offenbarten Ausführungsformen und Beispielen verschiedene Modifikationen vorgenommen werden können. Die vorhergehende Beschreibung sollte somit nicht als einschränkend, sondern lediglich als Beispiele für bevorzugte Ausführungsformen angesehen werden.

Patentansprüche

1. Verbindung mit der Strukturformel:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, wobei

R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Alkenyl, Halogenalkyl, -N(R⁷)₂, substituiertem oder unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Cycloheteroalkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl und substituiertem oder unsubstituiertem Heteroaryl, wobei der Begriff "substituiert" mit (X)_p substituiert bedeutet;

R² ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Alkenyl, Halogenalkyl, -N(R⁷)₂, substituiertem oder unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Cycloheteroalkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl und substituiertem oder unsubstituiertem Heteroaryl, wobei der Begriff "substituiert" mit (X)_p substituiert bedeutet;

R³ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Heteroalkyl, Aryl, Heteroaryl, Br, Cl, F, CF₃, OCF₂H, OCF₃ und Alkoxy, wobei R³ gleich oder verschieden sein kann und unabhängig ausgewählt ist, wenn n > 1

R⁴ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem oder unsubstituiertem Cycloalkyl; substituiertem oder unsubstituiertem Cycloheteroalkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl und substituiertem oder unsubstituiertem Heteroaryl, wobei der Begriff "substituiert" mit (X)_p substituiert bedeutet;

R⁵ und R⁶, die gleich oder verschieden sein können, unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem oder unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Cycloheteroalkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl und substituiertem oder unsubstituiertem Heteroaryl, wobei der Begriff "substituiert" mit (X)_p substituiert bedeutet;

R⁷ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Alkenyl, Halogenalkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Cycloheteroalkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl und substituiertem oder unsubstituiertem Heteroaryl, oder zwei R⁷-Gruppen einen Ring aus 4 bis 7 Kohlenstoffatomen bilden können,

wobei der Begriff "substituiert" mit (X) substituiert bedeutet;

L¹ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus -C(R²)₂, -(OH(OR²))-, -S(O₂)-, -S(O)-, -S-, -O-, -N(R²)-, -C(O)N(H)-, -CF₂- und -CH(NHOR²)-;

L² ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus einer kovalenten Bindung, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂, -C(=N-O-R¹)-, -S(O₂)-, -S(O)-, -S-, -C(O)-, -O-, -N(R²)-, -C(O)N(H)- und -N(H)C(O)-;

M eine Heteroaryleinheit oder eine Dihydrobenzofuranylgruppe ist,

n 0 bis 4 ist,

p 0 bis 5 ist;

X gleich oder verschieden sein kann und ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Br, Cl, F, CF₃, OH, OCF₂H, OCF₃, Alkoxy, Alkyl, Cycloalkyl, -O-Cycloalkyl, Heteroalkyl, -O(O)N(R⁷)₂, -S(O₂)R² und -OS(O₂)R², wobei X unabhängig gewählt ist, wenn p > 1;

Y ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus einer kovalenten Bindung, -CH₂-,-S(O₂)- und -C(O)-;

Z ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus einer kovalenten Bindung, -CH₂-,-S(O₂)- und -C(O)-;

"Cycloheteroalkyl" ein nicht-aromaticsches, mono- oder multicyclisches, kondensiertes Ringsystem bedeutet, das 3 bis 10 Ringkohlenstoffatome enthält, wobei das Cycloheteroalkyl 1 oder 2 Heteroatome unabhängig ausgewählt aus O, S oder N aufweist, wobei das Heteroatom/die Heteroatome eine carbocyclische Ringstruktur unterbricht bzw. unterbrechen, mit der Maßgabe, dass die Ringe keine benachbarten Sauerstoff- und/oder Schwefelatome enthalten; und

"Heteraryl" cyclische aromatische Gruppen mit 5 oder 6 Ringatomen oder bicyclische Gruppen mit 11 bis 12 Ringatomen mit einem oder zwei Heteroatomen bedeutet, die unabhängig ausgewählt sind aus O, S oder N, wobei das Heteroatom/die Heteroatome eine carbocyclische Ringstruktur unterbricht/unterbrechen und eine ausreichende Anzahl delokalisierte π-Elektronen hat/haben, um aromatischen Charakter zu liefern, mit der Maßgabe, dass die Ringe keine benachbarten Sauerstoff- und/oder Schwefelatome enthalten, oder "Heteraryl" Indolyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Chinazolyl, Chinolyl oder Phthalazinyl bedeutet, mit den folgenden Maßgaben:

wenn L² eine kovalente Bindung ist, ist M direkt an R⁴ gebunden;

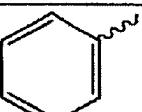
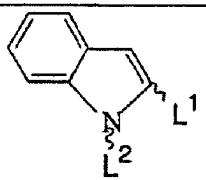
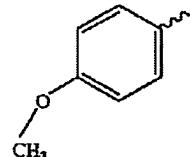
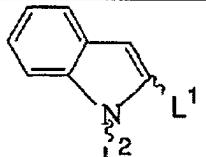
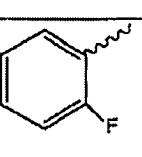
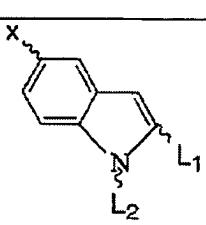
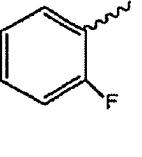
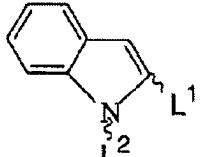
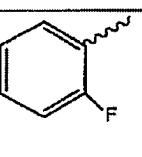
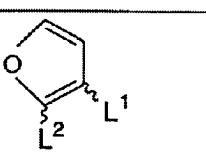
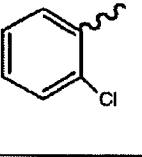
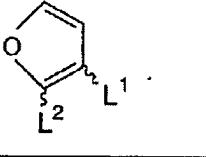
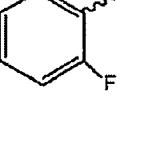
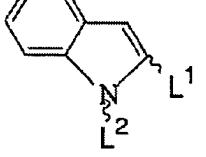
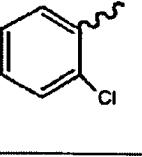
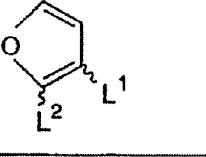
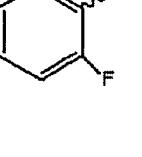
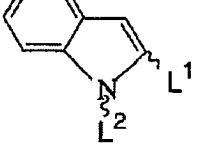
wenn Y eine kovalente Bindung ist, ist R¹ direkt an das in Formel I gezeigte Stickstoffatom gebunden, und

wenn Z eine kovalente Bindung ist, ist R² direkt an das in Formel I gezeigte Stickstoffatom gebunden.

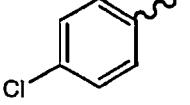
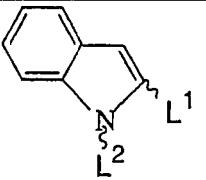
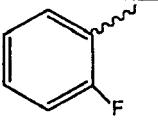
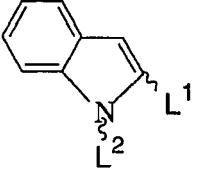
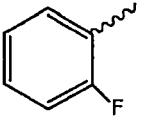
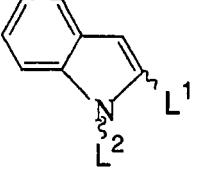
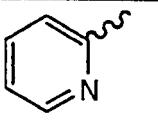
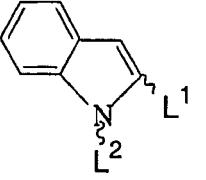
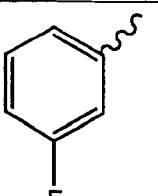
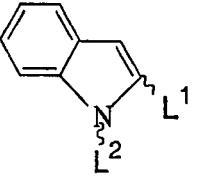
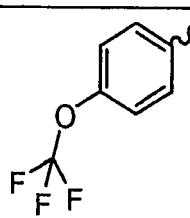
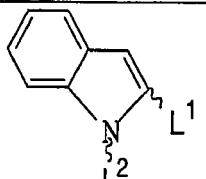
2. Verbindung nach Anspruch 1, bei der L¹ -S(O₂)-, -CH₂- oder -CH(OH)- ist.
3. Verbindung nach Anspruch 1, bei der L² -S(O₂)- ist.
4. Verbindung nach Anspruch 1, bei der Y -S(O₂)- oder -C(O)- ist.
5. Verbindung nach Anspruch 1, bei der R¹ CH₃ oder CF₃ ist.
6. Verbindung nach Anspruch 1, bei der R⁵ und R⁶, die gleich oder verschieden sein können, H oder CH₃ sind.
7. Verbindung nach Anspruch 1, bei der n 0 ist.
8. Verbindung nach Anspruch 1, bei der X Cl ist.
9. Verbindung nach Anspruch 1, bei der M ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Indolyl, Benzofuranyl, Dihydrobenzofuranyl, Furanyl, Thienyl, Pyridinyl, Aryl und Pyridinyl-N-oxid.
10. Verbindung nach Anspruch 1, bei der Z eine kovalente Bindung ist, n 0 ist, R² H ist und R¹, R⁴, R⁵, R⁶, M, L¹, L², p, Y und X in der folgenden Tabelle definiert sind:

Nr.	R ¹	R ⁵ , R ⁶	R ⁴ (mit Bindungspunkt an L ²)	M (mit Bindungspunkten an L ¹ , L ² und X)	L ¹	L ²	Y	p, X
1	CH ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	O

2	CF_3	$\text{CH}_3,$ H			$-\text{S}(\text{O}_2)\text{-}$	$-\text{S}(\text{O}_2)\text{-}$	$-\text{C}(\text{O})\text{-}$	0
3	CF_3	$\text{CH}_3,$ H			$-\text{S}(\text{O}_2)\text{-}$	$-\text{S}(\text{O}_2)\text{-}$	$-\text{S}(\text{O}_2)\text{-}$	0
4	CF_3	$\text{CH}_3,$ H			$-\text{S}(\text{O}_2)\text{-}$	$-\text{S}(\text{O}_2)\text{-}$	$-\text{C}(\text{O})\text{-}$	0
5	CH_3	H, H			$-\text{S}(\text{O}_2)\text{-}$	$-\text{S}(\text{O}_2)\text{-}$	$-\text{S}(\text{O}_2)\text{-}$	0
6	CH_3	$\text{CH}_3,$ H			$-\text{S}(\text{O}_2)\text{-}$	$-\text{S}(\text{O}_2)\text{-}$	$-\text{S}(\text{O}_2)\text{-}$	1, Cl
7	CF_3	$\text{CH}_3,$ H			$-\text{S}(\text{O}_2)\text{-}$	$-\text{S}(\text{O}_2)\text{-}$	$-\text{S}(\text{O}_2)\text{-}$	1, Cl
8	CH_3	$\text{CH}_3,$ H			$-\text{CH}_2\text{-}$	$-\text{S}(\text{O}_2)\text{-}$	$-\text{S}(\text{O}_2)\text{-}$	0
9	CF_3	$\text{CH}_3,$ H			$-\text{CH(OH)}$	$-\text{S}(\text{O}_2)\text{-}$	$-\text{C}(\text{O})\text{-}$	0

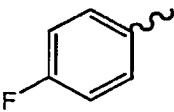
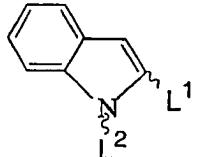
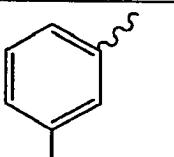
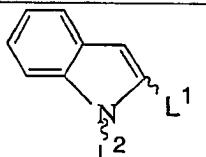
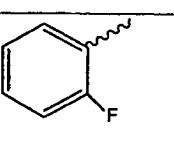
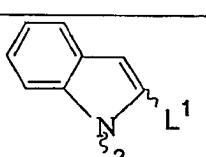
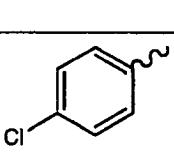
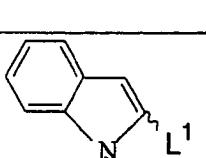
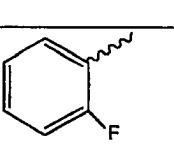
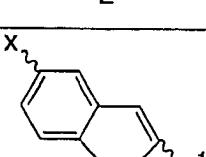
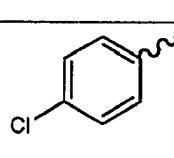
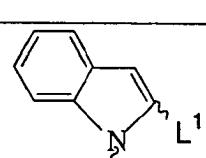
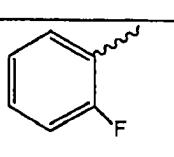
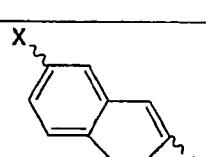
10	CF ₃	CH ₃ , H			-CH ₂ -	-S(O ₂)-	-C(O)-	0
11	CF ₃	CH ₃ , H			-CH ₂ -	-S(O ₂)-	-C(O)-	0
12	CH ₃	H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	1, F
13	CH ₃	H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
14	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-C(O)-	0
15	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-C(O)-	0
16	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
17	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
18	CF ₃	CH ₃ , H			-CH-OH	-S(O ₂)-	-C(O)-	0

19	CF_3	CH_3, H			$-\text{CH}_2-$	$-\text{SO}_2^-$	$-\text{SO}_2^-$	0
20	CF_3	CH_3, H			$-\text{CH}_2-$	$-\text{S}(\text{O}_2)-$	$-\text{C}(\text{O})-$	0
21	CH_3	CH_3, H			$-\text{CH}_2-$	$-\text{S}(\text{O}_2)-$	$-\text{S}(\text{O}_2)-$	0
22	CF_3	CH_3, H			$-\text{CH}_2-$	$-\text{S}(\text{O}_2)-$	$-\text{S}(\text{O}_2)-$	0
23	CF_3	CH_3, H			$-\text{CH}_2-$	$-\text{S}(\text{O}_2)-$	$-\text{C}(\text{O})-$	0
24	CH_3	CH_3, CH_3			$-\text{S}(\text{O}_2)-$	$-\text{S}(\text{O}_2)-$	$-\text{S}(\text{O}_2)-$	0
25	CH_3	H, H			$-\text{S}(\text{O}_2)-$	$-\text{S}(\text{O}_2)-$	$-\text{S}(\text{O}_2)-$	0
26	CF_3	CH_3, CH_3			$-\text{S}(\text{O}_2)-$	$-\text{S}(\text{O}_2)-$	$-\text{S}(\text{O}_2)-$	0
27	CF_3	CH_3, H			$-\text{S}(\text{O}_2)-$	$-\text{S}(\text{O}_2)-$	$-\text{C}(\text{O})-$	0
28	CH_3	H, H			$-\text{S}(\text{O}_2)-$	$-\text{S}(\text{O}_2)-$	$-\text{S}(\text{O}_2)-$	0

29	CH ₃	H, H			-S(O ₂) ⁻	-S(O ₂) ⁻	-S(O ₂) ⁻	0
30	CH ₃	CH ₃ , H			-CH ₂ ⁻	-S(O ₂) ⁻	-S(O ₂) ⁻	0
31	CF ₃	H, H			-S(O ₂) ⁻	-S(O ₂) ⁻	-S(O ₂) ⁻	0
35	CF ₃	CH ₃ , CH ₃			-S(O ₂) ⁻	-S(O ₂) ⁻	-S(O ₂) ⁻	0
36	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂) ⁻	-S(O ₂) ⁻	-S(O ₂) ⁻	0
37	CH ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂) ⁻	-S(O ₂) ⁻	-S(O ₂) ⁻	0

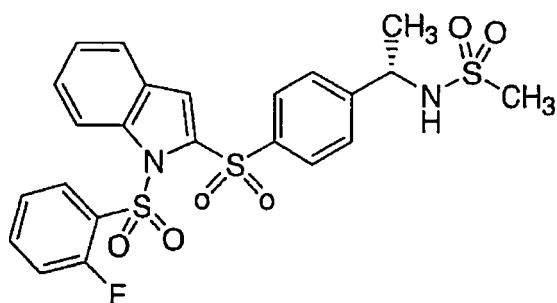
39		H, H			-S(O2)-	-S(O2)-	-S(O2)-	0
40	CF ₃	H, H			-S(O2)-	-S(O2)-	-C(O)-	0
41	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O2)-	-S(O2)-	-S(O2)-	1, Cl
42	CH ₃	H, H			-S(O2)-	-S(O2)-	-S(O2)-	0

45	CH ₃	CH ₃ , H			-CH ₂ -	-O-	-S(O2)-	0
46	CF ₃	CH ₃ , H			-SO ₂ -	-SO-	-C(O)-	CH ₃
47	CF ₃	CH ₃ , H			-CH ₂ -	-S(O2)-	-C(O)-	0

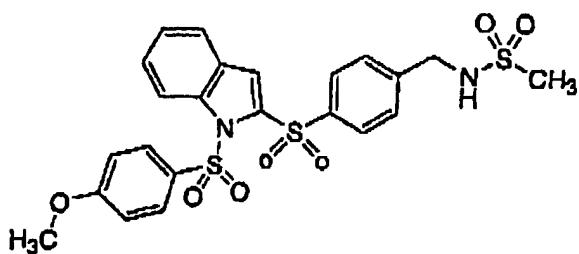
49	CF_3	H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
50	CF_3	H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
51	CF_3	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-C(O)-	-C(O)-	0
54	CF_3	H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
55	CH_3	H, H			-S(O ₂)-	-CH ₂ -	-S(O ₂)-	1, F
58	CH_3	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-CH ₂ -	-S(O ₂)-	0
60	CH_3	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-C(O)-	-S(O ₂)-	1, Cl

61		H, H			-S(O ₂) ⁻	-S(O ₂) ⁻	-S(O ₂) ⁻	0
62		H, H			-S(O ₂) ⁻	-S(O ₂) ⁻	-S(O ₂) ⁻	0
63	CF ₃	H, H			-S(O ₂) ⁻	-S(O ₂) ⁻	-S(O ₂) ⁻	0
64	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂) ⁻	-S-	-C(O)-	0
65	CF ₃	H, H			-S(O ₂) ⁻	-CH ₂ ⁻	-S(O ₂) ⁻	1, F
66		CH ₃ , H			-S(O ₂) ⁻	-CH ₂ ⁻	-CH ₂ ⁻	F
67	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂) ⁻	-S(O ₂) ⁻	-C(O)-	F

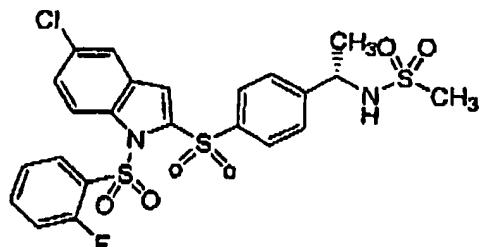
11. Verbindung nach Anspruch 1 mit der folgenden Formel:



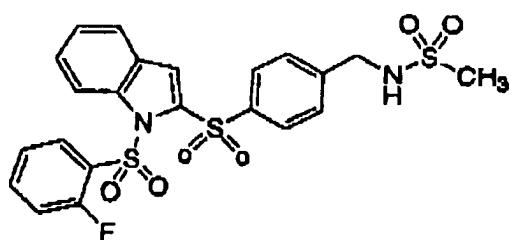
12. Verbindung nach Anspruch 1 mit der folgenden Formel:



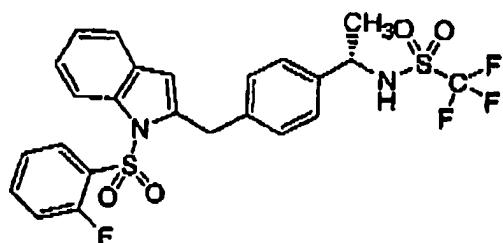
13. Verbindung nach Anspruch 1 mit der folgenden Formel:



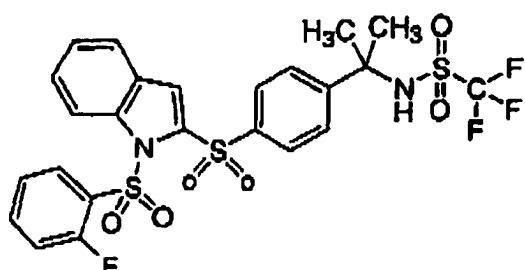
14. Verbindung nach Anspruch 1 mit der folgenden Formel:



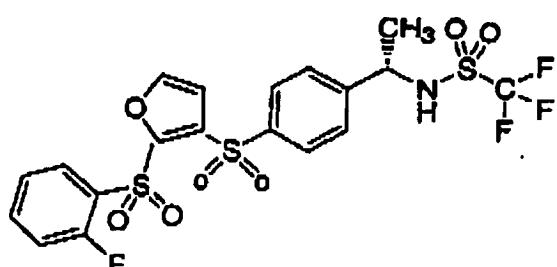
15. Verbindung nach Anspruch 1 mit der folgenden Formel:



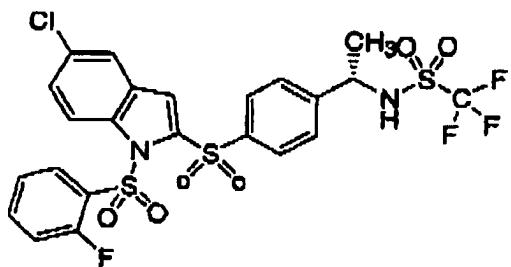
16. Verbindung nach Anspruch 1 mit der folgenden Formel:



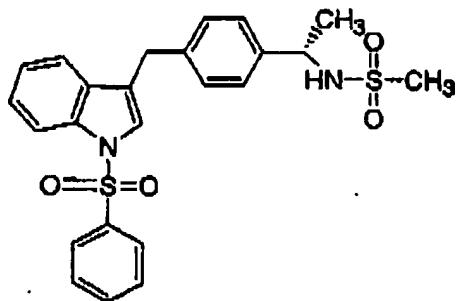
17. Verbindung nach Anspruch 1 mit der folgenden Formel:



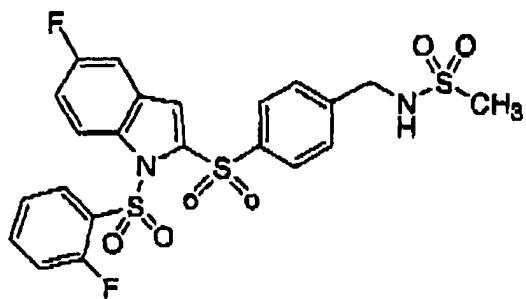
18. Verbindung nach Anspruch 1 mit der folgenden Formel:



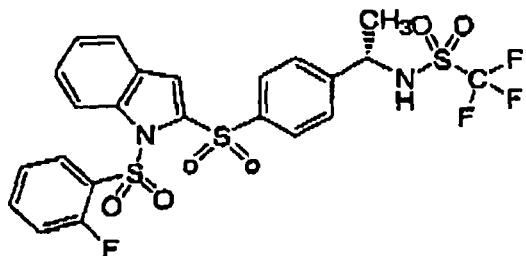
19. Verbindung nach Anspruch 1 mit der folgenden Formel:



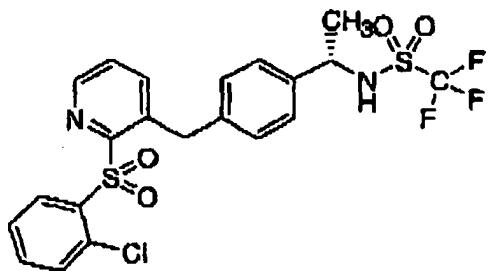
20. Verbindung nach Anspruch 1 mit der folgenden Formel:



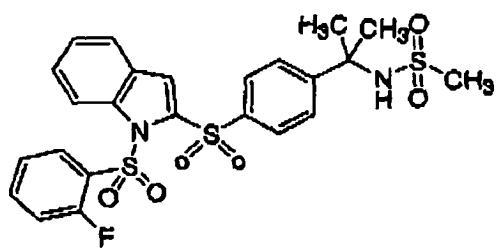
21. Verbindung nach Anspruch 1 mit der folgenden Formel:



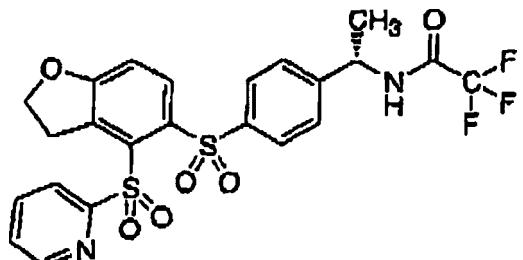
22. Verbindung nach Anspruch 1 mit der folgenden Formel:



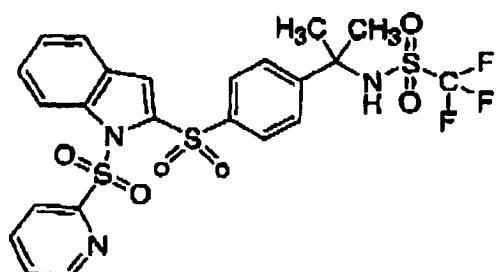
23. Verbindung nach Anspruch 1 mit der folgenden Formel:



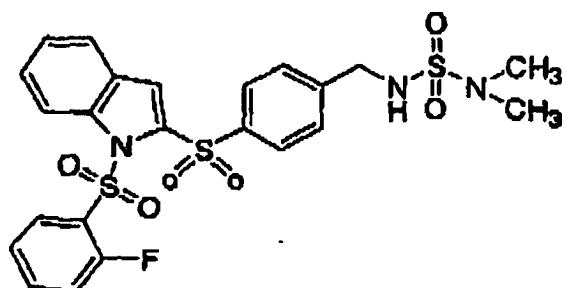
24. Verbindung nach Anspruch 1 mit der folgenden Formel:



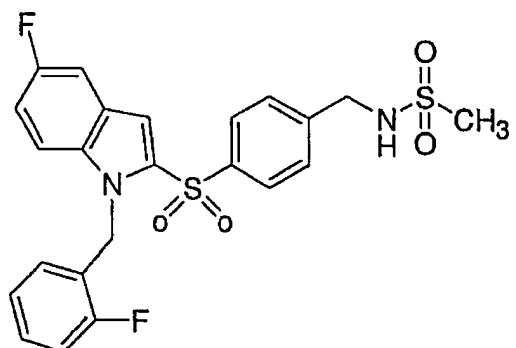
25. Verbindung nach Anspruch 1 mit der folgenden Formel:



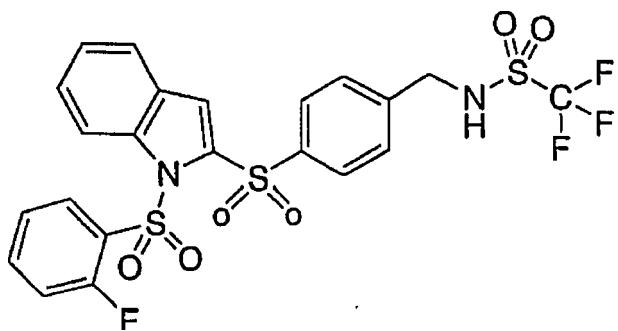
26. Verbindung nach Anspruch 1 mit der folgenden Formel:



27. Verbindung nach Anspruch 1 mit der folgenden Formel:



28. Verbindung nach Anspruch 1 mit der folgenden Formel:



29. Verbindung nach Anspruch 1, bei der das Alkyl C_1 - bis C_6 -Alkyl ist.

30. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine oder mehrere Verbindungen gemäß Anspruch 1 enthält.

31. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 30, die ferner einen oder mehrere pharmazeutisch annehmbare Träger enthält.

32. Verfahren zur Herstellung der pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 31, bei dem die eine oder mehreren Verbindungen der Formel I mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern in Kontakt gebracht werden.

33. Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zum Stimulieren der Cannabinoid- CB_2 -Rezeptoren bei einem Patienten.

34. Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krebs, entzündlichen Erkrankungen, immunmodulierenden Erkrankungen oder Erkrankungen der Atemwege.

35. Verwendung nach Anspruch 34, bei der der Krebs, die entzündlichen Erkrankungen, die immunmodulierende Erkrankungen oder die Erkrankungen der Atemwege eine oder mehrere Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus T-Zelllymphom der Haut, rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematosus, multipler Sklerose, Glaukom, Diabetes, Osteoporose, renaler Ischämie, Herzinfarkt, Hirnschlag, zerebraler Ischämie, Nephritis, Hepatitis, Glomerulonephritis, kryptogener fibrosierender Aveolitis, Psoriasis, atopischer Dermatitis, Vaskulitis, Allergie, saisonaler allergischer Rhinitis, Morbus Crohn, entzündlicher Darmerkrankung, reversibler Obstruktion der Luftwege, Schocklunge, Asthma, chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und Bronchitis ist.

36. Verwendung nach Anspruch 34, bei der das Medikament ferner ein oder mehrere zweite Mittel enthält, die gleich oder verschieden sein können und unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus DMARDS, NSAIDS, COX-2-selektiven Inhibitoren, COX-1-Inhibitoren, Immunosuppressiva, BRMs und anti-entzündlichen Mitteln, oder wobei das Medikament zur gemeinsamen Verabreichung mit einem oder mehreren der zweiten Mittel ist.

37. Verwendung nach Anspruch 36, wobei die DMARDS gleich oder verschieden sein können und unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Methotrexat, Azathioprin Leflunomid, Penicillinamin, Goldsalzen, Mycophenolatmofetil und Cyclophosphamid.

38. Verwendung nach Anspruch 36, bei der die NSAIDS gleich oder verschieden sein können und unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Piroxicam, Naproxen, Indometacin und Ibuprofen

39. Verwendung nach Anspruch 36, bei der der COX-1-Inhibitor Piroxicam ist.

40. Verwendung nach Anspruch 36, bei der der COX-2-selektive Inhibitor Rofecoxib oder Celecoxib ist.

41. Verwendung nach Anspruch 36, bei der die Immunsuppressiva gleich oder verschieden sein können und unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Steroiden, Cyclosporinen, Tacrolimus oder Rapamycin.

42. Verwendung nach Anspruch 36, bei der die BRMs gleich oder verschieden sein können und unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Etanercept, Infliximab, IL-1-Antagonisten, Anti-CD40, Anti-CD28, IL-10 und Antiadhäsionsmolekülen.

43. Verwendung nach Anspruch 36, bei der die antientzündlichen Mittel gleich oder verschieden sein können und unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus p38-Kinaseinhibitoren, PDE4-Inhibitoren, TACE-Inhibitoren, Chemokinrezeptorantagonisten und Thalidomid.

44. Verwendung nach Anspruch 34, bei der das Medikament ferner ein zweites Mittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Anaprox, Arava, Arthrotec, Azulfidin, Aspirin, Cataflam, Celestone Soluspan, Clinoril, Cortonacetat, Cuprimin, Daypro, Decadron, Depen, Depo-Medrol, Disalcid, Dolobid, Naprosyn, Gengraf, Hydrocorton, Imuran, Indocin, Lodine, Motrin, Myochrysin, Nalfon, Naprelan, Neoral, Orudis, Oruvail, Pediapred, Plaquenil, Prelon, Relafen, Solu-Medrol, Tolectin, Trilisat und Volataren enthält, oder wobei das Medikament zur gemeinsamen Verabreichung mit dem zweiten Mittel ist.

45. Verwendung nach Anspruch 34, bei der das Medikament zur oralen oder subkutanen Verabreichung ist.

46. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von multipler Sklerose, wobei das Medikament ferner ein oder mehrere weitere Mittel enthält, die gleich oder verschieden sein können und unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Interferon B1a, Interferon B1b und Glatirameracetat, oder wobei das Medikament zur gemeinsamen Verabreichung mit einem oder mehreren der weiteren Mittel ist.

47. Kit zur Behandlung von Krebs, entzündlichen Erkrankungen, immunmodulierenden Erkrankungen und Erkrankungen der Atemwege, der in einem oder mehreren Behältern eine aktive Verbindung zum Stimulieren der Cannabinoid CB₂-Rezeptoren bei einem Patienten enthält, der in einem oder mehreren Behältern eine oder mehrere Verbindungen gemäß Anspruch 1 in einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern enthält.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen