



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 39 399 T2** 2009.05.20

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 007 033 B1**  
(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 39 399.6**  
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP98/05415**  
(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 951 317.1**  
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1999/011258**  
(86) PCT-Anmeldetag: **26.08.1998**  
(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **11.03.1999**  
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **14.06.2000**  
(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **23.04.2008**  
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **20.05.2009**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 31/365** (2006.01)  
**A61K 31/22** (2006.01)  
**A61K 31/19** (2006.01)  
**A61K 31/44** (2006.01)  
**C07D 309/10** (2006.01)  
**C07D 309/30** (2006.01)  
**C07D 319/06** (2006.01)  
**C07D 213/64** (2006.01)

(30) Unionspriorität:  
**9718157**            **28.08.1997**    **GB**  
**9806413**            **25.03.1998**    **GB**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,**  
**LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(73) Patentinhaber:  
**Novartis AG, Basel, CH**

(72) Erfinder:  
**BAUER, Wilfried, CH-4432 Lampenberg, CH;**  
**COTTENS, Sylvain, CH-4108 Witterswil, CH;**  
**GEYL, Dieter, D-79189 Bad Krozingen, DE;**  
**WEITZ-SCHMIDT, Gabriele, D-79189 Bad**  
**Krozingen, DE; KALLEN, Jörg, CH-4054 Basel,**  
**CH; HOMMEL, Ulrich, D-79379 Müllheim, DE**

(74) Vertreter:  
**Spott, Weinmiller & Böhm, 80336 München**

(54) Bezeichnung: **LYMPHOZYTEN FUNKTION ANTIGEN-1 ANTAGONISTEN**

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

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

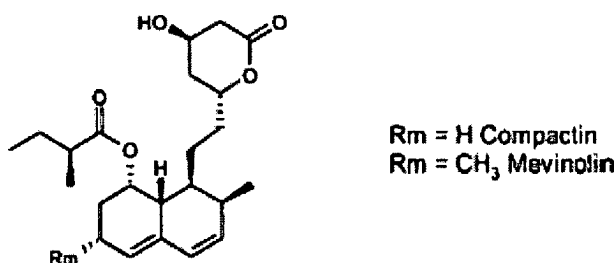
## Beschreibung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, die an die gesamte oder an Teile der aktiven Bindung – das so genannte "Südpolpaket"-, der LFA-1 I-Domain binden, und deren Verwendung als LFA-1 Antagonisten.

**[0002]** Die Lymphocyten-Funktion, die mit dem Antigen LFA-1 assoziiert ist, gehört zu den  $\beta$ 2-Integrinen und spielt eine wichtige Rolle bei der T-Zell-Aktivierung und -Extravasation. Interaktionen von LFA-1 mit seinen Gegenrezeptoren an Endothel- und Antigen-präsentierenden Zellen, wie ICAM-1 oder ICAM-2, sind ein wichtiger Prozess an der Leukocytenendothelzelladhäsion und -migration, die Störungen oder Krankheiten mediiert, beispielsweise Autoimmunkrankheiten, Inflammation, Ischämie/Reperfusionsschäden und Transplantatabstoßung nach einer Transplantation.

**[0003]** Die so genannte I-Domain (insertierte Domain) von LFA-1 umfasst ein Modul von etwa 190 Aminosäuren, wozu beispielsweise hingewiesen wird auf Takeda et al., Matrix Biology, 16, S. 143–151, 1997. Die I-Domain faltet sich zu einem gemeinsamen Strukturmotiv, das ein zentrales  $\beta$ -Blatt umfasst, welches von Helices umgeben wird, wie sich durch Röntgenkristallographie bestimmen lässt, wozu beispielsweise hingewiesen wird auf A. Qu & D. Leahy, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92, S. 10277–10281, 1995).

**[0004]** Compactin und Mevinolin sind fungale Metaboliten mit der folgenden Formel:



**[0005]** Sie werden beispielsweise beschrieben von Y. Chapleur in Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics and Related Microbial Products", Springer Verlag, 1993, Bd. 2, S. 829–937.

**[0006]** Von Mevinolin und den meisten bekannten Analoga hiervon, wie Pravastatin, Mevastatin, Simvastatin und der dergleichen wurde gefunden, dass sie brauchbar sind beispielsweise als 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzym A Reduktaseinhibitoren (HMG CoA R).

**[0007]** In US 4 611 081 A wird ein zweistufiges Verfahren zur Herstellung eines Zwischenproduktesters für die Synthese antihypercholesterolämischer Mittel beschrieben, die einen 4-Hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-onrest enthalten und dem HMG-CoA Reduktaseinhibitortyp entsprechen.

**[0008]** In US 4 665 091 B1 werden semisynthetische Analoga von Compactin und Mevinolin und den Dihydroanalogen und Tetrahydroanalogen hiervon beschrieben, die einen makrocyclischen Lactonrest aufweisen und nicht die 6-gliedrige Lactonfunktion haben, nämlich 4(R)-Hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on, die ein Charakteristikum der bekannten HMG-CoA Reduktaseinhibitoren ist und die als antihypercholesterolämische Mittel brauchbar sind.

**[0009]** Aus US 4 876 366 A sind HMG-CoA Reduktaseinhibitoren bekannt, die semisynthetische Analoga von Compactin und Mevinolin und Dihydroanaloga und Tetrahydroanaloga hiervon sind, die einen spezifisch substituierten 8'-Esteracylrest besitzen, und die ebenfalls als antihypercholesterolämische Mittel brauchbar sind.

**[0010]** Aus US 5 075 327 A sind Verbindungen mit einer Struktur bekannt, die von Mevinolin derivierten Strukturen entsprechen und die brauchbar sind zur Behandlung hyperproliferativer Hautkrankheiten.

**[0011]** Die US 5 620 876 A bezieht sich auf enzymatische Hydrolyse- und Veresterungsverfahren zur Herstellung von Mevinolinderivaten, die sich als HMG-CoA Reduktaseinhibitoren und/oder als Zwischenprodukte zur Herstellung von HMG-CoA Reduktaseinhibitoren eignen.

**[0012]** In EP 0 033 537 A werden Hydrierungsprodukte von Mevinolin und Dihydromevinolinen beschrieben, die wiederum als antihypercholesterolämische Pharmazeutika brauchbar sind.

**[0013]** Die EP 0 605 230 A bezieht sich auf Hexahydronaphthalinderivate, die verwandt sind mit der Klasse der Verbindungen, die als ML-2368 bekannt ist und die Fähigkeit einer Inhibition der Synthese von Cholesterol besitzen und die daher für die Behandlung und Prophylaxe von Hypercholesterolämie und verschiedener kardischer Störungen verwendet werden können.

**[0014]** In Guo-Zhong Chen et al. wird unter dem Artikel "Antischistosomal action of mevinolin: evidence that 3-hydroxy-methylglutaryl-coenzyme a reductase activity in Schistosoma mansoni is vital for parasite survival", Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 342, S. 477–482, 1990, über eine inhibitorische Aktivität von Mevinolin gegen die infektiöse Krankheit Schistosomiase berichtet. In B. Reichart et al. wird unter dem Titel "Role of hyperlipidemia in renal allograft failure", Kidney International, Bd. 48, Ergänzung 52, S. 52–55, 1995, über eine Rolle von Simvastatin bei der Behandlung einer Gefäßkrankheit nach einer Herztransplantation berichtet.

**[0015]** Von Satoru Niwa et al. wird durch die Veröffentlichung "Inhibitory effect of Fluvastatin, an HMG-CoA Reductase Inhibitor, on the Expression of Adhesion Molecules on Human Monocyte Cell Line", Int. J. Immunopharmac., Bd. 18, Nr. 11, S. 669–675 über die inhibitorische Wirkung von Fluvastatin und Pravastatin auf die Expression von Adhäsionsmolekülen berichtet.

**[0016]** Der vorliegenden Erfindung entsprechend wurden nun überraschend spezifische LFA-1 Bindemoleküle gefunden, beispielsweise spezifische oder praktisch spezifische Inhibitoren für Interaktionen LFA-1/ICAM-1 oder ICAM-3, die sich für eine Behandlung oder Prävention von Autoimmunerkrankheiten, Inflammation, Ischämie/Reperfusionsschäden und Transplantatabstoßung anwenden lassen.

**[0017]** Weiter hat sich gezeigt, dass Mevinolin an die LFA-1 I-Domain zwischen der C-terminalen Helix  $\alpha$ -7 und einer Seite des  $\beta$ -Blatts bindet, was hierin als das Südpolpaket bezeichnet wird. Eine Röntgenanalyse des Komplexes der LFA-1 I-Domain mit Mevinolin zeigt, dass Mevinolin nicht an die MIDAS-Stelle bindet, nämlich die von einem Metallion abhängige Adhäsionsstelle.

**[0018]** Der Komplex LFA-1 I-Domain/Mevinolin wird hergestellt durch Zugabe von Mevinolin (100 mM Lösung in DMF) zu der Proteinlösung (12,7 mg/ml, 100 mM  $MgSO_4$ ) durch anschließende Kristallisation. Die Struktur wird gelöst durch eine molekulare Verlagerung (unter Verwendung der Koordinaten der I-Domain von apo LFA-1, siehe obige Literaturstelle von A. Qu & D. Leahy) und wurde gereinigt bis zu einem R-Faktor von 19,4% ( $R_{\text{frei}} = 25,9\%$ ) unter Verwendung von Röntgenamplituden im Auflösungsbereich von 8 Å bis 2,6 Å. Das Endmodell enthält  $2 \times 182$  Aminosäuren (Aminosäurereste 128 bis 309 der  $\alpha$ -Kette von LFA-1, was der I-Domain entspricht), 2 Mevinolinmoleküle und insgesamt 86 Wassermoleküle.

#### Datensammlungsstatistiken

| LFA-1 I-Domgin/Mevinolin |   |
|--------------------------|---|
| Temperatur               | 293 K   |
| Wellenlänge              | 1,5418 Å  |
| Auflösungsbereich        | 15,0 Å bis 2,60 Å                                   |
| Abstandsgruppe           | P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>       |
| Einheitszelldimensionen  | a = 72,7 Å, b = 77,7 Å, c = 91,8 Å                  |
| angewandte Messungen     | 87179   |
| unique Reflexionen       | 16457   |
| Vollständigkeit          | 99,9% (99,8% in einer Schale von 2,69 Å bis 2,60 Å) |
| Multiplizität            | 5,3 (5,2)   |
| Mittel von I zu sig(I)   | 13,0 (2,1)  |
| Rmerge                   | 11,6% (48,4%)                                       |

**[0019]** Das Südpolpaket ist eine Kavität zwischen einer Seite des zentralen  $\beta$ -Blatts (Aminosäuren von  $\beta_1$ ,  $\beta_3$ ,  $\beta_4$ ,  $\beta_5$ , vorzugsweise der Seitenketten solcher Aminosäuren) und den  $\alpha$ -Helices  $\alpha_1$ ,  $\alpha_7$  (Sekundärstruktur der LFA-1 I-Domain). Vorzugsweise ist dieses Südpolpaket die Kavität, welche definiert ist durch die Aminosäuren Val 130, Leu 132, Phe 134, Phe 153, Val 157, Leu 161, Tyr 166, Thr 231, Val 233, Ile 235, Ile 255, Tyr 257, Ile 259, Lys 287, Leu 298, Glu 301, Leu 302, Lys 305, insbesondere Leu 132, Phe 153, Val 157, Val 233, Ile 235, Tyr 257, Ile 259, Lys 287, Leu 298, Glu 301, Leu 302, Lys 305 von LFA-1 I-Domain, und besonders durch die

Seitenkette solcher Aminosäuren. In diesem Paket interagieren die Nicht-Wasserstoffatome von Mevinolin vorzugsweise innerhalb eines Abstands von  $< 5 \text{ \AA}$ , besonders von 4 bis  $4,5 \text{ \AA}$ .

**[0020]** Der Komplex aus dem Südpolpaket und Mevinolin ist energetisch begünstigt durch hydrophobe Van-der-Waals- und/oder elektrostatische Interaktionen und möglicherweise auch durch eine indirekte Wasserstoffbindung. Erkenntlicherweise gibt es zwei Komplexe aus der LFA-1 I-Domain und Mevinolin pro asymmetrischer Einheit, die verwandt sind durch eine nichtkristallografische zweifache Achse. Die beiliegende [Fig. 1](#) zeigt den monomeren Teil der LFA-1 I-Domain, wie er in der asymmetrischen Einheit des Kristalls zu finden ist, zusammen mit der Carboxy-terminalen Region des benachbarten Monomers, wobei der Mevinolinligand durch CPK Modelle gezeigt ist. Der [Fig. 2](#) ist der Zusammenschluss des Südpolpakets der LFA-I Domain mit Mevinolin zu entnehmen.

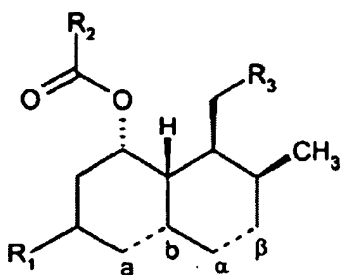
**[0021]** Als Ergebnis dieser Form assoziiert das wie oben definierte Südpolpaket nicht nur günstig mit Mevinolin, sondern auch mit anderen chemischen Gebilden oder Liganden. Solche Gebilde oder Verbindungen sind LFA-1 Inhibitoren oder LFA-1/ICAM-1 oder ICAM-3 Interaktionsinhibitoren.

**[0022]** Vorzugsweise zeigt das chemische Gebilde oder der chemische Ligand eine Interaktion innerhalb einer Distanz von  $< 5 \text{ \AA}$ , besonders von 4 bis  $4,5 \text{ \AA}$ . Zu geeigneten Beispielen für solche chemische Gebilde gehören beispielsweise Mevinolinderivate. Die Elucidation der Bindungsinteraktionen von Mevinolin auf das Südpolpaket der LFA-1 I-Domain sorgt für die notwendige Information für die Konstruktion neuer chemischer Gebilde und Verbindungen, die insgesamt oder teilweise mit dem Südpolpaket interagieren können. Die vorliegenden Erkenntnisse erlauben somit die Verwendung molekularer Designtechniken, beispielsweise Computermethoden, als Mittel zur Identifikation, Selektion und zum Designen chemischer Gebilde oder Verbindungen, die zu einer Bindung an das Südpolpaket fähig sind.

**[0023]** Das Design von Verbindungen, die an das Südpolpaket binden, involviert eine Berücksichtigung von zwei Faktoren. Demnach muss dieses Gebilde erstens befähigt sein zu einer physikalischen oder strukturellen Assoziation mit Teilen des oder insgesamt mit dem Südpolpaket. Zu nichtkovalenten Molekularinteraktionen, die bei dieser Assoziation wichtig sind, gehören hydrophobe Van-der-Waals-Interaktionen, hydrophobe Interaktionen und/oder elektrostatische Interaktionen und möglicherweise auch eine Wasserstoffbindung.

**[0024]** Zweitens muss das Gebilde in der Lage sein, eine Konformation anzunehmen, die eine direkte Assoziation mit dem Südpolpaket erlaubt. Zwar werden bestimmte Teile dieses Gebildes nicht direkt an diesen Assoziationen teilnehmen, doch können diese Teile des Gebildes noch immer die gesamte Konformation des Moleküls beeinflussen. Dies kann wiederum einen signifikanten Einfluss auf die Stärke haben. Zu solchen Konformationserfordernissen gehören die gesamte dreidimensionale Struktur und die Orientierung des chemischen Gebildes in Relation zu einem Teil des Südpolpakets oder insgesamt zum Südpolpaket, oder der Abstand zwischen funktionalen Gruppen und einem Gebilde, das mehrere chemische Gebilde umfasst, die direkt mit dem Südpolpaket interagieren.

**[0025]** Die chemischen Gebilde, die insgesamt oder teilweise mit dem Südpolpaket interagieren, und zwar vorzugsweise in einer ähnlichen Weise wie Mevinolin, können weiter getestet werden bezüglich ihrer Fähigkeit zur Inhibition von Interaktionen von LFA-1/ICAM-1 oder ICAM-3, was unter Anwendung des unten unter A beschriebenen Jurkat oder Hut 78 Zellassays geschehen kann. Repräsentative Verbindungen, die an das Südpolpaket binden, sind solche, welche die Adhäsion von Jurkat- oder Hut 78-Zellen an ICAM-1 mit einem  $IC_{50}$ -Wert von  $\leq 30 \text{ \mu m}$  inhibieren. Diese Verbindungen sind indiziert als LFA-1 Antagonisten oder Interaktionsinhibitoren von LFA-1/ICAM-1 oder ICAM-3. Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung bezieht sich auf eine Verbindung der Formel



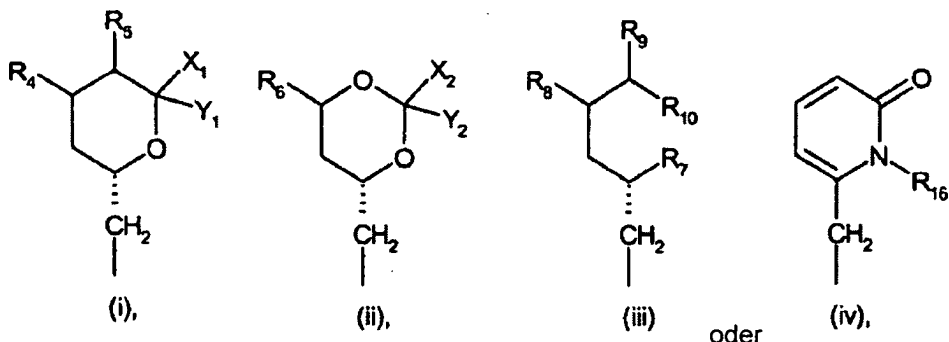
worin  
R<sub>1</sub> steht für

..... H, ..... C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder — O R<sub>a</sub>,

R<sub>a</sub> für H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, das durch OH oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy substituiert ist, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl steht,

R<sub>2</sub> für C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl oder Heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl steht,

R<sub>3</sub> für einen Rest der folgenden Formeln steht



oder

worin

X<sub>1</sub> und Y<sub>1</sub> für (H, H) oder (H, OH) stehen,

X<sub>2</sub> und Y<sub>2</sub> für =O oder (R, R) stehen, worin R jeweils unabhängig für H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl steht, oder X<sub>2</sub> und Y<sub>2</sub> zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, für einen 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen carbocyclischen oder heterocyclischen Rest stehen,

R<sub>4</sub> für OR<sub>a</sub> steht, worin R<sub>a</sub> wie oben definiert ist, oder -O-COR<sub>b</sub> steht, worin

R<sub>b</sub> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, das optional substituiert ist durch OH, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, Aryl, Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, Heteroaryl oder Heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, oder für NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub> steht, worin R<sub>c</sub> und R<sub>d</sub> jeweils unabhängig für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl stehen, oder worin R<sub>c</sub> und R<sub>d</sub> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Rest bilden, der optional ein Sauerstoffatom oder ein weiteres Stickstoffatom umfasst,

R<sub>5</sub> für H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>-Alkynyl, Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl steht,

R<sub>6</sub> für -CHR<sub>11</sub>-CO-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub> steht, worin R<sub>11</sub> eine der für R<sub>5</sub> angegebenen Bedeutungen hat, und R<sub>12</sub> und R<sub>13</sub> jeweils unabhängig für H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl stehen,

R<sub>7</sub> für =O oder (H<sub>2</sub>OH) steht,

R<sub>8</sub> für OR<sub>a</sub> oder NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub> steht, worin R<sub>e</sub> und R<sub>f</sub> jeweils unabhängig für H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, das durch OH oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy substituiert ist, oder für einen 5-gliedrigen heterocyclischen Rest stehen, oder

R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub> zusammen eine Dioxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylengruppe oder -O-CO-O- bilden,

R<sub>9</sub> eine der für R<sub>5</sub> angegebenen Bedeutungen hat,

R<sub>10</sub> für CONR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> oder CH<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> steht, worin R<sub>14</sub> und R<sub>15</sub> jeweils unabhängig für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, durch Hydroxy substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Carbamoylmethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-carbamoylmethyl oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl)-carbamoylmethyl stehen, oder

einer der Substituenten R<sub>14</sub> und R<sub>15</sub> für Wasserstoff steht und der andere für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, durch OH substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl und/oder eine Gruppe steht, die ausgewählt ist aus Carbamoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-carbamoyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl)-carbamoyl und Heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-carbonylmethyl, Adamantylmethyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, worin das Aryl substituiert sein kann, oder Heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, worin das Heteroaryl durch Carbamoyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl substituiert sein kann, und das C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl durch Carbamoyl substituiert sein kann, oder

R<sub>14</sub> und R<sub>15</sub> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Rest bilden, der optional ein weiteres Stickstoffatom umfasst und der optional substituiert ist mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy)-carbonyl, Carbamoyl, Dioxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylen, Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl oder Heteroaryl, worin das Heteroaryl substituiert sein kann durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl,

R<sub>16</sub> für H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, worin das Aryl optional substituiert sein kann durch Halogen, OH, optional substituiertes Amino, COOH, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy oder Cyano, oder für C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-aryl steht, und

a---b und α---β jeweils unabhängig für eine Einzelbindung oder eine Doppelbindung stehen, in freier Form oder in Form eines Salzes.

**[0026]** Alle Alkylgruppen R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> oder R<sub>13</sub> oder Alkylreste können verzweigt-kettig oder geradkettig sein. Steht R, R<sub>12</sub> oder R<sub>13</sub> für substituiertes Alkyl, dann befindet sich der Substituent vorzugsweise am Ende der Alkylkette oder kann beispielsweise Halogen, OH, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl oder Aryl sein. Steht R<sub>e</sub> oder R<sub>f</sub>

für substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, dann ist dieses vorzugsweise am Ende der Alkylkette substituiert.

**[0027]** Cycloalkylgruppen oder Cycloalkylreste sind vorzugsweise Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

**[0028]** Aryl oder ein Arylrest steht vorzugsweise für Phenyl und kann beispielsweise substituiert sein durch Halogen, OH, Amino, das optional substituiert ist durch COOH, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy oder Cyano, vorzugsweise durch 1, 2 oder 3 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyreste. Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl ist vorzugsweise Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, beispielsweise Benzyl oder Phenethyl.

**[0029]** Heteroaryl ist vorzugsweise abgeleitet von einem 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus, der optional fusioniert ist an einen Benzolring, beispielsweise Pyrrolyl, Imidazolyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Indolyl, und dergleichen. Bilden R<sub>c</sub> und R<sub>d</sub> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Rest, kann dieser ein 5- oder 6-gliedriger Ring sein, beispielsweise Pyrrolidinyl, Piperidyl, Piperazinyl oder 4-Methylpiperazinyl. Steht einer der Reste R<sub>14</sub> oder R<sub>15</sub> für Heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, dann kann der Heteroarylteil 5- oder 6-gliedrig und optional an einen Benzolring oder einen heterocyclischen Rest fusioniert sein, wie beispielsweise Furyl, Morpholino, Piperazinyl oder Indolyl. Bilden R<sub>14</sub> und R<sub>15</sub> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Rest, dann kann dieser beispielsweise Pyrrolidinyl, Piperidino oder Piperazinyl sein.

**[0030]** Bilden X<sub>2</sub> und Y<sub>2</sub> einen carbocyclischen oder heterocyclischen Rest, dann kann dieser beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl, Pyrrolidinyl oder Pyrrolidonyl sein.

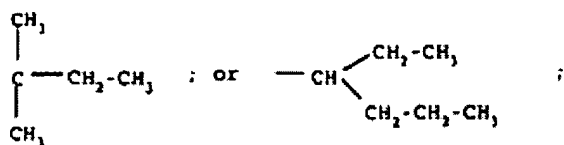
**[0031]** Der Alkylenteil im Dioxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylen kann linear und beispielsweise -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- sein oder dieser Rest kann verzweigt sein und beispielsweise für =C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> stehen.

**[0032]** Die Verbindungen der Formel I können in freier Form oder in Form eines Salzes vorkommen, beispielsweise in Form von Säureadditionssalzen mit beispielsweise organischen oder anorganischen Säuren und beispielsweise Hydrochloride sein, oder können Salzformen sein, die bei Vorhandensein einer Gruppe COOH erhältlich sind, wie Salze mit Basen, beispielsweise Alkalisalze, wie Salze von Natrium und Kalium, oder substituierte oder unsubstituierte Ammoniumsalze.

**[0033]** Selbstverständlich können in den Resten der Formeln (i), (ii) und (iii) die Kohlenstoffatome tragenden Reste R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub> auch asymmetrisch sein. Ist im Molekül der Formel I die Stereochemie nicht angegeben, dann umfasst die vorliegende Erfindung selbstverständlich alle Enantiomeren und Gemische hiervon. Ähnliche Überlegungen gelten auch bezüglich der Ausgangsmaterialien, die asymmetrische Kohlenstoffatome aufweisen, wie dies oben erwähnt ist.

**[0034]** In den Verbindungen der Formel I sind die folgenden Bedeutungen bevorzugt:

1. R<sub>1</sub> steht für H oder CH<sub>3</sub>, vorzugsweise für CH<sub>3</sub>;
2. R<sub>2</sub> steht für C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, vorzugsweise für -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;



3. R<sub>3</sub> steht für einen Rest der Formel (i);
4. R<sub>3</sub> steht für einen Rest der Formel (iii);
5. R<sub>3</sub> steht für einen Rest der Formel (iii), worin R<sub>7</sub> für H oder OH steht;
6. R<sub>3</sub> steht für einen Rest der Formel (iii), worin R<sub>7</sub> für =O steht;
7. R<sub>3</sub> steht für einen Rest der Formel (iii), worin R<sub>8</sub> für OH steht;
8. R<sub>3</sub> steht für einen Rest der Formel (iii), worin R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub> zusammen eine Dioxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylengruppe oder -O-CO-O- bilden;
9. R<sub>3</sub> steht für einen Rest der Formel (iii), worin R<sub>8</sub> für NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub> steht.
10. R<sub>3</sub> steht für einen Rest der Formel (iii), worin R<sub>8</sub> für NHR<sub>f</sub> steht, worin R<sub>f</sub> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl steht, das optional substituiert ist mit OH oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy;
11. R<sub>3</sub> steht für einen Rest der Formel (iii), worin R<sub>9</sub> für H, CH<sub>3</sub>, Benzyl oder Propargyl steht;
12. R<sub>3</sub> steht für einen Rest der Formel (iii), worin R<sub>10</sub> für CONR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> steht;
13. R<sub>3</sub> steht für einen Rest der Formel (iii), worin R<sub>10</sub> für CONHR<sub>15</sub> steht, worin R<sub>15</sub> für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl steht, das optional mit OH substituiert ist;

14.  $R_3$  steht für einen Rest der Formel (iii), worin  $R_{10}$  für  $\text{CONHR}_{15}$  steht, worin  $R_{15}$  für Phenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl oder Heteroaryl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl steht, worin die Phenyl-, Heteroaryl- und  $C_1$ - $C_4$ -Alkylteile wie oben angegeben substituiert sein können. Vorzugsweise kann Phenyl einfach, zweifach oder dreifach mit  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, vorzugsweise mit  $\text{OCH}_3$ , substituiert sein;
15.  $R_{15}$  steht für  $\text{CH}_2$ -Phenyl oder  $\text{CH}(\text{CO}-\text{OCH}_3)$ -Phenyl, worin Phenyl einfach, zweifach oder dreifach mit  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, vorzugsweise mit  $\text{OCH}_3$ , substituiert sein kann;
16.  $R_{15}$  steht für  $\text{CH}_2$ -Furyl oder  $\text{CH}(\text{CONH}_2)$ - $\text{CH}_2$ -3-Indolyl;
17.  $R_{10}$  steht für  $-\text{CONR}_{14}\text{R}_{15}$ , worin  $R_{14}$  und  $R_{15}$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine optional substituierte Piperidinylgruppe bilden, die beispielsweise substituiert ist durch Dioxy- $C_1$ - $C_4$ -alkylen und vorzugsweise durch Dioxyethylen;
18.  $R_3$  steht für einen Rest der Formel (iv).

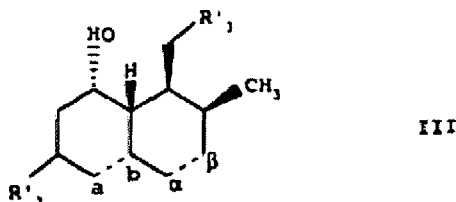
**[0035]** Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind wie folgt.

1.  $R_1$  steht für H oder  $\text{CH}_3$ , vorzugsweise für  $\text{CH}_3$ ;
2.  $R_2$  steht für  $C_4$ - $C_8$ -Alkyl, vorzugsweise wie dies oben gezeigt ist;
3.  $R_3$  steht für einen Rest der Formel (iii);
4.  $R_3$  steht für einen Rest der Formel (iii), worin  $R_8$  für  $\text{NHR}_f$  steht, worin  $R_f$  für  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl steht, das optional substituiert ist mit OH oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy;
5.  $R_3$  steht für einen Rest der Formel (iii), worin  $R_{10}$  für  $\text{CONHR}_{15}$  steht, worin  $R_{15}$  für  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl steht, das optional mit OH substituiert ist, vorzugsweise für  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, das mit OH substituiert ist;
6.  $R_3$  steht für einen Rest der Formel (iii), worin  $R_{10}$  für  $\text{CONHR}_{15}$  steht, worin  $R_{15}$  für Phenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl steht, worin der Phenylteil einfach, zweifach oder dreifach mit  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, vorzugsweise mit  $\text{OCH}_3$  substituiert sein kann.

**[0036]** Eine durch die vorliegende Erfindung bereitgestellte Verbindung kann hierin auch als eine erfindungsgemäße Verbindung bezeichnet werden.

**[0037]** Zur vorliegenden Erfindung gehört auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, durch

- a) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin  $R_3$  für einen Rest der Formel (i) oder (ii) steht, Umsetzung einer Verbindung der Formel III



worin  $a$ --- $b$  und  $\alpha$ --- $\beta$  wie oben definiert sind,  $R_1'$  eine der oben für  $R_1$  angegebenen Bedeutungen hat, mit der Ausnahme, dass die OH-Gruppe als  $R_1$  in geschützter Form vorliegen muss, und  $R_3'$  ein Rest der Formel (i) oder (ii) ist, mit einer Verbindung der Formel IV



IV

worin  $R_2$  wie oben definiert ist, oder einem funktionalen Derivat hiervon, oder durch

- b) Umwandlung von Mevinolin oder Compactin in eine Verbindung der Formel I; und erforderlichenfalls Entfernung der Schutzgruppe, und Gewinnung der so erhaltenen Verbindungen der Formel I in freier Form oder in Form eines Salzes.

**[0038]** Sind in den Ausgangsprodukten OH-Gruppen vorhanden, die nicht an der Reaktion teilnehmen, dann können diese unter Anwendung bekannter Verfahren geschützt sein. Schutzgruppen für OH sind im Stand der Technik bekannt, wie tert-Butyldimethylsilyl.

**[0039]** Die Verfahrensstufe a) kann unter Anwendung bekannter Veresterungsverfahren durchgeführt werden. Zu einem funktionalen Derivat der Formel IV gehört beispielsweise ein Säurehalogenid, Ester oder Anhydrid.

**[0040]** Die Stufe b) kann eine Substitution in der Position 5 oder eine Reduktion des Pyranylrests sein, wie dies beispielsweise in Beispiel 3 beschrieben ist. Die  $R_2$ -CO-O-Gruppe von Mevinolin kann auch zu OH redu-

ziert und dann zu einer weiteren R<sub>2</sub>-CO-O-Gruppe verestert sein. Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R<sub>3</sub> für einen Rest der Formel (iii) steht, worin R<sub>10</sub> für CONR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> steht, kann eine Verbindung der Formel I, worin R<sub>3</sub> für einen Rest der Formel (i) oder (ii) steht, beispielsweise für Mevinolin oder Compactin, einer Ringöffnung unterzogen werden, beispielsweise durch Reaktion mit einem entsprechenden Amin, beispielsweise Alkylamin, HO-Alkylamin oder heterocyclischem Amin, oder über den Weg eines Azids. Steht R<sub>7</sub> für H, OH, dann kann diese Verbindung unter Anwendung bekannter Oxidationsverfahren zu =O oxidiert werden, beispielsweise mit Schwefeltrioxid in Form eines Pyridinkomplexes oder nach einer Swern-Oxidation. Die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub> im Rest der Formel (iii) zusammen eine Carboxylgruppe oder Dioxyalkylengruppe bilden, könnten unter Anwendung bekannter Verfahren durchgeführt werden, beispielsweise vorzugsweise unter Verwendung von Carbonyldiimidazol für das Carbonat oder durch eine Ketalbildung für die Dioxyalkylengruppe.

**[0041]** Die Verfahrensstufe b) kann auch eine Cyclisation einer Verbindung der Formel I sein, worin R<sub>3</sub> für einen Rest der Formel (iii) steht, unter Bildung einer Verbindung der Formel II, worin R<sub>3</sub> für einen Rest der Formel (i) oder (iv) steht. Die Cyclisation kann vorteilhaft in Anwesenheit einer Base durchgeführt werden, beispielsweise einer Hünig-Base, und eines Aktivierungsmittels, beispielsweise von Trifluormethansulfonsäureanhydrid. Die Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R<sub>3</sub> ein Rest der Formel (iv) ist, kann zweckmäßigerweise unter Verwendung der Verbindung I durchgeführt werden, worin R<sub>3</sub> ein Rest der Formel (iii) ist, worin R<sub>10</sub> für CONHR<sub>15</sub> steht, und R<sub>7</sub> zu =O oxidiert ist. Die Cyclisation kann durchgeführt werden durch eine Behandlung mit einer Säure, beispielsweise unter Verwendung von Trifluoressigsäure.

**[0042]** Sofern die Herstellung der Ausgangsmaterialien nicht besonders beschrieben ist, sind die Verbindungen bekannt oder können in Analogie zu bekannten Verfahren hergestellt werden, wie dies beispielsweise beschrieben ist von Y. Chapleur in *Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics and Related Microbial Products*, Springer Verlag, 1993, Bd. 2, S. 829–93.

**[0043]** Mehrere andere Aspekte der vorliegenden Erfindung sind;

1. Eine Verbindung der Formel I zur Verwendung für die Behandlung und/oder Prävention von Autoimmunkrankheiten, akuten oder chronischen inflammatorischen Krankheiten, einer Ischämie/Reperfusionserkrankung, einer akuten oder chronischen Abstoßung eines Organs oder eines Allografts oder Xenografts eines Organs oder eines Gewebes, oder von Infektionskrankheiten infolge der inhibitorischen Wirkung von LFA-1.

1.1 Eine Verbindung der Formel I zur Verwendung für die Behandlung und/oder Prävention von Autoimmunkrankheiten, akuten oder chronischen inflammatorischen Krankheiten, einer Ischämie/Reperfusionserkrankung, einer akuten oder chronischen Abstoßung eines Organs oder von Allo- oder Xenografts eines Organs oder von Gewebe, oder von Infektionskrankheiten, wobei diese Verbindung insgesamt oder teilweise an das Südpolpaket bindet, wie dies beispielsweise oben definiert ist, beispielsweise mit einer Interaktion in einem Abstand von < 5 Å, vorzugsweise von 4 bis 4,5 Å.

#### In-Vitro-Mikrosomen-Assay einer Inhibition von HMG-CoA Reduktase

**[0044]** 200 µl an Teilen (1,08–1,50 mg/ml) von Mikrosomensuspensionen der Leber einer Ratte, die frisch hergestellt worden sind aus männlichen Sprague-Dawley-Ratten mit einem Körpergewicht von 150 bis 225 g, in Puffer A mit 10 mmol Dithiothreitol, werden inkubiert mit 10 µl der Testsubstanz, die in Dimethylacetamid gelöst ist und bezüglich ihrer HMG CoA R Aktivität geprüft, wie dies beschrieben ist von Ackerman et al. in *J Lipid Res.* 18, S. 408–413, 1977. In diesem Assay sind die Mikrosomen die Quelle des HMG CoA R Enzyms, das die Reduktion von HMG CoA R zu Mevalonat katalysiert. Bei diesem Assay wird eine Extraktion mit Chloroform zur Abtrennung des Produkts, nämlich von [<sup>14</sup>C]-Mevalonolacton, verwendet, das durch die HMG CoA R Reaktion des Substrats [<sup>14</sup>C] HMG-CoA gebildet wird. [<sup>3</sup>H] Mevalonolacton wird als innere Referenz zugesetzt. Die Inhibition von HMG CoA R wird aus der Erniedrigung der spezifischen Aktivität [<sup>14</sup>C/<sup>3</sup>H]-Mevalonat der Testsubstanzen im Vergleich zu Kontrollen berechnet und ist ausgedrückt als IC<sub>50</sub>-Wert (Konzentration der Testsubstanz, die 50% der Aktivität von HMG CoA R inhibiert).

**[0045]** Die Brauchbarkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen, beispielsweise der Mevinoline der Erfindung, als Inhibitoren der Interaktionen für LFA-1/ICAM-1 oder ICAM-3 kann durch die folgenden Testverfahren gezeigt werden:

#### A. In-Vitro-Versuch

**[0046]** Jurkat oder Hut 78 Zellen werden von der ATCC erhalten und gezüchtet in RPMI-1640, das supple-

mentiert ist mit 10% FCS, L-Glutamin, nichtessentiellen Aminosäuren und 0,05 mM 2-Mercaptoethanol, werden zentrifugiert, einmal in PBS gewaschen und dann in einer Konzentration von  $0,5 \times 10^6$  Zellen/ml in Bindepuffer resuspendiert (1,5% BSA, 5 mM Glucose, 2 mM  $MgCl_2$ , 2 mM  $MnCl_2$  in TBS, pH 7), der 5 µg/ml BCECF-AM (Molekularsonden) enthält. Die Zellen werden 30 bis 45 min im Dunkeln bei 37°C inkubiert. Sodann werden die Zellen zentrifugiert und im Bindepuffer durch Pipettierung resuspendiert und unmittelbar für den Versuch verwendet.

**[0047]** Flachbödige Mikrotiterplatten (NUNC Maxisorp) werden mit 1 µg/ml Antimäus-C $\kappa$  von der Ziege (Biorba, South. Biot.) in Carbonatpuffer (15 mM  $Na_2CO_3$ , 35 mM  $NaHCO_3$ , pH 8,0) 2 h bei 37°C beschichtet. Sodann werden die Platten entleert und mit 1,5% BSA und 0,5% Tween-20 in Carbonatpuffer während 90 min bei 37°C blockiert. Hierauf werden die Platten wieder entleert und einmal mit TBS enthaltendem 1,5%-igem BSA gewaschen. Anschließend wird in die Vertiefungen Baculovirus gegeben, das abgeleitet ist von ICAM-1 C $\kappa$  Fusionsprotein der Maus (100 ng/ml) in TBS/1,5% BSA). Die Platten werden 90 min bei 37°C inkubiert. Nach drei Waschvorgängen mit TBS/1,5% BSA wird die zu testende Verbindung in Bindepuffer (wie oben beschrieben, aber frei an BSA und Glucose) verdünnt und in die Vertiefungen gegeben. Hierauf erfolgt ein Zusatz von 100 000 Jurkat oder Hut 78 Zellen pro Vertiefung, worauf man das Ganze während 30 min bei 37°C anhaften lässt. Anhaftende Zellen werden von den nicht anhaftenden Zellen durch zwei bis vier Waschvorgänge unter Verwendung von Bindepuffer separiert. Die anhaftenden Zellen werden mit einem Fluoreszenz-ELISA-Ablesegerät Cytofluorill mit den Filtern quantifiziert, die auf Emissionen von 485 nm und 530 nm gesetzt sind.

**[0048]** Bei diesem Assay verhindern die erfindungsgemäßen Verbindungen eine Adhäsion der Jurkat oder Hut 78 Zellen an die ICAM-1 mit einem  $IC_{50}$ -Wert von  $\leq 30$  µM, vorzugsweise von 0,05 bis 30 µM.

## B. In-Vivo-Versuch

### i) Durch Thioglycollat induzierte Peritonitis an der Maus

**[0049]** Thioglycollat wird Mäusen intraperitoneal injiziert, worauf unmittelbar subkutan die zu testende Verbindung verabreicht wird. 4 h danach werden die Mäuse getötet, wobei die Peritonealkavität lavagiert und die Gesamtzahl an Neutrophilen in der Lavageflüssigkeit bestimmt wird.

**[0050]** Bei diesem Assay inhibieren die erfindungsgemäßen Verbindungen, beispielsweise Mevinolin, eine durch Thioglycollat induzierte Neutrophilmigration, wenn sie subkutan in einer Dosis von 0,001 bis 50 mg/kg verabreicht werden.

### ii) Ischämie/Reperfusionsschädigung

**[0051]** Die Verbindungen können in einem Modell einer Herzischämie/Reperfusionsschädigung (Abdeslam Oubenaissa et al., Circulation 94, Ergänzung II, S. 254–258, 1996) wie folgt getestet werden:

Mäuse mit einem Gewicht von 20 bis 25 g werden mit Isofluran anästhesiert, wobei die rechten Renalgefäße mit Mikrovaskularklammern für 60 min abgeklemmt werden. Nach einer Ischämie von 60 min werden die Mikrovaskularklammern entfernt. Sodann werden die linken Renalgefäße (Renalarterie, Vene und Ureter) unter Verwendung eines 4-0 chirurgischen Nahtmaterials ligiert. Hierauf wird die linke (nichtischämische) Niere entfernt und die Abdominalkavität mit einem 3-0 chirurgischen Nahtmaterial verschlossen. Sham-Gruppen erfahren die gleichen Prozeduren wie die Ischämiegruppe, aber ohne Abklammern der rechten Renalgefäße.

**[0052]** Die Tiere werden durch Inhalation von  $CO_2$  bei 24 h, 1 Woche und 2 Wochen nach der Reperfusion getötet. Hierauf werden Blutproben unmittelbar nach der Tötung der Tiere durch eine kardische Punktur in 3,0 ml fassenden Röhrchen mit der Bezeichnung Vacutainer® (Becton-Dickensen) gesammelt, die 0,04 ml einer 7,5%-igen Lösung von  $K_3$  EDTA enthalten.

**[0053]** Sodann wird das Plasma abgetrennt und bis zur weiteren Analyse bei  $-20^\circ C$  aufbewahrt. Das Plasmacreatinin und der Blutharnstoffstickstoff (BUN) werden unter Anwendung der Verfahren von Sigma analysiert. Nach der Tötung wird die Niere mit einer physiologischen Kochsalzlösung gespült und unmittelbar darauf in flüssigem Stickstoff eingefroren und dann bis zur Analyse bei  $-70^\circ C$  aufbewahrt. Anschließend erfolgt eine Messung der Myeloperoxidaseaktivität (MPO) in der Niere nach dem Verfahren von Bradley et al., J. Invest. Dermatol., 78, S. 206–209, 1982.

**[0054]** Bei diesem Modell reduzieren die erfindungsgemäßen Verbindungen, beispielsweise das Mevinolin, das Plasmacreatinin und den Blutharnstoffstickstoff bei Verabreichung in einer Dosis von 0,001 bis 50 mg/kg,

besonders während 4 Tagen vor einer Ischämie.

### iii) Vaskularisierte heterotrope Herztransplantation

**[0055]** Donorherzen von Mäusen werden auf die Abdominalgefäße von Rezipienten implantiert. Der brachiocephalische Stamm zur Aorta und zur rechten Pulmonararterie zur unteren Vena cava wird durch eine End-zu-Seite-Anastomose unter Verwendung von 11/0 Ethilon (Ethicon, Norderstedt, Deutschland) kontinuierlich eingenäht. Die Tiere sind in zwei Schichten mit 6/0 Vicryl (Ethicon) eingeschlossen und werden bis zur vollständigen Erholung warm gehalten. Die gesamten Ischämiezeiten liegen im Bereich von 40 bis 50 min, wobei 25 bis 35 min bei 4°C liegen. Während der Anastomose (10 bis 15 min) wird das Implantat kalt gehalten.

**[0056]** Nach einer Transplantation wird die Funktion des Transplantats durch tägliche Bewertung des Schlagens des Implantats (Palpation) beobachtet. Eine Abstoßung wird als vollständig angesehen, wenn der Herzschlag stoppt. In allen Experimenten wird eine Abstoßung durch eine histologische Prüfung der Implantate bestätigt. Signifikante Verbesserungen der Funktion der Implantate werden bei Tieren erhalten, die mit einer erfindungsgemäßen Verbindung, beispielsweise ein Mevinolin, in einer Tagesdosis von  $\leq 50$  mg/kg behandelt worden sind.

**[0057]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen, beispielsweise die erfindungsgemäßen Mevinoline, eignen sich daher für die Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten oder Störungen, die durch Interaktionen von LFA-1/ICAM-1 mediiert werden, beispielsweise durch eine Ischämie/Reperfusionsschädigung, beispielsweise durch Myocardinfarkt, Schlag, Darmischämie, Nierenversagen oder haemorrhagem Schock, akute oder chronische Abstoßung von Alлотransplantaten oder Xenotransplantaten von Organen oder Gewebe, akute oder chronische inflammatorische oder Autoimmunkrankheiten, beispielsweise rheumatoide Arthritis, Asthma, allergische Zustände, dermatologische Krankheiten, beispielsweise Psoriasis, Kontaktdermatitis, respiratorischem Distresssyndrom beim Erwachsenen, inflammatorischer Darmkrankheit und ophthalmische inflammatorische Krankheiten, Infektionskrankheiten, wie septischem Schock oder traumatischem Schock.

**[0058]** Für die obigen Anwendungen schwankt die erforderliche Dosis natürlich in Abhängigkeit von der Art der Verabreichung, dem jeweils zu behandelnden Zustand und der gewünschten Wirkung. Zufrieden stellende Ergebnisse werden im Allgemeinen erreicht bei Dosisraten von etwa 0,5 bis 80 mg/kg Körpergewicht des Tiers. Geeignete Tagesdosierungsraten für größere Tiere, beispielsweise für Menschen, liegen in der Größenordnung von etwa 20 mg bis 1,5 g/Tag, beispielsweise 100 mg bis 1,5 g/Tag, die zweckmäßig einmal pro Tag, in unterteilten Dosen von 2 bis 4x/Tag oder in einer verzögert frei setzenden Form verabreicht werden. Einheitsdosierungsformen enthalten zweckmäßig etwa 5 mg bis 0,750 g einer erfindungsgemäßen Verbindung, zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Verdünnungsmittel oder Träger hierfür.

**[0059]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen, nämlich die Mevinoline, können in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes verabreicht werden, beispielsweise in Form von Säureadditionssalzen oder Alkalisalzen, wie den Salzen von Natrium oder Kalium oder den substituierten oder unsubstituierten Ammoniumsalzen.

**[0060]** Entsprechend der obigen Ausführungsformen gehört zur vorliegenden Erfindung auch Folgendes:

4. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, beispielsweise zur Verwendung für eine Verhinderung oder Behandlung von Störungen oder Krankheiten, die durch Interaktionen von LFA-1/ICAM-1 mediiert werden, wie sie beispielsweise oben angegeben sind, umfassend eine erfindungsgemäße Verbindung, beispielsweise ein Mevinolin, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes, in Assoziation mit einem pharmazeutisch akzeptablen Verdünnungsmittel oder Träger hierfür.

5. Eine erfindungsgemäße Verbindung, beispielsweise ein Mevinolin, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, zur Verwendung bei der Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung für die Anwendung bei einem Verfahren zur Prävention oder Behandlung von Störungen oder Krankheiten, die durch LFA-1/ICAM-1 Interaktionen mediiert werden, wie sie beispielsweise oben angegeben sind, bei einem behandlungsbedürftigen Subjekt, wobei dieses Verfahren beispielsweise umfasst eine Verabreichung an ein solches Subjekt einer erfindungsgemäßen Verbindung, beispielsweise eines erfindungsgemäßen Mevinolins, oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon, vorzugsweise zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung und/oder Verhinderung einer chronischen Abstoßung von Organ- oder Gewebetransplantaten, sofern diese Verbindung eine Aktivität von HMG CoA R mit einem  $IC_{50} \geq 1 \mu M$  im in vitro mikrosomalen Assay einer HMG CoA R Inhibition hemmt, wenn sie als ein Mevinolinderivat verabreicht wird.

**[0061]** Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können in herkömmlicher Weise hergestellt werden.

**[0062]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen, beispielsweise die erfindungsgemäßen Mevinoline, können nach irgendeinem herkömmlichen Weg verabreicht werden, beispielsweise enteral, vorzugsweise oral, beispielsweise in der Form von Tabletten oder Kapseln, beispielsweise in der Form injizierbarer Lösungen oder Suspensionen, oder in einer nasalen Form oder in der Form eines Suppositoriums.

**[0063]** Die erfindungsgemäßen Mevinoline können als einziger Wirkstoff oder zusammen mit anderen Wirkstoffen in immunmodulierenden Behandlungsplänen oder mit anderen antiinflammatorischen Mitteln zur Behandlung oder Verhinderung einer akuten oder chronischen Abstoßung eines Allotransplantats oder Xenotransplantats, oder von inflammatorischen oder autoimmunen Störungen verabreicht werden.

**[0064]** Sie können beispielsweise verwendet werden in Kombination mit Cyclosporinen, Rapamycinen oder Ascomycinen oder deren immunsuppressiven Analoga, wie beispielsweise Cyclosporin A, Cyclosporin G, FK-506, Rapamycin, 40-0-(2-Hydroxy)ethylrapamycin und dergleichen; Corticosteroiden, Cyclophosphamid, Azathiopren, Methotrexat; Brequinar; FTY 720; Leflunomid; Mizoribin, Mycophenolsäure; Mycophenalatmofetil; 15-Deoxyspergualin; immunsuppressiven monoklonalen Antikörpern, beispielsweise monoklonalen Antikörpern für Leukocytenrezeptoren, beispielsweise HMC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, B7, CD45 oder CD58 oder deren Liganden; oder andere immunreplatorische Verbindungen, wie CTLA4lg oder Inhibitoren für andere Adhäsionsmoleküle, wie mAbs oder niedermolekulare Inhibitoren unter Einschluss von Selectinantagonisten und VLA-4-Antagonisten.

**[0065]** Werden die erfindungsgemäßen Mevinoline in Konjunktion mit an einer anderen immunsuppressiven/immunmodulatorischen oder antiinflammatorischen Therapie verwendet, beispielsweise zur Prävention oder Behandlung einer chronischen Abstoßung, wie dies oben angegeben ist, dann schwanken die Dosen der verabreichten immunsuppressiven, immunmodulatorischen oder antiinflammatorischen Verbindung natürlich wiederum in Abhängigkeit von der Art des verwendeten Coarzneimittels, beispielsweise, ob dieses ein Steroid oder einer Cyclosporin ist, dem verabreichten speziellen Wirkstoff, den zu behandelnden Zustand und so weiter.

**[0066]** Die vorliegende Erfindung ist daher auch weiter gerichtet auf:

8. Eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon zur Verwendung als ein Pharmazeutikum, beispielsweise für die Behandlung oder Prävention von Störungen oder Krankheiten, wie sie oben angegeben sind.

9. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon in Assoziation mit einem pharmazeutisch akzeptablen Verdünnungsmittel oder Träger hierfür.

**[0067]** Die Erfindung wird nun anhand der folgenden Beispiele weiter illustriert.

Beispiel 1: 2-Ethylbuttersäure-8-[2-(4-hydroxy-6-oxotetrahydropyran-2-yl)-ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalin-1-ylester

**[0068]** Eine Lösung von 152 mg (0,350 mmol) 4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-6-[2-(8-hydroxy-2,6-dimethyl-1,2,6,7,8,8a-hexahydronaphthalin-1-yl)-ethyl]-tetrahydropyran-2-on in 2 ml Pyridin wird mit 927 mg (4,39 mmol) 2-Ethylbuttersäureanhydrid versetzt, und dieses Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Sodann wird die Reaktion mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat abgeschreckt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und zweimal mit Methyl-t-butylether extrahiert. Die organischen Phasen werden kombiniert, mit 10%-iger Citronensäurelösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wird in 5 ml THF gelöst, das 75 mg (1,3 mmol) Essigsäure enthält und die Lösung wird mit 0,3 g (1 mmol) Tetrabutylammoniumfluoridtrihydrat versetzt. Nach 20 h bei Raumtemperatur wird die Reaktion mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat gestoppt. Die Phasen werden aufgetrennt, und die Wasserphase wird zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Verdampfung des Lösungsmittels wird das dabei erhaltene Rohprodukt durch Chromatographie über Silicagel gereinigt (Methyl-t-butylether), wodurch sich das gewünschte Produkt ergibt, das aus Diethylether/Hexan umkristallisiert wird.

Smp. 120 bis 122°C (Diethylether/Hexan)

MS (ESI) 441 (M+Na), 419 (M+H)

## Beispiel 2:

2-Methylbuttersäure-8-[2-(5-benzyl-4-hydroxy-6-oxotetrahydropyran-2-yl)-ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalin-1-ylester

**[0069]** Eine gerührte und gekühlte ( $-77^{\circ}\text{C}$ ) Lösung von 101 mg (1,00 mmol) Diisopropylamin in 5 ml THF wird unter Argon mit 0,63 ml (1,0 mmol) einer 1,6 molaren Butyllithiumlösung in Hexan versetzt. Nach 15 min erfolgt ein Zusatz von 202 mg (0,50 mmol) Mevinolin, wobei das Reaktionsgemisch 30 min auf  $-77^{\circ}\text{C}$  gehalten wird. Sodann werden 171 mg (1,0 mmol) Benzylbromid zugegeben. Nach 2 h lässt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur kommen und gießt es dann auf 0,1 N flüssiges HCl. Die nach Auftrennung der Phasen erhaltene wässrige Phase wird zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird verdampft und das Rohprodukt wird durch Chromatographie über Silicagel (Diethylether/Hexan 2/1) gereinigt, wodurch das gewünschte Produkt in Form eines farblosen Öls erhalten wird.  
MS (FAB) 495 (M+H), 393.

Beispiel 3: 2-Methylbuttersäure-8-[2-(4-hydroxytetrahydropyran-2-yl)-ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalin-1-ylester

**[0070]** Eine Lösung von 65 mg (0,15 mmol) Mevinolin in 5 ml Ethanol wird mit 22 mg (1,0 mmol) Lithiumborhydrid versetzt, und das erhaltene Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Sodann wird die Reaktion mit 0,1 N wässrigem HCl abgeschreckt. Die Phasen werden voneinander getrennt, und die wässrige Phase wird zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird verdampft und das Rohprodukt durch Chromatographie über Silicagel gereinigt (Ethylacetat), wodurch 2-Methylbuttersäure-3,7-dimethyl-8-(3,5,7-trihydroxyheptyl)-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalin-1-ylester als ein Öl erhalten wird.  
MS (ESI) 431 (M+Na), 409 (M+H).

**[0071]** Eine gekühlte Lösung ( $-77^{\circ}\text{C}$ ) von 73 mg (0,18 mmol) 2-Methylbuttersäure-3,7-dimethyl-8-(3,5,7-trihydroxyheptyl)-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalin-1-ylester in 5 ml Methylenchlorid wird mit 0,9 g (7 mmol) Hünig-Base und mit 0,08 ml (0,5 mmol) Triflicanhydrid versetzt. Nach 30 min wird die Reaktion mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat abgeschreckt. Die Phasen werden aufgetrennt, und die Wasserphase wird zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird verdampft, und das Rohprodukt wird durch Chromatographie über Silicagel (Diethylether/Hexan 1/4) gereinigt, wodurch das gewünschte Produkt als ein farbloses Öl erhalten wird.  
MS (FAB) 391 (M+H), 289

Beispiel 4: 2-Methylbuttersäure-8-(6-benzylcarbamoyl-3,5-dihydroxyhexyl)-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalin-1-ylester

**[0072]** Eine Lösung von 0,13 g (0,32 mmol) Mevinolin in 15 ml THF wird mit 0,5 ml (5 mmol) Benzylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird gerührt und 7 h auf Rückflusstemperatur erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 20 ml Methyl-t-butylether verdünnt und der Reihe nach mit 0,1 N HCl und mit Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und durch Eindampfung vom Lösemittel befreit. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie über Silicagel (Ethylacetat) gereinigt, wodurch das gewünschte Produkt als ein Öl erhalten wird.  
MS (ESI) 534 (M+Na), 512 (M+H).

## Beispiel 5: Herstellung der Verbindung 33 in Tabelle 3

**[0073]** Eine Lösung von 200 mg Mevinolin in 5 ml THF und 1,0 ml Hydrazinhydrat (25% in  $\text{H}_2\text{O}$ ) wird 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengung wird das Reaktionsgemisch mit EtOAc verdünnt, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und konzentriert. Der dabei erhaltene 2-Methylbuttersäure-8-(6-hydrazinocarbonyl-3,5-dihydroxyhexyl)-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalin-1-ylester kristallisiert aus  $\text{Et}_2\text{O}$ .

**[0074]** Eine gerührte und gekühlte ( $-15^{\circ}\text{C}$ ) Lösung von 86 mg des obigen Hydrazids wird der Reihe nach mit 1,0 ml 5N HCl in  $\text{Et}_2\text{O}$  und 0,36 ml einer 10%-igen Lösung von tert-Butylnitrit in DMF versetzt. Nach einer Rührung während 15 min bei  $-15^{\circ}\text{C}$  erfolgt ein Zusatz von 0,15 ml  $\text{NEt}_3$  und von 0,06 ml 1,4-Dioxa-8-azaspiro[4,5]decan. Hierauf wird das Reaktionsgemisch 15 h bei  $0^{\circ}\text{C}$  gerührt und dann unter verringertem Druck ein-

gedampft, wobei eine Verdünnung mit EtOAc, Waschung mit 0,1 N HCl, Kochsalzlösung, Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung vorgenommen wird und schließlich eine Trocknung ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und Konzentrierung erfolgt. Durch Kristallisation mit Diisopropylether wird dann das Produkt des Beispiels 33 erhalten.

MS (ESI): 548  $\text{MH}^+$

#### Beispiel 6:

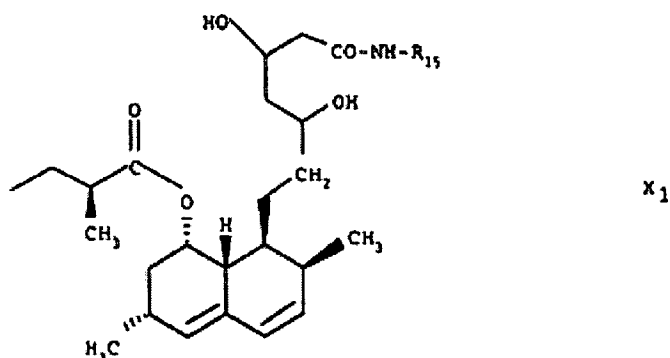
2-Methylbuttersäure-8-[3-hydroxy-5-(2-hydroxyethylamino)-6-(2-hydroxyethylcarbamoyl)-hexyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalin-1-ylester

**[0075]** Eine gerührte Lösung von 4,0 g (10 mmol) Mevinolin in 20 ml Pyridin wird bei Raumtemperatur mit 20 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 1 h wird das Reaktionsgemisch unter Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in 10 ml Methyl-t-butylether gelöst, und die Lösung wird der Reihe nach mit Wasser, 0,1 N HCl und Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösemittel wird unter Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Chromatographie über Silicagel (Methyl-t-butylether 1/3) gereinigt, wodurch der 2-Methylbuttersäure-3,7-dimethyl-8-[2-(6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)-ethyl]-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalin-1-ylester als ein weißes Pulver erhalten wird.

**[0076]** Eine gerührte Lösung von 1,2 g (3,0 mmol) (Methyl-t-butylether 1/3) wird zwecks Erhalt von 2-Methylbuttersäure-3,7-dimethyl-8-[2-(6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)-ethyl]-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalin-1-ylester in 10 ml THF bei Raumtemperatur mit 1,5 ml (25 mmol) Ethanolamin versetzt. Nach 12 h wird das Lösemittel verdampft und der Rückstand in 10 ml Ethylacetat gelöst. Die Lösung wird mit 5 ml gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat und 5 ml Kochsalzlösung gewaschen. Sodann wird die Lösung über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel verdampft, wodurch die Titelverbindung als ein hygroskopischer Schaum erhalten wird.

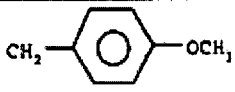
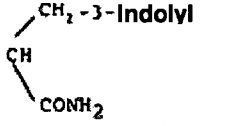

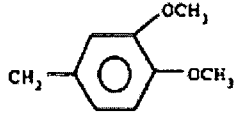
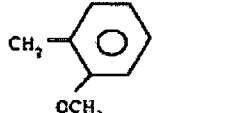
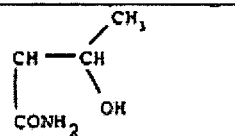

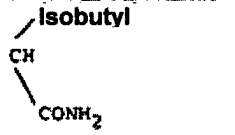
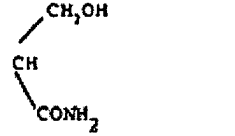
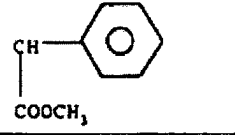
MS (ESI) 515 (M+Li), 509 (M+H).

**[0077]** Unter Befolgung der in den obigen Beispielen beschriebenen Maßnahmen, aber unter Verwendung der geeigneten Ausgangsmaterialien, können die Verbindungen der folgenden Formel  $\text{X}_1$  hergestellt werden

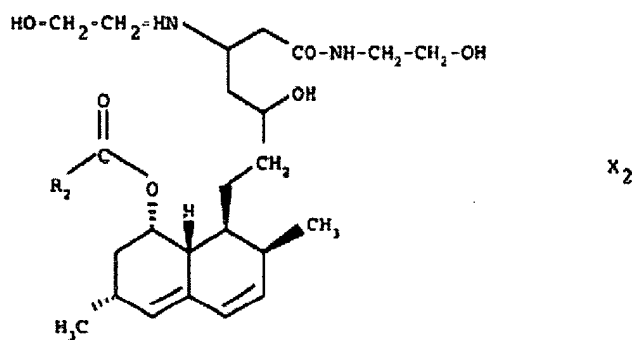


worin  $\text{R}_{15}$  wie in der folgenden Tabelle 1 definiert ist.

Tabelle 1

| Beispiel | R <sub>15</sub>   | MS  |     |                 |
|----------|---|-----|-----|-----------------|
| 7        |    | ESI | 542 | MH <sup>+</sup> |
| 8        |    | ESI | 606 | MH <sup>-</sup> |
| 9        | Isobutyl  | FAB | 478 | MH <sup>+</sup> |
| 10       | CH <sub>2</sub> -CO-O-t-Butyl   | FAB | 536 | MH <sup>+</sup> |
| 11       |    | FAB | 518 | MH <sup>+</sup> |
| 12       |    | FAB | 572 | MH <sup>+</sup> |
| 13       | C(CH <sub>2</sub> -OH) <sub>3</sub>   | ESI | 524 | MH <sup>-</sup> |
| 14       | CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Morpholino  | ESI | 535 | MH <sup>+</sup> |
| 15       |   | ESI | 542 | MH <sup>+</sup> |
| 16       |  | ESI | 521 | MH <sup>-</sup> |
| 17       |  | ESI | 502 | MH <sup>+</sup> |
| 18       |  | FAB | 535 | MH <sup>+</sup> |
| 19       |  | ESI | 507 | MH <sup>-</sup> |
| 20       | CH <sub>2</sub> -CO-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                | FAB | 507 | MH <sup>+</sup> |
| 21       |  | ESI | 568 | MH <sup>-</sup> |
| 22       | CH(CH <sub>3</sub> )-CONH <sub>2</sub>  | ESI | 491 | MH <sup>-</sup> |

[0078] Unter Befolgung der in den obigen Beispielen beschriebenen Maßnahmen, aber unter Verwendung der geeigneten Ausgangsmaterialien können die Verbindungen der folgenden Formel X<sub>2</sub> hergestellt werden

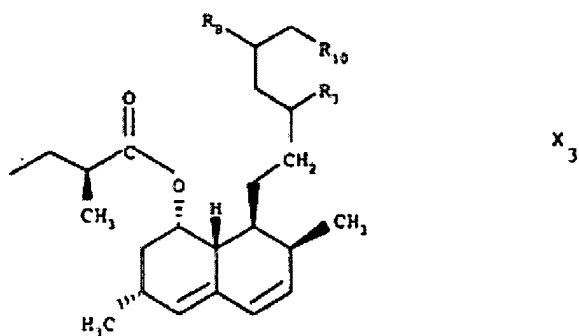


worin  $R_2$  wie in der folgenden Tabelle 2 definiert ist.

Tabelle 2


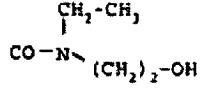
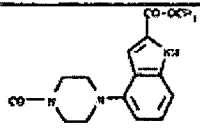
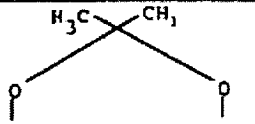
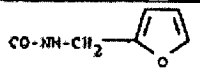
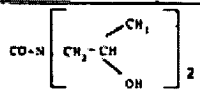
| Beispiel | $R_2$   | MS                             |
|----------|---|--------------------------------|
| 23       | $\text{CH}(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3)_2$  | FAB 557 $\text{M}+\text{Li}^+$ |
| 24       | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{C}-\text{CH}_2\text{-CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | FAB 529 $\text{M}+\text{Li}^+$ |

[0079] Unter Befolgung der oben und im Folgenden beschriebenen Maßnahmen, aber unter Anwendung der geeigneten Ausgangsmaterialien können die folgenden Verbindungen der Formel  $X_3$  hergestellt werden



worin  $R_7$ ,  $R_8$  und  $R_9$  wie in der folgenden Tabelle 3 definiert sind.

Tabelle 3

| Beispiel | R <sub>7</sub>  | R <sub>8</sub> | R <sub>10</sub>   | MS                        |
|----------|---|----------------|---|---------------------------|
| 25       | OH  | Piperazinyl    | CO-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | FAB 539 M+Li <sup>+</sup> |
| 26       | OH  | OH             | CO-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>   | FAB 450 MH <sup>+</sup>   |
| 27       | OH  | OH             |   | ESI 563 MH <sup>+</sup>   |
| 28       | OH  | OH             |   | ESI 494 MH <sup>+</sup>   |
| 29       | OH  | OH             |   | ESI 562 MH <sup>+</sup>   |
| 30       |  |                |   | ESI 542 MH <sup>+</sup>   |
| 31       | OH  | OH             |  | ESI 538 MH <sup>+</sup>   |
| 32       | OH  | OH             | CO-N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -<br>CO-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>     | ESI 521 MH <sup>+</sup>   |

|        |    |    |                      |  |
|--------|----|----|----------------------|--|
| 33     | OH | OH |                      | ESI 548 MH <sup>+</sup>                  |
| 34     | OH | OH |                      | ESI 519 MH <sup>+</sup>                  |
| * 35   | =O | OH |                      | ESI 529 M <sup>+</sup> HCOO <sup>-</sup> |
| ** 36  | OH | OH |                      | ESI 548 MH <sup>+</sup>                  |
| *** 37 |    |    |                      | ESI 528 MH <sup>+</sup>                  |
| 38     | =O | OH |                      | FAB 516 M+Li <sup>+</sup>                |
| 39     | =O | OH | CO-NHCH <sub>3</sub> | FAB 440 M+Li <sup>+</sup>                |
| 40     | OH | OH |                      | FAB 581 MH <sup>+</sup>                  |
| 41     | OH | OH |                      | ESI 488 MH <sup>+</sup>                  |
| 42     | OH | OH |                      | ESI 534 MH <sup>+</sup>                  |
| 43     | OH | OH |                      | ESI 592 MH <sup>+</sup>                  |
| 44     | OH | OH |                      | ESI 540 MH <sup>+</sup>                  |

\*Oxidationsbeispiel (Verbindung von Beispiel 35)

**[0080]** Eine Lösung von 0,18 ml Oxalylchlorid in 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird bei einer Temperatur von -60°C langsam mit 0,33 ml DMSO behandelt. Nach einer Rührung während 15 min bei -60°C erfolgt ein Zusatz einer kalten Lösung (-78°C) von 2-Methylbuttersäure-8-[5-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-hydroxy-6-(4-methoxybenzylcarbamoyl)-hexyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalin-1-ylester in 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Nach 2 h bei -60°C werden 0,80 ml NEt<sub>3</sub> zugegeben und wird die Temperatur langsam auf Raumtemperatur angehoben. Nach 2 h bei Raumtemperatur wird die Reaktion mit H<sub>2</sub>O gestoppt. Sodann werden die Phasen voneinander getrennt, worauf die organische Phase getrocknet und konzentriert wird. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Gelchromatographie über Silicagel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) gereinigt. Sodann wird die erhaltene Verbindung in THF gelöst und die Lösung mit AcOH und Bu<sub>4</sub>NF·3H<sub>2</sub>O behandelt. Nach 30 h wird das Reaktionsgemisch konzentriert, mit AcOEt verdünnt und mit H<sub>2</sub>O, gesättigtem NaHCO<sub>3</sub> und Kochsalzlösung gewaschen, worauf eine Trocknung (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eine Konzentration vorgenommen wird. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie über Silicagel gereinigt. Die reinen Fraktionen werden vereinigt und eingedampft, wodurch der 2-Methylbuttersäure-8-[5-hydroxy-6-(4-methoxybenzylcarbamoyl)-3-oxohexyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalin-1-ylester als ein Schaum erhalten wird.

\*\*Reduktionsbeispiel (Verbindung von Beispiel 36)

**[0081]** Eine Lösung von 2,0 g 2-Methylbuttersäure-8-{2-[4-tert-butyldimethylsilyloxy]-6-oxotetrahydropyran-2-yl]-ethyl}-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalin-1-ylester in 12 ml absolutem THF wird unter Argonatmosphäre langsam unter Rührung bei  $-78^{\circ}\text{C}$  mit 8,0 ml Diisobutylaluminiumhydrid (1 M) in THF versetzt. Nach einer Rührung bei  $-78^{\circ}\text{C}$  während 30 min erfolgt eine langsame Zugabe eines Gemisches von 1,5 ml MeOH in 3 ml THF. Nach 15 min wird das Reaktionsgemisch eingeeengt, mit EtOAc verdünnt und mit 10%-iger Citronensäure,  $\text{H}_2\text{O}$ , gesättigtem  $\text{NaHCO}_3$  und Kochsalzlösung gewaschen, worauf eine Trocknung ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eine Konzentration unter Vakuum vorgenommen wird. Das hierbei als ein Schaum erhaltene Lactol wird bei  $-20^{\circ}\text{C}$  aufbewahrt. 300 mg des rohen Lactols in einem Gemisch von 10 ml DMF und 1 ml AcOH unter Argon werden mit 74 mg  $\text{NaCNBH}_3$  und mit 0,25 ml 4-Methoxybenzylamin behandelt. Nach einer Rührung während 40 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch unter Vakuum konzentriert, mit AcOEt und kalter 1 N HCl verdünnt und weitere 30 min gerührt. Hierauf wird die organische Phase weiter gewaschen mit Kochsalzlösung, gesättigtem  $\text{NaHCO}_3$  und erneut mit Kochsalzlösung, worauf eine Trocknung und Konzentration vorgenommen wird. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie über Silicagel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5) gereinigt, wodurch der 2-Methylbuttersäure-8-[5-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-hydroxy-7-(4-methoxybenzylamino)-heptyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalin-1-ylester erhalten wird.

**[0082]** Zur Entfernung der Schutzgruppen wird das Produkt bei Raumtemperatur mit einem Gemisch von 2 ml THF behandelt, das 20  $\mu\text{l}$  AcOH und 77 mg Tetrabutylammoniumfluoridtrihydrat enthält. Nach einer Rührung während 30 h wird das Reaktionsgemisch konzentriert, mit AcOEt verdünnt, mit  $\text{H}_2\text{O}$ , gesättigtem  $\text{NaHCO}_3$  und Kochsalzlösung gewaschen und schließlich getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Hierdurch wird der 2-Methylbuttersäure-8-[3,4-dihydroxy-7-(4-methoxybenzylamino)-heptyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalin-1-ylester als ein Schaum erhalten.

\*\*\* Umwandlung der Verbindung von Beispiel 17 in die Verbindung von Beispiel 37

**[0083]** 100 mg der Verbindung von Beispiel 17 in 2 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  werden mit 73 mg DMAP und 0,13 ml Phosgen (2 M) in Toluol behandelt. Nach einer Rührung über Nacht bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit Natriumbicarbonat gestoppt. Sodann wird das Reaktionsgemisch eingeeengt, mit  $\text{Et}_2\text{O}$  verdünnt und der Reihe nach mit HCl,  $\text{H}_2\text{O}$ , gesättigtem  $\text{NaHCO}_3$  und Kochsalzlösung gewaschen und dann getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingeeengt. Das gewünschte Produkt wird aus  $\text{Et}_2\text{O}$ /Diisopropylether kristallisiert. Die Abkürzung DMAP bedeutet im Übrigen Dimethylaminopyridin.

## Beispiel 45:

2-Methylbuttersäure-8-[2-(1-benzyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)-ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalin-1-ylester

**[0084]** Eine gerührte Lösung von 2,6 g (5,0 mmol) 2-Methylbuttersäure-8-{2-[4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-oxotetrahydropyran-2-yl]-ethyl}-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalin-1-ylester in 50 ml Toluol wird bei Raumtemperatur mit 2,0 ml (18 mmol) Benzylamin und mit 1 mg Amberlite IP 120 versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 18 h auf Rückflusstemperatur gehalten. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Gemisch filtriert, mit 10%-iger wässriger Citronensäure gewaschen und schließlich über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird eingedampft, wodurch der 2-Methylbuttersäure-8-[6-benzylcarbamoyl-5-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-hydroxyhexyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalin-1-ylester als ein Öl erhalten wird.  
MS (FAB) m/z 632 ( $[\text{M}+\text{Li}]^+$ ).

**[0085]** Eine gerührte Lösung von 2,9 g (4,6 mmol) 2-Methylbuttersäure-8-[6-benzylcarbamoyl-5-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-hydroxyhexyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalin-1-ylester und 5,2 ml (37 mmol) Triethylamin in 22 ml DMSO wird mit einer Lösung von 4,4 g (28 mmol) eines  $\text{SO}_3$ -Pyridinkomplexes in 22 ml DMSO versetzt. Nach 2 h bei Raumtemperatur wird das Gemisch auf Eis gegossen und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und durch Eindampfung vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wird durch Chromatographie über Silicagel (Hexan/Ethylacetat 9/1 bis 7/3) gereinigt, wodurch der 2-Methylbuttersäure-8-[6-benzylcarbamoyl-5-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-oxohexyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalin-1-ylester als ein Öl erhalten wird.  
MS (FAB) m/z 630 ( $[\text{M}+\text{Li}]^+$ ).

**[0086]** Eine gerührte Lösung von 200 g (0,32 mmol) 2-Methylbuttersäure-8-[6-benzylcarbamoyl-5-tert-butyl(dimethylsilyloxy)-3-oxohexyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalin-1-ylester in 5 ml Methylenchlorid wird mit 0,3 g (2,6 mmol) Trifluoressigsäure versetzt. Nach 2 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat gestoppt. Die wässrige Schicht wird abgetrennt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, worauf das Lösemittel durch Verdampfung entfernt wird. Der Rückstand wird durch Chromatographie über Silicagel (Hexan/Ethylacetat 7/3 bis 2/3) gereinigt, wodurch die Titelverbindung als ein weißer pulverförmiger Schaum erhalten wird.  
MS (FAB) m/z 480 ([M+Li]<sup>+</sup>)

Beispiel 46: 2-Methylbuttersäure-3,7-dimethyl-8-[2-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)-ethyl]-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalin-1-ylester

**[0087]** Eine gerührte Lösung von 1,0 g (1,9 mmol) 2-Methylbuttersäure-8-[5-(tert-butyl(dimethylsilyloxy)-6-carbamoyl-3-oxohexyl)-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalin-1-ylester in 25 ml Methylenchlorid wird mit 0,7 g (6,5 mmol) Trifluoressigsäure versetzt. Nach 2 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat gestoppt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, worauf das Lösemittel durch Verdampfung entfernt wird. Der Rückstand wird durch Chromatographie über Silicagel (Hexan/Aceton 1/1) gereinigt, wodurch die Titelverbindung als ein weißer Schaum erhalten wird.  
MS (FAB) m/z 384 ([M+H]<sup>+</sup>).

Beispiel 47:

2-Methylbuttersäure-3,7-dimethyl-8-[2-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)-ethyl]-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalin-1-ylester

**[0088]** Eine gerührte Lösung von 77 mg (0,2 mmol) 2-Methylbuttersäure-3,7-dimethyl-8-[2-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)-ethyl]-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalin-1-ylester in 5 ml DMF wird mit 0,1 g (0,8 mmol) Kaliumcarbonat und mit 0,1 g (0,8 mmol) Methyljodid versetzt. Nach 2 h bei Raumtemperatur wird das Gemisch in Wasser gegossen. Die wässrige Phase wird abgetrennt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und durch Verdampfung unter Vakuum vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wird durch Chromatographie über Silicagel unter Elution mit Hexan/Aceton 1/1 gereinigt, wodurch die Titelverbindung als weißes Pulver erhalten wird.  
MS (FAB) m/z 404 ([M+Li]<sup>+</sup>).

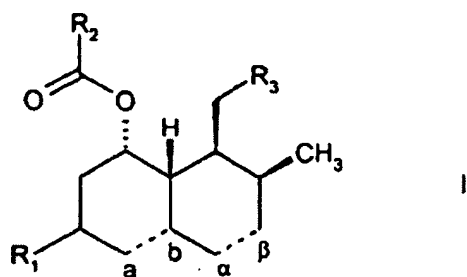
Beispiel 48: 2-Ethylbuttersäure-8-[2-(1-benzyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)-ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalin-1-ylester

MS (ESI): 487 M<sup>+</sup>.

**[0089]** Die Verbindungen der Beispiel 6, 15 und 33 sind bevorzugt für eine Prävention oder Behandlung von Störungen oder Krankheiten, die durch Interaktionen von LFA-1/ICAM-1 oder ICAM-3 mediiert werden, wie beispielsweise eine Ischämie/Reperfusionsschädigung oder eine chronische Transplantatabstoßung. Sie haben beispielsweise im oben beschriebenen Zellassay nach Jurkat einen IC<sub>50</sub>-Wert von 4, 2,2 und 1,2 µM. Im Modell einer durch Thioglycollat induzierten Peritonitis bei der Maus zeigen die Verbindungen beispielsweise der Beispiele 6 und 33 eine vollständige Inhibition der neutrophilen Migration, wenn sie in einer Dosis von 1 und 0,1 mg/kg subkutan verabreicht werden. Diese Verbindungen sind daher indiziert für die Behandlung oder Prävention dieser Störungen oder Krankheiten, wobei diese Verbindungen in einer Tagesdosis von 5 bis 750 mg an Menschen verabreicht werden können.

## Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



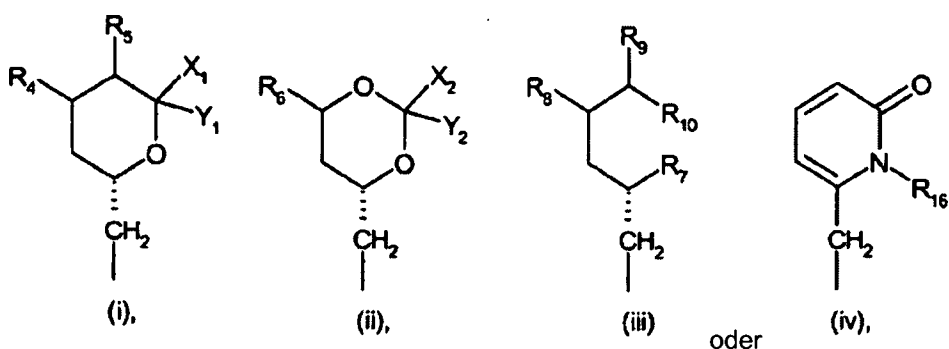
worin  $R_1$  steht für

..... H, .....  $C_{1-4}$ -Alkyl oder — O  $R_a$ ,

$R_a$  für H,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, das durch OH oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy substituiert ist,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl oder Aryl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl steht,

$R_2$  für  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl,  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl,  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, Aryl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl oder Heteroaryl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl steht,

$R_3$  für einen Rest der folgenden Formeln steht



oder

worin

$X_1$  und  $Y_1$  für (H, H) oder (H, OH) stehen,

$X_2$  und  $Y_2$  für =O oder (R, R) stehen, worin R jeweils unabhängig für H,  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl oder substituiertes  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl steht, oder  $X_2$  und  $Y_2$  zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, für einen 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen carbocyclischen oder heterocyclischen Rest stehen,

$R_4$  für  $OR_a$  steht, worin  $R_a$  wie oben definiert ist, oder -O-COR<sub>b</sub> steht, worin

$R_b$  für  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl, das optional substituiert ist durch OH,  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl,  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, Aryl, Aryl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, Heteroaryl oder Heteroaryl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, oder für  $NR_cR_d$  steht, worin  $R_c$  und  $R_d$  jeweils unabhängig für  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl stehen, oder worin  $R_c$  und  $R_d$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Rest bilden, der optional ein Sauerstoffatom oder ein weiteres Stickstoffatom umfasst,

$R_5$  für H,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_3$ - $C_9$ -Alkenyl,  $C_3$ - $C_9$ -Alkynyl, Aryl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl oder  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl steht,

$R_6$  für -CHR<sub>11</sub>-CO-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub> steht, worin  $R_{11}$  eine der für  $R_5$  angegebenen Bedeutungen hat, und  $R_{12}$  und  $R_{13}$  jeweils unabhängig für H,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl oder substituiertes  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl stehen,

$R_7$  für =O oder (H, OH) steht,

$R_8$  für  $OR_a$  oder  $NR_eR_f$  steht, worin  $R_e$  und  $R_f$  jeweils unabhängig für H,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_7$ - $C_6$ -Alkyl, das durch OH oder  $C_7$ - $C_4$ -Alkoxy substituiert ist, oder für einen 5-gliedrigen heterocyclischen Rest stehen, oder

$R_7$  und  $R_8$  zusammen eine Dioxy- $C_1$ - $C_4$ -alkylengruppe oder -O-CO-O- bilden,

$R_9$  eine der für  $R_5$  angegebenen Bedeutungen hat,

$R_{10}$  für  $CONR_{14}R_{15}$  oder  $CH_2NR_{14}R_{15}$  steht, worin  $R_{14}$  und  $R_{15}$  jeweils unabhängig für  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, durch Hydroxy substituiertes  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Carbamoylmethyl, ( $C_1$ - $C_4$ -Alkyl)-carbamoylmethyl oder Di-( $C_1$ - $C_4$ -alkyl)-carbamoylmethyl stehen, oder

einer der Substituenten  $R_{14}$  und  $R_{15}$  für Wasserstoff steht und der andere für  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, durch OH substituiertes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl und/oder eine Gruppe steht, die ausgewählt ist aus Carbamoyl, ( $C_1$ - $C_4$ -Alkyl)-carbamoyl, Di-( $C_1$ - $C_4$ -alkyl)-carbamoyl und Heteroaryl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy-carbonylmethyl, Adamantylmethyl,  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, Aryl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, worin das Aryl substituiert sein kann, oder Heteroaryl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, worin das Heteroaryl durch Carbamoyl oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy-carbonyl substituiert sein kann, und das  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl durch Carbamoyl substituiert sein kann, oder

$R_{14}$  und  $R_{15}$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Rest bilden, der optional ein weiteres Stickstoffatom umfasst und der optional substituiert ist mit  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, ( $C_7$ - $C_4$ -Alko-

xy)-carbonyl, Carbamoyl, Dioxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylen, Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl oder Heteroaryl, worin das Heteroaryl substituiert sein kann durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl,

R<sub>16</sub> für H, C<sub>7</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, worin das Aryl optional substituiert sein kann durch Halogen, OH, optional substituiertes Amino, COOH, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy oder Cyano, oder für C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-aryl steht, und

a--b und α--β jeweils unabhängig für eine Einzelbindung oder eine Doppelbindung stehen, in freier Form oder in Form eines Salzes.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin R<sub>1</sub> für H oder CH<sub>3</sub> steht, R<sub>2</sub> für C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl steht und R<sub>3</sub> für einen Rest der Formel (iii) steht.

3. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 2 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, für die Verwendung als ein Pharmazeutikum.

4. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 oder 2 in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes,

mit der Maßgabe, dass die Verbindung dann die Aktivität von HMG CoA R inhibiert mit einem IC<sub>50</sub> Wert von  $\geq 1 \mu\text{M}$  bei dem in vitro durchgeführten Mikrosomenassay für die Hemmung von HMG CoA R, wenn diese Verbindung ein Mevinolinderivat ist,

zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung und/oder Prävention einer chronischen Rejektion von Organallografts oder Gewebeallografts.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 2 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, in Assoziation mit einem pharmazeutisch akzeptablen Verdünnungsmittel oder Träger hierfür.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

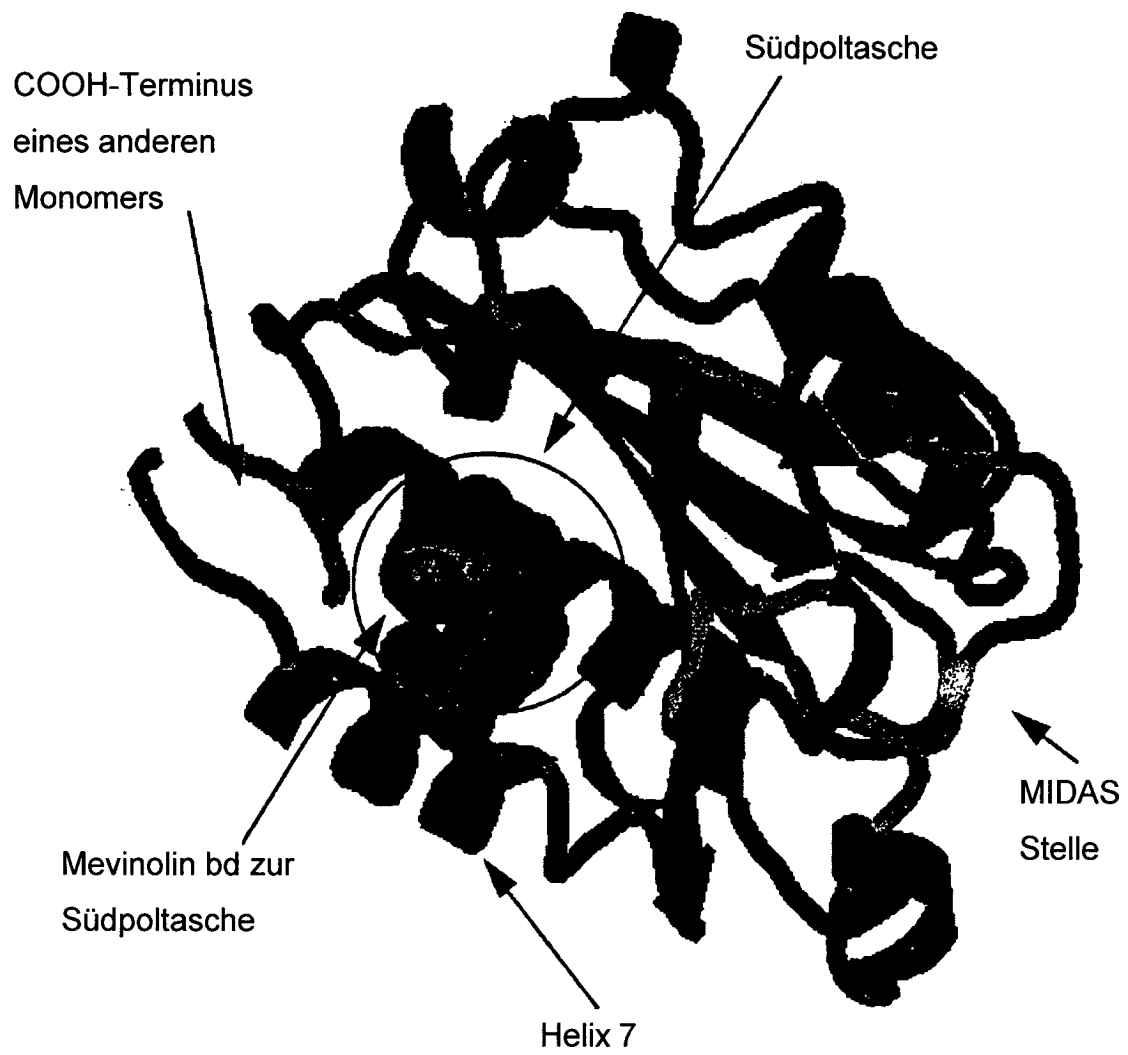


Fig. 1

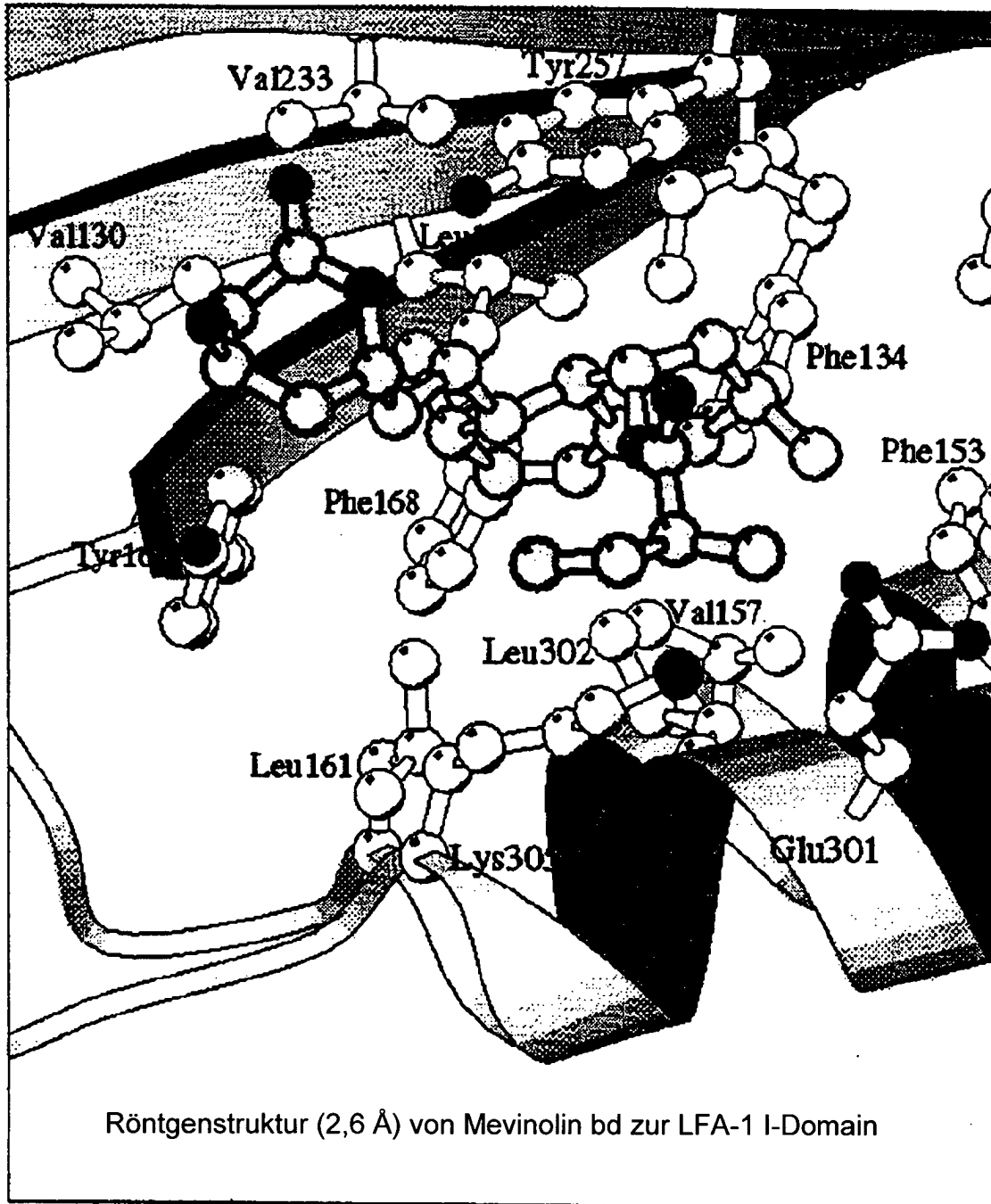


Fig. 2