(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 696 33 442 T2** 2006.01.05

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 830 347 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **696 33 442.9**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US96/02568**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **96 911 220.0**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 96/032385**
(86) PCT-Anmeldetag: **11.03.1996**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **17.10.1996**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **25.03.1998**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **22.09.2004**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **05.01.2006**

(51) Int Cl.[8]: ***C07D 241/04*** (2006.01)
C07D 241/08 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
421719 **13.04.1995** **US**

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

(73) Patentinhaber:
Aventis Pharmaceuticals Inc., Bridgewater, N.J., US

(74) Vertreter:
Vossius & Partner, 81675 München

(72) Erfinder:
BURKHOLDER, P., Timothy, Fairfield, US; LE, Tieu-Binh, Cincinnati, US; KUDLACZ, M., Elizabeth, Cincinnati, US

(54) Bezeichnung: **NEUE SUBSTITUIERTE PIPERAZINDERIVATE MIT TACHYKININREZEPTOR-ANTAGONISTISCHER WIRKUNG**

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).

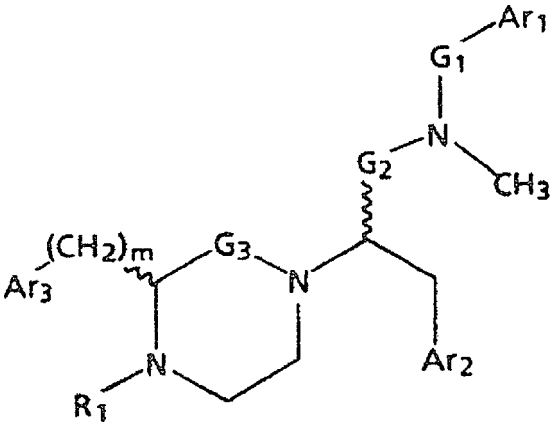
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Piperazinderivate (hier als Verbindungen oder Verbindungen der Formel (1) bezeichnet) oder Stereoisomere oder pharmazeutisch verträgliche Salze davon und deren Verwendung als Tachykininrezeptor-Antagonisten. Diese Antagonisten sind bei der Behandlung von Erkrankungen und Zuständen, die durch Tachykinin vermittelt und hier offenbart werden, einschließlich Asthma, Husten und Bronchitis, verwendbar.

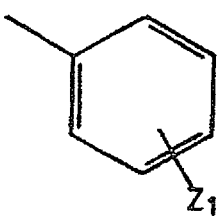
ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

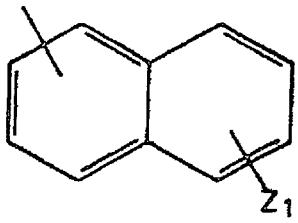
[0002] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (1):



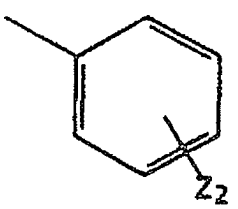
Formel (1)

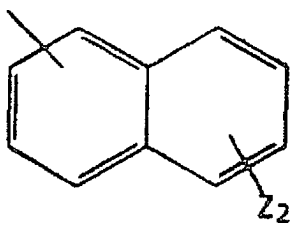
wobei
G_1 $-CH_2-$ oder -C(O)- ist;
G_2 $-CH_2-$ oder -C(O)- ist;
G_3 $-CH_2-$ oder -C(O)- ist;
m 0 oder 1 ist;
Ar_1 ein Rest ist, ausgewählt aus:



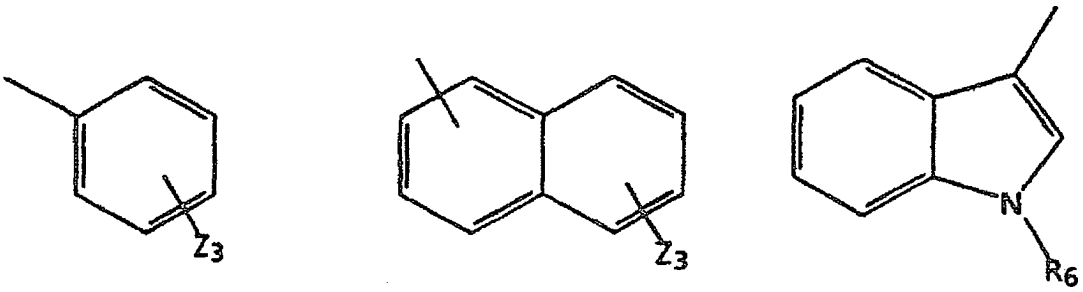


wobei
Z_1 1 bis 3 Substituenten bedeutet, welche jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen, Benzyloxy, Hydroxy, CF_3, C_1-C_4-Alkyl und C_1-C_4-Alkoxy;
Ar_2 ein Rest ist, ausgewählt aus:

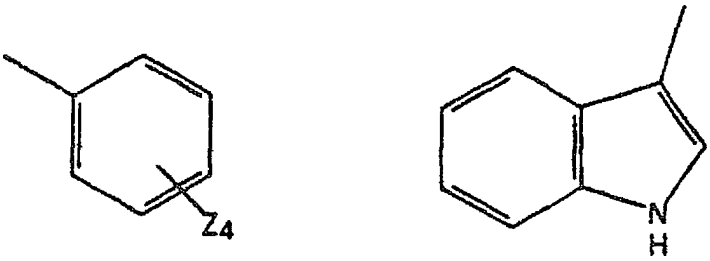




wobei
Z_2 1 bis 3 Substituenten bedeutet, welche jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen, Benzyloxy, Hydroxy, CF_3, C_1-C_4-Alkyl und C_1-C_4-Alkoxy;
Ar_3 ein Rest ist, ausgewählt aus:



wobei
Z_3 1 bis 3 Substituenten bedeutet, welche jeweils unabhängig ausgewäht sind aus Wasserstoff, Halogen, Benzyloxy, Hydroxy, CF_3, C_1-C_4-Alkyl und C_1-C_4-Alkoxy; R_6 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, oder -CHO ist;
R_1 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, $-(CH_2)_qAr_4$ oder $-CH_2C(O)Ar_4$ ist, wobei q eine ganze Zahl von 1 bis 4 und Ar_4 ein Rest der Formel



ist, wobei
Z_4 1 bis 3 Substituenten bedeutet, welche jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen, Benzyloxy, Hydroxy, CF_3, C_1-C_4-Alkyl und C_1-C_4-Alkoxy;
oder Stereoisomere oder pharmazeutisch verträgliche Salze davon;
mit der Maßgabe, dass, falls G_1 -C(O)- ist, dann G_2 nicht -C(O)- ist;
und mit der weiteren Maßgabe, dass, falls G_3 $-CH_2-$ ist, dann G_1 und G_2 $-CH_2-$ sind.

[0003] Wie Durchschnittsfachleuten klar ist, liegen die Verbindungen der Formel (1) als Stereoisomere vor. Die Cahn-Ingold-Prelog-Bezeichnung (R)- und (S)- für die Stereochemie der Verbindungen der Formel (1) hängt von der Art der vorhandenen Substituenten ab. In dieser Anmeldung soll jede Bezugnahme auf eine der Verbindungen der Formel (1) entweder spezielle Stereoisomere oder ein Gemisch von Stereoisomeren umfassen. Die speziellen Stereoisomere können durch stereospezifische Synthese hergestellt werden oder können mit im Fachgebiet bekannten Verfahren getrennt und gewonnen werden, wie Chromatographie an chiralen stationären Phasen, Amidbildung mit einer chiralen Säure, gefolgt von Trennung der resultierenden diastereomeren Amide und Hydrolyse zum gewünschten Stereoisomer, oder fraktionierte Umkristallisation von Additionssalzen, die mit zu diesem Zweck verwendeten Reagenzien erzeugt werden, wie in „Enantiomers, Racemates, and Resolutions", J. Jacques, A. Collet und S. H. Wilen, Wiley (1981), beschrieben.

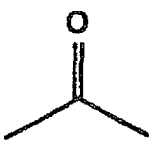
[0004] Wie in dieser Anmeldung verwendet:

a) bezieht sich der Begriff „Halogen" auf ein Fluoratom, Chloratom, Bromatom oder Iodatom;

b) bezieht sich der Begriff „C_1-C_4-Alkyl" auf einen verzweigten oder geradkettigen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, t-Butyl etc;

c) bezieht sich der Begriff „C_1-C_4-Alkoxy" auf einen geraden oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, t-Butoxy etc;

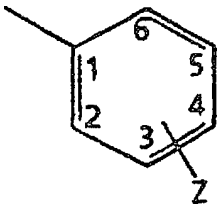
d) bezieht sich die Bezeichnung -C(O)- oder C(O) auf eine Carbonylgruppe der Formel:



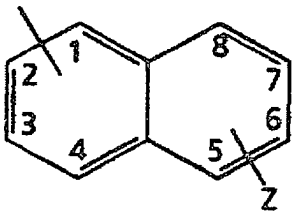
e) bezieht sich die Bezeichnung „〰" auf eine Bindung, deren Stereochemie nicht gekennzeichnet ist.

f) wie in den Herstellungen und Beispielen verwendet: bezieht sich der Begriff „mg" auf Milligramm; bezieht sich der Begriff „g" auf Gramm; bezieht sich der Begriff „kg" auf Kilogramm; bezieht sich der Begriff „mmol" auf Millimol; bezieht sich der Begriff „ml" auf Milliliter; bezieht sich der Begriff „°C" auf Grad Celsius; bezieht sich der Begriff „R_f" auf den Retentionsfaktor; bezieht sich der Begriff „mp" auf den Schmelzpunkt; bezieht

sich der Begriff „dec" auf die Zersetzung; bezieht sich der Begriff „THF" auf Tetrahydrofuran; bezieht sich der Begriff „DMF" auf Dimethylformamid; bezieht sich der Begriff „$[\alpha]_D^{20}$" auf die spezifische Drehung der Natrium-D-Linie bei 20°C, die in einer 1 dezimeter-Zelle erhalten wurde; bezieht sich der Begriff „c" auf die Konzentration in g/ml; bezieht sich der Begriff „DMSO" auf Dimethylsulfoxid; bezieht sich der Begriff „M" auf molar; bezieht sich der Begriff „HPLC" auf Hochleistungsflüssigchromatographie; bezieht sich der Begriff „HRMS" auf hochauflösendes Massenspektrum;
g) unter der Bezeichnung



ist klar, dass der Rest an der 1-Position verknüpft ist und der Substituent oder die Substituenten Z an jeder der Positionen 2, 3, 4, 5 oder 6 verknüpft sein können;
h) unter der Bezeichnung



ist klar, dass der Rest entweder an der 1-Position oder der 2-Position verknüpft sein kann, es ist ferner klar, dass wenn der Rest an der 1-Position verknüpft ist, der Substituent oder die Substituenten Z an jeder der Positionen 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 verknüpft sein können, und dass wenn der Rest an der 2-Position verknüpft ist, der Substituent oder die Substituenten Z an jeder der Positionen 1, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 verknüpft sein können;
i) bezieht sich der Begriff „pharmazeutisch verträgliche Salze davon" auf entweder ein Säureadditionssalz oder ein Basenadditionssalz.

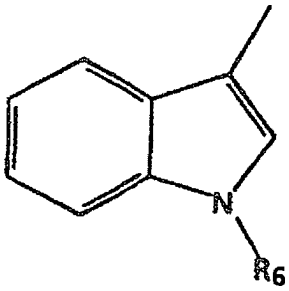
[0005] Der Ausdruck „pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze" soll auf alle nicht toxischen organischen oder anorganischen Säureadditionssalze der Grundverbindungen der Formel (1) oder aller ihrer Zwischenprodukte Anwendung finden. Veranschaulichende anorganische Säuren, die geeignete Salze bilden, schließen die Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel- und Phosphorsäure und saure Metallsalze ein, wie Natriummonohydrogenorthophosphat und Kaliumhydrogensulfat. Veranschaulichende organische Säuren, die geeignete Salze bilden, schließen die Mono-, Di- und Tricarbonsäuren ein. Veranschaulichend für solche Säuren sind beispielsweise Essig-, Glykol-, Milch-, Brenztrauben-, Malon-, Bernstein-, Glutar-, Fumar-, Äpfel-, Wein-, Zitronen-, Ascorbin-, Malein-, Hydroxymalein-, Benzoe-, Hydroxybenzoe-, Phenylessig-, Zimt-, Salicyl-, 2-Phenoxybenzoe-, p-Toluolsulfonsäure und Sulfonsäuren, wie Methansulfonsäure und 2-Hydroxyethansulfonsäure. Diese Salze können entweder in einer hydratisierten oder einer im Wesentlichen wasserfreien Form vorliegen. Im Allgemeinen sind die Säureadditionssalze dieser Verbindungen in Wasser und verschiedenen hydrophilen organischen Lösungsmitteln löslich und zeigen im Vergleich zu ihren freien Grundformen im Allgemeinen höhere Schmelzpunkte.

[0006] Der Ausdruck „pharmazeutisch verträgliche Basenadditionssalze" soll auf alle nicht toxischen organischen oder anorganischen basischen Additionssalze der Grundverbindungen der Formel (1) oder aller ihrer Zwischenprodukte Anwendung finden. Veranschaulichende Basen, die geeignete Salze bilden, schließen Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxide, wie Natrium-, Kalium-, Calcium-, Magnesium- oder Bariumhydroxide; Ammoniak, und aliphatische, alicyclische oder aromatische organische Amine ein, wie Methylamin, Dimethylamin, Trimethylamin und Picolin. Entweder ein- oder zweibasige Salze können mit diesen Verbindungen gebildet werden.

[0007] Wie bei allen Gruppen von strukturell verwandten Verbindungen, die eine spezielle generische Verwendbarkeit besitzen, werden bestimmte Reste und Konfigurationen für die Verbindungen der Formel (1) in ihrer Endanwendung bevorzugt.

[0008] Bevorzugte Ausführungsformen der Formel (1) werden nachstehend angegeben:

1) Verbindungen, in denen G_3 -C(O)- ist, werden bevorzugt;
2) Verbindungen, in denen G_1 -C(O)- und G_2 -CH_2- ist, werden bevorzugt und Verbindungen, in denen G_1 -CH_2- und G_2 -C(O)- ist, werden stärker bevorzugt;
3) Verbindungen, in denen R_1 Wasserstoff ist, werden bevorzugt.
4) Verbindungen, in denen Ar_3 der Rest



ist, werden bevorzugt.

[0009] Es versteht sich, dass weitere bevorzugte Ausführungsformen der Formel (1) gewählt werden können, indem eine oder mehrere der bevorzugten Ausführungsformen 1 bis 4 der Formel (1) gefordert werden, oder durch Bezugnahme auf die hier angegebenen Beispiele.

[0010] Veranschaulichende Verbindungen, die in der vorliegenden Erfindung eingeschlossen sind, schließen die folgenden ein. Diese Liste soll lediglich repräsentativ sein und soll den Umfang der Erfindung in keiner Weise begrenzen:
(S)-2-[(S)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propionamid];
(S)-2-[(S)-3-(1-Methylindol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propionamid];
(S)-2-[(R)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propionamid];
(S)-2-[(S)-3-Phenylmethyl-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propionamid];
(S)-2-[(S)-3-Phenyl-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propionamid];
(S)-2-[(S)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(naphth-2-yl)propionamid];
(S)-2-[(S)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-(2-methoxybenzyl)-3-(naphth-2-yl)propionamid];
(S)-2-[(S)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-(3,4-dichlorbenzyl)-3-(naphth-2-yl)propionamid];
(S)-2-[(S)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-(2-methoxybenzyl)-3-(phenyl)propionamid];
(S)-2-[3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-2-[[(S)-N-methyl-N-(3-phenylpropyl)]benzamid];
(S)-2-[3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-[(S)-N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propylamin];
(R)-2-[(S)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)piperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propionamid];
(R)-2-[(S)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propionamid];
(R)-2-[(S)-3-(1-Methylindol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propionamid];
(R)-2-[(S)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propionamid];
(R)-2-[(S)-3-Phenylmethyl-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propionamid];
(R)-2-[(S)-3-Phenyl-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propionamid];
(R)-2-[(S)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(naphth-2-yl)propionamid];
(R)-2-[(S)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-(2-methoxybenzyl)-3-(naphth-2-yl)propionamid];
(R)-2-[(S)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-(3,4-dichlorbenzyl)-3-(naphth-2-yl)propionamid];
(R)-2-[(S)-3-Phenyl-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-(2-methoxybenzyl)-3-(phenyl)propionamid];
(R)-2-[3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-2-[[(S)-N-methyl-N-(3-phenylpropyl)]benzamid];
(R)-2-[3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-[(S)-N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propylamin];
(R)-2-[(S)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)piperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propionamid];
(S)-2-[(R)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propionamid];
(S)-2-[(R)-3-(1-Methylindol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propionamid];
(S)-2-[(R)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propionamid];
(S)-2-[(R)-3-Phenylmethyl-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propionamid];
(S)-2-[(R)-3-Phenyl-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propionamid];
(S)-2-[(R)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(naphth-2-yl)propionamid];
(S)-2-[(R)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-(2-methoxybenzyl)-3-(naphth-2-yl)pro-

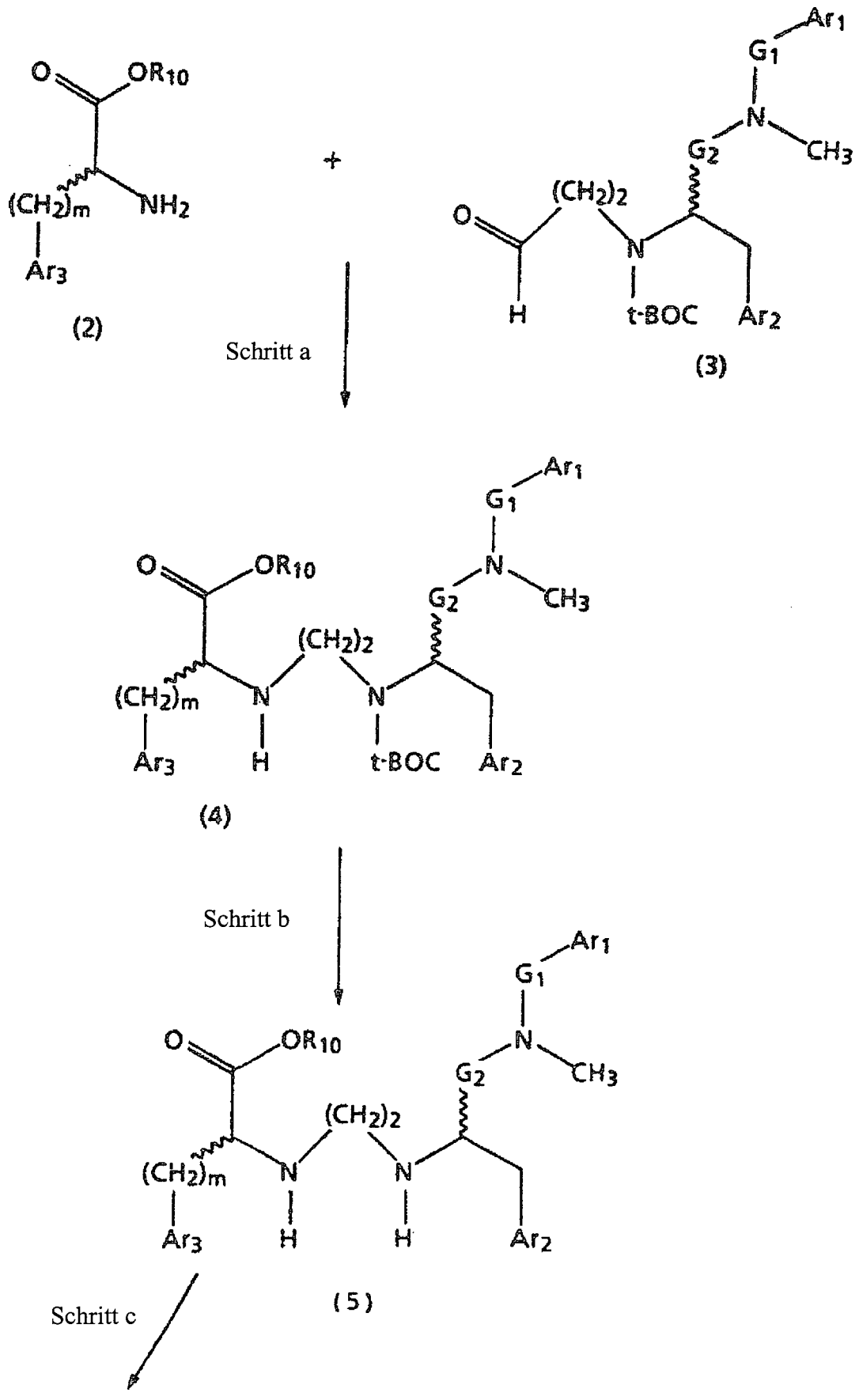
pionamid];
(S)-2-[(R)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-(3,4-dichlorbenzyl)-3-(naphth-2-yl)propionamid];
(S)-2-[(R)-3-Phenyl-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-(2-methoxybenzyl)-3-(phenyl)propionamid];
(S)-2-[3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-2-[[(R)-N-methyl-N-(3-phenylpropyl)]benzamid];
(S)-2-[3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-[(R)-N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propylamin];
(S)-2-[(R)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)piperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propionamid];
(R)-2-[(R)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propionamid];
(R)-2-[(R)-3-(1-Methylindol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propionamid];
(R)-2-[(R)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propionamid];
(R)-2-[(R)-3-Phenylmethyl-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propionamid];
(R)-2-[(R)-3-Phenyl-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propionamid];
(R)-2-[(R)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(naphth-2-yl)propionamid];
(R)-2-[(R)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-(2-methoxybenzyl)-3-(naphth-2-yl)propionamid];
(R)-2-[(R)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-(3,4-dichlorbenzyl)-3-(naphth-2-yl)propionamid];
(R)-2-[(R)-3-Phenyl-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-(2-methoxybenzyl)-3-(phenyl)propionamid];
(R)-2-[3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-2-[[(R)-N-methyl-N-(3-phenylpropyl)]benzamid];
(R)-2-[3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-[(R)-N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propylamin];
(R)-2-[(R)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)piperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propionamid].

[0011] Die Verbindungen der Formel (1) können mittels der folgenden Syntheseverfahren hergestellt werden, wodurch erfindungsgemäße Zwischenprodukte oder Endverbindungen hergestellt werden:

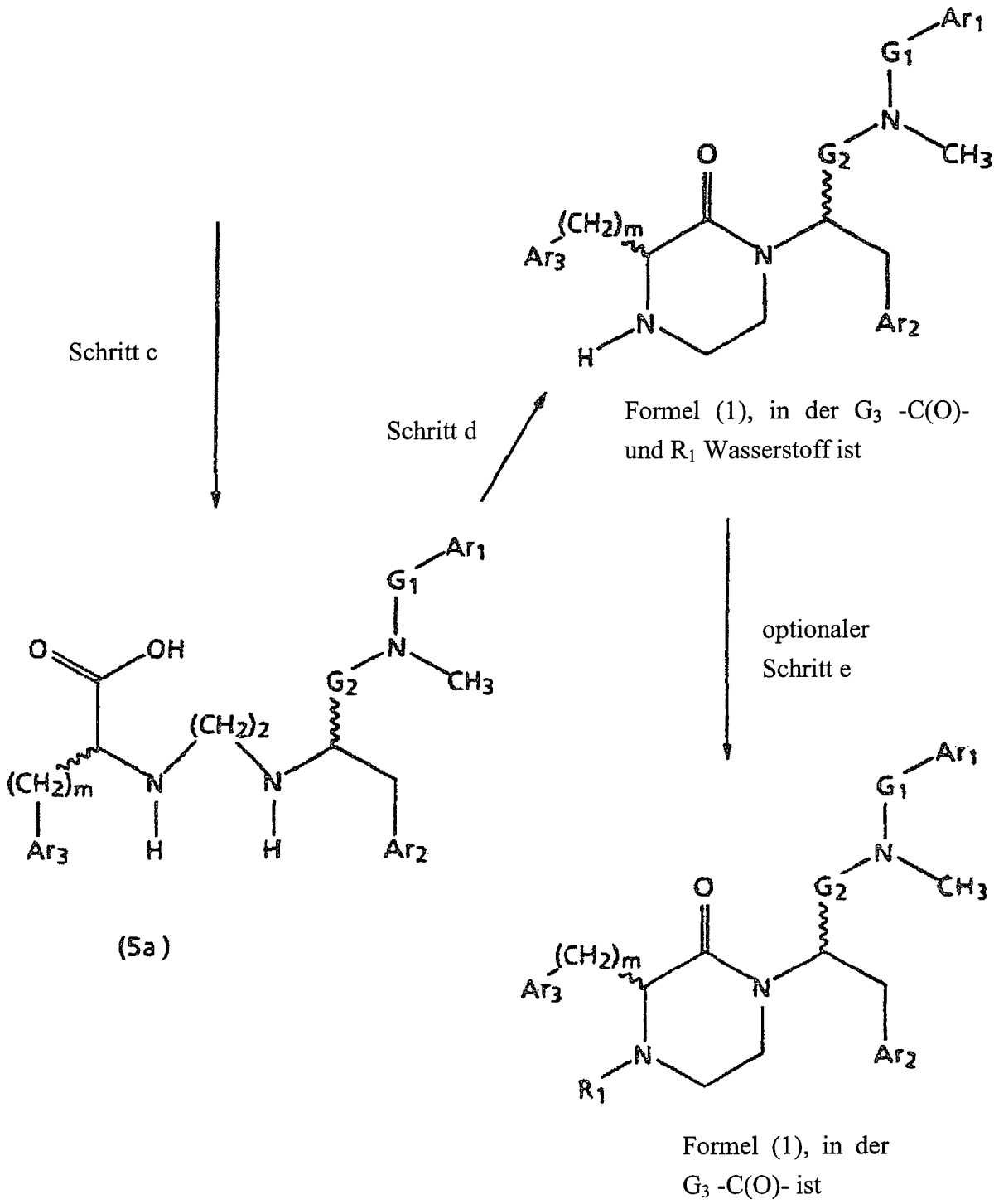
- Schema A.1 betrifft die Synthese von Verbindungen der Formel (1), in der G_3 -C(O)- ist.
- Schema A.2 betrifft die Synthese von Verbindungen der Formel (1), in der G_3 -CH_2- ist.
- Schema B betrifft die Synthese des Aldehyds der Struktur (3), in der G_1 -CH_2- und G_2 -C(O)- ist, der als Ausgangsmaterial in Schema A.1 eingesetzt wird.
- Schema C betrifft die Synthese des Aldehyds der Struktur (3), in der G_1 -C(O)- und G_2 -CH_2- ist, der als Ausgangsmaterial in Schema A.1 eingesetzt wird.
- Schema D betrifft die Synthese des Aldehyds der Struktur (3), in der G_1 -CH_2- und G_2 -CH_2- ist, der als Ausgangsmaterial in Schema A.1 eingesetzt wird.

[0012] In Schema A.1 wird ein allgemeines Syntheseverfahren zur Herstellung dieser Verbindungen der Formel (1), in der G_3 -C(O)- ist, angegeben. Die Reagenzien und Ausgangsmaterialien sind für den Durchschnittsfachmann leicht erhältlich. In Schema A.1 sind alle Substituenten, sofern nicht anders angegeben, wie zuvor definiert.

Schema A.1



Schema A.1, Forts.



[0013] In Schema A.1, Schritt a, wird ein geeigneter Aldehyd der Struktur (3) mit einem geeigneten Amin der Struktur (2) oder einem Salz davon in einer reduktiven Aminierung in Kontakt gebracht, so dass sich eine Verbindung der Struktur (4) ergibt.

[0014] Ein geeigneter Aldehyd der Struktur (3) ist einer, bei dem Stereochemie, G_1, G_2, Ar_1 und Ar_2 so sind, wie im Produkt der Formel (1) erwünscht, oder kann auch einer sein, bei dem die Stereochene, Ar_1 und Ar_2 nach Antipodentrennung, Schutzgruppenabspaltung oder Modifikation die Stereochemie, Ar_1 und Ar_2 ergeben, wie im Endprodukt der Formel (1) erwünscht.

[0015] Ein geeignetes Amin der Struktur (2) ist eines, bei dem R_{10} ein C_1-C_4-Alkyl ist, wobei Verbindungen der Struktur (2), bei denen R_{10} Methyl ist, bevorzugt werden, die Stereochemie, m und Ar_3 so sind, wie im Endprodukt der Formel (1) erwünscht, oder kann auch eines sein, bei dem die Stereochemie und Ar_3 nach Antipoden-

trennung, Schutzgruppenabspaltung oder Modifikation die Stereochemie und Ar_3 ergeben, wie im Endprodukt der Formel (1) erwünscht.

[0016] Beispielsweise wird ein geeigneter Aldehyd der Struktur (3) mit einem geeigneten Amin der Struktur (2) oder einem Salz eines geeigneten Amins der Struktur (2) in einer reduktiven Aminierung in Kontakt gebracht. Die Reaktion wird unter Verwendung eines molaren Überschusses eines geeigneten Reduktionsmittels durchgeführt, wie Natriumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid, wobei Natriumcyanoborhydrid bevorzugt wird. Die Reaktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Methanol, durchgeführt. Die Reaktion wird bei Temperaturen von 0°C bis 50°C durchgeführt. Die Reaktion erfordert im Allgemeinen 1 bis 72 Stunden. Das Produkt kann mit im Fachgebiet bekannten Verfahren, wie Extraktion, Verdampfen, Chromatographie und Umkristallisation, isoliert und gereinigt werden.

[0017] In Schema A.1, Schritt b, wird an der Verbindung der Struktur (4) die Schutzgruppe entfernt, so dass sich ein Diaminoester der Struktur (5) ergibt.

[0018] Beispielsweise wird eine Verbindung der Struktur (4) mit einer Protonensäure, wie Salzsäure oder Trifluoressigsäure, umgesetzt. Die Reaktion wird in einem Lösungsmittel, wie Ethylacetat, Dioxan, Methanol oder Ethanol, durchgeführt. Die Reaktion erfordert im Allgemeinen 1 bis 48 Stunden und wird bei Zimmertemperatur durchgeführt. Das Produkt kann mit im Fachgebiet bekannten Verfahren, wie Extraktion, Verdampfen, Chromatographie und Umkristallisation, isoliert und gereinigt werden.

[0019] In Schema A.1, Schritt c, wird ein Diaminoester der Struktur (5), bei dem R_{10} C_1-C_4-Alkyl ist, zu einer Diaminosäure der Struktur (5a) hydrolysiert. Die Hydrolyse von Estern, wie die in Protecting Groups in Organic Synthesis von T. Greene beschriebenen, ist bekannt und im Fachgebiet anerkannt. Für Durchschnittsfachleute ist klar, dass die Schritte b und c in beliebiger Reihenfolge durchgeführt werden können.

[0020] Beispielsweise wird ein Diaminoester der Struktur (5), bei dem R_{10} C_1-C_4-Alkyl ist, mit einem geeigneten Hydrolysemittel, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Lithiumhydroxid oder Natriumcarbonat, umgesetzt. Die Reaktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Wasser oder Wasser/Methanol-Gemische, Wasser/Ethanol-Gemische, Wasser/Tetrahydrofuran-Gemische, durchgeführt. Die Reaktionen werden bei Temperaturen von 0°C bis zur Rückflusstemperatur des Lösungsmittels durchgeführt und erfordern im Allgemeinen 30 Minuten bis 48 Stunden. Das Produkt kann mit im Fachgebiet bekannten Verfahren, wie Ansäuern, Extraktion, Verdampfen, Chromatographie und Umkristallisation, isoliert und gereinigt werden.

[0021] In Schema A.1, Schritt d, wird eine Diaminosäure der Struktur (5a) oder ein Salz davon zyklisiert, wodurch sich eine Verbindung der Formel (1) ergibt, in der G_3 -C(O)- und R_1 Wasserstoff ist. Diese Zyklisierungsreaktion kann in Gegenwart von Kupplungsmitteln, wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin oder 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid, durchgeführt werden oder kann über eine aktivierte Zwischenstufe, wie (O)-Hydroxybenzotriazol, ablaufen, die vor der Zyklisierung hergestellt werden kann, aber nicht notwendigerweise isoliert wird.

[0022] Beispielsweise wird eine Diaminosäure der Struktur (5a) oder ein Salz davon mit 1-Hydroxybenzotriazol-Hydrat in Gegenwart eines geringen molaren Überschusses eines Kupplungsmittels, wie Dicyclohexylcarbodiimid oder 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid, in Kontakt gebracht. Die Reaktion wird in Gegenwart einer geeigneten Base, wie Diisopropylethylamin, durchgeführt. Die Reaktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dichlormethan oder Chloroform, durchgeführt. Die Reaktion wird bei Temperaturen von –50°C bis zur Rückflusstemperatur des Lösungsmittels durchgeführt. Die Reaktion erfordert im Allgemeinen 1 Stunde bis 48 Stunden. Das Produkt kann mit im Fachgebiet bekannten Verfahren, wie Extraktion, Verdampfen, Chromatographie und Umkristallisation, isoliert und gereinigt werden.

[0023] In Schema A.1, optionaler Schritt e, kann von einer geschützten Verbindung der Formel (1) die Schutzgruppe entfernt werden oder die Verbindung so modifiziert werden, dass sich eine Verbindung der Formel (1) ergibt.

[0024] Eine Reaktion zur Schutzgruppenabspaltung umfasst die Entfernung einer Hydroxyschutzgruppe. Die Auswahl, Verwendung und Entfernung von Schutzgruppen, die geeignete Schutzgruppen, wie die in Protecting Groups in Organic Synthesis von T. Greene beschriebenen, einsetzen, ist im Fachgebiet bekannt und anerkannt.

[0025] Eine Modizierungsreaktion umfasst die Alkylierung eines Amins, eine Additionsreaktion an einen In-

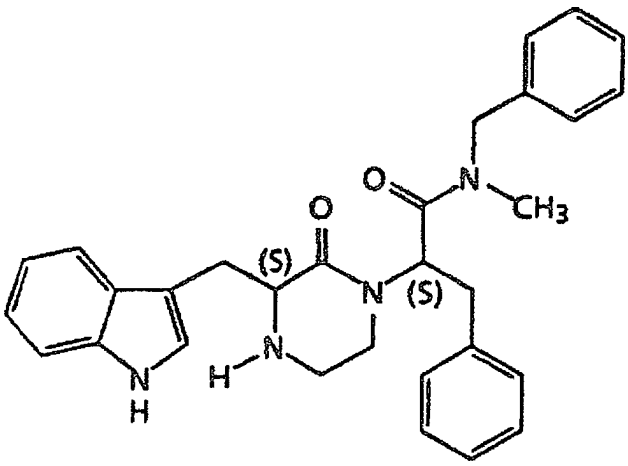
dolstickstoff oder die Bildung eines Amidats. Eine Verbindung der Formel (1), in der G_3 -C(O)- und R_1 Wasserstoff ist, wird mit einem geeigneten Alkylierungsmittel zu einer Verbindung der Formel (1) alkyliert, in der R_1 C_1-C_4-Alkyl, -$(CH_2)_q Ar_4$ oder -$CH_2C(O)Ar_4$ ist. Ein geeignetes Alkylierungsmittel ist eines, das C_1-C_4-Alkyl, -$(CH_2)_q Ar_4$ oder -$CH_2C(O)Ar_4$ überträgt, wie Iodmethan, Brommethan, Bromethan, Brompropan, Brombutan, Benzylbromid, Benzylchlorid, Phenethylbromid, 3-Chlor-1-phenylpropan, 4-Chlor-1-phenylbutan, α-Chloracetophenon, α-Bromacetophenon, 3-[(Chlor)acetyl]indol usw. Modifizierungsreaktionen, die die Alkylierung eines Indolstickstoffs beinhalten und an Verbindungen der Formel (1), in denen R_1 Wasserstoff ist, durchgeführt werden, können die Verwendung einer Schutzgruppe erfordern. In diesem Fall kann eine t-BOC-Schutzgruppe verwendet werden. Die Verwendung und Entfernung der t-BOC-Schutzgruppe, wie in Protecting Groups in Orgnic Synthesis von T. Greene beschrieben, ist im Fachgebiet bekannt und anerkannt.

[0026] Beispielsweise kann eine Modifizierung eine Verbindung der Formel (1), in der R_1 Wasserstoff ist, betreffen, die mit einer geringen molaren Menge eines geeigneten Alkylierungsmittels in Kontakt gebracht wird. Die Reaktion wird in Gegenwart eines geringen molaren Überschusses einer geeigneten Base, wie Natriumbicarbonat, Kaliumbicarbonat, Diisopropylethylamin oder Triethylamin, durchgeführt. Die Reaktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Acetonitril, Dimethylformamid, Ethanol oder Dimethylsulfoxid, durchgeführt. Die Reaktion kann in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie Kaliumiodid, Natriumiodid, Tetrabutylammoniumiodid, Trimethylbenzylammoniumiodid, Tetraethylammoniumiodid, Tetrabutylammoniumbromid, Trimethylbenzylammoniumbromid, Tetraethylammoniumbromid, Tetrabutylammoniumhydrogensulfat, Trimethylbenzylammoniumhydrogensulfat, Tetraethylammoniumhydrogensulfat usw., durchgeführt werden. Die Reaktion wird bei Temperaturen von 50°C bis zur Rückflusstemperatur des Lösungsmittels durchgeführt. Die Reaktion erfordert im Allgemeinen 1 bis 48 Stunden. Das Produkt kann mit im Fachgebiet bekannten Verfahren isoliert und gereinigt werden, wie Extraktion, Verdampfen, Chromatographie und Umkristallisation.

[0027] Wie im Fachgebiet bekannt und anerkannt, können eine Anzahl von Schutz-, Schutzgruppenabspaltungs- und Modifizierungsschritten, die in Schema A.1, optionaler Schritt e, eingeschlossen sind, erforderlich sein und in jeder Reihenfolge durchgeführt werden, die das passende Einführen von Resten ermöglicht, wie sie im Endprodukt der Formel (1) erwünscht sind.

[0028] Die folgenden Beispiele stellen typische Synthesen dar, wie sie in Schema A.1 beschrieben sind. Diese Beispiele sind als lediglich veranschaulichend zu verstehen und sollen den Umfang der Erfindung in keiner Weise begrenzen.

BEISPIEL 1
(S)-2-[(S)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propionamid]



Schema A.1, Schritt a:
(S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[[(S)-2-[(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethyl]ethylamino]-N'-(t-butoxycarbonyl)ethylamino]-3-phenylpropionamid

[0029] Man vereinigt (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-2-oxoethylamino]-3-phenylpropionamid (4,87 g, 11,87 mmol) und (S)-2-(1H-Indol-3-yl)-1-carboxymethylethylamin-Hydrochloridsalz ((S)-Tryptophanmethylester-Hydrochloridsalz) (3,02 g, 11,86 mmol) in Methanol (120 ml). Man fügt Natriumcyanoborhydrid in Lösung (9,5 ml, 1 M in THF, 9,5 mmol) zu und rührt 48 Stunden unter einer Inertatmosphäre. Man engt im Vakuum zu einem Rückstand ein. Man verdünnt den Rückstand mit Ethylacetat und extrahiert mit Wasser. Man

trennt die Phasen, trocknet die organische Phase über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum. Man chromatographiert an Silicagel, wobei mit 3% Methanol/Dichlormethan eluiert wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt: DC R_f = 0,57 (Silicagel, 10% Methanol/Dichlormethan).

Schema A.1, Schritt b: (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethylethylamino]ethylamino]-3-phenylpropionamid

[0030] Man vereinigt (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethylethylamino]-N'-(t-butoxycarbonyl)ethylamino]-3-phenylpropionamid (0,28 g, 0,58 mmol) und 4 M Dioxan (10 ml) und rührt 1 Stunde. Man verdampft im Vakuum. Man reinigt durch Chromatographie an Silicagel, wobei nacheinander mit Dichlormethan und dann 3% Methanol/Dichlormethan eluiert wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt: DC R_f = 0,51 (Silicagel, 10% Methanol/Dichlormethan). HRMS berechnet für $C_{29}H_{36}N_3O_3$ 474,2757. Gefunden 474,2755.

Schema A.1, Schritt c: (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxyethylamino]ethylamino]-3-phenylpropionamid

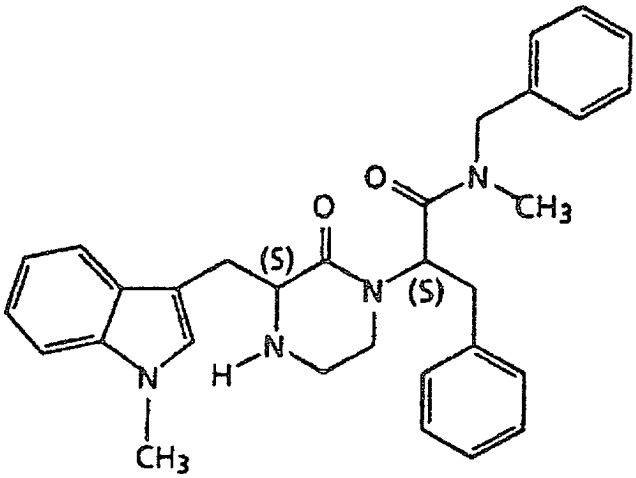
[0031] Man vereinigt (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethylethylamino]ethylamino]-3-phenylpropionamid (0,48 g, 0,93 mmol) und 1 M Natriumhydroxid (10 ml, 10 mmol) in Ethanol (20 ml) und rührt 18 Stunden unter einer Inertatmosphäre. Man verdünnt mit Wasser und extrahiert mit Ethylacetat. Man säuert die wässrige Phase mit 1 N Salzsäure an und extrahiert mit Ethylacetat. Man trocknet die organische Phase über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum zur Titelverbindung als Feststoff DC R_f = 0,43 (Silicagel, 85% Chloroform, 10% Methanol, 5% Essigsäure). HRMS berechnet für $C_{30}H_{35}N_4O_3$ 499,2709. Gefunden 499,2696.

Schema A.1, Schritt d: (S)-2-[(S)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propionamid]

[0032] Man vereinigt (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxyethylamino]ethylamino]-3-phenylpropionamid (0,10 g, 0,20 mmol), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (0,043 g, 0,22 mmol), 1-Hydroxybenzotriazol-Hydrat (0,033 g, 0,22 mmol), Diisopropylethylamin (0,053 ml, 0,22 mmol) und Dimethylformamid (2 ml). Man rührt 18 Stunden unter einer Inertatmosphäre. Man verdünnt mit Ethylacetat und extrahiert mit Wasser. Man trocknet die organische Phase über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum. Man chromatographiert, wobei nacheinander mit 50% Ethylacetat/Hexan, Ethylacetat und 5% Methanol/Dichlormethan eluiert wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt: DC R_f = 0,51 (Silicagel, 10% Methanol/Dichlormethan). HRMS berechnet für $C_{30}H_{33}N_4O_2$ 481,2604. Gefunden 481,2582.

BEISPIEL 2

(S)-2-[(S)-3-(1-Methylindol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propionamid]



Schema A.1, Schritt a:
(S)-N-Benzyl-N-methyl-[[(S)-2-[(1-methylindol-3-yl)-1-carboxymethyl]ethylamino]-N'-(t-butoxycarbonyl)ethylamino]-3-phenylpropionamid

[0033] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, Schema A.1, Schritt a, wobei (S)-2-(1-Methylindol-3-yl)-1-carboxymethylethylamin-Hydrochloridsalz (Lin-Hua Zhang und James M. Cook, Heterocycles 27, 2795–2802 (1988)) (1,0 mmol) und (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-2-oxoethylamino]-3-phenylpropionamid (1,0 mmol) verwendet werden, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

Schema A.1, Schritt b: (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[[(S)-2-[(1-methylindol-3-yl)-1-carboxymethyl]ethylamino]ethylamino]-3-phenylpropionamid

[0034] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, Schema A.1, Schritt b, wobei (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[[(S)-2-[(1-methylindol-3-yl)-1-carboxymethyl]ethylamino]-N'-(t-butoxycarbonyl)ethylamino]-3-phenylpropionamid verwendet wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

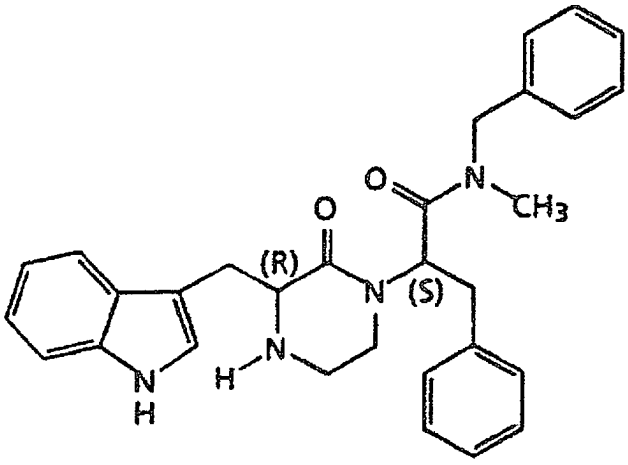
Schema A.1, Schritt c: (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[[(S)-2-[(1-methylindol-3-yl)-1-carboxy]ethylamino]ethylamino]-3-phenylpropionamid

[0035] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, Schema A.1, Schritt c, wobei (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[[(S)-2-[(1-methylindol-3-yl)-1-carboxymethyl]ethylamino]ethylamino]-3-phenylpropionamid verwendet wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

Schema A.1, Schritt d: (S)-2-[3-(1-Methylindol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propionamid]

[0036] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, Schema A.1, Schritt d, wobei (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[[(S)-2-[(1-methylindol-3-yl)-1-carboxy]ethylamino]ethylamino]-3-phenylpropionamid verwendet wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

BEISPIEL 3
(S)-2-[(R)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propionamid]



Schema A.1, Schritt a:
(S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[[(R)-2-[(1H-indol-3-yl]-1-carboxymethyl]ethylamino]-N'-(t-butoxycarbonyl)ethylamino]-3-phenylpropionamid

[0037] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, Schema A.1, Schritt a, wobei (R)-2-(1H-Indol-3-yl)-1-carboxymethylethylamin-Hydrochloridsalz ((R)-Tryptophanmethylester-Hydrochloridsalz) (0,25 g, 1,0 mmol) und (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-2-oxoethylamino]-3-phenylpropionamid (0,41 g, 1,0 mmol) verwendet werden, wodurch sich die Titelverbindung ergibt: DC R_f = 0,54 (Silicagel, 10% Methanol/Dichlormethan).

Schema A.1, Schritt b: (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[[(R)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethylethylamino]ethylamino]-3-phenylpropionamid

[0038] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, Schema A.1, Schritt b, wobei (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[[(R)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethylethylamino]-N'-(t-butoxycarbonyl)ethylamino]-3-phenylpropionamid (0,31 g, 0,5 mmol) verwendet wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt: DC R_f = 0,50 (Silicagel, 10% Methanol/Dichlormethan). HRMS berechnet für $C_{31}H_{37}N_4O_3$ 513,2865. Gefunden 513,2839.

Schema A.1, Schritt c: (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[[(R)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxyethylamino]ethylamino]-3-phenylpropionamid

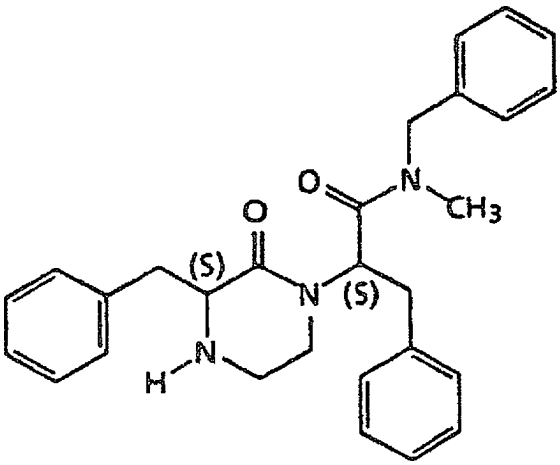
[0039] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, Schema A.1, Schritt c, wobei (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[[(R)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethylethylamino]ethylamino]-3-phenylpropionamid verwendet wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

Schema A.1, Schritt d: (S)-2-[(R)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propionamid]

[0040] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, Schema A.1, Schritt d, wobei (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[[(R)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxyethylamino]ethylamino]-3-phenylpropionamid verwendet wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

BEISPIEL 4

(S)-2-[(S)-3-Phenylmethyl-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propionamid]



Schema A.1, Schritt a: (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[[(S)-2-phenyl-1-carboxymethyl]ethylamino]-N'-(t-butoxycarbonyl)ethylamino-3-phenylpropionamid

[0041] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, wobei (S)-2-Amino-3-phenylpropionsäuremethylester-Hydrochloridsalz ((S)-Phenylalaninmethylester-Hydrochloridsalz) (0,26 g, 1,0 mmol) und (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-2-oxoethylamino]-3-phenylpropionamid (0,41 g, 1,0 mmol) verwendet werden, wodurch sich die Titelverbindung ergibt: DC R_f = 0,51 (Silicagel, 10% Methanol/Dichlormethan).

Schema A.1, Schritt b: (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[[(S)-2-phenyl-1-carboxymethyl]ethylamino]ethylamino-3-phenylpropionamid

[0042] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, Schema A.1, Schritt b, wobei (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[[(S)-2-phenyl-1-carboxymethyl]ethylamino]-N'-(t-butoxycarbonyl)ethylamino-3-phenylpropionamid verwendet wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt: DC R_f = 0,51 (Silicagel, 10% Methanol/Dichlormethan).

Schema A.1, Schritt c: (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[[(S)-2-phenyl-1-carboxy]ethylamino]ethylamino-3-phenylpropionamid

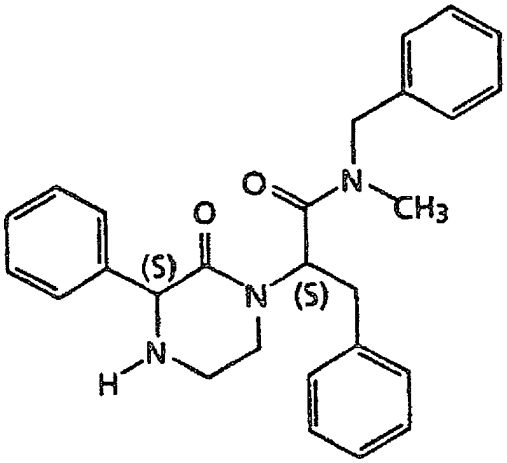
[0043] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, Schema A.1, Schritt c, wobei (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[[(S)-2-phenyl-1-carboxymethyl]ethylamino]ethylamino-3-phenylpropionamid verwendet wird, wodurch

sich die Titelverbindung ergibt.

Schema A.1, Schritt d: (S)-2-[(S)-3-Phenylmethyl-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propionamid

[0044] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, Schema A.1, Schritt d, wobei (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[[(S)-2-phenyl-1-carboxy]ethylamino]ethylamino-3-phenylpropionamid verwendet wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

BEISPIEL 5
(S)-2-[(S)-3-Phenyl-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propionamid]



Schema A.1, Schritt a: (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[[(S)-1-phenyl-1-carboxymethylmethylamino]-N'-(t-butoxycarbonyl)ethylamino]-3-phenylpropionamid

[0045] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, Schema A.1, Schritt a, wobei (S)-1-Amino-1-phenylessigsäuremethylester-Hydrochloridsalz ((S)-Phenylglycinmethylester-Hydrochloridsalz) (1,0 g, 4,96 mmol) und (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-2-oxoethylamino]-3-phenylpropionamid (2,04 g, 4,96 mmol) verwendet werden, wodurch sich die Titelverbindung ergibt: DC R_f = 0,80 (Silicagel, 10% Methanol/Dichlormethan).

Schema A.1, Schritt b: (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[[(S)-1-phenyl-1-carboxymethylmethylamino]ethylamino]-3-phenylpropionamid

[0046] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, Schema A.1, Schritt b, wobei (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[[(S)-1-phenyl-1-carboxymethylamino]ethylamino]-3-phenylpropionamid verwendet wird, und Reinigung mit Chromatographie, wobei mit 5% Methanol/Dichlormethan eluiert wird, wodurch sich die Titelverbindung als farbloses Öl ergibt: DC R_f = 0,76 (Silicagel, 10% Methanol/Dichlormethan). Elementaranal. berechnet für $C_{28}H_{33}N_3O_3 \cdot 0{,}25H_2O$: C 72,47; H 7,23; N 9,05. Gefunden: C 72,47; H 7,53; N 9,10.

Schema A.1, Schritt c: (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[[(S)-1-phenyl-1-carboxymethylamino]ethylamino]-3-phenylpropionamid

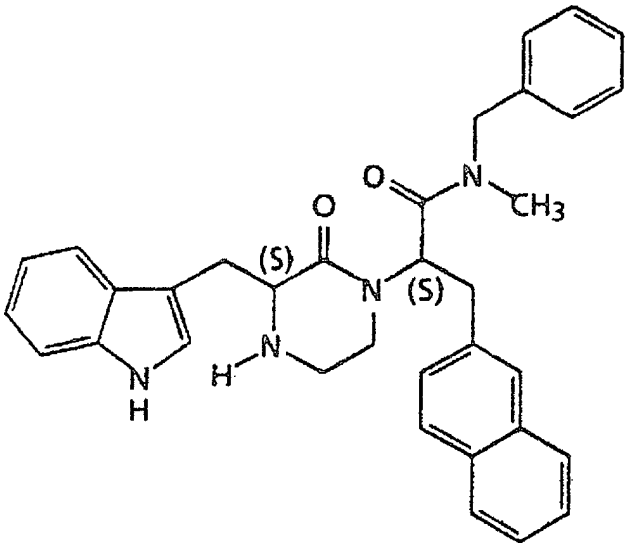
[0047] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, Schema A.1, Schritt c, wobei (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[[(S)-1-phenyl-1-carboxymethylmethylamino]ethylamino]-3-phenylpropionamid verwendet wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

Schema A.1, Schritt d: (S)-2-[(S)-3-Phenyl-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propionamid

[0048] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, Schema A.1, Schritt d, wobei (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[[(S)-1-phenyl-1-carboxymethylamino]ethylamino]-3-phenylpropionamid verwendet wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

BEISPIEL 6

(S)-2-[(S)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(naphth-2-yl)propionamid]



Schema A.1, Schritt a:
(S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethylethylamino]-N'-(t-butoxycarbonyl)ethylamino]-3-(naphth-2-yl)propionamid

[0049] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, Schema A.1, Schritt a, wobei (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-2-oxoethylamino]-3-(2-napthyl)propionamid (0,46 g, 1,0 mmol) und (S)-2-(1H-Indol-3-yl)-1-carboxymethylethylamin-Hydrochloridsalz ((S)-Tryptophanmethylester-Hydrochloridsalz) (0,26 g, 1,0 mmol) verwendet werden. Reinigung mit Chromatographie, wobei mit 5% Methanol/Dichlormethan eluiert wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt: DC R_f = 0,34 (Silicagel, 50% Ethylacetat/Hexan).

Schema A.1, Schritt b: (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethylethylamino]ethylamino]-3-(naphth-2-yl)propionamid

[0050] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, Schema A.1, Schritt b, wobei (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethylethylamino]-N'-(t-butoxycarbonyl)ethylamino]-3-(naphth-2-yl)propionamid verwendet wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt: DC R_f = 0,75 (Silicagel, 85% Chloroform, 10% Methanol, 5% Essigsäure). HRMS berechnet für $C_{35}H_{39}N_4O_3$ 563,3022. Gefunden 563,2996.

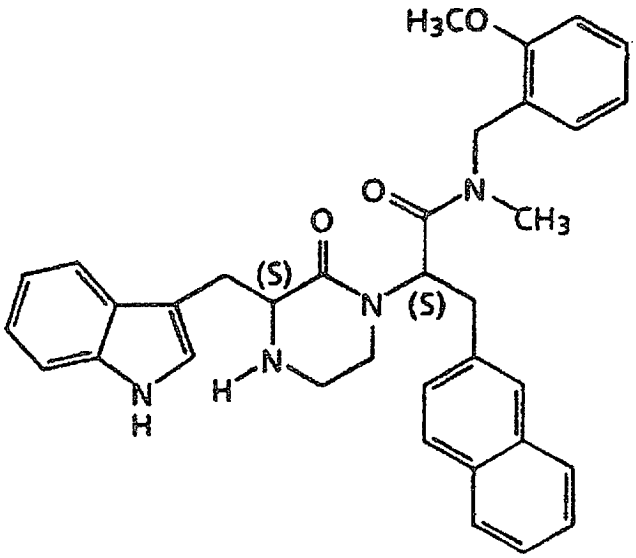
Schema A.1, Schritt c: (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxyethylamino]ethylamino]-3-(naphth-2-propionamid

[0051] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, Schema A.1, Schritt c, wobei (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethylethylamino]ethylamino]-3-(naphth-2-yl)propionamid verwendet wird, und Reinigung mit Chromatographie, wobei mit 5% Methanol/Dichlormethan eluiert wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

Schema A.1, Schritt d: (S)-2-[(S)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(naphth-2-yl)propionamid]

[0052] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, Schema A.1, Schritt d, wobei (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxyethylamino]ethylamino]-3-(naphth-2-yl)propionamid verwendet wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

BEISPIEL 7
(S)-2-[(S)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl)-1-[N-methyl-N-(2-methoxybenzyl)-3-(naphth-2-yl)propionamid]



Schema A.1, Schritt a:
(S)-N-(2-Methoxybenzyl)-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethylethylamino]-N'-(t-butoxycarbonyl)ethylamino]-3-(naphth-2-yl)propionamid

[0053] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, Schema A.1, Schritt a, wobei (S)-N-(2-Methoxybenzyl)-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-2-oxoethylamino]-3-(naphth-2-yl)propionamid (0,47 g, 0,96 mmol) und (S)-2-(1H-Indol-3-yl)-1-carboxymethylethylamin-Hydrochloridsalz ((S)-Tryptophanmethylester-Hydrochloridsalz) (0,28 g, 1,1 mmol) verwendet werden. Reinigung mit Chromatographie, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

Schema A.1, Schritt b: (S)-N-(2-Methoxybenzyl)-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethylethylamino]ethylamino]-3-(naphth-2-yl)propionamid

[0054] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, Schema A.1, Schritt b, wobei (S)-N-(2-Methoxybenzyl)-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethylethylamino]-N'-(t-butoxycarbonyl)ethylamino]-3-(naphth-2-yl)propionamid verwendet wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt. HRMS berechnet für $C_{32}H_{39}N_4O_4$ 543,2971. Gefunden 543,2980.

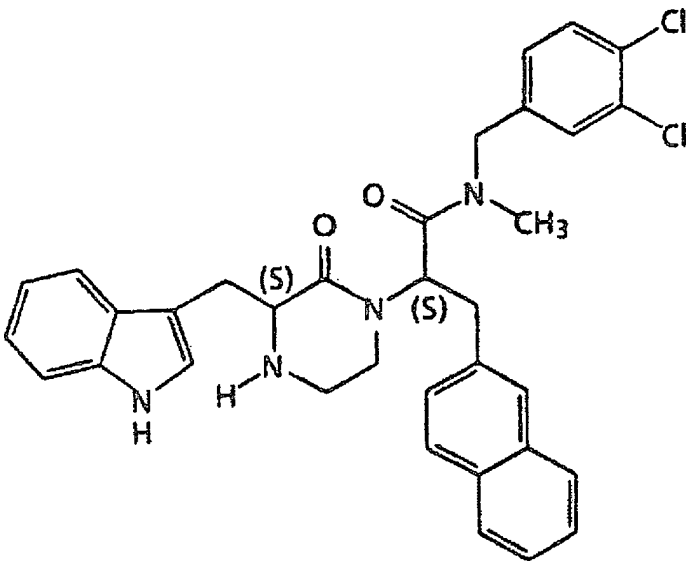
Schema A.1, Schritt c: (S)-N-(2-Methoxybenzyl)-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxyethylamino]ethylamino]-3-(naphth-2-yl)propionamid

[0055] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, Schema A.1, Schritt c, wobei (S)-N-(2-Methoxybenzyl)-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethylethylamino]ethylamino]-3-(naphth-2-yl)propionamid verwendet wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

Schema A.1, Schritt d: (S)-2-[(S)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-(2-methoxybenzyl)-3-(naphth-2-yl)propionamid]

[0056] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, Schema A.1, Schritt d, wobei (S)-N-(2-Methoxybenzyl)-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxyethylamino]ethylamino]-3-(naphth-2-yl)propionamid verwendet wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

BEISPIEL 8
(S)-2-[(S)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-(3,4-dichlorbenzyl)-3-(naphth-2-yl)propionamid]



Schema A.1, Schritt a:
(S)-N-(3,4-Dichlorbenzyl)-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethylethylamino]-N'-(t-butoxycarbonyl)ethylamino]-3-(naphth-2-yl)propionamid

[0057] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, Schema A.1, Schritt a, wobei (S)-N-(3,4-Dichlorbenzyl)-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-2-oxoethylamino]-3-(naphth-2-yl)propionamid (0,29 g, 0,55 mmol) und (S)-2-(1H-Indol-3-yl)-1-carboxymethylethylamin-Hydrochloridsalz ((S)-Tryptophanmethylester-Hydrochloridsalz) (0,14 g, 0,55 mmol) verwendet werden. Reinigung mit Chromatographie, wobei mit 5% Methanol/Dichlormethan eluiert wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt: DC R_f = 0,58 (Silicagel, 50% Ethylacetat/Hexan).

Schema A.1, Schritt b: (S)-N-(3,4-Dichlorbenzyl)-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethylethylamino]ethylamino]-3-(naphth-2-yl)propionamid

[0058] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, Schema A.1, Schritt b, wobei (S)-N-(3,4-Dichlorbenzyl)-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethylethylamino]-N'-(t-butoxycarbonyl)ethylamino]-3-(naphth-2-yl)propionamid verwendet wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt: DC R_f = 0,57 (Silicagel, 10% Methanol/Dichlormethan).

Schema A.1, Schritt c: (S)-N-(3,4-Dichlorbenzyl-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxyethylamino]ethylamino]-3-(naphth-2-yl)propionamid

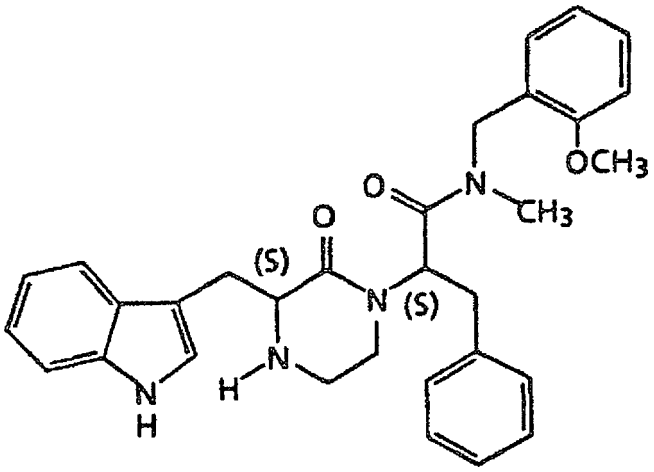
[0059] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, Schema A.1, Schritt c, wobei (S)-N-(3,4-Dichlorbenzyl)-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethylethylamino]ethylamino]-3-(naphth-2-yl)propionamid verwendet wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

Schema A.1, Schritt d: (S)-2-[(S)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-(3,4-dichlorbenzyl)-3-(naphth-2-yl)propionamid]

[0060] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, Schema A.1, Schritt d, wobei (S)-N-(3,4-Dichlorbenzyl)-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxyethylamino]ethylamino]-3-(naphth-2-yl)propionamid verwendet wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

BEISPIEL 9

(S)-2-[(S)-3-(1H-Indol-3-yl)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-(2-methoxybenzyl)-3-(phenyl)propionamid]



Schema A, Schritt a:
(S)-N-(2-Methoxybenzyl)-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethylethylamino]-N'-(t-butoxycarbonyl)ethylamino]-3-phenylpropionamid

[0061] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, Schema A.1, Schritt a, wobei (S)-N-(2-Methoxybenzyl)-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-2-oxoethylamino]-3-phenylpropionamid (0,71 g, 1,6 mmol) und (S)-2-(1H-Imidol-3-yl)-1-carboxymethylethylamin-Hydrochloridsalz ((S)-Tryptophanmethylester-Hydrochloridsalz) (0,45 g, 1,76 mmol) verwendet werden. Reinigung mit Chromatographie, wobei mit 50% Ethylacetat/Hexan eluiert wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt: DC R_f = 0,56 (Silicagel, 50% Ethylacetat/Hexan).

Schema A.1, Schritt b: (S)-N-(2-Methoxybenzyl)-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethylethylamino]ethylamino]-3-phenylpropionamid

[0062] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, Schema A.1, Schritt b, wobei (S)-N-(2-Methoxybenzyl)-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethylethylamino]-N'-(t-butoxycarbonyl)ethylamino]-3-phenylpropionamid verwendet wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

Schema A.1, Schritt c: (S)-N-(2-Methoxybenzyl)-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxyethylamino]ethylamino]-3-phenylpropionamid

[0063] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, Schema A.1, Schritt c, wobei (S)-N-(2-Methoxybenzyl)-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethylethylamino]ethylamino]-3-phenylpropionamid verwendet wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

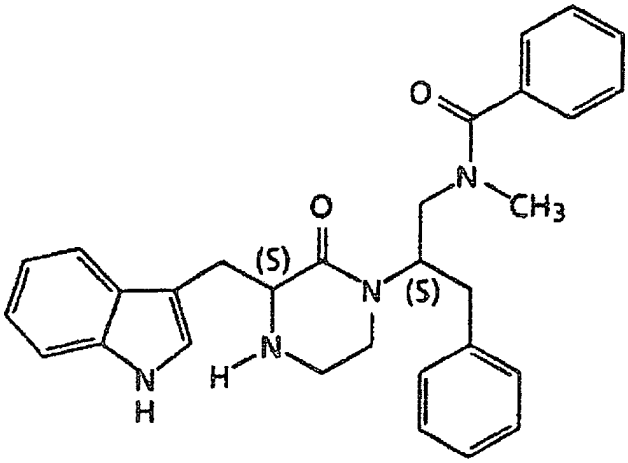
Schema A.1, Schritt d: (S)-2-[(S)-3-(1H-Indol-3)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-(2-methoxybenzyl)-3-(phenyl)propionamid]

[0064] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, Schema A.1, Schritt d, wobei (S)-N-(2-Methoxybenzyl)-N-methyl-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxyethylamino]ethylamino]-3-phenylpropionamid verwendet wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

BEISPIEL 10

(S)-2-[3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-2-[[(S)-N-methyl-N-(3-phenylpropyl)]benzamid]

Schema A.1, Schritt a: N-Methyl-N-[(S)-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethylethylamino]-N'-(t-butoxycarbonyl)ethylamino]-3-phenylpropyl]benzamid



[0065] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, Schema A.1, Schritt a, wobei (S)-N-Methyl-N-[2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-2-oxoethylamino]-3-phenylpropyl]benzamid (0,11 g, 0,27 mmol) und (S)-2-(1H-Indol-3-yl)-1-carboxymethylethylamin-Hydrochloridsalz ((S)-Tryptophanmethylester-Hydrochloridsalz) (0,076 g, 0,3 mmol) verwendet werden. Reinigung mit Chromatographie, wobei mit 30% Ethylacetat/Hexan eluiert wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

Schema A.1, Schritt b: N-Methyl-N-[(S)-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethylethylamino]ethylamino]-3-phenylpropyl]benzamid

[0066] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, Schema A.1, Schritt b, wobei N-Methyl-N-[(S)-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethylethylamino]-N'-(t-butoxycarbonyl)ethylamino]-3-phenylpropyl]benzamid verwendet wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt. HRMS berechnet für $C_{31}H_{37}N_4O_3$ 513,2865. Gefunden 513,2872.

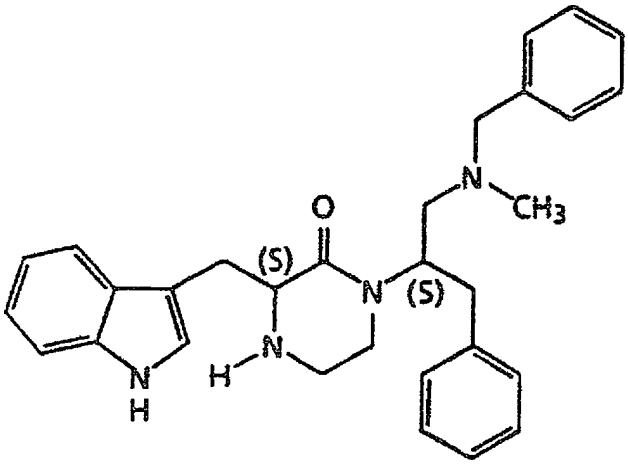
Schema A.1, Schritt c: N-Methyl-N-[(S)-2-[[(S)-2-(1H-Indol-3-yl)-1-carboxyethylamino]ethylamino]-3-phenylpropyl]benzamid

[0067] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, Schema A.1, Schritt c, wobei N-Methyl-N-[(S)-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethylethylamino]ethylamino]-3-phenylpropyl]benzamid verwendet wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

Schema A.1, Schritt d: (S)-2-[3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-2-[[(S)-N-methyl-N-(3-phenylpropyl)]benzamid]

[0068] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, Schema A.1, Schritt d, wobei N-Methyl-N-[(S)-2-[[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxyethylamino]ethylamino]-3-phenylpropyl]benzamid verwendet wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

Beispiel 12
(S)-2-[3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-[(S)-N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propylamin]



Schema A.1, Schritt a: N-Methyl-N-benzyl-N-[(S)-2-[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethylethylamino-N'-(t-butoxycarbonyl)ethylamino]-3-phenylpropyl

[0069] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, Schema A.1, Schritt a, wobei (S)-N-Methyl-N-benzyl-N-[2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-2-oxoethylamino]-3-phenylpropylamin (0,5 mmol) und (S)-2-(1H-Indol-3-yl)-1-carboxymethylethylamin-Hydrochloridsalz ((S)-Tryptophanmethylester-Hydrochloridsalz) (0,55 mmol) verwendet werden. Reinigung mit Chromatographie, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

Schema A.1, Schritt b: N-Methyl-N-benzyl-N-[(S)-2-[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethylethylamino]ethylamino]-3-phenylpropylamin

[0070] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, Schema A.1, Schritt b, wobei N-Methyl-N-benzyl-N-[(S)-2-[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethylethylamino]-N'-(t-butoxycarbonyl)ethylamino]-3-phenylpropylamin verwendet wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

Schema A.1, Schritt c: N-Methyl-N-benzyl-N-[(S)-2-[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxyethylamino]ethylamino]-3-phenylpropylamin

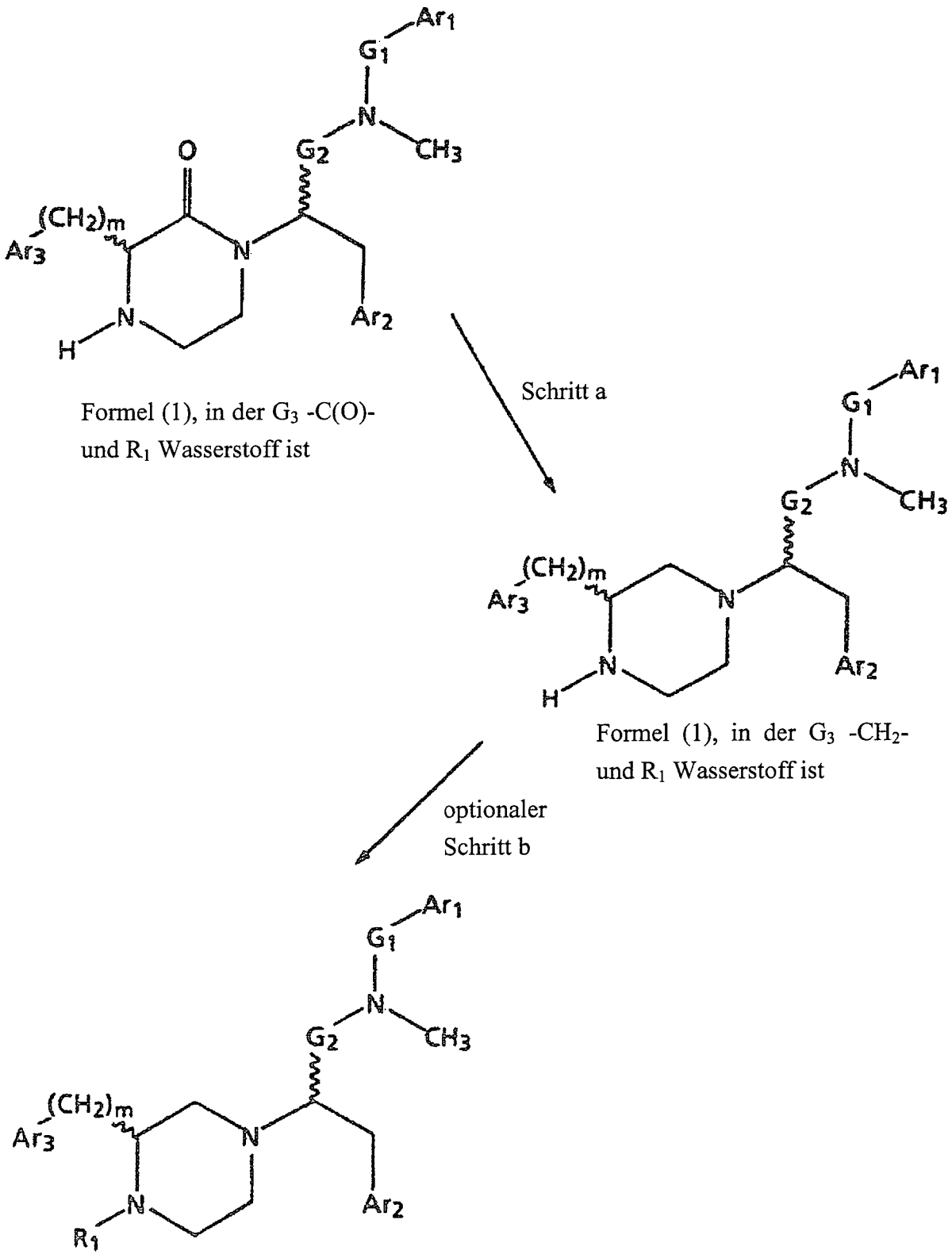
[0071] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, Schema A.1, Schritt c, wobei N-Methyl-N-benzyl-N-[(S)-2-[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxymethylethylamino]ethylamino]-3-phenylpropylamin verwendet wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

Schema A.1, Schritt d: (S)-2-[3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-[(S)-N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propylamin]

[0072] Herstellung mit dem Verfahren aus Beispiel 1, Schema A.1, Schritt d, wobei N-Methyl-N-benzyl-N-[(S)-2-[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-carboxyethylamino]ethylamino]-3-phenylpropylamin verwendet wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

[0073] In Schema A.2 wird ein allgemeines Syntheseverfahren zur Herstellung dieser Verbindungen der Formel (1), in der G_3 -CH_2- ist, angegeben. Die Reagenzien und Ausgangsmaterialien sind für den Durchschnittsfachmann leicht erhältlich. In Schema A.2 sind alle Substituenten, sofern nicht anders angegeben, wie zuvor definiert.

Schema A.2



Formel (1), in der G_3 -C(O)- und R_1 Wasserstoff ist

Formel (1), in der G_3 $-CH_2-$ und R_1 Wasserstoff ist

Formel (1), in der G_3, G_1 und G_2 $-CH_2-$ sind

[0074] In Schema A.2, Schritt a, wird eine geeignete Verbindung der Formel (1), in der G_3 -C(O)- und R_1 Wasserstoff ist, zu einer Verbindung der Formel (1) reduziert, in der G_3 $-CH_2-$ und R_1 Wasserstoff ist.

[0075] Für Schema A.2 ist eine geeignete Verbindung der Formel (1) eine, in der G_1 und G_2 entweder -C(O)- oder $-CH_2-$ sind, G_3 -C(O)- ist und R_1 Wasserstoff ist; und die Stereochemie, m, Ar_1, Ar_2 und Ar_3 so sind, wie im

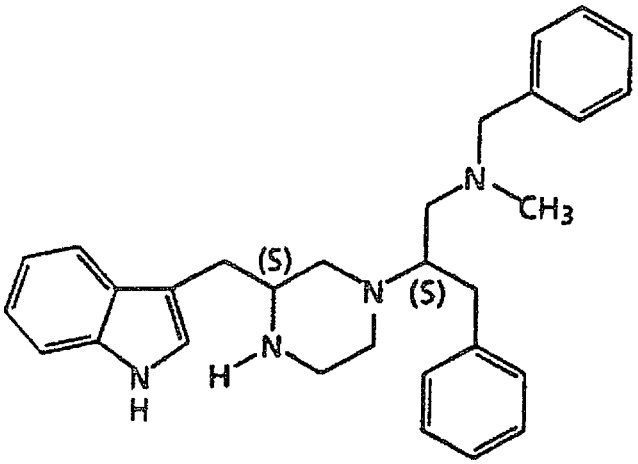
Endprodukt der Formel (1) erwünscht, oder kann auch eine sein, bei der die Stereochemie und Ar_1, Ar_2 und Ar_3 nach Antipodentrennung, Schutzgruppenabspaltung oder Modifikation die Stereochemie und Ar_1, Ar_2 und Ar_3 ergeben, wie im Endprodukt der Formel (1) erwünscht.

[0076] Beispielsweise wird eine geeignete Verbindung der Formel (1) mit 1 bis 10 Äquivalenten eines geeigneten Reduktionsmittels für Amide in Kontakt gebracht, wie Lithiumaluminumhydrid, Diisobutylaluminumhydrid oder Boran-Dimethylsulfid-Komplex. Die verwendete Menge an geeignetem Reduktionsmittel für Amide hängt von der Anzahl der Amide ab, die in Schema A.2, Schritt a, reduziert werden, wenn beispielsweise entweder G_1 oder G_2 -C(O)- sind, wird die verwendete Menge an Reduktionsmittel für Amide erhöht, wie im Fachgebiet bekannt und anerkannt. Die Reaktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Toluol oder Diethylether, durchgeführt. Im Allgemeinen wird die Reaktion bei Temperaturen von 0°C bis zur Rückflusstemperatur des Lösungsmittels durchgeführt. Die Reaktionen erfordern im Allgemeinen 1 bis 72 Stunden. Das Produkt kann mit im Fachgebiet bekannten Verfahren, wie Quenchen, Extraktion, Verdampfen, Chromatographie und Umkristallisation, isoliert und gereinigt werden.

[0077] In Schema A.2, optionaler Schritt b, kann von einer geschützten Verbindung der Formel (1) die Schutzgruppe entfernt werden oder die Verbindung so modifiziert werden, dass sich eine Verbindung der Formel (1) ergibt, wie allgemein vorstehend in Schema A.1, optionaler Schritt f, gelehrt.

[0078] Die folgenden Beispiele stellen typische Synthesen dar, wie sie in Schema A.2 beschrieben sind. Diese Beispiele sind als lediglich veranschaulichend zu verstehen und sollen den Umfang der Erfindung in keiner Weise begrenzen.

BEISPIEL 13
(S)-2-[(S)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)piperazin-1-yl]-[N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propylamin]

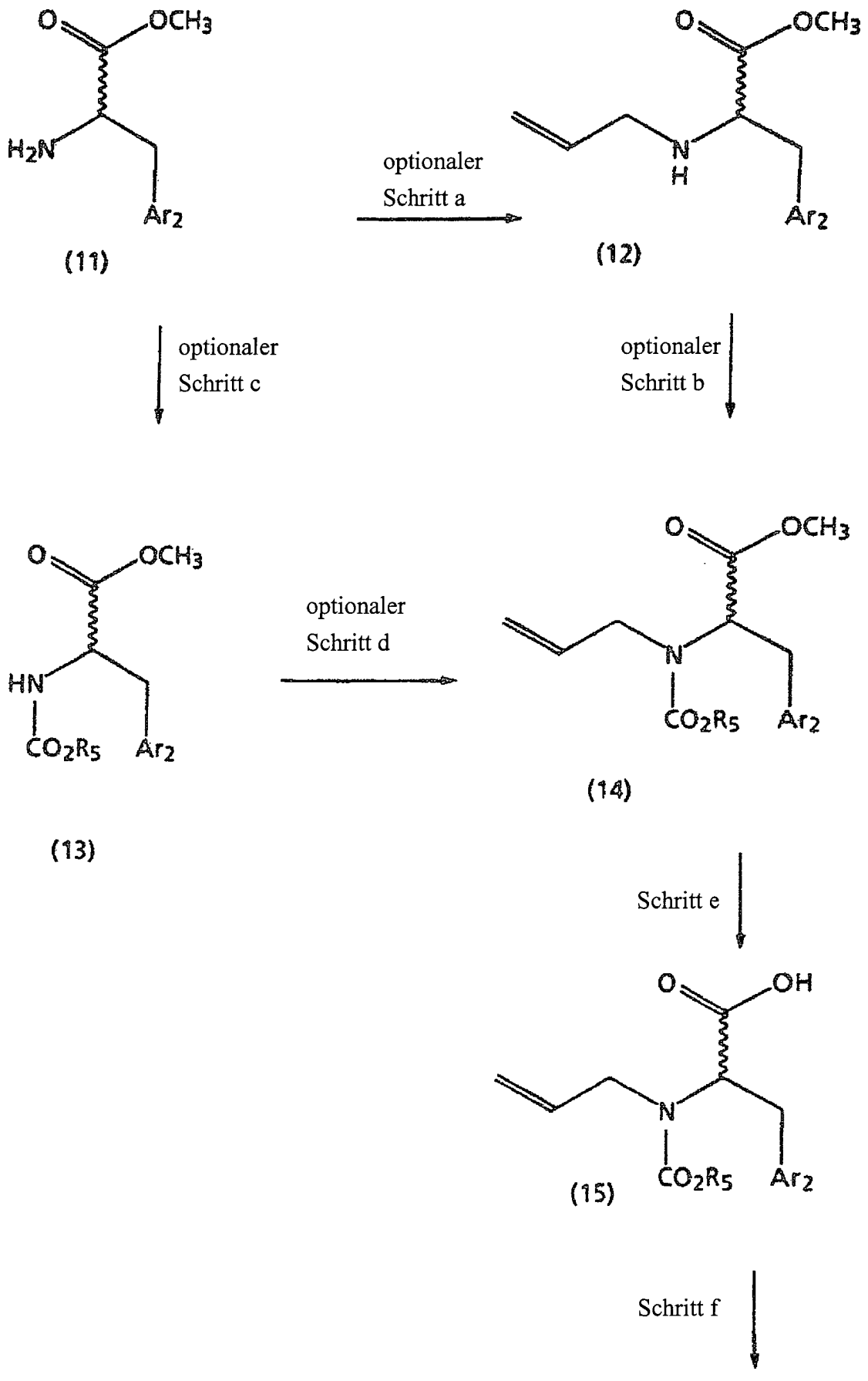


Schema A.2, Schritt a: (S)-2-[(S)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)piperazin-1-yl]-[N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propylamin]

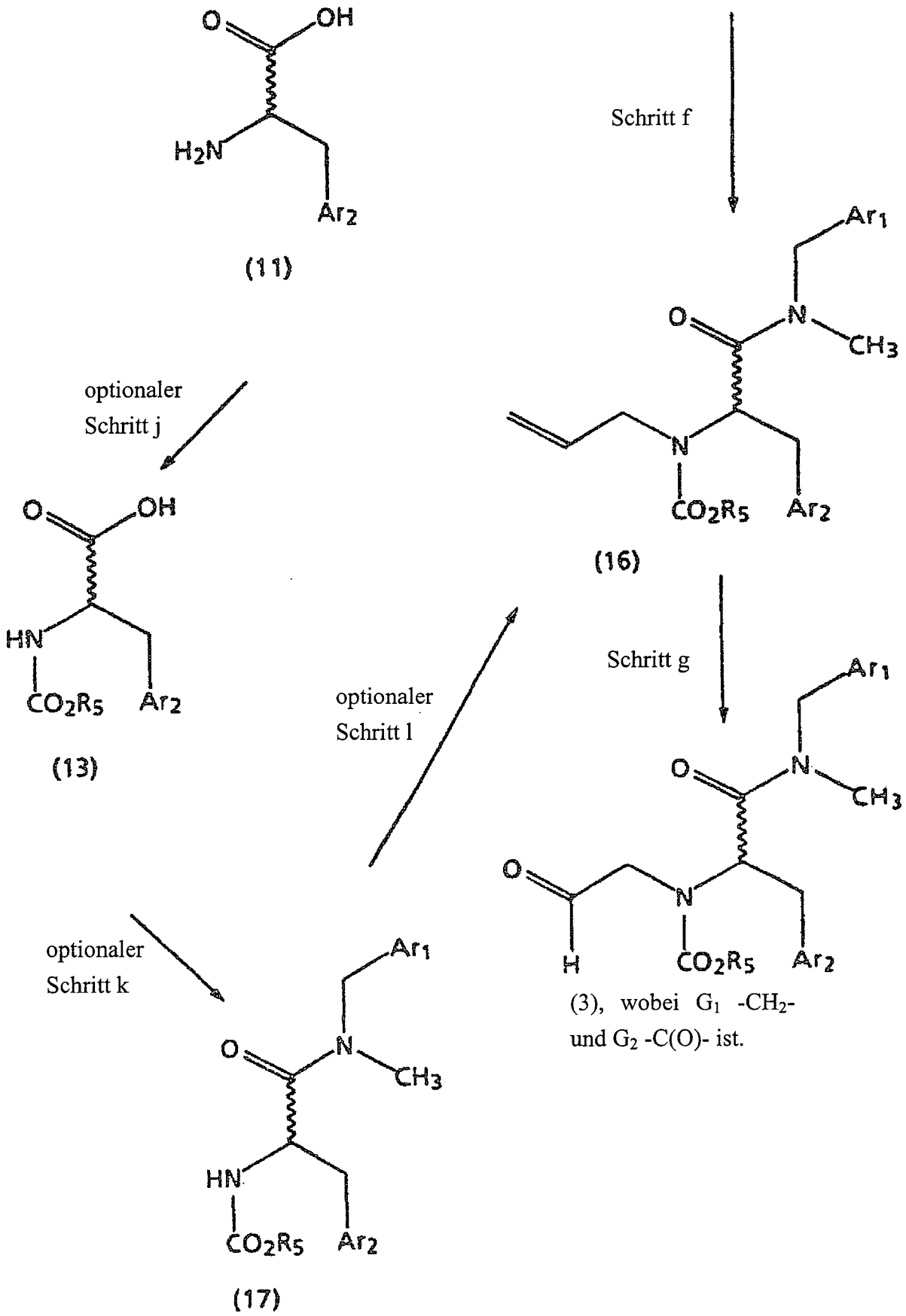
[0079] Man vereinigt (S)-2-[(S)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxopiperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propionamid) (5 mmol) und Tetrahydrofuran (25 ml). Man gibt langsam portionsweise Lithiumaluminiumhydrid (16 mmol) hinzu. Man erhitzt 48 Stunden unter Rückfluss. Man kühlt auf Zimmertemperatur ab, gibt langsam Wasser (0,6 ml), 15%ige Natriumhydroxidlösung (0,6 ml) und Wasser (1,8 ml) hinzu. Man rührt, bis alles Reduktionsmittel gequencht ist. Man filtriert und verdampft im Vakuum zu einem Rückstand. Man verteilt den Rückstand zwischen Ethylacetat und Wasser. Man trennt die organische Phase ab und trocknet über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

[0080] In Schema B wird ein allgemeines Syntheseverfahren zur Herstellung des Aldehyds der Struktur (3) angegeben, in der G_1 -CH_2- und G_2 -C(O)- ist, der als Ausgangsmaterial in Schema A.1 eingesetzt wird. Die Reagenzien und Ausgangsmaterialien sind für den Durchschnittsfachmann leicht erhältlich. In Schema B sind alle Substituenten, sofern nicht anders angegeben, wie zuvor definiert.

Schema B


O
OCH3
H2N
Ar2
(11)
optionaler
Schritt a
N
H
(12)
optionaler
Schritt c
optionaler
Schritt b
HN
CO2R5
(13)
optionaler
Schritt d
(14)
Schritt e
OH
(15)
Schritt f

Schema B. Forts.



[0081] In Schema B, optionaler Schritt a, wird ein geeigneter Aminoester der Struktur (11) oder ein Salz davon zu einem Allylaminoester der Struktur (12) allyliert.

[0082] Ein geeigneter Aminoester der Struktur (11) oder ein Salz davon ist einer, bei dem die Stereochemie und Ar_2 so sind, wie im Produkt der Formel (1) gewünscht, oder kann einer sein, der nach Antipodentrennung oder Schutzgruppenabspaltung die Stereochemie oder Ar_2 ergibt, wie im Endprodukt der Formel (1) erwünscht.

[0083] Beispielsweise wird ein geeigneter Aminoester der Struktur (11) oder ein Salz eines geeigneten Aminoesters der Struktur (11) mit 1 bis 3 molaren Äquivalenten Allylbromid oder Allylchlorid in Kontakt gebracht. Das Allylbromid oder Allylchlorid wird vorzugsweise portionsweise im Verlauf der Reaktion zugegeben. Wenn ein Salz eines geeigneten Aminoesters der Struktur (11) verwendet wird, wird die Reaktion in Gegenwart einer äquimolaren Menge einer geeigneten Base, wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin, durchgeführt. Die Reaktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, durchgeführt. Die Reaktion wird im Allgemeinen bei Temperaturen von 0°C bis 60°C durchgeführt. Die Reaktionen erfordern im Allgemeinen 1 bis 72 Stunden. Das Produkt kann mit im Fachgebiet bekannten Verfahren, wie Extraktion, Verdampfen, Chromatographie und Umkristallisation, isoliert und gereinigt werden.

[0084] In Schema B, optionaler Schritt b, wird die Allylaminogruppe eines Allylaminoesters der Struktur (12) oder eines Salzes davon mit einem geeigneten Reagens zur Bildung eines Carbamats in ein Carbamat überführt, wodurch sich eine Verbindung der Struktur (14) ergibt.

[0085] Ein geeignetes Reagens zur Bildung eines Carbamats ist eines, das den Rest $-CO_2R_5$ auf ein Amin überträgt, wie Methylchlorformiat, Ethylchlorformiat, Propylchlorformiat, iso-Butylchlorformiat und Di-t-butyldicarbonat usw.

[0086] Beispielsweise wird ein Allylaminoester der Struktur (12) oder ein Salz davon mit einem Reagens in Kontakt gebracht, das den Rest $-CO_2R_5$ auf ein Amin überträgt. Wenn ein Salz eines Allylaminoesters der Struktur (12) verwendte wird, wird die Reaktion in Gegenwart einer äquimolaren Menge einer geeigneten Base, wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin, durchgeführt. Wenn die Reaktion unter Verwendung eines Reagens zur Bildung eines Carbamats, das Säure freisetzt, wenn das Carbamat gebildet wird, wie Methylchlorformiat, Ethylchlorformiat, Propylchlorformiat, iso-Butylchlorformiat etc., durchgeführt wird, wird eine äquimolare Menge einer geeigneten Base, wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin, verwendet, um die Säure zu neutralisieren, die freigesetzt wird.

[0087] Die Reaktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Ethylacetat oder Dimethylformamid/Ethylacetat-Gemische, durchgeführt. Im Allgemeinen werden die Reaktionen bei Zimmertemperatur durchgeführt. Das Produkt kann mit im Fachgebiet bekannten Verfahren, wie Extraktion, Verdampfen, Chromatographie und Umkristallisation, isoliert und gereinigt werden.

[0088] Alternativ kann ein Carbamat der Struktur (14), in der R_5 t-Butyl ist, nach Schema B, optionale Schritte c und d, hergestellt werden.

[0089] In Schema B, optionaler Schritt c, wird ein geeigneter Aminoester der Struktur (11) oder ein Salz davon mit einem geeigneten Reagens zur Bildung eines Carbamats in Kontakt gebracht, wodurch sich eine Verbindung der Struktur (13) ergibt.

[0090] Ein geeignetes Reagens zur Bildung eines Carbamats zur Verwendung auf diesem alternativen Weg zur Herstellung von Verbindungen der Struktur (14) ist eines, das ein t-Butylcarbamat überträgt, wie Di-t-butyldicarbonat.

[0091] Ein geeigneter Aminoester der Struktur (11) oder ein Salz davon ist einer, bei dem die Stereochemie und Ar_2 so sind, wie im Produkt der Formel (1) gewünscht, oder kann einer sein, der nach Antipodentrennung oder Schutzgruppenabspaltung die Stereochemie oder Ar_2 ergibt, wie im Endprodukt der Formel (1) erwünscht.

[0092] Beispielsweise wird ein Aminoester der Struktur (11) oder ein Salz davon mit einem Reagens in Kontakt gebracht, das eine t-Butoxycarbonylgruppe überträgt, wie Di-t-butyldicarbonat. Wenn ein Salz eines Aminoesters der Struktur (11) verwendet wird, wird die Reaktion in Gegenwart einer äquimolaren Menge einer geeigneten Base, wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin, durchgeführt. Die Reaktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Ethylacetat oder Dimethylformamid/Ethylacetat-Gemische, durchgeführt. Im Allgemeinen werden die Reaktionen bei Zimmertemperatur durchgeführt. Das Produkt kann mit im Fachgebiet bekannten Verfahren, wie Extraktion, Verdampfen, Chromatographie und Umkristallisation, isoliert

und gereinigt werden.

[0093] In Schema B, optionaler Schritt d, wird ein Carbamat-Ester der Struktur (13), in der R_5 t-Butyl ist, zu einem Allyl-Carbamat-Ester der Struktur (14) allyliert, in der R_5 t-Butyl ist.

[0094] Beispielsweise wird ein Carbamat-Ester der Struktur (13) mit Allylbromid oder Allylchlorid in Kontakt gebracht. Die Reaktion wird in Gegenwart einer geeigneten Base, wie Natriumhydrid, durchgeführt. Die Reaktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran/Dimethylformamid-Gemische, durchgeführt. Die Reaktion wird bei Temperaturen von 0°C bis zur Rückflusstemperatur des Lösungsmittels durchgeführt. Das Produkt kann mit im Fachgebiet bekannten Verfahren, wie Extraktion, Verdampfen, Chromatographie und Umkristallisation, isoliert und gereinigt werden.

[0095] In Schema B, Schritt e, wird ein Allyl-Carbamat-Ester der Struktur (14) zu einer Allyl-Carbamat-Säure der Struktur (15) hydrolysiert.

[0096] Beispielsweise wird ein Allyl-Carbamat-Ester der Struktur (14) mit einer geeigneten Base, wie Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid oder Kaliumhydroxid, in Kontakt gebracht. Die Reaktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Methanol, Ethanol, Wasser, Methanol/Wasser-Gemische, Ethanol/Wasser-Gemische oder Tetrahydrofuran/Wasser-Gemische, durchgeführt. Im Allgemeinen wird die Reaktion bei Zimmertemperatur durchgeführt. Die Reaktion erfordert im Allgemeinen 2 bis 72 Stunden. Das Produkt kann mit im Fachgebiet bekannten Verfahren, wie Ansäuern, Filtration, Extraktion, Verdampfen und Umkristallisation, isoliert und gereinigt werden.

[0097] In Schema B, Schritt f, durchläuft eine Allyl-Carbamat-Säure der Struktur (15) mit einem geeigneten Amin eine Amidierungsreaktion zu einem Allyl-Carbamat-Amid der Struktur (16).

[0098] Ein geeignetes Amin der Struktur $HN(CH_3)CH_2Ar_1$ ist eines, bei dem der Rest Ar_1 so ist, wie im Produkt der Formel (1) erwünscht, oder nach Schutzgruppenabspaltung Ar_1 ergibt, wie im Endprodukt der Formel (1) erwünscht.

[0099] Eine Amidierungsreaktion kann über eine aktivierte Zwischenstufe verlaufen, wie ein gemischtes Anhydrid oder ein (O)-Hydroxybenzotriazol, das hergestellt werden kann, aber nicht notwendigerweise vor der Zugabe eines geeigneten Amins $HN(CH_3)CH_2Ar_1$ isoliert wird.

[0100] Beispielsweise wird eine Allyl-Carbamat-Säure der Struktur (15) mit 1,2 bis 1,7 Äquivalenten einer geeigneten Base, wie N-Methylmorpholin, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, in Kontakt gebracht. Im Allgemeinen wird das Reaktionsgemisch vor der Zugabe von 1,2 bis 1,7 Äquivalenten Isobutylchlorformiat auf eine Temperatur zwischen –50°C und 0°C abgekühlt, wobei –25°C bis –20°C bevorzugt werden. Die Reaktion wird etwa 30 Minuten bis 3 Stunden rühren gelassen, so dass sich das gemischte Anhydrid, eine aktivierte Zwischenstufe, bilden kann. Während die Temperatur zwischen –50°C und 0°C gehalten wird, wird ein geeignetes Amin der Struktur $HN(CH_3)CH_2Ar_1$ zugegeben. Die Reaktion kann, nachdem die Zugabe des Amins beendet ist, auf Zimmertemperatur erwärmt werden. Die Reaktion erfordert 2 bis 48 Stunden. Das Produkt kann mit im Fachgebiet bekannten Verfahren, wie Extraktion, Verdampfen, Chromatographie und Umkristallisation, isoliert und gereinigt werden.

[0101] In einer anderen Ausführungsform beispielsweise wird eine Allyl-Carbamat-Säure der Struktur (15) mit einem geringen molaren Überschuss eines geeigneten Amins $HN(CH_3)CH_2Ar_1$ und 1-Hydroxybenzotriazol-Hydrat in Gegenwart eines geringen molaren Überschusses an Kupplungsmittel, wie Dicyclohexylcarbodiimid oder 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid, in Kontakt gebracht. Die Reaktion wird in Gegenwart einer geeigneten Base, wie Diisopropylethylamin, durchgeführt. Die Reaktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Dichlormethan oder Chloroform, durchgeführt. Das Produkt kann mit im Fachgebiet bekannten Verfahren, wie Extraktion, Verdampfen, Chromatographie und Umkristallisation, isoliert und gereinigt werden.

[0102] Alternativ kann ein Allyl-Carbamat-Amid der Struktur (16) aus einer Aminosäure gemäß Schema B, optionale Schritte j, k, und l, hergestellt werden.

[0103] In Schema B, optionaler Schritt j, wird eine geeignete Aminosäure der Struktur (11) oder ein Salz davon mit einem geeigneten Reagens zur Bildung eines Carbamats in Kontakt gebracht, wodurch sich eine Verbindung der Struktur (3) ergibt.

[0104] Ein geeignetes Reagens zur Bildung eines Carbamats zur Verwendung auf diesem alternativen Weg zur Herstellung von Verbindungen der Struktur (13) ist eines, das ein t-Butylcarbamat überträgt, wie Di-t-butyldicarbonat.

[0105] Eine geeignete Aminosäure der Struktur (11) oder ein Salz davon ist eine, bei der die Stereochemie und Ar_2 so sind, wie im Produkt der Formel (1) gewünscht, oder ist eine, die nach Antipodentrennung oder Schutzgruppenabspaltung die Stereochemie oder Ar_2 ergibt, wie im Endprodukt der Formel (1) erwünscht.

[0106] Beispielsweise wird eine geeignete Aminosäure der Struktur (11) oder ein Salz davon mit einem Reagens in Kontakt gebracht, das eine t-Butoxycarbonylgruppe überträgt, wie Di-t-butyldicarbonat. Die Reaktion wird in Gegenwart einer äquimolaren Menge einer geeigneten Base, wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin, durchgeführt. Wenn ein Salz einer geeigneten Aminosäure der Struktur (11) verwendet wird, wird eine zusätzliche äquimolare Menge einer geeigneten Base verwendet. Die Reaktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Ethylacetat oder Dimethylformamid/Ethylacetat-Gemische, durchgeführt. Im Allgemeinen werden die Reaktionen bei Zimmertemperatur durchgeführt. Das Produkt kann mit im Fachgebiet bekannten Verfahren, wie Extraktion, Verdampfen, Chromatographie und Umkristallisation, isoliert und gereinigt werden.

[0107] In Schema B, Schritt k, durchläuft eine t-BOC-geschützte Aminosäure der Struktur (13) eine Amidierungsreaktion mit einem geeigneten Amin, wie allgemein in Schema B, Schritt f, gelehrt, wodurch sich ein t-BOC-geschütztes Amino-Amid der Struktur (17) ergibt.

[0108] Ein geeignetes Amin der Struktur $HN(CH_3)CH_2Ar_1$ ist eines, bei dem Ar_1 so ist, wie im Produkt der Formel (1) erwünscht, oder nach Schutzgruppenabspaltung Ar_1 ergibt, wie im Endprodukt der Formel (1) erwünscht.

[0109] In Schema B, optionaler Schritt 1, wird ein t-BOC-geschütztes Amino-Amid der Struktur (17) allyliert, wie allgemein in Schema B, optionaler Schritt d, gelehrt, wodurch sich ein Allyl-Carbamat-Amid der Struktur (16) ergibt, in der R_5 t-Butyl ist.

[0110] In Schema B, Schritt g, wird ein Allyl-Carbamat-Amid der Struktur (16) in einen Aldehyd der Struktur (3) überführt. Ein Allyl-Carbamat-Amid der Struktur (16) kann durch entweder Ozonolyse in Gegenwart von Methanol, gefolgt von reduktiver Aufarbeitung, oder eine über Osmiumtetroxid vermittelte Bildung eines intermediären Diols, gefolgt von oxidativer Spaltung mit Bleitetraacetat oder Natriummetaperiodat, in einen Aldehyd der Struktur (3) überführt werden.

[0111] Die folgenden Beispiele stellen typische Synthesen dar, wie sie in Schema B beschrieben sind. Diese Beispiele und Herstellungen sind als lediglich veranschaulichend zu verstehen und sollen den Umfang der Erfindung in keiner Weise begrenzen.

BEISPIEL 44

2-(Methoxy)benzylmethylamin

Ausgangsmaterial für Beispiele 50 und 55:

[0112] Man vereinigt o-Amisoylchlorid (2-Methoxybenzoylchlorid) (2,9 g, 17,0 mmol) und Tetrahydrofuran (170 ml) und kühlt auf 0°C ab. Man gibt Diisopropylethylamin (5,92 ml, 34 mmol) hinzu. Man gibt Methylamin-Hydrochlorid (1,26 g, 18,7 mmol) hinzu. Man lässt 1 Stunde rühren und engt im Vakuum ein. Man chromatographiert an Silicagel, wobei nacheinander mit 50% Ethylacetat/Hexan eluiert wird, wodurch sich N-Methyl-2-methoxybenzamid ergibt: DC R_f = 0,45 (Silicagel, 50% Ethylacetat/Hexan).

[0113] Man vereinigt N-Methyl-2-methoxybenzamid (1,55 g, 9,36 mmol) und Tetrahydrofuran (100 ml) und erhitzt zum Rückfluss. Man tropft langsam eine Lösung des Boran-Dimethylsulfid-Komplexes (28,1 ml, 2,0 M in Tetrahydrofuran, 56,2 mmol) zu. Man erhitzt 1 Stunde zum Rückfluss, nachdem die Zugabe beendet ist. Man kühlt auf Zimmertemperatur ab und engt im Vakuum ein, wodurch ein Rückstand erhalten wird. Man kühlt den Rückstand auf 0°C. Man gibt langsam 6 M Salzsäurelösung zu. Nach dem Ende der Zugabe wird das Gemisch 1 Stunde zum Rückfluss erhitzt. Man kühlt auf 0°C, gibt 6 M Natriumhydroxidlösung zu, bis der pH-Wert 7 beträgt. Man extrahiert das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat. Man trocknet die organische Phase über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

BEISPIEL 45

3,4,5-(Trimethoxy)benzylmethylamin

Ausgangsmaterial für Beispiel 51:

[0114] Man vereinigt 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid (2,9 g, 17,0 mmol) und Tetrahydrofuran (170 ml) und kühlt auf 0°C ab. Man gibt Diisopropylethylamin (5,92 ml, 34 mmol) hinzu. Man gibt Methylamin-Hydrochlorid (1,26 g, 18,7 mmol) hinzu. Man lässt 1 Stunde rühren und engt im Vakuum ein. Man chromatographiert an Silicagel, wobei nacheinander mit 50% Ethylacetat/Hexan eluiert wird, wodurch sich N-Methyl-3,4,5-trimethoxybenzamid ergibt: DC R_f = 0,45 (Silicagel, 50% Ethylacetat/Hexan).

[0115] Man vereinigt N-Methyl-3,4,5-trimethoxybenzamid (1,55 g, 9,36 mmol) und Tetrahydrofuran (100 ml) und erhitzt zum Rückfluss. Man tropft langsam eine Lösung des Boran-Dimethylsulfid-Komplexes (28,1 ml, 2,0 M in Tetrahydrofuran, 56,2 mmol) zu. Man erhitzt 1 Stunde zum Rückfluss, nachdem die Zugabe beendet ist. Man kühlt auf Zimmertemperatur ab und engt im Vakuum ein, wodurch ein Rückstand erhalten wird. Man kühlt den Rückstand auf 0°C. Man gibt langsam 6 M Salzsäurelösung zu. Nach dem Ende der Zugabe wird das Gemisch 1 Stunde zum Rückfluss erhitzt. Man kühlt auf 0°C, gibt 6 M Natriumhydroxidlösung zu, bis der pH-Wert 7 beträgt. Man extrahiert das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat. Man trocknet die organische Phase über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

BEISPIEL 46

(S)-2-Allylamino-3-phenylpropionsäuremethyl

Schema B, optionaler Schritt a:

[0116] Man vereinigt (S)-2-Amino-3-phenylpropionsäuremethylester-Hydrochloridsalz ((S)-Phenylalaninmethylester-Hydrochloridsalz) (8,63 g, 40,0 mmol), Diisopropylethylamin (6,8 ml, 40,0 mmol) und Allylbromid (1,8 ml, 20,0 mmol) in THF (200 ml). Man rührt 16 Stunden unter einer Inertatmosphäre. Man gibt Allylbromid (1,8 ml, 20,0 mmol) hinzu und rührt weitere 24 Stunden. Man engt im Vakuum zu einem Rückstand ein. Man verdünnt den Rückstand mit Ethylacetat und extrahiert mit Wasser. Man trennt die Phasen, trocknet die organische Phase über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum. Man chromatographiert an Silicagel, wobei mit 30% Ethylacetat/Hexan eluiert wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt: DC R_f = 0,43 (Silicagel, 30% Ethylacetat/Hexan).

BEISPIEL 47

(S)-2-[N-(t-Butoxycarbonyl)allylamino]-3-phenylpropionsäuremethylester

Schema B, optionaler Schritt b:

[0117] Man vereinigt (S)-2-Allylamino-3-phenylpropionsäuremethylester (6,62 g, 30,4 mmol) und Di-t-butyldicarbonat (7,29 g, 33,5 mmol) in DMF/Ethylacetat (30 ml/30 ml). Man rührt 16 Stunden unter einer Inertatmosphäre. Man verdünnt das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat und extrahiert mit Wasser. Man trennt die Phasen, trocknet die organische Phase über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum. Man chromatographiert an Silicagel, wobei mit 10% Ethylacetat/Hexan eluiert wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

BEISPIEL 48

(S)-2-[N-(t-Butoxycarbonyl)allylamino]-3-phenylpropionsäure

Schema B, Schritt e:

[0118] Man vereinigt (S)-2-[N-(t-Butoxycarbonyl)allylamino-3-phenylpropionsäuremethylester (0,32 g, 1,0 mmol) und 1 M Natriumhydroxid (10 ml, 10 mmol) in Ethanol (10 ml). Man rührt 4 Stunden. Man säuert das Reaktionsgemisch mit 1 M Salzsäure an und extrahiert mit Ethylacetat. Man trennt die Phasen, trocknet die organische Phase über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum. Man chromatographiert an Silicagel, wobei mit 3% Methanol/Dichlormethan eluiert wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt: DC R_f = 0,40 (Silicagel, 5% Methanol/Dichlormethan).

BEISPIEL 49

(S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[N-(t-butoxycarbonyl)allylamino]-3-phenylpropionamid

Schema B, Schritt f:

[0119] Man vereinigt (S)-2-[N-(t-Butoxycarbonyl)allylamino]-3-phenylpropionsäure (11,1 g, 36,35 mmol) und THF (360 ml). Man kühlt auf –22°C ab. Man gibt N-Methylmorpholin (7,09 ml, 54,53 mmol) hinzu und rührt 10 Minuten. Man gibt Isobutylchlorformiat (7,09 ml, 54,53 mmol) hinzu und rührt 30 Minuten bei –22°C. Man gibt N-Methyl-N-benzylamin (7,09 ml, 54,53 mmol) hinzu. Man lässt auf Zimmertemperatur erwärmen und rührt 2 Stunden. Man verdünnt das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat und extrahiert mit Wasser. Man trennt die Phasen, trocknet die organische Phase über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum. Man chromatographiert an Silicagel, wobei mit 10% Ethylacetat/Hexan eluiert wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

BEISPIEL 50

(S)-N-(2-Methoxybenzyl)-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)allylamino]-3-phenylpropionamid

Schema B, Schritt g:

[0120] Man vereinigt (S)-2-[N-(t-Butoxycarbonyl)allylamino]-3-phenylpropionsäure (1,59 g, 5,20 mmol), (2-Methoxybenzyl)methylamin (0,79 g, 5,20 mmol), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (1,12 g, 5,72 mmol), 1-Hydroxybenzotriazol (0,38 g, 2,52 mmol) und Diisopropylethylamin (1,34 ml, 6,5 mmol) in Dichlormethan (50 ml) und rührt 18 Stunden. Man verdünnt mit Ethylacetat und extrahiert mit 1 M Salzsäure, einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumbicarbonat und einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid. Man trocknet die abgetrennte organische Phase über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum. Man chromatographiert an Silicagel, wobei nacheinander mit 5% Ethylacetat/Hexan und 10% Ethylacetat/Hexan eluiert wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt: DC R_f = 0,55 (Silicagel, 30% Ethylacetat/Hexan).

BEISPIEL 51

(S)-N-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)allylamino]-3-phenylpropionamid

Schema B, Schritt g:

[0121] Man vereinigt (S)-2-[N-(t-Butoxycarbonyl)allylamino]-3-phenylpropionsäure (0,91 g, 2,97 mmol), (3,4,5-Trimethoxy)benzylmethylamin (0,63 g, 2,97 mmol), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (0,63 g, 3,27 mmol), 1-Hydroxybenzotriazol (0,349 g, 3,27 mmol) und Diisopropylethylamin (0,77 ml, 6,27 mmol) in Dichlormethan (30 ml) und rührt 18 Stunden. Man verdünnt mit Ethylacetat und extrahiert mit 1 M Salzsäure, einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumbicarbonat und einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid. Man trocknet die abgetrennte organische Phase über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum. Man chromatographiert an Silicagel, wobei nacheinander mit 10% Methanol/Dichlormethan und 30% Methanol/Dichlormethan eluiert wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt: DC R_f = 0,30 (Silicagel, 30% Ethylacetat/Hexan).

BEISPIEL 52

(S)-2-[N-(t-Butoxycarbonyl)amino[3-(naphth-2-yl)propionsäure

Schema B, optionaler Schritt j:

[0122] Man vereinigt (S)-2-Amino-3-(naphth-2-yl)propionsäure ((S)-(2-Napthyl)alanin) (2,0 g, 9,29 mmol) und Di-t-butyldicarbonat (2,23 g, 10,22 mmol) in 1/1 DMF/Ethylacetat (200 ml). Man gibt Diisopropylethylamin (2,0 ml) hinzu, um die (S)-2-Amino-3-(2-napthyl)-propionsäure löslich zu machen, und rührt 18 Stunden. Man verdünnt mit Ethylacetat und extrahiert mit 1 M Salzsäurelösung. Man trocknet die abgetrennte organische Phase über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum, wodurch sich die Titelverbindung ergibt. DC R_f = 0,47 (Silicagel, 10% Methanol/Dichlormethan).

BEISPIEL 53

(S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)amino]-3-(naphth-2-yl)propionamid

Schema B, optionaler Schritt k:

[0123] Man vereinigt (S)-2-[N-(t-Butoxycarbonyl)amino]-3-(naphth-2-yl)propionsäure (2,92 g, 9,3 mmol), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (1,96 g, 10,22 mmol), 1-Hydroxybenzotriazol (1,38 g, 10,22 mmol), N-Methyl-N-benzylamin (9,3 mmol) und Diisopropylethylamin (1,78 ml, 10,22 mmol) in Dichlormethan (100 ml) und rührt 18 Stunden. Man verdünnt mit Ethylacetat und extrahiert mit 1 M Salzsäure, einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumbicarbonat und einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid. Man trocknet die abgetrennte organische Phase über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum. Man chromatographiert an Silicagel, wobei mit 20% Ethylacetat/Hexan eluiert wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt: DC R_f = 0,29 (Silicagel, 20% Ethylacetat/Hexan).

BEISPIEL 54

(S)-N-(3,4-Dichlorbenzyl)-N-methyl-2-[N'-t-butoxycarbonyl)amino]-3-(naphth-2-yl)propionamid

Schema B, optionaler Schritt k:

[0124] Man vereinigt (S)-2-[N-(t-Butoxycarbonyl)amino]-3-(naphth-2-yl)propionsäure (1,23 g, 3,93 mmol), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (0,435 g, 2,2 mmol), 1-Hydroxybenzotriazol (0,297 g, 2,2 mmol), N-Methyl-N-(3,4-dichlorbenzyl)amin (0,382, 2,0 mmol) und Diisopropylethylamin (0,53 ml, 2,2 mmol) in Dichlormethan (20 ml) und rührt 72 Stunden. Man verdünnt mit Ethylacetat und extrahiert mit 1 M Salzsäure, einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumbicarbonat und einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid. Man trocknet die abgetrennte organische Phase über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum. Man chromatographiert an Silicagel, wobei mit 10% Ethylacetat/Hexan eluiert wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

BEISPIEL 55

(S)-N-(2-Methoxybenzyl)-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)amino]-3-(naphth-2-yl)propionamid

Schema B, optionaler Schritt k:

[0125] Man vereinigt (S)-2-[N-(t-Butoxycarbonyl)amino]-3-(naphth-2-yl)propionsäure (1,89 g, 6,0 mmol), (2-Methoxybenzyl)methylamin (1,67 g, 11,1 mmol), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (1,30 g, 6,6 mmol), 1-Hydroxybenzotriazol (0,89 g, 6,6 mmol) und Diisopropylethylamin (1,59 ml, 6,6 mmol) in Dichlormethan (60 ml) und rührt 18 Stunden. Man verdünnt mit Ethylacetat und extrahiert mit 1 M Salzsäure, einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumbicarbonat und einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid. Man trocknet die abgetrennte organische Phase über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum zur Titelverbindung als farblosem Öl.

BEISPIEL 56

(S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)allylamino-3-(naphth-2-yl)propionamid

Schema B, optionaler Schritt l:

[0126] Man vereinigt (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)amino]-3-(naphth-2-yl)propionamid (3,3 g, 7,9 mmol) und THF/DMF (70 ml/ml) und kühlt in einem Eisbad auf 0°C ab. Man gibt Natriumhydrid (0,7 g, 60% in Öl, 17,38 mmol) und Allylbromid (4,1 ml, 47,4 mmol) hinzu. Man lässt die Reaktion auf Zimmertemperatur erwärmen und erhitzt dann 18 Stunden zum Rückfluss. Man gießt das Reaktionsgemisch in eine gesättigte wässrige Lösung von Ammoniumchlorid. Man trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase mit Dichlormethan. Man vereinigt die organischen Phasen. Man trocknet über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum. Man chromatographiert an Silicagel, wobei nacheinander mit 10% Ethylacetat/Hexan und 20% Ethylacetat/Hexan eluiert wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt: DC R_f = 0,59 (Silicagel, 20% Ethylacetat/Hexan).

BEISPIEL 57

(S)-N-(3,4-Dichlorbenzyl)-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)allylamino]-3-(naphth-2-yl)propionamid

Schema B, optionaler Schritt l:

[0127] Man vereinigt (S)-N-(3,4-Dichlorbenzyl)-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)amino]-3-(naphth-2-yl)propionamid (0,48 g, 7,9 mmol) und THF/DMF (9 ml/1 ml) und kühlt in einem Eisbad auf 0°C ab. Man gibt Natriumhydrid (0,048 g, 60% in Öl, 2,0 mmol) und Allylbromid (0,52 ml) hinzu. Man lässt die Reaktion auf Zimmertemperatur erwärmen und erhitzt dann 18 Stunden zum Rückfluss. Man gießt das Reaktionsgemisch in eine gesättigte wässrige Lösung von Ammoniumchlorid. Man trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase mit Dichlormethan. Man vereinigt die organischen Phasen. Man trocknet über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum. Man chromatographiert an Silicagel, wobei nacheinander mit 10% Ethylacetat/Hexan und 20% Ethylacetat/Hexan eluiert wird, wodurch sich die Titelverbindung als Feststoff ergibt.

BEISPIEL 58

(S)-N-(2-Methoxybenzyl)-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)allylamino]-3-(naphth-2-yl)propionamid

Schema B, optionaler Schritt l:

[0128] Man vereinigt (S)-N-(2-Methoxybenzyl)-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)amino]-3-(naphth-2-yl)propionamid (0,63 g, 1,41 mmol) und THF/DMF (15 ml/5 ml) und kühlt in einem Eisbad auf 0°C ab. Man gibt Natriumhydrid (0,067 g, 60% in Öl, 2,82 mmol) und Allylbromid (0,73 ml, 8,46 mmol) hinzu. Man lässt die Reaktion auf Zimmertemperatur erwärmen und erhitzt dann 18 Stunden zum Rückfluss. Man gießt das Reaktionsgemisch in eine gesättigte wässrige Lösung von Ammoniumchlorid. Man trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase mit Dichlormethan. Man vereinigt die organischen Phasen. Man trocknet über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum. Man chromatographiert an Silicagel, wobei mit 10% Ethylacetat/Hexan eluiert wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt: DC R_f = 0,55 (Silicagel, 20% Ethylacetat/Hexan).

BEISPIEL 59

(S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-2-oxoethylamino]-3-phenylpropionamid

Schema B, Schritt g:

[0129] Man vereinigt (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)allylamino]-3-phenylpropionamid (10,04 g, 24,5 mmol) und Pyridin (0,13 ml) in Dichlormethan/Methanol (300 ml/30 ml). Man kühlt auf –78°C ab. Man leitet ozonierten Sauerstoff durch die Lösung, bis eine bleibende hellblaue Färbung erhalten wird. Man leitet Stickstoff durch die Lösung, bis die blaue Färbung verschwindet. Man gibt Dimethylsulfid (55 ml) hinzu. Man lässt das Reaktionsgemisch auf Zimmertemperatur erwärmen und rührt 16 Stunden. Man engt im Vakuum zu einem Rückstand ein. Man verdünnt den Rückstand mit Ethylacetat und extrahiert mit Wasser. Man trennt die Phasen, trocknet die organische Phase über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum. Man chromatographiert an Silicagel, wobei mit 10% Ethylacetat/Hexan eluiert wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt: DC R_f = 0,53 (Silicagel, 10% Ethylacetat/Hexan).

BEISPIEL 60

(S)-N-(2-Methoxybenzyl)-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-2-oxoethylamino]-3-phenylpropionamid

Schema D, Schritt g:

[0130] Man vereinigt (S)-N-(2-Methoxybenzyl)-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)allylamino]-3-phenylpropionamid (0,66 g, 1,52 mmol), N-Methylmorpholin-N-oxid (0,20 g, 1,67 mmol), Aceton (5 ml) und Wasser (5 ml). Man gibt Osmiumtetroxid (0,78 ml, 0,04 M in THF, 0,032 mmol) hinzu und rührt 18 Stunden unter einer Inertatmosphäre. Man gießt das Reaktionsgemisch in eine gesättigte Lösung von Natriumbisulfit und extrahiert das intermediäre Diol in Ethylacetat. Man trocknet die abgetrennte organische Phase über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum, wodurch sich das rohe Diol ergibt, das ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt wird. Man löst das rohe Diol in Chloroform (10 ml). Man gibt eine Lösung von Bleitetraacetat (0,74 g, 1,67 mmol) in Chloroform (10 ml) hinzu. Man rührt 30 Minuten und gießt dann das Reaktionsgemisch in eine gesät-

tigte Lösung von Natriumbicarbonat. Man extrahiert mit Dichlormethan und trennt die organische Phase ab. Man trocknet die abgetrennte organische Phase über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum, wodurch sich die Titelverbindung ergibt, die ohne weitere Reinigung verwendet werden kann.

BEISPIEL 61

(S)-N-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-2-oxoethylamino]-3-phenylpropionamid

Schema B, Schritt g:

[0131] Man vereinigt (S)-N-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-2-allylamino]-3-phenylpropionamid (0,50 g, 1,0 mmol), N-Methylmorpholin-N-oxid (0,13 g, 1,1 mmol), Aceton (15 ml) und Wasser (20 ml). Man gibt Osmiumtetroxid (0,51 ml, 0,04 M in THF, 0,021 mmol) hinzu und rührt 18 Stunden unter einer Inertatmosphäre. Man gießt das Reaktionsgemisch in eine gesättigte Lösung von Natriumbisulfit und extrahiert das intermediäre Diol in Ethylacetat. Man trocknet die abgetrennte organische Phase über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum. Man nimmt das rohe Diol im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung. Man löst das rohe Diol in Chloroform (10 ml). Man gibt Bleitetraacetat (0,48 g, 1,1 mmol) als Lösung in Chloroform (10 ml) hinzu. Man rührt 30 Minuten. Man gießt die Reaktion in eine gesättigte wässrige Lösung von Natriumbicarbonat und extrahiert mit Dichlormethan. Man trocknet die abgetrennte organische Phase über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum, wodurch sich die Titelverbindung ergibt. Die Titelverbindung kann ohne weitere Reinigung verwendet werden.

BEISPIEL 62

(S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl]-2-oxoethylamino)-3-(naphth-2-yl)propionamid

Schema B, Schritt g:

[0132] Man vereinigt (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)allylamino]-3-(naphth-2-yl)-propionamid (3,34 g, 7,29 mmol) und Pyridin (0,03 ml) in Dichlormethan/Methanol (66 ml/7 ml). Man kühlt auf –78°C ab. Man leitet ozonierten Sauerstoff durch die Lösung, bis eine bleibende hellblaue Färbung erhalten wird. Man leitet Stickstoff durch die Lösung, bis die blaue Färbung verschwindet. Man gibt Dimethylsulfid (12 ml) hinzu. Man lässt das Reaktionsgemisch auf Zimmertemperatur erwärmen und rührt 16 Stunden. Man engt im Vakuum zu einem Rückstand ein. Man verdünnt den Rückstand mit Ethylacetat und extrahiert mit Wasser. Man trennt die Phasen, trocknet die organische Phase über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum. Man chromatographiert an Silicagel, wobei mit 20% Ethylacetat/Hexan eluiert wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt: DC R_f = 0,70 (Silicagel, 50% Ethylacetat/Hexan).

BEISPIEL 63

(S)-N-(3,4-Dichlorbenzyl)-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-2-oxoethylamino]-3-(naphth-2-yl)propionamid

Schema B, Schritt g:

[0133] Man vereinigt (S)-N-(3,4-Dichlorbenzyl)-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)allylamino]-3-(naphth-2-yl)propionamid (0,26 g, 0,50 mmol), N-Methylmorpholin-N-oxid (0,065 g, 0,55 mmol), Aceton (10 ml), Tetrahydrofuran (5 ml) und Wasser (5 ml). Man gibt Osmiumtetroxid (0,26 ml, 0,04 M in THF, 0,042 mmol) hinzu und rührt 18 Stunden unter einer Inertatmosphäre. Man gießt das Reaktionsgemisch in eine gesättigte Lösung von Natriumbisulfit und extrahiert das intermediäre Diol in Ethylacetat. Man trocknet die abgetrennte organische Phase über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum, wodurch sich das rohe Diol ergibt, das ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt wird. Man löst das rohe Diol in Chloroform (10 ml). Man gibt eine Lösung von Bleitetraacetat (0,24 g, 0,55 mmol) in Chloroform (10 ml) hinzu. Man rührt 30 Minuten und gießt dann das Reaktionsgemisch in eine gesättigte Lösung von Natriumbicarbonat. Man extrahiert mit Dichlormethan und trennt die organische Phase ab. Man trocknet die abgetrennte organische Phase über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum, wodurch sich die Titelverbindung ergibt, die ohne weitere Reinigung verwendet werden kann.

BEISPIEL 64

(S)-N-(2-Methoxybenzyl)-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-2-oxoethylamino]-3-(naphth-2-yl)propionamid

Schema B, Schritt g:

[0134] Man vereinigt (S)-N-(2-Methoxybenzyl)-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)allylamino]-3-(naphth-2-yl)propionamid (0,46 g, 0,96 mmol), N-Methylmorpholin-N-oxid (0,12 g, 1,06 mmol), Aceton (20 ml) und Wasser (10 ml). Man gibt Osmiumtetroxid (0,50 ml, 0,04 M in THF, 0,02 mmol) hinzu und rührt 18 Stunden unter einer Inertatmosphäre. Man gießt das Reaktionsgemisch in eine gesättigte Lösung von Natriumbisulfit und extrahiert das intermediäre Diol in Ethylacetat. Man trocknet die abgetrennte organische Phase über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum, wodurch sich das rohe Diol ergibt, das ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt wird. Man löst das rohe Diol in Chloroform (10 ml). Man gibt eine Lösung von Bleitetraacetat (0,46 g, 1,06 mmol) in Chloroform (10 ml) hinzu. Man rührt 30 Minuten und gießt dann das Reaktionsgemisch in eine gesättigte Lösung von Natriumbicarbonat. Man extrahiert mit Dichlormethan und trennt die organische Phase ab. Man trocknet die abgetrennte organische Phase über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum, wodurch sich die Titelverbindung ergibt, die ohne weitere Reinigung verwendet werden kann.

BEISPIEL 65

(S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-3-hydroxypropylamino]-3-phenylpropionamid

Schema B, optionaler Schritt h:

[0135] Man kühlt eine Lösung von Boran (1,5 ml, 1 M in THF, 1,5 mmol) in einem Eisbad unter einer Inertatmosphäre auf 0°C ab. Man gibt Cyclohexen (0,31 ml, 3,1 mmol) hinzu und rührt 15 Minuten bei fortgesetzter Kühlung. Man gibt die vorstehend hergestellte Suspension von Dicyclohexylboran in THF zu (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)allylamino]-3-phenylpropionamid (2 mmol) und rührt 15 Minuten in einem Eisbad. Man erwärmt auf Zimmertemperatur und rührt 2 Stunden. Man verdünnt das Gemisch mit Phosphatpuffer mit pH-Wert 7 (40 ml) und Ethanol (20 ml). Man gibt 30%iges Wasserstoffperoxid (8 ml) hinzu. Man rührt 20 Stunden bei Zimmertemperatur. Man engt im Vakuum zu einem Rückstand ein. Man verdünnt das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat und extrahiert mit Wasser. Man trennt die Phasen, trocknet die organische Phase über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum. Man chromatographiert an Silicagel, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

BEISPIEL 66

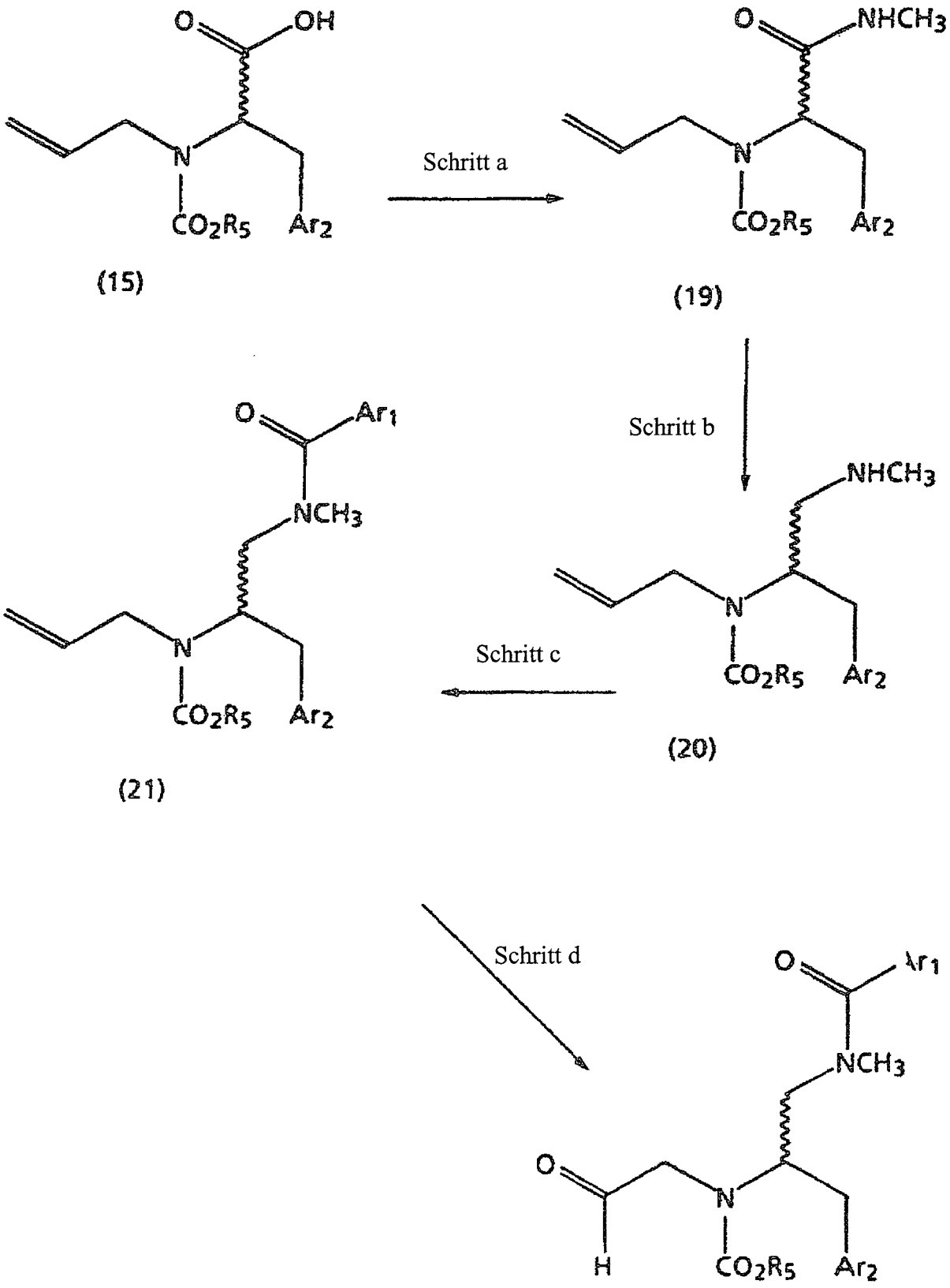
(S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-3-oxopropylamino]-3-phenylpropionamid

Schema B, optionaler Schritt i:

[0136] Man vereinigt (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-3-hydroxypropylamino]-3-phenylpropionamid (20 mmol), Triethylamin (10 mmol) und Dimethylsulfoxid (4 ml). Man gibt die vorstehend hergestellte Lösung zu einer Lösung von Pyridin/Schwefeltrioxid-Komplex (6,4 mmol) in Dimethylsulfoxid (12 ml). Man rührt 1 Stunde. Man verdünnt das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat und extrahiert mit Wasser. Man trennt die Phasen, trocknet die organische Phase über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum, wodurch sich die Titelverbindung ergibt, die ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt wird.

[0137] In Schema C wird ein allgemeines Syntheseverfahren zur Herstellung des Aldehyds der Struktur (3) angegeben, in der G_1 -C(O)- und G_2 $-CH_2-$ ist, der als Ausgangsmaterial in Schema A.1 eingesetzt wird. Die Reagenzien und Ausgangsmaterialien sind für den Durchschnittsfachmann leicht erhältlich. In Schema C sind alle Substituenten, sofern nicht anders angegeben, wie zuvor definiert.

Schema C



(3), wobei G_1 -C(O)- und G_2 $-CH_2-$ ist.

[0138] In Schema C, Schritt a, durchläuft eine geeignete Allyl-Carbamat-Säure der Struktur (15), die unter Verwendung der Verfahren aus Schema B hergestellt wurde, eine Amidierungsreaktion mit Methylamin oder einem Salz von Methylamin zu einem Allyl-Carbamat-Säure-N-methylamid der Struktur (19).

[0139] Eine geeignete Allyl-Carbamat-Säure der Struktur (15) ist eine, bei der die Stereochemie, R_5 und Ar_2 so sind, wie im Produkt der Formel (1) gewünscht, oder ist eine, die nach Antipodentrennung oder Schutzgruppenabspaltung die Stereochemie oder Ar_2 und R_5 ergibt, wie im Endprodukt der Formel (1) erwünscht.

[0140] Eine Amidierungsreaktion kann über eine aktivierte Zwischenstufe verlaufen, wie ein gemischtes Anhydrid oder ein (O)-Hydroxybenzotriazol, das hergestellt werden kann, aber nicht notwendigerweise vor der Zugabe von Methylamin oder einem Salz von Methylamin isoliert wird.

[0141] Beispielsweise wird eine geeignete Allyl-Carbamat-Säure der Struktur (15) mit 1,2 bis 1,7 Äquivalenten einer geeigneten Base, wie N-Methylmorpholin, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, in Kontakt gebracht. Im Allgemeinen wird das Reaktionsgemisch vor der Zugabe von 1,2 bis 1,7 Äquivalenten Isobutylchlorformiat auf eine Temperatur zwischen –50°C und 0°C abgekühlt, wobei –25°C bis –20°C bevorzugt werden. Die Reaktion wird im Allgemeinen 30 Minuten bis 3 Stunden rühren gelassen, so dass sich das gemischte Anhydrid, eine aktivierte Zwischenstufe, bilden kann. Während die Temperatur zwischen –50°C und 0°C gehalten wird, wird Methylamin oder ein Salz von Methylamin zugegeben. Die Reaktion kann, nachdem die Zugabe des Amins beendet ist, auf Zimmertemperatur erwärmt werden. Die Reaktion erfordert 2 bis 48 Stunden. Das Produkt kann mit im Fachgebiet bekannten Verfahren, wie Extraktion, Verdampfen, Chromatographie und Umkristallisation, isoliert und gereinigt werden.

[0142] In einer anderen Ausführungsform beispielsweise wird eine geeignete Allyl-Carbamat-Säure der Struktur (15) mit einem geringen molaren Überschuss an Methylamin oder einem Salz von Methylamin und 1-Hydroxybenzotriazol-Hydrat in Gegenwart eines geringen molaren Überschusses an Kupplungsmittel, wie Dicyclohexylcarbodiimid oder 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid, in Kontakt gebracht. Die Reaktion wird in Gegenwart einer geeigneten Base, wie Diisopropylethylamin, durchgeführt. Die Reaktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dichlormethan oder Chloroform, durchgeführt. Das Produkt kann mit im Fachgebiet bekannten Verfahren, wie Extraktion, Verdampfen, Chromatographie und Umkristallisation, isoliert und gereinigt werden.

[0143] In Schema C, Schritt b, wird ein Allyl-Carbamat-Säure-N-methylamid der Struktur (19) zu einer N-Methylaminoverbindung der Struktur (20) reduziert.

[0144] Beispielsweise wird ein Allyl-Carbamat-Säure-N-methylamid der Struktur (19) mit einem geeigneten Reduktionsmittel, wie Diisobutylaluminiumhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid, in Kontakt gebracht, wobei Diisobutylaluminiumhydrid bevorzugt wird. Die Reaktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran oder Toluol, durchgeführt. Im Allgemeinen wird die Reaktion bei Temperaturen von –20°C bis zur Rückflusstemperatur des Lösungsmittels durchgeführt. Nach geeigneter Aufarbeitung, wie im Fachgebiet bekannt, hängt die eingesetzte Aufarbeitung von den hergestellten Produkten und dem verwendeten Reduktionsmittel ab, kann das Produkt im Fachgebiet bekannten Verfahren, wie Extraktion, Verdampfen, Chromatographie und Umkristallisation, isoliert und gereinigt werden.

[0145] In Schema C, Schritt c, wird eine N-Methylaminoverbindung der Struktur (20) mit einem geeigneten Aroylsäurechlorid zu einem N-Methylaroylamid der Struktur (21) aroyliert.

[0146] Ein geeignetes Aroylsäurechlorid $Ar_1C(O)Cl$ ist eines, bei dem Ar_1 so ist, wie im Produkt der Formel (1) erwünscht, oder nach Schutzgruppenabspaltung Ar_1 ergibt, wie im Endprodukt der Formel (1) erwünscht.

[0147] Beispielsweise wird eine N-Methylaminoverbindung der Struktur (20) mit einem geeigneten Aroylsäurechlorid $Ar_1C(O)Cl$ in Kontakt gebracht. Die Reaktion wird in Gegenwart einer geeigneten Base, wie Triethylamin, Diisopropylethylamin oder Pyridin, durchgeführt. Die Reaktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, Chloroform, Pyridin, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Wasser, durchgeführt. Im Allgemeinen wird die Reaktion bei Temperaturen von –20°C bis zur Rückflusstemperatur des Lösungsmittels durchgeführt. Das Produkt kann mit im Fachgebiet bekannten Verfahren, wie Extraktion, Verdampfen, Chromatographie und Umkristallisation, isoliert und gereinigt werden.

[0148] In Schema C, Schritt d, wird ein N-Methylaroylamid der Struktur (21) in einen Aldehyd der Struktur (3) überführt, in der G_1 -C(O)- und G_2 -CH_2- ist. Ein N-Methylaroylamid der Struktur (21) kann durch entweder Ozonolyse in Gegenwart von Methanol, gefolgt von reduktiver Aufarbeitung, oder eine über Osmiumtetroxid vermittelte Bildung eines intermediären Diols, gefolgt von oxidativer Spaltung mit Bleitetraacetat oder Natriummetaperiodat, in einen Aldehyd der Struktur (3), in der G_1 -C(O)- und G_2 -CH_2- ist, überführt werden.

[0149] Beispielsweise wird ein N-Methylaroylamid der Struktur (21) mit Ozon in Gegenwart von Methanol in Kontakt gebracht. Die Reaktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, durchgeführt. Im Allgemeinen wird die Reaktion bei einer Temperatur von –100°C bis –60°C durchgeführt, wobei –70°C bevorzugt wird. Die Reaktion wird reduktiv durch Zugabe eines geeigneten Reduktionsmittels, wie Tributylphosphin oder Dimethylsulfid, aufgearbeitet. Das Produkt kann durch Verdampfen aus der Reaktionszone isoliert werden und kann ohne weitere Reinigung verwendet werden. Das Produkt kann mit im Fachgebiet bekannten Verfahren, wie Chromatographie und Umkristallisation, gereinigt werden.

[0150] In einer anderen Ausführungsform beispielsweise wird ein N-Methylaroylamid der Struktur (21) mit Osmiumtetroxid in Kontakt gebracht, wodurch sich ein intermediäres Diol ergibt. Die Reaktion kann unter Verwendung von 0,01 bis 0,05 molaren Äquivalenten Osmiumtetroxid und eines geringen molaren Überschusses an Oxidationsmittel, wie N-Methylmorpholin-N-oxid, durchgeführt werden. Die Reaktion wird in einem Lösungsmittel, wie Aceton/Wasser-Gemische, durchgeführt. Die Reaktion wird bei Zimmertemperatur durchgeführt und erfordert 12 bis 48 Stunden. Das Reaktionsgemisch wird zu einer gesättigten Lösung von Natriumbisulfit gegebem und das intermediäre Diol wird durch Extraktion und Verdampfen isoliert und ohne weitere Reinigung verwendet. Das intermediäre Diol wird mit einem geringen molaren Überschuss Bleitetraacetat oder Natriummetaperiodat in Kontakt gebracht. Im Allgemeinen wird die Reaktion in einem Lösungsmittel, wie Chloroform, durchgeführt. Die Reaktion wird bei Zimmertemperatur durchgeführt und erfordert 30 Minuten bis 8 Stunden. Das Produkt kann durch Extraktion und Verdampfen aus der Reaktionszone isoliert werden und kann ohne weitere Reinigung verwendet werden. Das Produkt kann mit im Fachgebiet bekannten Verfahren, wie Chromatographie und Umkristallisation, gereinigt werden.

BEISPIEL 67

(S)-N-Methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)allylamino]-3-phenylpropionamid

Schema C, Schritt a:

[0151] Man vereinigt (S)-2-[N-(t-Butoxycarbonyl)allylamino]-3-phenylpropionsäure (0,7 g, 2,29 mmol), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (0,50 g, 2,52 mmol), 1-Hydroxybenzotriazol (0,38 g, 2,52 mmol), Methylamin-Hydrochlorid (0,17 g, 2,52 mmol) und Diisopropylethylamin (0,59 ml, 2,52 mmol) in Dichlormethan (23 ml) und rührt 18 Stunden. Man verdünnt mit Ethylacetat und extrahiert mit 1 M Salzsäure, einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumbicarbonat und einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid. Man trocknet die abgetrennte organische Phase über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum. Man chromatographiert an Silicagel, wobei nacheinander mit 5% Methanol/Dichlormethan und 10% Methanol/Dichlormethan eluiert wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt: DC R_f = 0,44 (Silicagel, 30% Ethylacetat/Hexan).

BEISPIEL 68

(S)-N-Methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)allylamino]-3-phenylpropyl

Schema C, Schritt b:

[0152] Man löst (S)-N-Methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)allylamino]-3-phenylpropionamid (0,31 g, 0,98 mmol) in Dichlormethan (10 ml) und kühlt in einem Trockeneis/Aceton-Bad auf –78°C ab. Man gibt Diisobutylaluminiumhydrid (1,96 ml, 1,5 M in Toluol, 2,94 mmol) hinzu. Man lässt langsam auf Zimmertemperatur erwärmen und rührt 16 Stunden. Man gibt langsam eine 15%ige wässrige Lösung von Natriumhydroxid (3,0 ml) hinzu. Man extrahiert mit Dichlormethan, trocknet die organische Phase über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum, wodurch sich die Titelverbindung als ein Gemisch ergibt, das ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt wird.

BEISPIEL 69

(S)-N-Methyl-N-[2-[N'-(t-butoxycarbonyl)allylamino]-3-phenylpropyl]benzamid

Schema C, Schritt c:

[0153] Man vereinigt (S)-N-Methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)allylamino]-3-phenylpropylamin (1,23 g, 4,25 mmol) und Diisopropylethylamin (0,36 ml, 2,0 mmol) in Dichlormethan (20 ml). Man kühlt in einem Eisbad auf

0°C ab. Man gibt Benzoylchlorid (0,24 ml, 2,0 mmol) hinzu und rührt die Reaktion 2 Stunden bei 0°C. Man extrahiert das Reaktionsgemisch mit Wasser, trocknet die organische Phase über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum. Man chromatographiert an Silicagel, wobei mit 20% Ethylacetat/Hexan eluiert wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt: DC R_f = 0,59 (Silicagel, 20% Ethylacetat/Hexan).

BEISPIEL 70

(S)-N-Methyl-N-[2-[N'-(t-butoxycarbonyl)allylamino]-3-phenylpropyl]-(3,4,5-trimethoxy)benzamid

Schema C, Schritt c:

[0154] Man vereinigt (S)-N-Methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)allylamino]-3-phenylpropylamin (0,57 g, 1,87 mmol) und Diisopropylethylamin (0,65 ml, 3,74 mmol) in Dichlormethan (40 ml). Man kühlt in einem Eisbad auf 0°C ab. Man gibt 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid (0,43 g, 1,87 mmol) hinzu und rührt die Reaktion 4 Stunden bei 0°C. Man extrahiert das Reaktionsgemisch mit Wasser, trocknet die organische Phase über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum. Man chromatographiert an Silicagel, wobei nacheinander mit 5% Ethylacetat/Hexan, 20% Ethylacetat/Hexan und 35% Ethylacetat/Hexan eluiert wird, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

BEISPIEL 71

(S)-N-Methyl-N-[2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-2-oxoethylamino]-3-phenylpropyl]-(3,4,5-trimethoxy)benzamid

Schema C, optionaler Schritt d:

[0155] Man vereinigt (S)-N-Methyl-N-[2-[N'-(t-butoxycarbonyl)allylamino]-3-phenylpropyl]-(3,4,5-trimethoxy)benzamid (0,145 g, 0,29 mmol), N-Methylmorpholin-N-oxid (0,037 g, 0,32 mmol), Aceton (5 ml) und Wasser (5 ml). Man gibt Osmiumtetroxid (0,15 ml, 0,04 M in THF, 0,006 mmol) hinzu und rührt 18 Stunden unter einer Inertatmosphäre. Man gießt das Reaktionsgemisch in eine gesättigte Lösung von Natriumbisulfit und extrahiert das intermediäre Diol in Ethylacetat. Man trocknet die abgetrennte organische Phase über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum, wodurch das rohe Diol erhalten wird, das ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt wird. Man löst das rohe Diol in Chloroform (10 ml). Man gibt Bleitetraacetat (0,32 g, 0,32 mmol) als Lösung in Chloroform (10 ml) hinzu. Man rührt 30 Minuten. Man gießt die Reaktion in eine gesättigte wässrige Lösung von Natriumbicarbonat und extrahiert mit Dichlormethan. Man trocknet die abgetrennte organische Phase über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum, wodurch sich die Titelverbindung ergibt. DC R_f = 0,79 (Silicagel, 10% Methanol/Dichlormethan). Die Titelverbindung kann ohne weitere Reinigung verwendet werden.

BEISPIEL 72

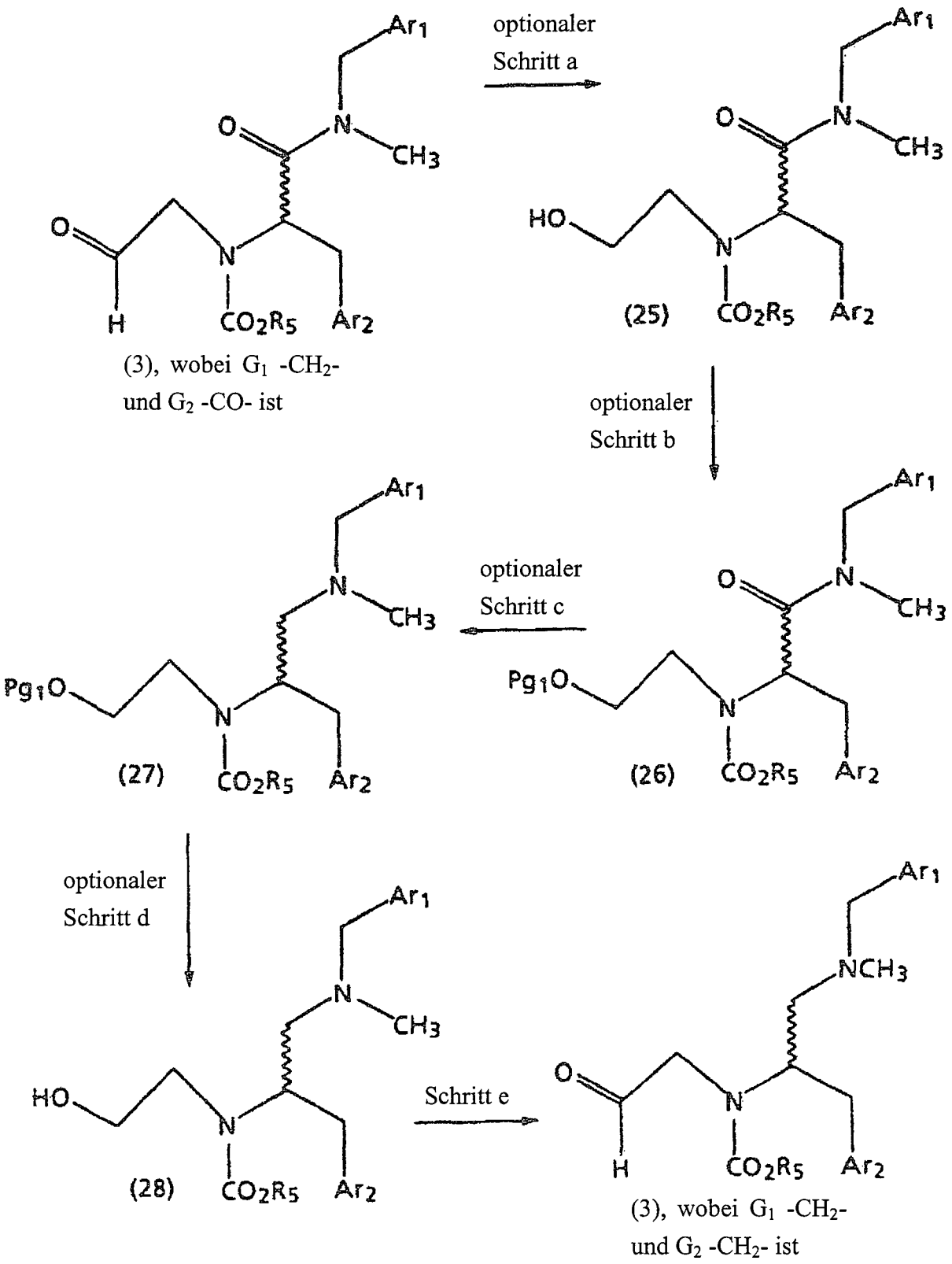
(S)-N-Methyl-N-[2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-2-oxoethylamino]-3-phenylpropyl]benzamid

Schema C, optionaler Schritt d:

[0156] Man vereinigt (S)-N-Methyl-N-[2-[N'-(t-butoxycarbonyl)allylamino]-3-phenylpropyl]benzamid (0,14 g, 0,35 mmol), N-Methylmorpholin-N-oxid (0,044 g, 0,38 mmol), Aceton (5 ml) und Wasser (5 ml). Man gibt Osmiumtetroxid (0,18 ml, 0,04 M in THF, 0,0074 mmol) hinzu und rührt 18 Stunden unter einer Inertatmosphäre. Man gießt das Reaktionsgemisch in eine gesättigte Lösung von Natriumbisulfit und extrahiert das intermediäre Diol in Ethylacetat. Man trocknet die abgetrennte organische Phase über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum, wodurch das rohe Diol erhalten wird, das ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt wird. Man löst das rohe Diol in Chloroform (5 ml). Man gibt Bleitetraacetat (0,16 g, 0,38 mmol) als Lösung in Chloroform (5 ml) hinzu. Man rührt 30 Minuten. Man gießt die Reaktion in eine gesättigte wässrige Lösung von Natriumbicarbonat und extrahiert mit Dichlormethan. Man trocknet die abgetrennte organische Phase über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum, wodurch sich die Titelverbindung ergibt. DC R_f = 0,76 (Silicagel, 50% Ethylacetat/Hexan). Die Titelverbindung kann ohne weitere Reinigung verwendet werden.

[0157] In Schema D wird ein allgemeines Syntheseverfahren zur Herstellung des Aldehyds der Struktur (3) angegeben, in der G_1 -CH_2- und G_2 -CH_2- ist, der als Ausgangsmaterial in Schema A.1 eingesetzt wird. Die Reagenzien und Ausgangsmaterialien sind für den Durchschnittsfachmann leicht erhältlich. In Schema D sind alle Substituenten, sofern nicht anders angegeben, wie zuvor definiert.

Schema D



[0158] In Schema D, optionaler Schritt a, wird ein geeigneter Aldehyd der Struktur (3) unter Verwendung eines geeigneten Reduktionsmittels zu einem Alkohol-Amid der Struktur (25) reduziert.

[0159] Ein geeigneter Aldehyd der Struktur (3) ist einer, bei dem G_1 -CH_2- ist, G_2 -C(O)- ist, Stereochemie, R_5, Ar_1, Ar_2 so sind, wie im Produkt der Formel (1) erwünscht, oder kann auch einer sein, bei dem die Stereochemie und die Reste Ar_1 und Ar_2 und R_5 nach Antipodentrennung und Schutzgruppenabspaltung oder Modifikation die Stereochemie und die Reste Ar_1 und Ar_2 und R_5 ergeben, wie im Endprodukt der Formel (1) erwünscht. Zur Herstellung von Aldehyden der Struktur (3), in der G_1 -CH_2- und G_2 -CH_2- ist, wird die Verwendung von Alde-

hyden (3), in denen G_1 -CH_2-, G_2 -C(O)- und R_5 t-Butyl ist, bevorzugt.

[0160] Beispielsweise wird ein geeigneter Aldehyd der Struktur (3) mit 1 bis 4 Äquivalenten eines geeigneten Reduktionsmittels, wie Natriumborhydrid, in Kontakt gebracht. Ein geeignetes Reduktionsmittel im optionalen Schritt a reduziert einen Aldehyd und wirkt nicht auf ein Amid irgendeiner Schutzgruppe, die vorhanden sein kann. Die Reaktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Methanol oder Ethanol, durchgeführt. Im Allgemeinen wird die Reaktion bei Temperaturen von 0°C bis zur Rückflusstemperatur des Lösungsmittels durchgeführt. Die Reaktionen erfordern im Allgemeinen 1 bis 72 Stunden. Das Produkt kann mit im Fachgebiet bekannten Verfahren, wie Quenchen, Extraktion, Verdampfen, Chromatographie und Umkristallisation, isoliert und gereinigt werden.

[0161] In Schema D, optionaler Schritt b, wird ein Alkohol-Amid der Struktur (25) unter Verwendung einer geeigneten Hydroxyschutzgruppe Pg_1 geschützt, wodurch sich eine geschützte Hydroxy-Amid-Verbindung der Struktur (26) ergibt. Ein Alkohol-Amid der Struktur (25) kann hergestellt werden, wie in Schema D, optionaler Schritt a, gelehrt.

[0162] Eine geeignete Hydroxyschutzgruppe ist eine, die die Reduktion eines Amids ermöglicht, solche Schutzgruppen schließen Tetrahydropyran-2-yl, t-Butyldimethylsilyl oder t-Butyldiphenylsilyl ein, sind aber nicht darauf begrenzt. Die Auswahl und Verwendung geeigneter Hydroxyschutzgruppen ist im Fachgebiet bekannt und anerkannt und wird in Protecting Groups in Organic Synthesis von T. Greene, Wiley-Interscience (1981), beschrieben.

[0163] In Schema D, optionaler Schritt c, wird eine geschützte Hydroxy-Amid-Verbindung der Struktur (26) unter Verwendung eines geeigneten Reduktionsmittels für Amide reduziert, wodurch sich eine geschützte Hydroxy-Amin-Verbindung der Struktur (27) ergibt.

[0164] Beispielsweise wird eine geschützte Hydroxy-Amid-Verbindung der Struktur (26) mit 1 bis 5 Äquivalenten eines geeigneten Reduktionsmittels für Amide, wie Lithiumaluminumhydrid, Diisobutylaluminumhydrid oder Boran-Dimethylsulfid-Komplex, in Kontakt gebracht. Die Reaktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Toluol oder Diethylether, durchgeführt. Im Allgemeinen wird die Reaktion bei Temperaturen von 0°C bis zur Rückflusstemperatur des Lösungsmittels durchgeführt. Die Reaktionen erfordern im Allgemeinen 1 bis 72 Stunden. Das Produkt kann mit im Fachgebiet bekannten Verfahren, wie Quenchen, Extraktion, Verdampfen, Chromatographie und Umkristallisation, isoliert und gereinigt werden.

[0165] In Schema D, optionaler Schritt d, wird von einer geschützten Hydroxy-Amin-Verbindung der Struktur (27) die Schutzgruppe entfernt, wodurch sich eine Hydroxy-Amin-Verbindung der Struktur (28) ergibt.

[0166] Die Verwendung und Entfernung geeigneter Hydroxyschutzgruppen ist im Fachgebiet bekannt und anerkannt und wird in Protecting Groups in Organic Synthesis von T. Greene, Wiley-Interscience (1981), beschrieben.

[0167] Wie für Durchschnittsfachleute klar ist, kann unter Verwendung eines geeigneten Reduktionsmittels für Amide, wie Lithiumaluminiumhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid oder Boran-Dimethylsulfid-Komplex, entweder ein Aldehyd der Struktur (3), in der G_1 -CH_2- und G_2 -C(O)- ist, oder ein Alkohol der Struktur (25) direkt zu einer Hydroxy-Amin-Verbindung der Struktur (28) reduziert werden, wie in Schema D, optionaler Schritt d, gelehrt.

[0168] In Schema D, Schritt e, wird eine Hydroxy-Amin-Verbindung der Struktur (28) zu einem Aldehyd der Struktur (3) oxidiert, in der G_1 -CH_2- und G_2 -CH_2- ist.

[0169] Oxidationen von Alkoholen in Verbindungen, die tertiäre Amine enthalten, sind im Fachgebiet bekannt und anerkant und werden in T. P. Burkholder und P. L. Fuchs, J. Am. Chem. Soc. 112, 9601 (1990) und M. P. Kotick et al., J. Med. Chem. 26, 1050 (1983), beschrieben.

[0170] Beispielsweise werden zwei molare Äquivalente Dimethylsulfoxid zu einer Lösung von Trifluoressigsäureanhydrid in Dichlormethan bei ungefähr –60°C zugetropft. Nach dem Ende der Zugabe wird die Reaktion ungefähr zwei Minuten gerührt. Ein molares Äquivalent einer Hydroxy-Amin-Verbindung der Struktur (28) als Lösung in Dichlormethan wird zugetropft. Nach dem Ende der Zugabe wird das Reaktionsgemisch ungefähr 40 Minuten gerührt, dann wird ein 3- bis 5facher Überschuss an Triethylamin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird rühren gelassen, wobei es sich im Verlauf von 1 Stunde bis 5 Stunden auf Zimmertemperatur erwärmt. Das Produkt kann mit im Fachgebiet bekannten Verfahren, wie Extraktion, Verdampfen, Chromatogra-

phie und Umkristallisation, isoliert und gereinigt werden.

BEISPIEL 75

(S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[N-(t-butoxycarbonyl)-2-hydroxyethylamino-3-phenylpropionamid

Schema D, optionaler Schritt a:

[0171] Man vereinigt (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[N-(t-butoxycarbonyl)-2-oxoethylamino]-3-phenylpropionamid (5,0 mmol) und Natriumborhydrid (5,0 mmol) in Ethanol (20 ml). Man rührt 16 Stunden. Man engt im Vakuum zu einem Rückstand ein. Man verdünnt den Rückstand mit Ethylacetat und extrahiert mit 0,5 M Salzsäurelösung und Wasser. Man trennt die Phasen, trocknet die organische Phase über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

BEISPIEL 76

(S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[N-(t-butoxycarbonyl)-2-tetrahydropyran-2-yloxyethylamino]-3-phenylpropionamid

Schema D, optionaler Schritt b:

[0172] Man vereinigt (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[N-(t-butoxycarbonyl)-2-hydroxyethylamino]-3-phenylpropionamid (4 mmol), p-Toluolsulfonsäure (50 mg) und Dihydropyran (4 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan. Nach 8 Stunden verteilt man das Reaktionsgemisch zwischen Dichlormethan und 0,5 M Natriumhydroxidlösung. Man trennt die organische Phase ab und trocknet über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

BEISPIEL 77

(S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[N-(t-butoxycarbonyl)-2-tetrahydropyran-2-ylpropylamino]-3-phenylpropionamid

Schema D, optionaler Schritt b:

[0173] Man vereinigt (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-3-hydroxypropylamino]-3-phenylpropionamid (4 mmol), p-Toluolsulfonsäure (50 mg) und Dihydropyran (4 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan. Nach 8 Stunden verteilt man das Reaktionsgemisch zwischen Dichlormethan und 0,5 M Natriumhydroxidlösung. Man trennt die organische Phase ab und trocknet über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

BEISPIEL 78

(S)-N-Benzyl-N-methyl-N-[N-(t-butoxycarbonyl)-2-tetrahydropyran-2-yloxyethylamino]-3-phenylpropylamin

Schema D, optionaler Schritt c:

[0174] Man vereinigt (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[N-(t-butoxycarbonyl)-2-tetrahydropyran-2-yloxyethylamino]-3-phenylpropionamid (4 mmol) und Lithiumaluminiumhydrid (8 mmol) in Tetrahydrofuran (20 mmol). Man erhitzt 48 Stunden unter Rückfluss. Man kühlt auf Zimmertemperatur ab, gibt langsam Wasser (0,3 ml), 15%ige Natriumhydroxidlösung (0,3 ml) und Wasser (0,9 ml) hinzu. Man rührt, bis alles Reagens gequencht ist. Man filtriert und verdampft im Vakuum zu einem Rückstand. Man verteilt den Rückstand zwischen Ethylacetat und Wasser. Man trennt die organische Phase ab und trocknet über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

BEISPIEL 79

(S)-N-Benzyl-N-methyl-N-[N-(t-butoxycarbonyl)-2-tetrahydropyran-2-yloxypropylamino]-3-phenylpropylamin

Schema D, optionaler Schritt c:

[0175] Man vereinigt (S)-N-Benzyl-N-methyl-2-[N-(t-butoxycarbonyl)-2-tetrahydropyran-2-yloxypropylamino]-3-phenylpropionamid (4 mmol) und Lithiumaluminiumhydrid (8 mmol) in Tetrahydrofuran (20 mmol). Man

erhitzt 48 Stunden unter Rückfluss. Man kühlt auf Zimmertemperatur ab, gibt langsam Wasser (0,3 ml), 15%ige Natriumhydroxidlösung (0,3 ml) und Wasser (0,9 ml) hinzu. Man rührt, bis alles Reagens gequencht ist. Man filtriert und verdampft im Vakuum zu einem Rückstand. Man verteilt den Rückstand zwischen Ethylacetat und Wasser. Man trennt die organische Phase ab und trocknet über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

BEISPIEL 80

(S)-N-Benzyl-N-methyl-N-[N-(t-butoxycarbonyl)-2-hydroxyethylamino]-3-phenylpropylamin

Schema D, optionaler Schritt d:

[0176] Man vereinigt (S)-N-Benzyl-N-methyl-N-[N-(t-butoxycarbonyl)-2-tetrahydropyran-2-yloxyethylamino)-3-phenylpropylamin (2,0 mmol) und p-Toluolsulfonsäure (3 mmol) in Methanol (20 ml). Nach 8 Stunden verdampft man im Vakuum. Man verteilt den Rückstand zwischen Dichlormethan und 0,5 M Natriumhydroxidlösung. Man trennt die organische Phase ab und trocknet über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

BEISPIEL 81

(S)-N-Benzyl-N-methyl-N-[N-(t-butoxycarbonyl)-2-hydroxypropylamino)-3-phenylpropylamin

Schema D, optionaler Schritt d:

[0177] Man vereinigt (S)-N-Benzyl-N-methyl-N-[N-(t-butoxycarbonyl)-2-tetrahydropyran-2-yloxypropylamino]-3-phenylpropylamin (2,0 mmol) und p-Toluolsulfonsäure (3 mmol) in Methanol (20 ml). Nach 8 Stunden verdampft man im Vakuum. Man verteilt den Rückstand zwischen Dichlormethan und 0,5 M Natriumhydroxidlösung. Man trennt die organische Phase ab und trocknet über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

BEISPIEL 82

(S)-N-Methyl-N-benzyl-N-[2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-2-oxoethylamino]-3-phenylpropylamin

Schema D, Schritt e:

[0178] Man vereinigt Trifluoressigsäureanhydrid (4,8 mmol) mit Dichlormethan (10 ml) und kühlt auf –60°C ab. Man tropft eine Lösung von Dimethylsulfoxid (9,6 mmol) in Dichlormethan (1 ml) zu, während die Temperatur unter –55°C gehalten wird. Nach dem Ende der Zugabe rührt man 2 Minuten. Man gibt eine Lösung von (S)-N-Benzyl-N-methyl-N-[N-(t-butoxycarbonyl)-2-hydroxyethylamino]-3-phenylpropylamin (2 mmol) in Dichlormethan hinzu und rührt 45 Minuten. Man kühlt die Reaktion auf –78°C ab und tropft Triethylamin (10 mmol) zu. Man lässt die Reaktion auf Zimmertemperatur erwärmen und rührt 45 Minuten. Man gießt die Reaktion in Wasser. Man extrahiert dieses Gemisch mit Diethylether. Man trennt die organische Phase ab und trocknet über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

BEISPIEL 83

(S)-N-Methyl-N-benzyl-N-[2-[N'-(t-butoxycarbonyl)-2-oxopropylamino]-3-phenylpropylamin

[0179] Man vereinigt Trifluoressigsäureanhydrid (4,8 mmol) mit Dichlormethan (10 ml) und kühlt auf –60°C ab. Man tropft eine Lösung von Dimethylsulfoxid (9,6 mmol) in Dichlormethan (1 ml) zu, während die Temperatur unter –55°C gehalten wird. Nach dem Ende der Zugabe rührt man 2 Minuten. Man gibt eine Lösung von (S)-N-Benzyl-N-methyl-N-[N-(t-butoxycarbonyl)-2-hydroxypropylamino]-3-phenylpropylamin (2 mmol) in Dichlormethan hinzu und rührt 45 Minuten. Man kühlt die Reaktion auf –78°C ab und tropft Triethylamin (10 mmol) zu. Man lässt die Reaktion auf Zimmertemperatur erwärmen und rührt 45 Minuten. Man gießt die Reaktion in Wasser. Man extrahiert dieses Gemisch mit Diethylether. Man trennt die organische Phase ab und trocknet über $MgSO_4$, filtriert und verdampft im Vakuum, wodurch sich die Titelverbindung ergibt.

[0180] Die Tachykinine sind eine Klasse von Neuropeptiden, die eine gemeinsame C-terminale Sequenz Phe-Xaa-Gly-Leu-Met-NH_2 aufweisen. Die Tachykinine sind weit verbreitet im peripheren und zentralen Ner-

vensystem, wo sie an mindestens drei Rezeptortypen binden. Die NK_1-, NK_2- bzw. NK_3-Rezeptoren werden über die bevorzugte Bindungsaffinität von Substanz P, Neurokinin A (NKA) bzw. Neurokinin B (NKB) definiert.

[0181] Ein Antagonismus der Wirkungen von Substanz P an ihrem bevorzugten Rezeptor, d. h. NK_1, behindert nicht die Wirkungen von NKA an seinem bevorzugten Rezeptor, d. h. NK_2. Deshalb sind die potenziellen Vorteile eines Antagonisten mit Affinität für sowohl die NK_1- als auch NK_2-Rezeptoren die Verringerung oder Verhinderung klinischer Manifestationen von Erkrankungen und Zuständen, die über beide Rezeptoren vermittelt werden.

[0182] Die Verwendung von Tachykininantagonisten ist als Therapie für eine Vielzahl von Erkrankungen und Zuständen, die durch Tachykinin vermittelt werden, indiziert, einschließlich: Zystitis; Bronchokonstriktion; Überempfindlichkeitsreaktionen; Behandlung von Schmerz; periphere Neuropathie; post-herpetische Neuralgie; ungünstige immunologische Reaktionen; Erkrankungen der Atemwege, wie Asthma, Bronchitis, Husten, Rhinitis und Allergien und dergleichen; Augenerkrankungen, wie Konjunktivitis und Conjunctivitis vernalis; Hauterkrankungen, wie Kontaktdermatitis, atopische Dermatitis und Urtikaria; entzündliche Erkrankungen, wie rheumatoide Arthritis und Osteoarthritis und dergleichen; gastrointestinale Zustände, wie Morbus Crohn, Emesis und Colitis ulcerosa; Zustände auf Grund von Vasodilatation, wie Angina und Migräne; und Erkrankungen und Zustände des zentralen Nervensystems, wie Angst, Depression, Psychose, Schizophrenie, Demenz.

[0183] Es versteht sich, dass Erkrankungen und Zustände, die durch Tachykinin vermittelt werden, diejenigen Erkrankungen und Zustände sind, bei denen die Tachykinine entweder als ganzes oder zum Teil an deren klinischen Manifestationen) beteiligt sind. Darüber hinaus ist die Beteiligung der Tachykinine nicht notwendigerweise ursächlich für eine bestimmte Erkrankung und Zustand, die durch Tachykinin vermittelt wird. Tachykininantagonisten sind zur Steuerung oder zur Bereitstellung von therapeutischer Erleichterung dieser Erkrankungen und Zustände, die durch Tachykinin vermittelt werden, verwendbar.

[0184] Die vorliegende Erfindung stellt neue und nützliche Tachykininantagonisten der Formel (1) oder Stereoisomere oder pharmazeutisch verträgliche Salze davon bereit. Insbesondere stellt die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (1) bereit, die NK_1-Rezeptorantagonisten, NK_2-Rezeptorantagonisten und sowohl NK_1- als auch NK_2-Rezeptorantagonisten sind.

[0185] Die vorliegende Erfindung ermöglicht also ein Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen und Zuständen, die durch Tachykinin vermittelt werden, an einem Patienten, der es benötigt, umfassend das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (1) an den Patienten. Zahlreiche Erkrankungen und Zustände, die als hier zu behandelnd beschrieben werden, sind Fachleuten bekannt und anerkannt. Es wird auch anerkannt, dass Fachleute die betreffenden Erkrankungen und Zustände beeinflussen können, indem sie einen Patienten, der zurzeit an diesen Erkrankungen oder Zuständen leidet, behandeln oder indem sie einen Patienten, der an diesen Erkrankungen oder Zuständen leidet, prophylaktisch mit einer therapeutisch wirksamen Menge der Verbindungen der Formel (1) behandeln.

[0186] Wie hier verwendet, bezieht sich der Begriff „Patient" auf ein warmblütiges Tier, wie ein Säugetier, das an einer speziellen, durch Tachykinin vermittelten Erkrankung oder Zustand leidet. Es versteht sich, dass Meerschweine, Hunde, Katzen, Ratten, Mäuse, Pferde, Rinder, Schafe und Menschen Beispiele für Tiere innerhalb des Umfangs der Bedeutung des Begriffs sind.

[0187] Wie hier verwendet, bezieht sich der Begriff „therapeutisch wirksame Menge" einer Verbindung der Formel (1) auf eine Menge, die bei der Kontrolle der durch Tachykinin vermittelten Erkrankungen und Zustände wirksam ist. Der Begriff „Kontrollieren" soll sich auf alle Verfahren beziehen, bei denen es eine Verlangsamung, Unterbrechung, Hemmung oder Anhalten der Progression der hier beschriebenen Erkrankungen und Zustände geben kann, zeigt aber nicht notwendigerweise eine totale Beseitigung aller Erkrankungs- und Zustandssymptome an und soll die prophylaktische Behandlung der durch Tachykinin vermittelten Erkrankungen und Zustände einschließen.

[0188] Eine therapeutisch wirksame Menge kann einfach durch den behandelnden Arzt als Fachmann durch Anwendung herkömmlicher Verfahren und durch Beachten von unter analogen Umständen erhaltenen Ergebnissen bestimmt werden. Bei der Bestimmung der therapeutisch wirksamen Menge, der Dosis, werden vom behandelnden Arzt eine Anzahl von Faktoren in Betracht gezogen, einschließlich, aber nicht begrenzt auf die Säugetierspezies; seine Größe, Alter und allgemeiner Gesundheitszustand; die spezielle, betreffende Erkrankung; der Grad der oder die Beteiligung an oder die Schwere der Erkrankung; die Antwort des einzelnen Patienten; die jeweilige verabreichte Verbindung; der Modus der Verabreichung; die Bioverfügbarkeitseigenschaf-

ten des verabreichten Präparats; das gewählte Dosierungsschema; die Verwendung von Begleitmedikation; und andere relevante Umstände.

[0189] Von einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (1) wird erwartet, dass sie von etwa 0,1 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag (mg/kg/Tag) bis etwa 100 mg/kg/Tag variiert. Bevorzugte Mengen können von Fachleuten bestimmt werden.

[0190] Bei der Behandlung eines Patienten, der an den vorstehend beschriebenen, durch Tachykinin vermittelten Erkrankungen und Zuständen leidet, kann eine Verbindung der Formel (1) in jeder Form oder Weise verabreicht werden, die die Verbindung in einer wirksamen Menge bioverfügbar macht, einschließlich orale, Inhalations- und parenterale Wege. Beispielsweise können Verbindungen der Formel (1) oral, durch Inhalation von Aerosol oder trockenem Pulver, subkutan, intramuskulär, intravenös, transdermal, intranasal, rektal, topisch und dergleichen verabreicht werden. Orale oder Inhalationsverabreichung wird im Allgemeinen zur Behandlung von Erkrankungen und Zuständen der Atemwege, z. B. Asthma, bevorzugt. Fachleute für die Herstellung von Formulierungen können in Abhängigkeit von den speziellen Eigenschaften der gewählten Verbindung, der zu behandelnden Erkrankung oder Zustand, dem Stadium der Erkrankung oder Zustand und anderen relevanten Umständen einfach die passende Form und Weise der Verabreichung wählen. (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. Auflage, Mack Publishing Co. (1990)).

[0191] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder in Form eines Arzneimittels in Kombination mit pharmazeutisch verträglichen Trägern oder Excipienten verabreicht werden, deren Anteil und Art durch die Löslichkeit und chemischen Eigenschaften der gewählten Verbindung, den gewählten Verabreichungsweg und pharmazeutische Standardverfahren bestimmt werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können, auch wenn sie als solche wirksam sind, zu Zwecken von Stabilität, Einfachheit der Kristallisation, erhöhter Löslichkeit und dergleichen in Form ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze formuliert und verabreicht werden, wie Säureadditionssalze oder Basenadditionssalze.

[0192] In einer weiteren Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung Arzneimittel bereit, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (1) im Gemisch oder andersartig in Verbindung mit einem oder mehreren pharmazeutisch verträglichen Trägern oder Excipienten.

[0193] Die Arzneimittel werden auf eine Weise hergestellt, die im Fachgebiet der Pharmazie bekannt ist. Der Träger oder Excipient kenn ein festes, halbfestes oder flüssiges Material sein, das als ein Vehikel oder Medium für den Wirkstoff dienen kann. Geeignete Träger oder Excipienten sind im Fachgebiet bekannt. Das Arzneimittel kann für orale, Inhalations-, parenterale oder topische Verwendung angepasst sein und kann dem Patienten in Form von Tabletten, Kapseln, Aerosolen, Inhalanda, Suppositorien, Lösung, Suspensionen oder dergleichen verabreicht werden.

[0194] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können oral beispielsweise mit einem inerten Verdünnungsmittel oder mit einem essbaren Träger verabreicht werden. Sie können in Gelatinekapseln eingeschlossen oder zu Tabletten verpresst werden. Zum Zwecke der oralen therapeutischen Verabreichung können die Verbindungen mit Excipienten vermischt und in Form von Tabletten, Pastillen, Kapseln, Elixiren, Suspensionen, Sirupen, Waffeln, Kaugummis und dergleichen verwendet werden. Diese Präparate sollten mindestens 4% der erfindungsgemäßen Verbindung als den Wirkstoff enthalten. Dies kann aber in Abhängigkeit von der speziellen Form variiert werden und kann günstigerweise zwischen 4% bis etwa 70% des Gewichts der Einheit betragen. Die Menge an der Verbindung, die in Zusammensetzungen vorliegt, ist so, dass eine geeignete Dosierung erhalten wird. Bevorzugte Zusammensetzungen und Präparate gemäß der vorliegenden Erfindung können von einem Fachmann bestimmt werden.

[0195] Die Tabletten, Pillen, Kapseln, Pastillen und dergleichen können auch einen oder mehrere der folgenden Hilfsstoffe enthalten: Bindemittel, wie mikrokristalline Cellulose, Tragantgummi oder Gelatine; Excipienten, wie Stärke oder Lactose, Sprengmittel, wie Alginsäure, Primogel, Maisstärke und dergleichen; Schmiermittel, wie Magnesiumstearat oder Sterotex; Fließregulierungsmittel, wie kolloidales Siliziumdioxid; und Süßstoffe, wie Saccharose oder Saccharin, können zugegeben wereden oder ein Geschmackstoff, wie Pfefferminz, Methylsalicylat oder Orangengeschmack. Wenn die Dosierungseinheit eine Kapsel ist, kann sie außer den Materialien des vorstehenden Typs einen flüssigen Träger, wie Polyethylenglykol oder ein fettes Öl, enthalten. Andere Darreichungseinheitsformen können andere verschiedene Materialien enthalten, die die physikalische Form der Dosierungseinheit modifizieren, beispielsweise als Beschichtungen. So können Tabletten oder Pillen mit Zucker, Schellack oder anderen magensaftresistenten Beschichtungsmitteln beschichtet sein. Ein Sirup kann außer den erfindungsgemäßen Verbindungen Saccharose als Süßstoff und bestimmte Konservierungs-

mittel, Farbstoffe und Färbemittel und Geschmacksstoffe enthalten. Materialien, die bei der Herstellung dieser verschiedenen Zusammensetzungen verwendet werden, sollten pharmazeutisch rein und in den verwendeten Mengen nicht toxisch sein.

[0196] Zum Zwecke der parenteralen therapeutischen Verabreichung können die erfindungsgemäßen Verbindungen in eine Lösung oder Suspension eingebracht werden. Diese Präparate sollten 0,1% einer erfindungsgemäßen Verbindung enthalten. Dies kann aber zwischen 0,1 und etwa 50% ihres Gewichts variiert werden. Die Menge an der Verbindung der Formel (1), die in Zusammensetzungen vorliegt, ist so, dass eine geeignete Dosierung erhalten wird. Bevorzugte Zusammensetzungen und Präparate können vom Fachmann bestimmt werden.

[0197] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch durch Inhalation verabreicht werden, wie durch Aerosol oder als trockenes Pulver. Die Abgabe kann durch ein verflüssigtes oder verdichtetes Gas oder durch ein geeignetes Pumpensystem erfolgen, das die erfindungsgemäßen Verbindungen oder eine Formulierung davon abgibt. Formulierungen zur Verabreichung durch Inhalation von Verbindungen der Formel (1) können in Einzelphasen-, zweiphasigen oder dreiphasigen Systemen abgeliefert werden. Ein Vielzahl von Systemen ist zur Verabreichung durch Aerosol der Verbindungen der Formel (1) verfügbar. Trockenpulverformulierungen werden entweder durch Pelletieren oder Vermahlen der Verbindung der Formel (1) auf eine geeignete Teilchengröße oder durch Vermischen der pelletierten oder vermahlenen Verbindung der Formel (1) mit einem geeigneten Trägermaterial, wie Lactose und dergleichen, hergestellt. Die Abgabe durch Inhalation schließt den notwendigen Behälter, Aktivatoren, Ventile, Unterbehälter und dergleichen ein. Bevorzugte Aerosol- und Trockenpulverformulierungen zur Verabreichung durch Inhalation können vom Fachmann bestimmt werden.

[0198] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch topisch verabreicht werden und in diesem Fall kann der Träger geeigneterweise eine Lösung, Salbe oder Gelgrundlage umfassen. Die Grundlage kann beispielsweise eines oder mehrere der folgenden umfassen: Vaselin, Lanolin, Polyethylenglykole, Bienenwachs, Mineralöl und dergleichen; Verdünnungsmittel, wie Wasser und Alkohole; Emulgatoren; und Stabilisatoren. Topische Formulierungen können eine Konzentration der Formel (1) oder ihres pharmazeutisch verträglichen Salzes von etwa 0,1 bis etwa 10% Gew./Vol. (Gewicht pro Volumeneinheit) enthalten.

[0199] Die Lösungen oder Suspensionen können auch einen oder mehrere der folgenden Hilfsstoffe einschließen: sterile Verdünnungsmittel, wie Wasser zur Injektion, Kochsalzlösung, nicht flüchtige Öle, Polyethylenglykole, Glycerin, Propylenglykol oder andere synthetische Lösungsmittel; antibakterielle Mittel, wie Benzylalkohol oder Methylparaben; Antioxidantien, wie Ascorbinsäure oder Natriumbisulfit; Chelatbildner, wie Ethylendiamintetraessigsäure; Puffer, wie Acetate, Citrate oder Phosphate und Mittel zur Einstellung der Tonizität, wie Natriumchlorid oder Dextrose. Das parenterale Präparat kann in Ampullen, Einwegspritzen oder Mehrfachdosisflaschen aus Glas oder Kunststoff eingeschlossen sein.

[0200] Der Fachmann kann die NK_1-Rezeptor- und NK_2-Rezeptoraffinität wie folgt in vitro bestimmen. Die NK_1-Rezeptoraffinität von Tachykininantagonisten wird an Meerschweinchenlungen (Keystone Biologicals, Cleveland, OH) bewertet und die Affinität für den NK_2-Rezeptor wird an HSKR-1-Zellen bewertet (die Maus-3T3-Fibroblasten sind, die den menschlichen jejunalen NK_2-Rezeptor exprimieren). Gewebe oder Zellen werden mit einem Polytron in 15 Volumina 50 mM Tris-HCl-Puffer (pH-Wert 7,4, 4°C) homogenisiert und zentrifugiert. Das Pellet wird erneut in Tris-HCl-Puffer suspendiert und wird zentrifugiert; das Pellet wird zweimal durch Resuspendieren gewaschen. Das endgültige Pellet wird in einer Konzentration von 40 mg/ml bei Geweben und 20 mg/ml bei Zellen in Inkubationspuffer resuspendiert und verbleibt vor der Verwendung mindestens 15 min bei Zimmertemperatur. Die Rezeptorbindung wird durch Zugabe von 250 µl Membranpräparat in doppelter Ausfertigung zu 0,1 nM der folgenden Radioliganden gestartet: Substanz P, markiert mit ^{125}I-Bolton Hunter Lys-3, und ^{125}Iodohistidyl-1-neurokinin A; in einem Endvolumen von 500 µl Puffer, der 50 mM Tris-HCl (pH-Wert 7,4 bei Zimmertemperatur), 0,1% Rinderserumalbumin, 2 mM $MnCl_2$, 40 µg/ml Bacitracin, 4 µg/ml Leupeptin und Chymostatin, 10 µM Thiorphan und verschiedene Dosen der mutmaßlichen Tachykininantagonisten enthält. Die Inkubationen werden 90 min (NK_1-Rezeptorassays) oder 2 Std. (NK_2-Rezeptorassay) bei Zimmertemperatur durchgeführt; die Bindung wird durch Zugabe von 50 mM Tris-HCl-Puffer (pH-Wert 7,4, 4°C) und Filtration im Vakuum durch GF/B-Filter, die mit 0,1% Polyethylenimin (NK_1-Rezeptorassays) oder 0,5% Rinderserumalbumin (NK_2-Rezeptorassay) vorgetränkt wurden, beendet. Die an den Filter gebundene Radioaktivität wird in einem Gammazähler quantifiziert. Die nicht spezifische Bindung ist als Bindung in Gegenwart von 1 µM Substanz P oder Neurokinin A definiert. Die spezifische Bindung wird durch Subtraktion der nicht spezifischen Bindung von der Gesamtbindung berechnet. Die Konkurrenz um die Bindung von iodiertem SP oder NKA durch Testverbindungen oder Standards wird als Prozentsatz dieser maximalen Konkurrenz ausgedrückt. IC_{50}-Werte (Konzentration, die zur Hemmung von 50% der Rezeptorbindung erforderlich sind) wer-

den für jede der Testverbindungen durch nicht lineare Regression mittels eines iterativen Kurvenanpassungsprogramms erzeugt (GraphPAD Inplot, San Diego, CA).

[0201] Der Fachmann kann auch den NK_1-Rezeptor- und NK_2-Rezeptorantagonismus wie folgt in vitro bestimmen. Durch Tachykinin vermittelte Phosphatidylinositol-(PI, Inositolphosphat)akkumulation wird in UC11- oder SKLKB82#3-Zellen in Gegenwart und Abwesenheit von NK_1- bzw. NK_2-Rezeptorantagonisten gemessen. Die Zellen werden zwei oder drei Tage vor dem Assay auf Platten mit 24 Vertiefungen mit 125.000 Zellen/Vertiefung gesät. Die Zellen werden 20–24 Stunden vor dem Assay mit 0,5 ml 0,2 μM Myo[2-^{3}H(N)]inositol beladen. Die kultivierten Zellen werden bei 37°C in einer Umgebung mit 95% O_2 und 5% CO_2 gehalten. Am Tag des Assays wird das Medium abgesaugt und die Zellen werden in RPMI-1640-Medium (bei UC11-Zellen) oder D-MEM/F12-Medium (bei SKLKB82#3-Zellen) (das 40 μg/ml Bacitracin, jeweils 4 μg/ml Leupeptin und Chymostatin, 0,1% Rinderserumalbumin und 10 μM Thiorphan und 10 mM LiCl enthält) inkubiert und die Testverbindung wird zugegeben. Nach 15 min wird mit verschiedenen Konzentrationen SP zu den UC11-Zellen oder NKA zu den SKLKB82#3-Zellen gegeben, um die Reaktion zu starten. Nach 60 min Inkubation bei Zimmertemperatur wird die Reaktion durch Entfernen des Mediums und Zugabe von 0,1 ml Methanol in alle Vertiefungen beendet. Zwei Aliquote Methanol (0,5 ml) werden zu den Vertiefungen gegeben, um die Zellen zu ernten, gefolgt von Chloroform (1 ml), dann doppelt destilliertes Wasser (0,5 ml). Die Proben werden verwirbelt, zentrifugiert und 0,9 ml wässrige (obere) Phase wird entfernt und zu 2 ml doppelt destilliertem H_2O gegeben. Das Gemisch wird verwirbelt und auf eine 50% Bio-Rad AG 1-X8 (Formiatform, 100–200 mesh) Austauschersäule (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA) geladen. Die Säulen werden der Reihenfolge nach gewaschen mit: 1) 10 ml doppelt destilliertem Wasser, 2) 5 ml 5 mM Dinatriumtetraborat/60 mM Natriumformiat und 3) 5 ml 1 M Ammoniumformiat/0,1 M Ameisensäure. Die dritte Elution wird gesammelt und 1 ml in 7 ml Szintillationsflüssigkeit gezählt. Ein 50 μl Aliquot der organischen (unteren) Phase wird entfernt, in einem Szintillationsvial getrocknet und in 7 ml Szintillationsflüssigkeit gezählt.

[0202] Das Verhältnis von DPM im Aliquot der wässrigen Phase (gesamte Inositolphosphate) zum DPM im 50 μl Aliquot der organischen Phase (gesamtes eingebautes [^{3}H]Inositol) wird für jede Probe berechnet. Die Daten werden als Prozent durch Agonist induzierte Akkumulation von [^{3}H]-Inositolphosphaten über Grundniveaus ausgedrückt. Die Verhältnisse in Gegenwart von Testverbindung und/oder Standards werden mit den Verhältnissen für Kontrollproben (d. h. ohne stimulierenden Agonist) verglichen. Dosis-Wirkungs-Graphen werden ausgearbeitet und die Fähigkeit der Testverbindungen, den durch Tachykinin induzierten Phosphatidyinositolumsatz zu hemmen, wird mit Hilfe eines Computerprogramms bestimmt. Die Daten werden als Prozent Stimulation der gesamten Inositolphosphatakkumulation über Grundniveaus ausgedrückt und auf die maximale Antwort, die von SP hervorgerufen wird, normalisiert. Die Schild-Analyse wird unter Verwendung der Dosis-Wirkungs-Kurven durchgeführt, wodurch ein Wert erhalten wird, der die Stärke eines kompetitiven Antagonisten angibt und als pA_2 ausgedrückt wird, was der negative Logarithmus der molaren Konzentration des Antagonisten ist, die die Wirkung einer Dosis des Agonisten auf die Hälfte der Wirkung verringert, die bei der Dosis des Agonisten erwartet wird.

[0203] Der Fachmann kann bestimmen, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen in vivo NK_1-Rezeptorantagonisten sind, indem die Fähigkeit der Verbindung bewertet wird, die durch SP induzierte Plasmaproteinextravasation an der Meerschweinchentrachea zu hemmen. Die durch SP induzierte Proteinleckage durch postkapillare Venolen wird bewertet, indem die durch Agonisten induzierte Evans Blue-Farbstoffakkumulation in der Meerschweinchentrachea gemessen wird. Die Tiere werden mit Pentobarbital anästhesiert, dann wird ihnen Evans Blue-Farbstoff injiziert (20 mg/kg, i.v., bereitet in 0,9% NaCl-Lösung). Eine Minute nach der Verabreichung des Farbstoffs wird der Antagonist verabreicht (i.v.), gefolgt von SP (0,3 nmol/kg, i.v.), und nach 5 Min. wird überschüssiger Farbstoff durch transkardiale Perfusion mit 50 ml 0,9% NaCl-Lösung aus dem Kreislauf entfernt. Die Trachea und Bronchi principales werden entfernt, trocken getupft und gewogen. Die Quantifizierung des Farbstoffs wird spektrophotometrisch (620 nm) durchgeführt, nachdem die Gewebe 24 Std. bei 50°C in Formamid extrahiert wurden. Die Werte werden vom Hintergrund subtrahiert (lediglich Farbstoff, kein Agonist). Die ED_{50} (Dosis der Verbindung, die die durch SP induzierte Plasmaproteinextravasation um 50% hemmt) wird durch lineare Regressionsanalyse berechnet.

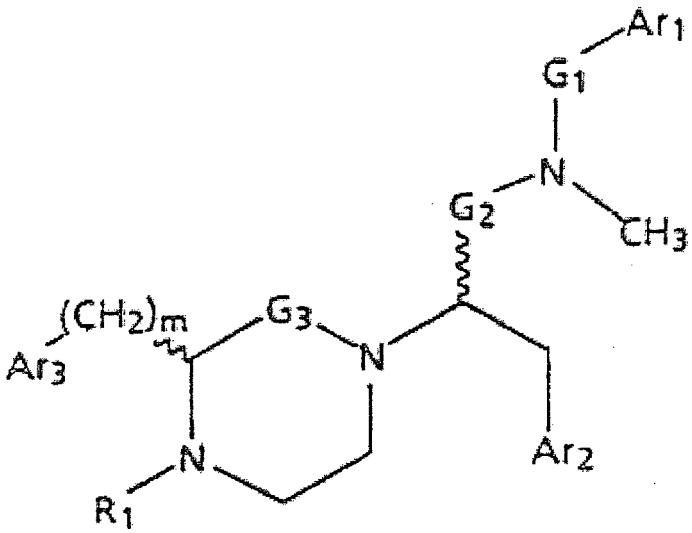
[0204] Der Fachmann kann bestimmen, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen in vivo NK_2-Rezeptorantagonisten sind, indem die Fähigkeit der Verbindungen bewertet wird, die durch NKA induzierten Auswirkungen auf die Atmung zu hemmen. Außerdem kann sowohl NK_1- als auch NK_2-Antagonismus nach der Verabreichung von Capsaicin bewertet werden, von dem bekannt ist, dass es sowohl SP als auch NKA aus sensorischen Nerven des Luftweges freisetzt. Der Antagonismus von durch NKA und Capsaicin induzierten Auswirkungen auf die Atmung bei Meerschweinchen, die bei Bewusstsein sind, wird wie folgt durchgeführt. Die in vivo-Experimente werden unter Verwendung männlicher Duncan Hartley-Meerschweinchen (250–350 g) durchgeführt. Verän-

derungen im bewussten Atemmuster werden bei vier Tieren gleichzeitig überwacht, wobei eine modifizierte Ganzkörperplethysmographie eingesetzt wird, die aus vier kleinen Plexiglaskästen besteht, die jeweils über Validyne DP 45-16 Druckdifferenzwandler mit einem Bezugskasten verbunden sind. Die 4 Kästen sind mit einem Luftzufuhrrohr (wird auch zur Aerosolabgabe verwendet) und einem Abluftrohr ausgerüstet. Zufuhr- und Abluftrohre haben dieselbe Länge und enge Bohrung und gehen aus einer gemeinsamen Zufuhrkammer hervor und werden in eine gemeinsame Abluftkammer entlüftet. Dieses System wird verwendet, um zu gewährleisten, dass Fluktuationen der Zufuhrluft und des Atmosphärendrucks in Phase bleiben und von den Druckdifferenzwandlern aus dem Nettosignal entfernt werden. Die analogen Drucksignale werden über einen Data Translation DT2821 A/D-Wandler digitalisiert. Die Daten werden mit einer Rate von 100 Proben/Sekunde/Tier gesammelt. Jeder Zyklus der Druckänderung wird unter Verwendung der folgenden Parameter analysiert: Steigung von Anstieg und Abfall, die zwischen minimalen und maximalen Drücken bestimmt wird, das Verhältnis der Steigung des Anstiegs zu der des Abfalls und die Größe der Änderung zwischen dem anfänglichen Minimaldruck und Zyklusspitzendruck. Unter Verwendung dieser Werte (und Beobachtung der Tiere) werden die Druckzyklen mit einem PCAT 286, auf dem ein System V UNIX Betriebssystem läuft, als normale Atemzüge, forcierte Ausatmung (erkennbar durch Weitung des Abdomens), bemerkenswerte Vorkommnisse bei der Atmung (SRE: significant respiratory events; üblicherweise Husten, weniger oft Niesen oder Keuchen, die durch vorübergehende, extrem große Druckanstiege gekennzeichnet sind, die vom Rauschen unterscheidbar sind) und Bewegung/Rauschen gekennzeichnet. Dyspnoe wird als signifikanter, anhaltender Anstieg des Plethysmographendrucks definiert, der mit einer erkennbaren Verlagerung zu angestrengter Atmung des Tieres verbunden ist.

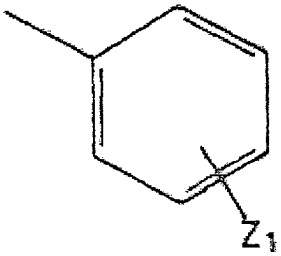
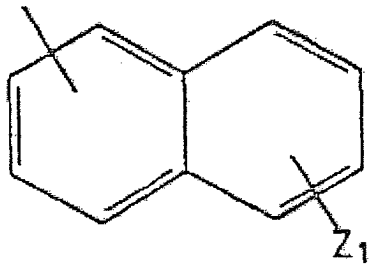
[0205] Im Verlauf eines typischen Experiments, bei dem das Antwortverhalten der Luftwege auf verschiedene Bronchokonstriktoren untersucht wird, werden die Aerosole 19 Min. (0,33 ml/min) unter Verwendung eines DeVilbiss Ultraneb 99 Ultraschallverneblers abgegeben und der Plethysmographendruck während dieser Zeit überwacht. Vor dem Vernebeln werden 1 Min. lang Atemdruckdaten im Ruhezustand gesammelt, wodurch ein Grundlininedruck ermittelt wird. In vorbereitenden Experimenten werden verschiedene Konzentrationen der Bronchokonstriktoren bewertet und die Konzentration gewählt, die die Anzahl der Tiere, die Dyspnoe zeigten, maximierte, aber die Schwere der Antwort minimierte. Deshalb wird Neurokinin A mit einer Endkonzentration von 0,05% und Capsaicin mit 0,001% abgegeben. Das Vehikel zum Verneblen aller Bronchokonstriktoren ist mit Phosphat gepufferte Kochsalzlösung (pH-Wert 7,4), die selbst keine Wirkung auf die Atemwege hervorruft. Mutmaßliche Tachykininrezeptorantagonisten werden 20 Min. vor dem Beginn der Aerosolexposition verabreicht (i.v.) oder oral 1 Stunde vor dem Beginn der Aerosolexposition.

Patentansprüche

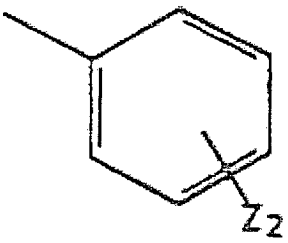
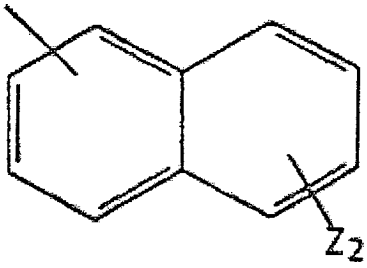
1. Verbindung der Formel



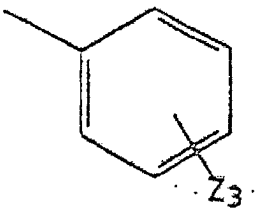
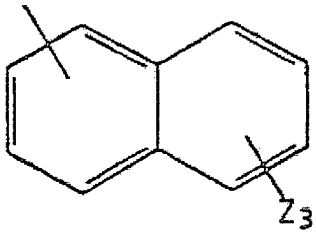
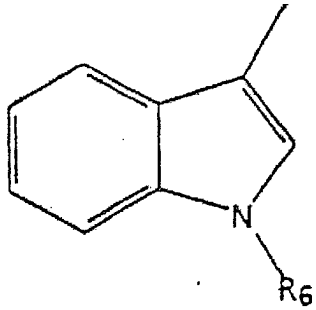
wobei
G_1 $-CH_2-$ oder -C(O)- ist;
G_2 $-CH_2-$ oder -C(O)- ist;
G_3 $-CH_2-$ oder -C(O)- ist;
m 0 oder 1 ist;
Ar_1 ein Rest ist, ausgewählt aus:

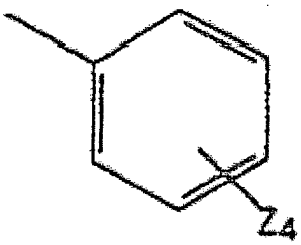
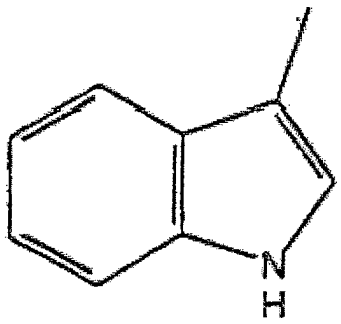
wobei
Z_1 1 bis 3 Substituenten bedeutet, welche jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen, Benzyloxy, Hydroxy, CF_3, C_1-C_4-Alkyl und C_1-C_4-Alkoxy;
Ar_2 ein Rest ist, ausgewählt aus:

wobei
Z_2 1 bis 3 Substituenten bedeutet, welche jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen, Benzyloxy, Hydroxy, CF_3, C_1-C_4-Alkyl und C_1-C_4-Alkoxy;
Ar_3 ein Rest ist, ausgewählt aus:

wobei
Z_3 1 bis 3 Substituenten bedeutet, welche jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen, Benzyloxy, Hydroxy, CF_3, C_1-C_4-Alkyl und C_1-C_4-Alkoxy; R_6 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl oder -CHO ist; R_1 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, $-(CH_2)_qAr_4$ oder $-CH_2C(O)Ar_4$ ist, wobei q eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist und Ar_4 ein Rest der Formel

ist, wobei
Z_4 1 bis 3 Substituenten bedeutet, welche jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen, Benzyloxy, Hydroxy, CF_3, C_1-C_4-Alkyl und C_1-C_4-Alkoxy;
oder Stereoisomere oder pharmazeutisch verträgliche Salze davon;
mit der Maßgabe, daß, falls G_1 -C(O)- ist, dann G_2 nicht -C(O)- ist;

und mit der weiteren Maßgabe, daß, falls G_3 -CH_2- ist, dann G_1 und G_2 -CH_2- sind.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei R_1 Wasserstoff ist.

3. Verbindung gemäß Anspruch 2, wobei G_1 -CH_2- ist und G_2 -C(O)- ist.

4. Verbindung gemäß Anspruch 3, wobei G_3 -C(O)- ist.

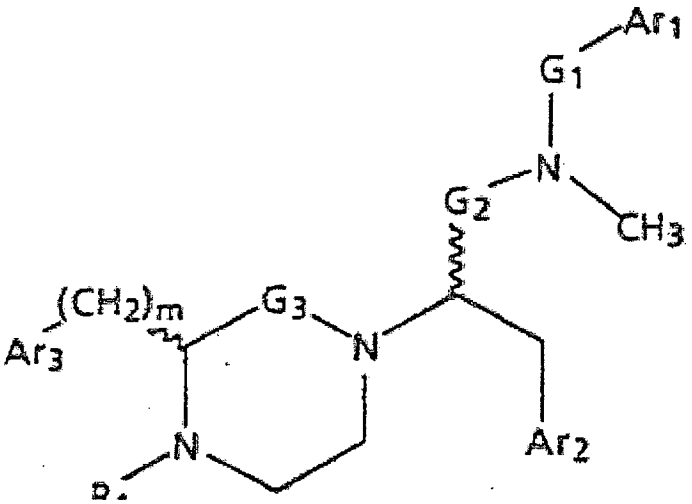
5. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei die Verbindung (S oder R)-2-[(S oder R)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxo-piperazin-1-yl]-1-[N-methyl-N-benzyl-3-(phenyl)propionamid] oder Gemische davon ist.

6. Arzneimittel, umfassend eine Verbindung gemäß Anspruch 1 und einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

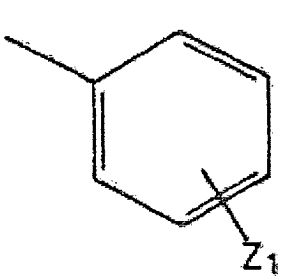
7. Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Verwendung als eine pharmazeutisch wirksame Verbindung.

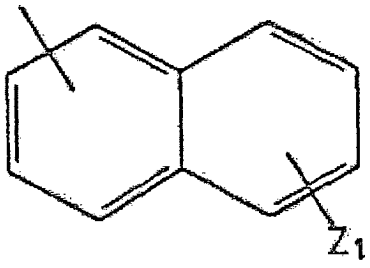
8. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen und Zuständen, die durch Tachykinin vermittelt werden, zur Behandlung von Asthma, Husten und Bronchitis.

9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel

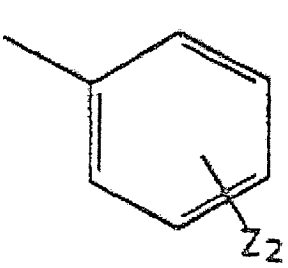


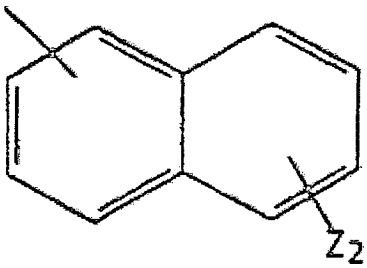
wobei
G_1 -CH_2- oder -C(O)- ist;
G_2 -CH_2- oder -C(O)- ist;
G_3 -CH_2- oder -C(O)- ist;
m 0 oder 1 ist;
Ar_1 ein Rest ist, ausgewählt aus:



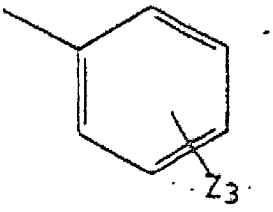


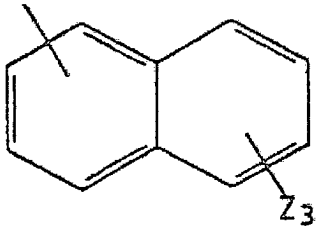
wobei
Z_1 1 bis 3 Substituenten bedeutet, welche jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen, Benzyloxy, Hydroxy, CF_3, C_1-C_4-Alkyl und C_1-C_4-Alkoxy;
Ar_2 ein Rest ist, ausgewählt aus:

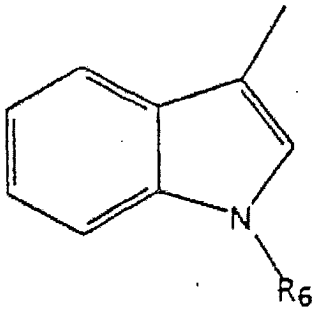




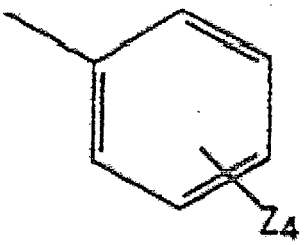
wobei
Z_2 1 bis 3 Substituenten bedeutet, welche jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen, Benzyloxy, Hydroxy, CF_3, C_1-C_4-Alkyl und C_1-C_4-Alkoxy;
Ar_3 ein Rest ist, ausgewählt aus:

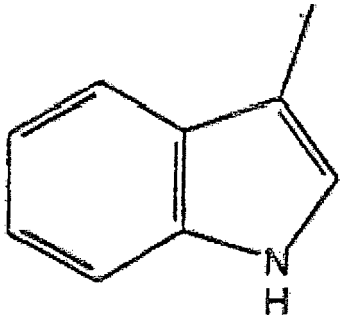




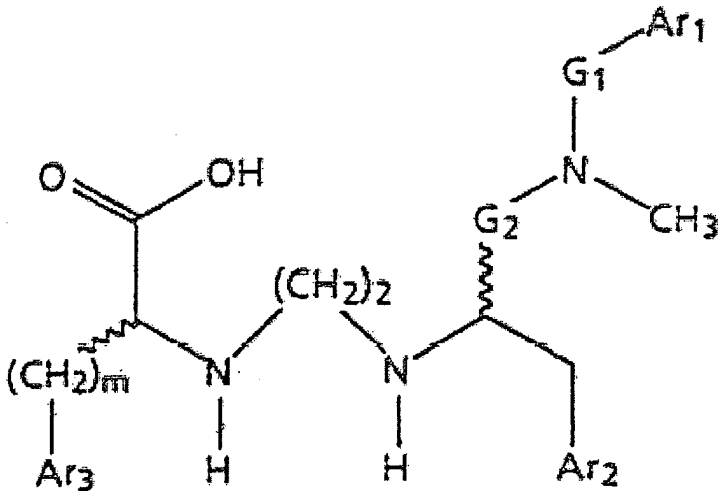


wobei
Z_3 1 bis 3 Substituenten bedeutet, welche jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen, Benzyloxy, Hydroxy, CF_3, C_1-C_4-Alkyl und C_1-C_4-Alkoxy; R_6 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl oder -CHO ist; R_1 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, $-(CH_2)_qAr_4$ oder $-CH_2C(O)Ar_4$ ist, wobei q eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist und Ar_4 ein Rest der Formel



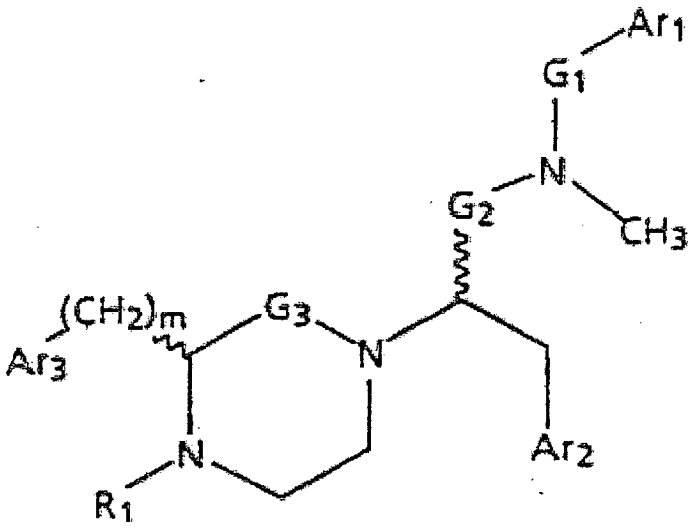


ist, wobei
Z_4 1 bis 3 Substituenten bedeutet, welche jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen, Benzyloxy, Hydroxy, CF_3, C_1-C_4-Alkyl und C_1-C_4-Alkoxy;
oder Stereoisomere oder pharmazeutisch verträgliche Salze davon;
mit der Maßgabe, daß falls G_1 -C(O)- ist, dann G_2 nicht -C(O)- ist,
umfassend das Cyclisieren einer Verbindung der Formel

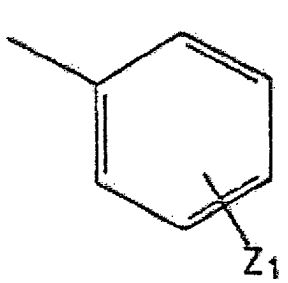


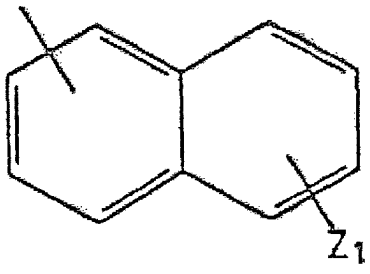
wobei m, G_1, G_2, Ar_1 und Ar_3 wie vorstehend definiert sind, unter Verwendung eines Kupplungsmittels und gegebenenfalls Modifizieren durch Alkylieren eines Amins, einer Additionsreaktion an ein Indolstickstoffatom oder der Bildung eines Amidats und gegebenenfalls Entfernen von Schutzgruppen und gegebenenfalls Herstellen eines pharmazeutisch verträglichen Salzes durch weiteres Umsetzen mit einer verträglichen Säure oder einer verträglichen Base.

10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel



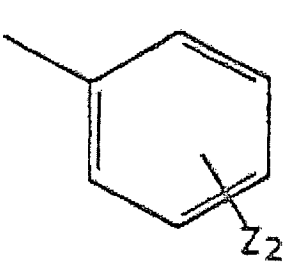
wobei
G_1 $-CH_2-$ oder -C(O)- ist;
G_2 $-CH_2-$ oder -C(O)- ist;
G_3 $-CH_2-$ ist;
m 0 oder 1 ist;
Ar_1 ein Rest ist, ausgewählt aus:

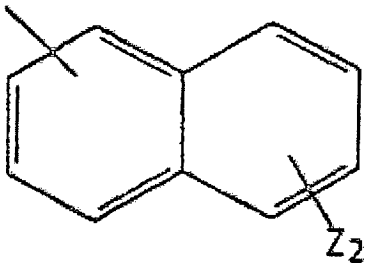




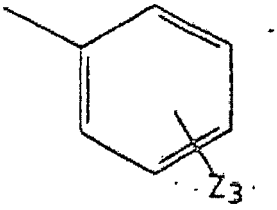
wobei
Z_1 1 bis 3 Substituenten bedeutet, welche jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen, Benzyloxy, Hydroxy, CF_3, C_1-C_4-Alkyl und C_1-C_4-Alkoxy;

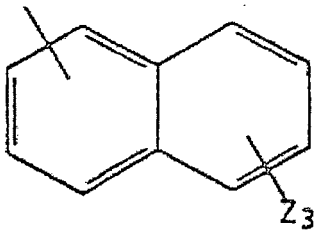
Ar_2 ein Rest ist, ausgewählt aus:

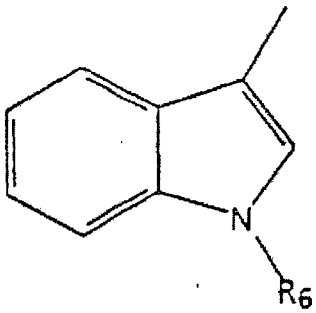




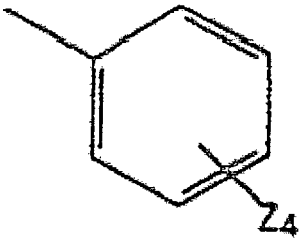
wobei
Z_2 1 bis 3 Substituenten bedeutet, welche jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen, Benzyloxy, Hydroxy, CF_3, C_1-C_4-Alkyl und C_1-C_4-Alkoxy;
Ar_3 ein Rest ist, ausgewählt aus:

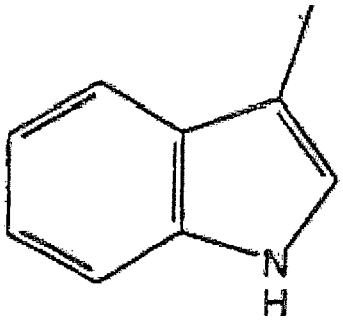




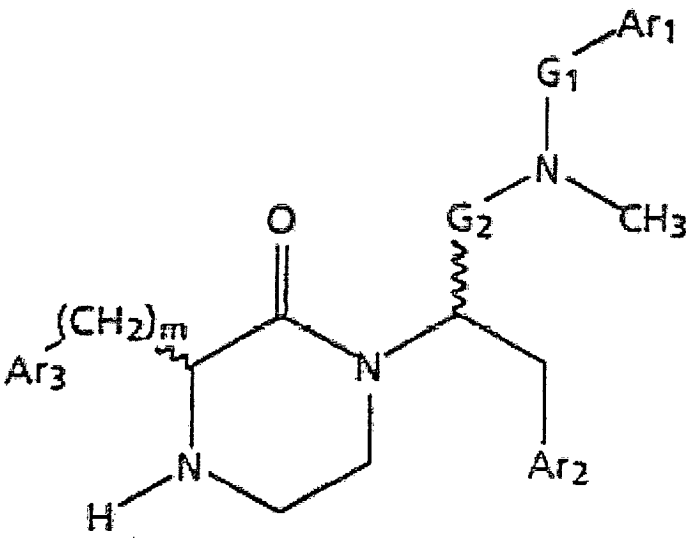


wobei
Z_3 1 bis 3 Substituenten bedeutet, welche jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen, Benzyloxy, Hydroxy, CF_3, C_1-C_4-Alkyl und C_1-C_4-Alkoxy; R_6 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl oder -CHO ist; R_1 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, $-(CH_2)_qAr_4$ oder $-CH_2C(O)Ar_4$ ist, wobei q eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist und Ar_4 ein Rest der Formel





ist, wobei
Z_4 1 bis 3 Substituenten bedeutet, welche jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen, Benzyloxy, Hydroxy, CF_3, C_1-C_4-Alkyl und C_1-C_4-Alkoxy;
oder Stereoisomere oder pharmazeutisch verträgliche Salze davon;
mit der Maßgabe, daß falls G_1 -C(O)- ist, dann G_2 nicht -C(O)- ist,
umfassend das Reduzieren einer Verbindung der Formel



wobei m, G_1, G_2, Ar_1, Ar_2 und Ar_3 wie vorstehend definiert sind, unter Verwendung eines Amid-Reduktionsmittels, ausgewählt aus Lithiumaluminiumhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid und Borandimethylsulfidkomplex, und gegebenenfalls Modifizieren durch Alkylieren eines Amins, einer Additionsreaktion an ein Indolstickstoffatom oder der Bildung eines Amidats und gegebenenfalls Entfernen von Schutzgruppen und gegebenenfalls Herstellen eines pharmazeutisch verträglichen Salzes durch weiteres Umsetzen mit einer verträglichen Säure oder einer verträglichen Base.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen