



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 699 18 278 T2 2005.07.14

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 066 283 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 699 18 278.6

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US99/07116

(96) Europäisches Aktenzeichen: 99 916 239.9

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 99/050268

(86) PCT-Anmeldetag: 31.03.1999

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 07.10.1999

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 10.01.2001

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 23.06.2004

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 14.07.2005

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: C07D 417/06

C07D 209/10

(30) Unionspriorität:

80143 P 31.03.1998 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

The Institutes for Pharmaceutical Discovery, Inc.,  
Branford, Conn., US

(72) Erfinder:

JONES, L., Michael, Chapel Hill, US; GUNN, David,  
Hamden, US; JONES, Howard, John, Stratford,  
US; VAN ZANDT, C., Michael, Guilford, US

(74) Vertreter:

Schwabe, Sandmair, Marx, 81677 München

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE INDOLALKANSÄURE

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

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

**Beschreibung****Hintergrund der Erfindung**

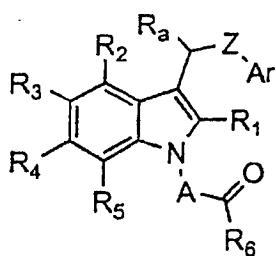
**[0001]** Die Verwendung von Aldosereduktasehemmern (ARIs) für die Behandlung von diabetischen Komplikationen ist bekannt. Die Komplikationen ergeben sich aus dem erhöhten Spiegel von Glucose in Geweben wie den Nerven, den Nieren, der Netzhaut und der Linse. Diese tritt in den Polyolpfad ein und wird über Aldosereduktase zu Sorbitol umgewandelt. Da Sorbitol Zellmembranen nicht ohne weiteres überquert, sammelt es sich innerhalb gewisser Zellen an, was zu Änderungen des osmotischen Drucks, Veränderungen des Redox-Zustands der Pyridinnucleotide (d.h. einem erhöhten NADH/NAD<sup>+</sup> Verhältnis) und einem abgereicherten, intrazellulären Myoinositolspiegel führt. Diese biochemischen Veränderungen, die mit diabetischen Komplikationen in Verbindung gebracht wurden, können durch Hemmer der Aldosereduktase kontrolliert werden.

**[0002]** Über die Verwendung von Aldosereduktasehemmern für die Behandlung diabetischer Komplikationen wurde bereits ausführlich berichtet, siehe: (a) Textbook of Diabetes, 2. Ausgabe, Pickup, J. C. and Williams, G. (Herausgeber), Blackwell Science, Boston, MA 1997; (b) Larson, E. R.; Lipinski, C. A. and Sarges, R., Medicinal Research Reviews, 1988, 8 (2), 159–198; (c) Dvornik, D. Aldose Reductase Inhibition, Porte, D. (Herausgeber), Biomedical Information Corp., New York, NY, Mc Graw Hill, 1987; (d) Petrasch, J. M., Tarle, I., Wilson, D. K., Quiocho, F. A., Perspectives in Diabetes, Aldose Reductase Catalysis and Crystallography: Insights From Recent Advances in Enzyme Structure and Function, Diabetes, 1994, 43, 955; (e) Aotsuka, T., Abe, N., Fukushima, K., Ashizawa, N. und Yoshida, M., Bioorg. & Med. Chem. Letters, 1997, 7, 1677, (f) T., Nagaki, Y., Ishii, A., Konishi, Y., Yago, H., Seishi, S., Okukado, N., Okamoto, K., J. Med. Chem, 1997, 40, 684; (g) Ashizawa, N., Yoshida, M., Sugiyama, Y., Akaike, N., Ohbayashi, S., Aotsuka, T., Abe, N., Fukushima, K., Matsuura, A., Jpn. J. Pharmacol. 1997, 73, 133; (h) Kador, P. F., Sharpless, N. E., Molecular Pharmacology, 1983, 24, 521; (i) Kador, P. F., Kinoshita, J. H., Sharpless, N. E., J. Med. Chem. 1985, 28 (7), 841; (j) Hotta, N., Biomed. & Pharmacother. 1995, 5, 232; (k) Mylar, B., Larson, E. R., Beyer, T. A., Zembrowski, W. J., Aldinger, C. E., Dee, F. D., Siegel, T. W., Singleton, D. H., J. Med. Chem. 1991, 34, 108; (l) Dvornik, D., Croatica Chemica Acta 1996, 69 (2), 613.

**[0003]** Früher beschriebene Aldosereduktasehemmer, die mit der vorliegenden Erfindung am engsten verwandt sind, umfassen diejenigen, die in (a) US-A-5,700,819: "2-Substituted benzothiazole derivatives useful in the treatment of diabetic complications", (b) US-A-4,868,301: "Processes and intermediates for the preparation of oxophthalazinyl acetic acids having benzothiazole or other heterocyclic side chains", (c) US-A-5,330,997: "1H-indazole-3-acetic acids as aldose reductase inhibitors" und (d) US-A-5,236,945: "1H-indazole-3-acetic acids as aldose reductase inhibitors" erwähnt sind. Obgleich viele Aldosereduktasehemmer in großem Umfang entwickelt wurden, hat keiner bei klinischen Versuchen bei Menschen eine ausreichende Wirksamkeit ohne signifikante unerwünschte Nebenwirkungen gezeigt. So sind gegenwärtig keine Aldosereduktasehemmer als zugelassene, therapeutische Mittel in den Vereinigten Staaten verfügbar, und folglich besteht immer noch ein beträchtlicher Bedarf an neuen, wirksamen und sicheren Medikamenten für die Behandlung diabetischer Komplikationen.

**Zusammenfassung der Erfindung**

**[0004]** Diese Erfindung stellt Verbindungen zur Verfügung, die mit der Aldosereduktase in Wechselwirkung treten und diese hemmen. So stellt die Erfindung unter einem breiten Aspekt Verbindungen der Formel I:



I

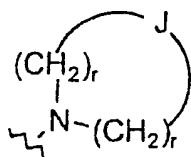
oder pharmazeutisch annehmbare Salze derselben zur Verfügung, worin  
 A eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylengruppe, wahlweise substituiert mit einem C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkyl oder mono- oder disubstituiert mit Halogenen, vorzugsweise Fluor oder Chlor ist;  
 Z eine Bindung, O, S, C(O)NH oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylen, wahlweise substituiert mit C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkyl ist;

$R_1$  Wasserstoff, Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl ist, worin das Phenyl wahlweise mit bis zu drei Gruppen substituiert ist, ausgewählt unter Halogen, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Nitro, Amino oder Mono- oder Di( $C_1$ - $C_6$ )-Alkylamino;

$R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $R_5$  jeweils unabhängig sind Wasserstoff, Halogen, Nitro oder eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkylgruppen mit einem oder mehreren Halogenen substituiert sein können;

$OR_7$ , worin jedes  $R_7$  unabhängig darstellt Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkylgruppe ggfs. mit einem oder mehreren Halogenen substituiert sein kann, oder Benzyl, worin der Phenylanteil wahlweise mit bis zu drei Gruppen substituiert ist, unabhängig ausgewählt unter Halogen,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy;

Phenoxy, worin der Phenylanteil wahlweise mit bis zu drei Gruppen substituiert ist, unabhängig ausgewählt unter Halogen,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Amino und Mono- oder Di( $C_1$ - $C_6$ )-alkylamino; oder eine Gruppe der Formel



worin

$J$  eine Bindung,  $CH_2$ , Sauerstoff oder Stickstoff ist; und jedes  $r$  unabhängig 2 oder 3 ist;

$R_6$  Hydroxy bedeutet;

oder  $O^-M^+$ , wobei  $M^+$  ein Kation, ausgewählt aus Natrium, Kalium, Ammonium, Magnesium und Calcium, bedeutet;

$R_a$  Wasserstoff  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Fluor oder Trifluormethyl bedeutet, und

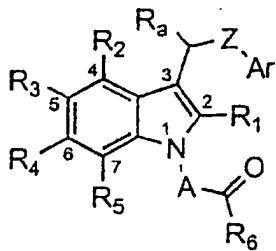
Ar einen Benzothiazolring bedeutet, der ggfs. auf dem Benzoteil durch eines von Iod, Cyano, Nitro, Perfluorethyl, Trifluoracetyl oder ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkanoyl, eines oder zwei von Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkylthio, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkylsulfinyl, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkylsulfonyl oder Trifluormethyl, oder zwei Fluor oder zwei Trifluormethyl mit einem Hydroxy und einem ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy, oder ein oder zwei Fluor und ein Trifluormethyl, oder drei Fluor substituiert ist.

**[0005]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen hemmen die Aldosereduktase. Da die Aldosereduktase kritisch für die Erzeugung eines hohen Sorbitolspiegels bei Menschen mit Diabetes ist, sind Hemmer der Aldosereduktase bei der Vorbeugung und/oder Behandlung verschiedener mit Diabetes verbundener Komplikationen brauchbar. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind deshalb aufgrund ihrer Fähigkeit, die Aldosereduktase zu hemmen, für die Behandlung diabetischer Komplikationen wirksam.

**[0006]** Somit ermöglicht die Erfindung die Behandlung und/oder Vorbeugung chronischer Komplikationen, die mit Diabetes mellitus verbunden sind, einschließlich beispielsweise Diabetestar, Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie. In einem weiteren Aspekt stellt die Erfindung pharmazeutische Zubereitungen zur Verfügung, die Verbindungen der Formel I enthalten.

#### Detaillierte Beschreibung der Erfindung

**[0007]** Das Numerierungssystem für die Verbindungen der Formel I ist wie folgt:



I

**[0008]** Wie vorstehend angegeben, stellt die Erfindung neue substituierte Indolalkansäuren zur Verfügung, die bei der Behandlung und/oder der Vorbeugung von Komplikationen brauchbar sind, die mit einem erhöhten Glucosespiegel bei Personen zusammenhängen oder sich daraus ergeben, die an Diabetes mellitus leiden. Diese Verbindungen werden durch die vorstehende Formel I dargestellt.

**[0009]** In den Verbindungen der Formel I umfassen die durch Ar dargestellten Aryl- und Heteroarylgruppen: einen Benzothiazolring, der ggfs. auf dem Benzoteil durch eines von Iod, Cyano, Nitro, Perfluorethyl, Trifluoracetyl oder ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkanoyl, eines oder zwei von Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkylthio, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkylsulfinyl, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkylsulfonyl oder Trifluoromethyl, oder zwei Fluor oder zwei Trifluormethyl mit einem Hydroxy und einem ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy, oder ein oder zwei Fluor und ein Trifluormethyl, oder drei Fluor substituiert ist.

**[0010]** Spezifischere Verbindungen der Erfindung sind diejenigen der Formel I, worin Ar ggfs. substituiertes Benzothiazolyl ist. Andere spezifischere Verbindungen sind diejenigen der Formel I, worin R<sub>a</sub> Trifluormethyl ist, Z eine kovalente Bindung oder CH<sub>2</sub> ist, R<sub>6</sub> Hydroxy ist und jedes von R<sub>2</sub>-R<sub>5</sub> unabhängig Wasserstoff, Halogen, stärker bevorzugt Brom oder Chlor ist, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkyl, Phenoxy, Benzyloxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkoxy ist, und R<sub>1</sub> Wasserstoff oder Methyl ist.

**[0011]** Bevorzugte Verbindungen der Erfindung sind diejenigen, in denen Z eine kovalente Bindung ist,  $R_6$  Hydroxy ist, Ar wahlweise substituiertes Benzothiazol-2-yl, Benzothiazol-5-yl oder Benzoisothiazol-3-yl ist,  $R_2$ - $R_5$  unabhängig Wasserstoff, Halogen, stärker bevorzugt Brom oder Chlor,  $C_1$ - $C_2$ -Alkyl, Phenoxy, Benzyloxy oder Phenyl sind, worin jeder Phenylanteil wahlweise mit  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Halogen, oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy substituiert ist,  $R_a$  Wasserstoff, Fluor oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl ist, und  $R_1$  Wasserstoff oder Methyl ist.

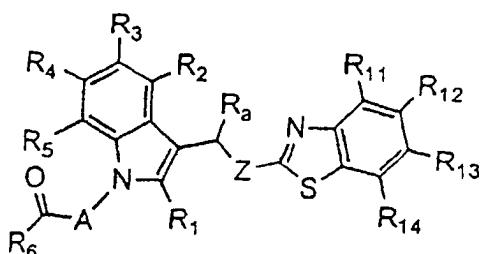
**[0012]** Andere bevorzugte Verbindungen sind diejenigen, worin sich die Methylenbrücke, die die Indolylgruppe mit Ar verbindet, mit Bezug auf ein Stickstoffatom in Ar  $\alpha$  befindet.

**[0013]** Andere spezifischere Verbindungen der Erfindung sind diejenigen, worin Z eine kovalente Bindung ist, R<sub>6</sub> Hydroxy ist, R<sub>a</sub> Wasserstoff ist, Ar ggfs. 4,5,6- oder 7-benzo-substituiertes Benzothiazolyl ist oder Ar 2-Benzothiazolyl, substituiert an Benzo mit einem Trifluoracetyl oder Trifluormethylthio oder einem oder zwei von Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio oder einem oder vorzugsweise zwei Fluor und einem Trifluormethyl, oder zwei Fluor oder zwei Trifluormethyl mit einem Methoxy oder drei Fluor, oder mit 6,7-Benzo, und diejenigen, worin eines von R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> Wasserstoff Fluor, Chlor, Brom oder Methyl ist, und eines von R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> Wasserstoff oder Chlor, Brom, Methyl, Isopropyl, Methoxy, Nitro oder Trifluormethyl ist; oder R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> 5,6-Difluor sind, R<sub>a</sub> Wasserstoff ist; und diejenigen, worin Ar wahlweise substituiertes Benzothiazol-2-yl ist und R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> jeweils Chlor sind, und R<sub>1</sub> Wasserstoff oder Methyl ist.

**[0014]** Weitere spezifischere Verbindungen sind diejenigen, worin Z eine kovalente Bindung ist,  $R_6$  Hydroxy ist, Ar wahlweise substituiertes Benzothiazol-2-yl ist,  $R_3$  und  $R_4$  Wasserstoff sind, und  $R_5$  Methyl ist; diejenigen, worin Z eine kovalente Bindung ist,  $R_6$  Hydroxy ist,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $R_5$  Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom oder  $C_1$ - $C_2$ -Alkyl sind,  $R_a$  Wasserstoff ist, und Ar wahlweise 4,5,6- oder 7-benzosubstituiertes Benzothiazolyl-2-trifluormethyl ist; und diejenigen, worin Z  $CH_2$  ist,  $R_6$  Hydroxy ist, Ar ggfs. substituiertes Benzothiazol-2-yl oder Benzothiazol-5-yl ist, und  $R_3$ ,  $R_4$  und  $R_5$  unabhängig Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom,  $C_1$ - $C_2$ -Alkyl oder Trifluormethyl sind, und  $R_a$  Wasserstoff ist.

**[0015]** Im Allgemeinen ist R<sub>1</sub> bei den vorstehend beschriebenen, spezifischen Verbindungen Wasserstoff, Halogen, vorzugsweise Chlor oder Fluor, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, oder Phenyl, wahlweise substituiert mit bis zu drei Gruppen, unabhängig ausgewählt unter Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Amino und Mono- oder Di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino. Bevorzugte R<sub>1</sub>-Gruppen sind Wasserstoff und Wasserstoff und Methyl.

**[0016]** Weitere bevorzugte Verbindungen der Erfindung sind diejenigen, worin Ar ein substituiertes Benzothi-azol, d.h. eine Verbindung der Formel III, ist:



III

worin

A eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylengruppe ist, wahlweise substituiert mit C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkyl;

Z eine Bindung oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkylen ist, wahlweise substituiert mit  $C_1$ - $C_2$ -Alkyl;

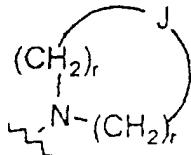
$R_a$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Fluor oder Trifluormethyl ist;

$R_1$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder Phenyl ist, ggfs. substituiert mit bis zu drei Gruppen, unabhängig ausgewählt unter Halogen,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Amino und Mono- oder Di( $C_1$ - $C_6$ )-alkylamino;

$R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $R_5$  jeweils unabhängig Wasserstoff, Halogen, eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen (die mit einem oder mehreren Halogenen substituiert sein kann), Nitro,  $OR_7$ ;

Phenyl, wobei der Phenylanteil ggfs. substituiert ist mit bis zu drei Gruppen, unabhängig ausgewählt unter Halogen,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy;

Phenoxy, worin der Phenylanteil wahlweise substituiert ist mit bis zu drei Gruppen, unabhängig ausgewählt unter Halogen,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy; oder eine Gruppe der Formel



worin

J eine Bindung,  $CH_2$ , Sauerstoff oder Stickstoff ist; und

jedes r unabhängig 2 oder 3 ist;

$R_6$  Hydroxy oder  $-O^-M^+$  ist, worin  $M^+$  ein Kation ist, das ein pharmazeutisch annehmbares Salz bildet; und

$R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$  und  $R_{14}$  unabhängig Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder Nitro sind.

**[0017]** Bei bevorzugten Verbindungen der Formel III stellen die  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $R_5$  Substituenten in Kombination eines von Brom, Cyano oder Nitro, eines oder zwei von Fluor, Chlor, Hydroxy, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy oder Trifluormethyl oder zwei Fluor oder zwei Methyl mit einem Hydroxy oder ein ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy oder ein oder vorzugsweise zwei Fluor und ein Methyl oder drei Fluorgruppen dar. Besonders bevorzugte  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $R_5$  Substituenten sind unabhängig Fluor, Chlor, Nitro und Trifluormethyl.

**[0018]** Bei bevorzugten Verbindungen der Formeln II und III ist A vorzugsweise Methylen, Methylen, substituiert mit einer Methylgruppe, oder Ethylen.

**[0019]** Bevorzugte Verbindungen gemäß der vorstehenden Formel II umfassen diejenigen, worin  $R_8$  Fluor ist,  $R_9$  Wasserstoff ist und  $R_{10}$  Brom ist, oder diejenigen, worin  $R_8$  und  $R_{10}$  Wasserstoff sind und  $R_9$  Nitro ist.

**[0020]** Bevorzugte Verbindungen der vorstehenden Formel III sind diejenigen, worin die Benzothiazolkomponente mit Nitro, einem, zwei oder drei von Fluor, einem oder zwei von Chlor oder mindestens einer Trifluormethylgruppe substituiert ist. Stärker bevorzugte Verbindungen der Formel II sind diejenigen, worin A Methylen ist,  $R_1$  Wasserstoff oder Methyl ist, Z eine Bindung ist und  $R_6$  Hydroxy oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy ist.

**[0021]** Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind diejenigen, worin  $R_3$  und  $R_4$  unabhängig Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy oder Halogen sind, und  $R_a$  Methyl oder Wasserstoff ist, Z eine Bindung ist, A Methylen, mit Methyl substituiertes Methylen oder Ethylen ist,  $R_1$  Methyl oder Wasserstoff ist und  $R_{11}$ ,  $R_{12}$  und  $R_{14}$  Fluor oder Chlor sind.

**[0022]** Der Begriff "Prodrug-Gruppe" bezeichnet eine Komponente, die in vivo in die Wirkstoffverbindung der Formel I umgewandelt wird, worin  $R_6$  Hydroxy ist. Solche Gruppen sind im Allgemeinen im Stand der Technik bekannt und umfassen esterbildende Gruppen zur Bildung einer Ester-Prodrug wie Benzyloxy, Di( $C_1$ - $C_6$ )-alkylaminoethoxy, Acetoxyethyl, Pivaloyloxymethyl, Phthalidoyl, Ethoxycarbonyloxyethyl, 5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl-methyl und ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy, wahlweise substituiert mit N-Morpholino, und amidbildende Gruppen wie Di( $C_1$ - $C_6$ )-alkylamino. Bevorzugte Prodrug-Gruppen umfassen  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy und  $O^-M^+$ , worin  $M^+$  ein Kation darstellt. Bevorzugte Kationen umfassen Natrium, Kalium und Ammonium. Andere Kationen umfassen Magnesium und Calcium. Weitere bevorzugte Prodrug-Gruppen umfassen  $O^+M^{++}$ , worin  $M^{++}$  ein zweiwertiges Kation wie Magnesium oder Calcium ist.

**[0023]** In bestimmten Situationen können Verbindungen der Formel I ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten, so dass die Verbindungen in verschiedenen stereoisomeren Formen existieren können. Diese Verbindungen können beispielsweise Racemate oder optisch aktive Formen sein. In diesen Situationen können die einzelnen Enantiomere, d.h. optisch aktive Formen, durch asymmetrische Synthese oder durch Aufspaltung der Racemate erhalten werden. Die Aufspaltung der Racemate kann beispielsweise durch herkömmliche Verfahren wie Kristallisation in Gegenwart eines Aufspaltungsmittels oder Chromatographie un-

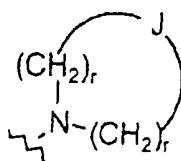
ter Verwendung von beispielsweise einer chiralen HPLC-Säule bewirkt werden.

**[0024]** Des weiteren kann, falls die Verbindung oder Prodrug der Erfindung als Säureadditionssalz erhalten wird, die freie Base durch Basischstellen einer Lösung des Säuresalzes erhalten werden. Umgekehrt kann, wenn das Produkt eine freie Base ist, ein Additionssalz, insbesondere ein pharmazeutisch annehmbares Additionssalz durch Lösen der freien Base in einem geeigneten organischen Lösungsmittel und Behandeln der Lösung mit einer Säure gemäß herkömmlichen Verfahren zur Herstellung von Säureadditionssalzen aus Basenverbindungen hergestellt werden.

**[0025]** Nichttoxische, pharmazeutische Salze umfassen Salze von Säuren wie Salzsäure, Phosphorsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Sulfinsäure, Ameisensäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Salpetersäure, Benzoesäure, Zitronensäure, Weinsäure, Maleinsäure, Hydroiodsäure, Alkansäure, wie Essigsäure, HOOC-(CH<sub>2</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH, worin n 0-4 ist, und dergleichen. Nichttoxische pharmazeutische Baseadditionssalze umfassen Salze von Basen wie Natrium, Kalium, Calcium, Ammonium und dergleichen. Fachleute werden eine große Vielfalt von nichttoxischen, pharmazeutisch annehmbaren Additionssalzen erkennen.

**[0026]** Wie hier verwendet sind die Begriffe 2-Benzothiazolyl und Benzothiazol-2-yl Synonyme.

**[0027]** Repräsentative Gruppen der Formel



umfassen diejenigen, worin J Sauerstoff ist und jedes r 2(Morpholinyl) ist, J Stickstoff ist und jedes r 2(Piperazinyl) ist oder jedes r 2- und das andere 3(Homopiperazinyl) ist, oder J CH<sub>2</sub> ist und jedes r 2(Piperidinyl) ist oder ein r 2- und das andere 3(Homopiperidinyl) ist. Bevorzugte Gruppen dieser Formel sind Morpholinyl und Piperazinyl.

**[0028]** Die nachfolgenden Verbindungen der Erfindung sind angegeben, um dem Leser ein Verständnis der unter die Erfindung fallenden Verbindungen zu vermitteln.

3-(4,5,7-Trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure  
 5-Chlor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure  
 2-Methyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure  
 5-Methyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure  
 7-Methyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure  
 6-Chlor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure  
 5-Benzylxy-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure  
 6-Fluor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure  
 5-Fluor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure  
 6-Methyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure  
 3-Methyl-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-2-Propionsäure  
 3-Methyl-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-3-Propionsäure  
 3-(5-Trifluormethylbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure  
 5-Methyl-3-(5-trifluormethylbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure  
 3-(3-Nitrophenyl)methylindol-N-Essigsäure

**[0029]** Die vorstehend angegebenen Verbindungen, die in den nachfolgenden Beispielen und der weiteren nachfolgenden Beschreibung der Erfindung näher beschrieben sind, dienen der Veranschaulichung, sollen jedoch den Umfang der in Erwägung gezogenen Verbindungen auf irgendeine Weise beschränken.

**[0030]** Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können oral, topisch, parenteral, durch Inhalieren oder Sprühen oder rektal in Dosierungseinheitsformulierungen verabreicht werden, die herkömmliche, nichttoxische, pharmazeutisch annehmbare Träger, Hilfsstoffe und Vehikel enthalten. Der Begriff parenteral, wie hier verwendet, umfasst subkutane Injektionen, intravenöse, intramuskuläre, intrasternale Injektions- oder Infusionstechniken. Des weiteren wird eine pharmazeutische Formulierung zur Verfügung gestellt, die eine Verbindung der allgemeinen Formel I und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger umfasst. Eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I können zusammen mit einem oder mehreren nichttoxischen, pharmazeutisch annehmbaren Trägern und/oder Verdünnungsmitteln und/oder Hilfsstoffen und falls gewünscht ande-

ren Wirkbestandteilen vorhanden sein. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen, die Verbindungen der allgemeinen Formel I enthalten, können in einer Form sein, die für die orale Anwendung geeignet ist, beispielsweise als Tabletten, Pastillen, wässrige oder ölige Suspensionen, dispergierbare Pulver oder Körnchen, Emulsionen, harte oder weiche Kapseln oder Sirupe oder Elixiere.

**[0031]** Zusammensetzungen, die für die orale Anwendung gedacht sind, können gemäß einem beliebigen im Stand der Technik bekannten Verfahren für die Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen hergestellt werden, und solche Zusammensetzungen können eines oder mehrere Mittel, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Süßungsmitteln, Aromastoffen, Färbemitteln und Konservierungsmitteln, enthalten, um pharmazeutisch feine und wohlgeschmeckende Zubereitungen zur Verfügung zu stellen. Tabletten enthalten den Wirkbestandteil in Mischung mit nichttoxischen, pharmazeutisch annehmbaren Arzneimittelträgern, die für die Herstellung von Tabletten geeignet sind. Diese Arzneimittelträger können beispielsweise inerte Verdünnungsmittel wie Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Lactose, Calciumphosphat oder Natriumphosphat, Granulierungs- und Aufschlussmittel, beispielsweise Maisstärke oder Alginäure, Bindemittel, beispielsweise Stärke, Gelatine oder Akazie, und Gleitmittel, beispielsweise Magnesiumstearat, Stearinsäure oder Talcum sein. Die Tabletten können unbeschichtet sein oder sie können mittels bekannter Techniken beschichtet werden, um die Zersetzung und Absorption im Magendarmtrakt zu verzögern und dadurch für eine Langzeitwirkung während eines längeren Zeitraums zu sorgen. Beispielsweise kann ein zeitlich verzögerndes Material wie Glycerimonostearat oder Glyceridstearat verwendet werden.

**[0032]** Formulierungen zur oralen Anwendung können auch als harte Gelatinekapseln, bei denen der Wirkbestandteil mit einem inerten, festen Verdünnungsmittel, beispielsweise Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Kaolin gemischt wird, oder als weiche Gelatinekapseln dargeboten werden, bei denen der Wirkbestandteil mit Wasser oder einem Ölmedium, beispielsweise Erdnussöl, flüssigem Paraffin oder Olivenöl gemischt wird.

**[0033]** Wässrige Suspensionen enthalten die Wirkstoffe in Mischung mit Arzneimittelträgern, die für die Herstellung von wässrigen Suspensionen geeignet sind. Solche Arzneimittelträger sind Suspensionsmittel, beispielsweise Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydropropylmethylcellulose, Natriumalginat, Polyvinylpyrrolidon, Tragantgummi und Akaciengummi; Dispergier- oder Benetzungsmittel können ein in der Natur vorkommendes Phosphatid, beispielsweise Lecithin, oder Kondensationsprodukte eines Alkylenoxids mit Fettsäuren, beispielsweise Polyoxyethylenstearat, oder Kondensationsprodukte von Ethylenoxid mit langketigen, aliphatischen Alkoholen, beispielsweise Heptadecaethylenoxycetanol, oder Kondensationsprodukte von Ethylenoxid mit von Fettsäuren und einem Hexitol abgeleiteten Partialestern, wie Polyoxyethylensorbitonmonooleat, oder Kondensationsprodukte von Ethylenoxid mit von Fettsäuren und Hexitolanhydriden abgeleiteten Partialestern, beispielsweise Polyethylensorbitanmonooleat, sein. Die wässrigen Suspensionen können auch ein oder mehrere Konservierungsmittel, beispielsweise Ethyl, oder n-Propyl-p-hydroxybenzoat, ein oder mehrere Färbemittel, einen oder mehrere Geschmackstoffe und ein oder mehrere Süßungsmittel, wie Sucrose oder Saccharin, enthalten.

**[0034]** Ölige Suspensionen können durch Suspendieren der Wirkbestandteile in einem Pflanzenöl, beispielsweise Arachisöl, Olivenöl, Sesamöl oder Kokosnussöl oder in einem Mineralöl, wie flüssigem Paraffin, formuliert werden. Die ölichen Suspensionen können ein Dickungsmittel, beispielsweise Bienenwachs, hartes Paraffin oder Cetylalkohol, enthalten. Süßungsmittel, wie diejenigen; die vorstehend angegeben sind, und Aromastoffe können zugegeben werden, um wohlgeschmeckende, orale Zubereitungen zur Verfügung zu stellen. Diese Zusammensetzungen können durch die Zugabe eines Antioxidationsmittels wie Ascorbinsäure konserviert werden.

**[0035]** Dispergierbare Pulver und Körnchen, die für die Herstellung einer wässrigen Suspension durch die Zugabe von Wasser geeignet sind, stellen den Wirkbestandteil in Mischung mit einem Dispersions- oder Benetzungsmittel, Suspensionsmittel und einem oder mehreren Konservierungsmitteln zur Verfügung. Geeignete Dispersions- oder Benetzungsmittel und Suspensionsmittel sind durch diejenigen, die bereits vorstehend erwähnt wurden, veranschaulicht. Zusätzliche Arzneimittelträger, beispielsweise Süßungsmittel, Aromastoffe und Färbemittel, können auch vorhanden sein.

**[0036]** Pharmazeutische Zusammensetzungen der Erfindung können auch in Form von Öl-in-Wasser-Emulsionen vorliegen. Die Ölphase kann ein Pflanzenöl, beispielsweise Olivenöl oder Arachisöl, oder ein Mineralöl, beispielsweise flüssiges Paraffin, oder Mischungen davon sein. Geeignete Emulgatoren können in der Natur vorkommende Gummis, beispielsweise Akaciengummi oder Tragantgummi, in der Natur vorkommende Phosphatide, beispielsweise Sojabohne, Lecithin und Ester oder Partialester, die von Fettsäuren und Hexitol abgeleitet sind, Anhydride, beispielsweise Sorbitanmonooleat, und Kondensationsprodukte dieser Partialester mit

Ethylenoxid, beispielsweise Polyoxyethylensorbitanmonooleat, sein. Die Emulsionen können auch Süßungsmittel und Aromastoffe enthalten.

**[0037]** Sirups und Elixiere können mit Süßungsmitteln, beispielsweise Glycerol, Propylenglycol, Sorbitol oder Sucrose formuliert werden. Solche Formulierungen können auch ein Milderungsmittel, ein Konservierungsmittel und Aromastoffe und Färbemittel enthalten. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können in Form einer sterilen, injizierbaren, wässrigen oder öligen Suspension vorliegen. Diese Suspension kann gemäß dem, was im Stand der Technik bekannt ist, unter Verwendung von denjenigen geeigneten Dispergier- oder Benetzungsmitteln und Suspensionsmitteln, die vorstehend erwähnt wurden, formuliert werden. Die sterile, injizierbare Zubereitung kann auch eine sterile, injizierbare Lösung oder Suspension in einem nichttoxischen, parenteral annehmbaren Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel, beispielsweise als Lösung in 1,3-Butandiol, vorliegen. Unter den annehmbaren Trägern und Lösungsmitteln, die verwendet werden können, sind Wasser, die Ringer-Lösung und eine isotonische Natriumchloridlösung. Des Weiteren werden sterile, nichtflüssige Öle herkömmlicherweise als Lösungsmittel oder Suspensionsmedium verwendet. Für diesen Zweck kann jedes milde, nichtflüssige Öl verwendet werden, einschließlich synthetischer Mono- oder Diglyceride. Des Weiteren können Fettsäuren wie Ölsäure bei der Herstellung der Injektionslösungen Verwendung finden.

**[0038]** Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch in der Form von Zäpfchen für die rektale Verabreichung des Arzneimittels verabreicht werden. Diese Zusammensetzungen können durch Mischen des Arzneimittels mit einem geeigneten nichtreizenden Arzneimittelträger, der bei normalen Temperaturen fest, jedoch bei der rektalen Temperatur flüssig ist und deshalb im Rektum zur Freisetzung des Arzneimittels schmilzt, hergestellt werden. Solche Materialien sind Kakaobutter und Polyethylenglycole.

**[0039]** Verbindungen der allgemeinen Formel I können parenteral in einem sterilen Medium verabreicht werden. Das Arzneimittel kann in Abhängigkeit von dem verwendeten Träger und der verwendeten Konzentration in dem Träger entweder gelöst oder suspendiert werden. Vorteilhafterweise können Hilfsstoffe wie Lokalanästhetika, Konservierungsmittel und Puffermittel in dem Träger gelöst werden.

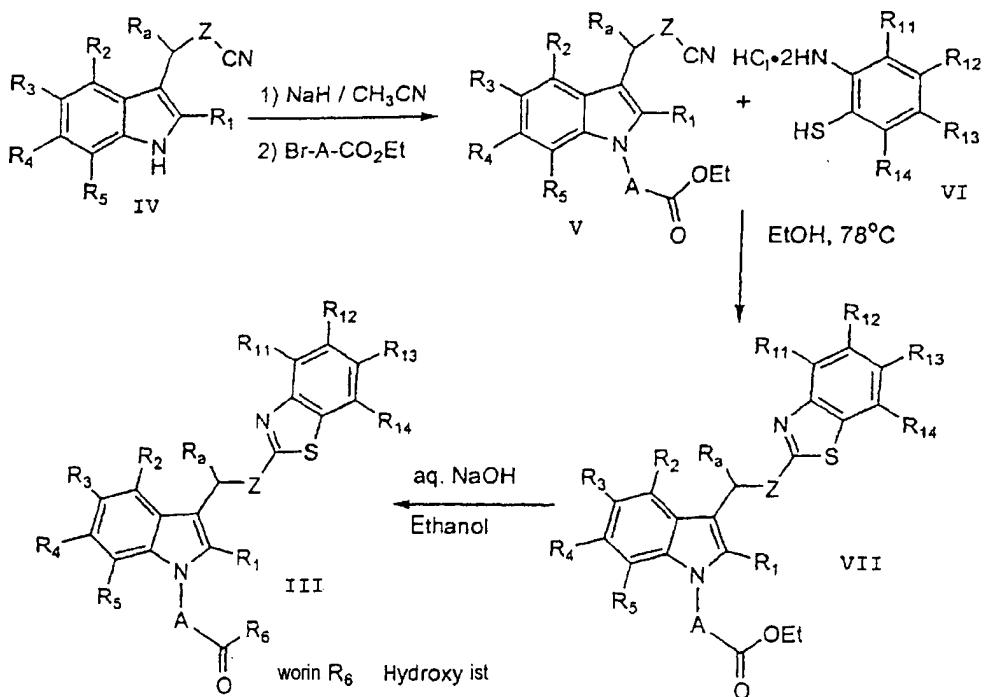
**[0040]** Ein Dosierungsniveau in der Größenordnung von etwa 0,1 mg bis etwa 140 mg pro kg Körpergewicht pro Tag sind bei der Behandlung der vorstehend indizierten Zustände brauchbar (etwa 0,5 mg bis etwa 7 g pro Patient pro Tag). Die Menge des Wirkbestandteils, der mit den Trägermaterialien zur Erzeugung einer einzigen Dosierungsform kombiniert werden kann, variiert in Abhängigkeit von dem behandelten Wirt und der besonderen Verabreichungsart. Dosierungseinheitsformen enthalten im Allgemeinen etwa 1 mg bis etwa 1000 mg des Wirkbestandteils.

**[0041]** Es ist jedoch ersichtlich, dass der spezifische Dosisgehalt für einen bestimmten Patienten von einer Vielzahl von Faktoren, einschließlich der Aktivität der verwendeten, spezifischen Verbindung, dem Alter, dem Körpergewicht, dem allgemeinen Gesundheitszustand, dem Geschlecht, der Diät, dem Zeitpunkt der Verabreichung, dem Verabreichungsweg und der Rate der Ausscheidung, der Arzneimittelkombination und der Schwere der bestimmten Krankheit, die der Therapie unterzogen wird, abhängt.

**[0042]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können unter Verwendung von bekannten chemischen Reaktionen und Verfahren hergestellt werden. Allgemeine Verfahren zur Synthesierung der Verbindungen sind nachstehend angegeben. Es ist ersichtlich, dass die Art der für die gewünschte Zielverbindung erforderlichen Substituenten oft das bevorzugte Verfahren der Synthese bestimmt. Alle variablen Gruppen dieser Verfahren sind wie in der generischen Beschreibung beschrieben, falls sie nicht spezifisch nachstehend definiert sind. Detailliertere Verfahren für bestimmte Beispiele sind nachstehend in dem experimentellen Abschnitt angegeben.

#### Herstellungsverfahren

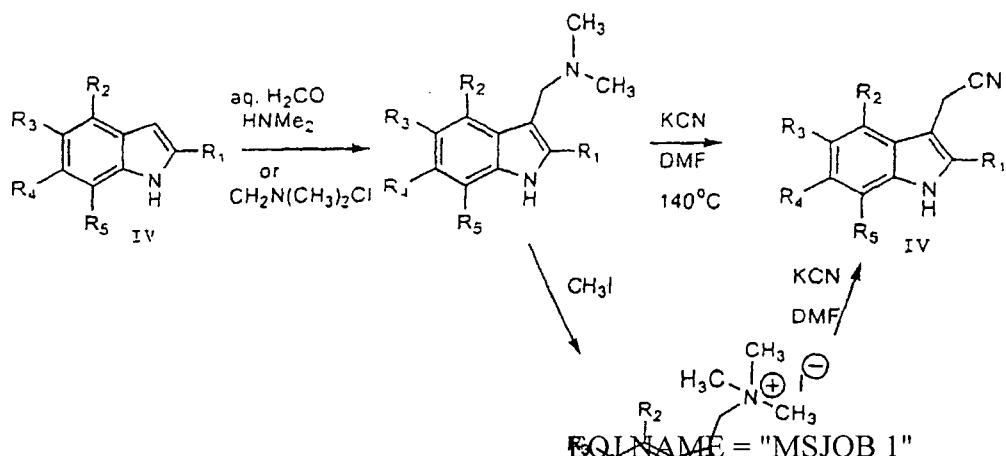
**[0043]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen, worin Ar Benzothiazolyl ist, können in geeigneterweise aus einer substituierten Indolkomponente unter Verwendung des nachstehend angegebenen Schemas A hergestellt werden.



Schema A

**[0044]** Die Behandlung eines Nitrilindols IV mit einer starken Base, wie beispielsweise Natriumhydrid, Butyllithium oder Natrium-tert.-butoxid, in einem polaren, aprotischen Lösungsmittel, wie Acetonitril, Tetrahydrofuran oder N,N-Dimethylformamid, gefolgt von einer Behandlung mit einem Alkylierungsmittel, beispielsweise Ethyl oder tert.-Butylbromacetat, stellt das gewünschte N-alkylierte Produkt V zur Verfügung. Alternativ kann eine Phasentransferkatalyse in einem biphasischen Lösungsmittelsystem verwendet werden. Ein allgemeiner Überblick über solche Alkylierungen ist in Sundberg, R. J. *Indoles*; Kapitel 11, Academic Press Inc., San Diego, CA, 1996, zu finden. Die Kondensierung mit einem geeigneten 2-Aminothiophenolsalz VI stellt das Benzothiazolzwischenprodukt VII zur Verfügung. Diese Reaktionen werden am häufigsten in einem Alkohollösungsmittel bei erhöhten Temperaturen durchgeführt, jedoch können andere Lösungsmittel wie N,N-Dimethylformamid und N-Methylpyrrolidon verwendet werden oder die Reaktionen können in Abwesenheit von Lösungsmitteln insgesamt durchgeführt werden. Der Umfang der Reaktionsbedingungen, die für diese Umwandlung brauchbar sind, wurden früher beschrieben (US-Patent Nr. 5,700,819). Allgemeine Verfahren für die Herstellung verschiedener substituierter 2-Aminothiophenole sind ebenfalls bekannt (J. Med. Chem., 1991, 34, 108, und Chem. Pharm. Bull., 1994, 42, 1264). Im Allgemeinen wird das beste Verfahren der Synthese durch solche Faktoren, wie die Verfügbarkeit der Ausgangsmaterialien und die Einfachheit der Synthese, bestimmt. Die Entschützung der Alkansäurekomponente VII kann durch Verfahren durchgeführt werden, die für Fachleute üblich sind, um zu den Verbindungen der Formel III zu führen. Das bei der Entschützung verwendete Verfahren hängt vom Typ der Schutzgruppe ab. Eine Beschreibung solcher Schutzgruppen und Verfahren für deren Entschützen ist in: *Protective Groups in Organic Synthesis*, Zweite Auflage, T. W. Green and P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, New York, 1991, zu finden. Wenn ein Methyl- oder Ethylester verwendet wird, wird eine wässrige Natriumhydroxidlösung in Ethanol oder Dimethoxyethan in geeigneter Weise für sein Entfernen verwendet.

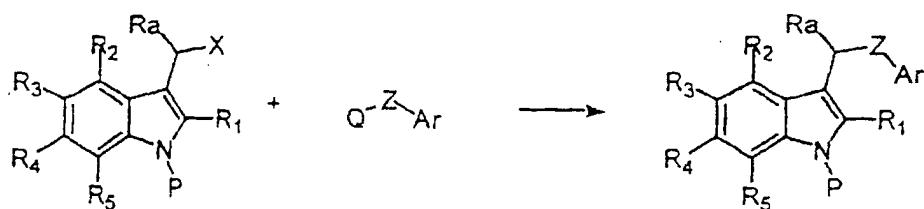
**[0045]** Falls Nitril IV nicht im Handel erhältlich ist, kann es im Wesentlichen wie nachstehend im Schema B beschrieben, hergestellt werden, das die Bildung von mit 3-Acetonitril substituierten Indolen der Formel IV zeigt, worin Z eine Bindung ist. So wird eine Indolkomponente in einer schwachen Säurelösung, beispielsweise Essigsäure in Ethanol, mit wässrigem Formaldehyd und Dimethylamin in einem Alkohollösungsmittel behandelt. Das 3-(Dimethylamino)-methylindolprodukt kann dann mit Natrium- oder Kaliumcyanid in N,N-Dimethylformamid bei erhöhten Temperaturen behandelt werden, um das mit 3-Acetonitril substituierte Indolzwischenprodukt zu liefern. Alternativ kann ein Iminiumsalz wie N,N-Dimethylmethylenammoniumchlorid verwendet werden, um das 3-(Dimethylamino)-methylindolzwischenprodukt herzustellen.



**[0046]** Das 3-(Dimethylamino)-methylindolzwischenprodukt kann auch zu dem mit 3-Acetonitril substituierten Indolzwischenprodukt über das Trimethylammoniumsalz umgewandelt werden. Das Salz kann durch Behandeln des Graminzwischenprodukts mit einem Alkylierungsmittel wie Methyliodid hergestellt werden. Das Trimethylammoniumsalzzwischenprodukt kann dann in das Nitril durch Behandeln mit Natrium- oder Kaliumcyanid in einem Lösungsmittel wie N,N-Dimethylformamid umgewandelt werden. Im Allgemeinen tritt die Umwandlung zu dem Acetonitril unter mildereren Bedingungen auf, wenn das Trimethylammoniumsalz verwendet wird.

**[0047]** Alternativ können andere Verbindungen, wie diejenigen, worin Z-Ar eine große Vielzahl von substituierten Heterocyclen darstellt, unter Verwendung des in Schema C dargestellten, allgemeinen Verfahrens hergestellt werden. Hier werden substituierte Indolzwischenprodukte, worin X eine aktivierende Gruppe wie Hydroxyl, Halogen, Dialkylamino, Trialkylammonium oder Benzotriazol ist, mit Q-Z-Ar Gruppen unter Verwendung von in der Indol-Chemie gut etablierten Verfahren gekoppelt. Beispiele dieser Verfahren, worin Q Na oder H ist und Z Schwefel, Sauerstoff, Stickstoff, Kohlenstoff oder eine Bindung ist, sind beschrieben in (A) Tidwell, J. H., Peat, A. J., Buchwald, S. L., *J. Org. Chem.* 59, 7164; (B) Bruneau, P., Delvare, C., Edwards, M. P., McMillan, R. M., *J. Med. Chem.* 1991, 34, 1028; (C) Gan, T., Cook, J. M., *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 1301; (D) Cerreto, F., Villa, A., Retico, A., Scalzo, M., *Eur. J. Med. Chem.* 1992, 27, 701; (E) Majchrzak, M. W., Zobel, J. N., Obrazovich, D. J., *Synth. Commun.*, 1997, 27, 3201; (F) DeLeon, C. Y., Ganem, B., *J. Org. Chem.* 1996, 61, 8730; (G) Katritzky, A. R., Toader, D., Xie, L., *J. Org. Chem.* 1996, 61, 7571.

**[0048]** Es ist ersichtlich, dass in Abhängigkeit von der verwendeten, spezifischen Chemie eine Schutzgruppe, P, erforderlich sein kann. Im Allgemeinen stellt P Gruppen dar wie Acyloxy, Alkyl, Sulfonyl oder A-COOR. Die Verwendung dieser allgemeinen Verfahren ist dargestellt in *Protective Groups in Organic Synthesis*, Zweite Ausgabe, T. W. Green und P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, New York, 1991.



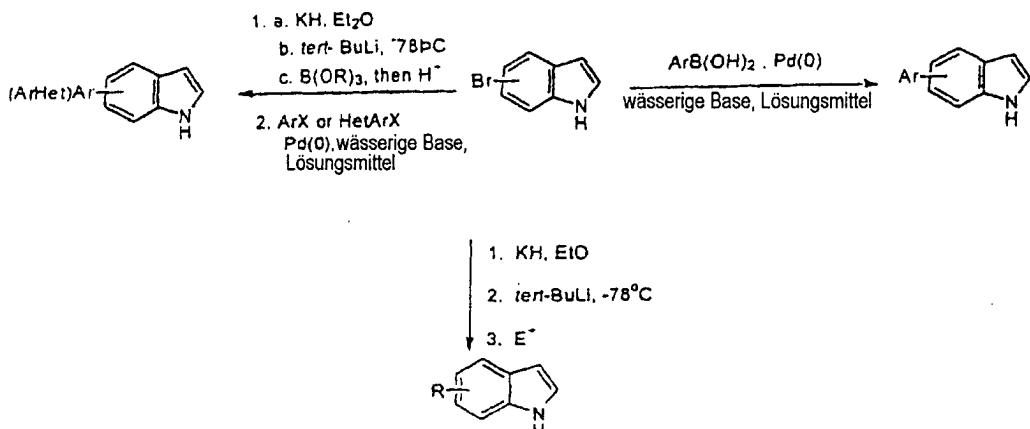
Schema C

**[0049]** Im Allgemeinen können die Zwischenverbindungen, worin R<sub>2-6</sub> Aryl oder Heteroaryl ist, durch die in dem nachstehenden Reaktionsschema D dargestellte Chemie synthetisiert werden. Beispielsweise stellt die Behandlung des Kaliumsalzes eines gegebenenfalls substituierten Bromindols mit tert.-Butyllithium bei niedriger Temperatur in einem etherischen Lösungsmittel, wie Ether oder Tetrahydrofuran, gefolgt von der Zugabe eines Elektrophils, ein allgemeines Verfahren zum Erhalten von substituierten Indolen dar, wie von Rapoport, H. (*J. Org. Chem.* 1986, 51, 5106) beschrieben. Bezuglich der Erörterung einer Synthese, worin R Acyl ist, siehe Biorg. Med. Chem. Lett., 1999, 9, 333; worin R Thiomethyl, ist, siehe *Heterocycles*, 1992, 34, 1169; und worin R Cycloalkyl ist, siehe *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 526.

**[0050]** Insbesondere liefert die Zugabe eines Trialkylborats, gefolgt von einer sauren Behandlung die gewünschten Indolboronsäuren (*Heterocycles*, 1992, 34, 1169). Indolboronsäuren können in gut etablierten, mit Übergangsmetall katalysierten Kupplungsreaktionen, wie der Suzuki-Reaktion, verwendet werden, um Aryl-

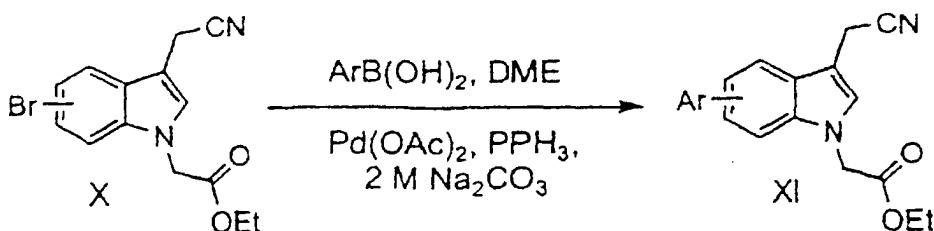
und Heteroarylindole zu schaffen. Diese Reaktionen werden am häufigsten in einer Mischung aus etherischen und Alkohollösungsmitteln mit einer wässrigen Base in Gegenwart eines Palladiumkatalysators wie  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$  oder  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  durchgeführt, wie dies in Tetrahedron Lett. 1998, J. Org. Chem., 1999, 64, 1372 und Heterocycles, 1992, 34, 1395 beschrieben ist.

**[0051]** Alternativ kann ein gegebenenfalls substituiertes Bromoindol mit einer Arylboronsäure und einem Palladiumkatalysator behandelt werden, um Arylindole in großen Mengen zu liefern (Synlett 1994, 93). Ein allgemeiner Überblick über die Suzuki-Kreuzkupplungen zwischen Boronsäuren und Arylhalogeniden ist in Miyaura, N, Suzuki, A., Chem. Rev. 1995, 95, 2457, zu finden.



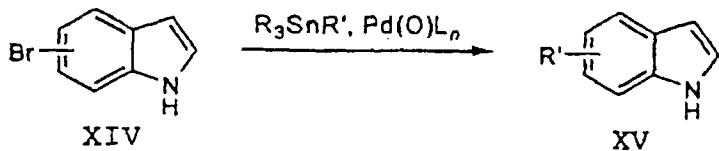
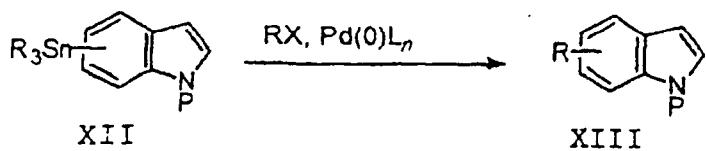
Schema D

**[0052]** Beispielsweise liefert die Behandlung des weiterentwickelten Indolintermediats X mit einer Aryl- oder Heteroarylboronsäure unter Verwendung von mit Pd vermittelten Kupplungsbedingungen das gewünschte Aryl- und Heteroarylindolprodukt XI, wie im Schema (E) gezeigt ist. Im Allgemeinen wird die Nützlichkeit dieses Verfahrens durch die Einfachheit der Synthese der weiterentwickelten Zwischenprodukte des Typs X und die kommerzielle Verfügbarkeit der Aryl- und Heteroarylboronsäuren bestimmt.

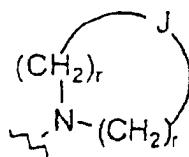


Schema E

**[0053]** Des weiteren eliminieren bestimmte organometallische Reaktionen den Bedarf an dem de novo Aufbau des Indolkerns. Beispielsweise dient die Stille-Reaktion als allgemeines Verfahren für die Synthese der regiokontrollierten Substitution von Indolzwischenprodukten, wie von Farina, V., Krishnamurthy, V., Scott, W., Organic Reactions, 1998, 50, 1-652 beschrieben. Wie in dem nachstehenden Schema angegeben, kann das Indol als die Oroganozinspezies oder das Arylhalogenid dienen. Das Stannylindol (XII), worin P eine geeignete Schutzgruppe, wie 2-(Trimethyl)ethoxymethyl (SEM), oder ein Alkylsubstituent ist, wird mit einer Vielzahl von Partnern (d.h. Vinyl-/Allylhalogeniden, Vinyltriflaten, Aryl-/Heteroarylhalogeniden und Acylhalogeniden) in Gegenwart eines  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -Katalysators behandelt, um die gewünschten Indole (XII) zu liefern (Synlett 1993, 771, Helv. Chim. Acta 1993, 76, 2356, und J. Org. Chem. 1994, 59, 4250). Umgekehrt wird ein Haloindol (XIV) mit einer Vielzahl von Zinnreagenzien unter Stille-Bedingungen behandelt, um die gewünschten substituierten Indole (XV) zu liefern, wie dies in Heterocycles, 1988, 27, 1585 und Synth. Comm., 1992, 22, 1627 beschrieben ist.

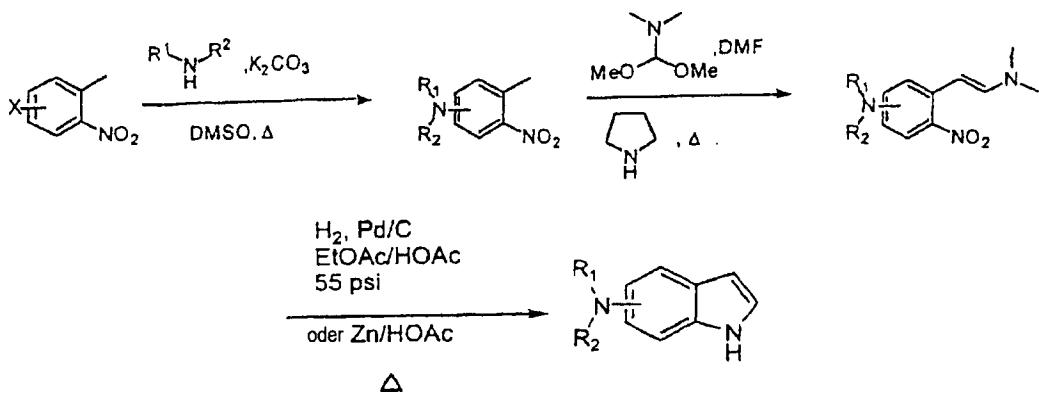


**[0054]** Ein allgemeines Verfahren für die Synthese von Zwischenverbindungen unter Verwendung von Aminen der Formel  $\text{NR}_x\text{R}_{x_2}$  ( $\text{R}_1, \text{R}_2$  in dem nachstehenden Schema) ist durch das nachstehende Schema F angegeben. In dem Schema F sind  $\text{R}_x$  und  $\text{R}_{x_2}$  gleich oder verschieden und stellen Wasserstoff,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$  dar oder  $\text{R}_x$  und  $\text{R}_{x_2}$  stellen zusammen eine Gruppe der Formel



dar, worin  $\text{J}$  und jedes  $\text{r}$  wie vorstehend für die Formel I definiert sind.

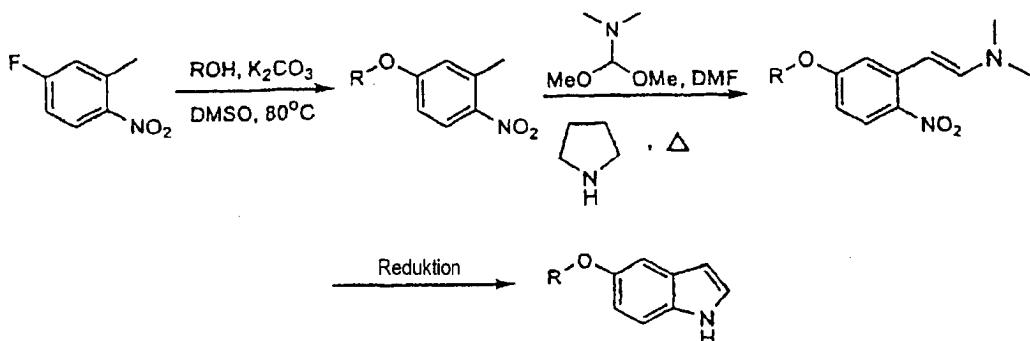
**[0055]** Wie im Schema F gezeigt, ist die nucleophile Substitution von  $\text{X}$  ( $\text{X}$  ist ein Halogen, vorzugsweise Fluor) in einem aromatischen System ein Verfahren, das oft zum Substituieren von aromatischen Ringen mit Amin und Etherfunktionalitäten verwendet wird. Sowohl 4- als auch 5-Fluor-2-nitrotoluol sind ausreichend aktiviert, um einer Substitution mit Aminen in Gegenwart von  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in einem polaren, aprotischen Lösungsmittel, wie beispielsweise DMSO, unterzogen zu werden, wie dies in J. Med. Chem. 1993, 36, 2716 beschrieben ist. Das Leimgruber-Batcho Zweistufen-Verfahren ist ein allgemeines Verfahren für den Aufbau des Indolringsystems aus dem geeigneten o-Nitrotoluol. Diese Reaktion umfasst die Kondensation eines o-Nitrotoluols mit  $\text{N,N}$ -Dimethylformamiddimethylacetal, gefolgt von einer reduktiven Cyclisierung unter geeigneten Bedingungen wie Wasserstoff über einem Palladiumkatalysator, oder  $\text{Zn}/\text{HOAc}$ , wie in Sundberg, R. J., Indoles; Kapitel 2, Academic Press Inc., San Diego, CA, 1996, beschrieben ist. Eine repräsentative Beschreibung des Verfahrens ist auch in Organic Synthesis, 1984, 63, 214, zu finden.



Schema F

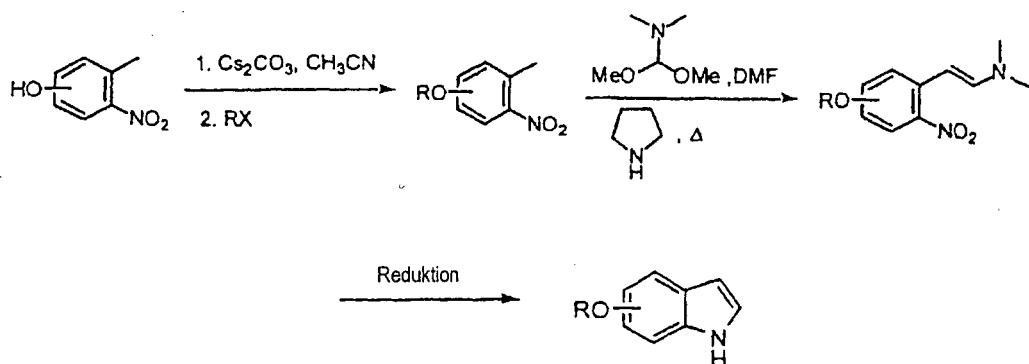
**[0056]** Ein allgemeines Verfahren für die Synthese der Zwischenverbindungen, worin  $\text{R}$  eine aromatische, heteroaromatische oder Alkylgruppe ist, ist in dem nachstehenden Schema G angegeben. Wie früher beschrieben, ist die nucleophile Substitution von Halogen, vorzugsweise Fluor, in einem aromatischen System ein Verfahren, das oft verwendet wird, um aromatische Ringe mit Amin und Etherfunktionalitäten zu substituieren. Sowohl das 4- als auch das 5-Fluor-2-nitrotoluol sind ausreichend aktiviert, um einer Substitution mit Alkoholen

oder Phenolen in Gegenwart von  $K_2CO_3$  in einem polaren, aprotischen Lösungsmittel wie DMSO unterzogen zu werden. Ein ähnliches System unter Verwendung von KOH und Phenol ist in J. Med. Chem. 1994, 37, 1955 beschrieben. Alternativ wurden Fest-/Flüssigphasen-Transferkatalyse-(PTC-)Verfahren zur Herstellung von Zwischenethern dieses Typs verwendet, wie dies in Synth. Comm. 1990, 20, 2855 beschrieben ist. Das in geeigneter Weise substituierte o-Nitrotoluol kann dann in das entsprechende Indol durch das bereits beschriebene Leimgruber-Batcho Verfahren umgewandelt werden.



Schema G

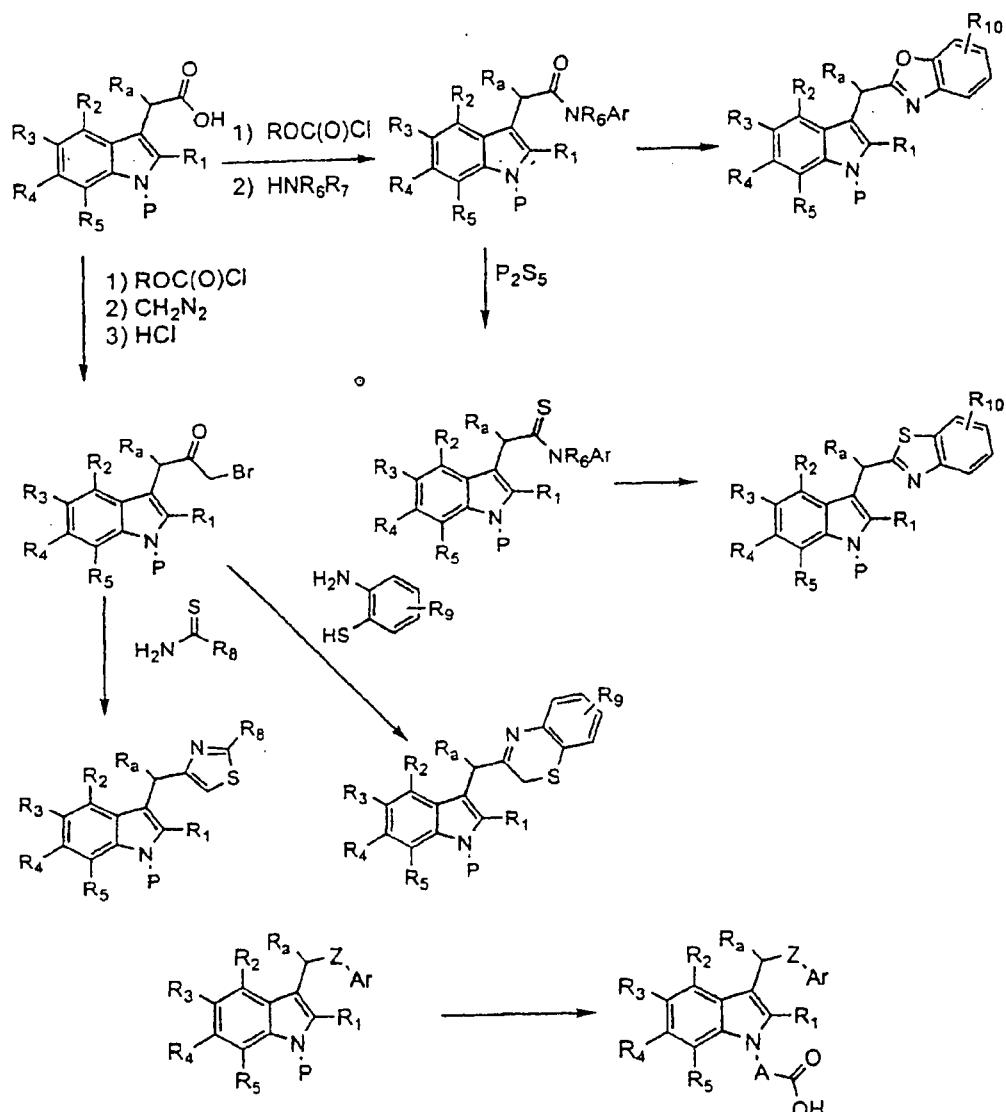
**[0057]** Die Herstellung der Alkoxyindolzwischenverbindungen, worin R  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl ist, ist in dem nachstehenden Schema H angegeben. Im Handel erhältliche Nitrophenole können unter milden Bedingungen mit einer Base, wie beispielsweise  $K_2CO_3$  oder  $Cs_2CO_3$ , in einem polaren, aprotischen Lösungsmittel, beispielsweise  $CH_3CN$ , mit einer Vielzahl von geeigneten Alkylhalogeniden alkyliert werden. Siehe Synth. Comm. 1995, 25, 1367. Das Alkoxy-o-nitrotoluol kann dann wie vorstehend erwähnt zu dem gewünschten Indol umgewandelt werden.



Schema H

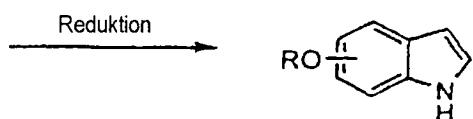
**[0058]** Alternativ können einige Beispiele der Erfindung, worin Z eine Bindung ist und Ar ein substituierter Heterocyclus wie ein Thiazol ist oder Z Amid ist und Ar ein substituiertes Phenyl ist, in geeigneter Weise aus einem Indol-3-Essigsäurederivat, wie im Schema I dargestellt, hergestellt werden. Unter Verwendung dieses Verfahrens wird die Carbonsäurekomponente aktiviert und mit einem Arylamin gekoppelt. Einige Beispiele von Aktivierungsverfahren, die Fachleuten bekannt sind, umfassen die Bildung von Säurechlorid, Mischanhydripen und Kupplungsreagenzien, wie 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC). Ein Überblick über ein solches Verfahren ist in Bodanszky, M. Principles of Peptide Synthesis; Springer-Verlag: New York, 1984, zu finden. Bei den Beispielen, bei denen Z eine Bindung ist und Ar ein substituiertes Benzothiazol oder Benzoxazol ist, kann das Zwischenamid oder -thiamid zu dem aromatischen Ring cyclisiert werden. Beispiele dieser Typen von Heterocyclen bildenden Reaktionen sind beschrieben in Mylar, B. L. et al., J. Med. Chem. 1991, 34, 108. Des weiteren kann die Carbonsäure zu einem Chlor- oder Brommethylketon umgewandelt und mit Nucleophilen wie Thioamiden oder 2-Aminothiophenolen zur Erzeugung von Thiazol- oder Benzothiazinderivaten kondensiert werden. Beispiele der Verfahren zur Herstellung der Chlor- und Brommethylketone sind in Rotella, D. P., Tetrahedron Lett. 1995, 36, 5453, und Albeck, A., Persky, R., Tetrahedron, 1994, 50, 6333 veranschaulicht. In Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen bei einer gegebenen synthetischen Sequenz kann eine Schutzgruppe erforderlich sein. Es ist auch ersichtlich, dass die spezifische Reihenfolge der bei der Synthese verwendeten Schritte von dem besonderen Beispiel, das hergestellt wird, abhängt. P kann H, A-COOH, niederes A-COO-Alkyl oder eine einfache Schutzgruppe darstellen, die in einer späten Phase der Synthese entfernt werden kann.

Wenn eine solche Schutzgruppe verwendet wird, kann die A-CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>-Gruppe nahe dem Ende der Synthese eingeführt werden, nachdem die Z-Ar-Gruppe zusammengefügt worden ist. Das Verfahren des Einführens der Z-Ar-Gruppe ist ähnlich denjenigen, die bereits beschrieben wurden.



Schema I

**[0059]** Eine weitere Strategie umfasst die Synthese von substituierten Indolen über eine intramolekulare Cyclisierung eines Anilinstickstoffs auf ein substituiertes Alkyn, wie im Schema J gezeigt. Typische Ansätze verwenden im Handel erhältliche o-Iodanilinderivate. Wenn diese Zwischenprodukte nicht verfügbar sind, wird die regioselektive ortho-Iodierung der aromatischen Amine verwendet, um das erforderliche Zwischenprodukt zu erzeugen (J. Org. Chem. 1996, 61, 5804). Beispielsweise werden Iodphenyl-Zwischenprodukte mit Trimethylsilylacetylen in Gegenwart eines Pd-Katalysators und einer Cu(I)-Quelle, wie Kupfer(II)-iodid behandelt, um o-Alkynylaniline herzustellen. Siehe Heterocycles, 1996, 43, 2471 und J. Org. Chem. 1997, 62, 6507. Eine weitere Verarbeitung des o-Alkynylanilins zu dem gewünschten Indol kann mittels einer durch Kupfer vermittelten Cyclisierung oder einem baseinduzierten Aminringschluß auf die Alkynfunktionalität erfolgen (J. Med. Chem. 1996, 39, 892). Alternative Modifikationen wurden in den acetylenischen Derivaten durchgeführt, um ausgeklügeltere Indolstrukturen zu erzeugen, wie in J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 6689, Tetrahedron Lett. 1993, 24, 2823 und Tetrahedron Lett. 1993, 34, 6471 beschrieben ist.



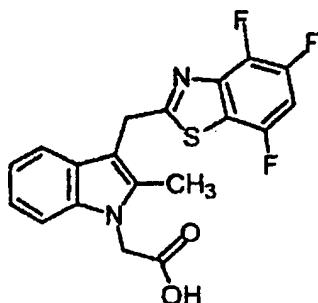
Schema J

**[0060]** Fachleute werden erkennen, dass die Ausgangsmaterialien variiert und zusätzliche Schritte verwendet werden können, um die Verbindungen, die von der vorliegenden Erfindung umfasst sind, herzustellen, wie dies durch die nachfolgenden Beispiele gezeigt wird. In einigen Fällen kann der Schutz bestimmter reaktiver Funktionalitäten erforderlich sein, um einige der vorstehend angegebenen Umwandlungen zu erzielen. Im Allgemeinen sind der Bedarf an solchen Schutzgruppen sowie die Bedingungen, die zum Befestigen und Entfernen solcher Gruppen notwendig sind, für Fachleute auf dem Gebiet der organischen Synthese ersichtlich.

**[0061]** Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird weiter durch die nachfolgenden Beispiele veranschaulicht, die nicht als die Erfindung in ihrem Umfang auf die spezifischen Verfahren und Verbindungen einschränkend auszulegen sind, die in diesen beschrieben sind.

### Beispiel 1

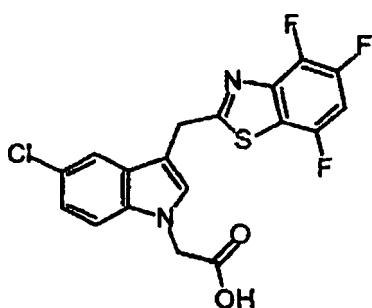
#### Herstellung von 2-Methyl-3-(4-,5,7-trifluorobenzothiazol-2-yl)-methylindol-N-Essigsäure



**[0062]** 2-Methyl-3-(4-,5,7-trifluorobenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure wurde analog zu dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren hergestellt mit dem Unterschied, dass man in Teil 1 2-Methylindol anstelle von 5-Chlorindol verwendete: 178-180°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  7,75-7,62 (m, 1 H), 7,45 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1 H), 7,39 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1 H), 7,08 (t,  $J$  = 9 Hz, 1 H), 6,99 (t,  $J$  = 9,0 Hz, 1 H), 5,00 (s, 2 H), 4,60 (s, 2 H), 2,38 (s, 3 H); LRMS berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : 390,0; gefunden 391,0 ( $M + 1$ ) $^+$ . Anal. berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : C, 58,46; H, 3,36; N, 7,18; S, 8,21; Gefunden: C, 58,47; H, 3,29, N, 7,12; S, 8,18.

### Beispiel 2

#### Herstellung von 5-Chlor-3-(4,5,7-Trifluorobenzothiazol-2-yl)-methylindol-N-Essigsäure



#### 5-Chlorindol-3-acetonitril

**[0063]** Eine Lösung von wässrigem Formaldehyd (37 %, 2,95 ml, 66,0 mMol) und Dimethylamin (40 %, 5,30 ml, 66,0 mMol) in 20 ml EtOH wurde auf 0°C gekühlt. 5-Chlorindol (4,0 g, 26,4 mMol) wurden in einem Gemisch aus HOAc : EtOH (1 : 1, 40 ml) gelöst und tropfenweise zum Reaktionsgemisch gegeben. Nach 2 Stunden Rühren bei dieser Temperatur ließ man das Gemisch sich auf Raumtemperatur erwärmen, wobei über Nacht gerührt wurde. Das Gemisch wurde zu einer gesättigten Lösung von  $\text{NaHCO}_3$  gegeben und mit 1 N NaOH versetzt, bis der pH-Wert zwischen 9 und 10 lag. Das resultierende Gemisch wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mal) extrahiert. Man kombinierte die organischen Anteile und wusch sie mit gesättigtem wässrigem NaCl, trocknete sie über  $\text{MgSO}_4$ , filtrierte und konzentrierte sie im Vakuum. Dabei erhielt man 4,65 g (85 %) 5-Chlor-3-[dimethylamino)methyl]indol als gelbes Pulver. Ohne weitere Reinigung wurde 5-Chlor-3-[dimethylamino)methyl]indol (4,65 g, 22,4 mMol in Dimethylformamid (80 ml) bei Raumtemperatur unter Rühren gelöst. Dazu gab man KCN (2,18 g, 33,5 mMol) in  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml). Das Gemisch wurde auf 140°C erwärmt und 14 Stunden gerührt. Man gab

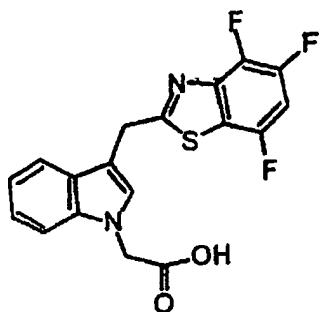
$\text{H}_2\text{O}$  zu und extrahierte das Gemisch mit  $\text{EtOAc}$  (2 mal). Die organischen Anteile wurden kombiniert und mit gesättigter Salzlösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  filtriert und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch  $\text{SiO}_2$ -Flash-Chromatographie (3 : 2, Heptan :  $\text{EtOAc}$ ) gereinigt, so dass man 2,65 g (63 %) 5-Chlorindol-3-acetonitril erhielt.  $^1\text{H}$  NMR:  $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz)  $\delta$  11,30 (brs, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,42 – 7,38 (m, 2 H), 7,05 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 1 H), 5,70 (s, 2 H).

### 5-Chlor-3-(4,5,7-trifluorobenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure

**[0064]** 5-Chlor-3-(4,5,7-trifluorobenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure wurde analog zu Beispiel 3 (Teile 1 bis 7) hergestellt mit dem Unterschied, dass in Teil 5 5-Chlorindol-3-acetonitril anstelle von 3-Indolylacetonitril verwendet wurde: Schmelzpunkt 188 – 189°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$  7,73-7,68 (m, 1 H), 7,63 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,45 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1 H), 7,14 (dd,  $J_1$  = 9,0,  $J_2$  = 2,4 Hz, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 4,65 (s, 2 H); LRMS berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{SCI}$  : 410,0; gefunden 411,0 ( $\text{M} + 1$ )<sup>+</sup>. Anal. berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{SCI}$ : C, 52,63; H, 2,45; N, 6,82; S, 7,81. Gefunden: C, 52,56; H, 2,40, N, 6,71, S, 7,72.

### Beispiel 3

#### Herstellung von 3-(4,5,7-Trifluorobenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure



#### 2,3,5,6-Tetrafluoracetanilid

**[0065]** Eine Lösung von 2,3,5,6-Tetrafluoranilin (200 g, 121 Mol) in wasserfreiem Pyridin (103 ml, 1,27 Mol) wurde mit Essigsäureanhydrid (120 ml, 1,27 Mol) behandelt und zwei Stunden auf 120°C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung in eiskaltes Wasser (500 ml) gegossen. Der resultierende Niederschlag wurde filtriert, in Ethylacetat gelöst, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert. Das feste Material wurde mit Heptan (200 ml) gewaschen und getrocknet, so dass 2,3,5,6-Tetrafluoracetanilid als weißer kristalliner Feststoff entstand (206 g, 82 %). Schmelzpunkt: 136-137°C;  $R_f$  0,48 (50 % Ethylacetat in Heptan);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz)  $\delta$  10,10 (s, 1 H), 7,87-7,74 m, 1 H), 2,09 (s, 3 H). Anal. berechnet für  $\text{C}_8\text{H}_5\text{F}_4\text{NO}$ : C, 46,39; H, 2,43; N, 6,67. Gefunden C, 46,35; H, 2,39; N, 6,68.

#### 2,3,5,6-Tetrafluorthioacetanilid

**[0066]** Ein flammengetrockneter 4-Hals-Rundbodenkolben von 5.000 ml Fassungsvermögen wurde mit Phosphorpentasulfid (198 g, 0,45 Mol) beschickt und mit wasserfreiem Benzol (3.000 ml, 0,34 M) verdünnt. 2,3,5,6-Tetrafluoracetanilid (185 g, 0,89 Mol) wurde auf einmal zugesetzt und die hellgelbe Suspension 3 Stunden auf einen leichten Rückfluss erwärmt. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und filtriert. Das unlösliche Material wurde mit Ether (2 × 250 ml) gewaschen und das kombinierte Filtrat mit 10%igem wässrigem NaOH (750 ml, 500 ml) extrahiert. Nach dem Abkühlen der wässrigen Schicht auf 0°C wurde sie sorgfältig mit konzentriertem HCl (pH 2 bis 3) angesäuert. Das ausgefällte Produkt wurde durch Filtration gesammelt und mit Wasser (500 ml) gewaschen. Das gelborange Material wurde in Ethylacetat (1.000 ml) gelöst, über  $\text{MgSO}_4$  und Aktivkohle (3 g) getrocknet, durch ein kurzes Siliciumdioxidkissen (50 g) filtriert und konzentriert. Der resultierende Feststoff wurde mit Heptan (500 ml) zerrieben und filtriert, wobei 2,3,5,6-Tetrafluorthioacetanilid (174,9 g, 88 %) entstand. Schmelzpunkt: 103-104°C;  $R_f$  0,67 (50 % Ethylacetat in Heptan);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$  11,20 (s, 1 H), 8,00-7,88 (m, 1 H), 2,66 (s, 3 H). Anal. berechnet für  $\text{C}_8\text{H}_5\text{F}_4\text{NS}$ : C, 43,05; H, 2,26; N, 6,28. Gefunden C, 43,10; H, 2,23; N, 6,19.

#### 4,5,7-Trifluor-2-methylbenzothiazole

**[0067]** Ein flammengetrockneter 4-Hals-Rundbodenkolben von 5.000 ml Fassungsvermögen, der mit einem Über-Kopf-Rührer ausgestattet war, wurde mit Natriumhydrid (15,9 g, 0,66 Mol) beschickt und mit wasserfrei-

em Toluol(3.000 ml, 0,2 M) verdünnt. Die Suspension wurde auf 0°C gekühlt und auf einmal mit 2,3,5,6-Tetrafluorthioacetanilid (134 g, 0,60 Mol) behandelt. Die Lösung wurde über eine Stunde auf Raumtemperatur erwärmt und dann bis zu einem leichten Rückfluss erhitzt. Nach 30 Minuten wurde Dimethylformamid (400 ml) sorgfältig zugegeben und das Gemisch weitere zwei Stunden gerührt. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und zu Eiswasser (2.000 ml) gegeben. Die Lösung wurde mit Ethylacetat (1.500 ml) extrahiert und mit gesättigtem wässrigem NaCl (1.000 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde bis zur Trockenheit konzentriert, mit Heptan verdünnt und nacheinander mit Wasser (300 ml) und gesättigtem wässrigem NaCl (1.000 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert, so dass man 4,5,7-Trifluor-2-methylbenzothiazol (116,8 g, 96 %) als hellgelben Feststoff erhielt. Schmelzpunkt 91 – 92°C,  $R_f$  0,56 (30 % Ethylacetat in Heptan);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz)  $\delta$  7,76-7,67 (m, 1 H), 2,87 (s, 3 H). Anal. berechnet für  $\text{CeH}_4\text{F}_3\text{NS}$ : C, 47,29; H, 1,98; N, 6,82; S, 15,78. Gefunden C, 47,56; H, 2,07; N, 6,82; S, 15,59.

### 2-Amino-3,4,6-trifluorthiophenolhydrochlorid

**[0068]** Eine Lösung von 4,5,7-Trifluor-2-methylbenzothiazol (25,0 g, 123 mMol) in Ethylenglycol (310 ml, 0,4 M) und 30%igem wässrigem NaOH (310 ml, 0,4 M) wurde unter Verwendung eines Stickstoffstroms entgast und dann 3 Stunden bis zu einem leichten Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde auf 0°C abgekühlt und unter Verwendung von konzentriertem HCl (etwa 200 ml) auf einen pH von 3 bis 4 angesäuert. Die Lösung wurde mit Ether (750 ml) extrahiert und mit Wasser (200 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und mit 2,2-Di-tert-butyl-4-methylphenol (0,135 g, 0,5 Mol-%) behandelt. Nach dem Konzentrieren bis zur Trockenheit wurde das Rohprodukt in wasserfreiem Methanol (200 ml) gelöst und mit einer HCl-Lösung in 1,4-Dioxan (37 ml, 4 N, 148 mMol) behandelt. Das resultierende Gemisch wurde bis zur Trockenheit konzentriert, mit Isopropylether (100 ml) zerrieben und filtriert, so dass man 2-Amino-3,4,6-trifluorphenolhydrochlorid (19,3 g, 73 %) als hellbraunen Feststoff erhielt, der ohne weitere Reinigung verwendet wurde. Schmelzpunkt 121 – 124°C;  $R_f$  0,43 (30 % Ethylacetat in Heptan). Anal. berechnet für  $\text{C}_6\text{H}_5\text{ClF}_3\text{NS}$ : C, 33,42; H, 2,34; N, 6,50, S, 14,87. Gefunden C, 33,45; H, 2,27; N, 6,48; S, 14,96.

### 3-Cyanomethylindol-N-Essigsäure-Ethylester:

**[0069]** Unter einer Stickstoffatmosphäre wurde eine Lösung von 3-Indolylacetonitril (25,0 g, 160 mMol) in trockenem Acetonitril (530 ml, 0,3 M) mit Natriumhydrid (95 %, 4,2 g, 168 mMol) behandelt und 30 Minuten gerührt. Ethylbromacetat (21,3 ml, 192 mMol) wurde über 10 Minuten tropfenweise zugesetzt und die Lösung 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Konzentrieren unter verringertem Druck wurde der resultierende Rückstand in Ethylacetat gelöst und mit gesättigtem wässrigem NaCl gewaschen. Die organischen Extrakte wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert. Das Rohprodukt wurde aus Heptan und Ethylacetat umkristallisiert und ergab die Zielverbindung als weißen kristallinen Feststoff (19 g, 49 %): Schmelzpunkt 98 bis 99°C;  $R_f$  0,29 (30 % Ethylacetat in Heptan);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz)  $\delta$  7,59 (dd,  $J_1$  = 7,8 Hz,  $J_2$  = 0,6 Hz, 1H), 7,40 (dd,  $J_1$  = 8,1 Hz,  $J_2$  = 0,6 Hz, 1H), 7,36 (s, 1 H), 7,18 (b t,  $J$  = 7,2 Hz, 1 H), 7,10 (b t,  $J$  = 7,2 Hz, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 4,14 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2 H), 4,06, (s, 2 H), 1,20 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3 H);); LRMS berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ : 242,3; Gefunden 243,0 (M + 1)<sup>+</sup>. Anal. berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 69,49; H, 5,82; N, 11,56. Gefunden C, 69,39; H, 5,89; N, 11,59.

### 3-(4,5,7-Trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure-Ethylester:

**[0070]** Unter einer Stickstoffatmosphäre wurde eine Lösung von 3-Acetonitrilindol-N-Essigsäure-Ethylester (11,0 g, 45,4 mMol) in wasserfreiem Ethanol (90 ml, 0,5 M) mit 2-Amino-3,4,6-trifluorthiophenolhydrochlorid (12,7 g, 59,0 mMol) behandelt und 16 Stunden bis zu einem leichten Rückfluss erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung unter verringertem Druck konzentriert, mit Ethylacetat verdünnt und mit 2N HCl und gesättigtem wässrigem NaCl gewaschen. Die organische Schicht wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert. Die Reinigung erfolgte durch MPLC (10 – 50 % Ethylacetat in Heptan, 23 ml/min, 150 min) und ergab 3-(4,5,7-Trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure-Ethylester (6,0 g, 36 %) als weißen kristallinen Feststoff: Schmelzpunkt 110-111°C;  $R_f$  0,41 (30 % Ethylacetat in Heptan);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz)  $\delta$  7,74-7,66 (m, 1 H), 7,54 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,40 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1 H), 7,15 (br t,  $J$  = 6,9 Hz, 1 H), 7,04 (br t,  $J$  = 7,8 Hz, 1 H), 5,14, s, 2 H), 4,66 (s, 2 H), 4,14 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 3 H); LRMS berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : 404,4; Gefunden 405,0 (M + 1)<sup>+</sup>. Anal. berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : C, 59,40; H, 3,74; N, 6,93; S, 7,93. Gefunden C, 59,52; H, 3,721 N, 6,92; S, 8,04.

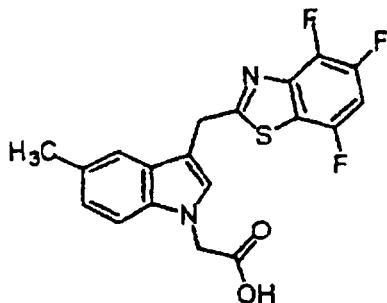
### 3-(4,5,7-Trifluorbenzotiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure

**[0071]** Eine Lösung von 3-(4,5,7-Trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure-Ethylester (5,91 g, 14,6

mmol) in 1,2-Dimethoxyethan (73 ml, 0,2 M) wurde auf 0°C gekühlt und 15 Minuten tropfenweise mit wässrigem NaOH 1,25 N, 58 ml, 73,1 mmol behandelt. Nach Abschluss der Zugabe wurde die Lösung weitere 30 Minuten gerührt, mit 2N HCl auf einen pH von 3 angesäuert und unter verringertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde in Ethylacetat (200 ml) gelöst und mit gesättigtem wässrigem NaCl (30 ml) gewaschen. Der organische Extrakt wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert. Das resultierende Material wurde als Suspension in Heptan gerührt, filtriert und getrocknet, wobei man 3-(4,5,7-Trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure (5,38 g, 98 %) als hellgelben Feststoff erhielt: Schmelzpunkt 177-178°C;  $R_f$  0,44 (20 % Methanol in Dichlormethan);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz)  $\delta$  7,74-7,65 (m, 1 H), 7,53 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,40 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1 H), 7,15 (b t,  $J$  = 6,9 Hz, 1 H), 7,03 (b t,  $J$  = 7,2 Hz, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 4,65 (s, 2, H); LRMS berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{Fe}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : 376,4; gefunden 375,0 ( $M - 1$ )<sup>+</sup>. Anal. berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{Fe}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : C, 57,44; H, 2,95; N, 7,44; S, 8,52. Gefunden C, 57,58; H, 2,99; N, 7,38; S, 8,51.

#### Beispiel 4

##### Herstellung von 5-Methyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure



**[0072]** 5-Methyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure wurde analog zu Beispiel 2 hergestellt mit dem Unterschied, dass in Teil 1 5-Methylindol anstelle von 5-Chlorindol verwendet wurde: Schmelzpunkt 131-133°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz)  $\delta$  7,73-7,62 (m, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,27 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1 H), 6,96 (dd,  $J_1$  = 9,0 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz, 1 H), 4,98 (s, 2 H), 4,60 (s, 2 H), 2,32 (s, 3 H); LRMS berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : 390,0; Gefunden 391,0 ( $M + 1$ )<sup>+</sup>. Anal. berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : C, 58,46; H, 3,36; N, 7,18; S, 8,21. Gefunden: C, 58,36; H, 3,30, N, 7,10, S, 8,20.

#### Beispiel 5

##### Herstellung von 7-methyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure

**[0073]** 7-Methyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure wurde analog zu Beispiel 2 hergestellt mit dem Unterschied, dass in Teil 1 7-Methylindol anstelle von 5-Chlorindol verwendet wurde: Schmelzpunkt 216-218°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz)  $\delta$  7,73-7,63 (m, 1 H), 7,36-7,32 (m, 2 H), 6,92-6,88 (m, 2 H), 5,17 (s, 2 H), 4,60 (s, 2 H), 2,55 (s, 3 H); LRMS berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : 390,0; gefunden 391,0 ( $M + 1$ )<sup>+</sup>. Anal. berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : C, 58,46; H, 3,36; N, 7,18; S, 8,21. Gefunden: C, 58,37; H, 3,37; N, 7,11; S, 8,13.

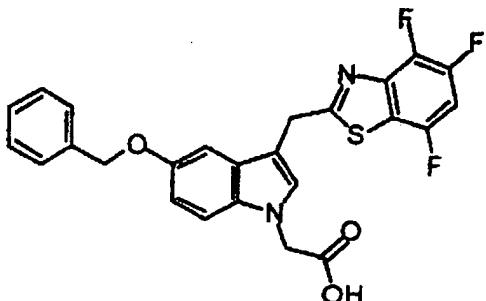
#### Beispiel 6

##### Herstellung von 6-chlor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure

**[0074]** 6-Chlor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure wurde analog zu Beispiel 2 hergestellt mit dem Unterschied, dass in Teil 1 6-Chlorindol anstelle von 5-Chlorindol verwendet wurde: Schmelzpunkt 194-195°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz)  $\delta$  7,73-7,63 (m, 1 H), 7,50 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1 H), 7,46-7,42 (m, 2 H), 7,00 (dd,  $J_1$  = 8,4 Hz,  $J_2$  = 2,1 Hz, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 4,62 (s, 2 H); LRMS berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{SCI}$ : 410,0; Gefunden 411,0 ( $M + 1$ )<sup>+</sup>, Analyse berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{SCI}$ : C, 52,63; H, 2,45; N, 6,82; S, 7,81. Gefunden: C, 52,50; H, 2,44, N, 6,74, S, 7,69.

## Beispiel 7

Herstellung von 5-Benzyl-3-(4,5,7-trifluorobenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure



**[0075]** 5-Benzyl-3-(4,5,7-trifluorobenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure wurde analog zu Beispiel 2 hergestellt mit dem Unterschied, dass in Teil 1 5-Benzylindol anstelle von 5-Chlorindol verwendet wurde: Schmelzpunkt 165-168°C;  $^1\text{H}$  NMR(DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz)  $\delta$  7,73-7,65 (m, 1 H) 7,40-7,30 (m, 3 H), (m, 4 H), 7,28-7,10 (m, 4H), 7,10 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1 H), 6,87-6,80 (m, 1H), 5,05 (s, 2 H), 4,95 (s, 2 H), 4,57 (s 2 H); LRMS berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 482,0; Gefunden 483,0 (M + 1)<sup>+</sup>.

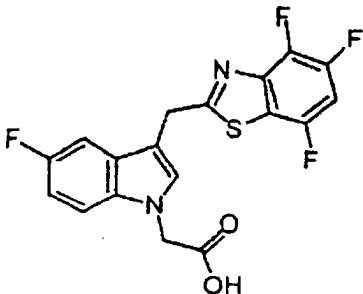
## Beispiel 8

Herstellung von 6-Fluor-3-(4,5,7-trifluorobenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure

**[0076]** 6-Fluor-3-(4,5,7-trifluorobenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure wurde analog zu Beispiel 2 hergestellt mit dem Unterschied, dass in Teil 1 6-Fluorindol anstelle von 5-Chlorindol verwendet wurde: Schmelzpunkt 200-203°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz)  $\delta$  7,73-7,65 (m, 1 H), 7,53 (dd,  $J$ <sub>1</sub> = 8,4 Hz,  $J$ <sub>2</sub> = 3, 3 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,34 (dd,  $J$ <sub>1</sub> = 10,5 Hz,  $J$ <sub>2</sub> = 2,4 Hz, 1 H), 6,93-6,68 (m, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 4,64 (s, 2 H); LRMS berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 394,0; Gefunden 395 (M + 1).

## Beispiel 9

Herstellung von 5-Fluor-3-(4,5,7-trifluorobenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure



**[0077]** 5-Fluor-3-(4,5,7-trifluorobenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure wurde analog zur Beispiel 2 hergestellt, mit dem Unterschied, dass in Teil 1 5-Fluorindol anstelle von 5-Chlorindol verwendet wurde: Schmelzpunkt 193-195 C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz)  $\delta$  7,65 (m, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,42 (br dd,  $J$ <sub>1</sub> = 9,0 Hz,  $J$ <sub>2</sub> = 4,8 Hz, 1 H), 7,34 (br dd,  $J$ <sub>1</sub> = 9,9 Hz,  $J$ <sub>2</sub> = 2,4 Hz, 1 H), 7,02-6,96 (m, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 4,62 (s, 2 H); LRMS berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 394,0. Gefunden 395 (M + 1).

## Beispiel 10

Herstellung von 6-Methyl-3-(4,5,7-trifluorobenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure

**[0078]** 6-Methyl-3-(4,5,7-trifluorobenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure wurde analog zu Beispiel 2 hergestellt mit dem Unterschied, dass in Teil 1 6-Methylindol anstelle von 5-Chlorindol verwendet wurde: Schmelzpunkt 211-213°C, R<sub>f</sub> 0,50 (10 % Methanol in Dichlormethan);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz)  $\delta$  7,72-7,63 (m, 1 H), 7,37 (d,  $J$  = 7,1 Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 6,85 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 4,60 (s, 2 H), 2,37 (s, 3 H).

## Beispiel 11

## Herstellung von 3-(5-Trifluormethylbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure

**[0079]** 3-(5-Trifluormethylbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure wurde analog zu Beispiel 3 (Teile 5 bis 7) hergestellt mit dem Unterschied, dass in Teil 6 2-Amino-4-(trifluormethyl)benzolthiolhydrochlorid anstelle von 2-Amino-3,4,6-trifluorthiophenolhydrochlorid verwendet wurde: Schmelzpunkt 233-234°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz) δ 8,29 (s, 1 H), 8,19 (br d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,68 (br d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,49 (br d, J = 6,9 Hz, 1 H), 7,41 (1 H), 7,38 (br d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,12 (br t, J = 6,9 Hz, 1 H), 7,00 (br t, J = 6,9 Hz, 1 H), 5,01 (s, 2 H), 4,60 (s, 2 H).

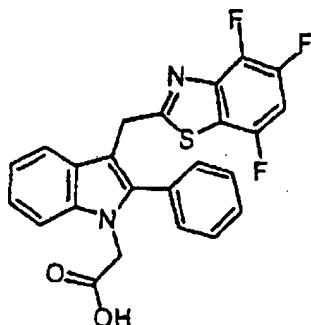
## Beispiel 12

## Herstellung von 5-Methyl-3-(5-Trifluormethylbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure

**[0080]** 5-Methyl-3-(5-trifluormethylbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure wurde analog zu Beispiel 2 hergestellt, mit dem Unterschied, dass in Teil 1 5-Methylindol anstelle von 5-Chlorindol und in Teil 2 (Teil 6 von Beispiel 3) 2-Amino-4-(trifluormethyl)benzolthiolhydrochlorid anstelle von 2-Amino-3,4,6-trifluorthiophenolhydrochlorid verwendet wurde: Schmelzpunkt 248-249°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz) δ 8,27 (s, 1 H), 8,20 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 4,96 (s, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 2,31, (s, 3 H); LRMS berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: Gefunden 405 (M + H).

## Beispiel 13

## Herstellung von 2-Phenyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methyl-indol-N-Essigsäure



**[0081]** 2-Phenyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure wurde analog zu Beispiel 2 hergestellt mit dem Unterschied, dass in Teil 1 2-Phenylindol anstelle von 5-Chlorindol verwendet wurde: Schmelzpunkt 238-239°C; R<sub>f</sub> 0,60 (10 % Methanol in Chloroform); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz) δ 7,60-7,70 (m, 1H), 7,39-7,58 (m, 7 H), 7,20 (t, J = 9 Hz, 1 H), 7,07 (t, J = 9 Hz, 1 H), 4,80 (s, 2H), 4,45 (s, 2H); LRMS berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 452,0; Gefunden 453,0 (M + H)<sup>+</sup>. Anal. berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 63,71; H, 3,34; N, 6,19; S, 7,09. Gefunden: C, 63,46; H, 3,32; N, 6,11; S, 6,96.

## Beispiel 14

## Herstellung von 5-Phenyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure

## 3-Cyanomethyl-S-phenylindol-N-Essigsäure-Ethylester

**[0082]** 5-Brom-3-cyanomethylindol-N-Essigsäure-Ethylester (1,0 g, 3,1 mMol) und Phenylborsäure (0,418 g, 3,4 mMol) wurden bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre in wasserfreiem DME gelöst und mit Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,1 mg, 0,0093 mMol) und PPh<sub>3</sub> (7,4 mg, 0,028 mMol) behandelt. Dieses Gemisch wurde bis zum Rückfluss erwärmt und über eine Spritze mit 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,11 ml, 6,2 mMol) versetzt. Nach 12 Stunden wurde das Gemisch auf Raumtemperatur gekühlt und zu H<sub>2</sub>O (50 ml) gegeben. Das resultierende Gemisch wurde mit EtOAc (2 mal, 100 ml) extrahiert. Die organischen Stoffe wurden kombiniert und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch SiO<sub>2</sub>-Flash-Chromatographie gereinigt (Heptan zu 1 : 1 Heptan/EtOAc), um das gewünschte Material als weißen Feststoff zu ergeben (445 mg, 45 %); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz) δ 7,64-7,74 (m, 4 H), 7,39-7,44 (m, 4 H), 7,29-7,34 (m, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 4,15 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,08 (s, 2 H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).

## 5-Phenyl-3-(4,5,7-trifluorobenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure

**[0083]** 5-Phenyl-3-(4,5,7-trifluorobenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure wurde analog zu Beispiel 2 hergestellt mit dem Unterschied, dass in Teil 1 5-Phenylindol anstelle von 5-Chlorindol verwendet wurde: Schmelzpunkt 156-159°C;  $R_f$  0,55 (10 % Methanol in Chloroform);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz)  $\delta$  7,66-7,69 (m, 4 H), 7,57-7,60 (m, 1 H), 7,39-7,47 (m, 3 H), 7,29-7,35 (m, 2 H), 5,06 (s, 2 H), 4,66 (s, 2 H); LRMS berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 452,0. Gefunden 453,0 (M + 1)<sup>+</sup>. Anal. berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 63,71; H, 3,34; N, 6,19; S, 7,09. Gefunden: C, 63,54; H, 3,32; N, 6,13; S, 7,01.

## Beispiel 15

## Herstellung von 6-Phenyl-3-(4,5,7-trifluorobenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure

## Teil 1: 6-Phenylindol

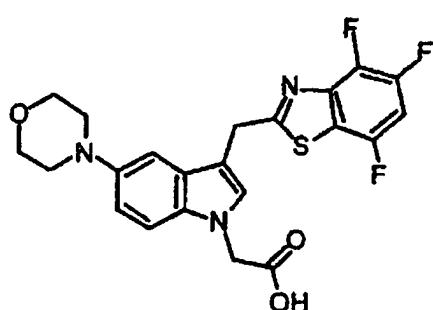
**[0084]** Eine Lösung von 6-Bromindol (2,0 g, 10,20 mMol) in wasserfreiem Toluol(20 ml) wurde unter einer Stickstoffatmosphäre mit Pd[P(Ph<sub>3</sub>)]<sub>4</sub> (10 % Mol) behandelt. Nachdem man das Gemisch 30 Minuten gerührt hatte, gab man erst Phenylborsäure (1,87 g, 15,30 mMol) in wasserfreiem EtOH (10 ml) und dann gesättigtes NaHCO<sub>3</sub> (6 ml) zu. Das zweiphasige Gemisch wurde 24 Stunden bis zum Rückfluss erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch zu einer gesättigten Salzlösung gegeben und mit EtOAc (2 mal) extrahiert. Die organische Schicht wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie (1 : 1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Heptan) gereinigt und ergab das gewünschte Material als weißes Pulver (900 mg, 45 %):  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz)  $\delta$  11,15 (br s, 1 H), 7,58-7,66 (m, 4 H), 7,41-7,47 (m, 2 H), 7,36 (m, 1 H), 7,26-7,31 (m, 2 H), 6,42 (m, 1 H).

## Herstellung von 6-Phenyl-3-(4,5,7-trifluorobenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure

**[0085]** 6-Phenyl-3-(4,5,7-trifluorobenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure wurde analog zu Beispiel 2 hergestellt mit dem Unterschied, dass in Teil 1 6-Phenylindol anstelle von 5-Chlorindol verwendet wurde: Schmelzpunkt 156-159°C;  $R_f$  0,50 (10% Methanol in Chloroform);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz)  $\delta$  7,65-7,75 (m, 4 H), 7,57-7,62 (m, 1 H), 7,41-7,50 (m, 3 H), 7,26-7,38 (m, 2 H), 5,12 (s, 2 H), 4,68 (s, 2 H); LRMS berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 452,0. Gefunden 453,0 (M + 1)<sup>+</sup>. Anal. berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 63,71; H, 3,34; N, 6,19; S, 7,09, Gefunden: C, 63,46; H, 3,33; N, 6,10; S, 6,96.

## Beispiel 16

## Herstellung von 5-Morpholino-3-(4,5,7-trifluorobenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure



5-Morpholino-2-nitrotoluol

**[0086]** Ein Gemisch aus 5-Fluor-2-nitrotoluol (5,11 g, 32,9 mMol), Morpholin (4,31 ml, 49,4 mMol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,83 g, 49,4 mMol) wurde bei Raumtemperatur unter Rühren in wasserfreiem DMSO (80 ml) verdünnt. Das Gemisch wurde 24 Stunden auf 80°C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde H<sub>2</sub>O zugegeben und das resultierende Gemisch mit EtOAc (3 mal, 50 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde mit gesättigtem wässrigen NaCl (100 ml) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Der verbleibende Feststoff wurde in Heptan (200 ml) zerrieben und filtriert, um das erwünschte Material als gelbes Pulver zu ergeben (7,10 g, 97 %).  $R_f$  0,40 (75 % Heptan/25 % Ethylacetat).  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz)  $\delta$  7,96 (d,  $J$  = 9,9 Hz, 1 H), 8,85-8,88 (m, 2 H), 3,70 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 4 H), 3,35 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 4 H), 2,53 (s, 3 H).

## Herstellung von 5-Morpholinoindol

**[0087]** Unter einer Stickstoffatmosphäre wurde eine Lösung von 5-Morpholiny-2-nitrotoluol (7,0 g, 31,5 mMol) in DMF (100 ml) mit Dimethylformamiddimethylacet (4,81 ml, 36,2 mMol) und Pyrrolidin (2,62 ml, 31,5 ml) behandelt. Das Gemisch wurde auf 100°C erwärmt und 12 Stunden auf dieser Temperatur belassen. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch im Vakuum konzentriert und ergab das gewünschte Intermediat als ziegelroten Feststoff.

**[0088]** Das Intermediat Enamin wurde in EtOAc (200 ml) gelöst und in eine vorbefüllte Parr-Flasche mit 10 % Pd/C (600 mg) in EtOAc (40 ml) gegeben. Das Gemisch wurde auf einer Parr-Schüttelvorrichtung 2,5 Stunden bei 55 psi hydriert. Der Katalysator wurde durch einen Celite-Pfropfen mit mehreren Wäschchen mit EtOAc filtriert und das verbleibende Filtrat im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch SiO<sub>2</sub>-Flash-Chromatographie (1 : 1 Hept/EtOAc) gereinigt und ergab 2,0 g (31 % über 2 Teile) des erwünschten Indols als cremefarbenes Pulver: R<sub>f</sub> 0,30 (10 % Methanol in Chloroform) <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz) δ 10,77 (br s, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,18-7,20 (m, 1 H), 6,97 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 6,81 (dd, J<sub>1</sub> = 8,7 Hz, J<sub>2</sub> = 2,1 Hz, 1 H), 6,25 (dd, J<sub>1</sub> = 3,0 Hz, J<sub>2</sub> = 1,8 Hz, 1 H), 3,7 (t, J = 4,50 Hz, 4 H), 2,96 (t, J = 4,50 Hz, 4 H).

## Herstellung von 5-Morpholino-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure

**[0089]** 5-Morpholino-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure wurde analog zu Beispiel 2 hergestellt mit dem Unterschied, dass 5-Morpholinoindol anstelle von 5-Chlorindol verwendet wurde. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz) δ 7,64-7,72 (m, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,26 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,06 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,91 (dd, J<sub>1</sub> = 9,0 Hz, J<sub>2</sub> = 2,4 Hz, 1 H), 4,95 (s, 2 H), 4,60 (s, 2 H), 3,70-3,73 (m, 4 H), 2,37-3,00 (m, 4 H); LRMS berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 461,0; Gefunden 462 (M + 1)<sup>+</sup>. Anal. berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S·1H<sub>2</sub>O: C, 55,11; H, 4,20; N, 8,76; S, 6,69. Gefunden: C, 55,11; H, 4,05; N, 8,57; S, 6,50.

## Beispiel 17

## Herstellung von 6-Morpholino-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure

## Herstellung von 4-Morpholino-2-nitrotoluol

**[0090]** Ein Gemisch aus 4-Fluor-2-nitrotoluol (15,34 g, 98,9 mMol), Morpholin (12,94 ml, 49,4 mMol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,83 g, 148,3 mMol) wurde bei Raumtemperatur unter Röhren in wasserfreiem DMSO (250 ml) verdünnt. Das Gemisch wurde 24 Stunden auf 120°C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde H<sub>2</sub>O zugegeben und das resultierende Gemisch mit EtOAc (2 mal, 75 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde mit gesättigter Salzlösung (100 ml) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Der verbleibende Feststoff wurde in Heptan (200 ml) zerrieben und filtriert, um das erwünschte Material als gelbes Pulver zu ergeben (8,00 g, 36,4 %). R<sub>f</sub> 0,40 (25 % Ethylacetat in Heptan). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz) δ 7,40 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,20 (dd, J<sub>1</sub> = 8,7 Hz, J<sub>2</sub> = 2,7 Hz, 1 H), 3,70 (t, J = 4,8 Hz, 4 H), 3,35 (t, J = 4,8 Hz, 4 H), 2,36 (s, 3H).

## Herstellung von 6-Morpholinoindol

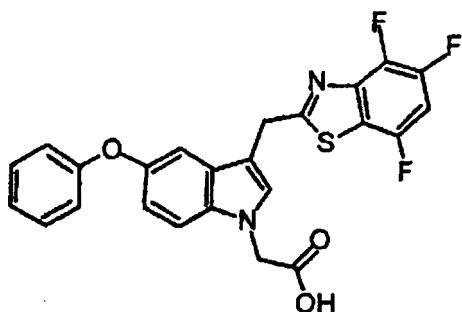
**[0091]** Unter einer Stickstoffatmosphäre wurde eine Lösung von 4-Morpholino-2-nitrotoluol (7,1 g, 31,9 mMol) in DMF (100 ml) mit Dimethylformamiddimethylacet (4,92 ml, 37,1 mMol) und Pyrrolidin (2,67 ml, 31,9 ml) behandelt. Das Gemisch wurde auf 100°C erwärmt und 12 Stunden auf dieser Temperatur belassen. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch im Vakuum konzentriert und ergab das gewünschte Intermediat als ziegelroten Feststoff. Das rohe Intermediat wurde in Eis-HOAc (250 ml) gelöst und auf 85°C erwärmt. Zn (18,17 g, 0,278 Mol) wurde der Lösung über 30 Minuten portionsweise zugesetzt. Das Gemisch wurde 4 Stunden erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch mit gesättigtem NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert und mit Et<sub>2</sub>O (3 mal, 300 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Stoffe wurden mit gesättigter Salzlösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch SiO<sub>2</sub>-Flash-Chromatographie (Heptan zu 2 : 1 Heptan/EtOAc) gereinigt und ergab das gewünschte Material als weißes kristallines Pulver (1,0 g, 11 % über 2 Teile): R<sub>f</sub> 0,50 (2 : 1 Heptan/EtOAc) <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz) δ 10,73 (br s, 1 H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 6,73 (dd, J<sub>1</sub> = 8,4 Hz, J<sub>2</sub> = 2,4 Hz, 1 H), 6,25 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 3,72 (t, J = 4,8 Hz, 4 H), 3,02 (t, J = 4,8 Hz, 1 H).

## Herstellung von 6-Morpholino-3-(4,5,7-trifluorobenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure

**[0092]** 6-Morpholino-3-(4,5,7-trifluorobenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure wurde analog zu Beispiel 2 hergestellt mit dem Unterschied, dass in Teil 1 6-Morpholinoindol anstelle von 5-Chlorindol verwendet wurde: Schmelzpunkt 178-180°C;  $^1\text{H}$  NMR(DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz)  $\delta$  7,66-7,72 (m, 1 H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,06 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,96 (s, 2 H), 4,58 (s, 2 H), 3,37-3,75 (m, 4 H), 3,09-3,13 (m, 4 H); LRMS berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 460,01; gefunden 462 (M + 1)<sup>+</sup>. Anal. berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0,50H<sub>2</sub>O: C, 49,74; H, 3,72; N, 7,57; S, 5,77. Gefunden C, 49,73; H, 3,36; N, 7,69; S, 5,58.

## Beispiel 18

## Herstellung von 5-Phenoxy-3-(4,5,7-trifluorobenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure



5-Phenoxy-2-nitrotoluol

**[0093]** Eine Lösung von Phenol (12,16 g, 0,129 Mol) in wasserfreiem DMSO wurde mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17,88 g, 0,129 Mol) behandelt und bei Raumtemperatur 15 Minuten gerührt. 5-Fluor-2-nitrotoluol (13,38 g, 0,086 Mol) wurde mit einer Spritze zur Lösung gegeben. Das resultierende Gemisch wurde 12 Stunden auf 80°C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch in H<sub>2</sub>O (100 ml) gegossen. Nach der Extraktion mit EtOAc (2 mal, 100 ml) wurden die organischen Stoffe kombiniert und mit gesättigter Salzlösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie (Heptan zu 8 : 1 Heptan/EtOAc) gereinigt; um das gewünschte Material als gelben kristallinen Feststoff (12,50 g, 63 %) zu ergeben: R<sub>f</sub> 0,60 (85 % Heptan/15 % EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz)  $\delta$  8,05 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,44-7,47 (m, 2 H), 7,23-7,29 (m, 1 H), 7,12-7,16 (m, 2 H), 7,04 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 6,90 (dd, J<sub>1</sub> = 9,0 Hz, J<sub>2</sub> = 2,7 Hz, 1 H), 2,51 (s, 3 H).

## 5-Phenoxyindol

**[0094]** Eine Lösung von 5-Phenoxy-2-nitrotoluol (10,03 g, 0,0428 Mol) in wasserfreiem DMF wurde mit N,N-Dimethylformamiddimethylidacetal (6,73 ml, 0,0508 Mol) und Pyrrolidin (3,63 ml, 0,0438 Mol) behandelt und 2,5 Stunden auf 110°C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch mit EtOAc (500 ml) verdünnt und mit H<sub>2</sub>O gewaschen (500 ml). Die organischen Stoffe wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das rohe Intermediat wurde in Eis-HOAc (250 ml) gelöst und auf 85°C erwärmt. Zn (24,62 g, 0,377 Mol) wurde der Lösung über 30 Minuten portionsweise zugesetzt. Dann wurde das Gemisch 4 Stunden erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch mit gesättigtem NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert und mit Et<sub>2</sub>O (3 mal, 300 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Stoffe wurden mit gesättigter Salzlösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch SiO<sub>2</sub>-Flash-Chromatographie (Heptan zu 2 : 1 Heptan/EtOAc) gereinigt, um das gewünschte Material als weißes kristallines Pulver zu ergeben (3,1 g, 34 % über 2 Teile): R<sub>f</sub> 0,50 (2 : 1 Heptan/EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR(DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz)  $\delta$  11,12 (br s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,30-7,38 (m, 1 H), 7,25-7,29 (m, 2 H), 7,17 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 6,89-7,02 (m, 1 H), 6,86-6,88 (m, 2 H), 6,80 (dd, J<sub>1</sub> = 8,7 Hz, J<sub>2</sub> = 2,4 Hz, 1 H), 6,37 (m, 1 H).

## Herstellung von 5-Phenoxy-3-(4,5,7-trifluorobenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure

**[0095]** 5-Phenoxy-3-(4,5,7-trifluorobenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure wurde analog zu Beispiel 2 hergestellt mit dem Unterschied, dass in Teil 1 5-Phenoxyindol anstelle von 5-Chlorindol verwendet wurde: Schmelzpunkt 128-130 °C; R<sub>f</sub> 0,45 (10 % Methanol in Chloroform);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz)  $\delta$  7,65-7,70 (m, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,21-7,27 (m, 3 H), 6,98 (m, 1 H), 6,83-6,90 (m, 3 H), 5,02 (s,

2 H), 4,60 (s, 2 H); LRMS berechnet für  $C_{24}H_{15}F_3N_2O_3S$ : 468,0; Gefunden 467,0 ( $M - 1$ )<sup>-</sup>. Anal. berechnet für  $C_{24}H_{15}F_3N_2O_3S$ : C, 55,11; H, 4,20; N, 8,76; S, 6,69. Gefunden: C, 55,11; H, 4,05; N, 8,57; S, 6,50.

### Beispiel 19

#### Herstellung von 7-Fluor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure

**[0096]** 7-Fluor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure wurde analog zu Beispiel 2 hergestellt mit dem Unterschied, dass in Teil 1 7-Fhorindol anstelle von 5-Chlorindol verwendet wurde: Schmelzpunkt 194-196°C;  $R_f$  0,60 (10 % Methanol in Chloroform);  $^1H$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz)  $\delta$  7,67-7,73 (m, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,35 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1 H), 6,89-6,99 (m, 2 H), 5,06 (s, 2 H), 4,64 (s, 2 H); LRMS berechnet für  $C_{18}H_{10}F_4N_2O_2S \cdot H_2O$ : C, 50,23; H, 3,28; N, 6,51; S, 7,45. Gefunden C, 50,70; H, 2,52; N, 6,60; S, 7,57. 394,0; Gefunden 395,0 ( $M + 1$ )<sup>+</sup>. Anal. berechnet für  $C_{18}H_{10}F_4N_2O_2S$ .

### Beispiel 20

#### Herstellung von 7-Brom-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure

**[0097]** 7-Brom-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure wurde analog zu Beispiel 2 hergestellt mit dem Unterschied, dass in Teil 1 7-Bromindol anstelle von 5-Chlorindol verwendet wurde: Schmelzpunkt 228-230°C;  $R_f$  0,40 (10 % Methanol in Chloroform);  $^1H$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz)  $\delta$  7,65-7,74 (m, 1 H), 7,57 (d;  $J$  = 7,8 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,32 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1 H), 6,94 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 4,55 (s, 2 H); LRMS berechnet für  $C_{18}H_{10}F_3N_2O_2SBr$ : 454,0 für (<sup>79</sup>Br und 456,0 für <sup>81</sup>Br); Gefunden 453,0 ( $M - 1$ )<sup>-</sup> und 455,0 ( $M - 1$ )<sup>-</sup>. Anal. berechnet für  $C_{18}H_{10}F_3N_2O_2SBr$ : C, 47,49; H, 2,21; N, 6,15; S, 7,04, Gefunden: C, 47,65; H, 2,27; N, 6,15; S, 6,98.

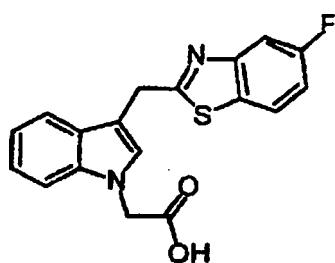
### Beispiel 21

#### Herstellung von 7-Chlor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure

**[0098]** 7-Chlor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure wurde analog zu Beispiel 2 hergestellt mit dem Unterschied, dass in Teil 1 7-Chlorindol anstelle von 5-Chlorindol verwendet wurde: Schmelzpunkt 228-230°C;  $R_f$  0,38 (10 % Methanol in Chloroform);  $^1H$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz)  $\delta$  7,62-7,73 (m, 1 H), 7,52 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,15 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1 H), 7,00 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 4,65 (s, 2 H); LRMS berechnet für  $C_{18}H_{10}F_3N_2O_2SCl$ : 410,0. Gefunden 409,0 ( $M - 1$ )<sup>-</sup>. Anal. berechnet für  $C_{18}H_{10}F_3N_2O_2SCl$ : C, 52,63; H, 2,45; N, 6,82; S, 7,81. Gefunden: C, 52,60; H, 2,54; N, 6,66; S, 7,59.

### Beispiel 22

#### Herstellung von 3-[5-Fluorbenzothiazol-2-yl]methylindol-N-Essigsäure



**[0099]** 3-[5-fluorbenzothiazol-2-yl]methyl-indol-N-Essigsäure wurde analog zu Beispiel 3 hergestellt mit dem Unterschied, dass in Teil 6 2-Amino-4-fluorthiophenolhydrochlorid anstelle von 2-Amino-4,5,7-trifluorthiophenolhydrochlorid verwendet wurde: Schmelzpunkt 208°C (Zersetzung);  $R_f$  0,10 (10 % Methanol in Dichlormethan);  $^1H$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz)  $\delta$  12,91 (s, 1 H), 7,98 (dd,  $J$  = 8,9, 5,6 Hz; 1 H), 7,78 (dd,  $J$  = 10,0, 2,6 Hz, 1 H), 7,50 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,37 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1 H), 7,26 (dt,  $J$  = 8,9, 2,4 Hz, 1 H), 7,13 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 1 H), 7,01 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 1 H), 5,01 (s, 2 H), 4,56 (s, 2 H). LRMS m/z 341,0 ( $M + 1$ )<sup>+</sup>, 339,0 ( $M - 1$ ). Anal. berechnet für  $C_{18}H_{13}FN_2OS$ : C, 63,52; H, 3,85; N, 8,23; S, 9,42. Gefunden: C, 63,40; H, 3,80; N, 8,37; S, 9,43.

## Beispiel 23

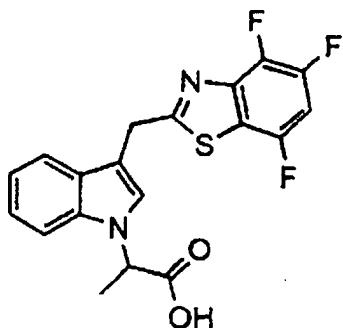
## 3-[6-Fluorbenzothioazol-2-yl]methylindol-N-Essigsäure

**[0100]** 3-[6-Fluorbenzothiazol-2-yl]methylindol-N-Essigsäure wurde analog zu Beispiel 3 hergestellt mit dem Unterschied, dass in Teil 6 2-Amino-5-fluorthiophenolhydrochlorid anstelle von 2-Amino-4,5,7-trifluorthiophenolhydrochlorid verwendet wurde. Schmelzpunkt 203°C (Zersetzung),  $R_f$  0,13 (10 % Methanol in Dichlormethan):  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz)  $\delta$  12,91 (s, 1 H), 7,95 (dd,  $J$  = 8,9, 5,0 Hz, 1 H), 7,86 (dd,  $J$  = 8,8, 2,8 Hz, 1 H), 7,50 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1 H), 7,40-7,35 (m, 2 H), 7,32 (dt,  $J$  = 8,9, 2,7 Hz, 1 H), 7,13 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 1 H), 7,00 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 1 H), 5,01 (s, 2 H), 4,54 (s, 2 H); LRMS m/z 341,0 (M + 1)<sup>+</sup>, 339,0 (M<sup>-1</sup>). Anal. berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 63,52; H, 3,85; N, 8,23; S, 9,42. Gefunden: C, 63,52; H, 3,86; N, 8,35; S, 9,53.

**[0101]** Die Verbindungen der Beispiele 24 bis 31 wurden im Wesentlichen nach den in den vorstehenden Beispielen 1 und/oder 2 beschriebenen Verfahren mit entsprechender Substitution der Ausgangsmaterialien hergestellt.

## Beispiel 24

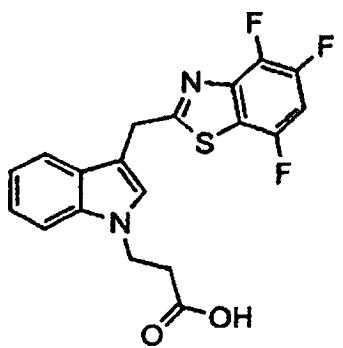
## 3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methyl-indol-N-2-propionsäure



**[0102]** Schmelzpunkt 176-177°C;  $R_f$  0,34 (20 % Methanol in Dichlormethan);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz)  $\delta$  7,60-7,73 (m, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,52 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1 H), 7,44 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1 H), t,  $J$  = 7,5 Hz, 1 H), 7,02 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1 H), 5,35 (q,  $J$  = 8,1 Hz, 1 H), 4,64 (s, 2 H), 1,72 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 3 H); LRMS berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 390,0. Gefunden 391,0 (M + 1)<sup>+</sup>. Anal. berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SH<sub>2</sub>O : C, 55,88; H, 3,70; N, 6,86; S, 7,85. Gefunden: C, 56,09; H, 3,31; N, 6,89; S, 7,99.

## Beispiel 25

## 3-(4,5,7-Trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-3-propionsäure



**[0103]** Schmelzpunkt 200-201°C;  $R_f$  0,50 (20 % Methanol in Dichlormethan);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz)  $\delta$  7,63-7,71 (m, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,47 (d,  $J$  = 3,0 Hz, 2 H), 7,14 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1 H), 7,00 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 4,39 (t,  $J$  = 6,6 Hz, 2 H), 2,75 (t,  $J$  = 6,6 Hz, 2 H); LRMS berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S 390,0; Gefunden 391,0 (M + 1)<sup>+</sup>. Anal. berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 58,46; H, 3,36; N, 7,18; S, 8,21. Gefunden: C, 58,63; H, 3,40; N, 7,20; S, 8,30.

## Beispiel 26

## Herstellung von 6-Brom-3-(5-trifluormethylbenzothiazol-2y-l)methylindol-N-Essigsäure

**[0104]** Schmelzpunkt 265-267°C;  $R_f$  0,19 (20 % Methanol in Dichlormethan);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz)  $\delta$  8,28 (s, 1 H), 8,22 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1 H), 7,67-7,69 (m, 2 H), 7,43-7,47 (m, 2 H), 7,14 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 4,61 (s, 2 H); LRMS berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SBr: 469,0. Gefunden 469,0 (M + 1)<sup>+</sup> für Br = 79. Anal. berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SBr: C, 48,63; H, 2,58; N, 5,97; S, 6,83. Gefunden: C, 48,60; H, 2,63; N, 5,88; S, 6,91.

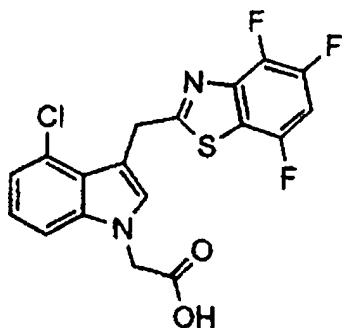
## Beispiel 27

## 6-Methoxy-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure

**[0105]** Schmelzpunkt 118-120°C;  $R_f$  0,27 (20 % Methanol in Dichlormethan);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz)  $\delta$  7,63-7,73 (m, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,28 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 6,78 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1 H), 4,97 (s, 2 H), 4,61 (s, 2 H); 3,07 (s, 3 H). LRMS berechnet C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: 406,0. Gefunden 407,0 (M + 1)<sup>+</sup>. Anal. berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SH<sub>2</sub>O:C, 53,77; H, 3,56; N, 6,60; S, 7,56. Gefunden: C, 53,87; H, 3,56; N, 6,67; S, 7,67.

## Beispiel 28

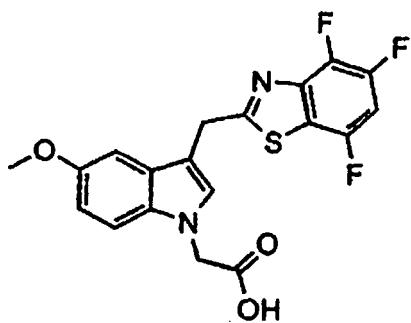
## 4-Chlor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure



**[0106]** Schmelzpunkt 203-206°C;  $R_f$  0,24 (20 % Methanol in Dichlormethan);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz)  $\delta$  7,63-7,71 (m, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,33 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1 H), 7,12 (dd,  $J_{(1)} = 9,0$ ,  $J_{(2)} = 7,8$  Hz, 1 H), 7,03 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 4,78 (s, 2 H). LRMS berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SCI: 410,0. Gefunden 411,0 (M + 1)<sup>+</sup> und 409,0 (M - 1)<sup>-</sup>.

## Beispiel 29

## 5-Methoxy-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure



**[0107]** Schmelzpunkt 165-167°C;  $R_f$  0,37 (20 % Methanol in Dichlormethan);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz)  $\delta$  7,61-7,70 (m, 1 H), 7,35 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 6,64 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 4,56 (s, 2 H), 3,72 (s, 3 H); LRMS berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 406,0. Gefunden 407,0 (M + 1)<sup>+</sup> und 405,0 (M - 1)<sup>-</sup>.

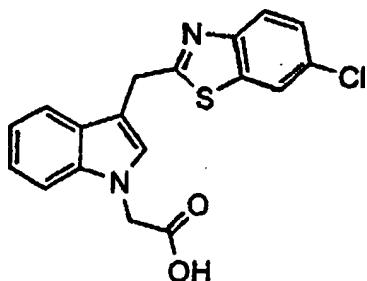
## Beispiel 30

## 5-Brom-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure

**[0108]** Schmelzpunkt 209-294°C;  $R_f$  0,18 (20 % Methanol in Dichlormethan);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz)  $\delta$  7,78 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1 H), 7,65-7,73 (m, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,61 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1 H), 7,25 (dd,  $J_{(1)}$  = 9, 0 Hz,  $J_{(2)}$  = 1,8 Hz, 1 H), 5,04 (s, 2 H); 4,64 (s, 2 H). LRMS berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SBr: 455,0. Gefunden 455,0 (M + 1)<sup>+</sup> für Br 79 und 457 (M + 1)<sup>+</sup> für Br 81.

## Beispiel 31

## 3-(6-Chlorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure



**[0109]** Repräsentative erfindungsgemäße Verbindungen wurden auf ihre Stärke, Selektivität und Wirksamkeit als Hemmer der Aldosereduktase beim Menschen untersucht. Der Grad der Hemmwirkung der Verbindungen auf die Aldosereduktase wurde mit ähnlichen Methoden getestet wie von Butera et al. in J. Med. Chem. 1989, 32, 757 beschrieben. Mit diesem Versuch wurden die Konzentrationen bestimmt, die zur Verringerung der Aktivität humaner Aldosereduktase (hALR2) um 50 % (IC50) erforderlich waren.

**[0110]** In einem zweiten Versuch wurden die gleichen Verbindungen auf ihre Fähigkeit getestet, die Aldehydreduktase (hALR1), ein von der Struktur her verwandtes Enzym, zu hemmen. Die verwendeten Testverfahren waren im Wesentlichen die gleichen wie von Ishii et al., J. Med. Chem. 1996 39: 1924 beschrieben. Mit Hilfe dieses Versuchs wurden die Konzentrationen bestimmt, die zur Verringerung der Aldehydreduktaseaktivität beim Menschen um 50 % (IC50) erforderlich waren.

**[0111]** Aus diesen Daten wurden die hALR1/hALR2-Verhältnisse ermittelt. Da erwünscht ist, dass die Testverbindungen die Aldosereduktase stark hemmen, sind niedrige hALR2 IC50-Werte erstrebenswert. Andererseits ist eine starke Wirkung der Testverbindungen als Hemmer der Aldehydreduktase unerwünscht, und hohe hALR1 IC50-Werte werden angestrebt. Folglich wird das Verhältnis hALR1/hALR2 dazu verwendet, die Selektivität der Testverbindungen zu bestimmen. Die Bedeutung dieser Selektivität haben Kotani et al., in J. Med. Chem. 40: 684, 1997 beschrieben.

**[0112]** Die Ergebnisse sämtlicher Tests sind in Tabelle 1 zusammengefasst und veranschaulicht.

Beispiel Nr.	hALR2 (IC50)	HALR 1 (IC50)	HALR1 / hALR2
1	8 nM	13.000 nM	1.200
2	10 nM	11.000 nM	1.100
3	5 nM	27.000 nM	6.500
4	8 nM	34.000 nM	4.250
5	6 nM	21.000 nM	3.500
6	8 nM	2.700 nM	340
7	12 nM	4.800 nM	400
8	7 nM	7.500 nM	1.100
9	11 nM	21.000 nM	1.900
10	5 nM	13.000 nM	2.600
11	99 nM	5.600 nM	57
12	102 nM	10.000 nM	98
13	101 nM	16.000	160
14	53 nM	10.000	190
15	25 nM	6.200 nM	248
16	8 nM	41.000 nM	248
17	15 nM	< 100 µM	>6.700
18	30 nM	11.000 nM	370
19	7 nM	7.000 nM	1.000
20	14 nM	18.000 nM	1.300
21	9,1 nM	19.000 nM	2.100
22	9 nM	6.500 nM	720
23	1.040 nM	4.500 nM	4
24	160 nM	6.500 nM	41

25	17 nM	88.000 nM	5.200
26	52 nM	<5.000 nM	<96
27	5 nM	12.000 nM	2.400
28	11 nM	14.000	1.270
29	7.7 nM	21.000 nM	2.700
30	13 nM	9.700	746
31	660 nM	nicht getestet	nicht getestet
Tolrestat	13 nM	1.490 nM	149

**[0113]** Diese Ergebnisse zeigen die überlegene Stärke, Selektivität und Wirksamkeit repräsentativer erfindungsgemäßer Verbindungen. Solche Verbindungen eignen sich für die Behandlung chronischer Komplikationen, die eine Folgeerscheinung von Diabetes mellitus sind, z.B. diabetesbedingter Grauer Star, Retinopathie und Neuropathie. Folglich ist ein Aspekt der Erfindung die Behandlung solcher Komplikationen mit den erfindungsgemäßen Verbindungen, wobei Behandlung sowohl Prophylaxe als auch Linderung einschließt. Die Verbindungen eignen sich z.B. für die Behandlung von diabetesbedingtem Grauen Star, der Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie.

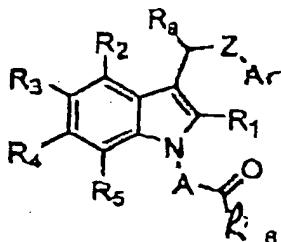
**[0114]** In einer dritten bedarfsweise durchgeführten Versuchsreihe können die Verbindungen auf ihre Fähigkeit untersucht werden, Sorbitansammlungen im Ischiasnerv streptozotocin-induzierter diabetischer Ratten zu normalisieren. Die zur Bestimmung der Wirksamkeit verwendeten Testverfahren sind im Wesentlichen die von Mylari et al., J. Med. Chem. 34: 108, 1991.

**[0115]** Die Erfindung sowie die Art und das Verfahren ihrer Herstellung und Verwendung wurden nun so vollständig, klar, präzise und exakt beschrieben, dass es einem Fachmann auf dem Gebiet, zu dem sie gehört, ermöglicht wird, diese herzustellen und zu verwenden. Es braucht nicht eigens erwähnt zu werden, dass die

vorstehenden Erläuterungen bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung beschreiben und dass Änderungen vorgenommen werden können, ohne den Rahmen der Erfindung zu verlassen. Um den Gegenstand, der als Erfindung erachtet wird, speziell darzulegen und klar zu beanspruchen, schließen die nachfolgenden Ansprüche diese Patentschrift ab.

### Patentansprüche

#### 1. Verbindung der Formel:



worin

A eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkylengruppe darstellt, die wahlweise mit  $C_1$ - $C_2$ -Alkyl substituiert oder mit Halogen mono- oder disubstituiert ist;

Z eine Bindung, O, S,  $C(O)NH$  oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkylen, wahlweise substituiert mit  $C_1$ - $C_2$ -Alkyl, ist;

R<sub>1</sub> Wasserstoff Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl darstellt, worin das Phenyl wahlweise mit bis zu drei Gruppen substituiert ist, ausgewählt unter Halogen, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Nitro, Amino oder Mono- oder Di( $C_1$ - $C_6$ )-alkylamino;

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> jeweils unabhängig voneinander sind:

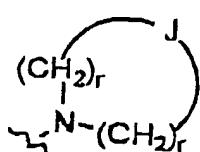
– Wasserstoff, Halogen, Nitro oder eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkylgruppe wahlweise mit einem oder mehreren Halogenen substituiert ist;

– OR<sub>7</sub>, worin jedes R<sub>7</sub> unabhängig Wasserstoff eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkylgruppe wahlweise mit einem oder mehreren Halogenen substituiert ist, oder Benzyl darstellt;

– Phenyl, worin der Phenylanteil wahlweise substituiert ist mit bis zu drei Gruppen, unabhängig ausgewählt unter Halogen,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy;

– Phenoxy, worin der Phenylanteil wahlweise substituiert ist mit bis zu drei Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt unter Halogen,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy; oder

– eine Gruppe der Formel:



worin

J eine Bindung, CH<sub>2</sub>, Sauerstoff oder Stickstoff ist, und

jedes r unabhängig 2 oder 3 ist;

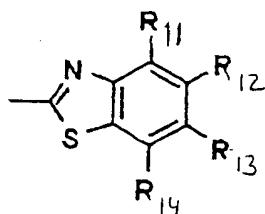
R<sub>6</sub> Hydroxy oder O<sup>-</sup>M<sup>+</sup> darstellt, worin M<sup>+</sup> ein Kation darstellt, ausgewählt unter Natrium, Kalium, Ammonium, Magnesium und Calcium;

R<sub>a</sub> Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Fluor oder Trifluormethyl darstellt; und

Ar darstellt

einen Benzothiazolring, wahlweise substituiert auf dem Benzoanteil durch eines von Jod, Cyano, Nitro, Perfluorethyl, Trifluoracetyl oder ( $C_1$ - $C_6$ )Alkanoyl, durch eines oder zwei von Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, ( $C_1$ - $C_6$ )Alkyl, ( $C_1$ - $C_6$ )Alkoxy, ( $C_1$ - $C_6$ )Alkylthio, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, ( $C_1$ - $C_6$ )Alkylsulfinyl, ( $C_1$ - $C_6$ )Alkylsulfonyl oder Trifluormethyl, oder zwei Fluor oder zwei Trifluormethyl mit einem Hydroxy oder einem ( $C_1$ - $C_6$ )Alkoxy oder einem oder zwei Fluor und einem Trifluormethyl oder drei Fluor.

#### 2. Verbindung gemäß Anspruch 1, worin Ar ein Benzothiazol der Formel III ist:



III

worin  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$  und  $R_{14}$  unabhängig voneinander sind Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder Nitro.

3. Verbindung gemäß Anspruch 2, worin A Methylen und Z eine Bindung ist.
4. Verbindung gemäß Anspruch 2, worin  $R_a$  Wasserstoff und Z eine Bindung ist.
5. Verbindung gemäß Anspruch 3, worin A Methylen,  $R_a$  Wasserstoff und Z eine Bindung ist.
6. Verbindung gemäß Anspruch 5, worin mindestens einer von  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$  und  $R_{14}$  Trifluormethyl darstellt.
7. Verbindung gemäß Anspruch 6, worin  $R_{12}$  Trifluormethyl ist.
8. Verbindung gemäß Anspruch 5, worin  $R_{11}$ ,  $R_{12}$  und  $R_{14}$  Fluoratome und  $R_{13}$  Wasserstoff ist bzw. sind.
9. Verbindung gemäß Anspruch 8, worin  $R_6$  Wasserstoff ist.
10. Verbindung gemäß Anspruch 1, die ist: 3-(4,5,7- Trifluorbenzothiazol-2-yl)methyl-indol-N-essigsäureethylester; 3-(4,5,7- Trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-essigsäure; 5-Chlor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methyl-indol-N-essigsäure; 2-Methyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methyl-indol-N-essigsäure; 5-Methyl-3(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methyl-indol-N-essigsäure; 7-Methyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methyl-indol-N-essigsäure; 6-Chlor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methyl-indol-N-essigsäure; 5-Benzylxy-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methyl-indol-N-essigsäure; 6-Fluor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methyl-indol-N-essigsäure; 5-Fluor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methyl-indol-N-essigsäure; 6-Methyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methyl-indol-N-essigsäure; 3-(5-Trifluormethylbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-essigsäure; 5-Methyl-3-(5-trifluormethylbenzothiazol-2-yl)methyl-indol-N-essigsäure; 2-Phenyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methyl-indol-N-essigsäure; 5-Phenyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methyl-indol-N-essigsäure; 6-Phenyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methyl-indol-N-essigsäure; 5-Morpholino-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methyl-indol-N-essigsäure; 6-Morpholino-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methyl-indol-N-essigsäure; 5-Phenoxy-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methyl-indol-N-essigsäure; 7-Fluor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methyl-indol-N-essigsäure; 7-Brom-3(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methyl-indol-N-essigsäure; 7-Chlor-3(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methyl-indol-N-essigsäure; 3-[[5-Fluorbenzothiazole-2-yl]methyl]-indol-N-essigsäure; 3-[[6-Fluorbenzothiazole-2-yl]methyl]-indol-N-essigsäure; 3-(4,5,7-Trifluorbenzothiazol-2-yl)methyl-indol-N-3-propionsäure; 3-(4,5,7-Trifluorbenzothiazol-2-yl)methyl-indol-N-2-propionsäure; 6-Brom-3-(5-trifluormethylbenzothiazol-2-yl)methyl-indol-N-essigsäure; 6-Methoxy-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methyl-indol-N-essigsäure; 4-Chlor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methyl-indol-N-essigsäure; 5-Methoxy-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methyl-indol-N-essigsäure; 5-Brom-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methyl-indol-N-essigsäure; oder 3-(6-Chlorbenzothiazol-2-yl)methyl-indol-N-essigsäure.
11. Pharmazeutische Zubereitung, umfassend eine wirksame Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10.
12. Verbindung gemäß Anspruch 3, worin Ar ein substituiertes Benzothiazol der Formel III ist,  $R_{12}$  Trifluormethyl ist, A Methylen, mit einer Methylgruppe substituiertes Methylen oder Ethylen ist und  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $R_5$  in Kombination darstellen eines von Brom, Cyano oder Nitro, eines oder zwei von Fluor, Chlor, Hydroxy, ( $C_1-C_6$ )Alkyl, ( $C_1-C_6$ )Alkoxy oder Trifluormethyl oder zwei Fluor oder zwei Methyl mit einem Hydroxy oder einem ( $C_1-C_6$ )Alkoxy oder ein oder zwei Fluor und ein Methyl oder drei Fluorgruppen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen