



(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.⁷: **C07D 417/06**
C07D 209/10

(30) Unionspriorität:

80143 P 31.03.1998 US

(73) Patentinhaber:

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

(74) Vertreter:

Schwabe, Sandmair, Marx, 81677 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

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

(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 eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

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

Beschreibung

Hintergrund der Erfindung

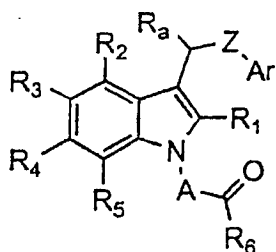
[0001] Die Verwendung von Aldosereduktasehemmern (ARIs) für die Behandlung von diabetischen Komplikationen ist bekannt. Die Komplikationen ergeben sich aus dem erhöhten Spiegel von Glucose in Geweben wie den Nerven, den Nieren, der Netzhaut und der Linse. Diese tritt in den Polyolpfad ein und wird über Aldosereduktase zu Sorbitol umgewandelt. Da Sorbitol Zellmembrane 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⁺ 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) Petrash, 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; (1) 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 oxophthalaziny 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 C₁-C₄-Alkylengruppe, wahlweise substituiert mit einem C₁-C₂-Alkyl oder mono- oder disubstituiert mit Halogen, vorzugsweise Fluor oder Chlor ist;

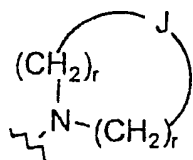
Z eine Bindung, O, S, C(O)NH oder C₁-C₃-Alkylen, wahlweise substituiert mit C₁-C₂-Alkyl ist;

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

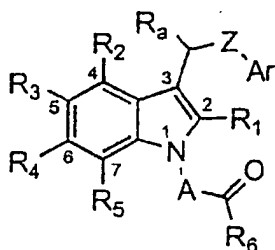
Ar einen Benzothiazolring bedeutet, der ggfs. auf dem Benzoteil durch eines von Iod, Cyano, Nitro, Perfluorethyl, Trifluoracetyl oder (C_1 - C_6)-Alkanoyl, eines oder zwei von Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, (C_1 - C_6)-Alkyl, (C_1 - C_6)-Alkoxy, (C_1 - C_6)-Alkylthio, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, (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 Diabetesstar, 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 (C₁-C₆)-Alkanoyl, eines oder zwei von Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylthio, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, (C₁-C₆)-Alkylsulfinyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl oder Trifluormethyl, oder zwei Fluor oder zwei Trifluormethyl mit einem Hydroxy und einem (C₁-C₆)-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_a Trifluormethyl ist, Z eine kovalente Bindung oder CH₂ ist, R₆ Hydroxy ist und jedes von R₂-R₅ unabhängig Wasserstoff, Halogen, stärker bevorzugt Brom oder Chlor ist, C₁-C₂-Alkyl, Phenoxy, Benzyloxy oder C₁-C₂-Alkoxy ist, und R₁ Wasserstoff oder Methyl ist.

[0011] Bevorzugte Verbindungen der Erfindung sind diejenigen, in denen Z eine kovalente Bindung ist, R₆ Hydroxy ist, Ar wahlweise substituiertes Benzothiazol-2-yl, Benzothiazol-5-yl oder Benzoisothiazol-3-yl ist, R₂-R₅ unabhängig Wasserstoff, Halogen, stärker bevorzugt Brom oder Chlor, C₁-C₂-Alkyl, Phenoxy, Benzyloxy oder Phenyl sind, worin jeder Phenylanteil wahlweise mit C₁-C₆-Alkyl, Halogen, oder C₁-C₆-Alkoxy substituiert ist, R_a Wasserstoff, Fluor oder C₁-C₂-Alkyl ist, und R₁ Wasserstoff oder Methyl ist.

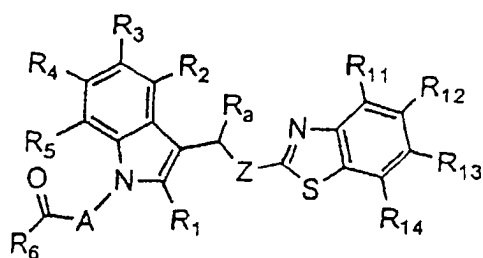
[0012] Andere bevorzugte Verbindungen sind diejenigen, worin sich die Methylenbrücke, die die Indolylgruppe mit Ar verbindet, mit Bezug auf ein Stickstoffatom in Ar α befindet.

[0013] Andere spezifischere Verbindungen der Erfindung sind diejenigen, worin Z eine kovalente Bindung ist, R₆ Hydroxy ist, R_a 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 R₂ und R₃ Wasserstoff Fluor, Chlor, Brom oder Methyl ist, und eines von R₄ und R₅ Wasserstoff oder Chlor, Brom, Methyl, Isopropyl, Methoxy, Nitro oder Trifluormethyl ist; oder R₃ und R₄ 5,6-Difluor sind, R_a Wasserstoff ist; und diejenigen, worin Ar wahlweise substituiertes Benzothiazol-2-yl ist und R₃ und R₄ jeweils Chlor sind, und R₁ Wasserstoff oder Methyl ist.

[0014] Weitere spezifischere Verbindungen sind diejenigen, worin Z eine kovalente Bindung ist, R₆ Hydroxy ist, Ar wahlweise substituiertes Benzothiazol-2-yl ist, R₃ und R₄ Wasserstoff sind, und R₅ Methyl ist; diejenigen, worin Z eine kovalente Bindung ist, R₆ Hydroxy ist, R₃, R₄ und R₅ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom oder C₁-C₂-Alkyl sind, R_a Wasserstoff ist, und Ar wahlweise 4,5,6- oder 7-benzosubstituiertes Benzothiazolyl-2-trifluormethyl ist; und diejenigen, worin Z CH₂ ist, R₆ Hydroxy ist, Ar ggfs. substituiertes Benzothiazol-2-yl oder Benzothiazol-5-yl ist, und R₃, R₄ und R₅ unabhängig Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, C₁-C₂-Alkyl oder Trifluormethyl sind, und R_a Wasserstoff ist.

[0015] Im Allgemeinen ist R₁ bei den vorstehend beschriebenen, spezifischen Verbindungen Wasserstoff, Halogen, vorzugsweise Chlor oder Fluor, C₁-C₆-Alkyl, oder Phenyl, wahlweise substituiert mit bis zu drei Gruppen, unabhängig ausgewählt unter Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Amino und Mono- oder Di(C₁-C₆)-alkylamino. Bevorzugte R₁-Gruppen sind Wasserstoff und Wasserstoff und Methyl.

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



III

worin

A eine C₁-C₄-Alkylengruppe ist, wahlweise substituiert mit C₁-C₂-Alkyl;

Z eine Bindung oder C₁-C₃-Alkylen ist, wahlweise substituiert mit C₁-C₂-Alkyl;

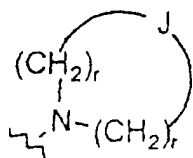
R_a Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Fluor oder Trifluormethyl ist;

R₁ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder Phenyl ist, ggfs. substituiert mit bis zu drei Gruppen, unabhängig ausgewählt unter Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Amino und Mono- oder Di(C₁-C₆)-alkylamino;

R₂, R₃, R₄ und R₅ jeweils unabhängig Wasserstoff, Halogen, eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen (die mit einem oder mehreren Halogenen substituiert sein kann), Nitro, OR₇;

Phenyl, wobei der Phenylanteil ggfs. substituiert ist mit bis zu drei Gruppen, unabhängig ausgewählt unter Halogen, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy;

Phenoxy, worin der Phenylanteil wahlweise substituiert ist mit bis zu drei Gruppen, unabhängig ausgewählt unter Halogen, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy; oder eine Gruppe der Formel



worin

J eine Bindung, CH₂, Sauerstoff oder Stickstoff ist; und

jedes r unabhängig 2 oder 3 ist;

R₆ Hydroxy oder -O⁻M⁺ ist, worin M⁺ ein Kation ist, das ein pharmazeutisch annehmbares Salz bildet; und

R₁₁, R₁₂, R₁₃ und R₁₄ unabhängig Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder Nitro sind.

[0017] Bei bevorzugten Verbindungen der Formel III stellen die R₂, R₃, R₄ und R₅ Substituenten in Kombination eines von Brom, Cyano oder Nitro, eines oder zwei von Fluor, Chlor, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder Trifluormethyl oder zwei Fluor oder zwei Methyl mit einem Hydroxy oder ein (C₁-C₆)-Alkoxy oder ein oder vorzugsweise zwei Fluor und ein Methyl oder drei Fluorgruppen dar. Besonders bevorzugte R₂, R₃, R₄ und R₅ 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 R₈ Fluor ist, R₉ Wasserstoff ist und R₁₀ Brom ist, oder diejenigen, worin R₈ und R₁₀ Wasserstoff sind und R₉ 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, R₁ Wasserstoff oder Methyl ist, Z eine Bindung ist und R₆ Hydroxy oder C₁-C₆-Alkoxy ist.

[0021] Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind diejenigen, worin R₃ und R₄ unabhängig Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder Halogen sind, und R_a Methyl oder Wasserstoff ist, Z eine Bindung ist, A Methylen, mit Methyl substituiertes Methylen oder Ethylen ist, R₁ Methyl oder Wasserstoff ist und R₁₁, R₁₂ und R₁₄ Fluor oder Chlor sind.

[0022] Der Begriff "Prodrug-Gruppe" bezeichnet eine Komponente, die in vivo in die Wirkstoffverbindung der Formel I umgewandelt wird, worin R₆ Hydroxy ist. Solche Gruppen sind im Allgemeinen im Stand der Technik bekannt und umfassen esterbildende Gruppen zur Bildung einer Ester-Prodrug wie Benzyloxy, Di(C₁-C₆)-alkylaminoethoxy, Acetoxymethyl, Pivaloyloxymethyl, Phthalidoyl, Ethoxycarbonyloxyethyl, 5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl-methyl und (C₁-C₆)-Alkoxy, wahlweise substituiert mit N-Morpholino, und amidbildende Gruppen wie Di(C₁-C₆)-alkylamino. Bevorzugte Prodrug-Gruppen umfassen C₁-C₆-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-

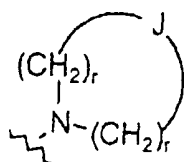
ter Verwendung von beispielsweise einer chiralen HPLC-Säule bewirkt werden.

[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 Baseverbindungen 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, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)(\text{CH}_2)_n\text{ACOOH}$, 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_2 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-Benzyloxy-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 wohlschmeckende 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 Alginsäure, Bindemittel, beispielsweise Stärke, Gelatine oder Akazie, und Gleitmittel, beispielsweise Magnesiumstearat, Stearinsäure oder Talkum 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 Glycerylmonostearat oder Glyceryldistearat 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 Akaziengummi; 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 langkettigen, aliphatischen Alkoholen, beispielsweise Heptadecaethylenoxycetanol, oder Kondensationsprodukte von Ethylenoxid mit von Fettsäuren und einem Hexitol abgeleiteten Partialestern, wie Polyoxyethylensorbitanmonooleat, 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 öligen Suspensionen können ein Dickungsmittel, beispielsweise Bienenwachs, hartes Paraffin oder Cetylalkohol, enthalten. Süßungsmittel, wie diejenigen, die vorstehend angegeben sind, und Aromastoffe können zugegeben werden, um wohlschmeckende, 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 Akaziengummi 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.

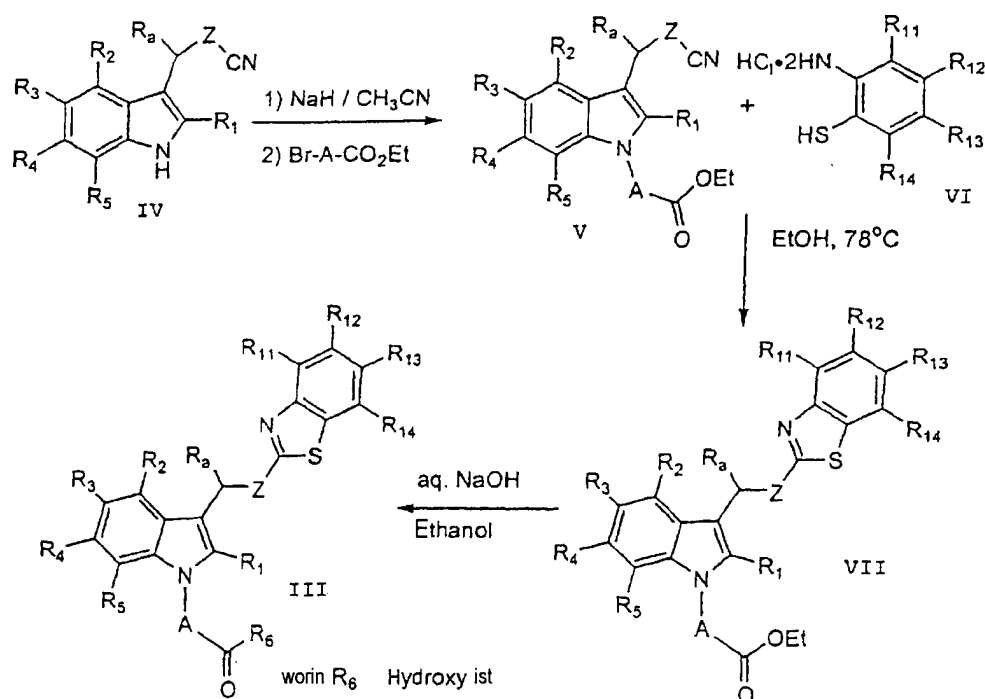
[0040] Ein Dosierungsniveau in der Größenordnung von etwa 0,1 mg bis etwa 140 mg pro kg Körpergewicht pro Tag sind bei der Behandlung der vorstehend indizierten Zustände brauchbar (etwa 0,5 mg bis etwa 7 g pro Patient pro Tag). Die Menge des Wirkbestandteils, der mit den Trägermaterialien zur Erzeugung 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 Synthetisierung 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.

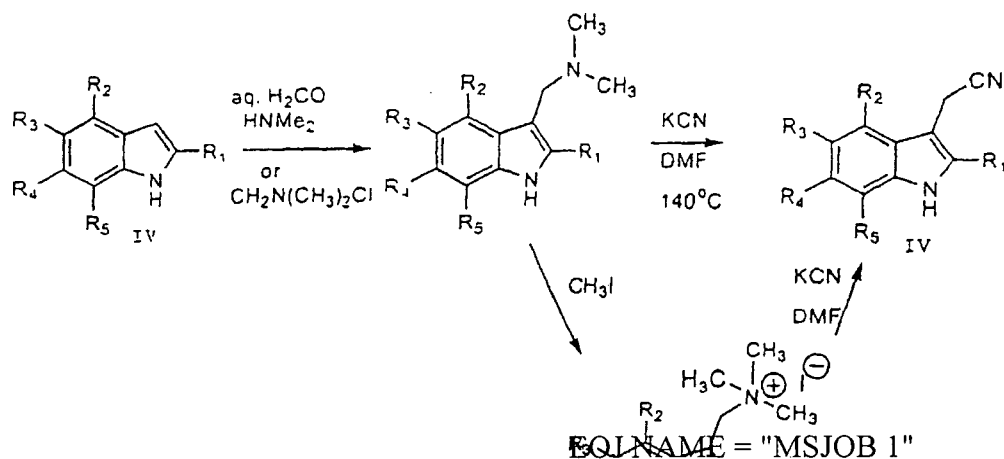
Herstellungsverfahren

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



[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.

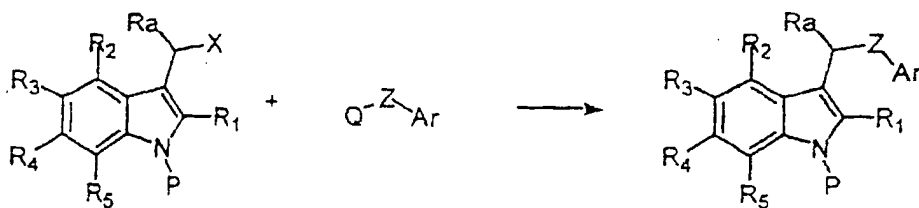
[0045] Falls Nitril IV nicht im Handel erhältlich ist, kann es im Wesentlichen wie nachstehend im Schema B beschrieben, hergestellt werden, das die Bildung von mit 3-Acetonitril substituierten Indolen der Formel IV zeigt, worin Z eine Bindung ist. So wird eine Indolkomponente in einer schwachen Säurelösung, 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 Methyljodid 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 milderen 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., Obradovich, 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.



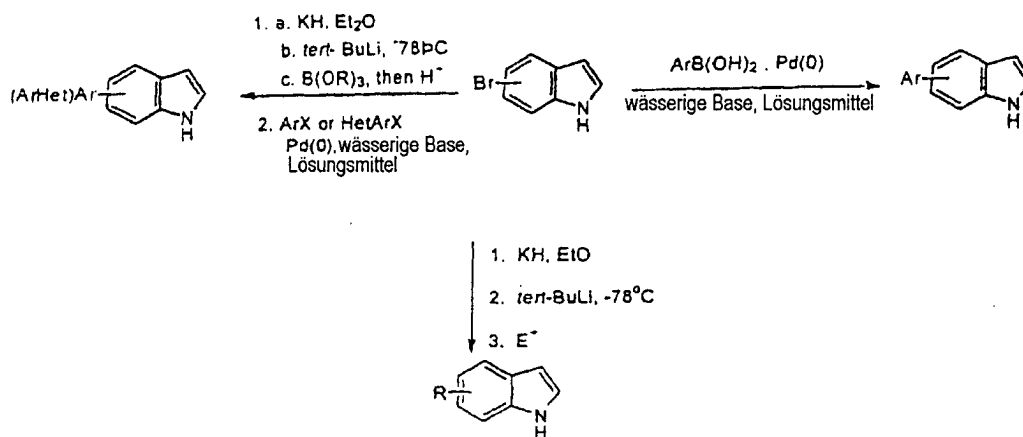
Schema C

[0049] Im Allgemeinen können die Zwischenverbindungen, worin R_{2-6} 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. Bezüglich 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-

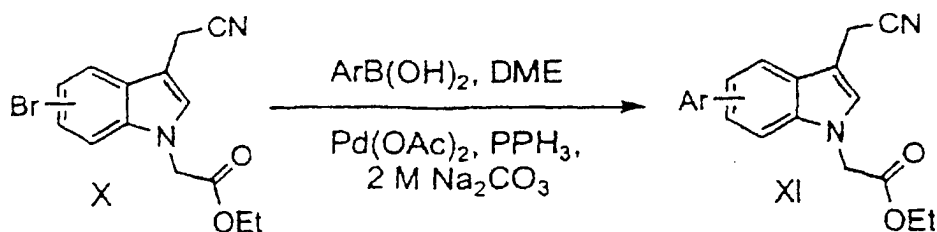
und Heteroarylindole zu schaffen. Diese Reaktionen werden am häufigsten in einer Mischung aus etherischen und Alkohollösungsmitteln mit einer wässrigen Base in Gegenwart eines Palladiumkatalysators wie $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ oder $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 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 Bromindol 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.



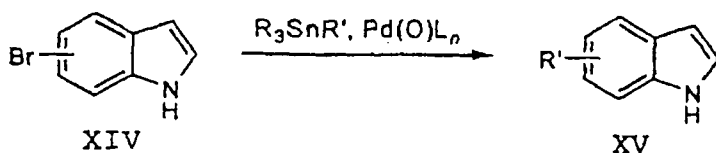
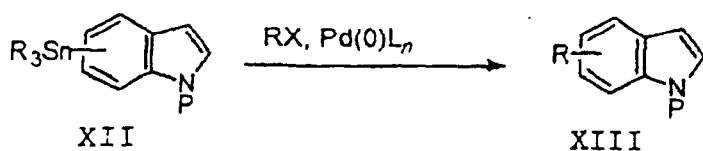
Schema D

[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.

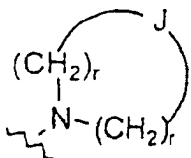


Schema E

[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 Organozinnspezies oder das Arylhalogenid dienen. Das Stannyllindol (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, Vinyltriflats, Aryl-/Heteroarylhalogeniden und Acylhalogeniden) in Gegenwart eines $\text{Pd}(\text{O})\text{L}_n$ 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.

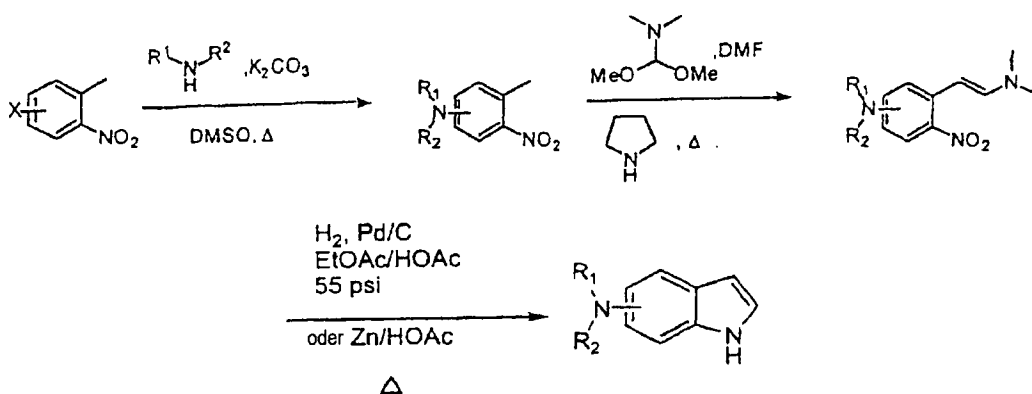


[0054] Ein allgemeines Verfahren für die Synthese von Zwischenverbindungen unter Verwendung von Aminen der Formel $\text{NR}_x\text{R}_{x_2}$ (NR_1R_2 in dem nachstehenden Schema) ist durch das nachstehende Schema F angegeben. In dem Schema F sind R_x und R_{x_2} gleich oder verschieden und stellen Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl dar oder R_x und R_{x_2} stellen zusammen eine Gruppe der Formel



dar, worin J und jedes r wie vorstehend für die Formel I definiert sind.

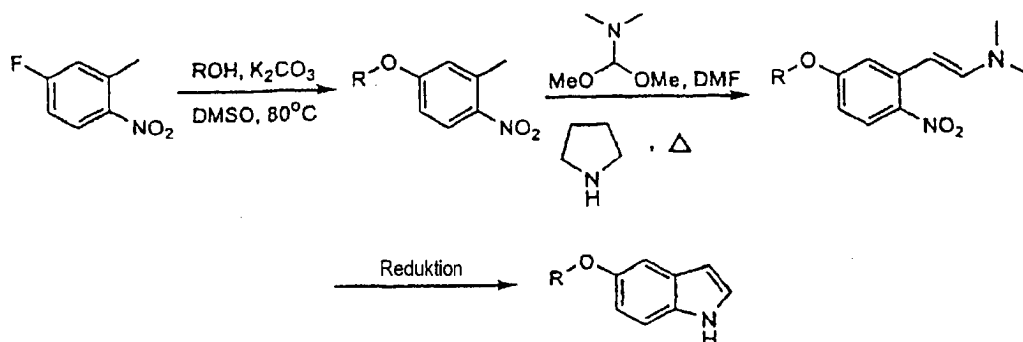
[0055] Wie im Schema F gezeigt, ist die nucleophile Substitution von X (X ist ein Halogen, vorzugsweise Fluor) in einem aromatischen System ein Verfahren, das oft zum Substituieren von aromatischen Ringen mit Amin und Etherfunktionalitäten verwendet wird. Sowohl 4- als auch 5-Fluor-2-nitrotoluol sind ausreichend aktiviert, um einer Substitution mit Aminen in Gegenwart von K_2CO_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 N,N-Dimethylformamidmethylacetal, gefolgt von einer reduktiven Cyclisierung unter geeigneten Bedingungen wie Wasserstoff über einem Palladiumkatalysator, oder Zn/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

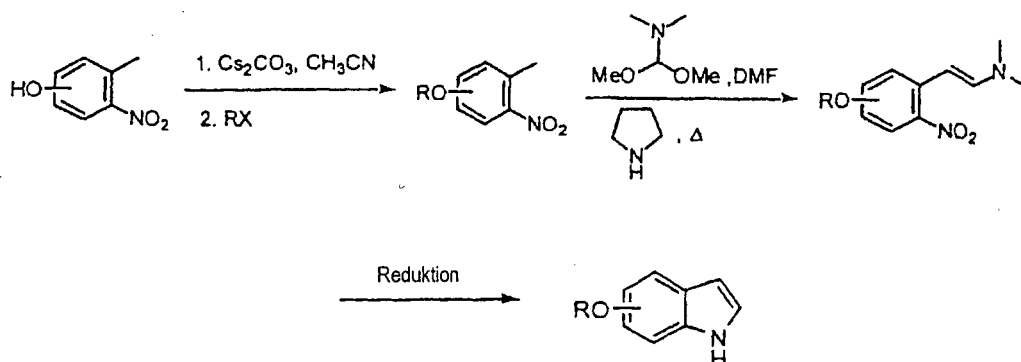
[0056] Ein allgemeines Verfahren für die Synthese der Zwischenverbindungen, worin R eine aromatische, heteroaromatische oder Alkylgruppe ist, ist in dem nachstehenden Schema G angegeben. Wie früher beschrieben, ist die nucleophile Substitution von Halogen, vorzugsweise Fluor, in einem aromatischen System 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

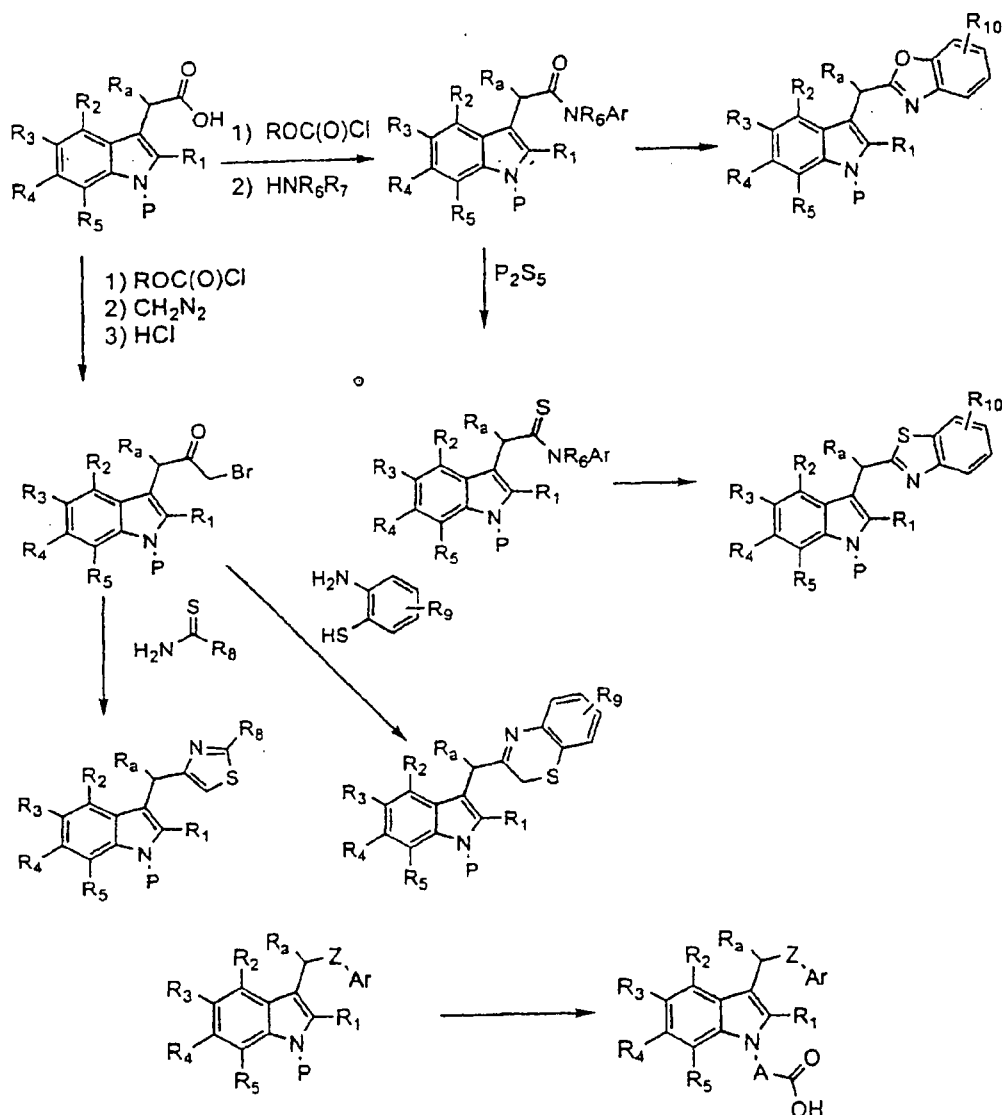
[0057] Die Herstellung der Alkoxyindolizwischenverbindungen, worin R C_1 - C_6 -Alkyl ist, ist in dem nachstehenden Schema H angegeben. Im Handel erhältliche Nitrophenole können unter milden Bedingungen mit einer Base, wie beispielsweise K_2CO_3 oder Cs_2CO_3 , in einem polaren, aprotischen Lösungsmittel, 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

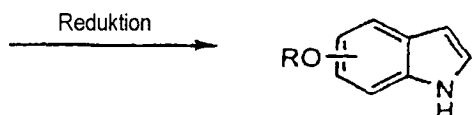
[0058] Alternativ können einige Beispiele der Erfindung, worin Z eine Bindung ist und Ar ein substituierter Heterocyclus wie ein Thiazol ist oder Z Amid ist und Ar ein substituiertes Phenyl ist, in geeigneter Weise aus einem Indol-3-Essigsäurederivat, wie im Schema I dargestellt, hergestellt werden. 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, Mischanhydriden 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-CO₂R₆-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.



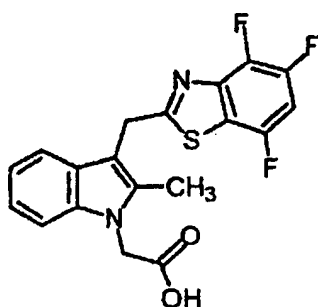
Schema J

[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

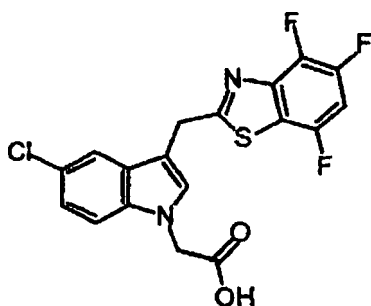
Herstellung von 2-Methyl-3-(4-,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)-methylindol-N-Essigsäure



[0062] 2-Methyl-3-(4-,5,7-trifluorbenzothiazol-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; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 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-Trifluorbenzothiazol-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 NaHCO_3 gegeben und mit 1 N NaOH versetzt, bis der pH-Wert zwischen 9 und 10 lag. Das resultierende Gemisch wurde mit CH_2Cl_2 (3 mal) extrahiert. Man kombinierte die organischen Anteile und wusch sie mit gesättigtem wässrigen NaCl, trocknete sie über 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 H_2O (10 ml). Das Gemisch wurde auf 140°C erwärmt und 14 Stunden gerührt. Man gab

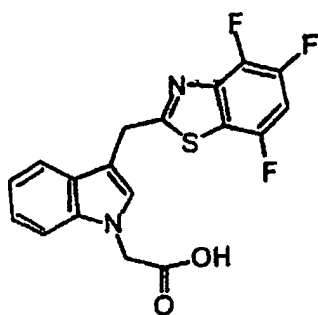
H₂O zu und extrahierte das Gemisch mit EtOAc (2 mal). Die organischen Anteile wurden kombiniert und mit gesättigter Salzlösung gewaschen, über MgSO₄ filtriert und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch SiO₂-Flash-Chromatographie (3 : 2, Heptan : EtOAc) gereinigt, so dass man 2,65 g (63 %) 5-Chlorindol-3-acetonitril erhielt. ¹H NMR: DMSO-d₆, 300 MHz) δ 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-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure

[0064] 5-Chlor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-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; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 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, J₁ = 9,0, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 4,65 (s, 2 H); LRMS berechnet für C₁₈H₁₀F₃N₂O₂SCl : 410,0; gefunden 411,0 (M + 1)⁺. Anal. berechnet für C₁₈H₁₀F₃N₂O₂SCl: 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-Trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure



2,3,5,6-Tetrafluoracetanilid

[0065] Eine Lösung von 2,3,5,6-Tetrafluoranolin (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 MgSO₄ 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); ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10,10 (s, 1 H), 7,87-7,74 m, 1 H), 2,09 (s, 3 H). Anal. berechnet für C₈H₅F₄NO: 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 MgSO₄ 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); ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 11,20 (s, 1 H), 8,00-7,88 (m, 1 H), 2,66 (s, 3 H). Anal. berechnet für C₈H₅F₄NS: 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-Tetrafluorothioacetanilid (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 MgSO₄ 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); ¹H NMR (DMSO-d₆ 300 MHz) δ 7,76-7,67 (m, 1 H), 2,87 (s, 3 H). Anal. berechnet für C₈H₄F₃NS: 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-trifluorphenolhydrochlorid

[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 Na₂SO₄ 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 C₆H₅ClF₃NS: 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 MgSO₄ 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); ¹H NMR (DMSO-d₆ 300 MHz) δ 7,59 (dd, J₁ = 7,8 Hz, J₂ = 0,6 Hz, 1H), 7,40 (dd, J₁ = 8,1 Hz, J₂ = 0,6 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,18 (b t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,10 (b t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,14 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LRMS berechnet für C₁₄H₁₄N₂O₂: 242,3; Gefunden 243,0 (M + 1)⁺. Anal. berechnet für C₁₄H₁₄N₂O₂: 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-trifluorphenolhydrochlorid (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 MgSO₄ 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); ¹H NMR (DMSO-d₆ 300 MHz) δ 7,74-7,66 (m, 1H), 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,15 (br t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,04 (br t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,14 (q, J = 7,2 Hz, 3H); LRMS berechnet für C₂₀H₁₅F₃N₂O₂S: 404,4; Gefunden 405,0 (M + 1)⁺. Anal. berechnet für C₂₀H₁₅F₃N₂O₂S: 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.

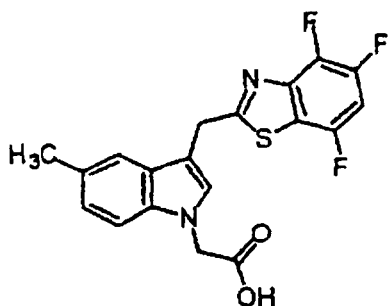
3-(4,5,7-Trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure

[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 Na₂SO₄ 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); ¹H NMR (DMSO-d₆ 300 MHz) δ 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 C₁₈H₁₁Fe₃N₂O₂S: 376,4; gefunden 375,0 (M - 1)⁻. Anal. berechnet für C₁₈H₁₁Fe₃N₂O₂S: 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; ¹H NMR (DMSO-d₆ 300 MHz) δ 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, J₁ = 9,0 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 4,98 (s, 2 H), 4,60 (s, 2 H), 2,32 (s, 3 H); LRMS berechnet für C₁₉H₁₃F₃N₂O₂S: 390,0; Gefunden 391,0 (M + 1)⁺. Anal. berechnet für C₁₉H₁₃F₃N₂O₂S: 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; ¹H NMR (DMSO-d₆ 300 MHz) δ 7,73-7,63 (m, 1H), 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 C₁₉H₁₃F₃N₂O₂S: 390,0; gefunden 391,0 (M + 1)⁺. Anal. berechnet für C₁₉H₁₃F₃N₂O₂S: 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.

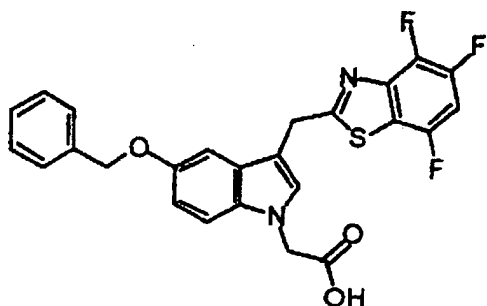
Beispiel 6

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; ¹H NMR (DMSO-d₆ 300 MHz) δ 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, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 2,1 Hz, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 4,62 (s, 2 H); LRMS berechnet für C₁₈H₁₀F₃N₂O₂SCl: 410,0; Gefunden 411,0 (M + 1)⁺, Analyse berechnet für C₁₈H₁₀F₃N₂O₂SCl: 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-Benzyloxy-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure



[0075] 5-Benzyloxy-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure wurde analog zu Beispiel 2 hergestellt mit dem Unterschied, dass in Teil 1 5-Benzyloxyindol anstelle von 5-Chlorindol verwendet wurde: Schmelzpunkt 165-168°C; ^1H NMR(DMSO- d_6 300 MHz) δ 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 $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 482,0; Gefunden 483,0 ($M + 1$) $^+$.

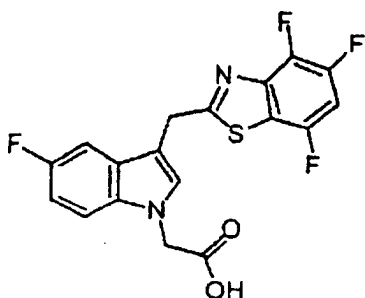
Beispiel 8

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

[0076] 6-Fluor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-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; ^1H NMR (DMSO- d_6 300 MHz) δ 7,73-7,65 (m, 1 H), 7,53 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 3,3$ Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,34 (dd, $J_1 = 10,5$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1 H), 6,93-6,68 (m, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 4,64 (s, 2 H); LRMS berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 394,0; Gefunden 395 ($M + 1$).

Beispiel 9

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



[0077] 5-Fluor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-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; ^1H NMR (DMSO- d_6 300 MHz) δ 7,65 (m, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,42 (br dd, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 4,8$ Hz, 1 H), 7,34 (br dd, $J_1 = 9,9$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1 H), 7,02-6,96 (m, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 4,62 (s, 2 H); LRMS berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 394,0. Gefunden 395 ($M + 1$).

Beispiel 10

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

[0078] 6-Methyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-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_f 0,50 (10 % Methanol in Dichlormethan); ^1H NMR (DMSO- d_6 300 MHz) δ 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)benzothiolhydrochlorid anstelle von 2-Amino-3,4,6-trifluorthiophenolhydrochlorid verwendet wurde: Schmelzpunkt 233-234°C; ¹H NMR (DMSO-d₆ 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).

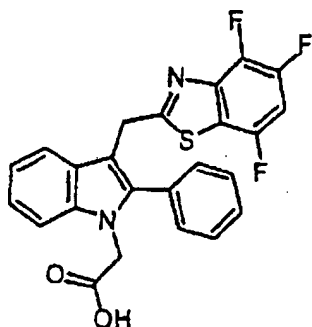
Beispiel 12

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)benzothiolhydrochlorid anstelle von 2-Amino-3,4,6-trifluorthiophenolhydrochlorid verwendet wurde: Schmelzpunkt 248-249°C; ¹H NMR (DMSO-d₆ 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 C₂₀H₁₅F₃N₂O₂S: Gefunden 405 (M + H).

Beispiel 13

Herstellung von 2-Phenyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-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_f 0,60 (10 % Methanol in Chloroform); ¹H NMR (DMSO-d₆ 300 MHz) δ 7,60-7,70 (m, 1 H), 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 C₂₄H₁₅F₃N₂O₂S: 452,0; Gefunden 453,0 (M + 1)⁺. Anal. berechnet für C₂₄H₁₅F₃N₂O₂S: 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)₂ (2,1 mg, 0,0093 mMol) und PPh₃ (7,4 mg, 0,028 mMol) behandelt. Dieses Gemisch wurde bis zum Rückfluss erwärmt und über eine Spritze mit 2 M Na₂CO₃ (3,11 ml, 6,2 mMol) versetzt. Nach 12 Stunden wurde das Gemisch auf Raumtemperatur gekühlt und zu H₂O (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 MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch SiO₂-Flash-Chromatographie gereinigt (Heptan zu 1 : 1 Heptan/EtOAc), um das gewünschte Material als weißen Feststoff zu ergeben (445 mg, 45 %); ¹H NMR (DMSO-d₆ 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-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure

[0083] 5-Phenyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-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); ^1H NMR (DMSO- d_6 300 MHz) δ 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 $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 452,0. Gefunden 453,0 ($M + 1$)⁺. Anal. berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 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-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure

Teil 1: 6-Phenylindol

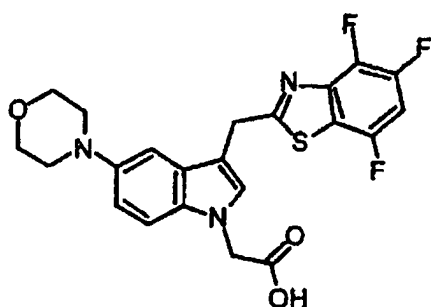
[0084] Eine Lösung von 6-Bromindol (2,0 g, 10,20 mMol) in wasserfreiem Toluol (20 ml) wurde unter einer Stickstoffatmosphäre mit $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph}_3)]_4$ (10 % Mol) behandelt. Nachdem man das Gemisch 30 Minuten gerührt hatte, gab man erst Phenylborsäure (1,87 g, 15,30 mMol) in wasserfreiem EtOH (10 ml) und dann gesättigtes NaHCO_3 (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_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie (1 : 1 CH_2Cl_2 /Heptan) gereinigt und ergab das gewünschte Material als weißes Pulver (900 mg, 45 %): ^1H NMR (DMSO- d_6 300 MHz) δ 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-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure

[0085] 6-Phenyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-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); ^1H NMR (DMSO- d_6 300 MHz) δ 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 $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 452,0. Gefunden 453,0 ($M + 1$)⁺. Anal. berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 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-trifluorbenzothiazol-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_2CO_3 (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_2O 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_4 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). ^1H NMR (DMSO- d_6 300 MHz) δ 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-Morpholinyl-2-nitrotoluol (7,0 g, 31,5 mMol) in DMF (100 ml) mit Dimethylformamiddimethylacetal (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 Wäschen mit EtOAc filtriert und das verbleibende Filtrat im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch SiO₂-Flash-Chromatographie (1 : 1 Hept/EtOAc) gereinigt und ergab 2,0 g (31 % über 2 Teile) des erwünschten Indols als cremefarbenes Pulver: R_f 0,30 (10 % Methanol in Chloroform) ¹H NMR (DMSO-d₆ 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, J₁ = 8,7 Hz, J₂ = 2,1 Hz, 1 H), 6,25 (dd, J₁ = 3,0 Hz, J₂ = 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. ¹H NMR (DMSO-d₆ 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, J₁ = 9,0 Hz, J₂ = 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 C₂₂H₁₈F₃N₃O₃S: 461,0; Gefunden 462 (M + 1)⁺. Anal. berechnet für C₂₂H₁₈F₃N₃O₃S·1H₂O: 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 K₂CO₃ (6,83 g, 148,3 mMol) wurde bei Raumtemperatur unter Rühren in wasserfreiem DMSO (250 ml) verdünnt. Das Gemisch wurde 24 Stunden auf 120°C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde H₂O zugegeben und das resultierende Gemisch mit EtOAc (2 mal, 75 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde mit gesättigter Salzlösung (100 ml) gewaschen, über MgSO₄ 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_f 0,40 (25 % Ethylacetat in Heptan). ¹H NMR (DMSO-d₆ 300 MHz) δ 7,40 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,20 (dd, J₁ = 8,7 Hz, J₂ = 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

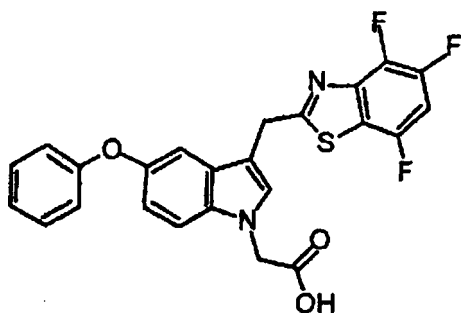
[0091] Unter einer Stickstoffatmosphäre wurde eine Lösung von 4-Morpholino-2-nitrotoluol (7,1 g, 31,9 mMol) in DMF (100 ml) mit Dimethylformamiddimethylacetal (4,92 ml, 37,1 mMol) und Pyrrolidin (2,67 ml, 31,9 ml) behandelt. Das Gemisch wurde auf 100°C erwärmt und 12 Stunden auf dieser Temperatur belassen. 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 NaHCO₃ neutralisiert und mit Et₂O (3 mal, 300 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Stoffe wurden mit gesättigter Salzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch SiO₂-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_f 0,50 (2 : 1 Heptan/EtOAc) ¹H NMR (DMSO-d₆ 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, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 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-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure

[0092] 6-Morpholino-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-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; ^1H NMR(DMSO- d_6 300 MHz) δ 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 $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 46,01; gefunden 462 ($M + 1$)⁺. Anal. berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: CH_2Cl_2 0,50 H_2O : 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-trifluorbenzothiazol-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_2CO_3 (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_2O (100 ml) gegossen. Nach der Extraktion mit EtOAc (2 mal, 100 ml) wurden die organischen Stoffe kombiniert und mit gesättigter Salzlösung gewaschen, über MgSO_4 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_f 0,60 (85 % Heptan/15 % EtOAc); ^1H NMR (DMSO- d_6 300 MHz) δ 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_1 = 9,0 Hz, J_2 = 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-Dimethylformamid dimethyldiacetal (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_2O gewaschen (500 ml). Die organischen Stoffe wurden über MgSO_4 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_3 neutralisiert und mit Et_2O (3 mal, 300 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Stoffe wurden mit gesättigter Salzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch SiO_2 -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_f 0,50 (2 : 1 Heptan/EtOAc); ^1H NMR(DMSO- d_6 300 MHz) δ 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_1 = 8,7 Hz, J_2 = 2,4 Hz, 1 H), 6,37 (m, 1 H).

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

[0095] 5-Phenoxy-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-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_f 0,45 (10 % Methanol in Chloroform); ^1H NMR (DMSO- d_6 300 MHz) δ 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 ($M - 1$)⁻. 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-Fluorindol anstelle von 5-Chlorindol verwendet wurde: Schmelzpunkt 194-196°C; R_f 0,60 (10 Methanol in Chloroform); 1H NMR (DMSO- d_6 300 MHz) δ 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 ($M + 1$)⁺. 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_6 300 MHz) δ 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 (^{79}Br und 456,0 für ^{81}Br): Gefunden 453,0 ($M - 1$)⁻ und 455,0 ($M - 1$)⁻. 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.

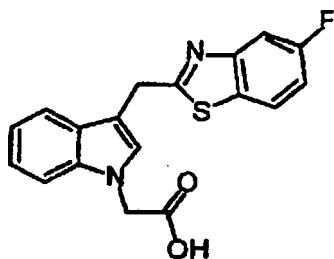
Beispiel 21

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_6 300 MHz) δ 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 ($M - 1$)⁻. 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]methylindol-N-Essigsäure wurde analog zu Beispiel 3 hergestellt mit dem Unterschied, dass in Teil 6 2-Amino-4-fluorphenolhydrochlorid anstelle von 2-Amino-4,5,7-trifluorphenolhydrochlorid verwendet wurde: Schmelzpunkt 208°C (Zersetzung); R_f 0,10 (10 % Methanol in Dichlormethan) 1H NMR (DMSO- d_6 300 MHz) δ 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 ($M + 1$)⁺, 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

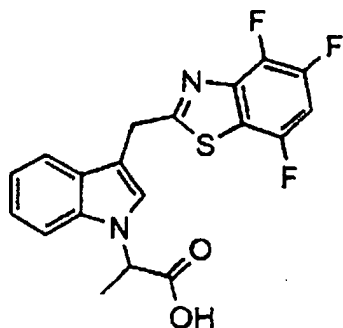
3-[6-Fluorbenzothiazol-2-yl]methylindol-N-Essigsäure

[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-fluorphenolhydrochlorid anstelle von 2-Amino-4,5,7-trifluorphenolhydrochlorid verwendet wurde. Schmelzpunkt 203°C (Zersetzung), R_f 0,13 (10 % Methanol in Dichlormethan): $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 300 MHz) δ 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 ($M + 1$)⁺, 339,0 (M)⁻. Anal. berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$: 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

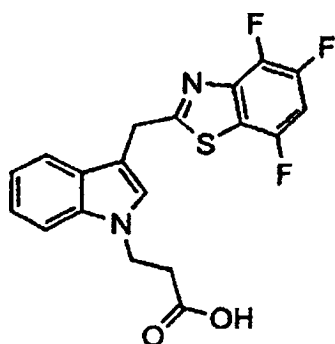
3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methyl-indol-N-2-propionsäure



[0102] Schmelzpunkt 176-177°C; R_f 0,34 (20 % Methanol in Dichlormethan); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 300 MHz) δ 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 $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 390,0. Gefunden 391,0 ($M + 1$)⁺. Anal. berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{SH}_2\text{O}$: 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_6 300 M Hz) δ 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 $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 390,0; Gefunden 391,0 ($M + 1$)⁺. Anal. berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 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-2-yl)methylindol-N-Essigsäure

[0104] Schmelzpunkt 265-267°C; R_f 0,19 (20 % Methanol in Dichlormethan); ^1H NMR (DMSO- d_6 300 MHz) δ 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 $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{SBr}$: 469,0. Gefunden 469,0 ($M + 1$)⁺ für Br = 79. Anal. berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{SBr}$: 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.

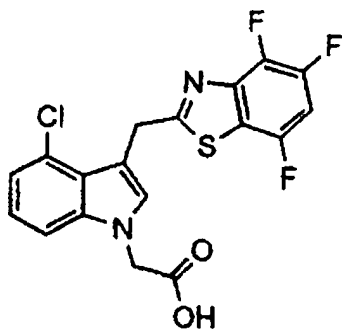
Beispiel 27

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); ^1H NMR (DMSO- d_6 300 MHz) δ 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 $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 406,0. Gefunden 407,0 ($M +$)⁺. Anal. berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{SH}_2\text{O}$: 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

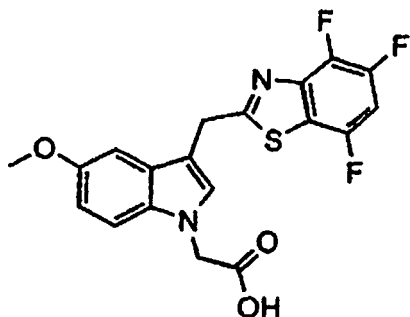
4-Chlor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-Essigsäure



[0106] Schmelzpunkt 203-206°C; R_f 0,24 (20 % Methanol in Dichlormethan); ^1H NMR (DMSO- d_6 300 MHz) δ 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 $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{SCl}$: 410,0. Gefunden 411,0 ($M + 1$)⁺ und 409,0 ($M - 1$)⁻.

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); ^1H NMR (DMSO- d_6 300 MHz) δ 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 $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 406,0. Gefunden 407,0 ($M + 1$)⁺ und 405,0 ($M - 1$)⁻.

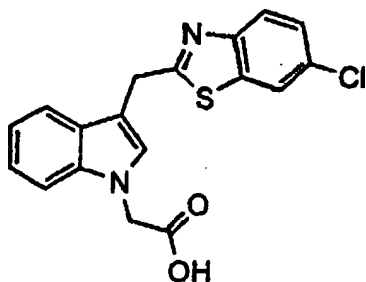
Beispiel 30

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); ^1H NMR (DMSO- d_6 300 MHz) δ 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 $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{SBr}$: 455,0. Gefunden 455,0 ($M + 1$)⁺ für Br 79 und 457 ($M + 1$)⁺ 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 % (IC_{50}) 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 % (IC_{50}) 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 IC_{50} -Werte erstrebenswert. Andererseits ist eine starke Wirkung der Testverbindungen als Hemmer der Aldehydreduktase unerwünscht, und hohe hALR1 IC_{50} -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.

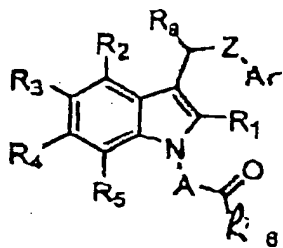
[0114] In einer dritten bedarfsweise durchgeführten Versuchsreihe können die Verbindungen auf ihre Fähigkeit untersucht werden, Sorbitansammlungen im Ischiasnerv streptozotocin-induzierter diabetischer Ratten zu normalisieren. Die zur Bestimmung der Wirksamkeit verwendeten Testverfahren sind im Wesentlichen 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

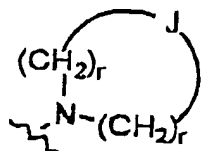
A eine C₁-C₄-Alkylengruppe darstellt, die wahlweise mit C₁-C₂-Alkyl substituiert oder mit Halogen mono- oder disubstituiert ist;

Z eine Bindung, O, S, C(O)NH oder C₁-C₃-Alkylen, wahlweise substituiert mit C₁-C₂-Alkyl, ist;

R₁ Wasserstoff Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl darstellt, worin das Phenyl wahlweise mit bis zu drei Gruppen substituiert ist, ausgewählt unter Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkyl, Nitro, Amino oder Mono- oder Di(C₁-C₆)-alkylamino;

R₂, R₃, R₄ und R₅ 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;
- OR₇, worin jedes R₇ 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, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy;
- Phenoxy, worin der Phenylanteil wahlweise substituiert ist mit bis zu drei Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt unter Halogen, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy; oder
- eine Gruppe der Formel:



worin

J eine Bindung, CH₂, Sauerstoff oder Stickstoff ist, und

jedes r unabhängig 2 oder 3 ist;

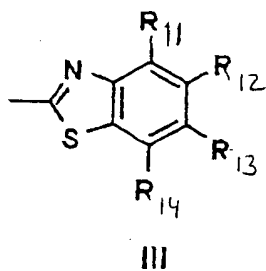
R₆ Hydroxy oder O⁻M⁺ darstellt, worin M⁺ ein Kation darstellt, ausgewählt unter Natrium, Kalium, Ammonium, Magnesium und Calcium;

R_a Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Fluor oder Trifluormethyl darstellt; und

Ar darstellt

einen Benzothiazolring, wahlweise substituiert auf dem Benzoanteil durch eines von Jod, Cyano, Nitro, Perfluorethyl, Trifluoracetyl oder (C₁-C₆)Alkanoyl, durch eines oder zwei von Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, (C₁-C₆)Alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy, (C₁-C₆)Alkylthio, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, (C₁-C₆)Alkylsulfinyl, (C₁-C₆)Alkylsulfonyl oder Trifluormethyl, oder zwei Fluor oder zwei Trifluormethyl mit einem Hydroxy oder einem (C₁-C₆)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:



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-Benzyloxy-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-2-propionsäure; 3-(4,5,7-Trifluorbenzothiazol-2-yl)methyl-indol-N-3-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