



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 08 996 T2** 2007.05.10

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 469 851 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 08 996.8**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US03/00033**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 701 964.3**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/061660**
(86) PCT-Anmeldetag: **21.01.2003**
(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **31.07.2003**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **27.10.2004**
(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **11.10.2006**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **10.05.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/496** (2006.01)
C07D 209/44 (2006.01)
C07D 217/16 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 15/10 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
351200 P 23.01.2002 US
(73) Patentinhaber:
Eli Lilly and Co., Indianapolis, Ind., US
(74) Vertreter:
Spott, Weinmiller & Böhm, 80336 München
(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR

(72) Erfinder:
BACKER, Ryan Thomas, Indianapolis, IN 46220, US; COLLADO CANO, Ivan, E-28108 Alcobendas, ES; DE FRUTOS-GARCIA, Oscar, E-28108 Alcobendas, ES; DOECKE, William, Christopher, Indianapolis, IN 46256, US; FISHER, Joseph, Matthew, Mooresville, IN 46158, US; KUKLISH, Lee, Steven, Fishers, IN 46038, US; MANCUSO, Vincent Lilly MSG Development Centre, B-1338 Mont-Saint-Guibert, BE; MARTINELLI, John, Michael, Thousand Oaks, CA 91320, US; MULLANEY, Thomas, Jeffrey, Indianapolis, IN 46236, US; ORNSTEIN, Leslie, Paul, Carmel, IN 46032, US; XIE, Chaoyu, Carmel, IN 46033, US

(54) Bezeichnung: **MELANOCORTINREZEPTORAGONISTEN**

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

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Melanocortinrezeptoragonisten, die zur Behandlung von Störungen brauchbar sind, welche auf die Aktivierung von Melanocortinrezeptoren ansprechen, wie Obesität, Diabetes und männliche und/oder weibliche Sexualstörung.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Von Pro-Opiomelanocortin (POMC) abgeleiteten Peptiden ist bekannt, dass sie die Nahrungsaufnahme beeinflussen. Mehrere unabhängige Hinweise unterstützen die Meinung, dass die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCRs) der Melanocortinrezeptorfamilie (MC-R), von denen mehrere im Gehirn exprimiert werden, Ziele der von POMC abgeleiteten Peptide sind, die bei der Kontrolle der Nahrungsaufnahme und deren Metabolismus beteiligt sind.

[0003] Hinweise für die Beteiligung von MC-R bei der Obesität umfassen: i) Die Agouti-Maus (A^{vy}), die ektopisch einen Antagonisten von MC-1R, MC-3R und MC-4R exprimiert, ist fettleibig, was zeigt, dass die Blockierung der Wirkung dieser drei MC-Rs zu Hyperphagie und metabolischen Störungen führen kann, ii) die MC-4R Knockout Maus (Huzar et al., Cell, 88: 131–141, 1997) wiederholt den Phänotyp der Agouti-Maus und diese Mäuse sind fettleibig, iii) der cyclische Heptapeptid MC-1R, MC-3R, MC-4R und MC-5R Melanotonin-II-Agonist (MT-II), der intracerebroventrikulär (ICV) in Nager injiziert wird, verringert die Nahrungsaufnahme in mehreren Tierfütterungsmodellen (NPY, ob/ob, Agouti, gefastet), während ICV injizierter SHU-9119 (MC-3R, MC-4R Antagonist, MC-1R und MC-5R Agonist) diese Wirkung umkehrt und eine Hyperphagie auslösen kann, und iv) von der chronischen intraperitonealen Behandlung von fettleibigen Zucker-Ratten mit α -NDP-MSH Derivatmelanocyten. MC-2R wird in der Nebennieren exprimiert und repräsentiert den ACTH Rezeptor. MC-3R wird im Gehirn, Darm und der Plazenta exprimiert und kann bei der Kontrolle der Nahrungsaufnahme und Thermogenese beteiligt sein. MC-4R wird einzigartig im Gehirn exprimiert und von dessen Inaktivierung wurde gezeigt, dass sie Obesität verursacht. MC-5R wird in vielen Geweben exprimiert, einschließlich weißem Fett, Plazenta und exokrinen Drüsen. Es wird auch eine geringe Expression im Gehirn beobachtet. Die MC-5R Knockout Maus zeigt eine verringerte Lipidbildung der Sebumdrüsen (Chen et al., Cell, 91: 789–798, 1997).

[0004] Eine Evidenz für die Beteiligung von MC-R bei männlicher und/oder weiblicher Sexualdysfunktion ist in WO 00 74 679 A beschrieben.

[0005] Melanocortinrezeptoragonistverbindungen sind in WO 99 64 002 A beschrieben.

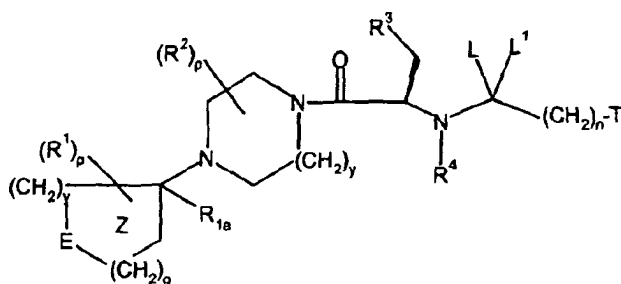
[0006] Melacortinrezeptoragonistverbindungen sind in WO 02 059 108 A beschrieben.

[0007] Verbindungen, die eine Melanocortinrezeptoragonistaktivität aufweisen, sind in WO 01 70 337 A beschrieben.

[0008] Verbindungen, die als Modulatoren der Melanocortinrezeptoren indiziert sind, sind in WO 02 070 511 A beschrieben.

Kurze Zusammenfassung der Erfindung

[0009] Die vorliegende Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I



(I)

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Stereoisomer hiervon, worin

L und L¹ beide für Wasserstoff stehen oder unter Bildung einer Oxogruppe kombinieren,
E steht für O, S, NR^{1b}, SO, SO₂, CR⁹ oder C(R⁹)₂ mit der Maßgabe, dass wenn E für CR⁹ oder C(R⁹)₂ steht, R⁹ mit dem benachbarten R¹ unter Bildung eines fünf-, sechs- oder siebengliedrigen gesättigten oder ungesättigten Carbocyclus kombinieren kann,

worin der Z-Ring 0 oder 1 Doppelbindung aufweist,

R¹ aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Wasserstoff, C₁-C₈ Alkyl, C₂-C₈ Alkenyl, C₂-C₄ Halogenalkyl, D-C₃-C₇ Cycloalkyl, D-Phenyl, Aryl oder C(O)OC₁-C₈ Alkyl, worin Phenyl-, Aryl-, Alkenyl- und Cycloalkylgruppen optional mit Hydroxy, Halogen, C₁-C₈ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy, C₂-C₄ Halogenalkyl und D-C₃-C₇ Cycloalkyl substituiert sind, mit der Maßgabe, dass Halogen und Hydroxy nicht am Kohlenstoffatom benachbart zu einem Heteroatom substituiert sind,

R^{1a} steht für Wasserstoff, C₁-C₈ Alkyl, D-C₃-C₇ Cycloalkyl, D-Phenyl, D-Aryl, D-Heteroaryl, D-C(O)C₁-C₄ Alkyl, D-C(O)OC₁-C₄ Alkyl, (CH₂)_mN(R⁸)₂, (CH₂)_mNR⁸C(O)C₁-C₄ Alkyl, (CH₂)_mNR⁸SO₂(C₁-C₄ Alkyl), (CH₂)_mOR⁸, (CH₂)_mS-C₁-C₄ Alkyl, (CH₂)_mSO-C₁-C₄ Alkyl, (CH₂)_mSO₂C₁-C₄ Alkyl oder (CH₂)_mSO₂N(R⁸)₂, worin C₁-C₈ Alkyl, C₃-C₇ Cycloalkyl, Phenyl, Aryl und Heteroaryl wahlweise mit 1 bis 5 Substituenten substituiert sind, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Perfluor-C₁-C₄-alkoxy, Halogen, Hydroxy, C₁-C₈ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy und C₁-C₄ Halogenalkyl, mit der Maßgabe, dass Halogen- und Hydroxygruppen nicht am Kohlenstoffatom benachbart zu einem Heteroatom substituiert sind,

R^{1b} steht für Wasserstoff, C₁-C₈ Alkyl, D-C₃-C₇ Cycloalkyl, SO₂-C₁-C₈ Alkyl, D-C(O)-C₁-C₄ Alkyl, D-C(O)O-C₁-C₄ Alkyl, D-CON(R⁸)₂ oder SO₂-D-Phenyl, worin die Phenylgruppe wahlweise mit einem bis fünf Substituenten substituiert ist, die aus Halogen und C₁-C₈ Alkyl ausgewählt sind,

R² steht für Wasserstoff, C₁-C₈ Alkyl, CONHC₁-C₄ Alkyl, D-Phenyl, Oxo oder D-C₃-C₇ Cycloalkyl, mit der Maßgabe, dass wenn R² für Oxo steht, R² eines der Ringkohlenstoffatome benachbart zum Stickstoffatom ist, die der Z-Ring trägt,

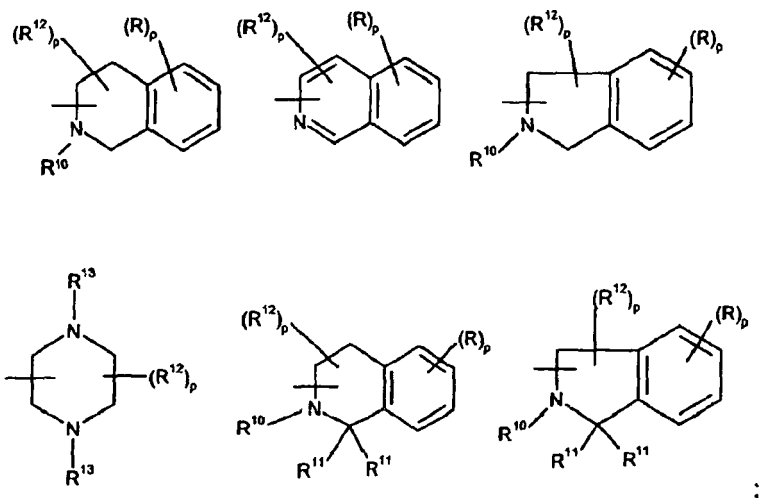
R³ steht für Phenyl, Aryl oder Thienyl, worin Phenyl, Aryl und Thienyl wahlweise mit einem bis drei Substituenten substituiert sind, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, welche besteht aus Cyano, Perfluor-C₁-C₄-alkoxy, Halogen, C₁-C₈ Alkyl, D-C₃-C₇ Cycloalkyl, C₁-C₄ Alkoxy und C₁-C₄ Halogenalkyl,

R⁴ steht für Wasserstoff, C₁-C₈ Alkyl, CH₂(CH₂)_mC₁-C₄ Alkoxy, C(O)C₁-C₄ Alkyl oder C(O)OC₁-C₄ Alkyl,

R steht für Hydroxy, Halogen, C₁-C₈ Alkyl, C₂-C₈ Alkenyl, C₁-C₈ Alkoxy, C₁-C₄ Halogenalkyl, Phenyl, D-C₃-C₇ Cycloalkyl, D-Aryl, D-Heteroaryl, D-C(O)C₁-C₄ Alkyl, D-C(O)OC₁-C₄ Alkyl, D-C(O)-Heteroaryl, D-N(R⁸)₂, D-NR⁸C(O)C₁-C₄ Alkyl, D-NR⁸SO₂-C₁-C₄ Alkyl, D-OC₁-C₄ Alkyl, D-OC(O)C₁-C₄ Alkyl, D-Heterocyclus, D-SC₁-C₄ Alkyl oder D-SO₂N(R⁸)₂, worin C₁-C₈ Alkyl, C₁-C₈ Alkoxy, C₃-C₇ Cycloalkyl, Phenyl, Aryl, der Heterocyclus und das Heteroaryl optional mit einem bis fünf Substituenten substituiert sind, die unabhängig aus R⁸ ausgewählt sind und mit der Maßgabe, dass wenn R für Halogen oder Hydroxy steht, es nicht an einem Kohlenstoff benachbart zu einem Heteroatom substituiert ist,

R⁸ jeweils unabhängig steht für Wasserstoff, Oxo, C₁-C₈ Alkyl, D-C₃-C₇ Cycloalkyl, Phenyl, Aryl oder Heteroaryl, worin C₁-C₈ Alkyl, C₃-C₇ Cycloalkyl, Phenyl, Aryl und Heteroaryl optional substituiert sind mit einem bis drei Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, welche besteht aus C₁-C₈ Alkyl, Halogen und Hydroxy, mit der Maßgabe, dass die Halogen- und Hydroxygruppen nicht am Kohlenstoff benachbart zu einem Heteroatom substituiert sind,

T steht für



R⁹ unabhängig steht für Wasserstoff, C₁-C₈ Alkyl, C₂-C₈ Alkenyl, C(O)C₁-C₈ Alkyl, C₂-C₈ Alkynyl, Phenyl, Aryl oder Heteroaryl,

R¹⁰ steht für Wasserstoff, C₁-C₈ Alkyl, C₃-C₈ Alkenyl, C(O)C₁-C₈ Alkyl, C₂-C₈ Alkynyl, Phenyl, Aryl oder Heteroaryl,

ryl,

R^{11} unabhängig steht für Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, D-Phenyl oder Aryl,

R^{12} unabhängig steht für C_1 - C_8 Alkyl, Phenyl, Aryl, Heteroaryl, $(CH_2)_n N(R^8)_2$, $(CH_2)_n NR^8 C(O)C_1-C_4$ Alkyl, $(CH_2)_n NR^8 C(O)OC_1-C_4$ Alkyl, $(CH_2)_n (OCH_2CH_2)_q N(R^8)_2$, $(CH_2)_n (OCH_2CH_2)_q NR^8 C(O)C_1-C_4$ Alkyl, $(CH_2)_n (OCH_2CH_2)_q NR^8 SO_2(C_1-C_4$ Alkyl) oder einen $(CH_2)_n [O]_q (C_1-C_8)$ Alkylheterocyclus und worin für R^{12} n für 2 bis 8 steht, wenn R^{12} an einem Kohlenstoffatom benachbart zu einem Heteroatom substituiert ist,

R^{13} unabhängig steht für Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, D- C_3 - C_7 Cycloalkyl, D-Phenyl, $C(O)C_1-C_8$ Alkyl, $SO_2C_1-C_8$ Alkyl oder SO_2 Phenyl,

D für eine Bindung oder C_1 - C_4 Alkylen steht,

g für 0, 1 oder 2 steht,

y für 1 oder 2 steht,

m für 1 bis 4 steht,

n für 0 bis 8 steht,

p für 0 bis 4 steht und

q für 0 bis 1 steht,

worin

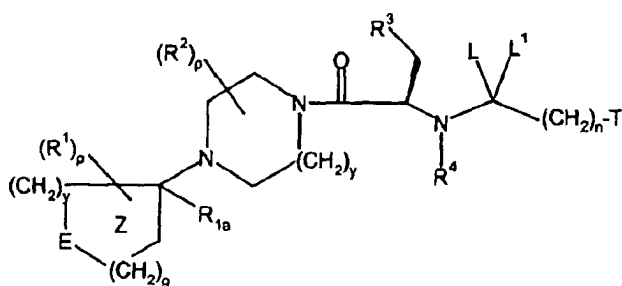
Heteroaryl als monocyclischer oder bicyclischer aromatischer Ring mit 5 bis 10 Kohlenstoffatomen definiert ist, der 1 bis 3 Heteroatome enthält, die ausgewählt sind aus O, N oder S, und

Heterocyclus als ein monocyclischer, bicyclischer oder tricyclischer Ring mit 5 bis 14 Kohlenstoffatomen definiert ist, der 1 bis 3 Heteroatome enthält, die ausgewählt sind aus N, O oder S.

[0010] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in einem Verfahren zur Behandlung von Obesität oder Diabetes mellitus bei einem Patienten brauchbar, das die Verabreichung einer wirksamen Menge der Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutischen Salzes, Solvats, Enantiomers oder Prodrugs hiervon an den Patienten umfasst, worin die Verbindung ein Agonist des Melanocortin-4-rezeptors ist. Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutischen Salzes, Solvats, Enantiomers oder Prodrugs hiervon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention oder Behandlung von Obesität und/oder Diabetes mellitus.

[0011] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch in einem Verfahren zur Behandlung einer männlichen oder weiblichen Sexualstörung, einschließlich Erektionsdysfunktion brauchbar, das die Verabreichung einer wirksamen Menge der Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutischen Salzes hiervon an den Mann oder die Frau umfasst, wobei die Verbindung ein Agonist des Melanocortin-4-rezeptors ist. Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hiervon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention oder Behandlung einer männlichen oder weiblichen Sexualdysfunktion bei einem Säuger, einschließlich Erektionsdysfunktion.

[0012] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung der Formel I



(I)

oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvats oder Stereoisomers hiervon, worin

L und L^1 beide für Wasserstoff stehen oder unter Bildung einer Oxogruppe kombinieren,

E steht für O, S, NR^{1b} , SO, SO_2 , CR^9 oder $C(R^9)_2$ mit der Maßgabe, dass wenn E für CR^9 oder $C(R^9)_2$ steht, R^9 mit dem benachbarten R^1 unter Bildung eines fünf-, sechs- oder siebengliedrigen gesättigten

oder ungesättigten Carbocyclus kombinieren kann,

worin der Z -Ring 0 oder 1 Doppelbindung aufweist,

R^1 aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, C_2 - C_8 Alkenyl, C_2 - C_4 Halogenalkyl, D- C_3 - C_7 Cycloalkyl, D-Phenyl, Aryl, $C(O)OC_1-C_8$ Alkyl, worin Phenyl-, Aryl-, Alkenyl- und Cycloalkylgruppen optional mit Hydroxy, Halogen, C_1 - C_8 Alkyl, C_1 - C_4 Alkoxy, C_2 - C_4 Halogenalkyl und D- C_3 - C_7 Cycloalkyl substituiert sind, mit der Maßgabe, dass Halogen und Hydroxy nicht am Kohlenstoffatom benachbart zu einem Heteroatom

substituiert sind,

R^{1a} steht für Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, D- C_3 - C_7 Cycloalkyl, D-Phenyl, D-Aryl, D-Heteroaryl, D- $C(O)C_1$ - C_4 Alkyl, D- $C(O)OC_1$ - C_4 Alkyl, $(CH_2)_mN(R^8)_2$, $(CH_2)_mNR^8C(O)C_1$ - C_4 Alkyl, $(CH_2)_mNR^8SO_2(C_1$ - C_4 Alkyl), $(CH_2)_mOR^8$, $(CH_2)_mS$ - C_1 - C_4 Alkyl, $(CH_2)_mSO$ - C_1 - C_4 Alkyl, $(CH_2)_mSO_2C_1$ - C_4 Alkyl oder $(CH_2)_mSO_2N(R^8)_2$, worin C_1 - C_8 Alkyl, C_3 - C_7 Cycloalkyl, Phenyl, Aryl und Heteroaryl wahlweise mit 1 bis 5 Substituenten substituiert sind, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Perfluor- C_1 - C_4 -alkoxy, Halogen, Hydroxy, C_1 - C_8 Alkyl, C_1 - C_4 Alkoxy und C_1 - C_4 Halogenalkyl, mit der Maßgabe, dass Halogen- und Hydroxygruppen nicht am Kohlenstoffatom benachbart zu einem Heteroatom substituiert sind,

R^{1b} steht für Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, D- C_3 - C_7 Cycloalkyl, SO_2 - C_1 - C_8 Alkyl, D- $C(O)$ - C_1 - C_4 Alkyl, D- $C(O)O$ - C_1 - C_4 Alkyl, D- $CON(R^8)_2$ oder SO_2 -D-Phenyl, worin die Phenylgruppe wahlweise mit einem bis fünf Substituenten substituiert ist, die aus Halogen und C_1 - C_8 Alkyl ausgewählt sind,

R^2 steht für Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, $CONHC_1$ - C_4 Alkyl, D-Phenyl, Oxo oder D- C_3 - C_7 Cycloalkyl, mit der Maßgabe, dass wenn R^2 für Oxo steht, R^2 eines der Ringkohlenstoffatome benachbart zum Stickstoffatom ist, die der Z-Ring trägt,

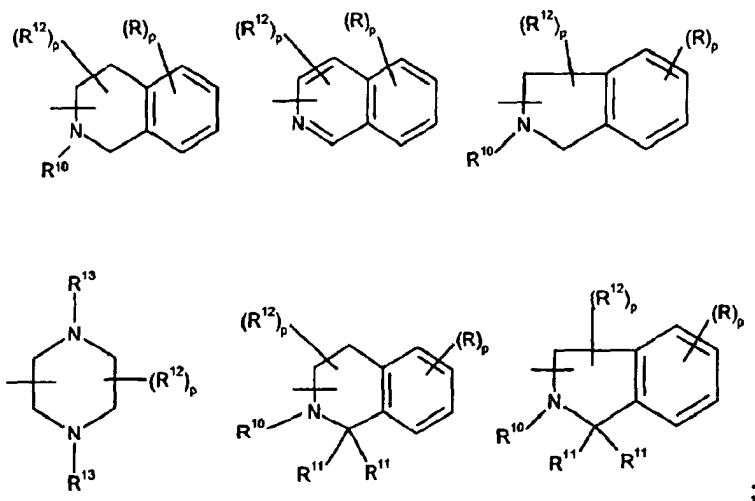
R^3 steht für Phenyl, Aryl oder Thienyl, worin Phenyl, Aryl und Thienyl wahlweise mit einem bis drei Substituenten substituiert sind, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, welche besteht aus Cyano, Perfluor- C_1 - C_4 -alkoxy, Halogen, C_1 - C_8 Alkyl, D- C_3 - C_7 Cycloalkyl, C_1 - C_4 Alkoxy und C_1 - C_4 Halogenalkyl,

R^4 steht für Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, $CH_2(CH_2)_mC_1$ - C_4 Alkoxy, $C(O)C_1$ - C_4 Alkyl oder $C(O)OC_1$ - C_4 Alkyl,

R steht für Hydroxy, Halogen, C_1 - C_8 Alkyl, C_2 - C_8 Alkenyl, C_1 - C_8 Alkoxy, C_1 - C_4 Halogenalkyl, Phenyl, D- C_3 - C_7 Cycloalkyl, D-Aryl, D-Heteroaryl, D- $C(O)C_1$ - C_4 Alkyl, D- $C(O)OC_1$ - C_4 Alkyl, D- $C(O)$ -Heteroaryl, D- $N(R^8)_2$, D- $NR^8C(O)C_1$ - C_4 Alkyl, D- NR^8SO_2 - C_1 - C_4 Alkyl, D- OC_1 - C_4 Alkyl, D- $OC(O)C_1$ - C_4 Alkyl, D-Heterocyclus, D- SC_1 - C_4 Alkyl oder D- $SO_2N(R^8)_2$, worin C_1 - C_8 Alkyl, C_1 - C_8 Alkoxy, C_3 - C_7 Cycloalkyl, Phenyl, Aryl, der Heterocyclus und das Heteroaryl optional mit einem bis fünf Substituenten substituiert sind, die unabhängig aus R^8 ausgewählt sind und mit der Maßgabe, dass wenn R für Halogen oder Hydroxy steht, es nicht an einem Kohlenstoff benachbart zu einem Heteroatom substituiert ist,

R^8 jeweils unabhängig steht für Wasserstoff, Oxo, C_1 - C_8 Alkyl, D- C_3 - C_7 Cycloalkyl, Phenyl, Aryl oder Heteroaryl, worin C_1 - C_8 Alkyl, C_3 - C_7 Cycloalkyl, Phenyl, Aryl und Heteroaryl optional substituiert sind mit einem bis drei Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, welche besteht aus C_1 - C_8 Alkyl, Halogen und Hydroxy, mit der Maßgabe, dass die Halogen- und Hydroxygruppen nicht am Kohlenstoff benachbart zu einem Heteroatom substituiert sind,

T steht für



R^9 unabhängig steht für Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, C_2 - C_8 Alkenyl, $C(O)C_1$ - C_8 Alkyl, C_2 - C_8 Alkynyl, Phenyl, Aryl oder Heteroaryl,

R^{10} steht für Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, C_3 - C_8 Alkenyl, $C(O)C_1$ - C_8 Alkyl, C_2 - C_8 Alkynyl, Phenyl, Aryl oder Heteroaryl,

R^{11} unabhängig steht für Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, D-Phenyl oder Aryl,

R^{12} unabhängig steht für C_1 - C_8 Alkyl, Phenyl, Aryl, Heteroaryl, $(CH_2)_nN(R^8)_2$, $(CH_2)_nNR^8C(O)C_1$ - C_4 Alkyl, $(CH_2)_nNR^8C(O)OC_1$ - C_4 Alkyl, $(CH_2)_n(OCH_2CH_2)_qN(R^8)_2$, $(CH_2)_n(OCH_2CH_2)_qNR^8C(O)C_1$ - C_4 Alkyl, $(CH_2)_n(OCH_2CH_2)_qNR^8SO_2(C_1$ - C_4 Alkyl) oder einen $(CH_2)_n[O]_q(C_1$ - $C_8)$ Alkylheterocyclus und worin für R^{12} n für 2 bis 8 steht, wenn R^{12} an einem Kohlenstoffatom benachbart zu einem Heteroatom substituiert ist,

R^{13} unabhängig steht für Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, D- C_3 - C_7 Cycloalkyl, D-Phenyl, $C(O)C_1$ - C_8 Alkyl, SO_2C_1 - C_8 Alkyl oder SO_2 Phenyl,

D für eine Bindung oder C_1 - C_4 Alkylen steht,

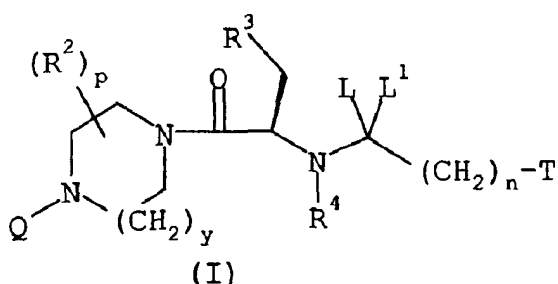
g für 0, 1 oder 2 steht,
 y für 1 oder 2 steht,
 m für 1 bis 4 steht,
 n für 0 bis 8 steht,
 p für 0 bis 4 steht und
 q für 0 bis 1 steht,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Obesität und/oder Diabetes.

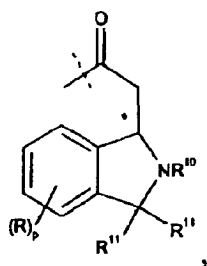
[0013] Zusätzlich betrifft die Erfindung eine Verbindung der Formel I zur Verwendung bei der Behandlung der Obesität und/oder Diabetes bei Haustieren, das heißt Hunde, Katzen und dergleichen, wobei die Verbindung ein Agonist des Melanocortin-4-rezeptors ist.

[0014] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon und einen pharmazeutischen Träger umfasst.

[0015] Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I

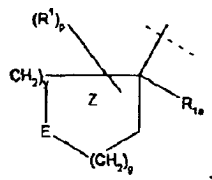


oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Stereoisomers hiervon, worin
 -CLL'-(CH₂)_n-T steht für



worin

R¹⁰ für eine CBz oder Boc Schutzgruppe, Wasserstoff, C₁-C₈ Alkyl, C₃-C₈ Alkenyl, C(O)C₁-C₈ Alkyl, C₂-C₈ Alkyl, Phenyl, Aryl oder ein Heteroaryl steht,
 Q für den folgenden Rest steht



worin L und L¹ beide für Wasserstoff stehen oder unter Bildung einer Oxogruppe kombinieren,
 E steht für O, S, NR^{1b}, SO, SO₂, CR⁹ oder C(R⁹)₂, mit der Maßgabe, dass wenn E für CR⁹ oder C(R⁹)₂ steht, R⁹ mit einem benachbarten R¹ unter Bildung eines fünf-, sechs- oder siebengliedrigen gesättigten oder ungesättigten Carbocyclus kombinieren kann,
 worin der Z Ring 0 oder 1 Doppelbindung aufweist,
 R¹ aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Wasserstoff, C₁-C₈ Alkyl, C₂-C₈ Alkenyl, C₂-C₄ Halogenalkyl, D-C₃-C₇ Cycloalkyl, D-Phenyl, Aryl, C(O)OC₁-C₈ Alkyl, worin Phenyl-, Aryl-, Alkenyl- und Cycloalkylgruppen optional mit Hydroxy, Halogen, C₁-C₈ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy, C₂-C₄ Halogenalkyl und D-C₃-C₇ Cycloalkyl substituiert sind, mit der Maßgabe, dass Halogen und Hydroxy nicht am Kohlenstoffatom benachbart zu einem Heteroatom substituiert sind,

R^{1a} steht für Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, D- C_3 - C_7 Cycloalkyl, D-Phenyl, D-Aryl, D-Heteroaryl, D- $C(O)C_1$ - C_4 Alkyl, D- $C(O)OC_1$ - C_4 Alkyl, $(CH_2)_mN(R^8)_2$, $(CH_2)_mNR^8C(O)C_1$ - C_4 Alkyl, $(CH_2)_mNR^8SO_2(C_1$ - C_4 Alkyl), $(CH_2)_mOR^8$, $(CH_2)_mS$ - C_1 - C_4 Alkyl, $(CH_2)_mSO$ - C_1 - C_4 Alkyl, $(CH_2)_mSO_2C_1$ - C_4 Alkyl oder $(CH_2)_mSO_2N(R^8)_2$, worin C_1 - C_8 Alkyl, C_3 - C_7 Cycloalkyl, Phenyl, Aryl und Heteroaryl wahlweise mit 1 bis 5 Substituenten substituiert sind, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Perfluor- C_1 - C_4 -alkoxy, Halogen, Hydroxy, C_1 - C_8 Alkyl, C_1 - C_4 Alkoxy und C_1 - C_4 Halogenalkyl, mit der Maßgabe, dass Halogen- und Hydroxygruppen nicht am Kohlenstoffatom benachbart zu einem Heteroatom substituiert sind,

R^{1b} steht für Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, D- C_3 - C_7 Cycloalkyl, SO_2 - C_1 - C_8 Alkyl, D- $C(O)$ - C_1 - C_4 Alkyl, D- $C(O)O$ - C_1 - C_4 Alkyl, D- $CON(R^8)_2$ oder SO_2 -D-Phenyl, worin die Phenylgruppe wahlweise mit einem bis fünf Substituenten substituiert ist, die aus Halogen und C_1 - C_8 Alkyl ausgewählt sind,

R^2 steht für Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, $CONHC_1$ - C_4 Alkyl, D-Phenyl, Oxo oder D- C_3 - C_7 Cycloalkyl, mit der Maßgabe, dass wenn R^2 für Oxo steht, R^2 eines der Ringkohlenstoffatome benachbart zum Stickstoffatom ist, die der Z-Ring trägt,

R^3 steht für Phenyl, Aryl oder Thienyl, worin Phenyl, Aryl und Thienyl wahlweise mit einem bis drei Substituenten substituiert sind, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, welche besteht aus Cyano, Perfluor- C_1 - C_4 -alkoxy, Halogen, C_1 - C_8 Alkyl, D- C_3 - C_7 Cycloalkyl, C_1 - C_4 Alkoxy und C_1 - C_4 Halogenalkyl,

R^4 steht für Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, $CH_2(CH_2)_mC_1$ - C_4 Alkoxy, $C(O)C_1$ - C_4 Alkyl oder $C(O)OC_1$ - C_4 Alkyl,

R steht für Hydroxy, Halogen, C_1 - C_8 Alkyl, C_2 - C_8 Alkenyl, C_1 - C_8 Alkoxy, C_1 - C_4 Halogenalkyl, Phenyl, D- C_3 - C_7 Cycloalkyl, D-Aryl, D-Heteroaryl, D- $C(O)C_1$ - C_4 Alkyl, D- $C(O)OC_1$ - C_4 Alkyl, D- $C(O)$ -Heteroaryl, D- $N(R^8)_2$, D- $NR^8C(O)C_1$ - C_4 Alkyl, D- NR^8SO_2 - C_1 - C_4 Alkyl, D- OC_1 - C_4 Alkyl, D- $OC(O)C_1$ - C_4 Alkyl, D-Heterocyclus, D- SC_1 - C_4 Alkyl oder D- $SO_2N(R^8)_2$, worin C_1 - C_8 Alkyl, C_1 - C_8 Alkoxy, C_3 - C_7 Cycloalkyl, Phenyl, Aryl, der Heterocyclus und das Heteroaryl optional mit einem bis fünf Substituenten substituiert sind, die unabhängig aus R^8 ausgewählt sind und mit der Maßgabe, dass wenn R für Halogen oder Hydroxy steht, es nicht an einem Kohlenstoff benachbart zu einem Heteroatom substituiert ist,

R^8 jeweils unabhängig steht für Wasserstoff, Oxo, C_1 - C_8 Alkyl, D- C_3 - C_7 Cycloalkyl, Phenyl, Aryl oder Heteroaryl, worin C_1 - C_8 Alkyl, C_3 - C_7 Cycloalkyl, Phenyl, Aryl und Heteroaryl optional substituiert sind mit einem bis drei Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, welche besteht aus C_1 - C_8 Alkyl, Halogen und Hydroxy, mit der Maßgabe, dass die Halogen- und Hydroxygruppen nicht am Kohlenstoff benachbart zu einem Heteroatom substituiert sind,

R^9 unabhängig steht für Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, C_2 - C_8 Alkenyl, $C(O)C_1$ - C_8 Alkyl, C_2 - C_8 Alkyl, Phenyl, Aryl oder Heteroaryl,

R^{11} unabhängig steht für Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, D-Phenyl oder Aryl,

D für eine Bindung oder C_1 - C_4 Alkylen steht,

g für 0, 1 oder 2 steht,

y für 1 oder 2 steht,

m für 1 bis 4 steht,

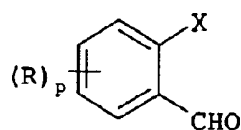
n für 0 bis 8 steht,

p für 0 bis 4 steht und

q für 0 bis 1 steht,

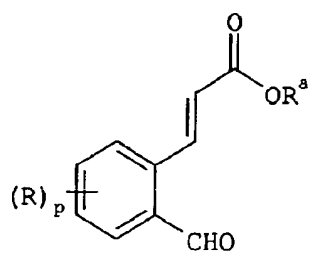
das die folgenden Schritte umfasst

a) Umsetzung einer Verbindung der Strukturformel 1



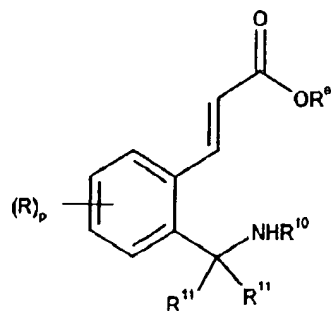
(1)

mit $CH_2CH=C(O)OR^a$, worin R^a für Wasserstoff oder C_1 - C_8 Alkyl steht und X für Halogen steht, in Gegenwart eines Katalysators und einer Base in einem geeigneten organischen Lösemittel unter Bildung der Verbindung der Formel 2:



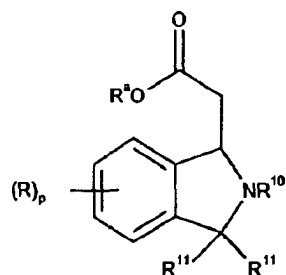
(2)

b) reduktive Aminierung der Verbindung der Formel 2 in Gegenwart eines Amins unter Bildung einer Verbindung der Formel 3



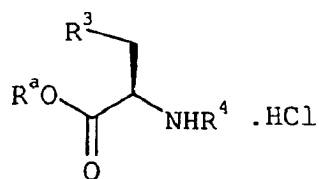
(3)

c) Cyclisierung einer Verbindung der Formel 3 durch Michael Addition unter Bildung einer Verbindung der Formel 4 oder von Stereoisomeren hiervon



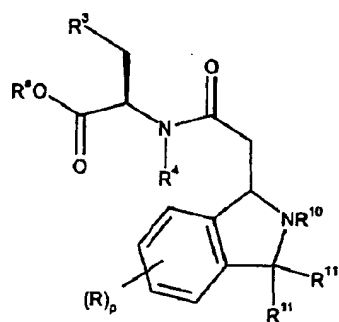
(4)

d) Kupplung der Verbindung der Formel 4 oder von Stereoisomeren hiervon, worin R^a für H steht, mit einer Verbindung der Formel 5



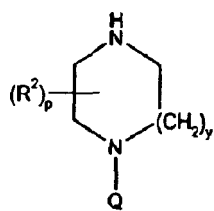
(5)

worin R^a für C₁-C₈ Alkyl steht, unter Bildung einer Verbindung der Formel 6



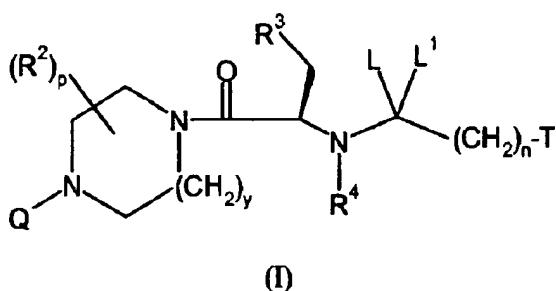
(6) und

e) Kupplung der Verbindung der Formel 6, worin R³ für H steht, mit einer Verbindung der folgenden Strukturformel



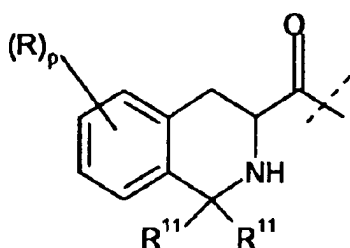
unter Bildung der Verbindung der Formel 1.

[0016] Die vorliegende Erfindung liefert auch ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I

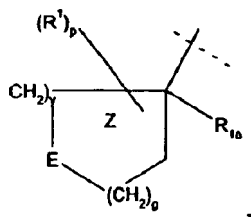


(I)

oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Stereoisomers hiervon, worin -LL'(CH₂)_n-T durch die folgende Gruppe dargestellt ist



und Q für den folgenden Rest steht



E steht für O, S, NR^{1b}, SO, SO₂, CR⁹ oder C(R⁹)₂, mit der Maßgabe, dass wenn E für CR⁹ oder C(R⁹)₂ steht, R⁹ mit einem benachbarten R¹ unter Bildung eines fünf-, sechs- oder siebengliedrigen gesättigten oder ungesättigten Carbocyclus kombinieren kann, worin der Z Ring 0 oder 1 Doppelbindung aufweist,

R^1 aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, C_2 - C_8 Alkenyl, C_2 - C_4 Halogenalkyl, D- C_3 - C_7 Cycloalkyl, D-Phenyl, Aryl, $C(O)OC_1$ - C_8 Alkyl, worin Phenyl-, Aryl-, Alkenyl- und Cycloalkylgruppen optional mit Hydroxy, Halogen, C_1 - C_8 Alkyl, C_1 - C_4 Alkoxy, C_2 - C_4 Halogenalkyl und D- C_3 - C_7 Cycloalkyl substituiert sind, mit der Maßgabe, dass Halogen und Hydroxy nicht am Kohlenstoffatom benachbart zu einem Heteroatom substituiert sind,

R^{1a} steht für Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, D- C_3 - C_7 Cycloalkyl, D-Phenyl, D-Aryl, D-Heteroaryl, D- $C(O)C_1$ - C_4 Alkyl, D- $C(O)OC_1$ - C_4 Alkyl, $(CH_2)_mN(R^8)_2$, $(CH_2)_mNR^8C(O)C_1$ - C_4 Alkyl, $(CH_2)_mNR^8SO_2(C_1$ - C_4 Alkyl), $(CH_2)_mOR^8$, $(CH_2)_mS$ - C_1 - C_4 Alkyl, $(CH_2)_mSO$ - C_1 - C_4 Alkyl, $(CH_2)_mSO_2C_1$ - C_4 Alkyl oder $(CH_2)_mSO_2N(R^8)_2$, worin C_1 - C_8 Alkyl, C_3 - C_7 Cycloalkyl, Phenyl, Aryl und Heteroaryl wahlweise mit 1 bis 5 Substituenten substituiert sind, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Perfluor- C_1 - C_4 -alkoxy, Halogen, Hydroxy, C_1 - C_8 Alkyl, C_1 - C_4 Alkoxy und C_1 - C_4 Halogenalkyl, mit der Maßgabe, dass Halogen- und Hydroxygruppen nicht am Kohlenstoffatom benachbart zu einem Heteroatom substituiert sind,

R^{1b} steht für Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, D- C_3 - C_7 Cycloalkyl, SO_2 - C_1 - C_8 Alkyl, D- $C(O)$ - C_1 - C_4 Alkyl, D- $C(O)O$ - C_1 - C_4 Alkyl, D- $CON(R^8)_2$ oder SO_2 -D-Phenyl, worin die Phenylgruppe wahlweise mit einem bis fünf Substituenten substituiert ist, die aus Halogen und C_1 - C_8 Alkyl ausgewählt sind,

R^2 steht für Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, $CONHC_1$ - C_4 Alkyl, D-Phenyl, Oxo oder D- C_3 - C_7 Cycloalkyl, mit der Maßgabe, dass wenn R^2 für Oxo steht, R^2 eines der Ringkohlenstoffatome benachbart zum Stickstoffatom ist, die der Z-Ring trägt,

R^3 steht für Phenyl, Aryl oder Thienyl, worin Phenyl, Aryl und Thienyl wahlweise mit einem bis drei Substituenten substituiert sind, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, welche besteht aus Cyano, Perfluor- C_1 - C_4 -alkoxy, Halogen, C_1 - C_8 Alkyl, D- C_3 - C_7 Cycloalkyl, C_1 - C_4 Alkoxy und C_1 - C_4 Halogenalkyl,

R^4 steht für Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, $CH_2(CH_2)_mC_1$ - C_4 Alkoxy, $C(O)C_1$ - C_4 Alkyl oder $C(O)OC_1$ - C_4 Alkyl,

R steht für Hydroxy, Halogen, C_1 - C_8 Alkyl, C_2 - C_8 Alkenyl, C_1 - C_8 Alkoxy, C_1 - C_4 Halogenalkyl, Phenyl, D- C_3 - C_7 Cycloalkyl, D-Aryl, D-Heteroaryl, D- $C(O)C_1$ - C_4 Alkyl, D- $C(O)OC_1$ - C_4 Alkyl, D- $C(O)$ -Heteroaryl, D- $N(R^8)_2$, D- $NR^8C(O)C_1$ - C_4 Alkyl, D- NR^8SO_2 - C_1 - C_4 Alkyl, D- OC_1 - C_4 Alkyl, D- $OC(O)C_1$ - C_4 Alkyl, D-Heterocyclus, D- SC_1 - C_4 Alkyl oder D- $SO_2N(R^8)_2$, worin C_1 - C_8 Alkyl, C_1 - C_8 Alkoxy, C_3 - C_7 Cycloalkyl, Phenyl, Aryl, der Heterocyclus und das Heteroaryl optional mit einem bis fünf Substituenten substituiert sind, die unabhängig aus R^8 ausgewählt sind und mit der Maßgabe, dass wenn R für Halogen oder Hydroxy steht, es nicht an einem Kohlenstoff benachbart zu einem Heteroatom substituiert ist,

R^8 jeweils unabhängig steht für Wasserstoff, Oxo, C_1 - C_8 Alkyl, D- C_3 - C_7 Cycloalkyl, Phenyl, Aryl oder Heteroaryl, worin C_1 - C_8 Alkyl, C_3 - C_7 Cycloalkyl, Phenyl, Aryl und Heteroaryl optional substituiert sind mit einem bis drei Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, welche besteht aus C_1 - C_8 Alkyl, Halogen und Hydroxy, mit der Maßgabe, dass die Halogen- und Hydroxygruppen nicht am Kohlenstoff benachbart zu einem Heteroatom substituiert sind,

R^9 unabhängig steht für Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, C_2 - C_8 Alkenyl, $C(O)C_1$ - C_8 Alkyl, C_2 - C_8 Alkynyl, Phenyl, Aryl oder Heteroaryl,

R^{10} steht für Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, C_3 - C_8 Alkenyl, $C(O)C_1$ - C_8 Alkyl, C_2 - C_8 Alkynyl, Phenyl, Aryl oder Heteroaryl,

R^{11} unabhängig steht für Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, D-Phenyl oder Aryl,

D für eine Bindung oder C_1 - C_4 Alkylen steht,

g für 0, 1 oder 2 steht,

y für 1 oder 2 steht,

m für 1 bis 4 steht,

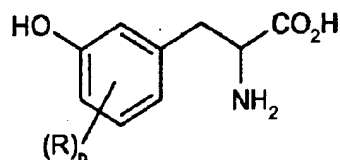
n für 0 bis 8 steht,

p für 0 bis 4 steht und

q für 0 bis 1 steht,

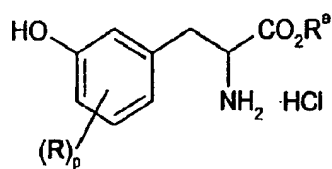
das die folgenden Schritte umfasst:

a) Veresterung einer Verbindung der Formel 1 mit einem Alkohol R^aOH



1

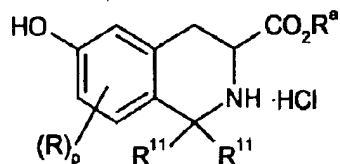
unter Bildung einer Verbindung der Formel 2



2

worin R^a für eine Gruppe steht, die ausgewählt ist aus C_1 - C_4 Alkyl und D-Phenyl,

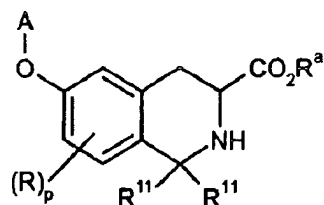
b) Umsetzung einer Verbindung der Formel 2 mit $R^{11}COR^{11}$ unter Bildung einer Verbindung der Formel



3

worin R^{11} unabhängig steht für Wasserstoff und C_1 - C_4 Alkyl,

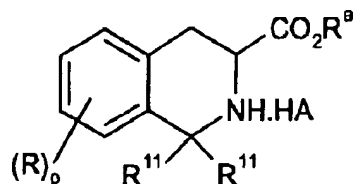
c) Umsetzung einer Verbindung der Formel 3 mit einer Aktivierungsgruppe unter Bildung einer Verbindung der Formel 4



4

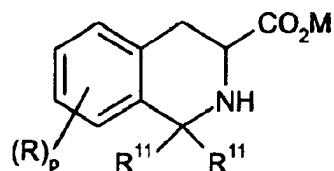
worin A für eine Aktivierungsgruppe steht,

d) Desoxygenierung der Verbindung der Formel 4 durch Hydrierung unter Bildung einer Verbindung der Formel 5



5

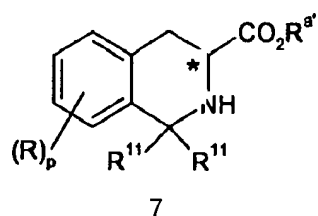
e) optionale Umsetzung der Verbindung der Formel 5, worin HA für eine Säure steht, mit einer anorganischen Base unter Bildung einer Verbindung der Formel 6



6

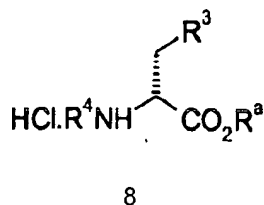
worin M für ein univalentes Kation steht,

f) Auftrennung der Verbindung der Formel 5 oder der Verbindung der Formel 6, worin M für Wasserstoff steht, unter Bildung einer chiralen Verbindung der Formel 7

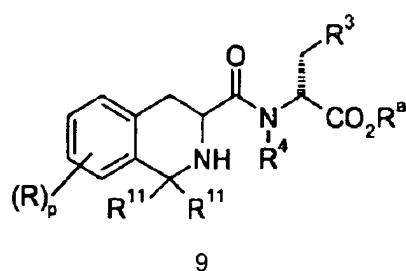


worin R^a für H oder R^a steht,

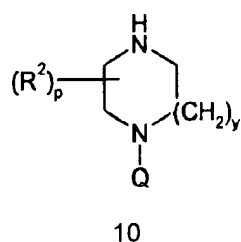
g) Kupplung der Verbindung der Formel 7 mit einer Verbindung der Formel 8



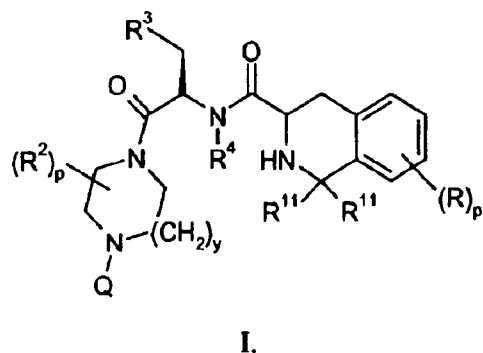
unter Bildung einer Verbindung der Formel 9



h) Kupplung der Verbindung der Formel 9 mit einer Verbindung der Formel 10



unter Bildung einer Verbindung der Formel I



Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0017] In der vorliegenden Erfindung haben die folgenden Ausdrücke ihre angegebenen Bedeutungen:

Der Ausdruck "C₁-C₈ Alkyl" bezieht sich auf einen geraden oder verzweigten gesättigten Kohlenwasserstoffrest, der 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthält. Der Ausdruck "C₁-C₄ Alkyl" bezieht sich spezifisch auf Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek-Butyl und tert-Butyl. Ein "C₁-C₈ Halogenalkyl" ist ein C₁-C₈ Alkylrest, der mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert ist. Ein Beispiel für eine Halogenalkylgruppe ist Trifluormethyl. Eine "C₁-C₈ Alkoxygruppe" ist eine C₁-C₈ Alkylgruppe, die über einen Sauerstofflinker gebunden ist, das heißt -OCH₃.

Der Ausdruck "benzofusionierter Bicyclus" bezieht sich, wie er hierin verwendet wird, auf ein bicyclisches Ring-system oder einen Rest, worin einer der Ringe ein Benzolring ist und worin der Bindungspunkt an das Rückgrad der erfindungsgemäßen Verbindung sich nicht am Benzolring befindet. Falls nichts anderes angegeben ist, ist es verständlich, dass jeder Ring des benzofusionierten Bicyclus optional mit 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind aus Gruppen, wie Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Halogen, Halogenalkyl, Cyano, Alkoxy, Alkoxyalkyl, Amino, substituiertes Amino, Thiol, Formyl, Carboxyalkyl, Carboxyester, Carboxamid und Sulfonamidogruppen.

Der Ausdruck "C₃-C₇ Cycloalkyl" bezieht sich auf Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

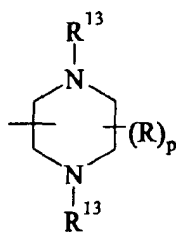
Der Ausdruck "Kohlenwasserstoffdirekt" bezieht sich auf eine gerade oder verzweigte Kette an Kohlenstoffatomen, die an zwei oder mehreren Kohlenstoffen ungesättigt sein kann. Daher umfasst ein Kohlenwasserstoffdirekt gemäß der vorliegenden Erfindung Alkylen-, Alkenylen- und Alkylidenreste. Beispiele sind unter anderem Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen, -CH(CH₃)CH(CH₃)-, -CH₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, -CH=CHCH₂-, -CH=CH-, -CH₂C≡CCH₂- und dergleichen.

Der Ausdruck "Halogen" bezieht sich auf Fluor, Chlor, Brom und Iod.

Der Ausdruck "Perfluor-C₁-C₄-alkoxy" bezieht sich, wie er hierin verwendet wird, auf C₁-C₄ Alkoxygruppen, die 1 bis 5 Fluoratome enthalten und umfasst beispielsweise Trifluormethoxy und Pentafluorethoxy.

Der Ausdruck Halogenalkyl bezieht sich auf eine Gruppe mit mindestens einem Kohlenstoffatom und so viele Halogenatome wie chemisch möglich mit oder ohne Wasserstoffatome und Positionsisomere hiervon. Der Ausdruck Halogenalkyl umfasst daher unter anderem Gruppen wie Trifluormethyl, Methylchlorid, Dichlormethyl, Pentylchlorid, Butylchlorid, Isopropylchlorid und dergleichen.

Wie hierin verwendet steht eine Linie "____", die an eine Struktur, partielle Struktur eines Moleküls oder Fragments hiervon gebunden ist ohne einer Gruppe, die am Ende gebunden ist, für eine Bindungsstelle an ein anderes Molekül, Fragment oder einen Rest, falls nichts anderes angegeben ist. Beispielsweise zeigt die Gruppe



dass die Piperazingruppen an ein anderes Molekül oder Fragment an jeder Position des Piperazinrings gebunden werden können, wenn es die Valenz, das heißt die Kohlenstoffe erlauben.

Falls nichts anderes angegeben ist, steht eine "Heterocyclengruppe" oder "heterocyclische Gruppe" oder "Heterocyclylgruppe" für einen fünf-, sechs- oder siebengliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten, monocyclischen oder bicyclischen Ring, der 1 bis 5 Heteroatome enthält, die aus N, S oder O ausgewählt sind, worin der Heterocyclen optional ein- bis viermal substituiert ist mit:

C₁-C₈ Alkyl, C₁-C₄ Halogenalkyl, D-C₃-C₇ Cycloalkyl, unsubstituiertem, monocyclischem, Stickstoff-enthaltendem Heterocyclen, D-NR⁸R⁸, D-NR⁸C(O)C₁-C₈ Alkyl, D-NR⁸SO₂C₁-C₈ Alkyl, D-SO-C₁-C₈ Alkyl, (CH₂)_mSO₂R⁸, (CH₂)_mSO₂NR⁸R⁸ oder D-Phenyl, worin:

R⁸ wie hierin beschrieben ist oder wenn zwei R⁸ Gruppen an dasselbe Stickstoffatom gebunden sind, diese R⁸ Gruppen zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, unter Bildung eines Stickstoff-enthaltenden Heterocyclen kombinieren können.

Die Variable "D" steht jeweils unabhängig für eine Bindung oder einen C₁-C₄ Kohlenwasserstoffdirekt.

Falls nichts anderes angegeben ist, ist ein "Stickstoff-enthaltender Heterocyclen" ein Heterocyclen, der 1 bis 4 Stickstoffatome enthält und wahlweise ein weiteres Heteroatom enthält, das aus O oder S ausgewählt ist. Beispiele für Stickstoff-enthaltende Heterocyclen umfassen unter anderem 1,1-Dioxo-1λ⁶-isothiazolidin-2-yl, Pyrrol, Thiazol, Oxazolyl, Imidazolyl, Imidazolidinyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, 1,3,5-Triazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Pyridazinyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Isothiazolyl, welche jeweils optional mit 1 bis 3 Substituenten substituiert sind, die beispielsweise Halogen, Oxo, Carboxyester, Carboxamide und C₁-C₈ Alkyl umfassen.

Der Ausdruck "Oxo" bezieht sich, wie er hierin verwendet wird, auf ein Sauerstoffatom, das durch die Kombination von Einfachbindungen gebildet wird, die zu einer Doppelbindung an Sauerstoff führen. Beispielsweise steht eine "Oxogruppe", die durch geminale Substituenten an einem Kohlenstoffatom gebildet wird, für eine Carbonylgruppe, das heißt eine an einen Kohlenstoff gebundene Oxogruppe.

Der Ausdruck "Zusammensetzung", wie bei pharmazeutischer Zusammensetzung, soll ein Produkt umfassen, das die Wirkstoffe und die inerten Inhaltsstoffe enthält, die den Träger ausmachen. Demnach umfassen die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung jede Zusammensetzung, die durch Mischen einer erfindungsgemäßen Verbindung und eines pharmazeutisch annehmbaren Trägers hergestellt

wird.

Der Ausdruck "pharmazeutisch" meint, wenn er hierin als Adjektiv verwendet wird, dass es im wesentlichen für den empfangenden Patienten unschädlich ist.

Der Ausdruck "Einheitsdosierungsform" bezieht sich auf physikalisch getrennte Einheiten, die als einmalige Dosierungen für den Menschen oder andere Tiere, wie Warmblüter, geeignet sind, wobei jede Einheit eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff, die zur Herstellung des gewünschten therapeutischen Effekts berechnet wurde, zusammen mit einem geeigneten pharmazeutischen Träger enthält.

Der Ausdruck "Behandlung" oder "behandeln", wie er hierin verwendet wird, umfasst die allgemein anerkannten Bedeutungen, das heißt Prävention, Verhinderung, Zurückdrängung, Linderung, Besserung, Verlangsamung, Stoppen oder Umkehrung der Progression oder Schwere eines pathologischen Zustands oder der Leiden hierdurch, wie dies hierin beschrieben ist.

"Erektionsstörung" ist eine Störung, die das Versagen eines männlichen Säugers umfasst, eine Erektion, Ejakulation oder beides zu erreichen. Symptome der Erektionsstörung umfassen eine Unfähigkeit eine Erektion zu erreichen oder aufrechtzuerhalten, ein Ejakulationsversagen, eine frühe Ejakulation und eine Unfähigkeit, einen Orgasmus zu erreichen. Eine Zunahme der Erektionsstörung ist oft mit dem Alter assoziiert und sie wird im allgemeinen durch eine physische Erkrankung verursacht oder ist eine Nebenwirkung einer Arzneimittelbehandlung.

"Weibliche Sexualstörung" umfasst ohne Beschränkung Zustände, wie fehlendes Sexualverlangen und verwandte Luststörungen, gehemmten Orgasmus, Gleitmittelschwierigkeiten und Vaginismus.

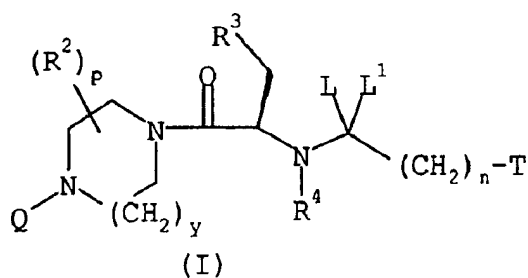
[0018] Da bestimmte erfindungsgemäße Verbindungen einen sauren Rest (beispielsweise Carboxy) enthalten, kann die Verbindung der Formel I als pharmazeutisches Basenadditionssalz hiervon verwendet werden. Solche Salze umfassen jede, die von anorganischen Basen stammen, wie Ammonium und Alkali- und Erdalkalimetallhydroxiden, -carbonaten, -bicarbonaten und dergleichen, wie auch Salze, die von basischen organischen Aminen stammen, wie aliphatischen und aromatischen Aminen, aliphatischen Diaminen, Hydroxyalkaminen und dergleichen.

[0019] Da bestimmte Verbindungen der Erfindung einen basischen Rest (beispielsweise Amino) enthalten, kann die Verbindung der Formel I auch als pharmazeutisches Säureadditionssalz vorkommen. Solche Salze umfassen Sulfat, Pyrosulfat, Bisulfat, Sulfit, Bisulfit, Phosphat, Monohydrogenphosphat, Dihydrogenphosphat, Metaphosphat, Pyrophosphat, Chlorid, Bromid, Iodid, Acetat, Propionat, Decanoat, Caprylat, Acrylat, Formiat, Isobutyrat, Heptanoat, Propiolat, Oxalat, Malonat, Succinat, Suberat, Sebacat, Fumarat, Maleat, 2-Butin-1,4-dioat, 3-Hexin-2,5-dioat, Benzoat, Chlorbenzoat, Hydroxybenzoat, Methoxybenzoat, Phthalat, Xylolsulfonat, Phenylacetat, Phenylpropionat, Phenylbutyrat, Citrat, Lactat, Hippurat, β -Hydroxybutyrat, Glycolat, Maleat, Tartrat, Methansulfonat, Propansulfonat, Naphthalin-1-sulfonat, Naphthalin-2-sulfonat, Mandelat und ähnliche Salze. Die bevorzugten Säureadditionssalze umfassen das Hydrochlorid.

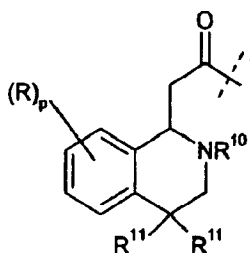
[0020] Es ist verständlich, dass die Angaben über die hierin erwähnten Verbindungen der Formel I auch die pharmazeutischen Salze umfassen.

[0021] Einige der hierin beschriebenen Verbindungen können als Tautomere vorkommen, wie Keto-Enol-Tautomere. Die einzelnen Tautomere wie auch Gemische hiervon werden vom Umfang der vorliegenden Erfindung umfasst.

[0022] Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung liefert ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I

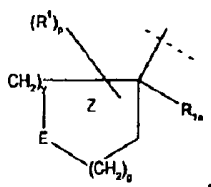


oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Stereoisomers hiervon, worin $-(CH_2)_n-T$ durch die folgende Gruppe dargestellt wird



R^{10} für eine CBz oder Boc Schutzgruppe, Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, C_3 - C_8 Alkenyl, $C(O)C_1$ - C_8 Alkyl, C_2 - C_8 Alkyl, Phenyl, Aryl oder Heteroaryl steht,

Q für folgenden Rest steht



E steht für O, S, NR^{1b} , SO, SO_2 , CR^9 oder $C(R^9)_2$, mit der Maßgabe, dass wenn E für CR^9 oder $C(R^9)_2$ steht, R^9 mit einem benachbarten R^1 unter Bildung eines fünf-, sechs- oder siebengliedrigen gesättigten oder ungesättigten Carbocyclus kombinieren kann,

worin der Z Ring 0 oder 1 Doppelbindung aufweist,

R^1 steht für Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, C_2 - C_8 Alkenyl, C_2 - C_4 Halogenalkyl, D- C_3 - C_7 Cycloalkyl, D-Phenyl, Aryl, $C(O)OC_1$ - C_8 Alkyl, worin Phenyl-, Aryl-, Alkenyl- und Cycloalkylgruppen optional mit Hydroxy, Halogen, C_1 - C_8 Alkyl, C_1 - C_4 Alkoxy, C_2 - C_4 Halogenalkyl und D- C_3 - C_7 Cycloalkyl substituiert sind, mit der Maßgabe, dass Halogen und Hydroxy nicht am Kohlenstoffatom benachbart zu einem Heteroatom substituiert sind,

R^{1a} steht für Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, D- C_3 - C_7 Cycloalkyl, D-Phenyl, D-Aryl, D-Heteroaryl, D- $C(O)C_1$ - C_4 Alkyl, D- $C(O)OC_1$ - C_4 Alkyl, $(CH_2)_mN(R^8)_2$, $(CH_2)_mNR^8C(O)C_1$ - C_4 Alkyl, $(CH_2)_mNR^8SO_2(C_1$ - C_4 Alkyl), $(CH_2)_mOR^8$, $(CH_2)_mS$ - C_1 - C_4 Alkyl, $(CH_2)_mSO$ - C_1 - C_4 Alkyl, $(CH_2)_mSO_2C_1$ - C_4 Alkyl oder $(CH_2)_mSO_2N(R^8)_2$, worin C_1 - C_8 Alkyl, C_3 - C_7 Cycloalkyl, Phenyl, Aryl und Heteroaryl wahlweise mit 1 bis 5 Substituenten substituiert sind, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Perfluor- C_1 - C_4 -alkoxy, Halogen, Hydroxy, C_1 - C_8 Alkyl, C_1 - C_4 Alkoxy und C_1 - C_4 Halogenalkyl, mit der Maßgabe, dass Halogen- und Hydroxygruppen nicht am Kohlenstoffatom benachbart zu einem Heteroatom substituiert sind,

R^{1b} steht für Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, D- C_3 - C_7 Cycloalkyl, SO_2 - C_1 - C_8 Alkyl, D- $C(O)$ - C_1 - C_4 Alkyl, D- $C(O)O$ - C_1 - C_4 Alkyl, D- $CON(R^8)_2$ oder SO_2 -D-Phenyl, worin die Phenylgruppe wahlweise mit einem bis fünf Substituenten substituiert ist, die aus Halogen und C_1 - C_8 Alkyl ausgewählt sind,

R^2 steht für Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, $CONHC_1$ - C_4 Alkyl, D-Phenyl, Oxo oder D- C_3 - C_7 Cycloalkyl, mit der Maßgabe, dass wenn R^2 für Oxo steht, R^2 eines der Ringkohlenstoffatome benachbart zum Stickstoffatom ist, die der Z-Ring trägt,

R^3 steht für Phenyl, Aryl oder Thienyl, worin Phenyl, Aryl und Thienyl wahlweise mit einem bis drei Substituenten substituiert sind, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, welche besteht aus Cyano, Perfluor- C_1 - C_4 -alkoxy, Halogen, C_1 - C_8 Alkyl, D- C_3 - C_7 Cycloalkyl, C_1 - C_4 Alkoxy und C_1 - C_4 Halogenalkyl,

R^4 steht für Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, $CH_2(CH_2)_mC_1$ - C_4 Alkoxy, $C(O)C_1$ - C_4 Alkyl oder $C(O)OC_1$ - C_4 Alkyl,

R steht für Hydroxy, Halogen, C_1 - C_8 Alkyl, C_2 - C_8 Alkenyl, C_1 - C_8 Alkoxy, C_1 - C_4 Halogenalkyl, Phenyl, D- C_3 - C_7 Cycloalkyl, D-Aryl, D-Heteroaryl, D- $C(O)C_1$ - C_4 Alkyl, D- $C(O)OC_1$ - C_4 Alkyl, D- $C(O)$ -Heteroaryl, D- $N(R^8)_2$, D- $NR^8C(O)C_1$ - C_4 Alkyl, D- $NR^8SO_2C_1$ - C_4 Alkyl, D- OC_1 - C_4 Alkyl, D- $OC(O)C_1$ - C_4 Alkyl, D-Heterocyclus, D- SC_1 - C_4 Alkyl oder D- $SO_2N(R^8)_2$, worin C_1 - C_8 Alkyl, C_1 - C_8 Alkoxy, C_3 - C_7 Cycloalkyl, Phenyl, Aryl, der Heterocyclus und das Heteroaryl optional mit einem bis fünf Substituenten substituiert sind, die unabhängig aus R^8 ausgewählt sind und mit der Maßgabe, dass wenn R für Halogen oder Hydroxy steht, es nicht an einem Kohlenstoff benachbart zu einem Heteroatom substituiert ist,

R^8 jeweils unabhängig steht für Wasserstoff, Oxo, C_1 - C_8 Alkyl, D- C_3 - C_7 Cycloalkyl, Phenyl, Aryl oder Heteroaryl, worin C_1 - C_8 Alkyl, C_3 - C_7 Cycloalkyl, Phenyl, Aryl und Heteroaryl optional substituiert sind mit einem bis drei Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, welche besteht aus C_1 - C_8 Alkyl, Halogen und Hydroxy, mit der Maßgabe, dass die Halogen- und Hydroxygruppen nicht am Kohlenstoff benachbart zu einem Heteroatom substituiert sind,

R^9 unabhängig steht für Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, C_2 - C_8 Alkenyl, $C(O)C_1$ - C_8 Alkyl, C_2 - C_8 Alkyl, Phenyl, Aryl oder Heteroaryl,

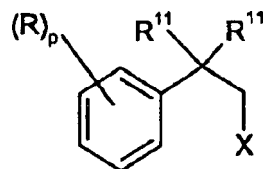
R^{11} unabhängig steht für Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, D-Phenyl oder Aryl,

D für eine Bindung oder C_1 - C_4 Alkyl steht,

g für 0, 1 oder 2 steht,
 y für 1 oder 2 steht,
 m für 1 bis 4 steht,
 n für 0 bis 8 steht,
 p für 0 bis 4 steht und
 q für 0 bis 1 steht,

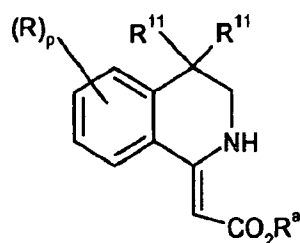
das folgende Schritte umfasst

a) Umsetzung einer Verbindung der Formel 1



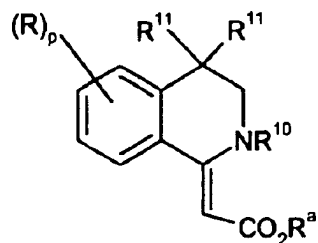
1

worin X für Halogen steht und R^{11} unabhängig für Wasserstoff oder C_1 - C_4 Alkyl steht, mit $CNCH_2CO_2R^a$, worin R^a steht für C_1 - C_8 Alkyl oder Benzyl unter Bildung einer Verbindung der Formel 2



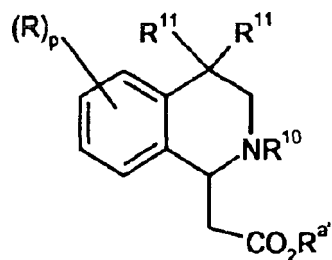
2

b) Schutz der Verbindung der Formel 2 unter Bildung der Verbindung der Formel 3



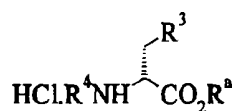
3

c) Hydrierung der Verbindung der Formel 3 unter Bildung einer Verbindung der Formel 4

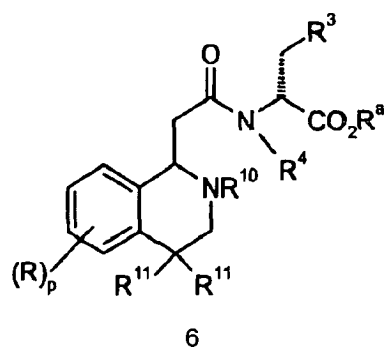


4

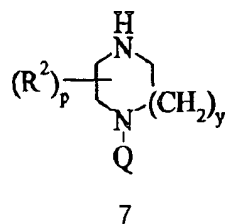
d) Kupplung der Verbindung der Formel 4, worin R^a für Wasserstoff steht, mit einer Verbindung der Formel 5



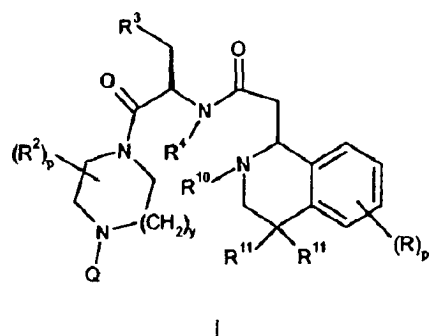
5
 unter Bildung einer Verbindung der Formel 6



e) Kupplung der Verbindung der Formel 6 mit einer Verbindung der Formel 7

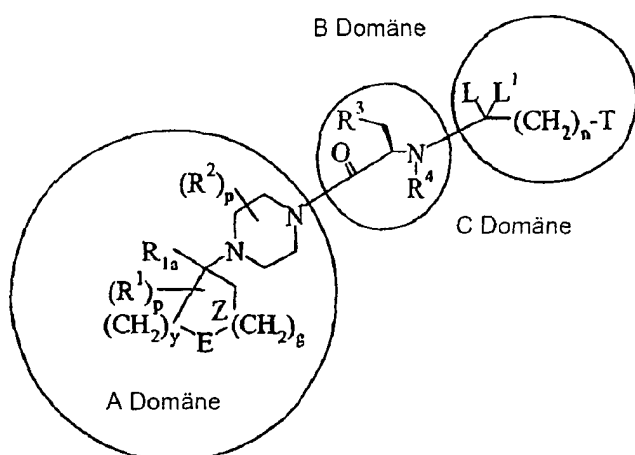


unter Bildung einer Verbindung der Formel I



[0023] Bei der Beschreibung der verschiedenen Aspekte der vorliegenden Verbindungen werden die Ausdrücke "A Domäne" oder "A Stück", "B Domäne" oder "B Stück" und "C Domäne" oder "C Stück" im folgenden verwendet.

[0024] Das Domänenkonzept ist im folgenden beschrieben:



Brauchbarkeit

[0025] Die Verbindungen der Formel I sind als Melanocortinrezeptoragonisten wirksam, insbesondere als Agonisten des humanen MC-4 Rezeptors. Als Melanocortinrezeptoragonisten sind die Verbindungen der Formel I zur Behandlung von Erkrankungen, Störungen oder Zuständen brauchbar, die auf die Aktivierung eines oder mehrerer Melanocortinrezeptoren ansprechen, wie unter anderem MC-1, MC-2, MC-3, MC-4 oder MC-5.

Erkrankungen, Störungen oder Zustände, die auf eine Behandlung mit einem MC-4 Agonisten ansprechen, umfassen die oben erwähnten und die in WO 00/74679 A beschriebenen, deren Beschreibung hiermit eingeführt ist.

Bevorzugte Verbindungen der Erfindung

[0026] Die folgende Auflistung nennt mehrere Gruppen an bevorzugten Verbindungen, die durch Domänen geordnet sind. Es ist verständlich, dass jede der Listen mit anderen Listen kombiniert werden kann, um zusätzliche Gruppen an bevorzugten Verbindungen zu bilden.

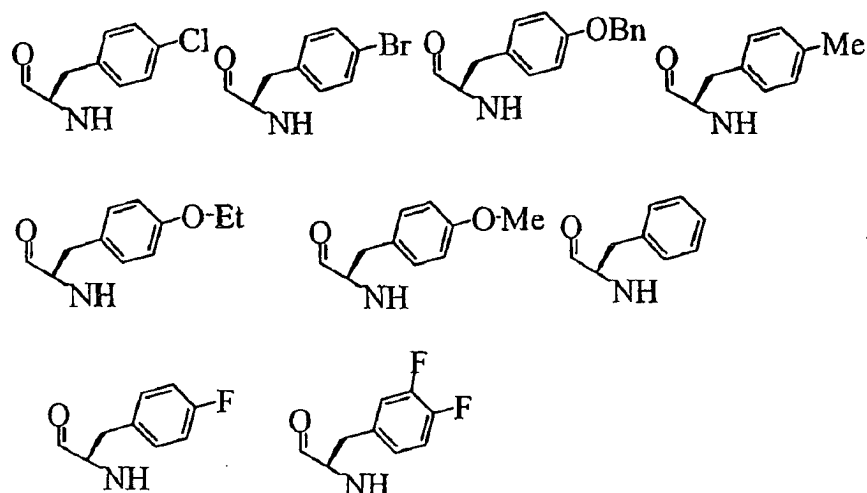
A Domänen

[0027] Eine bevorzugte Verbindung der Formel I ist eine, die die folgenden A Domänen aufweist:

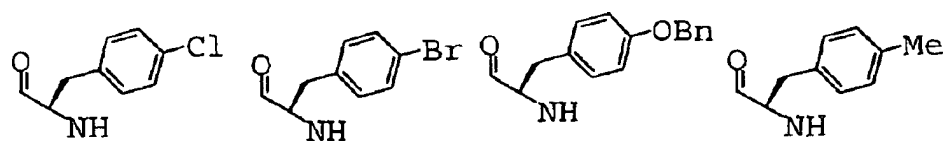
- a) Für den Z Ring steht y für 1,
- b) Für den Z Ring steht y für 2,
- c) Für den Z Ring steht g für 1 oder 2,
- d) R^{1a} steht für C_1-C_8 Alkyl, D- C_3-C_7 Cycloalkyl, D-Phenyl, D-Aryl, D-Heteroaryl, $(CH_2)_m N(R^8)_2$, $(CH_2)_m NR^8C(O)C_1-C_4$ Alkyl, $(CH_2)_m NR^8C(O)OC_1-C_4$ Alkyl, $(CH_2)_m NR^8SO_2(C_1-C_4$ Alkyl), worin m für 1 oder 2 steht und worin C_1-C_8 Alkyl, C_1-C_8 Alkoxy, C_3-C_7 Cycloalkyl, Phenyl, Aryl und Heteroaryl optional mit 1 bis 5 Substituenten substituiert sind, die unabhängig ausgewählt sind aus Halogen, Hydroxy und C_1-C_8 Alkyl- C_1-C_4 -halogenalkyl, worin die Halogen- und Hydroxygruppen nicht an einem Kohlenstoffatom benachbart zu einem Heteroatom substituiert sind und worin für die Gruppe oder Untergruppe $-N(R^8)_2$ R_8 jeweils miteinander unter Bildung eines Stickstoff-enthaltenden Heterocyclus kombinieren kann,
- E für NR^{1b} , S, SO, SO_2 steht, worin R^{1b} vorzugsweise für Wasserstoff, C_1-C_8 Alkyl, D- $C(O)O-C_1-C_4$ Alkyl, D- $CO-C_1-C_4$ Alkyl oder D- $CON(R^8)_2$ steht,
- E steht für O, NR^{1b} , SO_2 oder S, worin R^{1b} für C_1-C_4 Alkyl steht,
- e) Wenn E für CR^9 oder $C(R^9)_2$ steht, kombiniert eine R^9 Gruppe mit einem benachbarten R^1 unter Bildung eines Benzolrings,
- f) Die A Domäne, worin der Z Ring vollständig gesättigt ist,
- g) Die A Domäne, worin R^{1a} für C_1-C_8 Alkyl, C_2-C_8 Alkenyl, D- C_5-C_6 Cycloalkyl, Phenyl oder Benzyl steht, das wahlweise mit Halogen substituiert ist,
- h) R^1 ist ausgewählt aus Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, C_1-C_8 Alkyl, C_1-C_8 Alkenyl, C_1-C_4 Halogenalkyl, D- C_3-C_7 Cycloalkyl, D-Aryl, D-Heteroaryl, D- $C(O)C_1-C_8$ Alkyl, D- $C(O)OC_1-C_8$ Alkyl, D- $C(O)$ Heteroaryl oder $(CH_2)_m N(R^8)_2$, mit der Maßgabe, dass wenn R^1 für Halogen oder Hydroxy steht, dies nicht an einem Kohlenstoffatom substituiert ist, das benachbart zu einem Heteroatom liegt, und p für 1 steht,
- i) R^2 steht für Wasserstoff, C_1-C_8 Alkyl, C_2-C_8 Alkoxy, D-Phenyl oder D- C_3-C_7 Cycloalkyl.

B Domänen

- j) R^3 steht für Phenyl, das wahlweise parasubstituiert ist mit Trifluormethyl, Benzyl, Benzyloxy, C_1-C_2 Alkyl oder C_1-C_2 Alkoxy,
- k) R^3 steht für Phenyl, das wahlweise orthosubstituiert ist mit Halogen, Trifluormethyl, Benzyl, Benzyloxy, C_1-C_2 Alkyl oder C_1-C_2 Alkoxy,
- l) R^3 steht für Phenyl, das wahlweise ortho- und paradisubstituiert ist mit Halogen, Trifluormethyl, Benzyl, Benzyloxy, C_1-C_2 Alkyl oder C_1-C_2 Alkoxy,
- m) R^3 steht für Thienyl,
- n) R^3 steht für Phenyl, das mit Chlor parasubstituiert ist,
- o) R^4 ist ausgewählt aus H, Methyl, Ethyl, COMe und COOMe,
- p) die B Domäne ist aus der Gruppe ausgewählt, die besteht aus



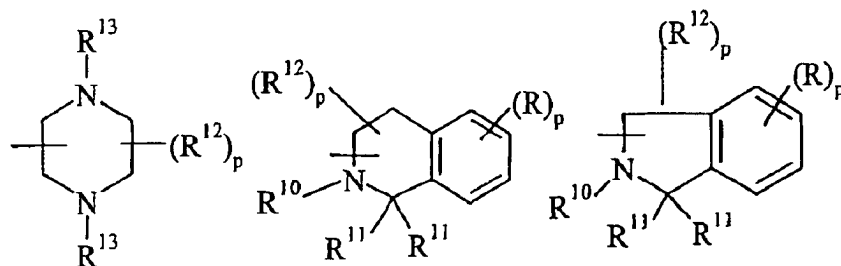
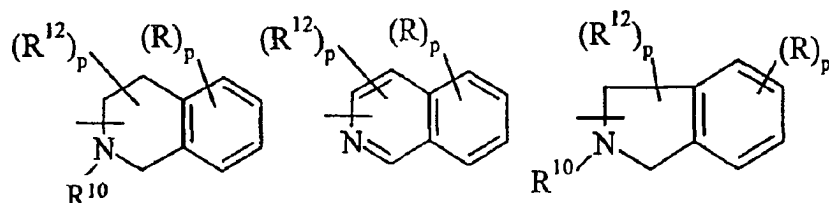
q) die B Domäne ist ausgewählt aus der Gruppe, die besteht aus



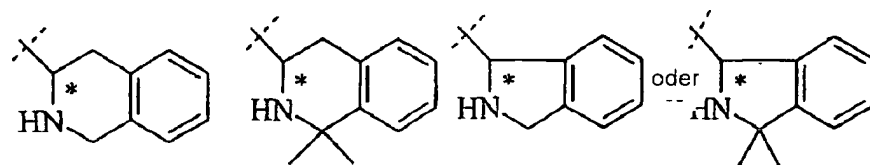
C Domänen

[0028] Die C Domäne wird durch die Formel -CLL¹-T dargestellt. Bevorzugte Ausführungsformen der C Domäne umfassen:

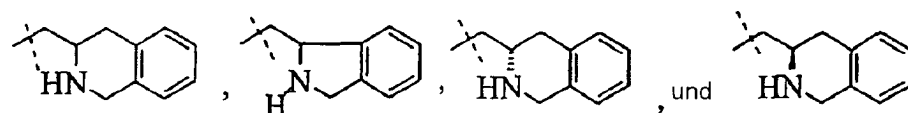
r) T der C Domäne ist aus der Gruppe ausgewählt, die besteht aus



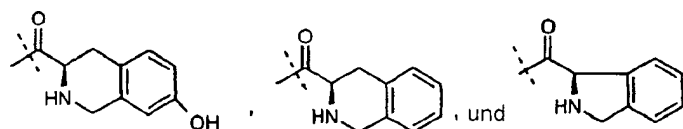
s) "T" der C Domäne steht für einen Rest der Formel



t) "T" der C Domäne ist ein Rest der aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus



v) Die C Domäne ist ein Rest, der aus der Gruppe ausgewählt ist, welche besteht aus



w) Für $-LL^1(CH_2)_n-T$ steht n für 0 oder 1 und LL^1 steht für Oxo,

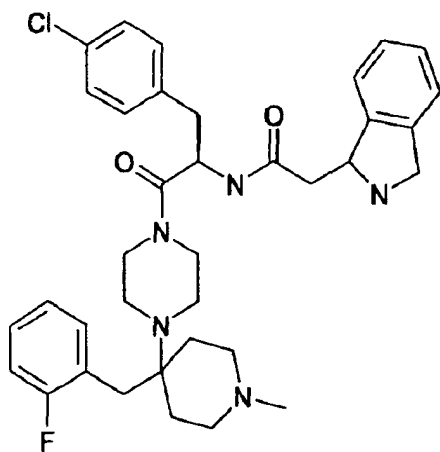
x) Für $-LL^1(CH_2)_n-T$ steht n für 0 oder 1 und sowohl L als auch L^1 stehen für Wasserstoff.

Salzformen

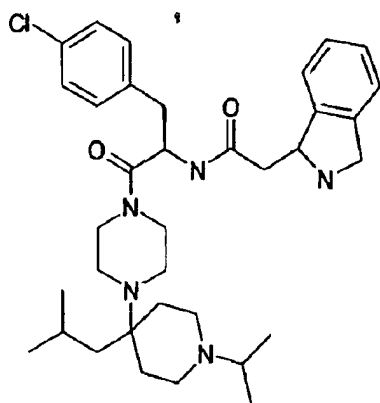
u) Die Verbindung der Formel I ist ein Säureadditionssalz,

v) die Verbindung der Formel I ist das Hydrochloridsalz.

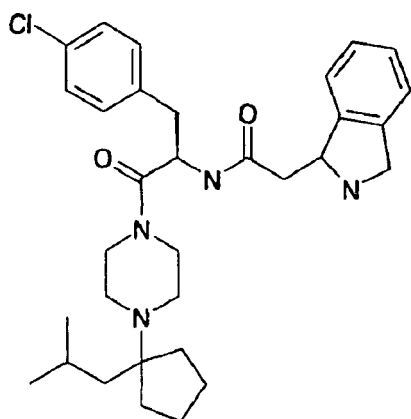
[0029] Am bevorzugtesten ist eine Verbindung, die aus der Gruppe ausgewählt ist, welche besteht aus



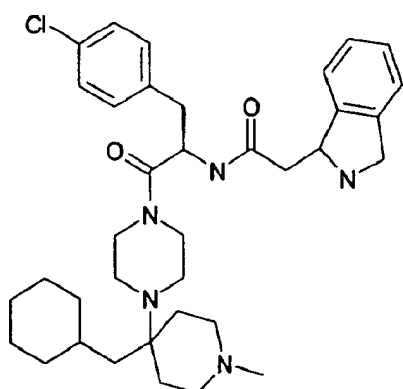
N-(1-(4-Chlorobenzyl)-2-{4-[4-(2-fluorbenzyl)-1-methylpiperidin-4-yl]piperazin-1-yl}-2-oxoethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetamid,



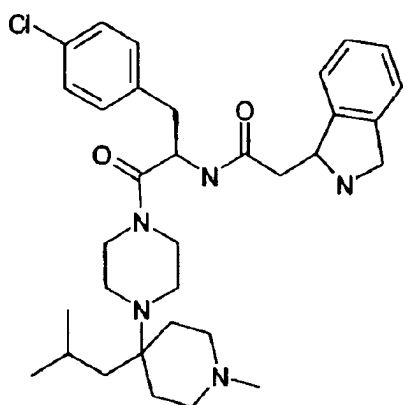
N-{1-(4-Chlorobenzyl)-2-[4-(4-isobutyl-1-isopropylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetamid,



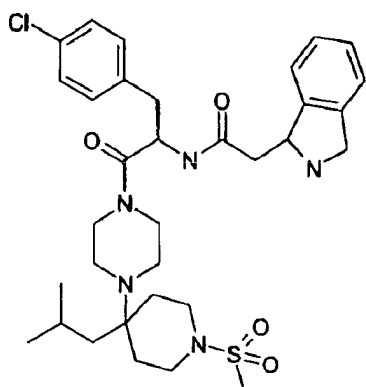
N-{1-(4-Chlorobenzyl)-2-[4-(1-isobutylcyclopentyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)acetamid,



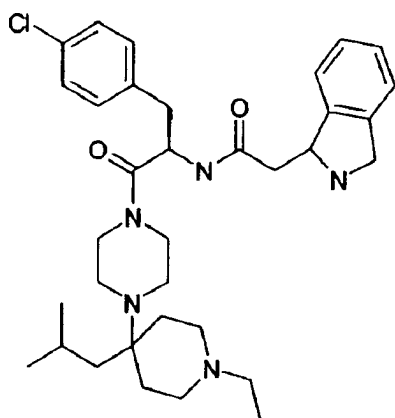
N-{1-(4-Chlorobenzyl)-2-[4-(4-cyclohexylmethyl-1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)acetamid,



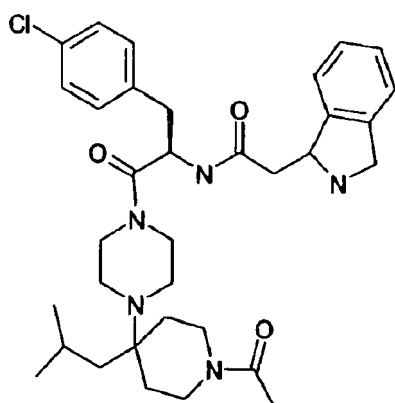
N-{1-(4-Chlorobenzyl)-2-[4-(4-isobutyl-1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)acetamid,



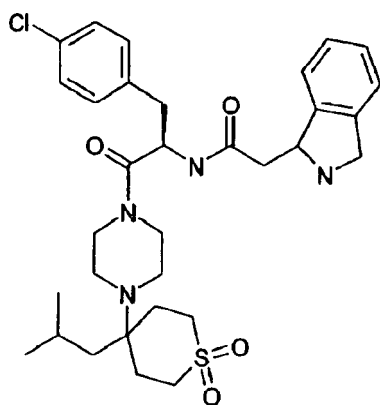
N-{1-(4-Chlorbenzyl)-2-[4-(4-isobutyl-1-methansulfonylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)acetamid,



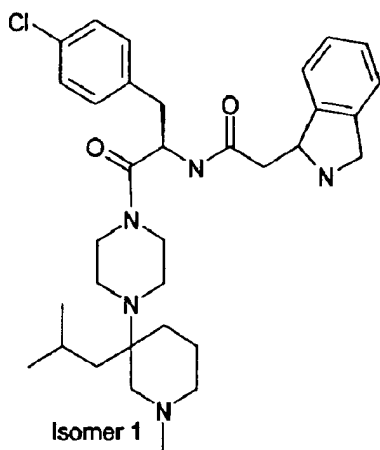
N-{1-(4-Chlorbenzyl)-2-[4-(1-ethyl-4-isobutylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)acetamid,



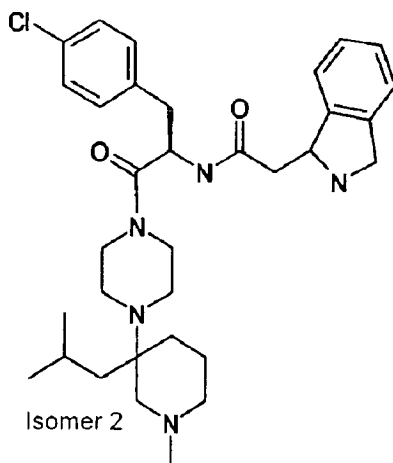
N-[2-[4-(1-Acetyl-4-isobutylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl]-1-(4-chlorbenzyl)-2-oxoethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)acetamid,



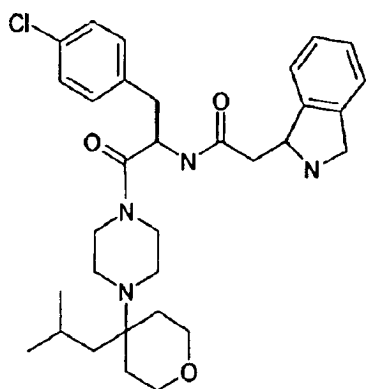
N-{1-(4-Chlorobenzyl)-2-[4-(4-isobutyl-1,1-dioxohexahydro-1λ6-thiopyran-4-yl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)acetamid,



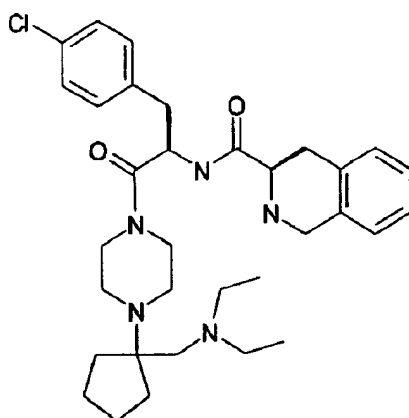
N-{1-(4-Chlorobenzyl)-2-[4-(3-isobutyl-1-methylpiperidin-3-yl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)acetamid,



N-{1-(4-Chlorobenzyl)-2-[4-(3-isobutyl-1-methylpiperidin-3-yl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)acetamid,



N-{1-(4-Chlorobenzyl)-2-[4-(4-isobutyltetrahydropyran-4-yl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-2-(2,3-dihydro-1H-isoin- dol-1-yl)acetamid, und



1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure-{1-(4-chlorobenzyl)-2-[4-(1-diethylaminomethylcyclopentyl)pipera zin-1-yl]-2-oxoethyl}amid

und die pharmazeutisch annehmbaren Salze, Solvate, Prodrugs und Enantiomere hiervon.

Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

[0030] Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch sequentielle oder konvergente Synthesewege ausgeführt werden. Der Fachmann erkennt, dass im allgemeinen die 3 Domänen einer Verbindung der Formel I über Amidbindungen oder NH-Bindungen verbunden sind. Der Fachmann kann daher leicht mehrere Routen und Verfahren zur Verbindung der drei Domänen mittels Standardpeptidkupplungsreaktionsbedingungen optional gefolgt von der Reduktion zum Amin entwerfen, wie dies gewünscht ist.

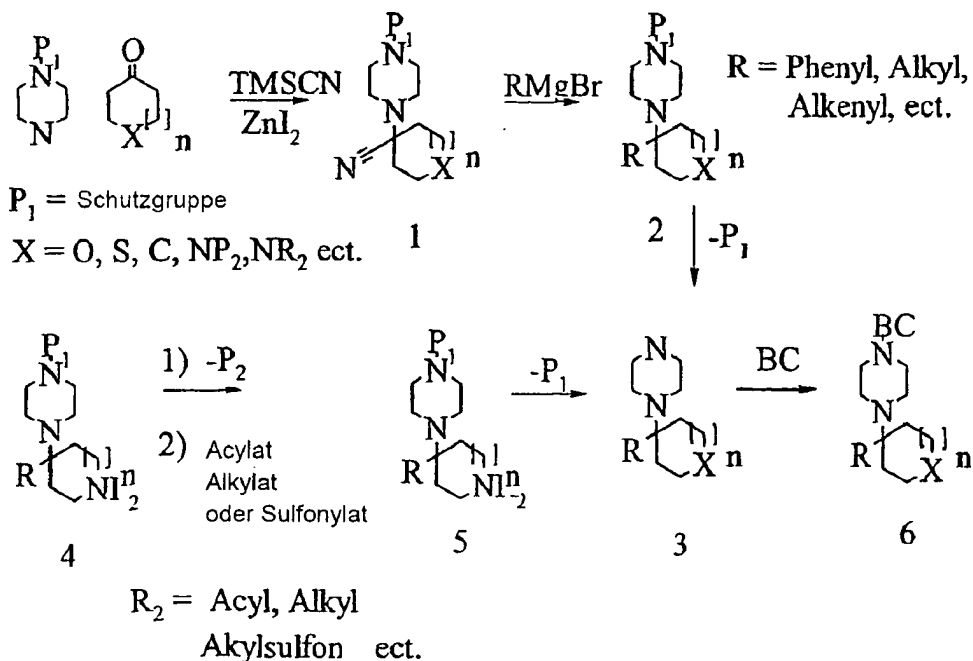
[0031] Der Ausdruck "Standardpeptidkupplungsreaktionsbedingungen" meint die Kupplung einer Carbonsäure mit einem Amin mittels eines Säureaktivierungsmittels, wie EDC, DCC und HATU in einem inerten Lösemit- tel, wie DCM, in Gegenwart eines Katalysators, wie HOBT. Die Verwendung von Schutzgruppen für Amin- und Carbonsäuren zur Erleichterung der gewünschten Reaktion und zur Minimierung der unerwünschten Reaktio- nen ist gut dokumentiert. Die Bedingungen, die zur Entfernung von Schutzgruppen erforderlich sind, die vor- kommen können, kann man in Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY 1991 finden. Cbz und Boc Schutzgruppen werden ausgiebig bei der Synthese verwendet und ihre Entfernungsbedingungen sind dem Fachmann bekannt. Beispielsweise kann die Entfernung der Cbz Gruppen durch eine katalytische Hydrierung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Edelmetalls oder dessen Oxids, wie Palladium auf Aktivkohle in einem protischen Lösemittel, wie Ethanol, erreicht werden. In Fällen, bei denen die katalytische Hydrierung durch das Vorkommen einer anderen potentiell reaktiven Funktionalität kon- traindiziert ist, kann die Entfernung von Cbz Gruppen auch durch die Behandlung mit einer Lösung aus Brom- wasserstoff in Essigsäure erreicht werden. Die Entfernung der Boc Schutzgruppen wird in einem Lösemittel, wie DCM, Methanol oder Ethylacetat mit einer starken Säure, wie TFA oder HCl oder HCl Gas ausgeführt.

[0032] Jedoch können die Verbindungen der Formel I, wenn sie als Diastereomerengemisch vorkommen, in die Diastereomerenpaare der Enantiomeren durch fraktionierte Kristallisation aus einem geeigneten Lösemit-

tel, wie beispielsweise Methanol oder Ethylacetat oder einem Gemisch hiervon getrennt werden. Das so erhaltene Enantiomerenpaar kann in einzelne Stereoisomere durch herkömmliche Mittel mittels einer optisch aktiven Säure als Trennmittel getrennt werden. Alternativ dazu kann jedes Enantiomer einer Verbindung der Formel I durch eine stereospezifische Synthese mittels optisch reiner Ausgangsmaterialien oder Reagenzien mit bekannter Konfiguration erhalten werden. Zusätzlich kann jedes Enantiomer einer Verbindung durch chirale Chromatographie getrennt werden.

[0033] Die A Domänen der vorliegenden Erfindung können im allgemeinen aus im Handel erhältlichen Ausgangsmaterialien durch bekannte chemische Umwandlungen hergestellt werden. Beispielsweise ist eine Synthese von bestimmten A Domänen der vorliegenden Erfindung im folgenden in den folgenden Schemata 1 bis 2 erläutert.

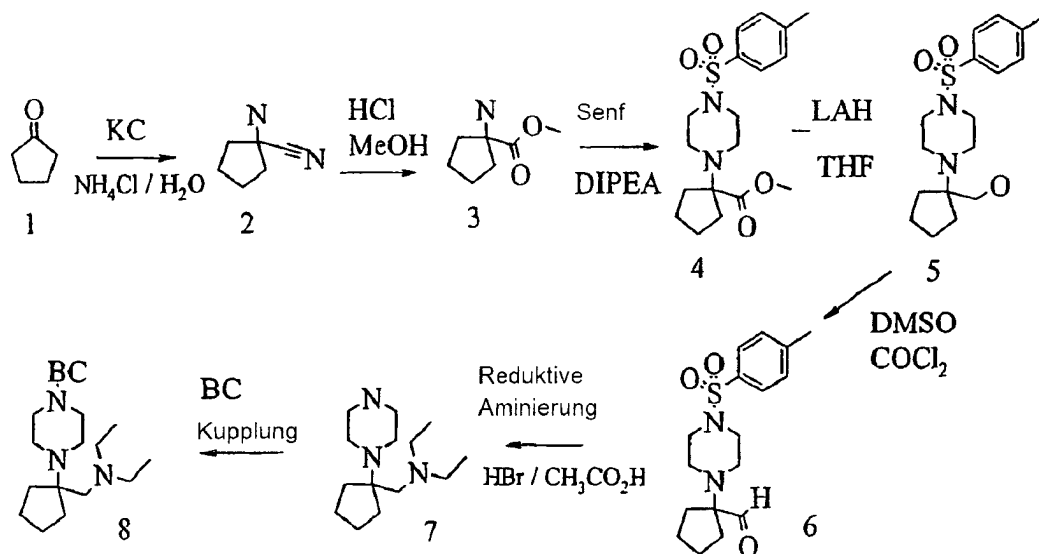
Schema 1



[0034] Das Schema 1 zeigt ein Protokoll, um die A Domänen von bestimmten Verbindungen der Formel (I) zu erhalten. Gemäß Schema 1 beginnt die Synthese mit der Bildung des Aminonitrils der allgemeinen Struktur 1 aus einem monogeschützten Piperazin und dem geeigneten cyclischen Keton, beispielsweise Cyclopentanon. R_1 wird über ein Alkylmagnesiumhalogenid, das durch Standardliteraturprotokolle hergestellt werden kann, unter Bildung von Verbindungen des Typs 2 und 4 eingeführt. Verbindungen vom Typ 4 können unterschiedlich von den Schutzgruppen befreit werden und unter Bildung der allgemeinen Struktur 5 funktionalisiert werden, worin R_2 für Alkylamid, Sulfonamid oder Alkyl stehen kann. Verbindungen des Typs 2 und 5 werden durch Standardsäure oder Palladium-katalysierte Protokolle unter Bildung von Verbindungen der allgemeinen Struktur 3 katalysiert. Durch ein in der Technik bekanntes Verfahren werden Verbindungen vom Typ 3 über eine Amidbindung unter Bildung von Melanocortinmodulatoren der allgemeinen Struktur 6 gekuppelt.

[0035] Andere A Domänen der Verbindungen der Formel I werden gemäß dem Protokoll von Schema 2 erhalten.

Schema 2



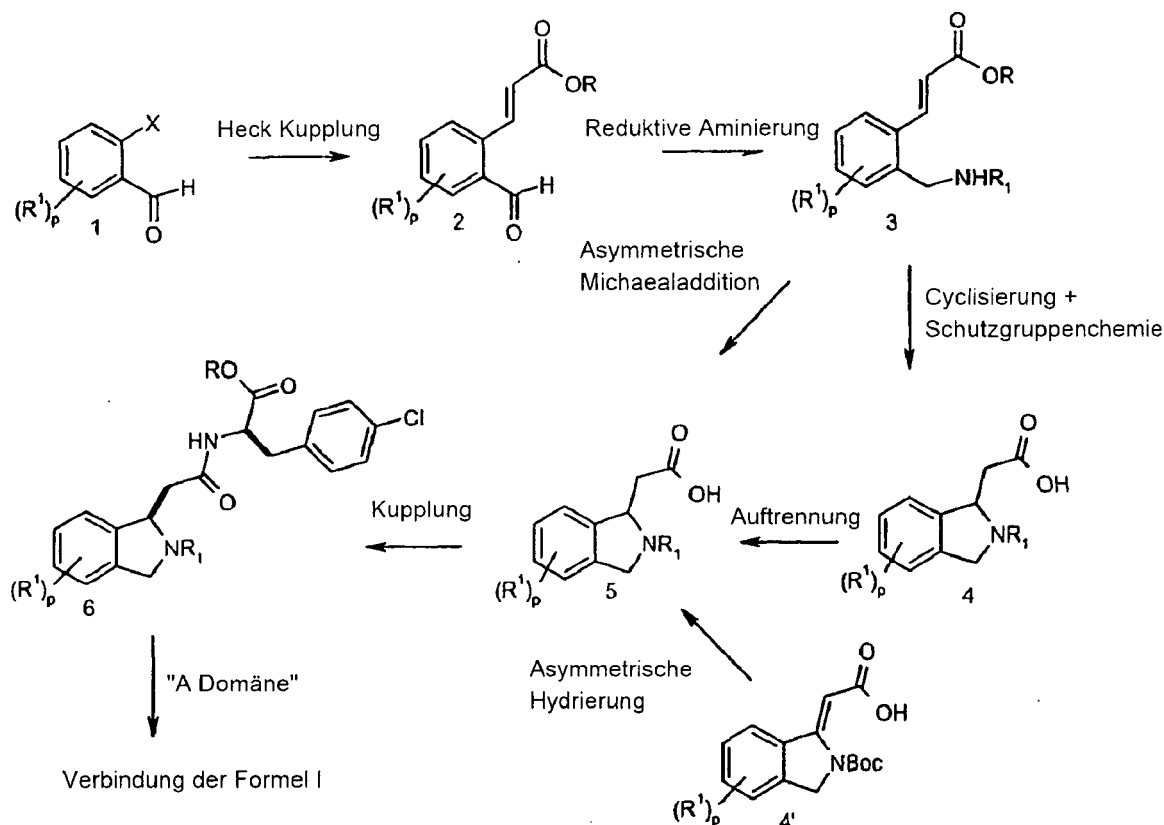
[0036] Die Verbindungen der Formel (I) mit der Struktur (8) oder Verbindungen, die aus den Verbindungen (8) ableitbar sind, können hergestellt werden, wie dies in Schema 2 dargestellt ist. Die Verbindung 2 wird aus dem cyclischen Keton 1 unter klassischen Streckerbedingungen hergestellt, welche dann mit methanolischer Chlorwasserstoffsäure unter Bildung der Verbindung 3 hydrolysiert und verestert wird. Der Piperazinring der Verbindung 4 wird aus einem Senf und DIPEA erzeugt. Die Verbindung 4 kann mit LAN unter Bildung des Alkylalkohols 5 reduziert werden. Die Verbindung 5 wird dann unter Swern Oxidationsbedingungen unter Bildung der Verbindung 6 oxidiert. Die reduktive Aminierung mit Diethylamin, gefolgt von der Schutzgruppenabspaltung des Piperazins ergibt die Verbindung 7. Durch in der Technik bekannte Verfahren wird die Verbindung 7 über eine Amidbindung an das "BC" Domänenstück unter Bildung des Melanocortinmodulators vom Typ 8 gekuppelt.

[0037] Eine chirale Trennung eines razemischen "A Stücks" kann durch chirale Chromatographie erreicht werden, worin das schneller eluierende Isomer das Isomer 1 genannt wird und das als nächstes eluierende das Isomer 2. Verfahren und Protokolle zur chiralen Chromatographie und andere Trennverfahren sind hierin beschrieben oder dem Fachmann bekannt.

[0038] Das "B Domänenstück" kann, wie es hierin verwendet wird, gekauft oder aus leicht verfügbaren Ausgangsmaterialien hergestellt werden. Ein bevorzugtes "B Domänenstück" ist 4-Chlor-D-Phenylalanin, das im Handel oder durch Trennung von im Handel erhältlichen razemischen Gemischen erhältlich ist. Die "B Domäne" kann an eine "A Domäne" gekuppelt werden, die dann an eine "C Domäne" gekuppelt wird oder die "B Domäne" kann zuerst an eine "C Domäne" unter Bildung eines "BC Domänenstücks" gekuppelt werden, das dann an ein "A Domänenstück" gekuppelt wird. Kupplungsverfahren für die obigen Reaktionen werden oben und im Experimentalteil beschrieben.

[0039] Die vorliegende Erfindung liefert auch neue Verfahren zur Herstellung von bestimmten Zwischenprodukten und/oder Verbindungen der Erfindung. Beispielsweise wird eine konvergente Synthese des Schlüsselzwischenprodukts Isoindolin (5) (siehe Schema 3 später) über eine Heck Kupplung, gefolgt von einer reduktiven Aminierung, einer Ringcyclisierung und einer Trennung erreicht. Es wurden auch alternative asymmetrische Ansätze einschließlich asymmetrische Michaeladdition und asymmetrische Hydrierung verwendet, um die erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder Zwischenprodukte hiervon herzustellen.

Schema 3



[0040] Wie in Schema 3 gezeigt können die Isoindolinverbindungen der vorliegenden Erfindung aus 2-Halogenbenzaldehyd 1 oder einem substituierten Analogon hiervon (Schema 3) hergestellt werden. Das bevorzugte Ausgangsmaterial ist 2-Brombenzaldehyd oder ein substituiertes Analogon hiervon. Eine Pd-vermittelte Heckkupplung von 2-Brombenzaldehyden 1 mit beispielsweise Methylacrylat ergibt β-ungesättigte Methylester 2, die einer reduktiven Aminierung unter Bildung von Aminen 3 (oder Carbamaten, worin R_1 beispielsweise für Boc steht) unterzogen werden. Es sind verschiedene Heckkupplungsreagenzien und Bedingungen geeignet, um die Kupplungsreaktion zu bewirken. Brauchbare Katalysatoren und Liganden umfassen $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3/\text{Et}_3\text{N}$, $\text{Pd}(\text{OAc})\text{PPh}_3/\text{BU}_4\text{NBr}$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2/\text{CuI}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{O-Tol})_3$. Geeignete Lösemittel oder Lösemittelsysteme für die Heckkupplungsreaktion umfassen DMF, Toluol und Ethylacetat. Die am meisten bevorzugte Base ist Triethylamin.

[0041] Die reduktive Aminierung der Aldehydfunktionalität der Verbindung 2 zu Aminen wird in guten Ausbeuten durch Umsetzung mit Benzylamin oder Methylbenzylamin in sauren Bedingungen, gefolgt von einer in situ Reduktion der Ausgangsimine mit NaCNBH_3 bei etwa pH 5 erreicht. Andere Reduktionsmittel einschließlich $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ und NaBH_4/H können ebenfalls verwendet werden, um die Reduktion der Ausgangsimine zu bewirken. Interessanterweise cyclisieren die entstehenden Amine zu den Isoindolinverbindungen unter denselben sauren Bedingungen der Reduktion.

[0042] Da die N-Boc-Gruppe Teil von bestimmten Zielmolekülen der Erfindung ist, kann die direkte Herstellung der Verbindung 4 auch durch die Verwendung von BocNH_2 anstelle des Benzylamins im reduktiven Aminierungsschritt bewirkt werden. Das Screenen von verschiedenen Reduktionsmitteln zeigt, dass die Kombination von Et_3SiH und TFA in CH_3CN das bevorzugte Verfahren zur Bewirkung der reduktiven Aminierung mittels BocNH_2 ist.

[0043] Die N-Boc-Isoindolincarbonsäure 5 kann auch aus der Verbindung 3 als Carbamat durch eine intramolekulare Michaeladdition unter Esterhydrolyse hergestellt werden. Die Trennung der Isoindolincarbonsäuren 4 durch Kristallisation ergibt enantiomerenreine Verbindungen 5.

[0044] Es wurden zwei alternative asymmetrische Ansätze für die Synthese der Isoindolincarbonsäure 5 entwickelt, das heißt asymmetrische Michaeladditionen und asymmetrische Hydrierung. Im asymmetrischen Michaeladditionsansatz wird Methylbenzylamin als chirales Auxiliar verwendet, um die Enantioselektivität zu indu-

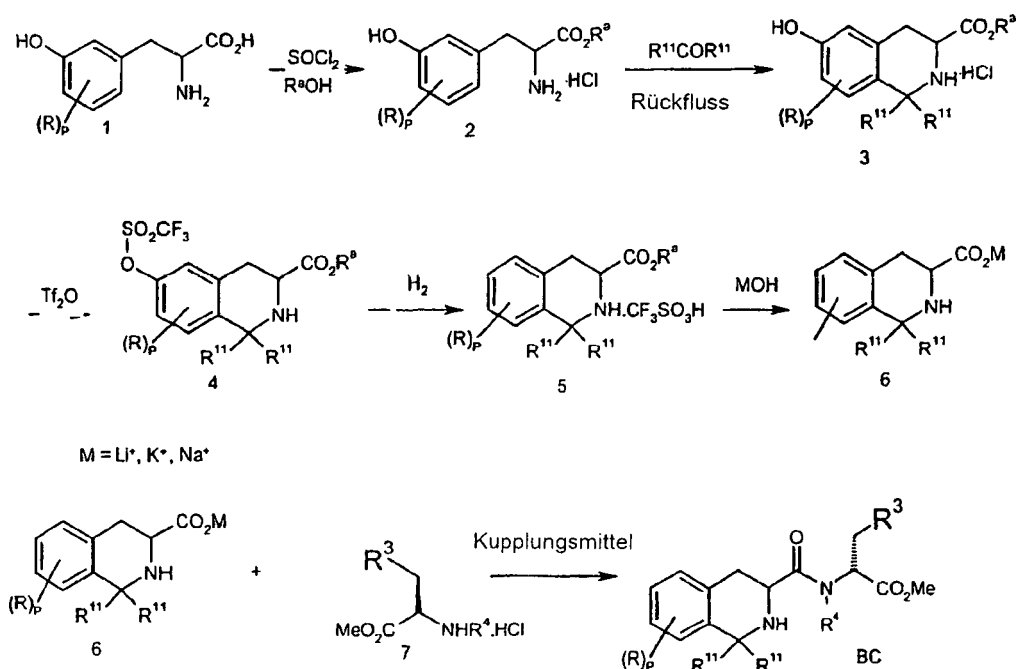
zieren. Beim Ansatz der asymmetrischen Hydrierung kann die Verbindung 4' in die Verbindung 5 stereoselektiv in Gegenwart von chiralen Liganden umgewandelt werden.

[0045] Schließlich wird die Kupplung der Isoindoline 5 mit dem "B Domänenstück", das heißt D-CI-Phe unter Bildung der Verbindung 6 ("BC" Stück) durch Standardaminosäurekupplungsreaktionen erreicht, wie beispielsweise durch die Verwendung von EDC oder EDCI oder anderen Aktivierungsmitteln in Gegenwart einer geeigneten Base, wie beispielsweise Dimethylaminopyridin (DMAP). Das Produkt (6) wird dann mit einem "A Domänenstück", wie beispielsweise 4-Benzyl-4-brom-1-methylpiperidinylpiperazin (Verbindung 3D), wie dies hierin diskutiert ist, unter Bildung der MCR4 Agonistzielverbindung der Formel I durch Kupplungsreaktionen gekuppelt, die dem Fachmann bekannt sind.

[0046] Vorzugsweise wird das Isoindol oder andere "C Domänenstück" an ein gekoppeltes "AB Domänenstück" unter Bildung der Verbindung der Formel I gekuppelt.

[0047] Die Verbindung der Formel I mit der Isochinolinfunktionalität in der "C Domäne" kann gemäß dem folgenden Schema 4 oder Modifikationen hiervon hergestellt werden:

Schema 4



[0048] Wie in Schema 4 gezeigt können m-Tyrosinester oder Analoga, einschließlich substituierter Analoga hiervon, durch die Bildung des Säurehalogenids, gefolgt von der nukleophilen Verdrängung der Gruppe OR⁻ aus einem Alkohol, das heißt Methanol oder Ethanol, verestert werden. Wenn Thionylchlorid oder eine andere Halogenidquelle verwendet wird, kann das Produkt als Säureadditionssalz (2) isoliert werden. Der entstehende Ester (2) wird einer Pictet-Spengler Reaktion durch Erhitzen mit einem geeigneten Keton oder Aldehyd unter Rückflussbedingungen unterzogen. Beispielsweise kann ein unsubstituiertes Isochinolinrückgrad (3) unter Verwendung von Formaldehyd in der Pictet-Spengler Reaktion gebildet werden. Andererseits kann ein gemdimethylsubstituiertes Isochinolin, worin R¹¹ für Methyl steht, unter Verwendung von Aceton als Ketonquelle und Lösemittel gebildet werden. Das Produkt Isochinolin (3) kann vorzugsweise als Säureadditionssalz isoliert werden. Wenn m-Tyrosin als Ausgangsmaterial verwendet wird, wird die freie Hydroxylgruppe zuerst durch Schützen/Aktivierung mit einer guten Abgangsgruppe entfernt, wie beispielsweise Umsetzung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid oder Methansulfonsäure unter Bildung des Triflats oder Mesylats in Gegenwart einer Base. Das Triflat ist aufgrund des zusätzlichen elektronenziehenden Effekts des Trifluormethansubstituenten eine bevorzugte Gruppe, die zur Vorbereitung der Verbindung (3) zur Desoxygenierung verwendet wird. Die Desoxygenierungsreaktion wird durch eine Hydrierung bei einem Druck von etwa 50 psi bewirkt. Das Produkt (4) kann als Säureadditionssalz isoliert werden. Das Produkt (4) wird unter basischen Bedingungen unter Bildung des Säuresalzes hydrolysiert. Geeignete Basen für die obige Hydrolyse umfassen wässriges Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid und Lithiumhydroxid. Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Gemisch aus wässrigen und organischen Lösemitteln ausgeführt. Eine Exothermie während der Zugabe einer Base kann reguliert werden (das heißt weniger als etwa 35°C), um eine Überhitzung oder "durchgehende Reaktionen" zu vermeiden. Das

Reaktionsprodukt kann durch wässrige Aufarbeitung isoliert werden. Alternativ dazu kann das gesamte Gemisch konzentriert und mit organischen Lösemitteln unter Bildung des gewünschten Produkts (6) nach einer Kristallisation gewaschen werden.

[0049] Das Produkt (6) wird dann mit einem "B Domänensubstrat", wie beispielsweise 4-Chlor-D-phenylalanin, wie vorher und im Experimentaltail beschrieben, umgesetzt. Das entstehende "BC" Kombinationsprodukt wird dann mit einer "A Domäne", wie beispielsweise Diethyl-(2-phenyl-2-piperazin-1-ylethyl)amin, unter Bildung der entsprechenden Verbindung der Formel I umgesetzt. Alternativ dazu kann das Produkt (6) mit einer "AB" Domänenkombination unter Bildung einer Verbindung der Formel I umgesetzt werden.

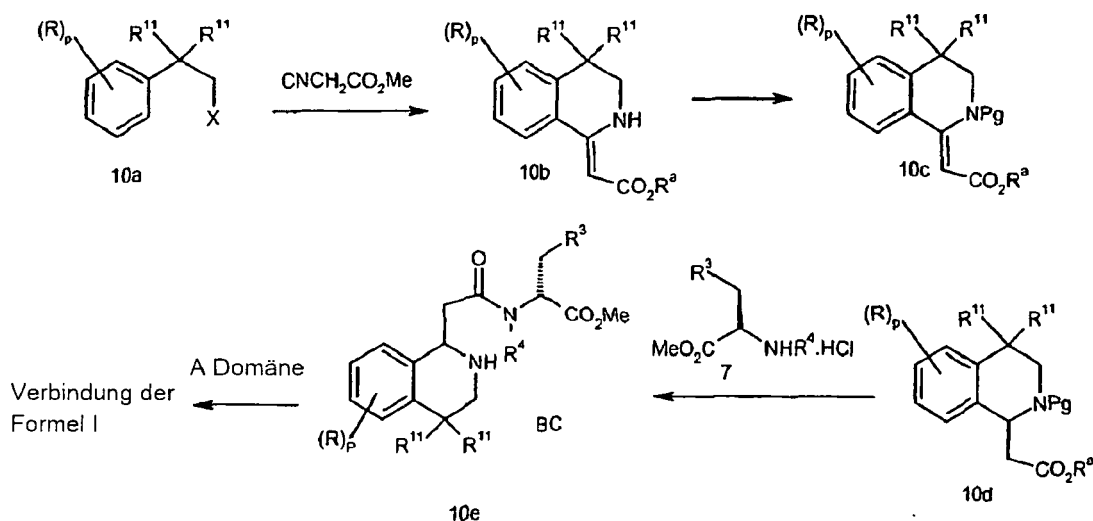
[0050] Dem Fachmann ist bekannt, dass bestimmte Schutzgruppenanbringungen und -abspaltungen von Zwischenprodukten in Schema 4 unter Bildung des Carbamats, des substituierten Amins oder des freien Amins am Isochinolinylstickstoff möglich sind und innerhalb des Schutzzumfangs der Erfindung liegen. Falls nichts anderes angegeben ist sind Reagenzien und Verfahren zur Ausführung der hierin beschriebenen Reaktionen dem Fachmann bekannt und können in allgemeinen Referenztexten, wie Advanced Organic Chemistry von J. March 5. Ausgabe, Wiley Interscience Publishers, New York, NY und den hierin angegebenen Literaturangaben gefunden werden.

[0051] In einem alternativen Verfahren kann das Isochinolinprodukt, das heißt die Verbindung (3) oder (5) einschließlich ihrer geschützten Analoga durch Umsetzung mit einem auftrennenden Mittel getrennt werden, wie beispielsweise L-Weinsäure, Dehydroabietylamin oder anderen auftrennenden Mitteln, die dem Fachmann bekannt sind.

[0052] Alternativ dazu können asymmetrische Analoga von Produkt (6) mittels asymmetrischen Ausgangsmaterialien hergestellt werden. Beispielsweise kann L-DOPA anstelle von m-Tyrosinester in Umsetzungen, die im wesentlichen zu denen ähnlich sind, die in Schema 4 und in den Beispielen beschrieben sind, verwendet werden, um das asymmetrische Analogon der Verbindung (6) zu erhalten.

[0053] Tetrahydroisochinolinessigsäurederivate können hergestellt und verwendet werden, wie dies im folgenden in Schema 10a beschrieben ist:

Schema 10a



[0054] Wie in Schema 10a gezeigt, wird eine Verbindung der Formel 10a, worin X für Halogen steht, vorzugsweise Brom oder Chlor, und R und R^{11} wie vorher definiert sind, und die im Handel erhältlich ist oder aus im Handel erhältlichen Ausgangsmaterialien hergestellt wird, mit Cyanomethylethylacetat unter Bildung einer Verbindung der Formel 10b umgesetzt. Die Verbindung der Formel 10b kann als Verbindung 10c mit einer geeigneten Schutzgruppe (Pg) geschützt und dann Hydrierungsbedingungen unterzogen werden, einschließlich beispielsweise asymmetrischer Hydrierung unter Bildung einer Verbindung der Formel 10d, die chiral sein kann (in Abhängigkeit der Hydrierungsbedingungen, das heißt asymmetrischer gegenüber nicht-asymmetrischer Hydrierung). Die Verbindung der Formel 10d oder das Stereoisomer hiervon wird mit einem B Domänenstück, wie beispielsweise 4-Chlor-D-Phe unter Bildung eines BC Stücks (10e) umgesetzt. Die Verbindung der Formel 10e wird dann mit einem A Domänenstück unter Bildung einer Verbindung der Formel I umgesetzt. Die

Details der spezifischen Reaktionsschritte sind ähnlich oder analog zu hierin und im Experimentaltail beschriebenen Reaktionen. Ferner ist dem Fachmann bekannt, dass solche Zwischenproduktreaktionen, wie Hydrolyse und Schutzgruppenabspaltung erforderlich sein können, um optimale Ausbeuten in bestimmten Schritten des gezeigten Schemas zu erreichen. Dem Fachmann sind auch weitere herkömmliche Manipulationen, wie N-Alkylierung oder Acylierung und Alkylierungen am Benzolring bekannt, um andere Verbindungen der Formel I zu erhalten.

Formulierung

[0055] Die Verbindung der Formel I wird vorzugsweise in einer Einheitsdosierungsform vor der Verabreichung formuliert. Demnach ist eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel I und einen oder mehrere pharmazeutisch annehmbare Träger, Verdünnungsmittel oder Hilfsstoffe enthält.

[0056] Die vorliegenden pharmazeutischen Zusammensetzungen werden durch bekannte Verfahren mittels gut bekannter und leicht verfügbarer Inhaltsstoffe hergestellt. Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Formulierungen wird der Wirkstoff (eine Verbindung der Formel I) gewöhnlich mit einem Träger gemischt oder mit einem Träger verdünnt oder in einem Träger eingeschlossen, der in Form einer Kapsel, eines Sachets, eines Papiers oder eines anderen Behälters vorliegen kann. Wenn der Träger als Verdünnungsmittel dient, kann dies ein festes, halbfestes oder flüssiges Material sein, das als Vehikel, Hilfsstoff oder Medium für den Wirkstoff dient. Daher können die Zusammensetzungen vorliegen in Form von Tabletten, Pillen, Pulvern, Lonzetten, Sachets, Cachets, Elixieren, Suspensionen, Emulsionen, Lösungen, Sirupen, Aerosolen (als Feststoff oder in einem flüssigen Medium), Weich- und Hartgelatine kapseln, Zäpfchen, sterilen injizierbaren Lösungen und sterilen verpackten Pulvern.

[0057] Einige Beispiele für geeignete Träger, Hilfsstoffe und Verdünnungsmittel sind unter anderem Lactose, Glucose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Stärkearten, Akaziengummi, Calciumphosphat, Alginate, Traganth, Gelatine, Calciumsilicat, mikrokristalline Cellulose, Polyvinylpyrrolidon, Cellulose, Wasser, Sirup, Methylcellulose, Methyl- und Propylhydroxybenzoate, Talkum, Magnesiumstearat und Mineralöl. Die Formulierungen können zusätzlich enthalten Gleitmittel, Netzmittel, Emulgier- und Suspendiermittel, Konservierungsstoffe, Süßstoffe oder Geschmacksstoffe. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können so formuliert werden, dass sie eine schnelle, anhaltende oder verzögerte Freisetzung des Wirkstoffs nach der Verabreichung an den Patienten bereitstellen.

Dosis

[0058] Die spezifisch verabreichte Dosis wird durch die einzelnen Umstände bestimmt, die jede Situation umgeben. Diese Umstände umfassen den Verabreichungsweg, die medizinische Vorgeschichte des Empfängers, den pathologischen Zustand oder das Symptom, das behandelt wird, die Schwere der zu behandelnden Zustände/Symptome und das Alter und Geschlecht des Empfängers. Es ist jedoch verständlich, dass der geeignete behandelnde Arzt in Anbetracht der bestimmten Umstände des Patienten oder Empfängers die verabreichte therapeutische Dosierung bestimmt.

[0059] Im allgemeinen beträgt eine minimale Tagesdosis einer Verbindung der Formel I etwa 1, 5, 10, 15 oder 20 mg. Typischerweise beträgt eine wirksame Maximaldosis etwa 500, 100, 60, 50 oder 40 mg. Die exakte Dosis kann gemäß der Standardpraxis in der Medizin oder Tiermedizin durch "Dosistitration" am Empfänger bestimmt werden, die die anfängliche Verabreichung einer geringen Dosis der Verbindung und dann die graduelle Erhöhung der Dosis umfasst, bis der gewünschte therapeutische Effekt beobachtet wird.

Verabreichungsweg

[0060] Die Verbindungen können auf eine Vielzahl an Wegen verabreicht werden, einschließlich auf oralem, rektalem, transdermale, subkutanem, topischem, intravenösem, intramuskulärem oder intranasalem Weg.

Kombinationstherapie

[0061] Die Verbindungen der Formel I können in Kombination mit anderen Arzneimitteln verwendet werden, die bei der Behandlung der Erkrankungen oder Zustände verwendet werden, für die die Verbindungen der Formel I brauchbar sind. Solche anderen Arzneimittel können über einen Weg und in einer Menge, die hierfür herkömmlich verwendet werden, gleichzeitig oder sequenziell mit einer Verbindung der Formel I verabreicht wer-

den. Wenn eine Verbindung der Formel I gleichzeitig mit einem oder mehreren anderen Arzneimitteln verwendet wird, ist eine pharmazeutische Zusammensetzung bevorzugt, die diese anderen Arzneimittel zusammen mit der Verbindung der Formel I enthält. Demnach umfassen die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung die, welche auch einen oder mehrere andere Wirkstoffe zusätzlich zu einer Verbindung der Formel I enthalten. Beispiele für solche anderen Wirkstoffe, die mit einer Verbindung der Formel I entweder getrennt oder in denselben pharmazeutischen Zusammensetzungen kombiniert werden können, umfassen unter anderem:

- (a) Insulinsensitizer einschließlich (i) PPAR γ Agonisten, wie die Glitazone (beispielsweise Troglitazon, Pioglitazon, Englitazon, MCC-555, BRL49653 und dergleichen) und Verbindungen, die in WO 97/27857 A, WO 97/28115 A, WO 97/28137 A und WO 97/27847 A beschrieben sind, (ii) Biguanide, wie Metformin und Phenformin,
- (b) Insulin oder Insulinmimetika,
- (c) Sulfonylharnstoffe, wie Tolbutamid und Glipizid,
- (d) α -Glucosidaseinhibitoren (wie Acarbose),
- (e) Cholesterinsenker, wie (i) HMG-CoA Reduktaseinhibitoren (Lovastatin, Simvastatin und Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin und andere Statine), (ii) Sequestriermittel (Cholestyramin, Colestipol und Dialkylaminoalkylderivate eines quervernetzten Dextrans), (iii) Nicotinoylalkohol, Nicotinsäure oder ein Salz hiervon, (iv) Agonisten für den Proliferator-Aktivator-Rezeptor α , wie Fenobrinsäurederivate (Gemfibrozil, Clofibrat, Fenofibrat und Benzafibrat), (v) Inhibitoren der Cholesterinabsorption, wie β -Sitosterol und Acyl-CoA:Cholesterinacyltransferaseinhibitoren, wie Melinamid, (vi) Probucol, (vii) Vitamin E und (viii) Thyromimetika,
- (f) PPAR δ Agonisten, wie die, welche in WO 97/28149 A beschrieben sind,
- (g) Antiobesitätsverbindungen, wie Fenfluramin, Dexfenfluramin, Phentermin, Sibutramin, Orlistat und andere β -3-adrenerge Rezeptoragonisten wie jene, die in den US Patentanmeldungen 60/217 965, 60/241 614 und 60/247 304 beschrieben sind,
- (h) Ernährungsverhalten modifizierende Mittel, wie Neuropeptid Y Antagonisten (beispielsweise Neuropeptid Y5) wie dies in WO 97/19682 A, WO 97/20820 A, WO 97/20821 A, WO 97/20822 A und WO 97/20823 A beschrieben ist,
- (i) PPAR α Agonisten, wie dies in WO 97/36579 A von Glaxo beschrieben ist,
- (j) PPAR γ Antagonisten, wie dies in WO 97/10813 A beschrieben ist,
- (k) Serotoninwiederaufnahmeinhibitoren, wie Fluoxetin und Sertralin,
- (l) Wachstumshormonsekretionsmittel, wie MK-0677 und
- (m) Mittel, die zur Behandlung der männlichen und/oder weiblichen Sexualstörung brauchbar sind, wie Phosphodiester V Inhibitoren, einschließlich Sildenafil und ICI-351 und α -2 adrenerge Rezeptorantagonisten, einschließlich Phentolaminmesylat und Dopaminrezeptoragonisten, wie Apomorphin.

Funktionsdemonstration

A. Bindungstest

[0062] Der radioaktive Bindungstest wird zur Identifizierung von kompetitiven Inhibitoren der ^{125}I -NDP- α -MSH Bindung an klonierte humane MCRs mittels Membranen aus stabil transfizierten, humanen, embryonalen 293-Nierenzellen (HEK 293) verwendet.

[0063] HEK 293 Zellen, die mit Melanocortinrezeptoren des Menschen oder der Ratte transfiziert sind, werden entweder als adhärenzte Monolagen oder als Suspensionskultur angezogen. Die Monoschichtzellen werden in Rollflaschenkulturen bei 37°C und 5% CO₂/Luftatmosphäre in einem 3:1 Gemisch aus Dulbecco's modifiziertem Eagle Medium (DMEM) und Ham F12 angezogen, worin 25 mM L-Glucose, 100 Einheiten/ml Penicillin G 100 μ /ml Streptomycin, 250 ng/ml Amphotericin B und 300 μ g/ml Gentamicin enthalten sind und das mit 5% fetalem Rinderserum supplementiert ist. Die Monoschichtzellen werden an eine Suspensionskultur angepasst (Berg et al., Biotechniques, Band 14, Nr. 6, 1993) und werden entweder in Kreiskolben oder Schüttelkolben (37°C und 7,5% CO₂/Luftüberschichtung) in einem modifizierten DMEF/F12 Medium angezogen, worin 0,1 mM CaCl₂, 2% Pferdeserum und 100 μ g/ml Natriumheparin enthalten sind, um eine Zell-Zell-Aggregation zu vermeiden. Die Zellen werden durch Zentrifugation geerntet, mit PBS gewaschen und die Pellets werden bei -80°C gefroren bis zu den Membranpräparationen gelagert.

[0064] Die Zellpellets werden in 10 Volumina an Membranpräparationspuffer (das heißt 1 g Pellet in 10 ml Puffer) resuspendiert, der die folgende Zusammensetzung aufweist: 50 mM Tris pH 7,5 bei 4°C, 250 mM Saccharose, 1 mM MgCl₂, Complete® EDTA-freie Proteaseinhibitortablette (Boehringer Mannheim) und 24 μ g/ml DNase I (Sigma, St. Louis, MO). Die Zellen werden mit einem motorgetriebenen Homogenisator mit 20 Schlä-

gen homogenisiert und das Homogenat wird bei $38000 \times g$ bei 4°C für 40 Minuten zentrifugiert. Die Pellets werden in Membranpräparationspuffer bei einer Konzentration von 2,5–7,5 mg/ml resuspendiert und 1 ml Aliquots der Membranhomogenate werden schnell in flüssigem Stickstoff eingefroren und dann bei -80°C gelagert.

[0065] Die Lösungen einer Verbindung der Formel I (300 pmol/l bis $30 \text{ } \mu\text{mol/l}$) oder unmarkiertes NDP- α -MSH (1 pmol/l bis 100 nmol/l) werden zu $150 \text{ } \mu\text{l}$ Membranbindungspuffer unter Bildung der Endkonzentrationen (in Klammern angegeben) zugegeben. Der Membranbindungspuffer hat die folgende Zusammensetzung: 25 mM HEPES pH 7,5, 10 mM CaCl_2 , $0,3\%$ BSA. $150 \text{ } \mu\text{l}$ Membranbindungspuffer, worin $0,5\text{--}5,0 \text{ } \mu\text{g}$ Membranprotein enthalten sind, werden gefolgt von 50 nmol/l an ^{125}I -NDP- α -MSH auf eine Endkonzentration von 100 pmol/l zugegeben. Zusätzlich werden $50 \text{ } \mu\text{l}$ an SPA Kügelchen (5 mg/ml) zugegeben und das entstehende Gemisch wird kurz gerührt und für 10 Stunden bei RT inkubiert. Die Radioaktivität wird in einem Wallac Trilux Mikrotiterplattenscintillationszähler quantifiziert. Die in Kompetitionstests erhaltenen HK_{50} Werte werden unter Verwendung der Cheng-Prusoff Gleichung $K_i = \text{HK}_{50}/(1 + D/K_d)$ in Affinitätskonstanten (K_i Werte) umgewandelt.

B. Funktionstest

[0066] Es werden funktionelle Zell-basierte Tests entwickelt, um Agonisten und Antagonisten zu unterscheiden.

[0067] Agonisttest: HEK 293 Zellen, die stabil einen humanen Melanocortinrezeptor exprimieren (siehe beispielsweise Yang et al., Mol. Endocrinol., 11(3): 274–280, 1997) werden mittels Trypsin/EDTA Lösung ($0,25\%$, Life Technologies, Rockville, MD) von den Gewebekulturflaschen abgelöst. Die Zellen werden durch Zentrifugation gesammelt und in DMEM (Life Technologies, Rockville, MD) resuspendiert, das mit 1% L-Glutamin und $0,5\%$ fetalem Rinderserum supplementiert ist. Die Zellen werden gezählt und auf $4,5 \times 10^5$ pro ml verdünnt.

[0068] Es wird eine Verbindung der Formel I in Dimethylsulfoxid (DMSO) (Endkonzentration 3×10^{-5} bis $3 \times 10^{-10} \text{ M}$) verdünnt und $0,05$ Volumen der Lösung der Verbindung werden zu $0,95$ Volumina der Zellsuspension gegeben, wobei die DMSO Endkonzentration $0,5\%$ beträgt. Nach der Inkubation bei $37^{\circ}\text{C}/5 \text{ CO}_2$ für 5 Stunden werden die Zellen durch die Zugabe von Luciferinlösung (50 mM Tris, 1 mM MgCl_2 , $0,2\%$ Triton-X 100, 5 mM DTT, $500 \text{ } \mu\text{mol/l}$ Coenzym A, $150 \text{ } \mu\text{mol/l}$ ATP und $440 \text{ } \mu\text{mol/l}$ Luciferin) lysiert, um die Aktivität des Reportergens Luciferase zu quantifizieren, die eine indirekte Messung der intrazellulären cAMP Produktion ist.

[0069] Die Luciferaseaktivität wird aus dem Zellysats mittels eines Wallac Victor 2 Luminometers gemessen. Die Menge an Lichtproduktion, die von einer Verbindung der Formel I stammt, wird mit der Menge an Licht verglichen, die in Reaktion auf NDP- α -MSH gebildet wird, welcher als 100% Agonist definiert wird, um eine relative Effizienz einer Verbindung zu erhalten. Die EK_{50} wird als die Verbindungskonzentration definiert, die zu einer halbmaximalen Stimulation führt, wenn sie mit dem eigenen Maximalniveau der Stimulierung verglichen wird.

Verbindungspräparation für den cAMP Akkumulationstest mit ganzen Zellen mit Melanocortinrezeptoren

[0070] Im Agonisttest werden die Verbindungen als 10 mM und NDP- α -MSH (Kontrolle) als $33,3 \text{ } \mu\text{M}$ Stammlösungen in 100% DMSO hergestellt. Diese werden seriell in 100% DMSO verdünnt. Die Verbindungsplatte wird weiter 1:200 in Verbindungsverdünnungspuffer verdünnt (HBSS-092, 1 mM Ascorbinsäure, 1 mM IBMX, $0,6\%$ DMSO, $0,1\%$ BSA). Die Endkonzentration reicht von $10 \text{ } \mu\text{M}$ bis 100 pM für die Verbindung und $33,33 \text{ nM}$ bis $0,3 \text{ pM}$ für die Kontrolle in $0,5\%$ DMSO. Es erfolgt ein Transfer von $20 \text{ } \mu\text{l}$ aus dieser Platte in 4 PET Platten mit 96 Vertiefungen (alle Tests werden zweifach für jeden Rezeptor ausgeführt).

Zellkultur und Zellstimulierung

[0071] HEK 293 Zellen, die stabil mit dem MC3R und MC4R transfiziert sind, werden in DMEM angezogen, das 10% FBS und 1% Antibiotikum/Antimykotikumlösung enthält. Am Tag des Tests werden die Zellen mit Enzym-freier Dissoziationslösung abgelöst und in Zellpuffer (HBSS-092, $0,1\%$ BSA, 10 mM HEPES) mit 1×10^6 Zellen/ml resuspendiert. Es werden $40 \text{ } \mu\text{l}$ Zellen/Vertiefung zu den PET Platten mit 96 Vertiefungen gegeben, worin $20 \text{ } \mu\text{l}$ verdünnte Verbindung und Kontrolle enthalten sind. Man inkubiert bei 37°C in einem Wasserbad für 20 Minuten. Man stoppt den Test durch die Zugabe von $50 \text{ } \mu\text{l}$ Stopppuffer (50 mM Na-Acetat, $0,25\%$ Triton X-100).

Bindungstests mit radioaktiven Liganden

[0072] Es werden Bindungstests mit radioaktiven Liganden in SPA Puffer (50 mM Natriumacetat, 0,1 BSA) ausgeführt. Die Kügelchen, der Antikörper und der radioaktive Ligand werden in SPA Puffer unter Bereitstellung von ausreichend Volumen für jede Platte mit 96 Vertiefungen verdünnt. Zu jeder gestoppten Testvertiefung werden 100 µl eines Cocktails gegeben, der 33,33 µl Kügelchen, 33,33 µl Antikörper und 33,33 µl ^{125}I -cAMP enthält. Dies führt zu einer Endkonzentration von 6,3 mg/ml Kügelchen, 0,65 Anti-Ziege-Antikörper und 61 pM an ^{125}I -cAMP (enthält 25000–30000 cpm) in einem schließlichen Testvolumen von 210 µl. Die Platten werden in einem Wallac MicroBeta Zählgerät nach einer Inkubation von 12 Stunden ausgezählt.

[0073] Die Daten werden in pmol cAMP mittels einer Standardkurve umgewandelt, die unter denselben Bedingungen gemessen wurde. Die Daten werden mittels einer Activity Base Software analysiert, um Agoniststärken (EK50) und Daten einer prozentualen relativen Wirksamkeit gegenüber NDP- α -MSH zu generieren.

C. In vivo Nahrungsaufnahmemodelle

1) Nahrungsaufnahme über Nacht

[0074] Sprague Dawley Ratten werden intracerebroventrikulär mit einer Testverbindung in 400 nl an 50% Propylenglycol/künstliche Cerebrospinalflüssigkeit eine Stunde vor dem Einsetzen des Dunkelzyklus (12 Stunden) injiziert. Die Nahrungsaufnahme wird mittels eines computerisierten Systems bestimmt, worin das Futter jeder Ratte auf eine computerüberwachte Waage gestellt wird. Es wird die kumulative Nahrungsaufnahme für 16 Stunden nach der Verabreichung der Verbindung gemessen.

2) Nahrungsaufnahme in diätinduzierten übergewichtigen Ratten

[0075] Männlichen C57/B16J Mäusen, die auf einer Hochfettdiät (60% Kalorien aus Fett) für 6,5 Monate seit der 4 Lebenswoche gehalten wurden, wird intraperitoneal eine Verbindung der Formel I verabreicht. Die Nahrungsaufnahme und das Körpergewicht werden über einen Zeitraum von 8 Tagen gemessen. Die biochemischen Parameter bezüglich Obesität, einschließlich Leptin, Insulin, Triglycerid, Fettsäure, Cholesterin und Serumglucosespiegel werden bestimmt.

D. Ratten Ex Copula Test

[0076] Sexuell reife, männliche Caesarian Derived Sprague Dawley (CD) Ratten (über 60 Tage alt) werden verwendet, wobei das anbindende Ligament operativ entfernt wurde, um eine Zurückziehung des Penis in die Penisvorhaut während der ex copula Evaluierungen zu verhindern. Die Tiere erhalten freien Zugang zu Nahrung und Wasser und werden unter einem normalen Licht/Dunkel-Zyklus gehalten. Die Studien werden während dem Lichtzyklus ausgeführt.

1) Konditionierung auf eine Rückenlagenzwangshaltung für Ex Copula Reflextests

[0077] Die Konditionierung dauert etwa 4 Tage. Am Tag 1 werden die Tiere in einen abgedunkelten Behälter gegeben und dort für 15 bis 30 Minuten gehalten. Am Tag 2 werden die Tiere in eine Rückenlagenposition im Behälter für 15 bis 30 Minuten gezwungen. Am Tag 3 werden die Tiere in die Rückenlagenposition gezwungen, wobei die Penisvorhaut für 15 bis 30 Minuten zurückgezogen wird. Am Tag 4 werden die Tiere in die Rückenlagenposition gezwungen, wobei die Penisvorhaut zurückgezogen wird, bis Penisreaktionen beobachtet werden. Einige Tiere erfordern zusätzliche Konditionierungstage, bevor sie vollkommen an die Verfahren akklimatisiert sind, wobei Tiere, die nicht ansprechen, aus der weiteren Evaluierung ausgeschlossen werden. Nach jeder Behandlung oder Evaluierung erhalten die Tiere eine Behandlung, um eine positive Verstärkung sicherzustellen.

2) Ex Copula Reflextest

[0078] Die Ratten werden sanft in eine Rückenlagenposition gezwungen, wobei der anteriore Torso in einen Zylinder mit einer passenden Größe gegeben wird, um eine normale Kopf- und Pfotenbeischlafposition zu erlauben. Für eine 400–500 g Ratte beträgt der Durchmesser des Zylinders etwa 8 cm. Der untere Torso und die hinteren Gliedmaßen werden mit einem nicht-adhäsiven Material (Vetrap) festgehalten. Ein zusätzliches Stück Vetrap mit einem Loch darin, durch das die Peniseichel geführt wird, wird über dem Tier festgemacht, um die Penisvorhaut in einer zurückgezogenen Position zu halten. Die Penisreaktionen werden beobachtet, die typi-

scherweise ex Copulu Genitalreflextests genannt werden. Typischerweise wird eine Reihe an Peniserektionen beobachtet, die spontan innerhalb weniger Minuten nach der Vorhautzurückziehung auftreten. Die Typen der normalen reflexogenen Erektionsreaktionen umfassen Elongation, Verdickung, Tassenbildung und Verdrehung. Eine Elongation wird als Ausdehnung des Peniskörpers definiert. Eine Verdickung ist eine Dilatation der Peniseichel. Eine Tasse wird als intensive Erektion definiert, bei der das distale Ende der Peniseichel für einen Moment aufklappt, um eine Tasse zu bilden. Eine Verdrehung ist eine Dorsiflexion des Peniskörpers.

[0079] Es werden Grundlinien und/oder Trägerevaluierungen ausgeführt, um zu bestimmen, wie und ob ein Tier reagieren wird. Einige Tiere haben eine lange Zeit bis zur ersten Reaktion, während andere insgesamt nicht ansprechen. Während dieser Grundlinienevaluierung werden die Latenz bis zur ersten Reaktionszeit, die Anzahl und der Typ der Reaktionen aufgezeichnet. Der Testzeitrahmen beträgt 15 Minuten nach der ersten Reaktion.

[0080] Nach einem Minimum von 1 Tag zwischen den Evaluierungen wird denselben Tieren eine Verbindung der Formel I mit 20 mg/kg verabreicht und sie werden auf Penisreflexe untersucht. Alle Evaluierungen werden mit Video aufgezeichnet und später ausgewertet. Die Daten werden gesammelt und mittels eines paarweisen gebündelten 2 t-Tests werden vergleichende Grundlinien und/oder Trägerevaluierungen mit Arzneimittelbewertungen für einzelne Tiere analysiert. Es werden Gruppen mit minimal 4 Tieren verwendet, um die Variabilität zu verringern.

[0081] Positive Referenzkontrollen werden in jede Studie eingebaut, um die Validität der Studie sicherzustellen. Die Tiere können in Abhängigkeit der Art der auszuführenden Studie durch mehrere Verabreichungswege die Dosis erhalten. Die Verabreichungswege umfassen intravenös (i.v.), intraperitoneal (i.p.), subkutan (s.c.) und intracerebral-ventrikulär (i.c.v.).

E. Modelle der weiblichen Sexualstörung

[0082] Nagertests, die für die sexuelle Empfänglichkeit der Weibchen relevant sind, umfassen das Verhaltensmodell der Lordose und direkte Beobachtungen der Kopulationsaktivität. Es existiert auch ein urethrogenitales Reflexmodell in betäubten Ratten mit Spinaltranssektion zur Messung des Orgasmus sowohl bei männlichen als auch weiblichen Ratten. Diese und andere etablierte Tiermodelle für die weibliche Sexualstörung sind in McKenna et al., Am. J. Physiol., (Regulatory Integrative Comp. Physiol 30): R 1276–R1285, 1991, McKenna et al., Pharm. Bioch. Behav., 40: 151–156, 1991 und Takahashi et al., Brain Res. 359: 194–207, 1985, beschrieben.

[0083] Die Probestestergebnisse für die erfindungsgemäßen Verbindungen werden in der folgenden Ergebnistabelle bereitgestellt:

Ergebnisse

Verbindung	MC4 Ki (nM)	MC4 EK ₅₀ (nM)	% rel. Effizienz
5I	9	4,3	104
4I	24,3	18,9	114
8I	28,8	99,8	124
10I	6,5	25,4	112

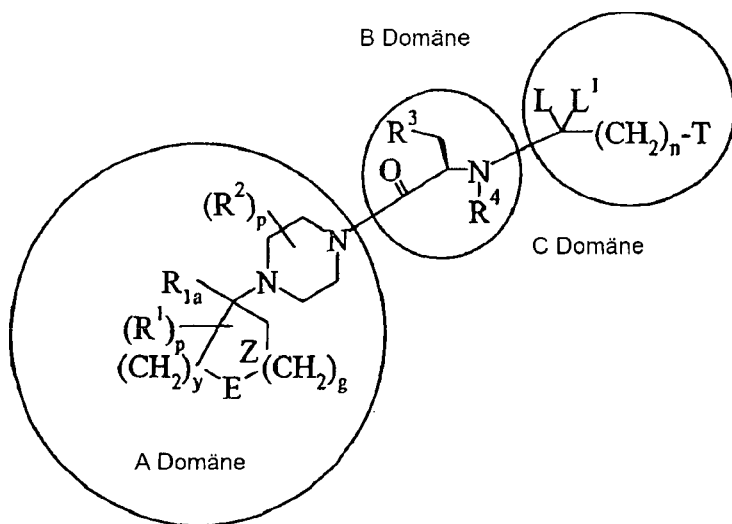
Experimentaltteil

[0084] Die folgenden Abkürzungen werden in der Beschreibung zur Vereinfachung verwendet:

BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Boc	t-Butoxycarbonyl
Cbz	Benzyloxycarbonyl
DCM	Dichlormethan
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DIPEA	Diisopropylethylamin (auch DIEA)
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	N,N-Dimethylformamid

DMSO	Dimethylsulfoxid
Äqu.	Äquivalente
EDC	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid \times HCl
ESI-MS	Elektronensprayionenmassenspektroskopie
Et	Ethyl
EtOAc	Ethylacetat
HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorphosphat
HOAT	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
HOBT	1-Hydroxybenzotriazolhydrat
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie
HRMS	Hochauflösungsmassenspektroskopie
LRMS	Gering auflösenden Massenspektrometrie
MS	Massenspektrometrie
Me	Methyl
Ms	Methylsulfonyl
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium-(0)
Ph	Phenyl
Phe	Phenylalanin
Pr	Propyl
TBS	tert-Butyldimethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
TEA	Triethylamin
THF	Tetrahydrofuran
Tic	1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure
TLC	Dünnschichtchromatographie
h	Stunde
RT	Raumtemperatur

[0085] Die folgenden Experimente beschreiben die Synthese von MC4 Agonisten der Formel I mit dem folgenden Motiv. Im allgemeinen werden die B und C Stücke wie beschrieben hergestellt und unter Bildung der B-C Stücke (siehe beispielsweise BC1 bis BC18) gekuppelt. Die B-C gekuppelten Stücke werden dann wiederum an die wie später definiert hergestellten A Stücke gekuppelt.

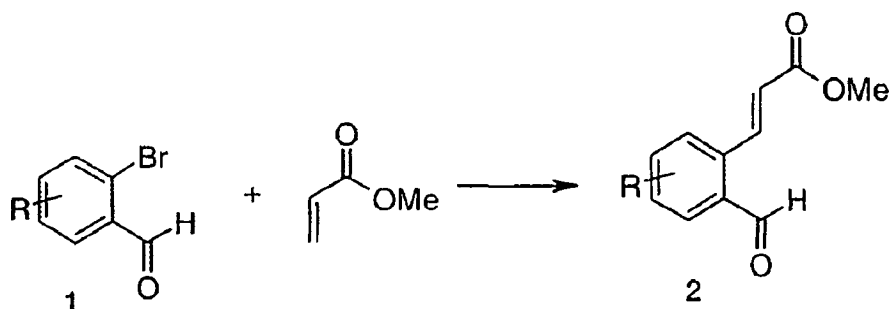


Herstellung der neuen C-Domänenteile

Heck-Kupplung

Präparation PP1

Synthese der Verbindung (2a) durch eine Heck-Kupplung aus 2-Brombenzaldehyd (1a) mit Methylacrylat ($\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ als Katalysator)



1a R=H
1b R= 5-OMe
1c R= 4,5-OMe
1d R= 5-NO₂

2a R=H
2b R= 5-OMe
2c R= 4,5-OMe
2d R= 5-NO₂

[0086] Ein Gemisch aus 2-Brombenzaldehyd (1a) (24,5 g, 132 mmol) Methylacrylat (17,9 ml, 199 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (590 mg, 2,65 mmol, 2 Molprozent), PPh_3 (1,39 g, 5,30 mmol, 4 Molprozent) und Et_3N (46 ml, 331 mmol) wird bei 80°C für 15 h gerührt. Eine große Menge des gelben Feststoffs wird nach der vollständigen Reaktion gebildet. Das Gemisch wird auf RT gekühlt, konzentriert und mit H_2O (200 ml) gemischt. Der organische Feststoff wird durch Filtration gesammelt und dann auf ein Kissen aus Silicagel (25 g) ($\text{EtOAc}/\text{Hexan}$ 1:1) unter Bildung eines dunkelgelben Feststoffs gegeben. Der Feststoff wird durch Kristallisation (100 ml EtOAc Bodenschicht, 120 ml Hexan obere Schicht) unter Bildung von 17,57 g (70%) (100% rein gemäß NMR) eines ersten Kristallisats und 5,23 g (21%) (95% gemäß NMR) eines zweiten Kristallisats der Verbindung 2a gereinigt.

Präparation PP2

Synthese der Verbindung (2a) gemäß einer Heck Kupplung aus 2-Brombenzaldehyd (1a) mit Methylacrylat (R = H) ($\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{O-Tolyl})_3$ als Katalysator):

[0087] Die Verbindung 1a (9,998 g, 54,04 mmol) wird in Toluol (20 ml) bei RT gelöst. Methylacrylat (5,996 g, 69,65 mmol, 1,29 Äquivalente), NEt_3 (15 ml), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und $\text{P}(\text{O-Tolyl})_3$ werden nacheinander zugegeben und das Gemisch wird unter Rückfluss gerührt. Nach 2 Stunden kann sich das Reaktionsgemisch auf RT abkühlen. Dann wird der ausgefällte gelbe Katalysator durch Filtration entfernt. Der Katalysator wird mit Toluol (2×10 ml) gewaschen und die Filtrate werden unter verringertem Druck zur Trockne konzentriert. Das restliche Öl wird unter Vakuum übers Wochenende unter Bildung eines rohen Feststoffs (11,449 g) getrocknet. Der Feststoff wird mit Isopropanol (25 ml) aufgenommen und über Nacht bei RT gerührt. Dann wird der Niederschlag filtriert und mit Isopropanol (5 ml) gewaschen. Der nasse Kuchen (8,240 g) wird über Nacht bei RT unter Bildung eines hochreinen 2-Carboxaldehydmethylcinnamats mit 74% Ausbeute (7,627 g, 40,1 mmol) getrocknet.

Präparation PP3

Heck Kupplung der Verbindung 1b und Methylacrylat zur Bildung der Verbindung 2b (R = 5-OMe):

[0088] Ein Gemisch aus 2-Brom-5-methoxybenzaldehyd (1b) (4,5 g, 20,9 mmol, Aldrich), Methylacrylat (2,7 g, 1,5 Äquivalente, 2,83 ml), Et_3N (7,4 g, 3,5 Äquivalente, 10,2 ml), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (93 mg, 0,02 Äquivalente) und $\text{P}(\text{O-Tol})_3$ wird gerührt und über 2–3 Tage auf 80°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf RT gekühlt und zwischen EtOAc (50 ml) und Kochsalzlösung (50 ml) aufgeteilt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2×50 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit Kochsalzlösung (1×50 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und unter Bildung eines gelbbraunen Öls (5,01 g, 109%) konzentriert. Dieses rohe Öl wird in einem heißen Lösemittel aus Hexan/ EtOAc (80 ml/15 ml) unter Bildung der Verbindung 2b als blassgelber Feststoff (3,5 g, 76%) gereinigt.

Präparation PP4

Heck-Kupplung der Verbindung 1c und Methylacrylat unter Bildung der Verbindung 2c (R = 4,5-OMe):

[0089] Zu einer Lösung der Verbindung 1c (906 mg, 3,70 mmol) in Toluol (2 ml) wird $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (17 mg, 0,074 mmol, 2 Molprozent), $\text{P}(\text{O-Tolyl})_3$ (45 mg, 0,148 mmol, 4 Molprozent), Methylacrylat (0,5 ml, 5,55 mmol) und Et_3N (1,5 ml, 11,1 mmol) gegeben. Das Gemisch wird bei 80°C für 21 h gerührt, auf RT gekühlt und mit H_2O (40 ml) gemischt. Die organischen Verbindungen werden mit EtOAc (50 ml) extrahiert, mit Kochsalzlösung (40 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Der Rückstand wird durch Blitzchromatographie unter Bildung von 466 mg (47%) der gewonnenen Verbindung 1c gefolgt von 450 mg (49%) der Verbindung 2c (4,5-OMe) gereinigt.

Präparation PP5

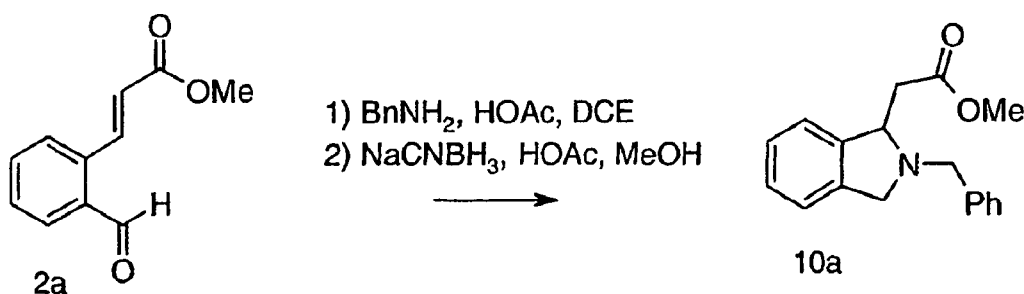
Heck-Kupplung der Verbindung 1d und Methylacrylat unter Bildung der Verbindung 2d (R = 5- NO_2):

[0090] Das Verfahren ist dasselbe wie das für die Verbindung 2c, wobei 82% der Verbindung 2d nach der Reinigung gebildet werden.

Reduktive Aminierung

Präparation PP6

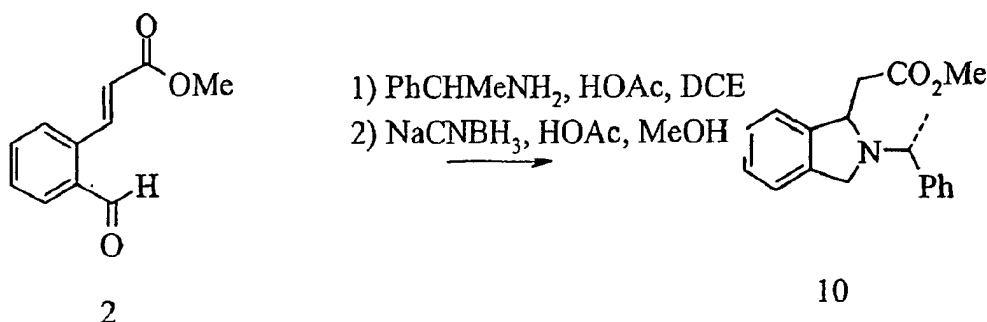
Reduktive Aminierung der Verbindung (2a) mit Benzylamin unter Bildung von Isoindolin (10a)



[0091] Zu einer Lösung der Verbindung 2a (11,27 g, 59,2 mmol) in $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (60 ml) wird BnNH_2 (6,47 ml, 59,2 mmol) gefolgt von HOAc (5,1 ml, 89 mmol) gegeben. Das Gemisch wird bei RT für 1 h gerührt. NaCNBH_3 (5,58 g, 88,8 mmol) und MeOH (30 ml) werden dann zu der obigen Lösung gegeben. Das entstehende Gemisch wird bei RT für weitere 2 h gerührt und mit gesättigter NaHCO_3 Lösung (150 ml) gestoppt. Das Gemisch wird mit EtOAc (2×100 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung (150 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und unter Bildung von 15,3 g des rohen Produkts der Verbindung 10a konzentriert, das in der nächsten Hydrolysereaktion ausgeführt wird.

Präparation PP7

Eintopfverfahren aus 2-Carboxaldehydmethylcinnamat zur Bildung des gewünschten cyclisierten Isoindolinprodukts mittels NaBH_3CN :



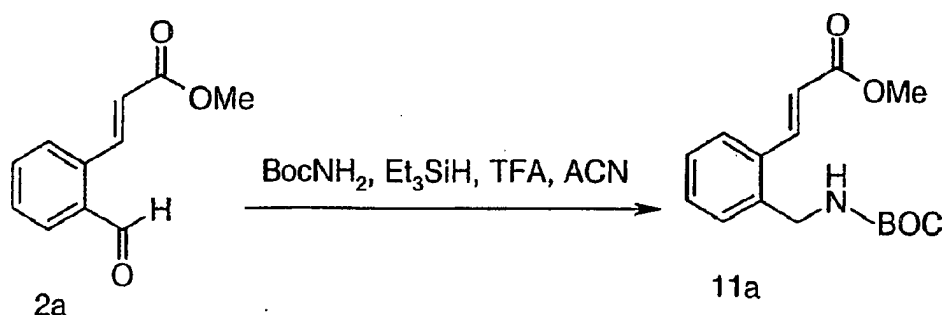
[0092] 2-Carboxaldehydmethylcinnamat der Verbindung 2a (3,254 g, 17,1 mmol) wird in einem 1:1 Me-

OH:PhCH₃ Gemisch (20 ml) bei RT gelöst. R-(+)-Phenethylamin (2,073 g, 17,1 mmol) wird zugegeben und die Lösung wird unter Rückfluss für 2 Stunden erhitzt. HPLC zur Verfahrenskontrolle zeigt an, dass die Iminbildung vollständig ist. Dann werden AcOH (2,055 g, 34,2 mmol) und NaBH₃CN (2,15 g, 34,2 mmol) nacheinander bei RT zugegeben und das Reaktionsgemisch wird mit einem Wasserbad gekühlt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht nachgerührt. Wasser (10 ml), MeOH (20 ml) und 37% HCl (2,8 ml) werden nacheinander zugegeben und die organische Phase wird extrahiert. Die wässrige Phase wird mit PhCH₃ (10 ml) gewaschen. Dann wird die wässrige Phase mit 5 N NaOH (20 ml) basisch gemacht und MeOH wird zur teilweisen Entfernung des MeOH konzentriert. Eine Extraktion mit EtOAc (2 × 25 ml) wird ausgeführt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und mit EtOAc (10 ml) gewaschen. Die Filtrate werden unter veringertem Druck konzentriert und das restliche Öl wird unter Vakuum über Nacht bei RT unter Bildung des gewünschten cyclisierten Isoindolinprodukts 10b mit 92% Ausbeute (4,642 g, 15,7 mmol) getrocknet. Die prozentualen HPLC Flächen zeigen an, dass die 2 Diastereomere in einem 55:45 Verhältnis hergestellt werden. Die ¹H NMR bestätigt dieses Ergebnis durch Integration der Methylgruppe des Phenethylsubstituenten.

[0093] Anmerkung: Die Heck oder Heck-Typ Kupplung wird in Toluol mit einem leichten Überschuß an Methylacrylat ausgeführt, das durch Destillation vor der MeOH und der R-(+)-Phenethylaminzugabe entfernt wird.

Präparation PP8

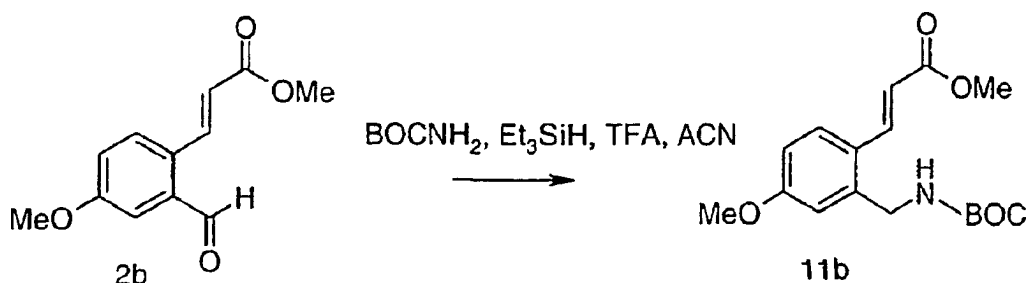
Reduktive Aminierung der Verbindung (2a) mit t-Butylcarbammat unter Bildung der Verbindung (11a)



[0094] Zu einer Lösung des Aldehyds der Verbindung 2a (238 mg, 1,25 mmol) in CH₃CN (8 ml) wird t-Butylcarbammat (439 mg, 3,75 mmol) gefolgt von Triethylsilan (0,6 ml, 3,75 mmol) und TFA (0,19 ml, 2,5 mmol) gegeben. Das Gemisch wird bei RT über Nacht gerührt, mit gesättigter NaHCO₃ Lösung (20 ml) gestoppt und mit EtOAc (2 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung (30 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und konzentriert. Der Rückstand wird durch Blitzchromatographie (Hexan/EtOAc 3:1) unter Bildung von 317 mg (87%) der Verbindung 11a gereinigt.

Präparation PP9

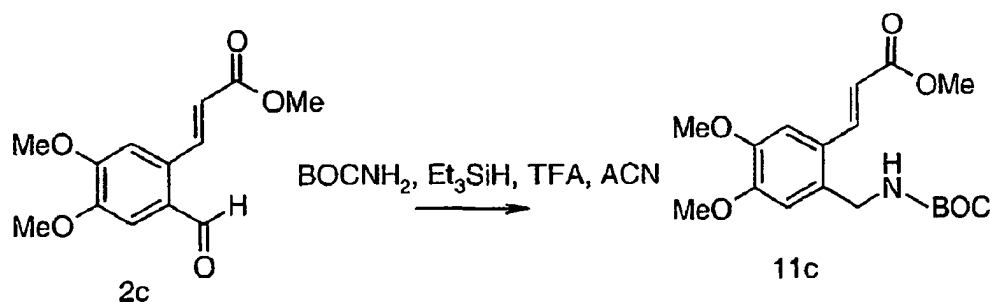
Reduktive Aminierung der Verbindung 2b mit t-Butylcarbammat zur Bildung der Verbindung 11b



[0095] Ein Gemisch des Aldehyds der Verbindung 2b (600 mg, 2,72 mmol), Et₃SiH (955 mg, 3 Äquivalente, 1,31 ml), TFA (620 mg, 2 Äquivalente, 420 µl), t-Butylcarbammat (980 mg, 3 Äquivalente) in Acetonitril (15 ml) wird bei Raumtemperatur für 2 Tage gerührt. Das Lösemittel wird auf einem Rotationsverdampfer entfernt und der rohe Rückstand wird auf einer Blitzsäule (100 g SiO₂, 7:1 → 6:1 Hexan/EtOAc) gereinigt. Es werden 307 mg gutes gewünschtes Produkt der Verbindung 11b (35%) gewonnen, wobei 195 mg des Produkts mit Aldehyd SM (22%) verunreinigt sind.

Präparation PP10

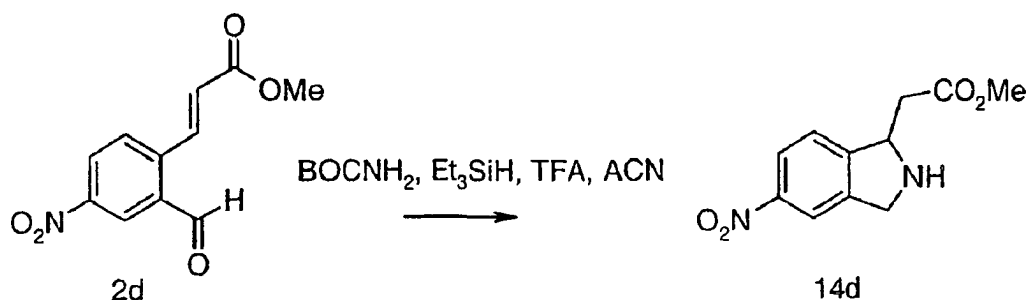
Reduktive Aminierung der Verbindung (2c) mit t-Butylcarbamat zur Bildung der Verbindung (11c)



[0096] Zu einer Lösung des Aldehyds der Verbindung 2c (411 mg, 1,64 mmol) in CH_3CN (10 ml) wird t-Butylcarbamat (580 mg, 4,93 mmol) gefolgt von Triethylsilan (0,8 ml, 4,93 mmol) und TFA (0,25 ml, 3,28 mmol) gegeben. Das Gemisch wird bei RT über Nacht gerührt, mit gesättigter NaHCO_3 Lösung (30 ml) gestoppt und mit EtOAc (2×30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung (30 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Der Rückstand wird durch Blitzchromatographie (Hexan/EtOAc 3:1, Hexan/EtOAc 1:1) unter Bildung von 535 mg (93%) der Verbindung 11c gereinigt.

Präparation PP11

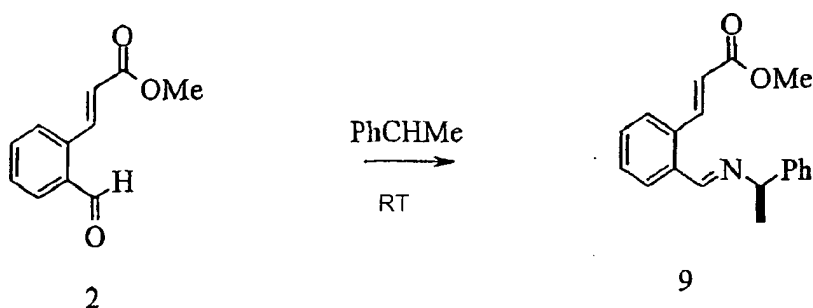
Synthese von 14d



[0097] Zu einer Lösung der Verbindung 2d (1,02 g, 4,34 mmol) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ (1:1, 24 ml) werden BocNH_2 (1,5 g, 13,02 mmol), Et_3SiH (2,1 ml, 13,02 mmol) und TFA (0,067 ml, 8,67 mmol) gegeben. Das Gemisch wird bei RT für 7 h gerührt. Während der Reaktion bildet sich ein Niederschlag. Das Reaktionsgemisch wird mit gesättigter NaHCO_3 Lösung (30 ml) gestoppt und mit CH_2Cl_2 (40 ml) verdünnt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung (30 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Der Rückstand wird durch Blitzchromatographie (Hexan/EtOAc 3:1, dann $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 10:1) unter Bildung von 2,08 g eines gelben Feststoffs gereinigt, der noch BocNH_2 enthält. Das Produkt ist nicht das gewünschte Boc-Carbamat der Verbindung 14d. Das LC-MS Ergebnis zeigt, dass das Produkt das Schiff-Basenzwischenprodukt ist.

[0098] Zu dem obigen Produkt (420 mg) in CH_2Cl_2 (10 ml) werden Et_3SiH (1 ml) und TFA (0,4 ml) gegeben. Das Gemisch wird bei RT für 1 h gerührt und eine kleine Menge der Probe wird zur NMR verwendet. Eine NMR Analyse zeigt, dass das Ausgangsmaterial verbraucht ist und das Produkt die Verbindung 14d ist. Dann wird TFA (0,7 ml) zu dem obigen Gemisch gegeben und die entstehende Lösung wird bei RT für weitere 5 h gerührt und konzentriert. Der Rückstand wird in EtOAc (20 ml) gelöst und mit H_2O (10 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit gesättigtem NaHCO_3 (30 ml) basisch gemacht und die organischen Verbindungen werden mit CH_2Cl_2 (2×25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und unter Bildung von 218 mg der cyclisierten Verbindung 14d konzentriert.

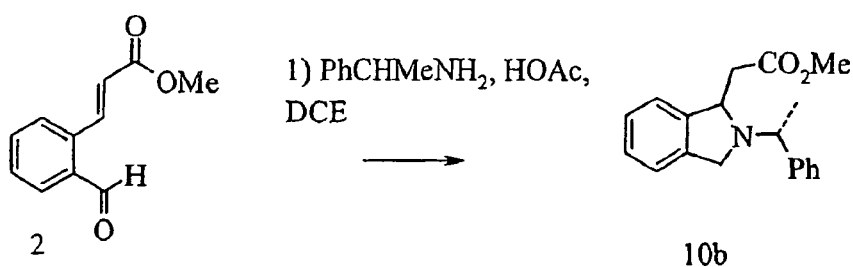
Präparation PP12

Kondensation der Verbindung 2a mit α -Methylbenzylamin zur Bildung des Imins 9

[0099] 2-Carboxaldehydethylmethylcinnamat 2a (0,897 g, 4,72 mmol) wird in MeOH (10 ml) bei RT gelöst. R-(+)-Phenethylamin (0,577 g, 4,76 mmol) wird zugegeben und die Lösung wird unter Rückfluss für 2 Stunden erhitzt. Eine HPLC in Prozesskontrolle zeigt an, dass die Iminbildung vollständig ist. Das Lösemittel wird auf einem Rotationsverdampfer verdampft und das entstehende Öl wird bei RT unter Vakuum über Nacht getrocknet. Die Schiffsche Base 9 wird beinahe quantitativ erhalten (1,412 g, 4,81 mmol).

Präparation PP13

Michael-Addition



[0100] α -Methylbenzylamin wird als Auxiliar verwendet. Wie oben gezeigt ergibt die Eintopfreaktion des Aldehyds 2a und des α -Methylbenzylamins 90% der Verbindung 10b in einem Verhältnis von 1,2:1.

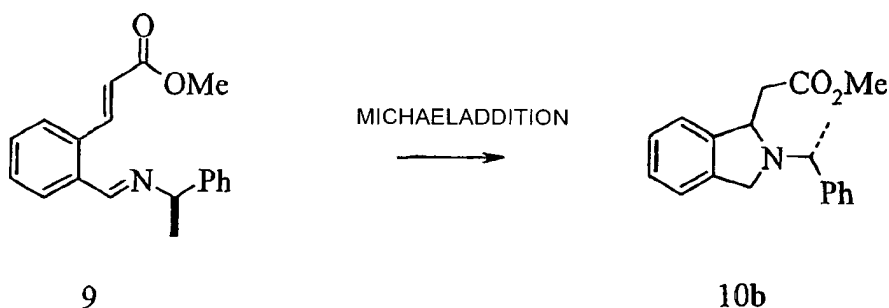
Schrittweise Reduktion, Aminierung und Cyclisierung:

[0101] Eine Kondensation des Aldehyds 2a mit α -Methylbenzylamin in Acetonitril oder Toluol ergibt das Imin 9 in ausgezeichneter Ausbeute. Eine Reduktion des Imins wird anfänglich bei RT mit NaCNBH₃/HOAc ausgeführt. Als Ergebnis wird ein schlechtes ee Verhältnis (1,2:1) erhalten, ähnlich zu dem vorher beschriebenen Eintopfverfahren. Aber wenn die Reaktion mit NaBH₄/TFA bei RT ausgeführt wird, wird das Verhältnis auf 2:1 verbessert. Durch Absenken der Reaktionstemperatur auf -78°C wird das Verhältnis auf 5 bis 6:1 verbessert.

Bedingungen	Verhältnis
NaCNBH ₃ , HOAc, RT	1,2:1
NaBH ₄ , TFA, RT	2:1
NaBH ₄ , TFA, -78°C	5-6:1

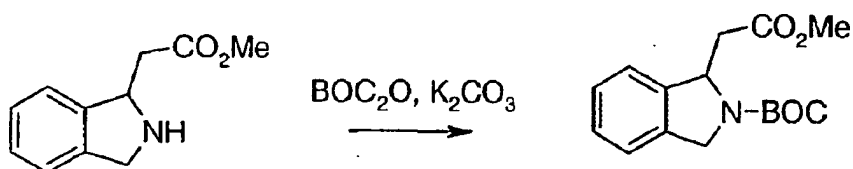
Präparation PP14

Cyclisierung von t-Butylcarbamat (11a)



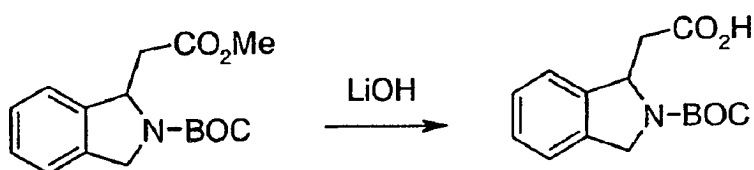
[0102] Der N-Boc-Isoindolinmethylester 12 wird original aus der Verbindung 11a durch Schutzgruppenabspaltung des Boc mit TFA gefolgt von einer basischen Aufarbeitung und Schutzgruppenanbringung mit einer Boc Gruppe synthetisiert. Dieses Verfahren wurde durch ein Einschrittverfahren gewaltig verbessert.

Präparation PP15



[0103] In einem 3 Liter fassenden Dreihalsrundbodenkolben, der mit einem Stickstoffeinlass, einem Thermo- element und einem mechanischen Rührer ausgestattet ist, wird eine Lösung aus 160 g (1,15 mol) K_2CO_3 in 180 ml Wasser bei RT gerührt. Festes BOC Anhydrid (120 g, 0,55 mol) wird in einer Portion zur Bildung einer halbfesten Lösung zugegeben. Zu dem Reaktionsgemisch wird eine Lösung des rohen Aminoesterausgangs- materials, 87 g (0,46 mol) in 120 ml THF langsam mit einer derartigen Geschwindigkeit gegeben, dass die in- nere Temperatur unter 35°C gehalten wird. Es wird ein mildes Aufschäumen beobachtet. Das Reaktionsge- misch wird für 18 Stunden bei RT gerührt. Eine Analyse eines Reaktionsaliquots mittels NMR (DMSO-d_6) zeigt das gewünschte Produkt. Die Reaktion wird mit Kochsalzlösung verdünnt und das Produkt wird mit EtOAc ex- trahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter Bildung eines dunklen Öls, 150,1 g, > 100% Ausbeute, konzentriert. Das rohe Material wird im nächsten Schritt weiter verwendet.

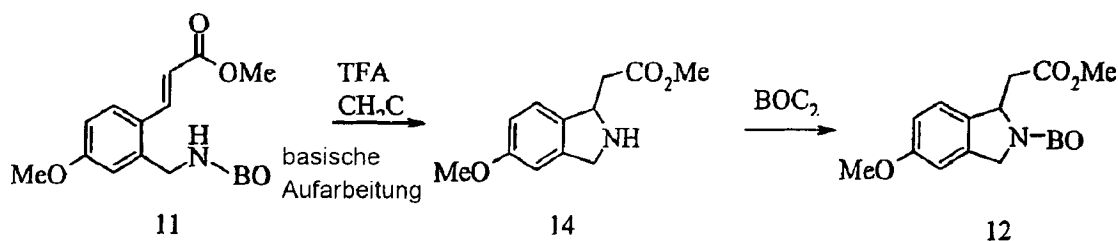
Präparation PP16



[0104] In einem 3 Liter fassenden Dreihalsrundbodenkolben, der mit einem mechanischen Rührer, einem Thermo- element und einem Rückflusskühler ausgestattet ist, wird eine Lösung aus 150 g (etwa 0,46 mol) des rohen N-Boc Esterausgangsmaterials in 750 ml Methanol bei RT gerührt. Zu der Lösung werden 750 ml Was- ser gegeben und das trübe Gemisch wird kräftig gerührt. Festes LiOH, 25 g (1,03 mol) wird in kleinen Portionen so zugegeben, dass die innere Temperatur unter 45°C bleibt. Nachdem die Reaktion vollständig ist, wird die Reaktion über Nacht bei RT gerührt und es entwickelt sich eine dunkelgrüne Farbe. Nach 18 Stunden wird die Reaktion unter Bildung eines dicken Halb-Feststoffs konzentriert. Das rohe Produkt wird in EtOAc gelöst und mit 1 N HCl schnell gewaschen, gefolgt von zwei Kochsalzwaschschritten. Die organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter Bildung von 81 g eines dunkelgrünen Feststoffs konzentriert. Die wässri- gen Phasen werden vereinigt und mit Methylenchlorid rückextrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter Bildung von 6 g eines dunkelgrünen Feststoffs konzentriert. Beide Feststoffe werden unter Bildung von 87 g des gewünschten Produkts vereinigt, was mittels NMR (DMSO-d_6) bestätigt wird.

Präparation PP17

Synthese der Verbindung 14B



[0105] Die N-Boc Verbindung 11b (200 mg, 0,62 mmol) wird in CH_2Cl_2 (1,0 ml) gelöst. Die klare hellgelbe Lösung wird auf 0°C gekühlt. Dann wird TFA (710 mg, 10 Äquivalente, 500 μl) mittels einer Spritze zugegeben. Das Kühlbad wird entfernt und die klare hellbraune Lösung wird bei RT über Nacht gerührt. Eine TLC (3:1 Hexan/EtOAc, UV) bestätigt die Vollständigkeit der Reaktion. Das TFA wird auf einem Rotationsverdampfer entfernt. EtOAc wird zugegeben und wieder konzentriert (zweimal). Der rohe Rückstand wird zwischen EtOAc (10–15 ml) und gesättigtem NaHCO_3 (10–15 ml) aufgeteilt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2×10 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, filtriert und unter Bildung eines hellbraunen nassen Feststoffs (212 mg, 138%) konzentriert. Eine NMR (CD_3OD) bestätigt das gewünschte Isoindolin 14b. Dieses rohe Isoindolin wird im nächsten Schutzgruppenschritt ohne weitere Reinigung verwendet.

Präparation PP18

Synthese der Verbindung 12b

[0106] Zu einem Gemisch des Isoindolins 14b (190 mg, 0,859 mmol), K_2CO_3 (189 mg, 1,5 Äquivalente) in einem Lösemittel aus 1:1 THF/ H_2O (1,0 ml) bei RT wird BOC_2O (210 mg, 1,1 Äquivalente) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei RT über Nacht gerührt. Eine TLC (3:1 Hexan/EtOAc, UV) zeigt die Vollständigkeit der Reaktion an. Das Gemisch wird mit EtOAc (15 ml) verdünnt und mit H_2O (1×20 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (1×20 ml) verdünnt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung gewaschen (1×20 ml), über MgSO_4 getrocknet, filtriert und unter Bildung eines klaren braunen Öls (340 mg, 123%) konzentriert. Dieses rohe Öl wird auf einer präparativen TLC Platte ($2 \times 1000 \mu\text{m}$, Lösemittel 2:1,5:0,5 CHCl_3 /Hexan/EtOAc) unter Bildung der Verbindung 12b als klares gelbes Öl (190 mg, 69%) gereinigt. ^1H und ^{13}C NMR (CDCl_3) werden erhalten.

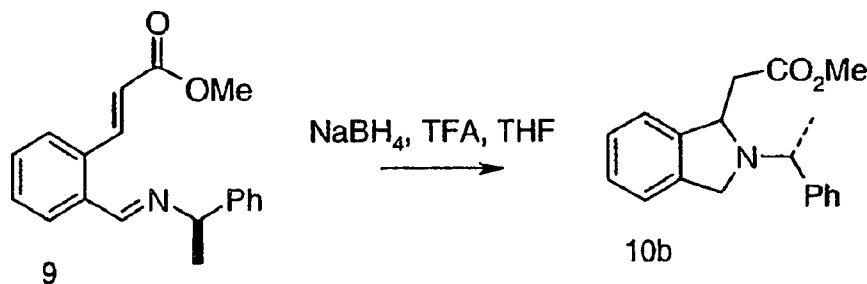
Verfahren PP19

Synthese der Verbindung 12d (5- NO_2) durch Boc-Schutzgruppenanbringung

[0107] Das Verfahren ist dasselbe, wie für die Verbindung 12b.

Präparation PP20

Synthese der Verbindung 10b

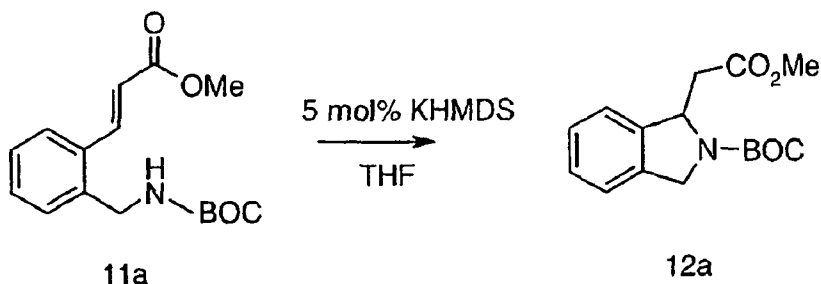


[0108] Das Imin 9 (1,412 g, 4,81 mmol) wird in wasserfreiem THF (10 ml) bei RT gelöst und TFA (5 ml) wird zugegeben. Die schwarze Lösung wird dann auf -78°C (Trockeneisbad) gekühlt und NaBH_4 (0,893 g, 23,6 mmol, 5 Äquivalente) wird in 2 Portionen über 5 Minuten zugegeben. Dann wird das Reaktionsgemisch bei -78°C für 3 Stunden gerührt und kann sich bei RT über Nacht langsam erwärmen. Wasser (20 ml), Cyclohexan

(10 ml) und EtOAc (20 ml) werden nacheinander zugegeben und die organische Phase wird extrahiert und verworfen. Die wässrige Phase wird mit 5 N NaOH (20 ml) basisch gemacht und zweimal mit einem 2:1 EtOAc/PhCH₃ Gemisch (30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und mit EtOAc (10 ml) gewaschen. Die Filtrate werden unter verringertem Druck konzentriert und das restliche Öl wird unter Vakuum über Nacht bei RT unter Bildung des gewünschten cyclisierten Isoindolinprodukts 10b (1,273 g, 4,31 mmol) mit 91,4% Ausbeute getrocknet. Die prozentuale HPLC Fläche zeigt an, dass die 2 Diastereomere in einem 84:16 Verhältnis (68%) hergestellt werden. Eine ¹H NMR bestätigt dieses Ergebnis durch Integration der Methylgruppe des Phenethylsubstituenten.

Präparation PP21

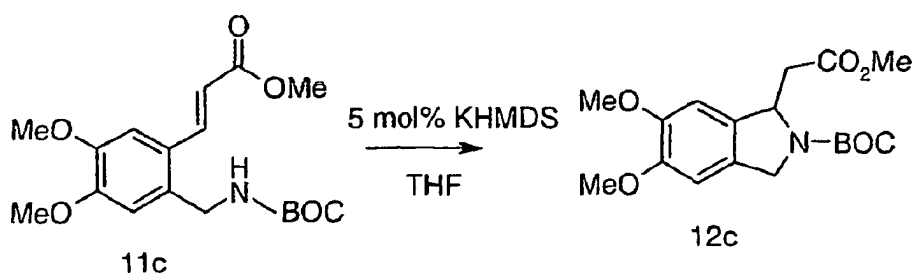
Cyclisierung der Verbindung 11a/Bildung der Verbindung 12a



[0109] Der N-Boc Methylester 11a (36,3 g, 0,125 mmol) wird in THF (250 ml) gelöst und die Lösung wird auf etwa 0°C gekühlt. Eine Lösung aus Kaliumbis(trimethylsilyl)amid (1,24 g, 0,05 mol Äquivalente) wird langsam mittels einer Spritze unter einer Stickstoffatmosphäre zugegeben. Die Temperatur wird während der Zugabe um etwa 8 Grad erhöht. Das Kühlbad wird entfernt und die Lösung wird bei RT für 30–45 Minuten gerührt. Die TLC (3:1 Hex/EtOAc) bestätigt eine vollständige Umsetzung. Die klare braune Lösung wird in einen Trenntrichter, der etwa 100 ml gesättigter HN₄Cl und etwa zerstoßenes Eis enthält, gegossen. Die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung (1 × 100 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und auf einem Rotationsverdampfer zu einem klaren gelben Öl (37,3 g) konzentriert. Dieses rohe Öl wird auf einer Blitzsäule (600 g SiO₂) mit einem Gradientenlösemittel von 6:1 Hexan/EtOAc (2,1 l), 5:1 Hexan/EtOAc (1,2 l), 4:1 Hexan/EtOAc (1,5 l) gereinigt, um die Verbindung 12a als reines gelbes Öl (34,5 g, 95%) zu erhalten.

Präparation PP22

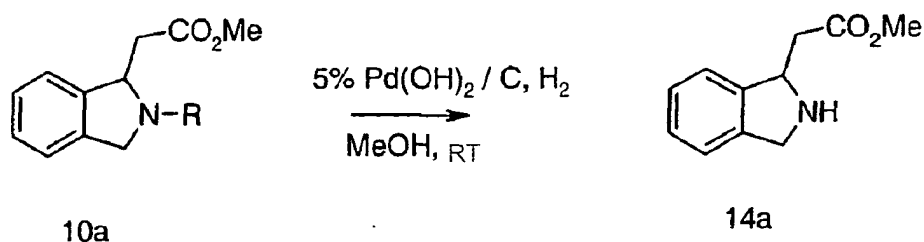
Cyclisierung der Verbindung 11 c/Bildung der Verbindung 12c



[0110] Zu einer Lösung der Verbindung 11c (535 mg, 1,52 mmol) in THF (10 ml) wird KHMDS (0,5 M in Toluol, 0,1 ml, 0,05 mmol, 2 Molprozent) gegeben. Das Gemisch wird bei RT für 20 min gerührt, mit gesättigter NH₄Cl Lösung (20 ml) gestoppt und mit EtOAc (20 ml) verdünnt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und konzentriert. Der Rückstand wird durch ein Kissen aus Silicagel (EtOAc/CH₂Cl₂ 1:10) unter Bildung von 530 mg (99%) der Verbindung 12c als nicht ganz weißer Feststoff filtriert.

Präparation PP23

Hydrogenolyse der Verbindung 10a (R = Bn) unter Bildung der Verbindung 14a:

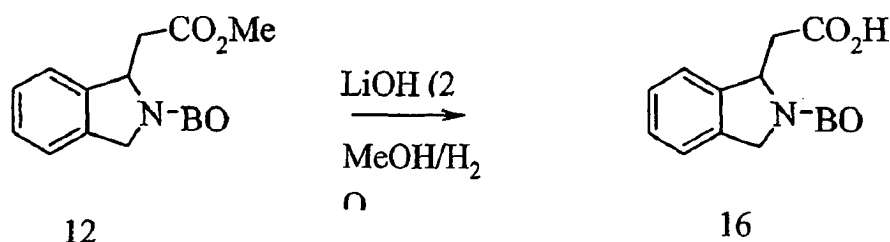


Schutzgruppenabspaltungen:

[0111] Zu einer Lösung der rohen Verbindung 10a (15,3 g, 54,4 mmol) in MeOH (100 ml) wird Pd(OH)₂/C (Pearlman's Katalysator, 1,02 g, 6 Molprozent) in einer Parr-Schüttlerflasche gegeben. Die Suspension wird unter 30 psi H₂ Druck über Nacht in dem Parr-Schüttler geschüttelt und durch ein Kissen aus Celite filtriert. Das Filtrat wird unter Bildung von 10,1 g der rohen Verbindung 14a als braunes Öl konzentriert. (Das Verfahren ist dasselbe für das Methylbenzylaminisindolinsubstrat 10b).

Präparation PP24

Hydrolyse des Isoindolinmethylesters (12a)/Bildung der Isoindolincarbonsäure (16a)



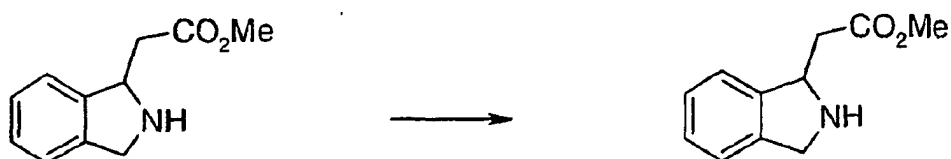
[0112] In einer typischen Reaktion wird ein Gemisch des Isoindolinesters 12a (92 mg, 0,316 mmol) mit 1:1 MeOH/H₂O (2 ml) mit LiOH (15 mg, 2 Äquivalente) bei RT über Nacht behandelt. Das Gemisch wird mit CH₂Cl₂ (5 ml) und Wasser (5 ml) verdünnt. Der pH des Reaktionsgemisches wird mit 10% NaHSO₄ Lösung auf pH 1–3 eingestellt. Die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (1 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Bildung der Verbindung 16a als blassgelber Schaum (76 mg, 87%) konzentriert. NMR (CDCl₃) zeigt ein sauberes gewünschtes Säureprodukt.

Anmerkung:

1. Die Reaktionszeit muss mehr als 6 Stunden betragen.
2. Der rohe Schaum kann durch Aufschlämmung in warmem Hexan gereinigt werden und wird dann zur Bildung des hellbraunen Feststoffs filtriert.
3. Eine Hydrolyse mittels KOH (2–5 Äquivalente) mit 1:1 MeOH 1 H₂O über Nacht erzielt dasselbe Ergebnis.

Präparation PP25

Reinigung des partiell aufgetrennten Isoindolincarbonsäuremethylesters:



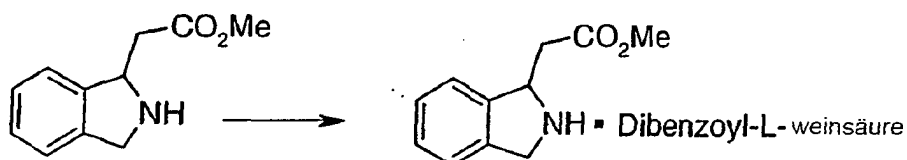
Auftrennung:

[0113] Eine Lösung des rohen Materials (97,62 g) Isoindolincarbonsäuremethylester in CH₂Cl₂ (350 ml) wird

mit 1 M HCl (400 ml, 200 ml) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Portionen werden mit CH_2Cl_2 (4 × 250 ml) gewaschen und dann mit K_2CO_3 Lösung (85 g in 150 ml Wasser) basisch gemacht. Das Gemisch wird mit CH_2Cl_2 (6 × 100 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet (Na_2SO_4) und unter Bildung eines partiell getrennten Isoindolincarbonsäuremethylesters als Öl (33,2 g) konzentriert. 60% ee gemäß chiraler CE.

Präparation PP26

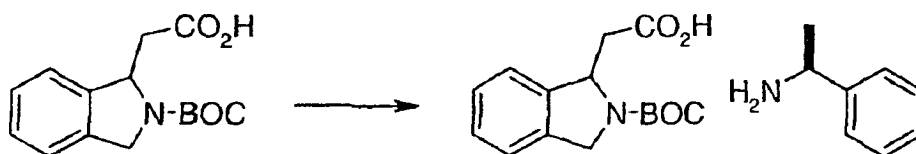
Auftrennung des partiell aufgetrennten Isoindolincarbonsäuremethylesters



[0114] Eine Lösung des partiell aufgetrennten Isoindolincarbonsäuremethylesters (33,24 g, 0,174 mol) in EtOH (130 ml) wird langsam mit einer Lösung aus Dibenzoyl-L-weinsäure (56,06 g, 0,156 mol) in EtOH (200 ml) behandelt. Die Lösung wird mit Produkt angeimpft und bei RT für 4 Stunden gerührt. Das reine Produkt wird durch Filtration gesammelt, mit EtOH (30 ml) gewaschen und zu nicht ganz weißen Kristallen (60,49 g) getrocknet. 96,5% ee gemäß chiraler CE.

Präparation PP27

Auftrennung der N-BOC Isoindolincarbonsäure

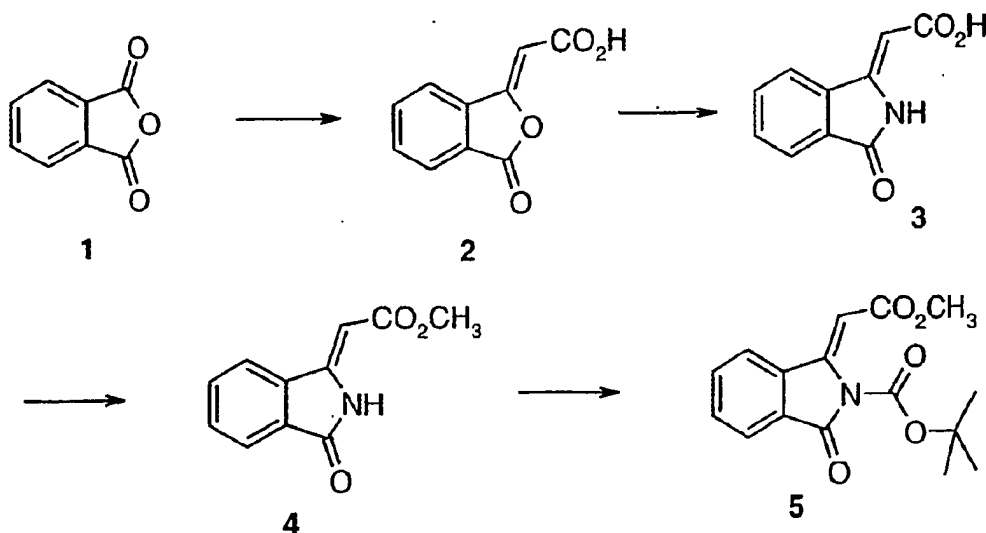


[O115] Eine Lösung/Aufschlämmung der racemischen N-BOC-Isoindolincarbonsäure (114,5 g, 0,413 mol) in EtOAc (1000 ml) wird langsam mit Triethylamin (28,8 ml, 0,206 mol), gefolgt von (S)-(-)- α -Methylbenzylamin behandelt. Die Lösung wird mit dem Produkt angeimpft und bei RT über Nacht gerührt. Das Produkt wird durch Filtration gesammelt, mit EtOAc (200 ml) gewaschen und zu einem weißen Pulver (62,98 g) getrocknet. 97,6% ee gemäß chiraler CE.

Präparation PP28

Teil I. Synthese des Z-Isomers (Vorläufer der asymmetrischen Hydrierung)

Schema P1



Asymmetrische Hydrierungsverfahren:

[0116] Das Z-Isomer der Verbindung 5 wird wie in Schema P1 angegeben, synthetisiert. Von der Verbindung 5 wird gemäß HPLC und ^1H NMR gezeigt, dass sie ein einzelnes Isomer ist. Die Doppelbindungsstereochemie ist aus vergleichenden NOE Daten mittels des beschriebenen E-Isomers (Schema P1) abgeleitet. Die beste chirale Induktion wird unter Verwendung der Verbindung 8/Ferrotan/MeOH-THF erreicht. In Hinblick auf die Umwandlung der Verbindung 9 in die Verbindung 10, das eine formale asymmetrische Synthese des Isoindolens 10 darstellen würde, wird dies mittels Super Hydrid- $\text{BF}_3 \times \text{OEt}_2$ erreicht. Jedoch ist das Produkt ein Gemisch der Verbindung 10 und der entsprechenden De-BOC Verbindung (Schutzgruppen sind abgespalten).

Präparation PP29

Verbindung 2 (Schema P1)

[0117] Phthalsäureanhydrid (751,5 g, 5,014 mol), Kaliumacetat (498 g, 5,014 mol) und Essigsäureanhydrid (1 l) werden zusammen unter Stickstoff gerührt. Das Gemisch wird langsam auf 145–150°C erwärmt und für 10 Minuten gerührt und dann bei 140°C für 20 Minuten. Das Gemisch kann sich langsam auf 80°C über 1 Stunde abkühlen. Drei Volumina Wasser werden zugegeben, wobei ein Feststoff ausfällt. Nach der Filtration wird der filtrierte Feststoff mit warmem Wasser gewaschen und so trocken wie möglich für 30 Minuten abgenutscht. Der Feststoff wird dann entsprechend mit Ethanol und Aceton gewaschen. Falls erwünscht kann eine weitere Reinigung durch Aufschlännen des Feststoffs in Aceton bei Raumtemperatur für 15 Minuten und anschließende Filtration erreicht werden. Ein Trocknen im Vakuum bei 50°C für 20 Stunden ergibt die Verbindung 2 als nicht ganz weißen Feststoff, 470 g (48%) mit einer NMR Reinheit von etwa 90%.

Präparation PP30

Verbindung 3 (Schema P1)

[0118] Die Verbindung 2 (470 mg, 2,47 mol) wird zu einem gerührten wässrigen Ammoniak (470 ml konz. NH_3 in 4,7 l Wasser) gegeben. Das entstehende Gemisch wird bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt und dann filtriert. Der filtrierte Feststoff wird mit Wasser gewaschen. Das vereinigte wässrige Filtrat und die Waschschrte werden vorsichtig mit 6 M wässrigem HCl (2,35 l) angesäuert. Der Niederschlag wird durch Filtration entfernt und im Vakuum bei 50°C unter Bildung der Verbindung 3 als gelber Feststoff, 259 g (52%) getrocknet.

Präparation PP31

Verbindung 4 (Schema P1)

[0119] Die Verbindung 3 (511 g, 2,7 mol) wird in Toluol aufgeschlänmt (10 Vol.). Thionylchlorid (385 g, 3,24 mol) wird über 10 Minuten zu dem gerührten Gemisch gegeben, das dann am Rückfluss für 1,5 Stunden erhitzt wird. Eine ^1H NMR Analyse zeigt etwa 80% Umwandlung zum Säurechlorid. Dann wird DMF (3,7 ml) zugegeben und das Gemisch wird am Rückfluss für weitere 3 Stunden erhitzt. Das entstehende Gemisch kann sich auf 35°C abkühlen und Methanol (1,27 l) wird mit einer derartigen Geschwindigkeit zugegeben, dass die Reaktionstemperatur bei 30–35°C gehalten wird. Das Reaktionsgemisch wird bei dieser Temperatur für weitere 15 Minuten gehalten und dann im Vakuum unter Bildung der Verbindung 4 als brauner Feststoff, 536 g (quantitativ), konzentriert.

Präparation PP32

Verbindung 5 (Schema P1)

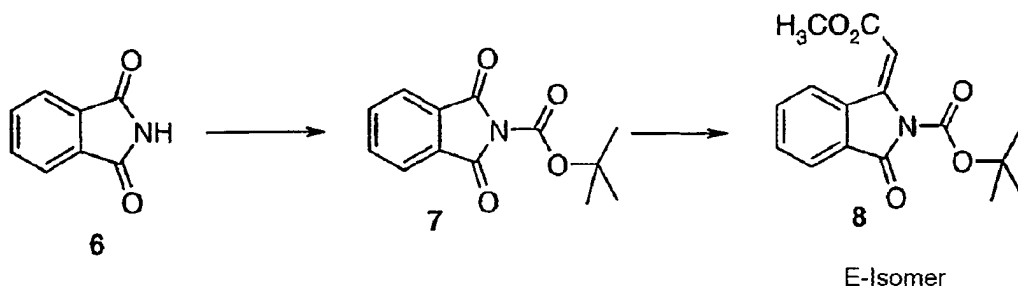
[0120] Die Verbindung 4 (750 g, 3,65 mol) wird in Acetonitril (15 l) gelöst. Das gerührte Gemisch wird auf 0–5°C gekühlt und DMAP (624 g, 5,11 mol) wird in einer Portion zugegeben. Nach 10 Minuten wird Boc-Anhydrid (1115 g, 5,11 mol) in einer Portion zugegeben: Es bildet sich eine leichte Exothermie, die von einer Gasentwicklung begleitet wird. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur für 5 Stunden gerührt und dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird in EtOAc gelöst und jeweils mit 10% wässriger Zitronensäure, gesättigtem wässrigem Na_2CO_3 und Wasser gereinigt. Nach dem Trocknen ergibt eine Konzentration der organischen Bestandteile einen dicken Sirup. Dieses Material wird durch ein Kissen aus Silicagel (1,5 g) unter Elution mit 1:1 EtOAc Hexan gegeben. Die Verbindung 5 wird als dunkler Feststoff isoliert, 619 g (55%). Eine vorsichtige Chromatographie auf Silicagel unter Elution mit 20% EtOAc – Hexan ergibt die Verbindung 5 als flauschigen

weißen Feststoff.

Präparation P33

Teil II: Synthese des E-Isomers (Vorläufer der asymmetrischen Hydrierung)

Schema P2



[0121] Das E-Isomer der Verbindung 8 (Schema P2) wird wie in Schema P2 gezeigt, hergestellt.

Präparation PP33

Verbindung 7 (Schema P2)

[0122] Die Verbindung 7 wird gemäß dem Verfahren von Einhorn et al., Synth. Commun. 2001, 31(5), 741–748, hergestellt.

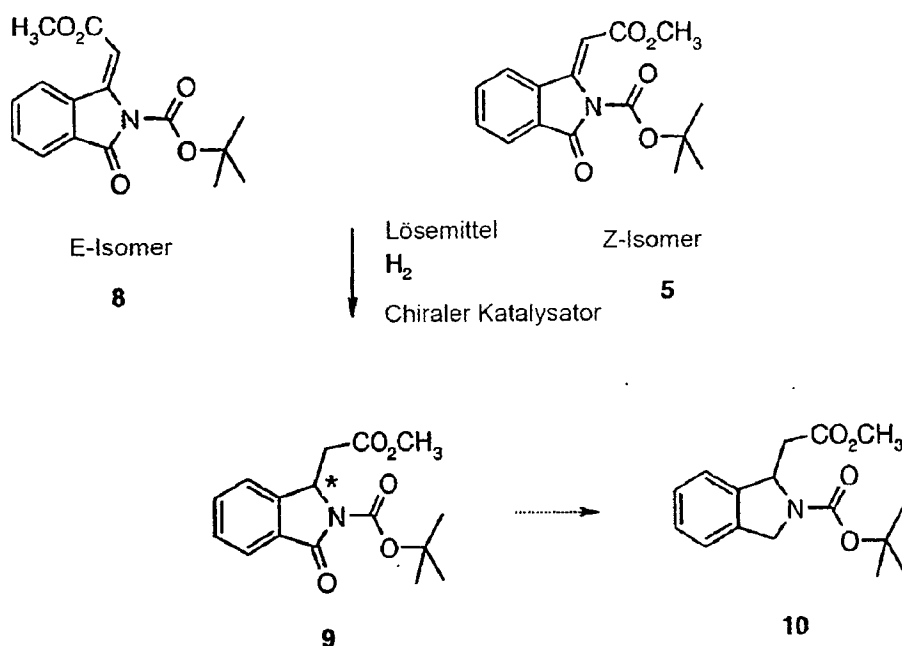
Präparation PP34

Verbindung 8 (Schema P2)

[0123] Die Verbindung 7 (15,00 g, 60,7 mmol) und Methyl(triphenylphosphoranylidene)acetat (41,40 g, 121,3 mmol) werden in Toluol (150 ml) aufgeschlämmt. Das Gemisch wird am Rückfluss gerührt und die Reaktion der Verbindung 7 wird mittels GC verfolgt. Nach 1,5 Stunden ist die Reaktion gemäß GC vollständig. Nach dem Kühlen auf Raumtemperatur wird das Gemisch filtriert. Der Feststoff auf dem Filter wird mit Toluol gewaschen, bis er farblos ist. Die vereinigten Filtrat/Waschschritte werden im Vakuum unter Bildung eines hellbraunen Feststoffs konzentriert. Dieses Material wird auf Silicagel gegeben und auf Silicagel (1 kg) unter Elution mit 10% EtOAc – Hexan chromatographiert. Die Verbindung 8 wird als weißes oder blassgelbes Pulver, 5,52 g (30%) isoliert.

Asymmetrische Hydrierung:

Schema P3

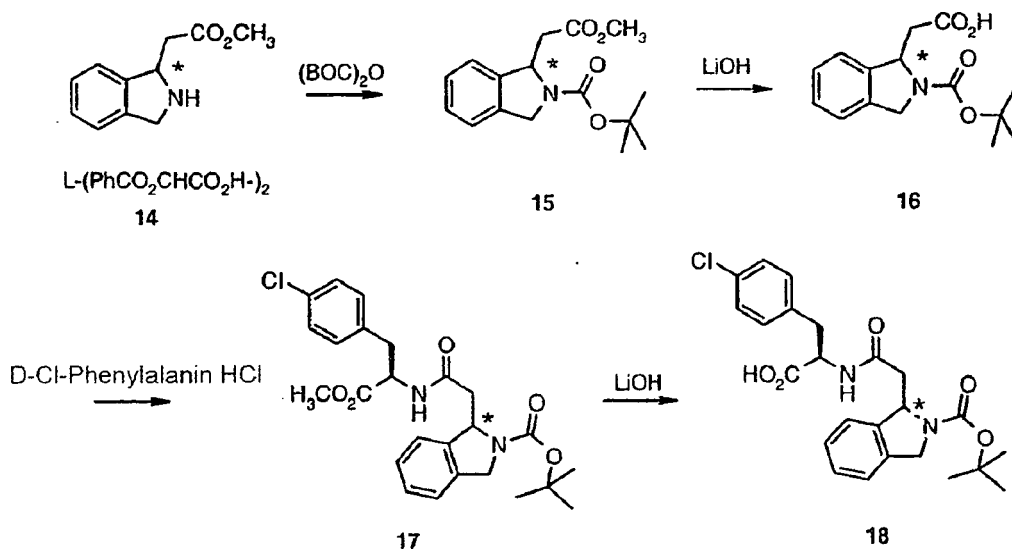


Präparation PP35

[0124] Das Screenen der chiralen Hydrierungsbedingungen zeigt, dass die beste chirale Induktion mittels der Verbindung 8/Ferrotan/MeOH-THF erreicht wird. In Hinblick auf die Umwandlung der Verbindung 9 in die Verbindung 10, was eine formale asymmetrische Synthese des Isoindolens 10 aufbaut, wird dies mittels Super Hydrid- $\text{BF}_3 \times \text{OEt}_2$ erreicht. Jedoch ist das Produkt ein Gemisch der Verbindung 10 und der entsprechenden De-BOC-Verbindung (abgespaltene Schutzgruppen).

Kupplung des chiralen Isoindolins mit d-4-Chlorphenylalanin (mittels des Tartratsalzes)

Schema P4



Präparation PP36

Verbindung 15 (Schema P4)

[0125] Das Tartratsalz der Verbindung 14 (58,00 g, 100,27 mmol) wird in Wasser (580 ml) aufgeschlämmt.

Festes NaHCO_3 (25,27 g, 300,8 mmol) wird vorsichtig zugegeben. BOC Anhydrid (22,98 g, 105,28 mmol) wird in einer Portion zugegeben und der Fortschritt der Reaktion wird durch Umkehrphasen HPLC aufgezeichnet. Nach 1 Stunde wird zusätzliches BOC Anhydrid (2,18 g, 10,00 mmol) zugegeben. Die Reaktion ist nach 3 Stunden vollständig (gemäß HPLC). Das Gemisch wird mit EtOAc (2×250 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser (250 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Eine Filtration und Konzentration im Vakuum ergibt die Verbindung 15 als klares hellbraunes Öl (31,33 g), das mit einer kleinen Menge an t-BuOH und BOC Anhydrid kontaminiert ist. Dieses Material wird direkt in der nächsten Reaktion verwendet.

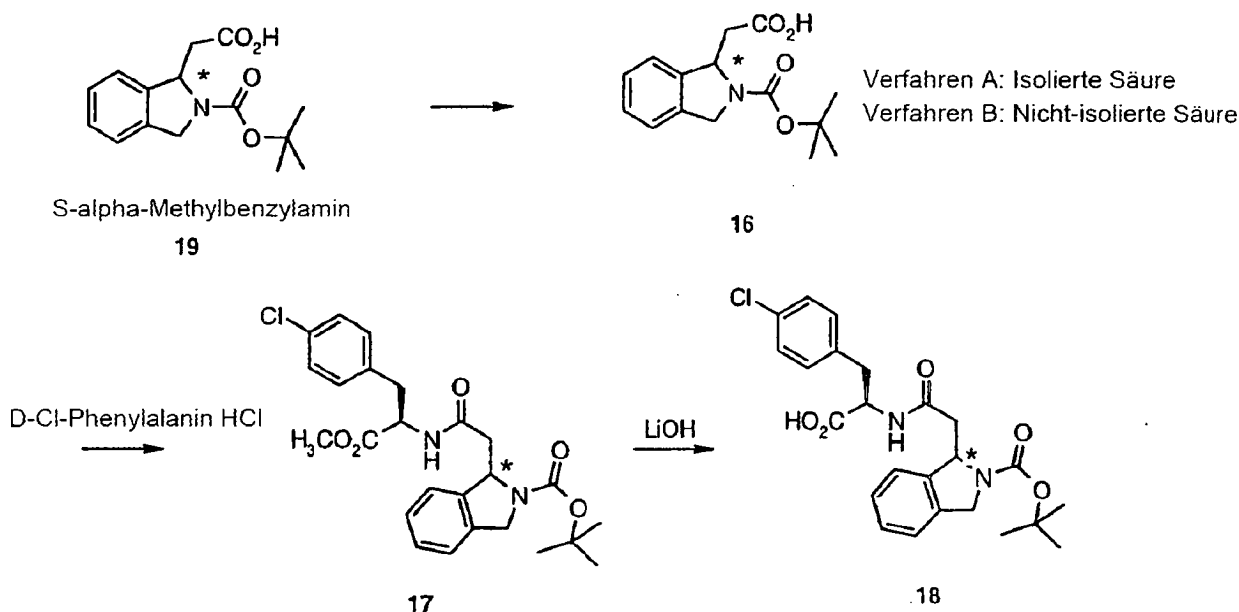
Präparation PP37

Verbindung 16 (Schema P4)

[0126] Der Ester der Verbindung 15 (29,21 g, 100,26 mmol) wird in 3:1 THF – Wasser (100 ml) gelöst. LiOH (6,00 g, 250,65 mmol) wird in einer Portion zu der gerührten Lösung gegeben. Nach 17 Stunden wird das Gemisch zur Trockne gebracht und der Rückstand wird in Wasser (500 ml) gelöst. EtOAc (250 ml) wird zugegeben und festes NaHSO_4 wird zu dem gerührten Gemisch gegeben, bis der pH 3 ist. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (250 ml) extrahiert. Die vereinigten EtOAc Phasen werden getrocknet (MgSO_4). Eine Filtration und Konzentration im Vakuum ergibt die Säure 16 als hellbraunen Feststoff, 27,10 g (97%).

(Aus α -Methylbenzylaminsalz):

Schema P5



[0127] Die verwendete Chemie wird in Schema P5 gezeigt. Zwei Protokolle werden verwendet: Verfahren A verwendet die isolierte Verbindung 16, Verfahren B verwendet eine Lösung der Verbindung 16, die aus dem aufgetrennten Salz 19 abgeleitet ist.

Präparation PP38

Verbindung 17 (Schema P5, Verfahren A)

[0128] Die Säure 16 (24,18 g, 87,2 mmol) und D-Chlorphenylalaninhydrochlorid (21,81 g, 87,2 mmol) werden in CH_2Cl_2 (100 ml) und DMF (25 ml) gelöst. Das Gemisch wird bei Umgebungstemperatur gerührt. HOBT (13,55 g, 100,3 mmol) und Hunig's Base (45,6 ml, 33,81 g, 261,6 mmol) werden zugegeben. HATU (38,13 g, 100,3 mmol) wird in einer Portion zugegeben (es entwickelt sich eine schnelle Exothermie auf 50°C). Das Gemisch wird für 90 Minuten gerührt und dann mit EtOAc (750 ml) verdünnt. Das entstehende Gemisch wird jeweils mit Wasser, 5% KHSO_4 , Kochsalzlösung und gesättigtem NaHCO_3 gewaschen und dann getrocknet. Eine Filtration und Konzentration im Vakuum ergibt die rohe Verbindung 17 als braunen Schaum. Das Produkt wird durch Chromatographie auf Silicagel (1 kg) unter Elution mit 1:1 EtOAc – Hexan gereinigt. Der Ester 17

wird als hellbraunes Pulver isoliert, 38,85 g (94%).

Präparation PP39

Verbindung 17 (Schema P5, Verfahren B)

[0129] Aufgetrenntes Salz 19 (96,27 g, 232,5 mmol) wird zwischen Wasser (500 ml) und CH_2Cl_2 (250 ml) aufgeteilt. Festes KHSO_4 wird portionsweise zugegeben, bis der pH 2,5 beträgt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und dann filtriert. Zu dieser Lösung wird 4-Chlor-D-phenylalanin (58,16 g, 232,5 mmol), HOBT (34,57 g, 255,8 mmol), Hunig's Base (93,2 ml, 69,13 g, 534,9 mmol) und schließlich HATU (97,26 g, 255,8 mmol) gegeben. Das entstehende Gemisch wird bei Raumtemperatur für 18,5 Stunden gerührt und dann auf ein Kissen aus Silicagel (1 kg) gegeben. Dies wird mit 1:1 EtOAc – Hexan gewaschen, bis kein weiteres Produkt eluiert. Der Ester der Verbindung 17 wird als pinkfarbener Schaum, 101,79 g (93%) isoliert: enthält etwa 1% nicht umgesetzte Verbindung 16.

Präparation PP40

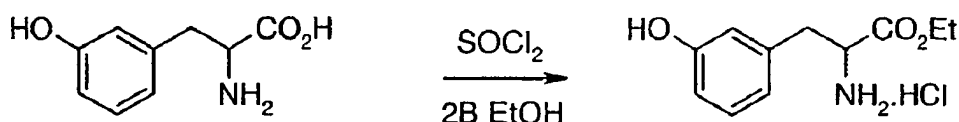
Verbindung 18 (Schema P5)

[0130] Der Ester der Verbindung 17 (38,64 g, 81,7 mmol) wird in 3:1 THF – Wasser (200 ml) gelöst. LiOH (2,15 g, 89,9 mmol) wird zu dem Gemisch gegeben, das bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt wird. Das Lösemittel wird dann im Vakuum entfernt und der übrige Feststoff wird in Wasser (600 ml) aufgenommen. Dieser wird mit MTBE (250 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit EtOAc (250 ml) gerührt und festes KHSO_4 wird portionsweise zugegeben, bis der pH 3 beträgt. Die Phasen werden abgetrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (250 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet. Eine Filtration und Konzentration im Vakuum ergibt die Säure 18 als hellpinkfarbenen Schaum, 38,41 g (35,71 g korrigiert für das restliche Lösemittel, 95%).

Verfahren zur Herstellung von Isochinolincarboxylatzwischenprodukten:

Präparation PP41

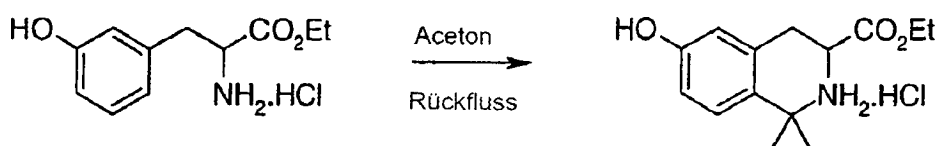
Schritt 1: Veresterung



[0131] In einem 22 l fassenden Vierhalsrundbodenkolben, der mit einem Rückflusskühler, einem Thermoelement und einem Stickstoffeinlass ausgestattet ist, wird eine Aufschlämmung aus 1000 g (5,4 mol) an m-Tyrosin in 10 l an 2B-3 EtOH auf 5°C gekühlt. Zu der Aufschlämmung werden 350 ml (12,4 mol) Thionylchlorid tropfenweise mittels eines Zugabetrichters bei einer solchen Geschwindigkeit gegeben, dass die Reaktionstemperatur unter 20°C liegt. Nachdem die Zugabe vollständig ist, wird die Reaktion auf Rückflusstemperatur erhitzt und für 18 Stunden gerührt. Die Reaktion wird auf ein Drittel ihres Volumens konzentriert und 8 l MTBE werden zugegeben. Die entstehende dicke Aufschlämmung wird für 14 Stunden in einem Rotationsverdampfer bei RT gerührt. Der entstehende Feststoff wird auf einem Filterkissen isoliert und bei 40°C für 48 Stunden unter Bildung von 1288 g (95%) getrocknet. NMR (DMSO-d_6) zeigt das gewünschte Material.

Präparation PP42

Schritt 2: Pictet-Spengler

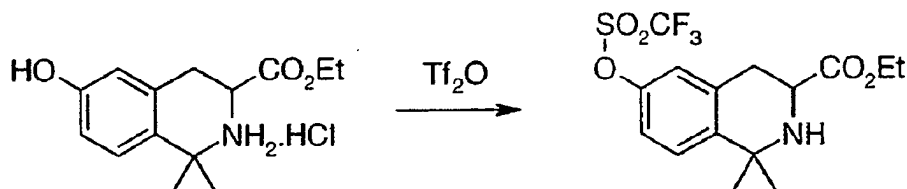


[0132] In einem 22 l fassenden Vierhalsrundbodenkolben, der mit einem mechanischen Rührer, einem Ther-

moelement und einem Rückflusskühler an der Spitze des Soxhlet Extraktionsgeräts mit 4 Å Sieben ausgestattet ist, wird eine Halb-Lösung aus m-Tyrosinethylesterhydrochlorid 1288 g (5,26 mol) in 13 l Aceton auf Rückflusstemperatur erhitzt. Das Kondensat wird durch die Siebe zur Entfernung des Wassers filtriert. Die Reaktion wird kräftig am Rückfluss für 48 Stunden gerührt. Eine NMR Probe in DMSO_d₆ zeigt die Abwesenheit des Ausgangsmaterials. Die Reaktion wird auf RT gekühlt und unter Bildung eines nicht ganz weißen Feststoffs konzentriert, 1411 g (94%).

Präparation PP43

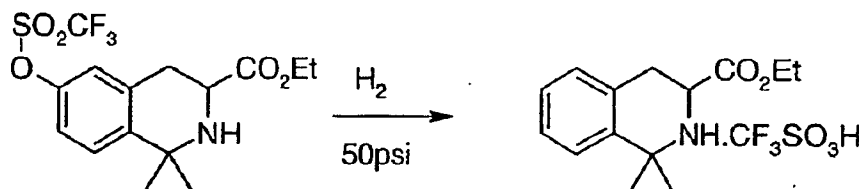
Schritt 3: Triflatbildung:



[0133] In einem 22 l fassenden Vierhalsrundenkolben, der mit einem Rückflusskühler, einem mechanischen Rührer, einem Stickstoffeinlass und einem Thermoelement ausgestattet ist, werden 1240 g (4,35 mol) des Ausgangsmaterialsalzes in 12,4 l Methylenchlorid auf 4°C gekühlt. Zu dem Gemisch werden 1452 ml (10,4 mol) Triethylamin gegeben und in die Lösung gerührt. Trifluormethansulfonsäure, 1472 ml (5,22 mol) werden tropfenweise zu der Reaktion bei einer derartigen Geschwindigkeit gegeben, dass die innere Temperatur unter 10°C gehalten wird. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktion wird auf RT erwärmt und für 18 Stunden gerührt. Die Reaktion wird zu einem Öl konzentriert und dann in 4 l EtOAc gelöst und wieder zu einem Öl konzentriert, um das überschüssige Trifluormethansulfonsäureanhydrid zu entfernen. Der rohe Rückstand wird in 4 l EtOAc gelöst und mit Wasser und gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird isoliert und mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Bildung von 1720 g (> 100%) eines rohen dunklen Öls konzentriert, das ohne weitere Reinigung verwendet wird.

Präparation PP44

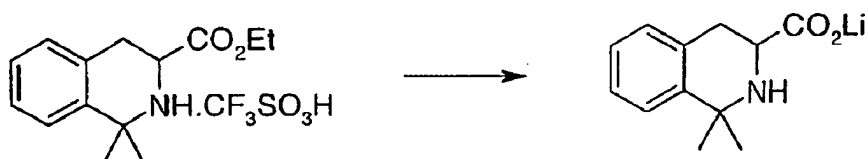
Schritt 4: Desoxygenierung



[0134] Eine Lösung aus 1720 g (4,35 mol) des rohen Ausgangsmaterials in 14 l Aceton wird in einen 10 Gallonen fassenden Edelstahlautoklaven gegeben. Zu der Lösung wird eine Aufschlämmung aus 5 Pd/C in 1,2 l Toluol gegeben. Das Reaktionsgemisch wird evakuiert und mit H₂ Gas bei 50 psi zweimal gewaschen. Die Reaktion wird über Nacht bei 50°C mit H₂ bei 50 psi gerührt. Ein Probealiquot zeigt an, dass keine Reaktion stattgefunden hat. Das Gemisch wird filtriert und zu einem dicken Öl konzentriert und Reaktionsbedingungen unterzogen. Nach 18 Stunden zeigt eine NMR eines Probenaliquots die Abwesenheit des Ausgangsmaterials. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat wird unter Bildung von 1581 g eines nicht ganz weißen Feststoffs (95%) konzentriert.

Präparation PP45

Schritt 5: Hydrolyse/Salzbildung

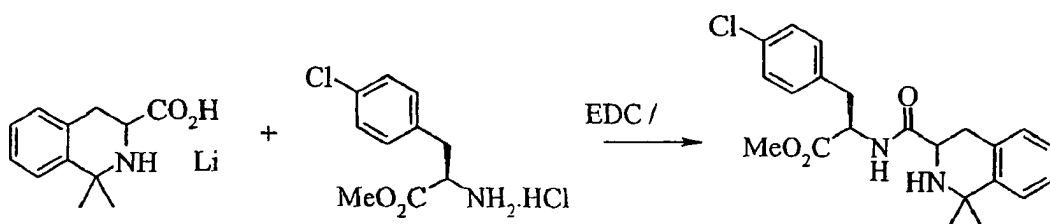


[0135] Zu einem 2 l fassenden Dreihalskolben, der mit einem mechanischen Rührer, einem Thermoelement

und einem Stickstoffeinlass ausgestattet ist, wird ein Gemisch aus 700 g (1,83 mol) des Trifluormethansulfonsäuresalzausgangsmaterials gegeben. Eine Lösung aus 427 g (1,83 mol) des Ausgangsmaterials der freien Base in 13,3 l THF wird zugegeben, gefolgt von 700 ml Wasser. Die Halb-Lösung wird kräftig bei RT gerührt. Zu dem Reaktionskolben werden 43,7 g (1,83 mol) an festem LiOH in kleinen Portionen bei einer derartigen Geschwindigkeit gegeben, dass die innere Temperatur unter 35°C bleibt. Die Reaktion wird für 18 Stunden bei RT gerührt und zu einem dicken Öl konzentriert. THF (4 l) wird zugegeben und die Halb-Lösung wird konzentriert. Dies wird mit Toluol wiederholt und der Halb-Feststoff wird unter Hausvakuum auf einem Rotationsverdampfer unter Rühren für 18 Stunden gegeben, wobei sich 650 g eines rohen Feststoffs bilden. Der Feststoff wird in EtOAc wieder aufgeschlämmt, filtriert und unter Bildung von 525 g (68%) des Lithiumsalzes als nicht ganz weißer Feststoff getrocknet.

Präparation PP46

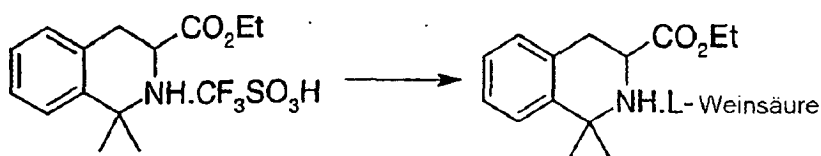
Schritt 6: Kupplung



[0136] Zu einem 12 Liter fassenden Vierhalskolben, der mit einem mechanischen Rührer, einem wassergekühlten Rückflusskühler, einem Thermoelement und einem Stickstoffeinlass ausgestattet ist, wird ein Gemisch aus 400 g (1,62 mol) der freien Säure des Ausgangsmaterials, 2 l DMF und 2 l Methylenchlorid stark eingerührt. Festes D-Chlorphenylalanin, 446 g (1,78 mol), wird zu der halbfesten Lösung gefolgt von 20 g (0,162 mol) DMAP gegeben. Das entstehende Gemisch wird für 15 Minuten gerührt und dann wird festes EDCI (1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid), 390 g, (2,03 mol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 80°C erhitzt und für 18 Stunden gerührt. Eine Dünnschichtchromatographie (1:1 EtOAc:Hexan) zeigt die Anwesenheit von sehr wenig Ausgangsmaterial. Die Reaktion wird auf RT gekühlt und unter Bildung eines dicken Öls konzentriert. Das rohe Öl wird in EtOAc gelöst und mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Die Lösung wird mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Bildung eines dicken Öls, 426 g, konzentriert. Das rohe Öl wird in mehreren Schritten mittels einer Waters Präp 500 Chromatographieapparatur chromatographiert. Der Eluent besteht aus einem Gradientensystem, 5%–80% EtOAc in Heptan bei einer Flussrate von 240 ml/min über 38 Minuten. Die zwei Diastereomere werden getrennt und unter Bildung von 119,04 g für den oberen Fleck und 111,3 g für den unteren Fleck isoliert. Eine Bestätigung für beide gewünschten Diastereomere wird mittels NMR (DMSO_d) erreicht.

Präparation PP47

Auftrennung



Auftrennung des Tetrahydroisochinolincarbonsäureethylesters unter Bildung des L-Weinsäuresalzes

Herstellung der freien Base:

[0137] Ein racemisches Gemisch aus Tetrahydroisochinolincarbonsäure (7,43 g) in EtOAc (60 ml) wird mit gesättigter NaHCO_3 Lösung (60 ml) und gesättigter Na_2CO_3 Lösung (10 ml) behandelt. Das Gemisch wird gerührt und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird getrocknet (Na_2SO_4) und unter Bildung der entsprechenden freien Base als Öl (4,85 g) konzentriert.

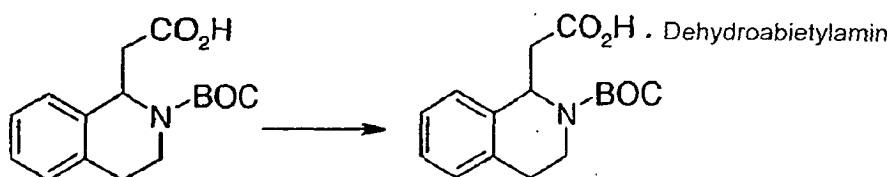
Auftrennung:

[0138] Ein Gemisch der obigen freien Base (467 mg, 2,0 mmol) und L-Weinsäure (300 mg, 2,0 mmol) in Ace-

ton (4 ml) wird bei RT über Nacht gerührt. Das Titel-L-Weinsäuresalz wird durch Filtration gesammelt, mit Aceton gewaschen (etwa 2 ml) und zu einem weißen Pulver (367 mg) getrocknet. 100% ee gemäß chiraler CE.

Präparation PP48

2-{2-[(tert-Butyl)oxycarbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinyl}essigsäuredehydroabietylamin

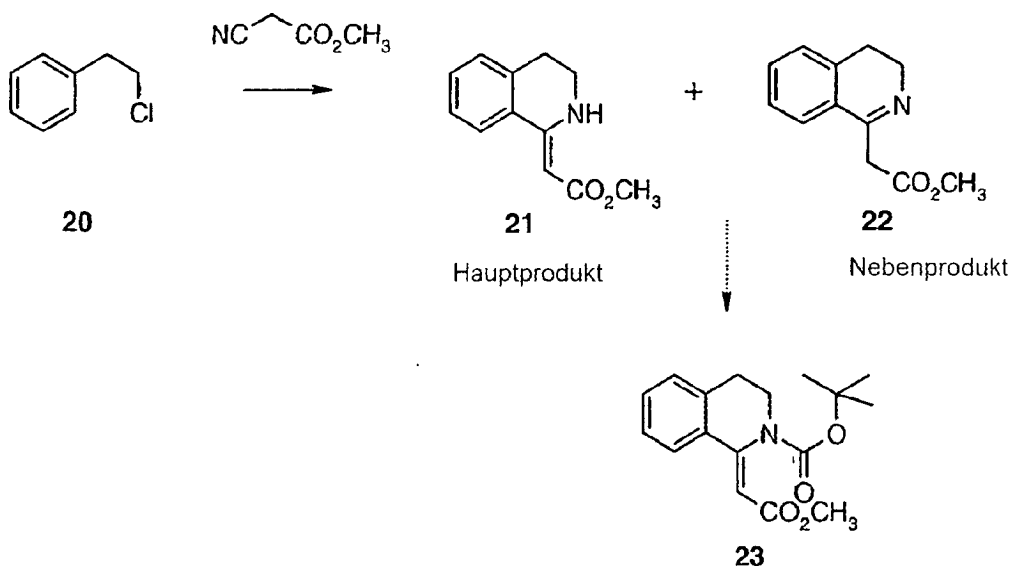


Auftrennung der N-BOC-Tetrahydroisochinolincarbonsäure unter Herstellung von:

[0139] Razemische 2-{2-[(tert-Butyl)oxycarbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinyl}essigsäure (30,15 g, 103,5 mmol) wird in i-PA (300 ml) gelöst. Dehydroabietylamin (22,11 g, 52,7 mmol eines Gemisches mit 68 Gewichtsprozent) wird zu der Lösung gegeben, die dann auf einem Multiarmschüttler für 63 h geschüttelt wird. Die entstehende dicke Paste wird filtriert und mit i-PA (50 ml, 25 ml) gewaschen. Trocknen in einem 50°C Vakuumofen ergibt einen weißen Feststoff (27,73 g, 52% ee gemäß chiraler CE Analyse). Das Produkt wird in i-PA (266 ml) wieder aufgeschlämmt und auf einem Multiarmschüttler für 23,5 h geschüttelt. Die dicke Aufschlämmung wird filtriert und mit kaltem i-PA (50 ml, 30 ml) gewaschen. Der Kuchen wird in einem 50°C Vakuumofen getrocknet und das Produkt wird als weißer Feststoff (23,63 g, 40 Ausbeute, 94% ee gemäß chiraler CE Analyse) erhalten.

Präparation PP49

Schema P6



Asymmetrische Hydrierung:

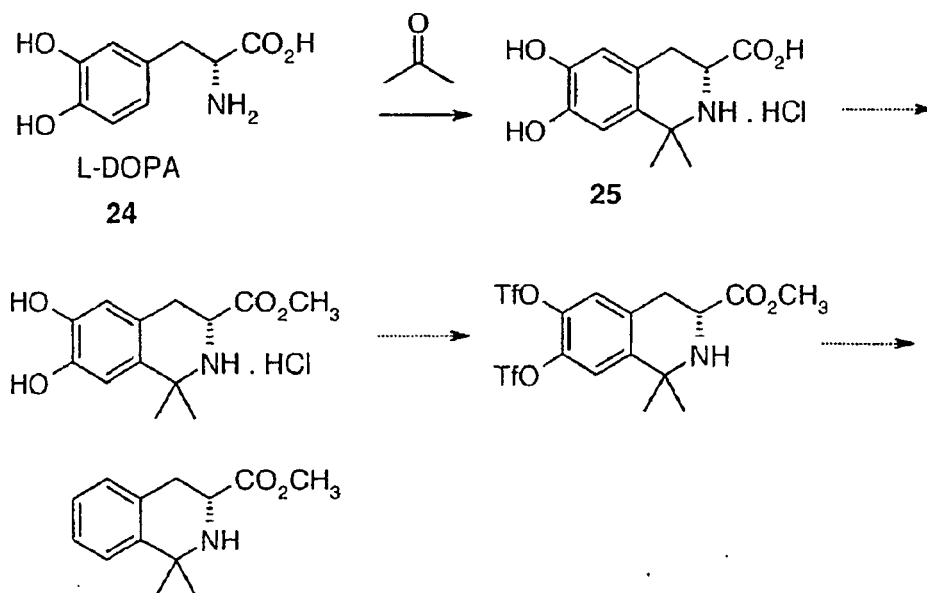
[0140] Das Enamin 21 (Schema P6) wird als Substrat für asymmetrische Hydrierungsscreeningstudien hergestellt. Es wird als etwa 10:1 Gemisch mit dem Imin 22 gebildet. Das Enamin (21) kann mit einer NH Schutzgruppe versehen sein, wie mit einer Boc Schutzgruppe. Die entstehende Verbindung 23 kann einer asymmetrischen Hydrierung zur Bildung der Essigsäure oder des Methylacetat substituierten Isochinolins unterzogen werden, was wie vorher beschrieben, in eine Verbindung der Formel I umgewandelt werden kann.

Präparation PP50

Verbindung 21 (Schema P6)

Herstellung wie in W. Sobotka et al., J. Org. Chem., 1965, 30, 3667 beschrieben Synthese des Gem-Dimethyl TIC

Schema P7

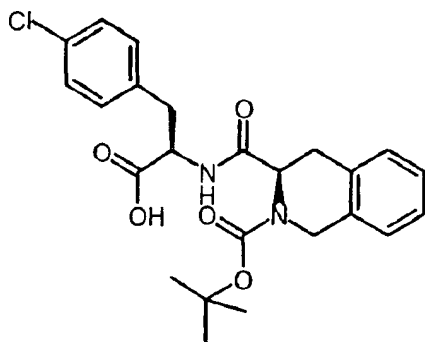


Präparation PP51

[0141] Die chirale Synthese des Gem-Dimethyl TIC mittels L-DOPA als Ausgangsmaterial an Stelle von Tyrosin wird erfolgreich in der Pictet-Spengler Reaktion mit L-DOPA und Aceton gezeigt. Das Produkt ist ein Gemisch des Ausgangsmaterials 24 und des Produkts 25 (Hauptkomponente). Das Produkt wird mittels allgemeiner Isolierungsverfahren isoliert. Ein alternatives Isolierungsverfahren ist die Umsetzung des Gemisches (24 und 25) mit BOC Anhydrid, wobei das weniger gehinderte N-H in Verbindung 24 zur bevorzugten BOC Schutzgruppenanbringung der Verbindung 24 führt, wobei eine schnelle Abtrennung der Verbindung 25 erfolgen kann. Die Chemie für den Rest der Sequenz beispielsweise, Desoxygenierungsreaktion wird hierin gezeigt.

Präparation BC1

3-[2-(4-Chlorphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl-carbamoyl]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester



Herstellung der Neuen "B-C" Teile:

A. Zu einer 0°C Lösung aus 4-Chlor-D-Phe-Methylester (23,8 g, 111,0 mmol), Boc geschütztem D-Tic (30,8 g, 111,0 mmol) und 4-DMAP (75 mg, 0,61 mmol) in 200 ml DCM wird EDC (30,8 g, 111,0 mmol) gegeben und das Gemisch wird für 20 Minuten gerührt. Das Eisbad wird entfernt und das Gemisch wird bei Raum-

temperatur für 4 h gerührt. Nach dem Waschen mit Wasser (4 × 200 ml) werden die vereinigten wässrigen Portionen mit DCM (2 × 200 ml) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Portionen werden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und zur Trockne konzentriert. Das gewünschte Produkt wird durch Blitzchromatographie (SiO_2 Elution mit 35% EtOAc in Hexan) unter Bildung von 43,0 g (83%) des Esters gereinigt.

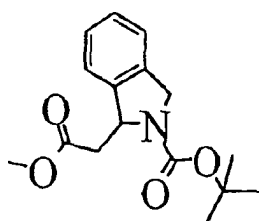
EIS MS 473 [M + 1].

B. Zu dem oben gebildeten Ester (43,0 g, 91,0 mmol) in MeOH (170 ml) bei 0°C wird 1 N NaOH (227,0 ml, 227,0 mmol) tropfenweise gegeben. Nach 20 Minuten wird das Eisbad entfernt und das Gemisch wird bei Raumtemperatur für 3 h gerührt. Das Gemisch wird zur Trockne konzentriert und der entstehende Rückstand wird in 200 ml Wasser suspendiert. Die wässrige Phase wird mit 5 N Chlorwasserstoffsäure angesäuert (pH 1) und mit EtOAc (4 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und unter Bildung von 39,0 g (93%) der Titelverbindung zur Trockne konzentriert.

EIS-MS 459 [M + 1].

Präparation C1

1-Methoxycarbonylmethyl-1,3-dihydroisindol-2-carbonsäure-tert-butylester



A. (2-Brombenzyl)carbaminsäure-tert-butylester

[0142] Zu 2-Brombenzylaminhydrochlorid (125,0 g, 561,8 mmol) in THF/Wasser (1:1, 300 ml) werden Kaliumcarbonat (170,7 g, 1236,0 mmol) und Di-tert-butylidicarbonat (134,9 g, 618 mmol) in vier Portionen über 20 Minuten gegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur für etwa 16 Stunden gerührt und dann mit 300 ml EtOAc und 300 ml Wasser verdünnt. Die organische Portion wird abgetrennt und die wässrige Portion wird mit Ethylacetat (3 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten EtOAc Portionen werden mit 250 ml an 10% wässrigem Natriumbisulfat gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und unter Bildung von 161,0 g der Titelverbindung zur Trockne konzentriert.

Schritt B: 3-[2-(tert-Butoxycarbonylaminomethyl)phenyl]acrylsäuremethylester

[0143] Zu dem Produkt von Schritt A (161,0 g, 561,8 mmol) in 800 ml DMF werden Methylacrylat (58,0 g, 674 mmol), TEA (170,5 g, 1685,4 mmol) und Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II) (7,9 g, 11,2 mmol) gegeben und das Gemisch wird für etwa 32 Stunden auf 80°C erhitzt. Das Gemisch wird abgekühlt, mit 1000 ml EtOAc verdünnt und mit 10% wässrigem Natriumbisulfat gewaschen. Die wässrige Portion wird dreimal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Bestandteile werden getrocknet (Na_2SO_4) und zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird in einer kleinen Menge an DCM gelöst und durch 7 Inch Silicagel in einer 2 l Glasnutsche unter Elution mit 25% EtOAc/Hexan filtriert. Der Eluent wird zur Trockne konzentriert und aus EtOAc/Hexan unter Bildung von etwa 116,9 g (71%) der Titelverbindung umkristallisiert.

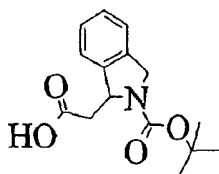
Schritt C:

[0144] Zu einer 0°C Lösung aus dem Material von Schritt B (116,9 g, 401,2 mmol) in DCM (800 ml) werden 200 ml TFA tropfenweise über 15 Minuten gegeben. Nach der Entfernung des Kühlbades wird das Gemisch für etwa 2,5 Stunden gerührt und dann zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird in 500 ml DCM gelöst und gesättigtes wässriges Natriumbicarbonat wird langsam zugegeben bis das Gemisch leicht basisch ist. Die organische Portion wird abgetrennt und die wässrige Portion wird zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Portionen werden getrocknet (Na_2SO_4) und zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird in 800 ml DCM gelöst und DIPEA (57,0 g, 441,4 mmol) und Di-tert-Butylidicarbonat (96,3 g, 441,4 mmol) in fünf Portionen werden über 45 Minuten zugegeben und das Gemisch wird bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. Das Gemisch wird mit 10% wässrigem Natriumbisulfat gewaschen, die organische Portion wird abgetrennt und die wässrige Portion wird zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Der Rückstand wird in einer kleinen Menge an DCM gelöst und durch 7 Inch Silicagel unter Elution mit 25% EtOAc/Hexan in einer 2 l Glasnutsche filtriert. Der Eluent wird zur Trockne konzent-

riert und die Enantiomere werden durch Chiralchromatographie (Chiralcel OD) getrennt. Das zuerst eluierende Isomer wird als Isomer Nr. 1 bezeichnet und das als zweites eluierende Isomer wird als Isomer Nr. 2 bezeichnet, was etwa 52,6 g (45%) der schließlichen Verbindung (Isomer 2) ergibt.
EIS-MS 292 [M + 1].

Präparation C2

1-Carboxymethyl-1,3-dihydroisindol-2-carbonsäure-tert-butylester

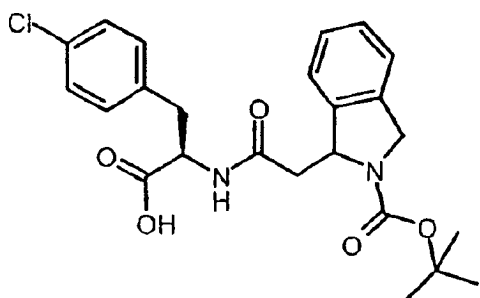


[0145] Zu dem Produkt von Präparation C1 (52,6 g, 180,5 mmol) in MeOH (500 ml) wird 1 N NaOH (199 ml, 199,0 mmol) gegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur für etwa 48 Stunden gerührt und dann zur Trockne konzentriert. Der entstehende Rückstand wird in Wasser (300 ml) gelöst und mit Diethylether (2×) extrahiert. Die wässrige Portion wird mit 10% wässrigem Natriumbisulfat auf pH 2 angesäuert und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet (MgSO_4) und zur Trockne konzentriert. Ausbeute: 49,8 g, 99%.

EIS-MS 276 [M – 1]

Präparation BC2

1-[[1-Carboxy-2-(4-chlorphenyl)ethylcarbamoyl]methyl]-1,3-dihydroisindol-2-carbonsäure-tert-butylester



A. Zu einer Suspension aus 4-Cl-D-Phe Methylesterhydrochlorid (40,4 g, 161,5 mmol) in DCM (250 ml) wird gesättigtes wässriges Natriumbicarbonat (250 ml) gegeben und das Gemisch wird bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Die organische Portion wird abgetrennt und die wässrige Portion wird mit DCM (2×) extrahiert. Die vereinigten organischen Portionen werden getrocknet (Na_2SO_4) und zur Trockne konzentriert. Zu dem freien Amin in DCM (400 ml) bei 0°C werden das Beispiel C2 (Isomer 2, 44,8 g, 161,5 mmol), EDC (31,0 g, 161,5 mmol) und 4-DMAP (2,0 g, 16,1 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei 0°C für 30 Minuten gerührt, wonach das Kühlbad entfernt wird und das Reaktionsgemisch für weitere 5 h bei Raumtemperatur gerührt wird. Das Gemisch wird dann mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat (200 ml), 10% wässrigem Natriumbisulfat (200 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und die organische Phase wird unter Bildung von 76,4 g (100%) des Esters zur Trockne konzentriert.

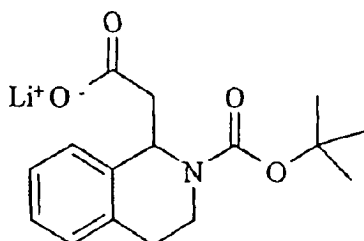
EIS-MS 471 [M – 1]

B. Zu dem Ester von Teil A (76,4 g, 161,5 mmol) in MeOH (760 ml) wird 1 N NaOH (242,0 ml, 242,0 mmol) gegeben und das Gemisch wird für 4 h auf 50°C erhitzt und dann für weitere 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Konzentration zur Trockne wird der entstehende Feststoff in 500 ml Wasser aufgenommen und mit Diethylether (2×) gewaschen. Die wässrige Portion wird mit 10% wässrigem Natriumbisulfat auf pH 2 angesäuert und mit EtOAc (4 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet (MgSO_4) und zur Trockne konzentriert. Der entstehende Feststoff wird in Hexan suspendiert, filtriert und unter Bildung von 67,7 g (91%) der Titelverbindung getrocknet.

EIS-MS 457 [M – 1].

Präparation C3

1-Carboxymethyl-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylesterlithiumsalz



A. (1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-1-yl)essigsäuremethylester

[0146] Zu Boc-Tetrahydroisochinolin-1-essigsäure (100,4 g, 520,0 mmol) in MeOH (200 ml) werden 400 ml an 2,3 M HCl in Methanol gegeben. Das Gemisch wird über Nacht gerührt und dann zur Trockne konzentriert. Der entstehende Rückstand wird in EtOAc gelöst, mit gesättigtem Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und unter Bildung von etwa 109,5 g (100%) des Esters zur Trockne konzentriert.

EIS-MS: 206 ($M + 1$).

B. 1-Methoxycarbonylmethyl-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester

[0147] Zu einer 0°C Lösung des Materials von Schritt A (50,5 g, 240,0 mmol) in THF (250 ml) wird Di-tert-Butyldicarbonat (59,3 g, 270,0 mmol) in THF (50 ml) tropfenweise gegeben. Nach dem Rühren für etwa 45 Minuten wird das Gemisch im Vakuum zur Trockne konzentriert. Der entstehende Rückstand wird in EtOAc gelöst, mit gesättigtem Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und zur Trockne konzentriert. Eine Chiralchromatographie (Chiralcel OD) des Rückstands ergibt beide Enantiomere, wobei das zuerst eluierende Enantiomer Isomer 1 und das zweite Isomer 2 genannt wird.

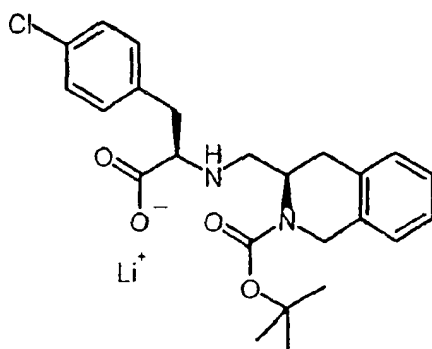
EIS-MS: 306 [$M + 1$].

[0148] C. Zu einer Lösung des Materials von Teil B (10,2 g, 33,4 mmol) in Dioxan (220 ml) wird eine Lösung aus Lithiumhydroxidmonohydrat (1,67 g, 39,8 mmol) in Wasser (110 ml) portionsweise gegeben, um die Temperatur unter 30°C zu halten. Das Gemisch wird für 16 Stunden gerührt und unter Bildung von 11,2 g des Lithiumsalzes zur Trockne konzentriert.

EIS-MS: 292 [$M + 1$].

Präparation 3BC

Lithium-2-[(2-tert-butoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-ylmethyl)amino]-3-(4-chlorphenyl)propionat



A. 3-(Methoxymethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester

[0149] Zu Boc-D-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolincarbonsäure (14,9 g, 53,7 mmol) in THF (500 ml) werden N,O-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (5,24 g, 53,7 mmol), EDC (11,3 g, 59,1 mmol), HOBt (7,98 g, 59,1 mmol) und DIPEA (9,83 ml, 56,4 mmol) gegeben. Das Gemisch wird für etwa 16 Stunden bei Raumtemperatur und unter Stickstoff gerührt und dann zur Trockne konzentriert. Der entstehende Rückstand wird in EtOAc aufgenommen, mit 1 M HCl, gesättigtem Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen und dann getrocknet.

(Na_2SO_4). Nach dem Konzentrieren zur Trockne wird der Rückstand durch Blitzchromatographie (SiO_2 , Elution mit 1:1 EtOAc/Hexan) unter Bildung von etwa 12,3 g (71%) des Esters gereinigt. EIS-MS 321 [$M + 1$].

B: 3-Formyl-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester

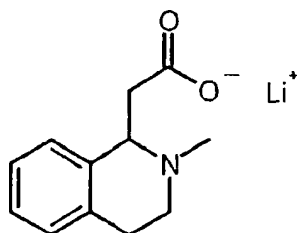
[0150] Zu einer 0°C Lösung des Materials von Schritt A (1,28 g, 4,00 mmol) in THF (30 ml) wird langsam 1,0 M LAH (in THF, 5,1 ml, 5,1 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei 0°C für weitere 15 Minuten gerührt. Zu dem Gemisch werden langsam 20 ml an wässrigem 5% Kaliumhydrogensulfat gegeben und das Gemisch wird mit Et_2O (2×) extrahiert. Die vereinigten organischen Portionen werden mit 1 M HCl, gesättigtem Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und unter Bildung von 0,78 g (75%) der Titelverbindung konzentriert. EIS-MS 262 [$M + 1$].

C: 3-[[2-(4-Chlorphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylamino]methyl]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester

[0151] Zu einer 0°C Lösung aus 4-Cl-D-Phe-Methylester (6,27 g, 25,1 mmol) und Natriumacetat (8,23 g, 100,0 mmol) in 850 ml trockenem MeOH wird das Material von Teil B (9,8 g, 37,6 mmol) in 50 ml MeOH gegeben. Das Gemisch wird für etwa 15 Minuten gerührt und dann wird Natriumcyanoborhydrid (2,37 g, 37,6 mmol) zugegeben. Das Kühlbad wird entfernt und die Reaktion wird für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird zur Trockne konzentriert und der entstehende Rückstand wird in Wasser und 1 ml an 1 M HCl aufgenommen. Das Gemisch wird mit EtOAc extrahiert und die organischen Bestandteile werden mit gesättigtem Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und zur Trockne konzentriert. Der entstehende Rückstand wird mittels Blitzchromatographie (SiO_2 , Elution mit 2:1 Hexan/EtOAc) unter Bildung von etwa 8,62 g (75%) der Titelverbindung gereinigt. EIS-MS 459 [$M + 1$].

[0152] D: Zu einer 12°C Lösung des Materials von Teil C (1,11 g, 2,42 mmol) in Dioxan (15 ml) wird eine Lösung aus Lithiumhydroxid (0,10 g, 2,42 mmol) in Wasser (7,5 ml) gegeben. Das Gemisch wird für etwa 16 Stunden gerührt und dann zur Trockne unter Bildung von etwa 1,08 g (100%) der Titelverbindung konzentriert. EIS-MS 445 [$M + 1$].

Präparation C4



A. (1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-1-yl)essigsäuremethylester

[0153] Zu dem Produkt von Präparation C3, Teil B (9,98 g, 32,7 mmol) werden 500 ml kaltes 4 M HCl in Dioxan gegeben. Nach einer Stunde wird das Gemisch zur Trockne konzentriert. Der entstehende Rückstand wird in EtOAc gelöst, die organischen Bestandteile werden mit gesättigtem Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und unter Bildung von etwa 6,9 g (100%) des Amins zur Trockne konzentriert. EIS-MS: 206 [$M + 1$].

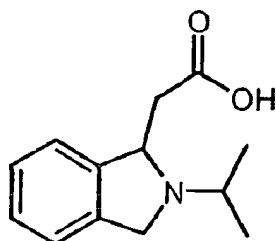
B. (2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-yl)essigsäuremethylester

[0154] Zu dem Produkt von Teil A (6,71 g, 32,0 mmol) in Dichlorethan (175 ml) wird 37% wässriges Formaldehyd (22,6 ml, 300 mmol) gegeben. Nach 10 Minuten wird Natriumtriacetoxymethylborhydrid (31,2 g, 147,0 mmol) in 2 bis 3 g Portionen mit leichter Kühlung zur Aufrechterhaltung der Umgebungstemperatur zugegeben. Nachdem die Zugabe vollständig ist, wird das Gemisch für etwa 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. DCM und Wasser werden dann zugegeben und das Gemisch wird mit 5 N NaOH auf pH 9–10 eingestellt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Kochsalzlösung gewaschen und dann getrocknet (Na_2SO_4) und zur Trockne konzentriert. Der entstehende Rückstand wird durch Blitzchromatographie (SiO_2 unter Elution mit DCM/2 N Am-

moniak in Methanol, 95:5) unter Bildung von 6,9 g (96%) der Titelverbindung gereinigt.
EIS-MS: 220 [M + 1].

[0155] C. Zu Teil B (4,45 g, 18,9 mmol) in Dioxan (120 ml) wird Lithiumhydroxidmonohydrat (1,02 g, 22,7 mmol) in Wasser (65 ml) in Portionen gegeben um die Temperatur unter 30°C zu halten. Nach etwa 16 h wird das Gemisch unter Bildung von etwa 8,12 g der Titelverbindung zur Trockne konzentriert.
EIS-MS: 206 [M + 1].

Präparation C5



A. (2,3-Dihydro-1H-isoindol-1-yl)essigsäuremethylester

[0156] Zu dem Produkt von Präparation C1 (11,75 g, 40,41 mmol) in DCM (50 ml) wird TFA (50 ml) tropfenweise gegeben. Nach etwa 2 Stunden wird das Gemisch zur Trockne konzentriert und der entstehende Rückstand wird zwischen gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat (200 ml) und EtOAc (300 ml) aufgeteilt. Die organische Portion wird abgetrennt und die wässrige Phase wird mit DCM (4 × 500 ml) extrahiert. Die vereinigten DCM Extrakte werden vereinigt, getrocknet (Na₂SO₄) und unter Bildung von etwa 3,97 g (51%) der Titelverbindung zur Trockne konzentriert.

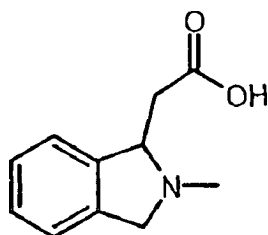
B: (2-Isopropyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)essigsäuremethylester

[0157] Zu dem Produkt von Teil A (0,50 g, 2,61 mmol) in Dichlorethan (46 ml) werden Aceton (1,76 ml, 24,01 mmol) und Natriumtriaceoxyborhydrid (2,48 g, 11,74 mmol) gegeben. Nach 6 Stunden wird das Gemisch mit 1,0 N NaOH (100 ml) verdünnt, die organische Portion wird abgetrennt und die wässrige Phase wird mit DCM (3 × 100 ml) extrahiert. Die DCM Extrakte werden vereinigt, getrocknet (MgSO₄) und unter Bildung von etwa 0,60 g (99%) der Titelverbindung zur Trockne konzentriert.
EIS-MS 235 [M + 1].

[0158] C. Zu dem Produkt von Teil B (0,53 g, 2,30 mmol) in MeOH (5,1 ml) wird 1,0 N NaOH (2,53 ml, 2,53 mmol) gegeben. Nach zwei Tagen wird die Lösung zur Trockne konzentriert. Der entstehende Rückstand wird mit 1,0 N HCl und Wasser verdünnt und wird auf ein starkes Kationenaustauscherharz gegeben. Das Harz wird mit Wasser, THF/Wasser (1:1) und dann Wasser gewaschen und das Produkt wird vom Harz mit Pyridin/Wasser (1:9) eluiert. Der Eluent wird unter Bildung von etwa 0,43 g (85%) der Titelverbindung zur Trockne konzentriert. EIS-MS 220 (M + 1).

Präparation C6

(2-Methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)essigsäure



A: (2-Methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)essigsäuremethylester

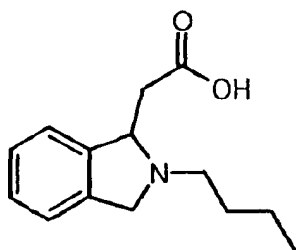
[0159] Das Produkt von Präparation C1 (0,50 g, 2,61 mmol) mit dem Boc-Carbamat wird wie in Schritt A der Präparation C5 beschrieben in Dichlorethan (46 ml) gelöst. Es folgt die Zugabe einer 37% wässrigen Formal-

dehydrlösung (1,80 ml, 24,01 mmol) und Natriumtriacetoxyborhydrid (2,48 g, 11,74 mmol) unter Rühren. Nach 3 Tagen wird das Gemisch mit 1,0 N NaOH (100 ml) verdünnt. Die organische Portion wird abgetrennt und die wässrige Phase wird mit DCM (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten DCM Extrakte werden getrocknet (Na_2SO_4) und zur Trockne konzentriert. Der entstehende Rückstand wird durch Blitzchromatographie (SiO_2 , Elution mit 100% EtOAc) unter Bildung von 0,43 g (79%) des alkylierten Isoindols gereinigt.
EIS-MS 206 [M + 1]

[0160] B. Zu dem Produkt von Teil A (0,34 g, 1,66 mmol) in MeOH (3,7 ml) wird 1,0 N NaOH (1,82 ml, 1,82 mmol) gegeben. Nach 2 Tagen wird die Lösung zur Trockne konzentriert. Der entstehende Rückstand wird mit 1,0 N HCl und Wasser verdünnt und wird dann auf ein starkes Kationenaustauscherharz gegeben. Das Harz wird mit Wasser, THF/Wasser (1:1) und Wasser gewaschen und das Produkt wird aus dem Harz mit Pyridin/Wasser (1:9) eluiert. Der Eluent wird unter Bildung von etwa 0,31 g (98%) der Titelverbindung zur Trockne konzentriert.
EIS-MS 192 [M + 1].

Präparation C7

(2-Butyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)essigsäure



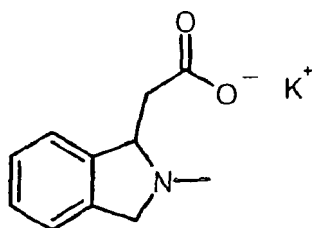
A. (2-Butyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)essigsäuremethylester

[0161] Das Produkt von Präparation C1 (0,50 g, 2,61 mmol) mit dem Boc Carbamat (Boc Gruppe) wird wie in Schritt A der Präparation C5 beschrieben in Dichlorethan (46 ml) gelöst, gefolgt von der Zugabe von Butyraldehyd (2,16 ml, 24,01 mmol) und Natriumtriacetoxyborhydrid (2,48 g, 11,74 mmol). Nach 3 Tagen wird das Gemisch mit 1,0 N NaOH (100 ml) verdünnt. Die organische Portion wird abgetrennt und die wässrige Phase wird mit DCM (3 × 75 ml) extrahiert. Die vereinigten DCM Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und zur Trockne konzentriert. Der entstehende Rückstand wird durch Blitzchromatographie (SiO_2 , Elution mit 1:3 EtOAc/Hexan) unter Bildung von 0,51 g (77%) des alkylierten Isoindols gereinigt.
EIS-MS 249 [M + 1].

[0162] B. Zu dem Produkt von Teil A (0,47 g, 1,89 mmol) in MeOH (4,2 ml) wird 1,0 N NaOH (2,08 ml, 2,08 mmol) gegeben. Nach 2 Tagen wird die Lösung zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird mit 1,0 N HCl und Wasser verdünnt und auf ein starkes Kationenaustauscherharz gegeben. Das Harz wird mit Wasser und THF/Wasser (1:1) und Wasser gewaschen und das Produkt wird aus dem Harz mit Pyridin/Wasser (1:9) eluiert. Der Eluent wird unter Bildung von 0,28 g (64%) der Titelverbindung zur Trockne konzentriert.
MS ES 234 [M + 1].

Präparation C8

Kalium-(2-methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetat

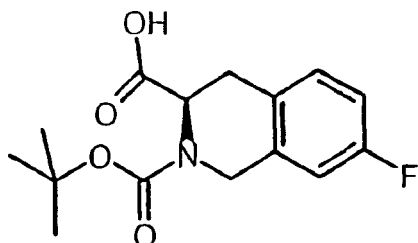


[0163] Zu der Präparation C6, Teil A (2,65 g, 12,9 mmol) in THF (27 ml) wird Kaliumtrimethylsilanolat (1,66 g, 12,9 mmol) gegeben und die Reaktion wird für zwei Tage gerührt. Nach der Konzentration zur Trockne wird

der entstehende dicke Feststoff mit Diethylether behandelt, filtriert, mit Diethylether gewaschen und bei Raumtemperatur unter Bildung von 2,73 g (92%) der Titelverbindung getrocknet.
EIS-MS 192 [M + 1].

Präparation C9

7-Fluor-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2,3-dicarbonsäure-2-tert-butylester



A. Amino-3-(4-fluorphenyl)propionsäure:

[0164] Zu N-Boc-4-Fluor-D-Phe (2,37 g, 8,366 mmol) in MeOH werden 3 ml konzentrierte Schwefelsäure gegeben. Das Gemisch wird am Rückfluss über Nacht erhitzt und dann unter Bildung der Titelverbindung zur Trockne konzentriert.
EIS MS 198 [M + 1].

B. Ethoxycarbonylamino-3-(4-fluorphenyl)propionsäure

[0165] Zu einem 0°C Gemisch des Materials von Teil A (1,65 g, 8,37 mmol) und Pyridin (1,35 ml, 17,4 mmol) in DCM wird langsam unter Rühren Ethylchlorformiat (0,85 ml, 8,87 mmol) gegeben. Nach 30 Minuten wird das Gemisch zwischen Wasser und EtOAc aufgeteilt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2×) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet (MgSO₄) und unter Bildung von 2,17 g (96%) der Titelverbindung zur Trockne konzentriert.
EIS-MS 270 [M + 1].

C. 7-Fluor-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2,3-dicarbonsäure-2-ethylester

[0166] Ein Gemisch des Materials von Teil B (2,17 g, 8,06 mmol), Paraformaldehyd (0,254 g, 8,46 mmol) und 10 ml einer 3:1 Eisessig/konz. Schwefelsäure wird bei Raumtemperatur für 48 Stunden gerührt. Das Gemisch wird dann zwischen Wasser und Ethylacetat aufgeteilt. Die organische Portion wird abgetrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3×) extrahiert. Die vereinigten EtOAc Extrakte werden getrocknet (MgSO₄) und zur Trockne konzentriert. Eine Blitzchromatographie des entstehenden Rückstands (SiO₂, Elution mit 25% EtOAc/Hexan) erfolgt unter Bildung von 1,31 g (58%) der Titelverbindung.
EIS-MS: 282 [M + 1].

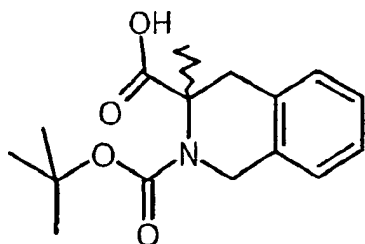
D. 7-Fluor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure

[0167] Das Produkt von Teil C (1,31 g, 4,656 mmol) in 20 ml an 5 N HCl wird am Rückfluss für etwa 24 Stunden erhitzt. Die Lösung wird dann zur Trockne konzentriert. Der entstehende weiße Feststoff wird mit Et₂O unter Bildung von etwa 0,87 g (81%) der Titelverbindung gewaschen.
EIS-MS 196 [M + 1].

[0168] E. Zu dem Produkt von Teil D (0,87 g, 3,75 mmol) in 20 ml an 1:1 Dioxan/Wasser werden Di-t-Butyldicarbonat (0,90 g, 4,13 mmol) und TEA (2,36 ml, 16,90 mmol) gegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur für 16 h gerührt und dann mit EtOAc verdünnt. Die organische Portion wird abgetrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Portionen werden getrocknet (MgSO₄) und unter Bildung von 0,64 g (58%) der Titelverbindung zur Trockne konzentriert.
EIS-MS 294 [M + 1].

Präparation 10C

3-Methyl-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2,3-dicarbonsäure-2-tert-butylester

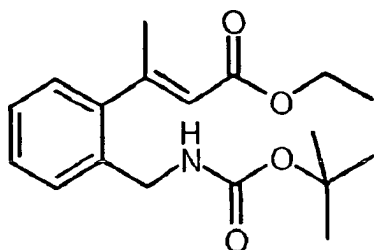


[0169] Die Verbindung von Präparation C10 wird aus Methyl-D,L-Phe, wobei das im wesentlichen ähnliche Verfahren, das in Präparation C9 beschrieben ist, verwendet wird, unter Bildung von 1,7 g der Titelverbindung hergestellt.

EIS-MS 292 [M + 1].

Präparation C11

3-[2-(tert-Butoxycarbonylaminomethyl)phenyl]but-2-ensäureethylester

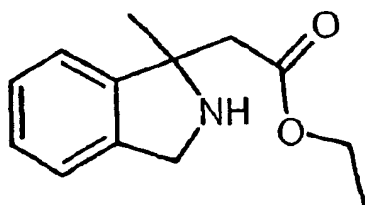


[0170] N-Boc-2-Brombenzylamin (7,15 g, 25 mmol) wird in Tributylamin (12 ml) gelöst und unter Vakuum entgast. Palladiumacetat (224 mg, 1 mmol) und Tri-*o*-tolylphosphin (608 mg, 2 mmol) werden dann zugegeben und das Gemisch wird unter Vakuum entgast. Trans-Ethylcrotonat (6,25 ml, 50 mmol) wird dann zugegeben und das Gemisch wird mit Stickstoff entgast. Das Röhrchen wird verschlossen und das Gemisch wird für 48 h auf 110°C erhitzt. Die Lösung wird auf Raumtemperatur gekühlt, mit Diethylether (200 ml) verdünnt und durch Celite filtriert. Die Lösung wird mit 1 N HCl (2 × 50 ml) und Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne konzentriert. Eine Blitzchromatographie (9:1 Hexan/Ethylacetat) ergibt die Titelverbindung als gelbes Öl (1,6 g, 20%).

¹H NMR 7,22–7,37 (m, 3H), 7,08 (dd, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,29–4,31 (m, 2H), 4,20 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,45 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Präparation C12

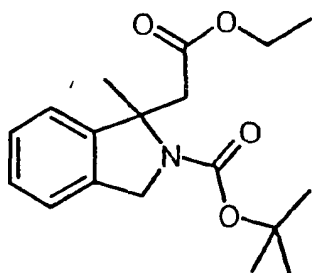
(1-Methyl-2,3-dihydro-1H-isindol-1-yl)essigsäureethylester



[0171] Zu Präparation C11 (1,6 g, 5 mmol) in CH₂Cl₂ wird TFA (10 ml) gegeben. Das Gemisch wird für 1 h bei Raumtemperatur gerührt und zu einem gelben Öl konzentriert. TEA (5 ml) wird zugegeben und die Lösung wird für 15 Minuten gerührt und zur Trockne konzentriert. Eine Reinigung durch Blitzchromatographie (SiO₂, Elution mit 5% an 2 N NH₃ in MeOH/EtOAc) ergibt die Titelverbindung als klares Öl (1,0 g, 92%).

Präparation C13

1-Ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-1,3-dihydro-isoindol-2-carbonsäure-tert-butylester

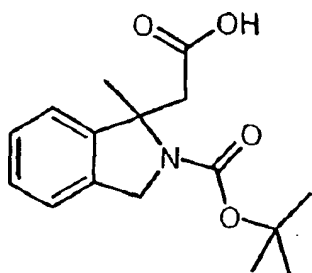


[0172] Es werden (1-Methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)essigsäure-ethylester (1,0 g, 4,6 mmol) und Di-tert-butylidicarbonat (1,1 g, 5,06 mmol) in DCM (10 ml) unter Stickstoffatmosphäre gelöst. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt, gefolgt von der tropfenweisen Zugabe von TEA (0,71 ml, 5,06 mmol). Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 72 h gerührt. DCM (50 ml) wird zugegeben und die Lösung wird mit gesättigtem Natriumbicarbonat (5 ml), H₂O (5 ml) und Kochsalzlösung (5 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem klaren Öl konzentriert. Eine Reinigung durch Blitzchromatographie (SiO₂) ergibt die Titelverbindung als klares Öl (1,18 g, 81%),

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,10–7,30 (m, 4H), 4,65–4,70 (m, 2H), 3,84–3,92 (m, 2H), 3,42–3,48 (m, 0,5H), 2,65–2,80 (m, 1,5H), 1,75 (s, 1,6H), 1,68 (s, 1,4H), 1,55 (s, 5H), 1,48 (s, 4H).

Präparation C14

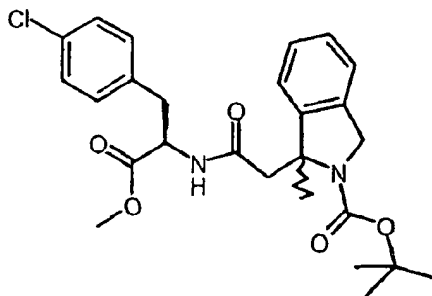
1-Carboxymethyl-1-methyl-1,3-dihydro-isoindol-2-carbonsäure-tert-butylester



[0173] Die Verbindung von Präparation C13 (1,13 g, 3,56 mmol) wird in Ethanol (10 ml) und H₂O (2 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Lithiumhydroxid (470 mg, 11,1 mmol) wird zugegeben und das Gemisch wird bei Raumtemperatur für 24 h gerührt. Lithiumhydroxid (340 mg, 8 mmol) wird zugegeben und die Lösung wird für etwa 24 h gerührt. Eine 1 N Lösung aus NaOH (5 ml) wird zugegeben und die Lösung wird mit Hexan (10 ml) gewaschen. Die wässrige Lösung wird mit 1 N HCl auf pH 1 angesäuert. Die Lösung wird mit EtOAc (3 × 20 ml) extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem weißen Feststoff konzentriert. Der Rückstand wird aus Hexan unter Bildung der Titelverbindung (850 mg, 82%) umkristallisiert.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,10–7,30 (m, 4H), 4,60 (s, 2H), 3,65–3,80 (m, 0,6H), 3,30–3,40 (m, 0,4H), 2,70–2,80 (m, 1H), 1,65–1,75 (m, 3H), 1,45–1,60 (m, 9H).

Präparation BC4

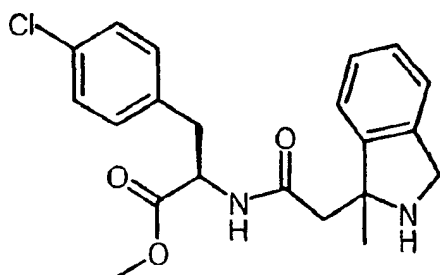


[0174] Zu 4-Chlor-D-phenylalaninmethylesterhydrochlorid (0,432 g, 1,73 mmol) wird die Verbindung von Prä-

paration C13 (0,504 g, 1,73 mmol), EDC (0,330 g, 1,73 mmol) und HOBT (0,233 g, 1,73 mmol) gegeben. Dies wird gefolgt von der Zugabe von Dichlormethan (5 ml) und DIPEA (0,452 ml). Die Lösung wird für 3 Stunden gerührt und dann mit EtOAc (50 ml) verdünnt. Die organischen Phasen werden mit gesättigtem NaHCO_3 (50 ml) und Wasser (50 ml) gewaschen und zur Trockne konzentriert. Das rohe Produkt wird durch Blitzchromatographie (SiO_2 , Elution mit Hexan/EtOAcx, 80:20) unter Bildung von 0,724 g, 86% der Titelverbindung als weißer Feststoff) gereinigt.
EIS-MS 487,2 [M + 1]

Präparation BC5

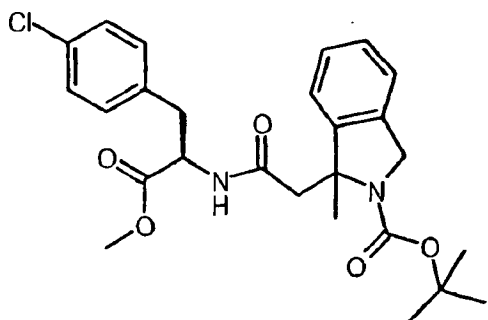
3-(4-Chlorphenyl)-2-[2-(1-methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetylaminopropionsäuremethylester



[0175] Zu der Verbindung von Präparation BC4 in DCM (3 ml) wird TFA (3 ml) gegeben und das Gemisch kann für 2 h stehen. Nach der Konzentration zur Trockne werden die Diastereomere durch Umkehrphasen HPLC [Waters Symmetry C18 Säule, Elution mit H_2O (0,05% HCl)/ CH_3CN , 90:10 bis 60:40, gemäß einem linearen Gradienten] getrennt. Das zuerst eluierende Isomer wird als Isomer 1 und das zweite als Isomer 2 bezeichnet.
EIS-MS 387,1 [M + 1] für beide Isomere.

Präparation BC6

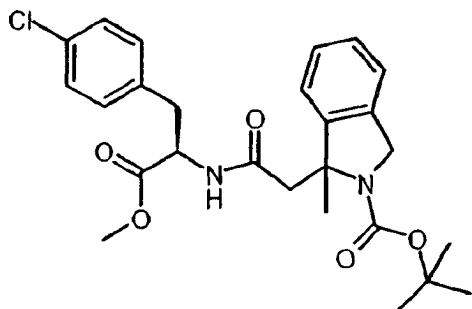
1-[[2-(4-Chlorphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylcarbamoyl]methyl]-1-methyl-1,3-dihydro-isoindol-2-carbonsäure-tert-butylester, Isomer 1



[0176] Zu der Verbindung von Präparation BC5 (Isomer 1, 0,321 g, 0,831 mmol in THF/ H_2O 1:1, 4 ml) werden K_2CO_3 (0,253 g, 1,83 mmol) und BOC_2O gegeben. Das Gemisch wird für 12 h gerührt und dann wird das rohe Gemisch mit EtOAc (25 ml) verdünnt, die organischen Phasen werden mit H_2O gewaschen und unter Bildung der Titelverbindung (0,33 g, 81%) zur Trockne konzentriert.
EIS-MS 487,1 [M + 1].

Präparation BC7

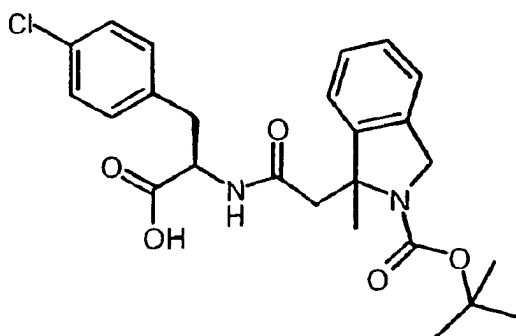
1-[[2-(4-Chlorphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylcarbamoyl]methyl]-1-methyl-1,3-dihydroisoindol-2-carbonsäure-tert-butylester, Isomer 2



[0177] Die Verbindung von Präparation BC7 wird aus der Verbindung von Präparation BC5 (Isomer 2) hergestellt, wobei das im wesentlichen zu dem in Präparation BC6 beschriebene ähnliche Verfahren verwendet wird.

Präparation BC8

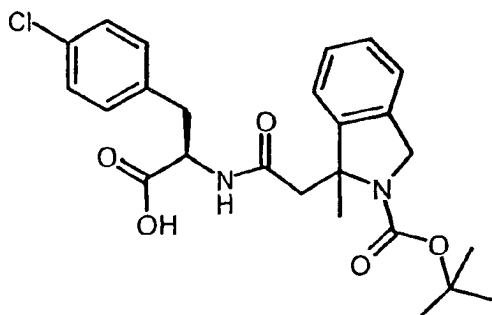
1-[[1-Carboxy-2-(4-chlorphenyl)ethylcarbamoyl]methyl]-1-methyl-1,3-dihydro-isoindol-2-carbonsäure-tert-butylester, Isomer 1



[0178] Zu dem Produkt von Präparation BC6 (Isomer 1, 0,330 g, 0,679 mmol) in H₂O/THF 1:1 (10 ml) wird LiOH (0,050 g, 2,01 mmol) gegeben. Das Gemisch wird für 5 h gerührt, dann mit H₂O (50 ml) verdünnt und mit 25% KHSO₄ auf pH 4 angesäuert. Das wässrige Gemisch wird mit EtOAc (100 ml) extrahiert und unter Bildung der Titelverbindung (0,335 g) zur Trockne konzentriert.
EIS-MS 473,2 [M + 1].

Präparation BC9

1-[[1-Carboxy-2-(4-chlorphenyl)-ethylcarbamoyl]methyl]-1-methyl-1,3-dihydro-isoindol-2-carbonsäure-tert-butylester, Isomer 2

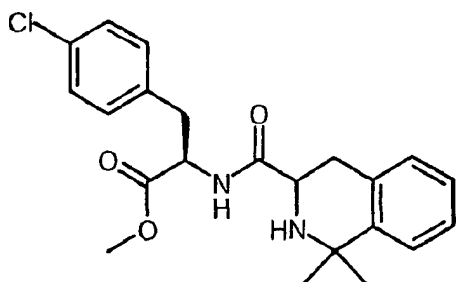


[0179] Die Präparation BC9 wird aus der Verbindung von Präparation BC7 (Isomer 2) hergestellt, wobei das im wesentlichen zu dem in Präparation BC8 beschriebene ähnliche Verfahren unter Bildung von 0,26 g, 95% der Titelverbindung verwendet wird.

EIS-MS 473,3 [M + 1].

Präparation BC10

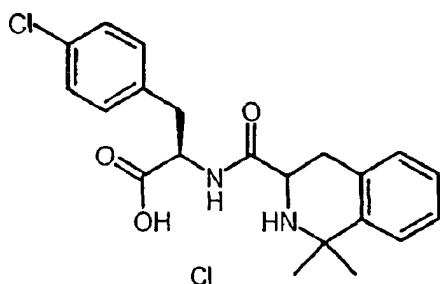
3-(4-Chlorphenyl)-2-[(1,1-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carbonyl)amino]propionsäuremethylester



[0180] Zu einer Lösung aus 1,1-Dimethyl-TIC (240 mg, 1,17 mmol), 4-Cl-D-Phe Methylester (322 mg, 1,28 mmol), HOBT (197 mg, 1,46 mmol) und DIPEA (0,81 ml, 44,68 mmol, 4,0 Äquivalente) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (1:1) wird EDC (280 mg, 1,46 mmol) gegeben. Das entstehende Gemisch wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann mit EtOAc (100 ml) verdünnt, mit gesättigtem wässrigem NaHCO_3 und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und zur Trockne konzentriert. Eine Reinigung und Trennung der Diastereomere durch Blitzchromatographie (35 g SiO_2 , linearer Gradient, 40 ml/min 10–50% EtOAc/Hexan für 25 Minuten und 50% EtOAc/Hexan für 7 Minuten) ergibt die Titelverbindung.

Präparation BC11

3-(4-Chlorphenyl)-2-[(1,1-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carbonyl)amino]propionsäure

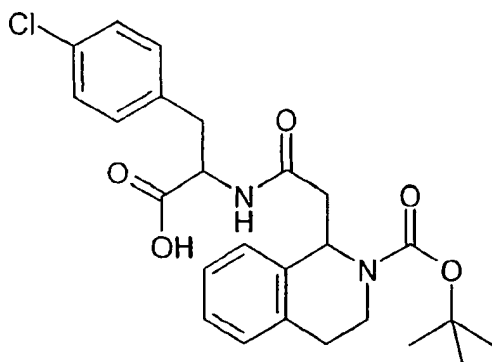


[0181] Zu Präparation BC10 (5,95 g, 14,88 mmol) in einem 1:1 Gemisch aus THF/ H_2O (50 ml) wird Lithiumhydroxidhydrat (0,75 g, 17,87 mmol) gegeben. Die Reaktion wird bei Raumtemperatur für 18 h gerührt. Das Gemisch wird dann zur Trockne konzentriert. Der entstehende Rückstand wird in Wasser (50 ml) gelöst, mit 1 N HCl (25 ml) angesäuert und mit Et_2O (100 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wird unter Bildung von 6,18 g (98%) der Titelverbindung zur Trockne eingedampft.

EIS-MS 387 [M + 1].

Präparation BC12

1-[[1-Carboxy-2-(4-chlorphenyl)ethylcarbamoyl]methyl]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester, Isomer 1



A. Zu einer Lösung aus D-4-Chlorphenylalaninmethylesterhydrochlorid (883 mg, 3,53 mmol), Präparation C3 (Isomer 1) (1,0 g, 3,36 mmol), HOBT (568 mg, 4,2 mmol) und DIPEA (2,92 ml, 16,8 mmol) in CH_2Cl_2 (35 ml) wird EDC (805 mg, 4,2 mmol) gegeben. Das entstehende Gemisch wird bei Raumtemperatur für 48 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in ein Gemisch aus CH_2Cl_2 – Wasser (1 :1) gegossen und die organische Phase wird mit Wasser (2×) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und zur Trockne konzentriert. Eine Endreinigung mittels Blitzchromatographie EtOAc – Hexan (3:7) ergibt 1,38 g der gewünschten Verbindung als weißen Feststoff.

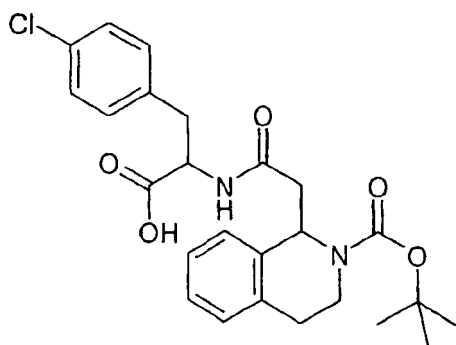
MS m/z 485,2 ($\text{M}^+ - 1$).

B. Zu einer Lösung des oben gebildeten Esters (1,38 g, 2,83 mmol) in THF (15 ml) wird eine 1 M wässrige Lösung aus $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ (14,15 ml, 14,15 mmol) gegeben und das Gemisch wird bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Die Reaktion wird auf 0°C gekühlt und der pH wird während der Zugabe von 1 M HCl auf ~1 eingestellt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert, getrocknet (Na_2SO_4) und unter Bildung von 1,32 g der Titelverbindung als weißer Feststoff eingedampft.

MS m/z 471,2 ($\text{M}^+ - 1$).

Präparation BC13

1-[[1-Carboxy-2-(4-chlorphenyl)ethylcarbamoyl]methyl]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester, Isomer 2

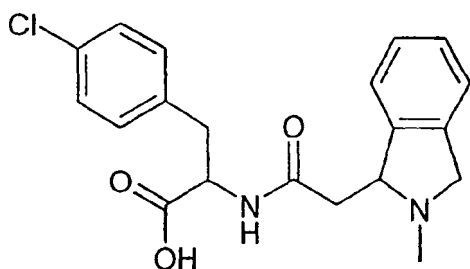


[0182] Die Verbindung von Präparation BC13 wird aus der Präparation C3 (Isomer 2) gemäß einem Verfahren hergestellt, das im wesentlichen zu dem in Präparation BC12 beschriebenen ähnlich ist.

MS m/z 471,2 ($\text{M}^+ - 1$)

Präparation BC14

3-(4-Chlorphenyl)-2-[2-(2-methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]amino]propionsäure



A. Zu einer Lösung aus D-4-Chlorphenylalaninmethylesterhydrochlorid (1,37 g, 5,49 mmol), Präparation C6 (1,2 g, 5,23 mmol), HOBT (883 mg, 6,54 mmol) und DIPEA (4,55 ml, 26,2 mmol) in CH_2Cl_2 (35 ml) wird EDC (1,25 g, 6,54 mmol) gegeben. Das entstehende Gemisch wird bei Raumtemperatur für 48 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in ein Gemisch aus CH_2Cl_2 – Wasser (1:1) gegossen und die organische Phase wird mit Wasser (2×) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und zur Trockne konzentriert. Eine Endreinigung durch Blitzchromatographie (EtOAc, dann EtOAc/MeOH/AcOH 95:5:5) ergibt 1,71 g der gewünschten Verbindung als Feststoff.

MS m/z 387,1 ($\text{M}^+ + 1$).

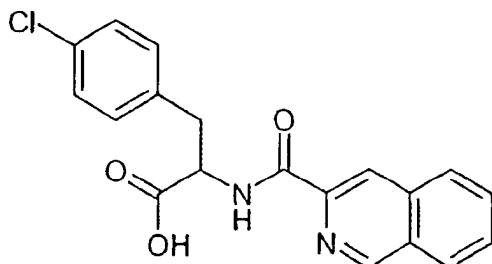
B. Zu einer Lösung des oben gebildeten Esters (1,71 g, 4,4 mmol) in THF (40 ml) wird eine 1 M wässrige Lösung aus $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ (22,1 ml, 22,1 mmol) gegeben und das Gemisch wird bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Die Reaktion wird auf 0°C gekühlt und der pH wird während der Zugabe von 1 M HCl auf ~1 eingestellt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert, getrocknet (Na_2SO_4) und unter Bildung von 1,6 g

der Titelverbindung als Feststoff eingedampft.

MS m/z 373,2 ($M^+ + 1$).

Präparation BC15

3-(4-Chlorphenyl)-2-((isochinolin-3-carbonyl)amino]propionsäure



A. Zu einer Lösung aus D-4-Chlorphenylalaninmethylesterhydrochlorid (758 mg, 3,03 mmol), 3-Isochinolin-carbonsäurehydrat (500 mg, 2,89 mmol), HOBT (488 mg, 3,61 mmol) und DIPEA (2,51 ml, 14,45 mmol) in CH_2Cl_2 (30 ml) wird EDC (692 g, 3,61 mmol) gegeben. Das entstehende Gemisch wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in ein Gemisch aus EtOAc (150 ml) und Wasser (20 ml) gegossen und die organische Phase wird mit Wasser (3×) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und zur Trockne konzentriert. Eine Endreinigung durch Blitzchromatographie (EtOAc/Hexan 1:2) ergibt 820 mg der gewünschten Verbindung als Feststoff.

MS m/e 369,1 ($M^+ + 1$).

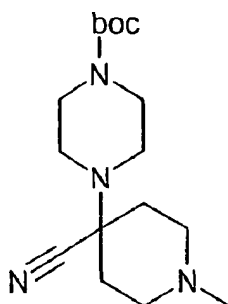
B. Zu einer Lösung des oben gebildeten Esters (820 mg, 2,26 mmol) in THF (10 ml) wird eine 1 M wässrige Lösung aus $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ (11,3 ml, 11,3 mmol) gegeben und das Gemisch wird bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Die Reaktion wird auf 0°C gekühlt und der pH wird während der Zugabe von 1 M HCl auf ~1 eingestellt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert, getrocknet (Na_2SO_4) und unter Bildung von 790 mg der Titelverbindung als Feststoff eingedampft.

MS m/z 353,0 ($M^+ - 1$).

Verfahren zur Herstellung von A-Domänenteilen

Verfahren 1

Präparation 1A

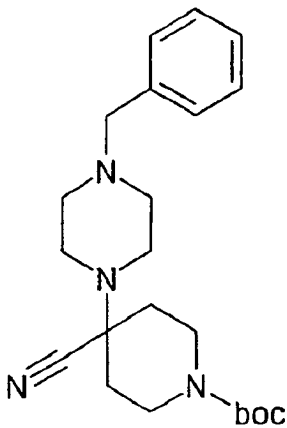
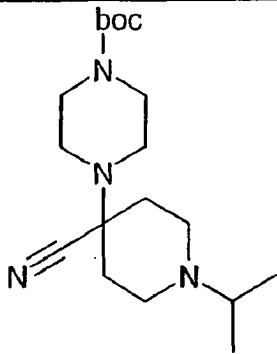
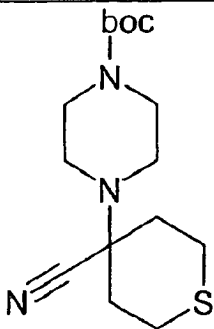
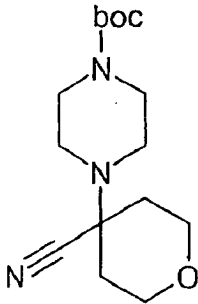


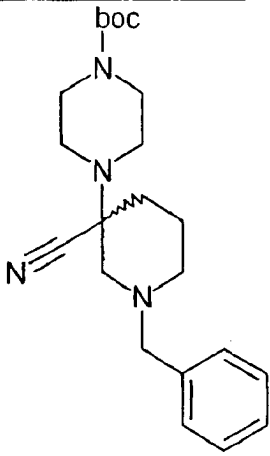
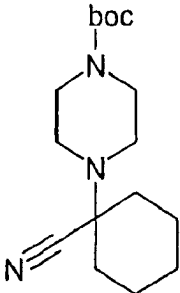
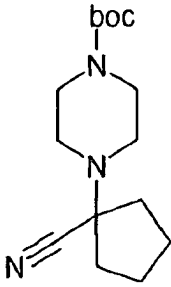
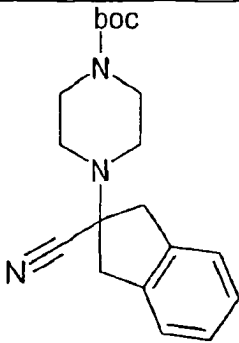
[0183] Zu einem Kolben werden 1-Methylpiperidin-4-on (5,00 g, 44,25 mmol), Trimethylsilylcyanid (TMSCN) (4,38 g, 44,23 mmol) und Diethylether (5 ml) gefolgt von der Zugabe von Zinkiodid (0,010 g, kat.) gegeben und die folgende exotherme Reaktion wird mit einem Eisbad kontrolliert. Das Gemisch wird bei RT für 15 Minuten gerührt. Zu der Lösung wird eine Lösung aus Boc-Piperazin (8,23 g, 44,23 mmol) in Methanol (60 ml) gegeben. Die Lösung wird dann für 3 h am Rückfluss erhitzt und bei Raumtemperatur für 12 h gerührt. Die Lösung wird dann zur Trockne konzentriert und aus EtOAc/Hexan kristallisiert. Es entsteht die Verbindung 1A (9,08 g, 67%). ES MS 309,3

[0184] Die Verbindungen 2A–10A werden aus dem monogeschützten Piperazin und dem geeigneten Keton gemäß Verfahren hergestellt, die im wesentlichen zu dem von Verfahren I ähnlich sind.

Tabelle A

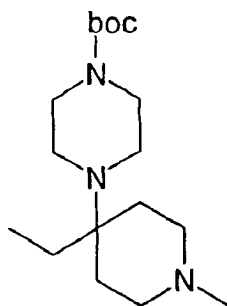
Präparation :	Struktur	ES MS (M + 1)
	 <chem>CC1(C)OC(=O)N1C2CCN(C2)C3CCN(C3)C#N</chem>	

Präparation	Struktur	ES MS (M + 1)
2A		428.2
3A		385.3
4A		337.3
5A		312.2
6A		296.2

Präparation	Struktur	ES MS (M + 1)
7A		385.2
8A		394.2
9A		253.2
10A		

Verfahren II

Präparation 1B

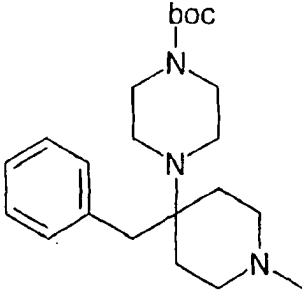
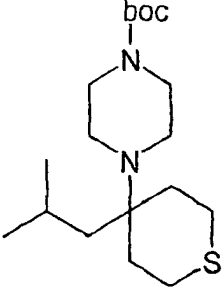
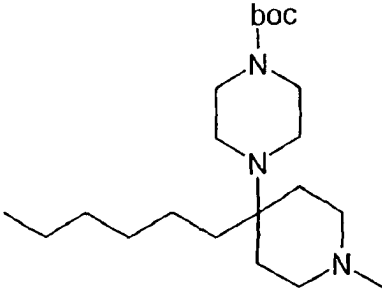
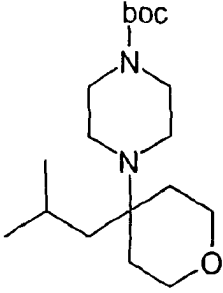
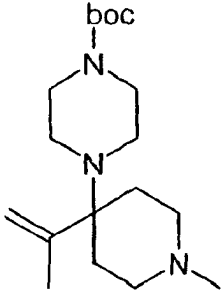
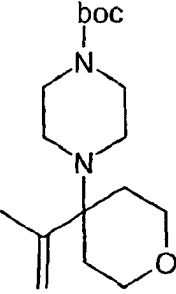
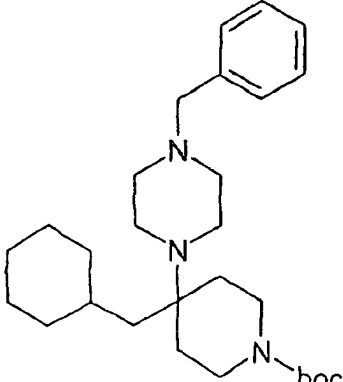
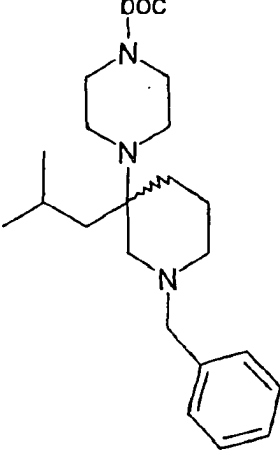


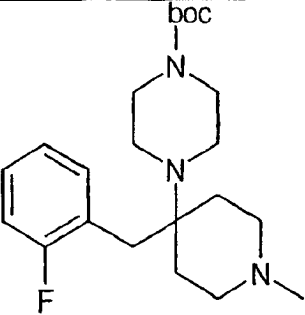
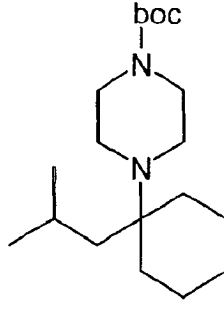
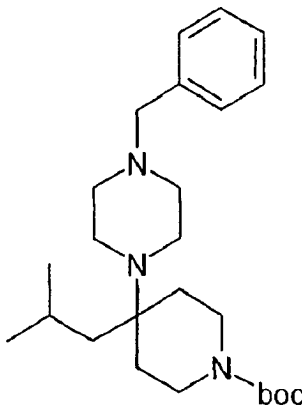
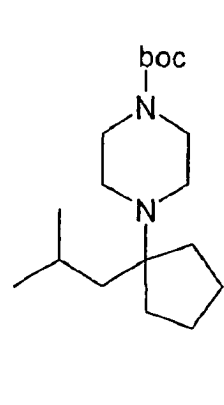
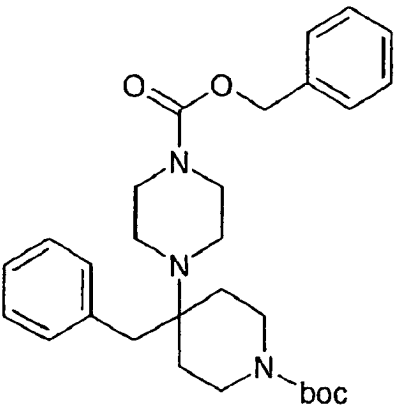
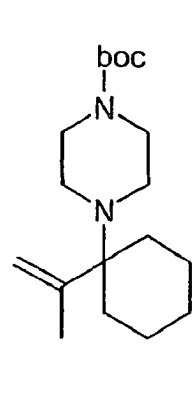
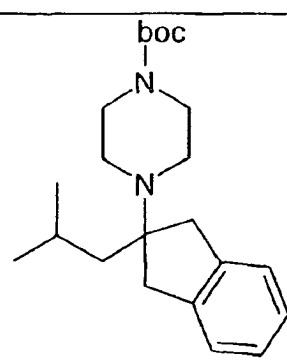
[0185] Zu einer Lösung der Präparation 1A (0,500 g, 1,62 mmol) in THF (4,0 ml) wird 3 M Magnesiumbromid in Et₂O (1,62 ml, 4,87 mmol) gegeben. Nach dem Rühren für 18 h wird das Gemisch durch Gießen in Wasser (50 ml) gestoppt. Das Gemisch wird mit EtOAc (100 ml) extrahiert und einmal mit Kochsalzlösung gewaschen. Dann wird es unter Bildung eines gelben Öls zur Trockne konzentriert. Eine Reinigung mittel Silicagel (60 Mesh) unter Elution mit CHCl₃:MeOH (9:1) ergibt die Verbindung 1B als klares Öl (0,119 g, 24%).
ES MS (M + 1) = 312,3.

[0186] Die Verbindungen der Beispiele 2B–18B die in Tabelle B unten gezeigt sind, werden aus dem geeigneten Aminonitril (1A–10A) gemäß Verfahren hergestellt, die im wesentlichen ähnlich zu der Präparation von 1B sind. Wo das Grignard im Handel nicht erhältlich ist, wird es aus dem geeigneten Alkylhalogenid und Magnesiumspänen in entweder THF oder Et₂O gemäß bekannten Literaturverfahren synthetisiert.

Tabelle B

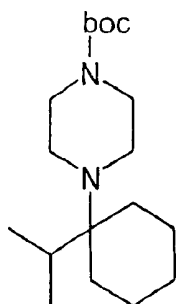
Präp.	Verbindung	ES MS (M+1)	Präp.	Verbindung	ES MS (M+1)
2B		360.4	10B		368.4

Präp.	Verbindung	ES MS (M+1)	Präp.	Verbindung	ES MS (M+1)
3B		374.4	11B		343.3
4B		368.4	12B		327.3
5B		324.3	13B		311.3
6B		456.4	14B		416.3

Präp.	Verbindung	ES MS (M+1)	Präp.	Verbindung	ES MS (M+1)
7B		392.3	15B		325.3
8B		416.4	16B		311.3
9B		494.4	17B		309.3
			18B		359

Verfahren III

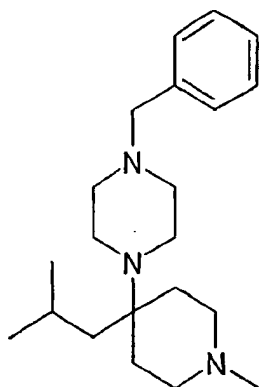
Präparation 11C



[0187] Zu einer Lösung der Verbindung 16B (0,164 g, 0,532 mmol) in EtOH (10 ml) wird eine Aufschlämmung aus 20% Pt auf Kohle (0,164 g) in EtOH (10 ml) gegeben. Das Gemisch wird dann mit H₂ Gas mittels eines Ballons beladen. Nach dem kräftigen Rühren über 4 h wird die Reaktionsatmosphäre gegen N₂ Gas ausgetauscht. Das Gemisch wird durch ein Kissen aus Celite (~5 g) filtriert und das Lösemittel wird im Vakuum unter Bildung der Verbindung 11C (0,133 g, 81%) als reines Produkt entfernt.

Verfahren IV

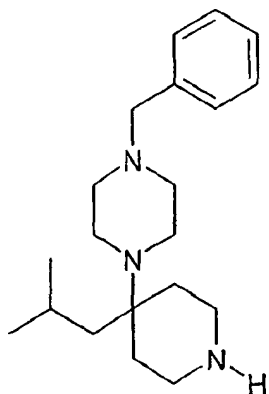
Präparation 3C



[0188] Zu einer Aufschlämmung aus LAH (2,148 g, 56,59 mmol) in THF (100 ml) bei Raumtemperatur wird die Verbindung 8B (11,76 g, 28,30 mmol) in THF (100 ml) tropfenweise gegeben. Die Reaktion kann bei Raumtemperatur für 18 h rühren und wird dann am Rückfluss über 5 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 0°C gekühlt und vorsichtig mit Wasser (8 ml), 15% NaOH (8 ml) und Wasser (26 ml) gestoppt. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur für 1 h gerührt und dann filtriert. Das Filtrat wird dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird zwischen Wasser und Ethylacetat aufgeteilt. Die Ethylacetatphase wird abgetrennt und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Dann wird sie filtriert und im Vakuum konzentriert. Das rohe Produkt wird durch Chromatographie mittels 5% an 2 M NH₃ in MeOH/95% EtOAc als mobile Phase unter Bildung von 3,24 g (38%) der reinen Verbindung gereinigt.

Verfahren V

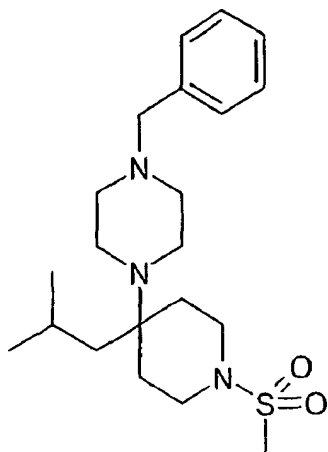
Präparation 4C



[0189] Zu einer Lösung der Verbindung 8B (2,330 g, 5,614 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) wird TFA (10 ml) gegeben. Die Lösung wird für 2 h gesättigt, gefolgt von einer Konzentration im Vakuum. Der entstehende Rückstand wird mit Wasser (100 ml) verdünnt und mit 1 M NaOH (100 ml) alkalisch gemacht. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (100 ml) extrahiert, abgetrennt und im Vakuum konzentriert. Die Verbindung 4C wird sauber als Öl (1,72 g, 97%) erhalten.

Verfahren VI

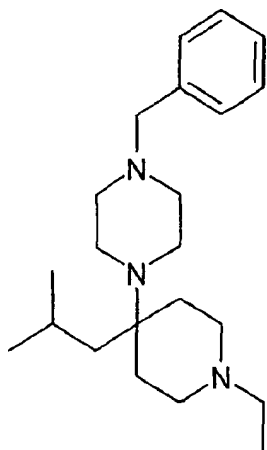
Präparation 5C



[0190] Zu einer Lösung der Verbindung 4C (0,108 g, 0,347 mmol) in THF bei 0°C wird DIPEA (0,066 ml, 0,377 mmol) gefolgt von Methansulfonylchlorid (0,26 ml, 0,347 mmol) gegeben. Die Lösung kann sich auf Raumtemperatur erwärmen und wird für 4 h gerührt. Die Lösung wird mit EtOAc (50 ml) verdünnt und mit Wasser (100 ml) gewaschen. Das EtOAc wird abgetrennt und im Vakuum konzentriert. Das entstehende rohe Material wird durch Säulenchromatographie mittels Silicagel (60 Mesh) unter Elution mit $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (95/5) gereinigt. Die Verbindung 5C wird sauber gewonnen (0,130 g, 88%).

Verfahren VII

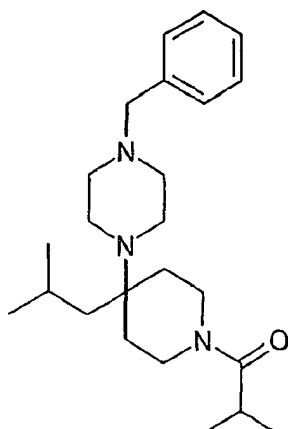
Präparation 6C



[0191] Zu einer Lösung der Verbindung 4C (0,242 g, 0,768 mmol) in DMF (2,0 ml) werden K_2CO_3 (0,424 g, 3,073 mmol) und Bromethan (0,115 ml, 1,537 mmol) gegeben. Das Gemisch wird über Nacht gerührt, mit EtOAc (40 ml) verdünnt und mit Wasser 3 × (20 ml) gewaschen. Das EtOAc wird abgetrennt und dann im Vakuum konzentriert. Die Verbindung 6C wird sauber ohne weitere Reinigung (0,218 g, 75%) gewonnen.

Verfahren III

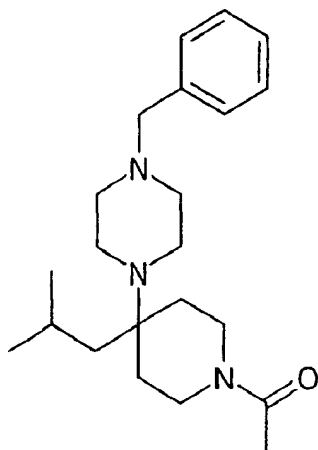
Präparation 7C



[0192] Zu einer Lösung der Verbindung 4C (0,700 g, 2,22 mmol) in CH_2Cl_2 werden Isobuttersäure (0,21 ml, 2,22 mmol), EDCI (0,426 g, 2,22 mmol) und DMAP (0,005 g, kat.) gegeben. Die Lösung wird für 1 h gerührt, gefolgt von dem Verdünnen mit EtOAc (100 ml) und Waschen mit Wasser (100 ml). Die Verbindung 7C wird sauber Weise gewonnen und ohne weitere Reinigung verwendet (0,83 g, 97%).

Verfahren IX

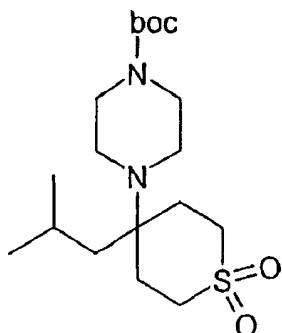
Präparation 8C



[0193] Zu einer Lösung der Verbindung 4C (0,387 g, 1,23 mmol) werden Ac_2O (5 ml) und Pyridin (5 ml) gegeben. Das Gemisch wird für 1 h bei 65°C erhitzt und kann dann auf Raumtemperatur abkühlen. Nach dem Verdünnen mit EtOAc (100 ml) werden die organischen Bestandteile mit gesättigtem NaHCO_3 , H_2O und Kochsalzlösung gewaschen und unter Bildung von 305 mg, 70% der Verbindung 8C zur Trockne konzentriert.

Verfahren X

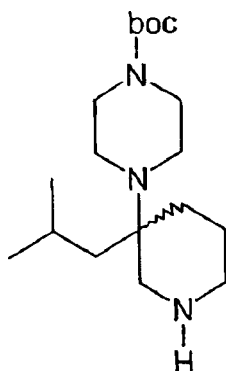
Präparation 9C



[0194] Zu der Verbindung 10B (5,00 g, 14,62 mmol) in CH_2Cl_2 (200 ml) wird Methansulfonsäure gegeben und sie kann für 5 min rühren. 3-Chlorperoxybenzoesäure (70% rein) (7,18 g, 29,23 mmol) wird dann portionsweise zugegeben. Das Gemisch wird für 2 h gerührt und dann in NaHCO_3 (wässrig) (200 ml) gegeben. Die organischen Bestandteile werden getrennt, über K_2CO_3 getrocknet und im Vakuum unter Bildung von 4,59 g, 84% der hochreinen Verbindung 9C konzentriert.

Verfahren XI

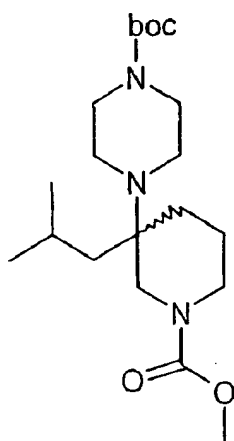
Präparation 12C



[0195] Zu der Verbindung 14B (3,06 g, 7,37 mmol) in EtOH (50 ml) wird eine Aufschlämmung aus 10% Pd/C (3,06 g, 1 Gewichtsäquivalent) in EtOH (20 ml) gegeben. Die Reaktionsatmosphäre wird mittels eines Vakuums aus einem H₂ Ballon ausgetauscht, wobei das Gemisch unter kräftigem Rühren unter H₂ Gas belassen wird. Nach 5 h wird das H₂ Gas mit N₂ Gas ausgetauscht. Das Gemisch wird durch Celite filtriert und zur Trockne konzentriert. Die Ausbeute der Verbindung 12C beträgt 2,07 g, oder 86% der Theorie.

Verfahren XII

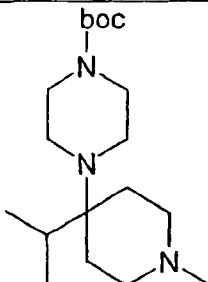
Präparation 13C

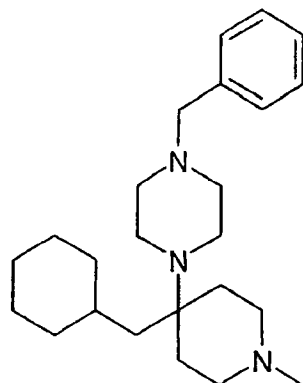
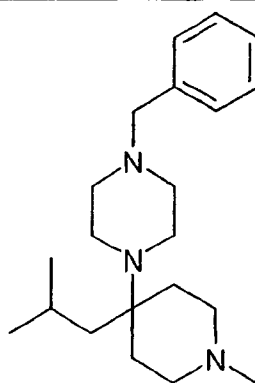
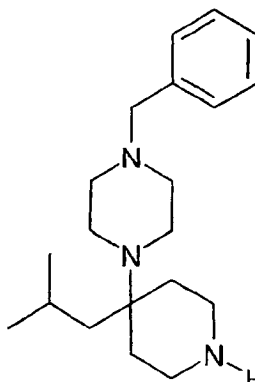


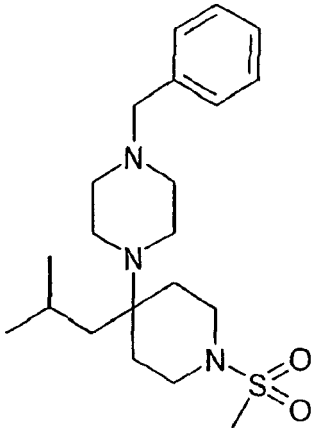
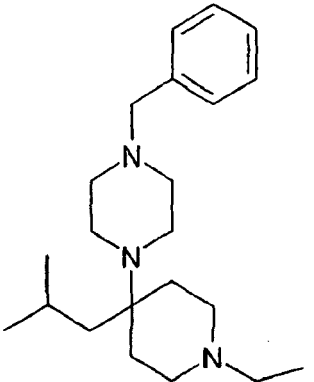
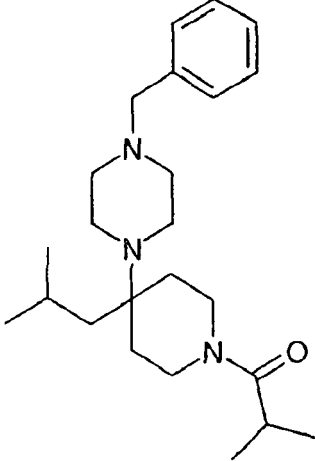
[0196] Zu der Verbindung 12C (1,00 g, 3,08 mmol) in THF/H₂O (8 ml/8 ml) wird NaOH (0,246 g, 6,16 mmol) gegeben. Zu dem Gemisch wird Methylchloroformiat (0,26 ml, 3,38 mmol) tropfenweise gegeben. Nach kräftigem Rühren für 5 h wird das Gemisch mit EtOAc (100 ml) verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organischen Bestandteile werden abgetrennt und im Vakuum getrocknet. Die Verbindung 13C wird gesammelt und ohne weitere Reinigung verwendet. Ausbeute: 1,17 g, 99% der Theorie.

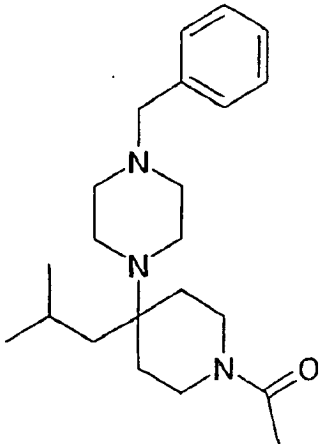
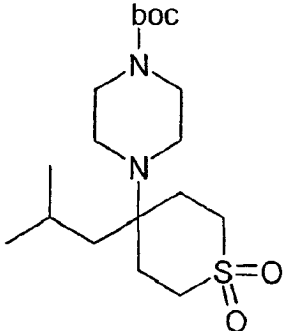
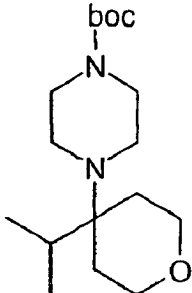
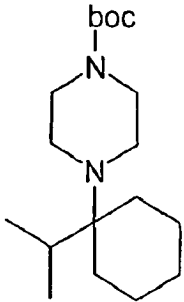
[0197] Die Verbindungen 1C–14C werden aus dem geeigneten Ausgangsmaterial und gemäß Verfahren, die im wesentlichen zu den Verfahren III bis VIII ähnlich sind, hergestellt.

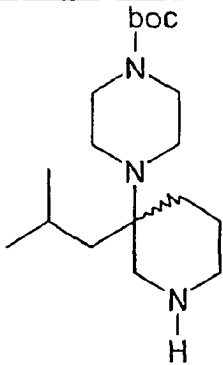
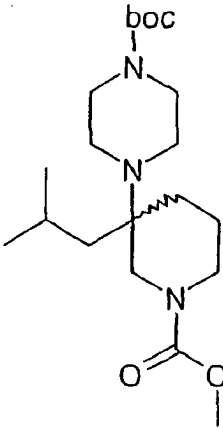
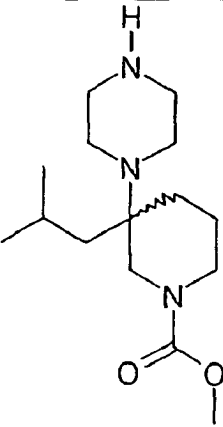
Tabelle C

Beispiel	Verbindung	ES MS (M + 1)	Start	Verfahren
1C		326.3	5B	III

Beispiel	Verbindung	ES MS (M + 1)	Start	Verfahren
2C		370.3	6B	IV
3C		330.3	8B	IV
4C		316.3	8B	V

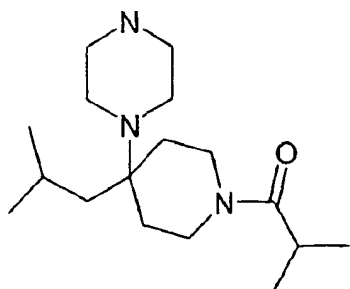
Beispiel	Verbindung	ES MS (M + 1)	Start	Verfahren
5C		394.3	4C	VI
6C		344.4	4C	VII
7C		386.4	4C	VIII

Beispiel	Verbindung	ES MS (M + 1)	Start	Verfahren
8C		358.3	4C	IX
9C		375.3	11B	X
10C		313.3	13B	III
11C		311.3	17B	III

Beispiel	Verbindung	ES MS (M + 1)	Start	Verfahren
12C		326.3	14B	XI
13C		384.3	12C	XII
14C		284.3	13C	V

Verfahren XIII

Präparation 19D

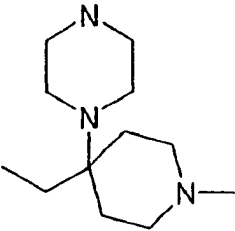
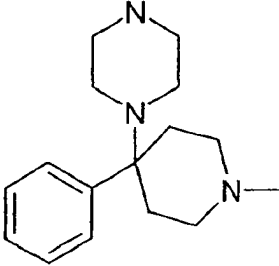


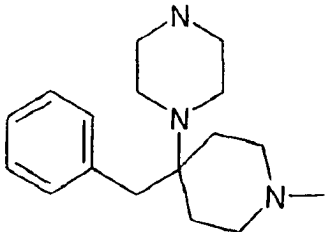
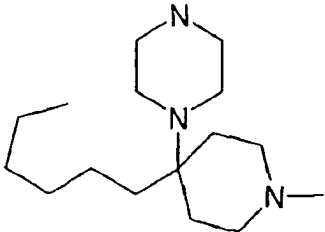
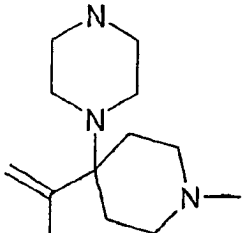
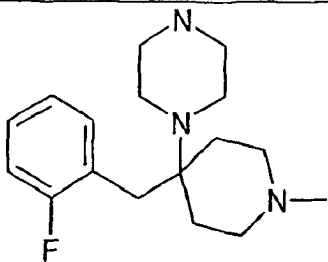
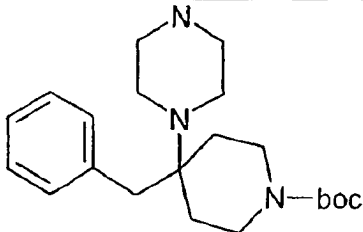
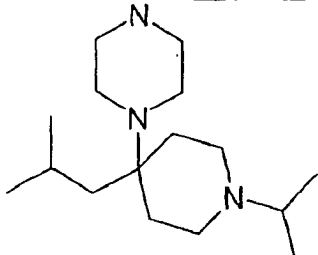
[0198] Zu Pd(OH)₂/C (20 Gewichtsprozent auf trockener Basis, 300 mg) in EtOH (15 ml) wird die Verbindung

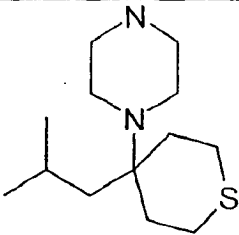
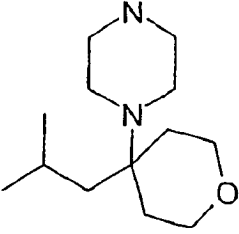
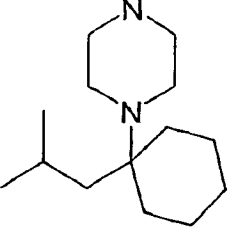
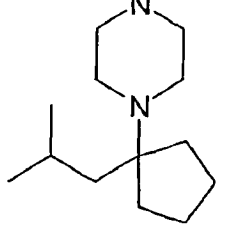
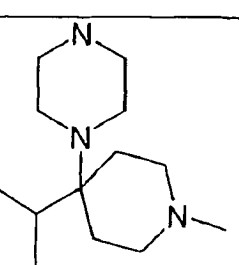
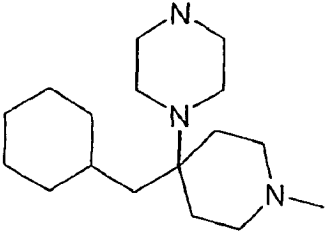
8C (0,304 g, 0,85 mmol) in EtOH (10 ml) gegeben. Das Gemisch wird unter H₂ (1 Atm.) für 4 h gerührt. Der Katalysator wird durch Filtration über ein Kissen aus Celite filtriert und das Filtrat wird unter Bildung von 225 mg, 99% Theorie der Verbindung 19D zur Trockne konzentriert.

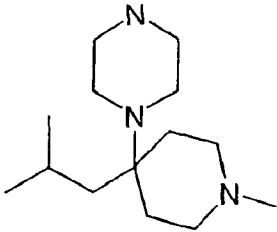
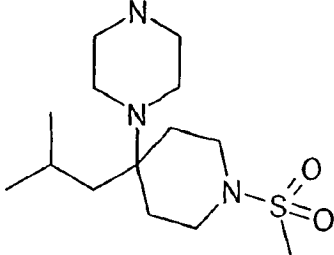
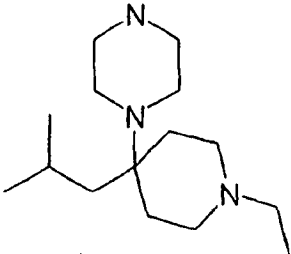
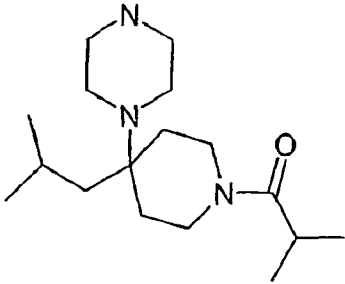
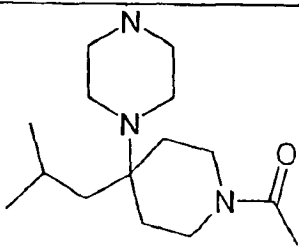
[0199] Die Verbindungen 1D–24D werden aus dem geeigneten Ausgangsmaterial und gemäß folgender Verfahren, die im wesentlichen zu den unten angegebenen Verfahren ähnlich sind, hergestellt.

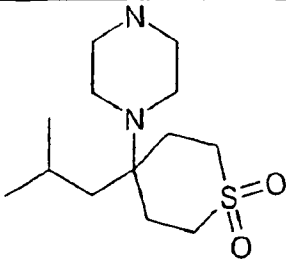
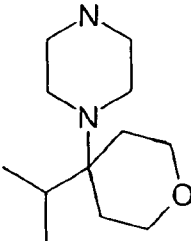
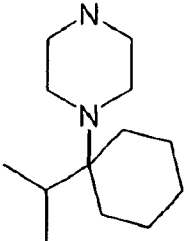
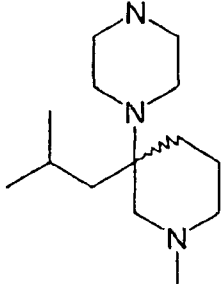
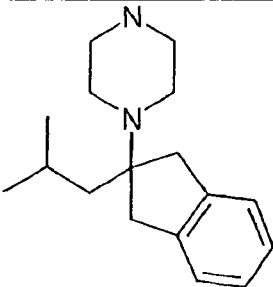
Tabelle D

Beispiel	Verbindung	ES MS (M+1)	Start	Verfahren
1D		212.3	1B	V
2D		260.4	2B	V

Beispiel	Verbindung	ES MS (M+1)	Start	Verfahren
3D		274.4	3B	V
4D		268.4	4B	V
5D		224.3	5B	V
6D		292.3	7B	V
7D		360.2	9B	XIII
8D		268.4	10B	V

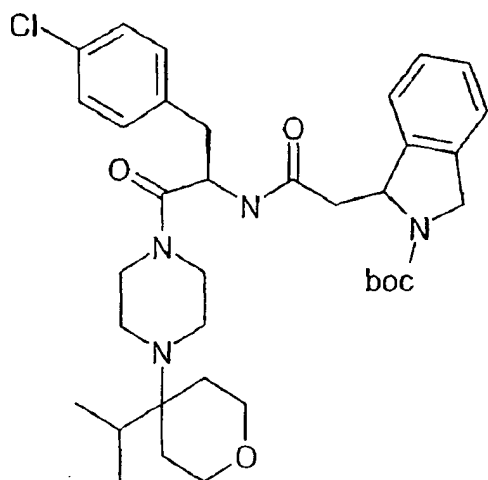
Beispiel	Verbindung	ES MS (M+1)	Start	Verfahren
9D		243.3	11B	V
10D		227.3	12B	V
11D		225.3	15B	V
12D		211.3	16B	V
13D		226.3	1C	V
14D		280.3	2C	XI

Beispiel	Verbindung	ES MS (M+1)	Start	Verfahren
15D		240.3	3C	XI
16D		304.2	5C	XIII
17D		254.3	6C	XIII
18D		295.3	7C	XIII
19D		268.2	8C	XIII

Beispiel	Verbindung	ES MS (M+1)	Start	Verfahren
20D		275.3	9C	V
21D		213.3	10C	V
22D		211.3	11C	V
23D		240.2	14C	IV
24D		259	18B	V

Verfahren XIV

Beispiel 18E

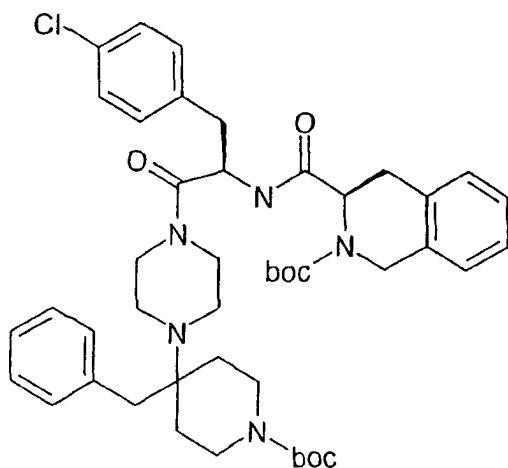


[0200] Zu der Verbindung von Präparation 21 D (0,310 g, 1,45 mmol) werden die Verbindung BC2 (0,669 g, 1,45 mmol), O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (0,554 g, 1,45 mmol) und CH_2Cl_2 (5 ml) gegeben. Diisopropylethylamin (1,27 ml, 7,29 mmol) wird dann zugegeben und das Gemisch wird bei Raumtemperatur für 3 h gerührt.

[0201] Nach dem zehnfachen Verdünnen mit EtOAc werden die organischen Bestandteile mit gesättigtem NaHCO_3 , H_2O und Kochsalzlösung gewaschen und zur Trockne konzentriert. Das gewünschte Produkt wird durch Blitzchromatographie (SiO_2 , Elution mit 1:1 EtOAc/Hexan bis 100% EtOAc) gereinigt. Ausbeute: 940 mg, 99% der Theorie der Verbindung von Beispiel 18E. Ionenspray MS: 653,3 $[\text{M}^+]$.

Verfahren XV

Beispiel 5E



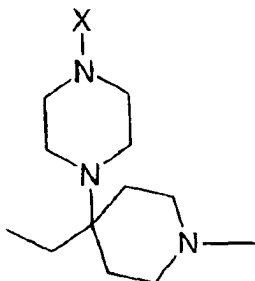
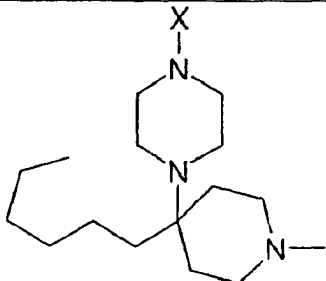
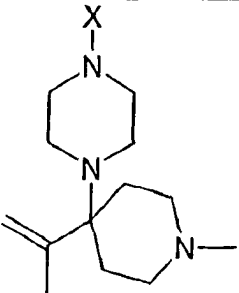
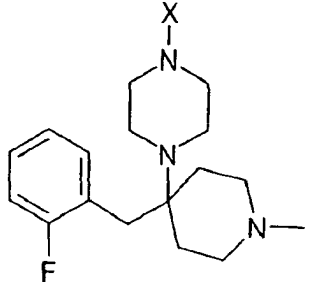
[0202] Zu der Verbindung von Präparation 7D (0,274 mg, 0,763 mmol) werden die Verbindung von Präparation BC1 (0,360 g, 0,763 mmol), O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (0,290 g, 0,763 mmol) und CH_2Cl_2 (4 ml) und DMF (1 ml) gegeben. Diisopropylethylamin (1,3 ml, 7,6 mmol) wird dann zugegeben und das Gemisch wird bei Raumtemperatur für 3 h gerührt.

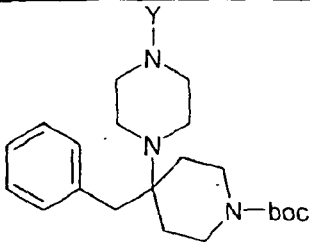
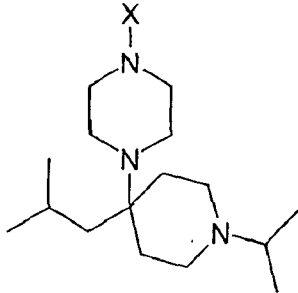
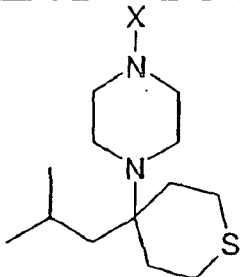
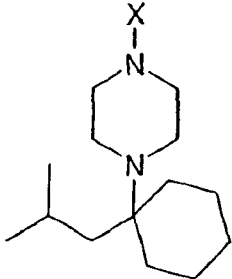
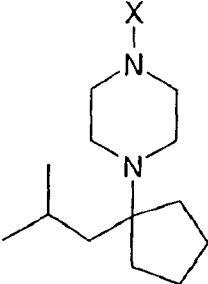
[0203] Nach dem zehnfachen Verdünnen mit EtOAc werden die organischen Bestandteile mit gesättigtem NaHCO_3 , H_2O und Kochsalzlösung gewaschen und zur Trockne konzentriert. Das gewünschte Produkt wird durch Blitzchromatographie (SiO_2 , Elution mit 7:3 EtOAc/Hexan) gereinigt. Die Ausbeute der Verbindung von Beispiel 5E beträgt 250 mg, oder 41% der Theorie.

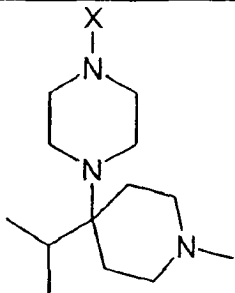
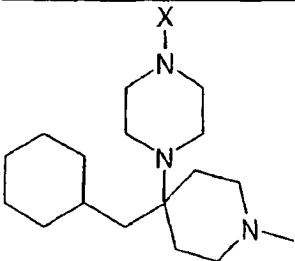
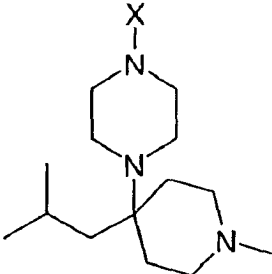
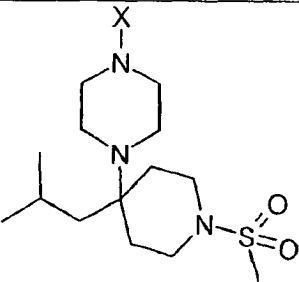
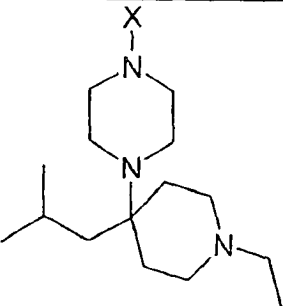
[0204] Die Verbindungen der Beispiele 1E–20E werden aus den geeigneten N-substituierten Piperazinen

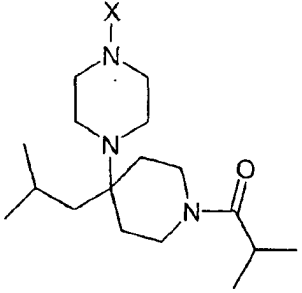
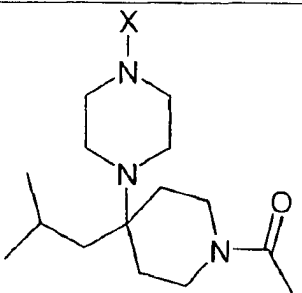
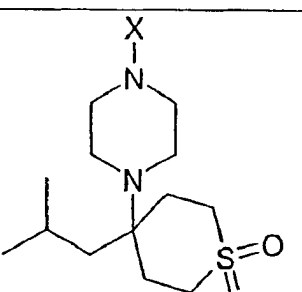
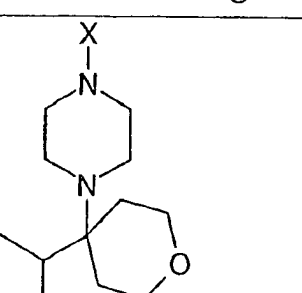
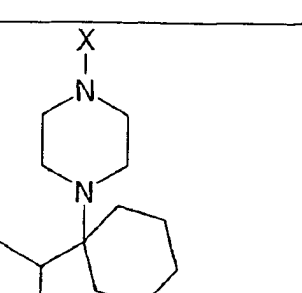
(1D–23D) und Dipeptidsäure (Verbindung der Präparation BC2 oder BC1) gemäß Verfahren hergestellt, die im wesentlichen ähnlich zu den Verfahren XIV und XV sind.

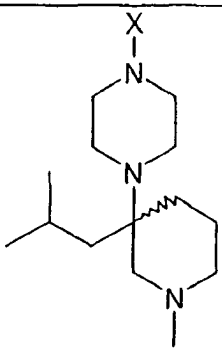
Tabelle E

Beispiel	Verbindung	ES MS (M + 1)	Start	Verfahren
1E		652.4	1d	XIV, X = BC2 und Y = BCI
2E		708.4	4D	XIV
3E		664.4	5D	XIV
4E		732.4	6D	XIV

Beispiel	Verbindung	ES MS (M + 1)	Start	Verfahren
5E		800.3	7D	XV
6E		708.4	8D	XIV
7E		683.3	9D	XIV
8E		665.3	11D	XIV
9E		651.3	12D	XIV

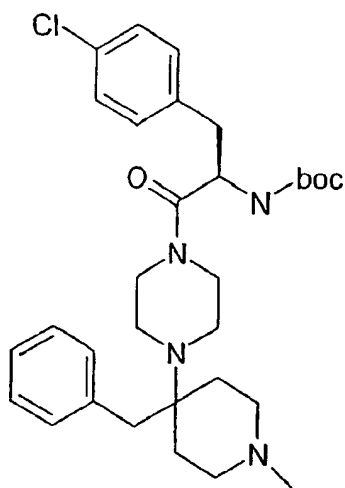
Beispiel	Verbindung	ES MS (M + 1)	Start	Verfahren
10E		666.4	13D	XIV
11E		720.3	14D	XIV
12E		680.3	15D	XIV
13E		744.3	16D	XIV
14E		694.4	17D	XIV

Beispiel	Verbindung	ES MS (M + 1)	Start	Verfahren
15E		736.2	18D	XIV
16E		708.3	19D	XIV
17E		715.3	20D	XIV
18E		653.3	21D	XIV
19E		651.3	22D	XIV

Beispiel	Verbindung	ES MS (M + 1)	Start	Verfahren
20E		680.4	23D	XIV

Verfahren XVI

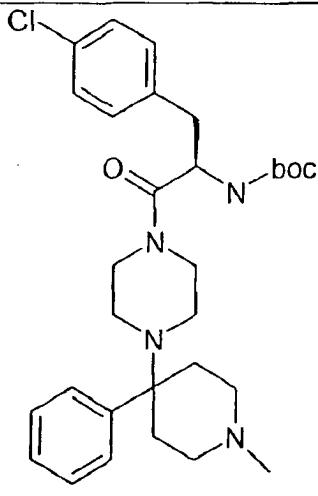
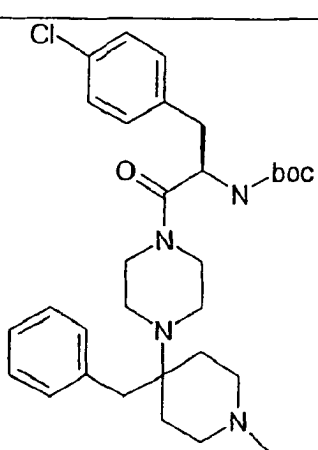
Präparation 1F

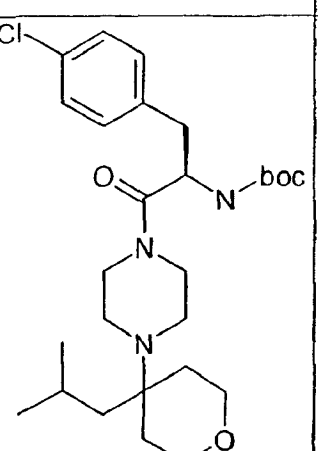


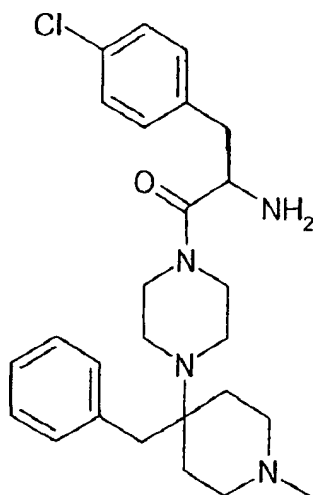
[0205] Zu der Verbindung 3D (0,404 g, 1,48 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) werden Boc-4-chlor-D-Phe (0,440 g, 1,48 mmol), EDCI (0,284 g, 1,48 mmol) und HOBT (0,199 g, 1,48 mmol) gegeben. Das Gemisch wird für 1 h gerührt, dann mit EtOAc (50 ml) verdünnt und mit Wasser (50 ml) gewaschen. Die organischen Bestandteile werden abgetrennt und im Vakuum zur Trockne konzentriert. Das entstehende Öl wird durch Säulenchromatographie (Silicagel 60) unter Elution mit EtOAc 100 bis 90:5:5 (EtOAc:MeOH:Et₃N) gereinigt. Die Ausbeute der Verbindung 1F beträgt 0,775 g oder 95% der Theorie.

[0206] Die Verbindungen 1F–3F werden aus den geeignet N-substituierten Piperazinen (1D–23D) und (Boc-4-Chlor-D-Phesäure) gemäß Verfahren hergestellt, die im wesentlichen ähnlich zu dem Verfahren XVI sind.

Tabelle F

Beispiel	Verbindung	ES MS (M + 1)	Start	Verfahren
1F		541.4	2D	XVI
2F		555.3	3D	XVI

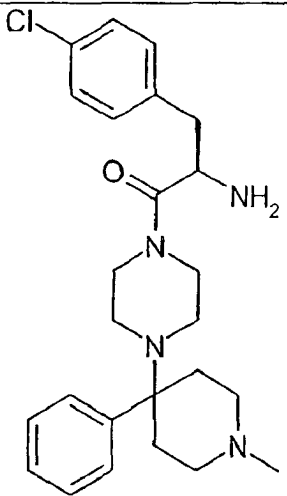
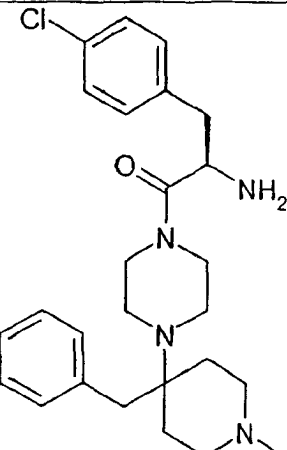
Beispiel	Verbindung	ES MS (M + 1)	Start	Verfahren
3F		508.3	10D	XVI

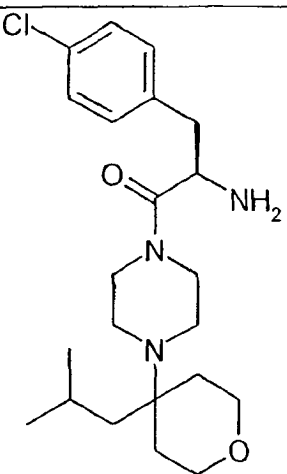


[0207] Zu einer Lösung der Verbindung 2F (0,775 g, 1,40 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) wird TFA (2 ml) gegeben. Die Lösung wird für 2 h gesättigt, gefolgt von einer Konzentration im Vakuum. Der entstehende Rückstand wird mit Wasser (20 ml) verdünnt und mit 1 M NaOH (20 ml) alkalisch gemacht. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (50 ml) extrahiert, abgetrennt und im Vakuum konzentriert. Die Verbindung 2G wird sauber als Öl (0,525 g, 83%) gewonnen.

[0208] Die Verbindungen 1G–3G werden aus 1F–3F gemäß Verfahren hergestellt, die im wesentlichen ähnlich zu Verfahren XVII sind.

Tabelle G

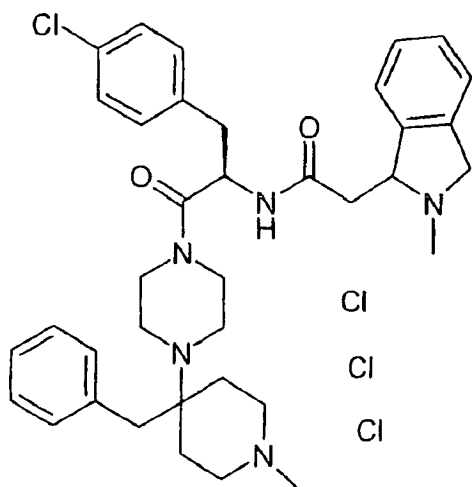
Beispiel	Verbindung	ES MS (M + 1)	Start	Verfahren
1G		441.4	1F	XVII
2G		455.3	2F	XVII

Beispiel	Verbindung	ES MS (M + 1)	Start	Verfahren
3G		408.3	3F	XVII

Verfahren XVIII

Beispiel 4H

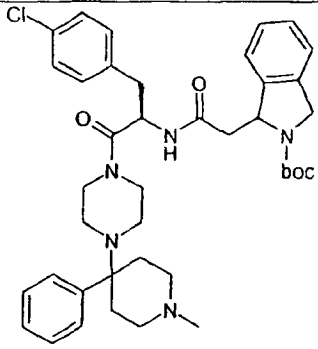
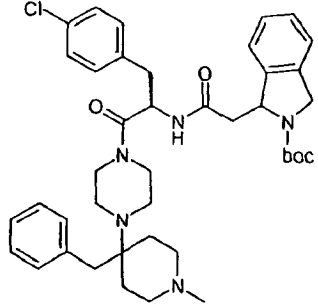
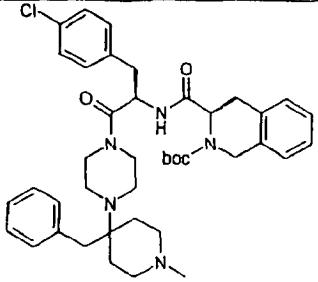
N-[2-[4-(4-Benzyl-1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl]-1-(4-chlorbenzyl)-2-oxoethyl]-2-(2-methyl-2,3-dihydro-1H-isindol-1-yl)acetamid (3 HCl)

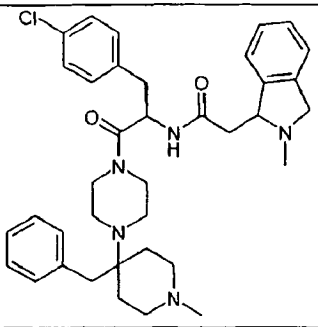
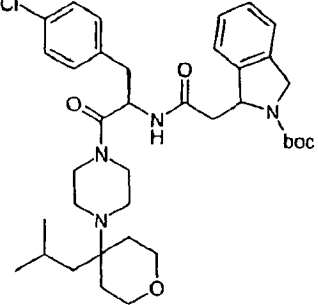


[0209] Zu der Verbindung 2G (0,525 g, 1,15 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) werden EDCI (0,242 g, 1,27 mmol), HOBt (0,171 g, 1,27 mmol) und C7 (80,291 g, 1,27 mmol) gegeben. Die Lösung wird für 4 h gerührt und dann mit EtOAc (50 ml) verdünnt. Sie wird nacheinander mit NaHCO_3 (wässrig) (50 ml) und Wasser (50 ml) gewaschen. Die organischen Bestandteile werden getrennt und zur Trockne konzentriert. Das entstehende Öl wird durch Umkehrphasenchromatographie mittels einer Symmetry C18 Säule unter Elution mit Wasser (HCl Puffer 0,05% und CH_2CN) 90:10 bis 70:30 gereinigt. Die Verbindung von Beispiel 4H wird als das HCl Salz (0,450 g, 60%) gesammelt.

[0210] Die Verbindungen der Beispiele 1H–5H werden aus dem geeigneten primären Amin von 1G–3G und den Säuren C7, C2 und Boc-D-Tic mittels der Verfahren hergestellt, die im wesentlichen zu XVI und XVIII wie in der folgenden Tabelle angegeben, ähnlich sind.

Tabelle H

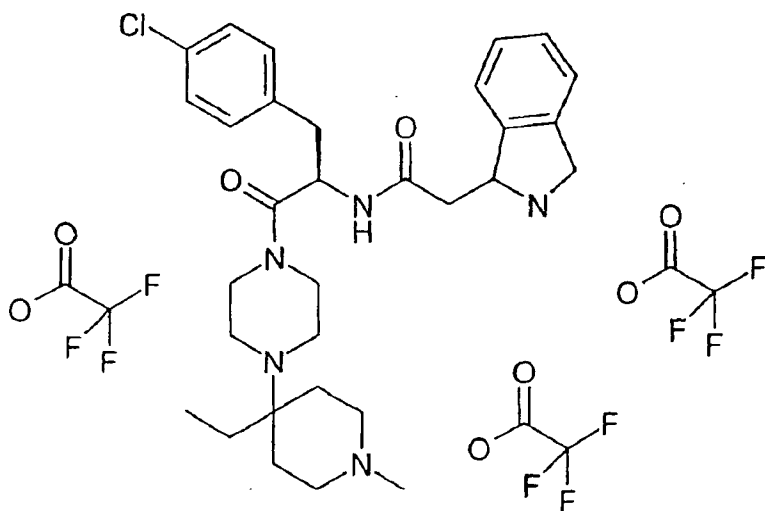
Beispiel	Verbindung	ES MS (M + 1)	Start	Verfahren
1H		700.4	1G	XVI
2H		714.3	2G	XVI
3H		714.3	2G	XVI

Beispiel	Verbindung	ES MS (M + 1)	Start	Verfahren
4H		628.3	2G	XVIII
5H		667.3	3G	XVI

Verfahren XIX

Beispiel 1I

N-{1-(4-Chlorbenzyl)-2-[4-(4-ethyl-1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetamid

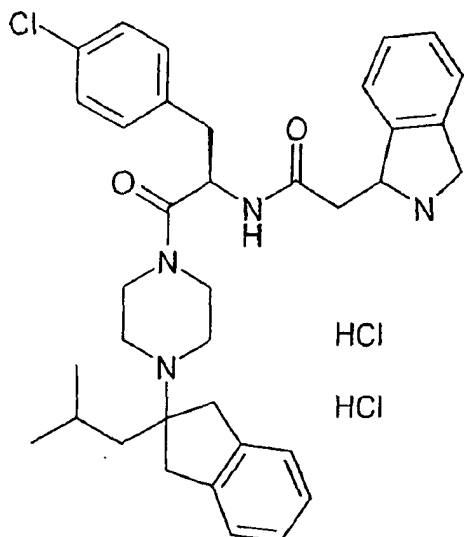


[0211] Zu einer Lösung der Verbindung 1E (0,150 g, 0,230 mmol) in CH_2Cl_2 (1 ml) wird TFA (1 ml) gegeben. Die Lösung wird für 1 Stunde gerührt. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne konzentriert. Das entstehende Öl wird dann mit Et_2O behandelt. Das Et_2O wird abdekantiert und der Feststoff wird unter Vakuum getrocknet. Die Verbindung 1I wird als weißer Feststoff (0,127 g, 62% der Theorie) gesammelt. ES MS ($M + 1$) = 552,3.

Verfahren XX

Beispiel 24I

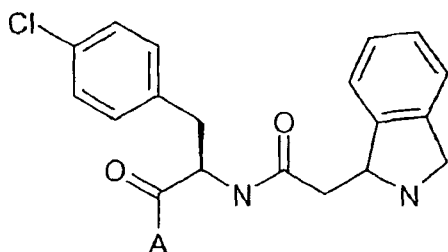
N-{1-(4-Chlorbenzyl)-2-[4-(2-isobutylindan-2-yl)piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetamiddihydrochloridsalz



[0212] Eine Lösung der Verbindung 24D (360 mg, 1,09 mmol), N-Boc-Isoindolin-4-Cl-D-Phe (537 mg, 1,25 mmol), 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol (185 mg, 1,36 mmol), O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (516 mg, 1,36 mmol) und Diisopropylethylamin (1,9 ml, 10,9 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) und DMF (2,5 ml) wird bei 23°C für 16 h gerührt, mit CH_2Cl_2 verdünnt und mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft. Eine Reinigung durch Blitzchromatographie (Hexan – EtOAc 4:1) ergibt das gekuppelte Produkt. Die Boc Gruppe wird durch Rühren bei Raumtemperatur in Methylenchlorid 1 TFA

(1:1, 20 ml) für 2 Stunden entfernt. Das Lösemittel wird verdampft und der Rückstand wird durch eine SCX Kartusche (MeOH \rightarrow 2 M NH_3 in MeOH) gereinigt. Das entstehende Öl wird in 0,1 M HCl in EtOAc gelöst und für 10 min gerührt. Das schließliche Eindampfen des Lösemittels ergibt das gewünschte Produkt 2060431. MS m/z 599 ($M^+ + 1$).

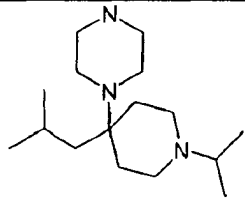
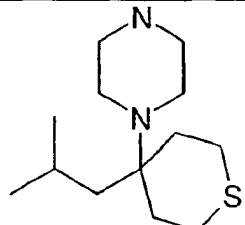
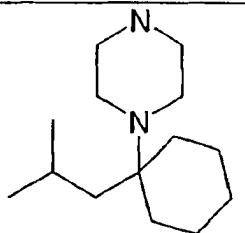
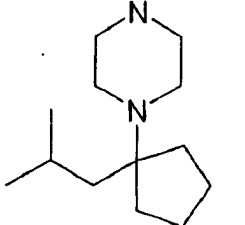
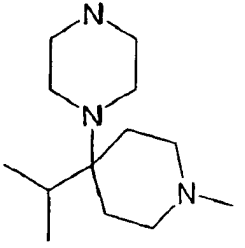
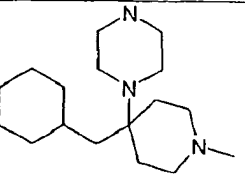
[0213] Die Verbindungen der Beispiele 2I–24I werden aus dem A-Domänen Ausgangsmaterial, das in Tabelle I unten angegeben ist, mittels Verfahren hergestellt, die im wesentlichen zu den Verfahren XIX und XX ähnlich sind. Das Hydrochloridsalz kann aus dem TFA Salz durch Salzaustausch in 0,5 M HCl (wässrig) gefolgt von der Lyophilisierung hergestellt werden.

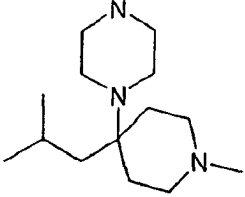
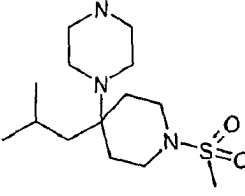
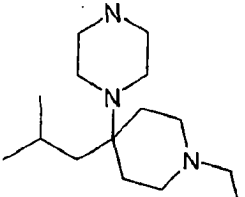
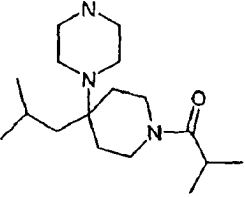
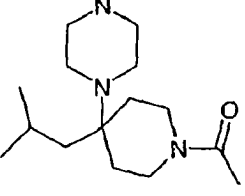
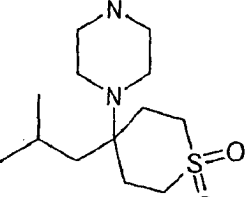


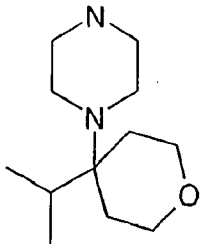
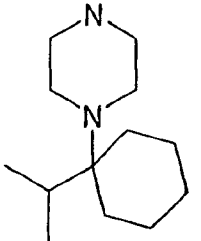
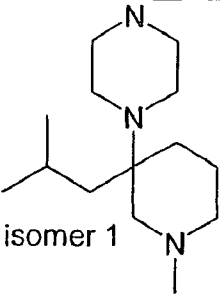
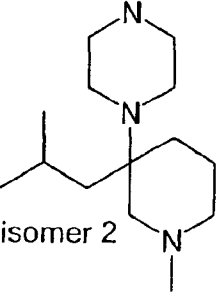
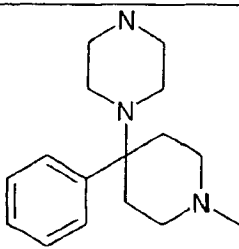
n* (Salzform)

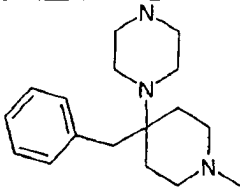
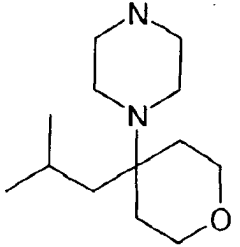
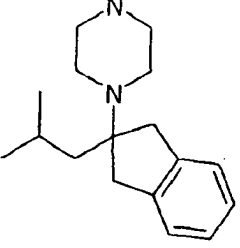
Tabelle I

Beispiel	A	ES MS (M + 1)	Start	Verfahren	Salzform
1I		552.3	1E	XIX	TFA
2I		608.3	2E	XIX	TFA
3I		564.3	3E	XIX	TFA
4I		632.3	4E	XIX	TFA

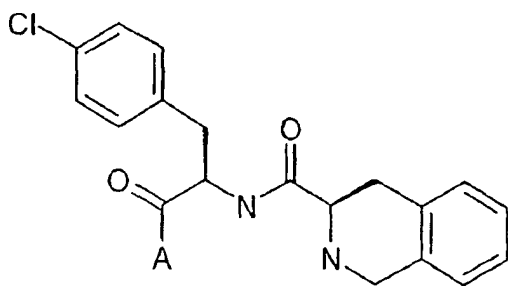
Beispiel	A	ES MS (M + 1)	Start	Verfahren	Salzform
5I		608.4	6E	XIX	TFA
6I		583.3	7E	XIX	TFA
7I		565.3	8E	XIX	TFA
8I		551.3	9E	XIX	TFA
9I		566.3	10E	XIX	TFA
10I		620.3	11E	XIX	HCl

Beispiel	A	ES MS (M + 1)	Start	Verfahren	Salzform
11I		580.3	12E	XIX	TFA
12I		644.3	13E	XIX	TFA
13I		594.4	14E	XIX	TFA
14I		636.3	15E	XIX	HCl
15I		608.3	16E	XIX	HCl
16I		615.3	17E	XIX	HCl

Beispiel	A	ES MS (M + 1)	Start	Verfahren	Salzform
17I		553.3	18E	XIX	HCl
18I		551.3	19E	XIX	TFA
19I	 isomer 1	580.3	20E	XIX	HCl
20I	 isomer 2	580.3	20E	XIX	HCl
21I		600.4	1H	XIX	TFA

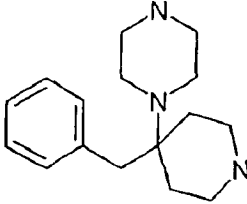
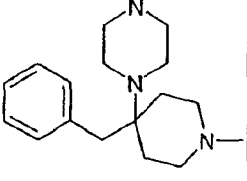
Beispiel	A	ES MS (M + 1)	Start	Verfahren	Salzform
22I		614.3	2H	XIX	TFA
23I		567.3	5H	XIX	TFA
24I		599	24D	XX	HCl

[0214] Die Verbindungen der Beispiele 1J und 2J werden jeweils aus den Beispielen 5E und 3H hergestellt, wobei das Verfahren das im wesentlichen zu dem Verfahren XIX ähnlich ist, verwendet wird. Das Hydrochloridsalz kann aus dem TFA Salz durch Salzaustausch in 0,5 M HCl (wässrig) gefolgt von der Lyophilisierung hergestellt werden.



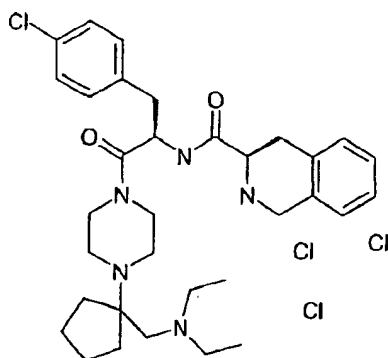
n* (Salzform)

Tabelle J

Beispiel	A	ES MS (M + 1)	Start	Verfahren	Salzform
IJ		600.3	5E	XIX	TFA
2J		614.3	3H	XIX	TFA

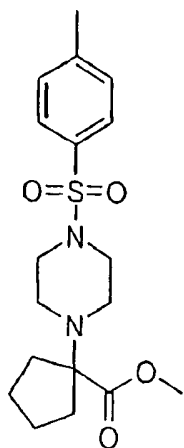
Verfahren XXI

Beispiel 1EE



[0215] Die Verbindung von Beispiel 1EE wird mittels eines Verfahrens hergestellt, das im wesentlichen ähnlich zu Verfahren XX ist und unter Verwendung von Ausgangsmaterialien, die aus den Präparationen 1DD (unten) und BC1 stammen.

Präparation 1AA



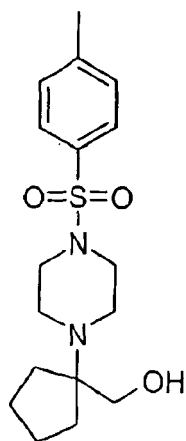
Verbindung 1AA

[0216] Zu einem Gemisch aus Cyclopentanon (8,9 ml, 100,5 mmol) und NH_4Cl (8,0 g, 150,8 mmol) bei Raum-

temperatur wird eine Lösung aus KCN (9,8 g, 150,8 mmol) in H₂O (75 ml) gegeben und das Gemisch wird für zwei Tage kräftig gerührt. Die Reaktion wird dann in ein 2:1 Gemisch aus Et₂O und H₂O (150 ml) gegossen und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und unter verringertem Druck unter Bildung von 1-Amino-1-cyclopentannitril eingedampft. Dieses Aminonitril (2,0 g, 18,1 mmol) wird in einer gesättigten Lösung aus HCl in Methanol gelöst. Zu der entstehenden Lösung wird H₂O (0,98 ml, 54,5 mmol) gegeben und das Gemisch wird bei Raumtemperatur für eine Woche gerührt. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck eingedampft, der Rückstand wird in MeOH (100 ml) aufgenommen und für 5 Minuten gerührt. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt und der feste Rückstand wird mit Et₂O unter Bildung von Methyl-1-amino-1-cyclopentancarboxylathydrochlorid gewaschen. Zu einer Lösung aus Methyl-1-amino-1-cyclopentancarboxylathydrochlorid (3,2 g, 18,1 mmol) in wasserfreiem DMF (40 ml) und Diisopropylethylamin (100 ml) wird N,N-Bis(2-chlorethyl)-p-toluolsulfonamid (5,9 g, 19,9 mmol) gegeben und die Reaktion wird unter Rückfluß (120°C) für 3 Tage gerührt. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt und der Rückstand wird in Ethylacetat (200 ml) aufgenommen. Die organische Phase wird mit H₂O (2 × 50 ml) und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Hexan – AcOEt 1:4) unter Bildung der Titelverbindung (10 Gesamtausbeute) als weißer Feststoff gereinigt. MS m/z 367,2 (M⁺ + 1).

Verfahren XXII

Präparation 1BB

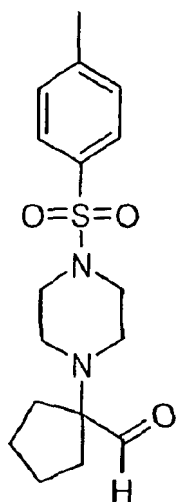


Verbindung 1BB

[0217] Zu einer eisgekühlten Lösung der Verbindung 1AA (550 mg, 1,5 mmol) in wasserfreiem THF (15 ml) unter Stickstoff wird Lithiumaluminiumhydrid (120 mg, 3,15 mmol) portionsweise gegeben. Nach 10 Minuten kann das Gemisch bei Raumtemperatur für 1 h reagieren und wird dann vorsichtig mit H₂O (0,10 ml) und 2 N NaOH (0,4 ml) bei 0°C gestoppt. Das Gemisch wird für 30 Minuten gerührt und dann durch Celite filtriert. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck unter Bildung der Titelverbindung (99%) als weißer Feststoff entfernt. MS m/z 339,2 (M⁺ + 1).

Verfahren XXIII

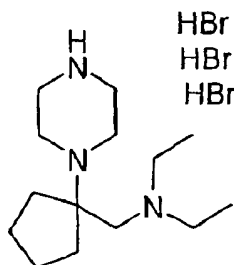
Präparation 1CC



[0218] Zu einer Lösung aus Oxalylchlorid (0,15 ml, 1,77 mmol) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (15 ml) bei -78°C unter einer Stickstoffatmosphäre wird DMSO (0,27 ml, 3,75 mmol) tropfenweise gegeben und für 30 Minuten gerührt. Zu diesem Gemisch wird eine Lösung der Verbindung von Präparation 1BB in CH_2Cl_2 (3 ml) tropfenweise gegeben und die Reaktion wird bei derselben Temperatur für 30 Minuten gerührt. Dann wird Et_3N (1,05 ml, 7,5 mmol) zugegeben und das Gemisch kann sich bei Raumtemperatur umsetzen. Nach 30 Minuten wird die Reaktion mit H_2O gestoppt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (2×10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und unter Bildung der Titelverbindung (99%) eingedampft. MS m/z 337,1 ($\text{M}^+ + 1$).

Verfahren XXIV

Präparation 1DD

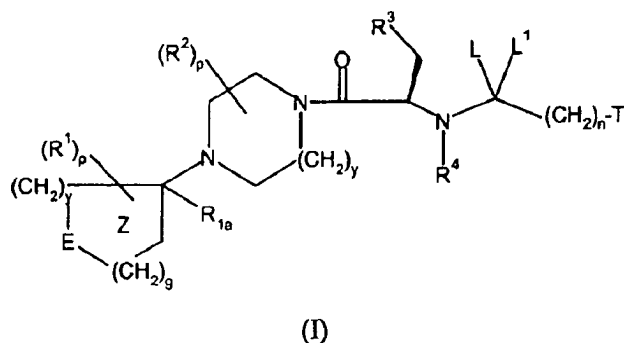


Verbindung 1DD

[0219] Zu einer Lösung der Verbindung von Präparation 1CC (450 mg, 1,34 mmol) und Et_2NH (0,15 ml, 1,47 mmol) in 1,2-Dichlorethan (10 ml) wird Natriumtriacetoxymethylborhydrid (400 mg, 1,9 mmol) in einer Portion gegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur für 3 Tage gerührt und dann werden zusätzliches Et_2NH (0,15 ml, 1,47 mmol) und Natriumtriacetoxymethylborhydrid (400 mg, 1,9 mmol) zugegeben. Die Reaktion wird für 4 Tage gerührt und dann mit gesättigtem wässrigem NaHCO_3 gestoppt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und unter Bildung eines Rückstand eingedampft, der durch Säulenchromatographie (Hexan – EtOAc 1:1, dann EtOAc , dann $\text{EtOAc} - \text{MeOH} - \text{Et}_3\text{N}$ 90:5:5) unter Bildung der N-Tosyl geschützten Verbindung als blassgelbes Öl gereinigt wird. Eine Lösung des N-Tosyl Derivats (220 mg, 0,56 mmol) in 30% HBr/AcOH (4,5 ml) wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck verdampft und der feste Rückstand wird mit Et_2O unter Bildung der Titelverbindung (38%) als gelber Feststoff gewaschen. MS m/z 240,2 ($\text{M}^+ + 1$).

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Stereoisomer hiervon, worin L und L¹ beide für Wasserstoff stehen oder unter Bildung einer Oxogruppe kombinieren, E steht für O, S, NR^{1b}, SO, SO₂, CR₉ oder C(R⁹)₂ mit der Maßgabe, dass wenn E für CR⁹ oder C(R⁹)₂ steht, R⁹ mit dem benachbarten R¹ unter Bildung eines fünf-, sechs- oder siebengliedrigen gesättigten oder ungesättigten Carbocyclus kombinieren kann,

worin der Z-Ring 0 oder 1 Doppelbindung aufweist,

R¹ aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Wasserstoff, C₁-C₈ Alkyl, C₂-C₈ Alkenyl, C₂-C₄ Halogenalkyl, D-C₃-C₇ Cycloalkyl, D-Phenyl, Aryl, C(O)OC₁-C₈ Alkyl, worin Phenyl-, Aryl-, Alkenyl- und Cycloalkylgruppen optional mit Hydroxy, Halogen, C₁-C₈ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy, C₂-C₄ Halogenalkyl und D-C₃-C₇ Cycloalkyl substituiert sind, mit der Maßgabe, dass Halogen und Hydroxy nicht am Kohlenstoffatom benachbart zu einem Heteroatom substituiert sind,

R^{1a} steht für Wasserstoff, C₁-C₈ Alkyl, D-C₃-C₇ Cycloalkyl, D-Phenyl, D-Aryl, D-Heteroaryl, D-C(O)C₁-C₄ Alkyl, D-C(O)OC₁-C₄ Alkyl, (CH₂)_mN(R⁸)₂, (CH₂)_mNR⁸C(O)C₁-C₄ Alkyl, (CH₂)_mNR⁸SO₂(C₁-C₄ Alkyl), (CH₂)_mOR⁸, (CH₂)_mS-C₁-C₄ Alkyl, (CH₂)_mSO-C₁-C₄ Alkyl, (CH₂)_mSO₂C₁-C₄ Alkyl oder (CH₂)_mSO₂N(R⁸)₂, worin C₁-C₈ Alkyl, C₃-C₇ Cycloalkyl, Phenyl, Aryl und Heteroaryl wahlweise mit 1 bis 5 Substituenten substituiert sind, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Perfluor-C₁-C₄-alkoxy, Halogen, Hydroxy, C₁-C₈ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy und C₁-C₄ Halogenalkyl, mit der Maßgabe, dass Halogen- und Hydroxygruppen nicht am Kohlenstoffatom benachbart zu einem Heteroatom substituiert sind,

R^{1b} steht für Wasserstoff, C₁-C₈ Alkyl, D-C₃-C₇ Cycloalkyl, SO₂-C₁-C₈ Alkyl, D-C(O)-C₁-C₄ Alkyl, D-C(O)O-C₁-C₄ Alkyl, D-CON(R⁸)₂ oder SO₂-D-Phenyl, worin die Phenylgruppe wahlweise mit einem bis fünf Substituenten substituiert ist, die aus Halogen und C₁-C₈ Alkyl ausgewählt sind,

R² steht für Wasserstoff, C₁-C₈ Alkyl, CONHC₁-C₄ Alkyl, D-Phenyl, Oxo oder D-C₃-C₇ Cycloalkyl, mit der Maßgabe, dass wenn R² für Oxo steht, R² eines der Ringkohlenstoffatome benachbart zum Stickstoffatom ist, die der Z-Ring trägt,

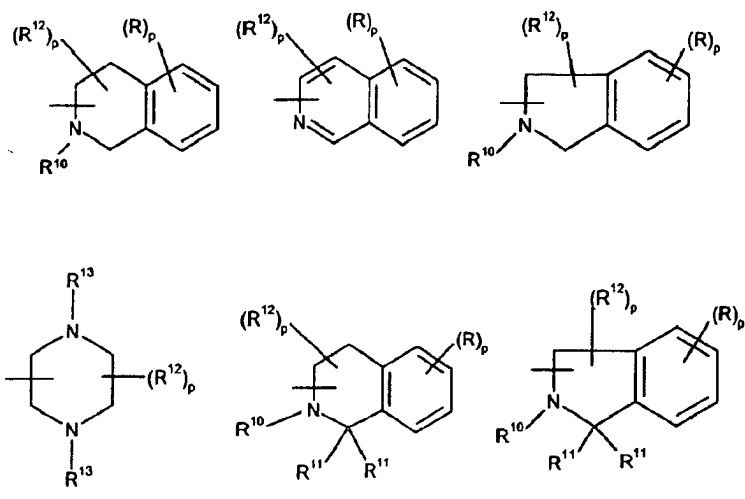
R³ steht für Phenyl, Aryl oder Thienyl, worin Phenyl, Aryl und Thienyl wahlweise mit einem bis drei Substituenten substituiert sind, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, welche besteht aus Cyano, Perfluor-C₁-C₄-alkoxy, Halogen, C₁-C₈ Alkyl, D-C₃-C₇ Cycloalkyl, C₁-C₄ Alkoxy und C₁-C₄ Halogenalkyl,

R⁴ steht für Wasserstoff, C₁-C₈ Alkyl, CH₂(CH₂)_mC₁-C₄ Alkoxy, C(O)C₁-C₄ Alkyl oder C(O)OC₁-C₄ Alkyl,

R steht für Hydroxy, Halogen, C₁-C₈ Alkyl, C₂-C₈ Alkenyl, C₁-C₈ Alkoxy, C₁-C₄ Halogenalkyl, Phenyl, D-C₃-C₇ Cycloalkyl, D-Aryl, D-Heteroaryl, D-C(O)C₁-C₄ Alkyl, D-C(O)OC₁-C₄ Alkyl, D-C(O)-Heteroaryl, D-N(R⁸)₂, D-NR⁸C(O)C₁-C₄ Alkyl, D-NR⁸SO₂-C₁-C₄ Alkyl, D-OC₁-C₄ Alkyl, D-OC(O)C₁-C₄ Alkyl, D-Heterocyclus, D-SC₁-C₄ Alkyl oder D-SO₂N(R⁸)₂, worin C₁-C₈ Alkyl, C₁-C₈ Alkoxy, C₃-C₇ Cycloalkyl, Phenyl, Aryl, der Heterocyclus und das Heteroaryl optional mit einem bis fünf Substituenten substituiert ist, die unabhängig aus R⁸ ausgewählt sind und mit der Maßgabe, dass wenn R für Halogen oder Hydroxy steht, es nicht an einem Kohlenstoffatom benachbart zu einem Heteroatom substituiert ist,

R⁸ jeweils unabhängig steht für Wasserstoff, Oxo, C₁-C₈ Alkyl, D-C₃-C₇ Cycloalkyl, Phenyl, Aryl oder Heteroaryl, worin C₁-C₈ Alkyl, C₃-C₇ Cycloalkyl, Phenyl, Aryl und Heteroaryl optional substituiert sind mit einem bis drei Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, welche besteht aus C₁-C₈ Alkyl, Halogen und Hydroxy, mit der Maßgabe, dass die Halogen- und Hydroxygruppen nicht am Kohlenstoff benachbart zu einem Heteroatom substituiert sind,

T steht für



R^9 unabhängig steht für Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, C_2 - C_8 Alkenyl, $C(O)C_1$ - C_8 Alkyl, C_2 - C_8 Alkynyl, Phenyl, Aryl oder Heteroaryl,

R^{10} steht für Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, C_3 - C_8 Alkenyl, $C(O)C_1$ - C_8 Alkyl, C_2 - C_8 Alkynyl, Phenyl, Aryl oder Heteroaryl,

R^{11} unabhängig steht für Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, D-Phenyl oder Aryl,

R^{12} unabhängig steht für C_1 - C_8 Alkyl, Phenyl, Aryl, Heteroaryl, $(CH_2)_m N(R^8)_2$, $(CH_2)NR^8C(O)C_1$ - C_4 Alkyl, $(CH_2)_n NR^8C(O)OC_1$ - C_4 Alkyl, $(CH_2)_n (OCH_2CH_2)_q N(R^8)_2$, $(CH_2)_n (OCH_2CH_2)_q NR^8C(O)C_1$ - C_4 Alkyl, $(CH_2)_n (OCH_2CH_2)_q NR^8SO_2(C_1$ - C_4 Alkyl) oder einen $(CH_2)_n [O]_q (C_1$ - $C_8)$ Alkylheterocyclus und worin für R^{12} n für 2 bis 8 steht, wenn R^{12} an einem Kohlenstoffatom benachbart zu einem Heteroatom substituiert ist,

R^{13} unabhängig steht für Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, D- C_3 - C_7 Cycloalkyl, D-Phenyl, $C(O)C_1$ - C_8 Alkyl, SO_2C_1 - C_8 Alkyl oder SO_2 Phenyl,

D für eine Bindung oder C_1 - C_4 Alkylen steht,

g für 0, 1 oder 2 steht,

y für 1 oder 2 steht,

m für 1 bis 4 steht,

n für 0 bis 8 steht,

p für 0 bis 4 steht und

q für 0 bis 1 steht.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin der Z-Ring gesättigt ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1, worin der Z-Ring Cyclopentyl oder Cyclohexyl ist.

4. Verbindung nach Anspruch 2, worin E für O, S, NR^{1b} , SO_2 , SO_3 oder CHR^9 steht.

5. Verbindung nach Anspruch 1, worin E für CH_2 steht.

6. Verbindung nach Anspruch 1, worin E für CHR^9 steht und R^9 mit dem benachbarten R^1 unter Bildung eines Benzolrings kombiniert.

7. Verbindung nach Anspruch 1, worin für den Z-Ring R^1 für Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, C_2 - C_8 Alkenyl, C_2 - C_4 Halogenalkyl, D- C_3 - C_7 Cycloalkyl, 2-Fluorbenzyl, D-Phenyl oder $C(O)C_1$ - C_4 Alkyl steht, R^{1a} für C_1 - C_8 Alkyl, C_2 - C_4 Halogenalkyl, D- C_3 - C_7 Cycloalkyl, D-Phenyl, $(CH_2)_m C(O)C_1$ - C_4 Alkyl, $(CH_2)_m N(R^8)_2$ oder $(CH_2)_m NR^8C(O)C_1$ - C_4 Alkyl steht, D für eine Bindung oder CH_2 steht und p für 1 steht und m für 1 steht.

8. Verbindung nach Anspruch 1, worin R für Wasserstoff, Methyl, Trifluormethyl, Phenyl oder Benzyl steht, worin Phenyl- und Benzylgruppen wahlweise mit Halogen oder Hydroxy substituiert sind und p für 1 steht.

9. Verbindung nach Anspruch 1, worin R^{1a} für Isopropyl, Isobutyl, Cyclohexylmethyl, Phenyl, 2-Fluorbenzyl oder Benzyl steht.

10. Verbindung nach Anspruch 9, worin E aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus $-NCH_3$, $-NCH(CH_3)_2$, S, CR^9 , $C(R^9)_2$, $-NC(O)CH_3$, $-NC(O)CH(CH_3)_2$, $-NCH_2CH_3$, NSO_2CH_3 und O.

11. Verbindung nach Anspruch 10, worin E für CR^9 oder $\text{C}(\text{R}^9)_2$ steht, worin R^9 jeweils unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff und $\text{C}_1\text{-C}_4$ Alkyl und worin jedes R^9 mit dem benachbarten R^1 unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Carbocyclus kombinieren kann.

12. Verbindung nach Anspruch 1, worin R^2 für Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_8$ Alkyl, D- $\text{C}_3\text{-C}_7$ Cycloalkyl oder D-Phenyl steht.

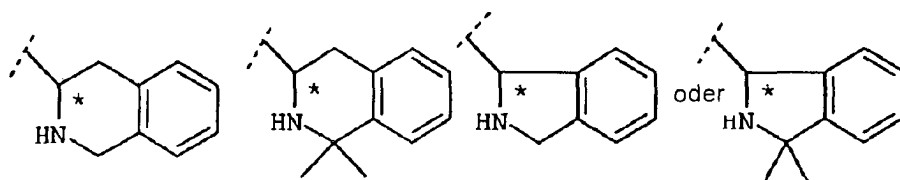
13. Verbindung nach Anspruch 1, worin R^3 für Phenyl steht, das wahlweise mit Chlor, Brom, Methoxy oder Methyl in para-Stellung substituiert ist.

14. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, worin R^3 für Phenyl steht, das mit Chlor in para Stellung substituiert ist.

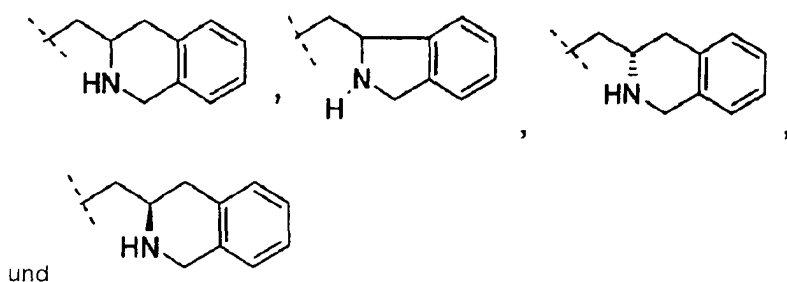
15. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, worin R^{10} für Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_4$ Alkyl oder $\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$ Alkyl steht.

16. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, worin R^{10} jeweils für Wasserstoff steht.

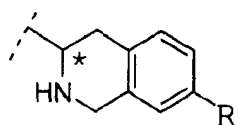
17. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, worin „T“ für einen Rest der folgenden Formel steht



18. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, worin „T“ für einen Rest steht, der aus der Gruppe ausgewählt ist, welche besteht aus

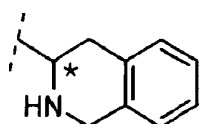


19. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, worin T für einen Rest der folgenden Formel steht

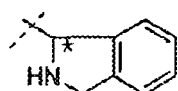


worin R wie beschrieben ist und worin das mit * markierte Kohlenstoffatom ein chirales Zentrum darstellt.

20. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, worin L und L^1 jeweils für Wasserstoff stehen und T für einen Rest der folgenden Formel steht



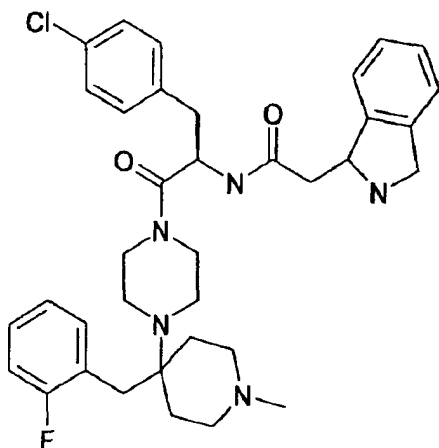
oder einen Rest der Formel



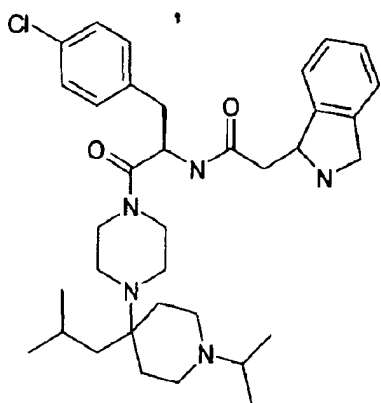
21. Verbindung nach Anspruch 19 oder 20, worin das mit * markierte Kohlenstoffatom die R- oder S-Kon-

figuration aufweist.

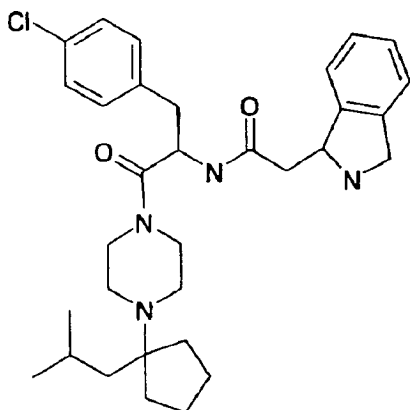
22. Verbindung nach Anspruch 1, die aus der Gruppe ausgewählt ist, welche besteht aus



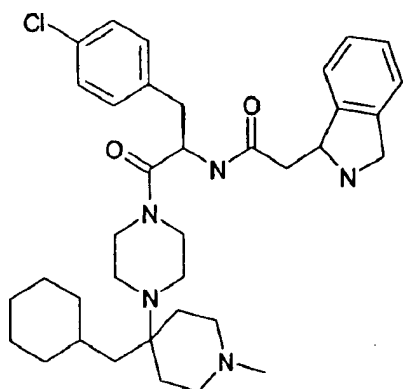
N-(1-(4-Chlorbenzyl)-2-{4-[4-(2-fluorbenzyl)-1-methylpiperidin-4-yl]piperazin-1-yl}-2-oxoethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetamid,



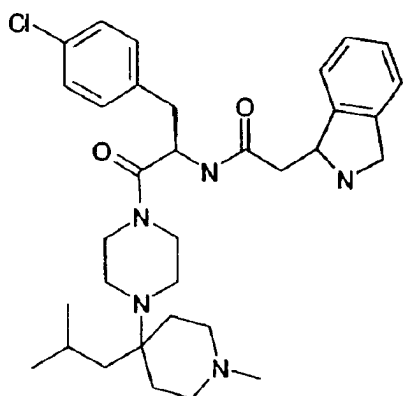
N-{1-(4-Chlorbenzyl)-2-[4-(4-isobutyl-1-isopropylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetamid,



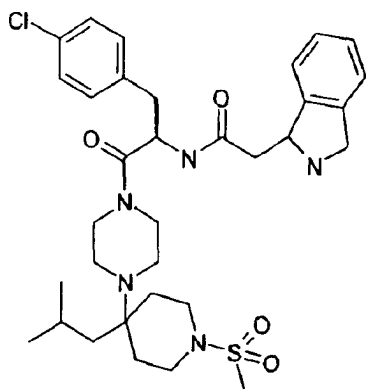
N-{1-(4-Chlorbenzyl)-2-[4-(1-isobutylcyclopentyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetamid,



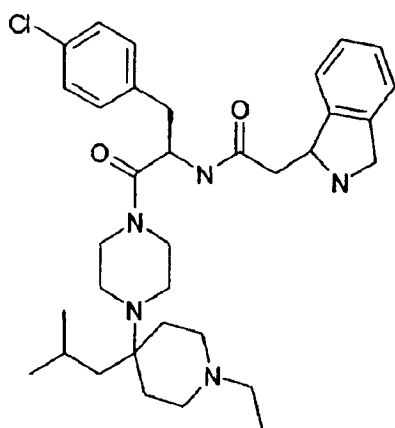
N-{1-(4-Chlorobenzyl)-2-[4-(4-cyclohexylmethyl-1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetamid,



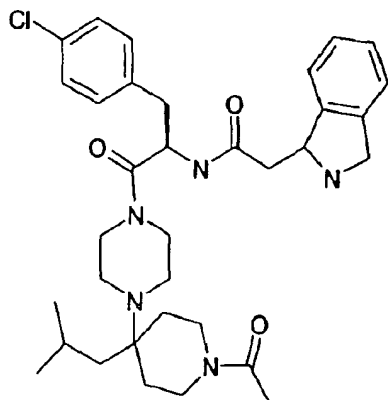
N-{1-(4-Chlorobenzyl)-2-[4-(4-isobutyl-1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetamid,



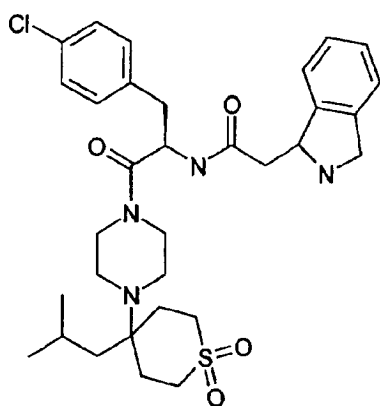
N-{1-(4-Chlorobenzyl)-2-[4-(4-isobutyl-1-methansulfonylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetamid,



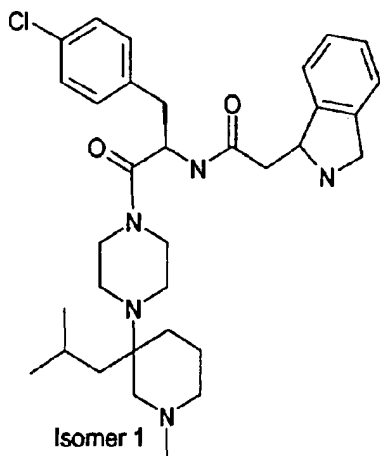
N-{1-(4-Chlorbenzyl)-2-[4-(1-ethyl-4-isobutylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetamid,



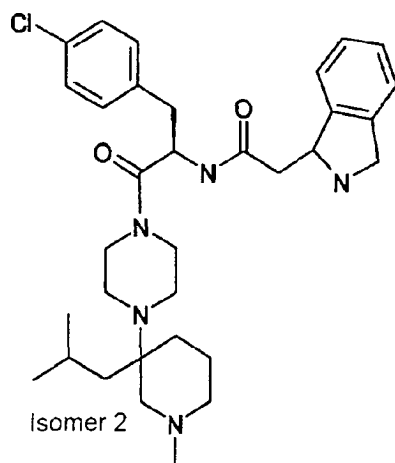
N-[2-[4-(1-Acetyl-4-isobutylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl]-1-(4-chlorbenzyl)-2-oxoethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetamid,



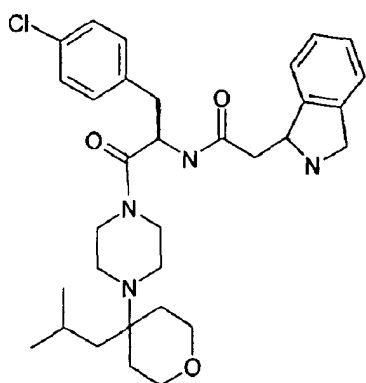
N-{1-(4-Chlorbenzyl)-2-[4-(4-isobutyl-1,1-dioxohexahydro-1λ6-thiopyran-4-yl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetamid,



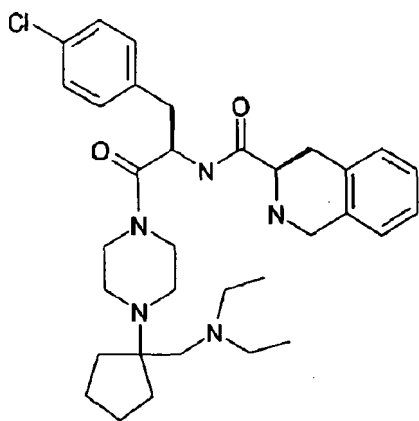
N-{1-(4-Chlorbenzyl)-2-[4-(3-isobutyl-1-methylpiperidin-3-yl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetamid,



N-{1-(4-Chlorobenzyl)-2-[4-(3-isobutyl-1-methylpiperidin-3-yl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)acetamid,



N-{1-(4-Chlorobenzyl)-2-[4-(4-isobutyltetrahydropyran-4-yl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)acetamid, und



1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure-{1-(4-chlorobenzyl)-2-[4-(1-diethylaminomethylcyclopentyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}amid
und die pharmazeutisch annehmbaren Salze, Solvate, Prodrugs und Enantiomere hiervon.

23. Verwendung einer Verbindung gemäß der Definition nach einem der Ansprüche 1 bis 22 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention oder Behandlung von Obesität und/oder Diabetes.

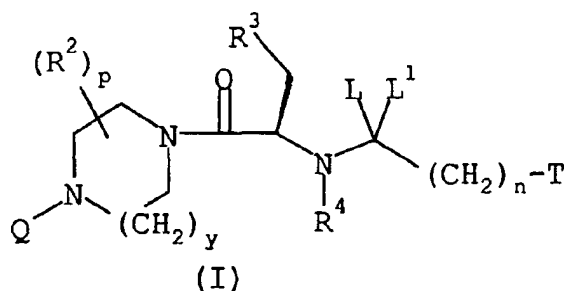
24. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 22 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention oder Behandlung der männlichen oder weiblichen Sexualdysfunktion bei einem Säuger.

25. Verwendung nach Anspruch 24, worin die männliche oder weibliche Sexualdysfunktion die Erektionsdysfunktion ist.

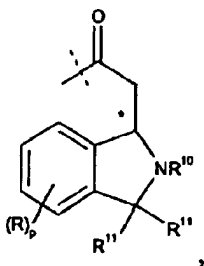
26. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 22 und einen pharmazeutischen Träger enthält.

27. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 26, die ferner einen zweiten Wirkstoff enthält, der aus der Gruppe ausgewählt ist, welche besteht aus einem Insulinsensitizer, Insulinmimetikum, Sulfonylharnstoff, alpha-Glucosidasinhibitor, HMG-CoA Reduktaseinhibitor, einem sequestrierenden Cholesterin-senkenden Mittel, beta-3-adrenergen Rezeptoragonisten, Neuropeptid Y Antagonisten, Phosphodiester-V-Inhibitor und einem alpha 2-adrenergen Rezeptorantagonisten.

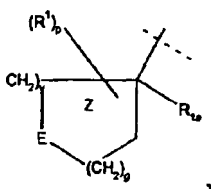
28. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I



oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Stereoisomers hiervon, worin -CLL¹-(CH₂)_n-T steht für

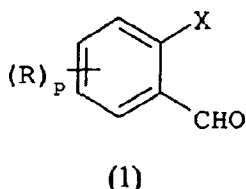


R¹⁰ für eine CBz oder Boc Schutzgruppe, Wasserstoff, C₁-C₈ Alkyl, C₃-C₈ Alkenyl, C(O)C₁-C₈ Alkyl, C₂-C₈ Alkyl, Phenyl, Aryl oder ein Heteroaryl steht,
Q für den folgenden Rest steht

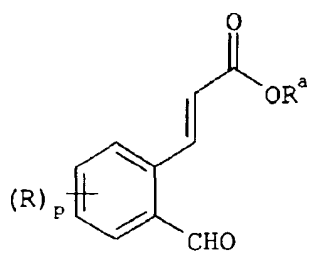


L, L¹, E, R¹, R^{1a}, R^{1b}, R², R³, R⁴, R, R⁸, R⁹, R¹¹, D, g, y, m, n, p und q wie in Anspruch 1 definiert sind, das die folgenden Schritte umfasst:

b) Umsetzung einer Verbindung der Strukturformel 1

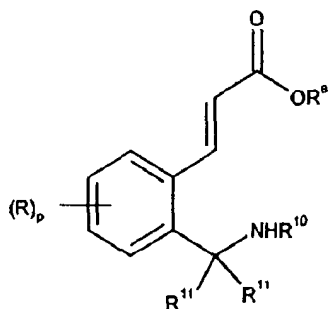


mit CH₂CH=C(O)OR^a, worin R^a für Wasserstoff oder C₁-C₈ Alkyl steht und X für Halogen steht, in Gegenwart eines Katalysators und einer Base in einem geeigneten organischen Lösemittel unter Bildung der Verbindung der Formel 2:



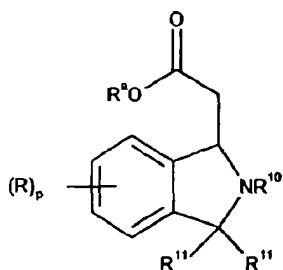
(2)

f) reduktive Aminierung der Verbindung der Formel 2 in Gegenwart eines Amins in einem sauren Zustand unter Bildung einer Verbindung der Formel 3



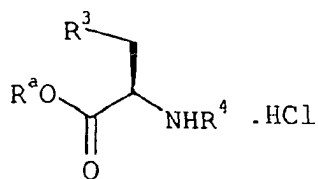
(3)

g) Cyclisierung einer Verbindung der Formel 3 durch Michael Addition unter Bildung einer Verbindung der Formel 4 oder von Stereoisomeren hiervon



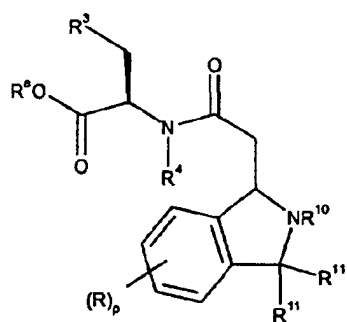
(4)

h) Kupplung der Verbindung der Formel 4 oder von Stereoisomeren hiervon, worin R^a für H steht, mit einer Verbindung der Formel 5



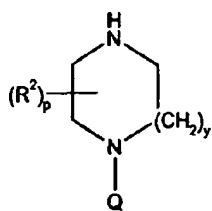
(5)

worin R^a für C₁-C₈ Alkyl steht, unter Bildung einer Verbindung der Formel 6



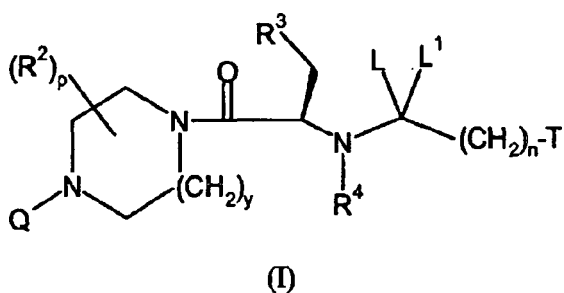
(6) und

i) Kupplung der Verbindung der Formel 6, worin R^a für H steht, mit einer Verbindung der folgenden Strukturformel



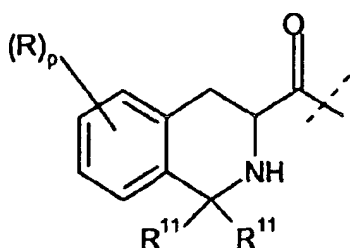
unter Bildung der Verbindung der Formel 1.

29. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I

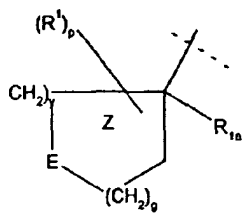


(I)

oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Stereoisomers hiervon, worin -CLL¹(CH₂)_n-T durch die folgende Gruppe dargestellt ist

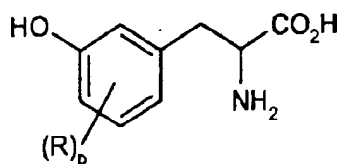


und Q für den folgenden Rest steht



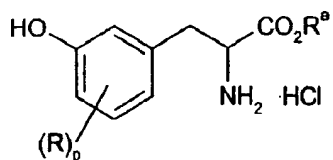
E, R¹, R^{1a}, R^{1b}, R², R³, R⁴, R, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, D, g, y, m, n, p und q wie in Anspruch 1 definiert sind, das die folgenden Schritte umfasst

b) Veresterung einer Verbindung der Formel 1 mit einem Alkohol R^aOH



1

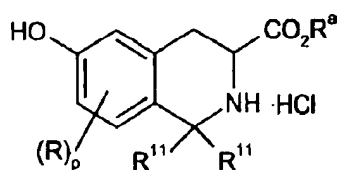
unter Bildung einer Verbindung der Formel 2



2

worin R^a für eine Gruppe steht, die ausgewählt ist aus C_1 - C_4 Alkyl und D-Phenyl,

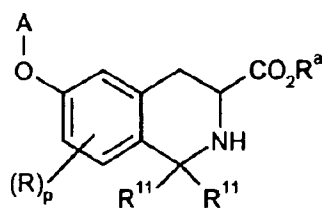
i) Umsetzung einer Verbindung der Formel 2 mit $R^{11}COR^{11}$ unter Bildung einer Verbindung der Formel



3

worin R^{11} unabhängig steht für Wasserstoff und C_1 - C_4 Alkyl,

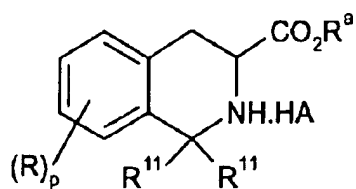
j) Umsetzung einer Verbindung der Formel 3 mit einer Aktivierungsgruppe unter Bildung einer Verbindung der Formel 4



4

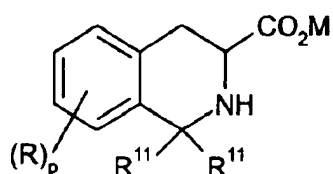
worin A für eine Aktivierungsgruppe steht,

k) Desoxygenierung der Verbindung der Formel 4 durch Hydrierung unter Bildung einer Verbindung der Formel 5



5

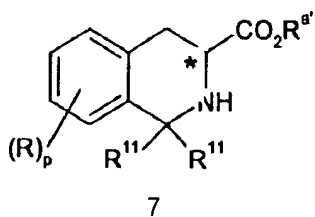
l) optionale Umsetzung der Verbindung der Formel 5, worin HA für eine Säure steht, mit einer anorganischen Base unter Bildung einer Verbindung der Formel 6



6

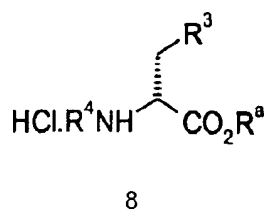
worin M für ein univalentes Kation steht,

m) Auftrennung der Verbindung der Formel 5 oder der Verbindung der Formel 6, worin M für Wasserstoff steht, unter Bildung einer chiralen Verbindung der Formel 7

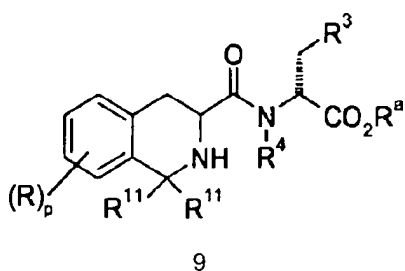


worin R^a für H oder R^a steht,

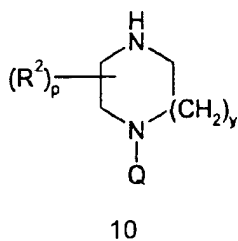
n) Kupplung der Verbindung der Formel 7 mit einer Verbindung der Formel 8



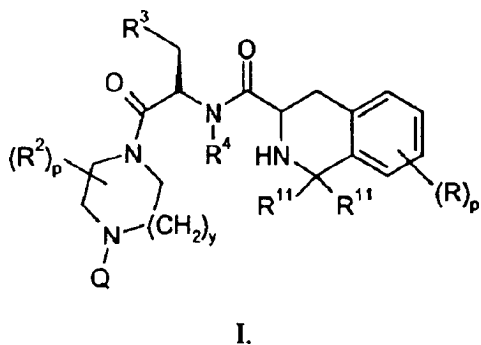
unter Bildung einer Verbindung der Formel 9



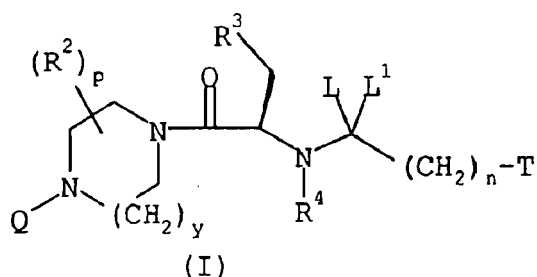
o) Kupplung der Verbindung der Formel 9 mit einer Verbindung der Formel 10



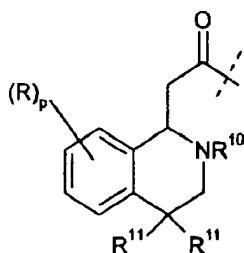
unter Bildung einer Verbindung der Formel I



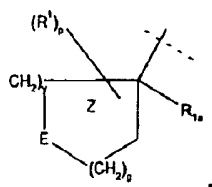
30. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I



oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Stereoisomers hiervon, worin $-LL'(CH_2)_n-T$ durch die folgende Gruppe dargestellt wird

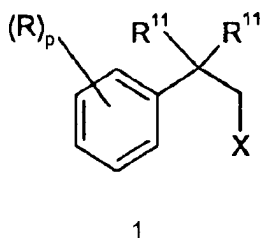


R^{10} für eine CBz oder Boc Schutzgruppe, Wasserstoff, C_1-C_8 Alkyl, C_3-C_8 Alkenyl, $C(O)C_1-C_8$ Alkyl, C_2-C_8 Alkyl, Phenyl, Aryl oder Heteroaryl steht, Q für folgenden Rest steht

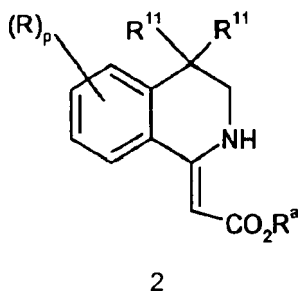


E, R^1 , R^{1a} , R^{1b} , R^2 , R^3 , R^4 , R, R^8 , R^9 , R^{11} , D, g, y, m, n, p und q wie in Anspruch 1 definiert sind, das folgende Schritte umfasst

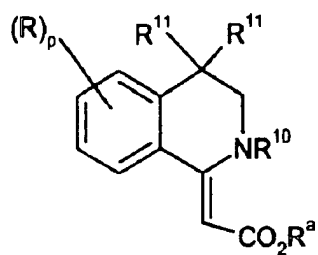
f) Umsetzung einer Verbindung der Formel 1



worin X für Halogen steht und R^{11} unabhängig für Wasserstoff oder C_1-C_4 Alkyl steht, mit $CNCH_2CO_2R^a$, worin R^a steht für C_1-C_8 Alkyl oder Benzyl unter Bildung einer Verbindung der Formel 2

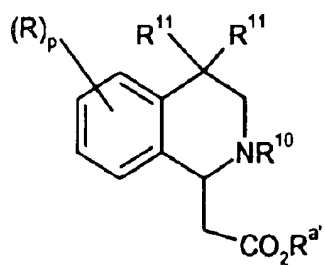


g) Schutz der Verbindung der Formel 2 unter Bildung der Verbindung der Formel 3



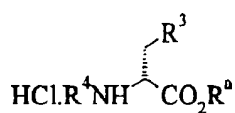
3

h) Hydrierung der Verbindung der Formel 3 unter Bildung einer Verbindung der Formel 4



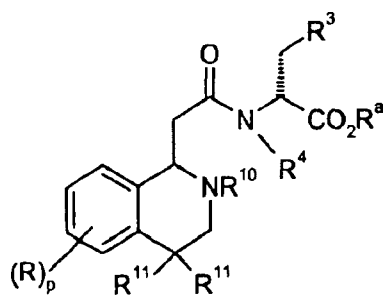
4

i) Kupplung der Verbindung der Formel 4, worin Ra' für Wasserstoff steht, mit einer Verbindung der Formel 5



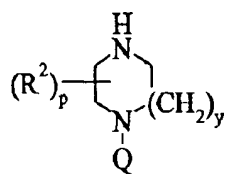
5

unter Bildung einer Verbindung der Formel 6



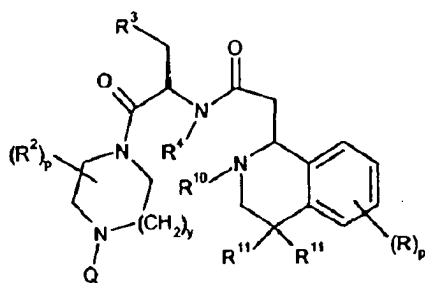
6

j) Kupplung der Verbindung der Formel 6 mit einer Verbindung der Formel 7



7

unter Bildung einer Verbindung der Formel I



1

Es folgt kein Blatt Zeichnungen