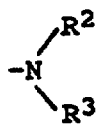
NEUROKININ (TACHYKININ) - ANTAGONISTEN

Die Erfindung betrifft neue Aminosäurederivate der allgemeinen Formel I

$R^1 - R^{11} - A^1 - B$ (I)

worin B die Gruppe $- A^2 - NR^2R^3$ oder R^5 ist, und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen. Die Verbindungen sind wertvolle Neurokinin (Tachykinin)-Antagonisten.

In den europäischen Patentanmeldungen EP 394 989 und EP 443 132 und in WO 94/05 693 werden Peptide mit Neurokinin antagonistischer Wirkung beschrieben. Die erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden sich von diesen Peptiden wesentlich in den Gliedern R^1, A^2, R^5 und



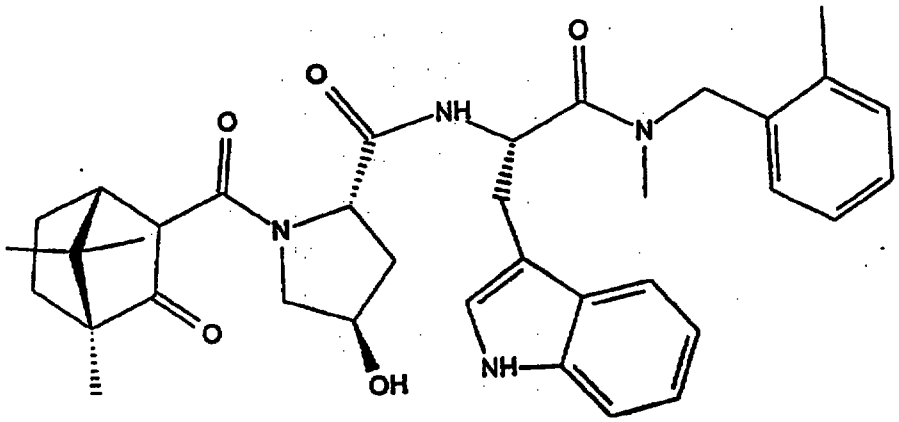
Die in dieser Beschreibung und den Ansprüchen für die Aminosäuren verwendeten Abkürzungen entsprechen dem üblichen Dreibuchstabencode wie er z.B. in Europ. J. Biochem., 138, 9 (1984) beschrieben ist. Die übrigen Abkürzungen werden nachfolgend erklärt:

Boc	=	t-Butoxycarbonyl
Bzl	=	Benzyl
CDI	=	Carbonyldiimidazol
Cha	=	3-Cyclohexylalanin
DCCI	=	Dicyclohexylcarbodiimid
DCH	=	Dicyclohexylharnstoff
HOBt	=	1-Hydroxybenztriazol
Hpa	=	Homophenylalanin
Hyp	=	(2S,4R)-Hydroxyprolin
Pal	=	3-(1-Pyrrolyl)alanin
THF	=	Tetrahydrofuran
TFA	=	Trifluoressigsäure
Z	=	Benzyloxycarbonyl
Me	=	Methyl
Ac	=	Acetyl
Et	=	Ethyl
DMF	=	Dimethylformamid
DPPA	=	Diphenylphosphorylazid
PPA	=	Polyphosphorsäure
RT	=	Raumtemperatur
Mtr	=	4-Methoxy-2,3,6-trimethylbenzolsulfonyl
Trp(for)	=	formylgeschütztes Triptophan
Met(O)	=	Methionin, worin S zum Sulfoxid oxidiert ist.
Bum	=	N(π)-tert. butoxymethyl

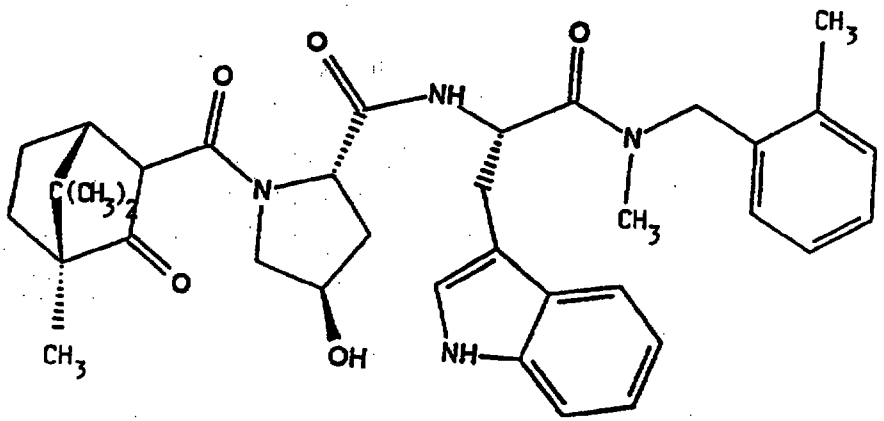
Der Ausdruck Aminosäure umfaßt (falls im folgenden Text nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist) natürliche und unnatürliche Aminosäuren, sowohl der D- als auch der L-Form, insbesondere α-Aminosäuren, sowie deren Isomere.

Wenn eine Aminosäure ohne Präfix angegeben ist (z.B. Orn) steht diese Angabe für die L-Form der Aminosäure. Die D-Form wird ausdrücklich angegeben.

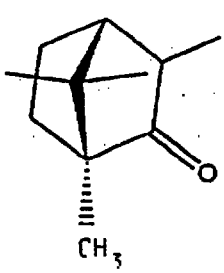
Für die Darstellung der Formeln wird eine vereinfachte Darstellung verwendet. Dabei werden in der Darstellung von Verbindungen alle CH_3-Substituenten jeweils durch einen Bindungsstrich dargestellt, so steht zum Beispiel



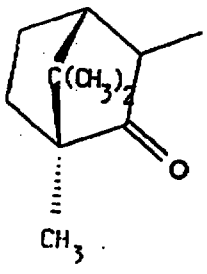
für



In Darstellungen von Gruppen (z.B. von R^1 oder A^2) werden CH_3-Gruppen in der Gruppe ausgeschrieben. Nur die Gruppen, die von Camphercarbonsäure und ihren Derivaten abgeleitet sind, werden die an das Brückenkohlenstoffatom gebundenen CH_3-Gruppen durch Bindungsstriche dargestellt, so steht z.B. die Gruppe (R^1)



für



Die Erfindung betrifft neue Aminosäurederivate der allgemeinen Formel I

$R^1 - R^{11} - A^1 - B$ (I)

und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, worin

R^1 einen gesättigten oder teilweise gesättigten 6-Ring bedeutet, der aus 6 C-Atomen oder 5 C-Atomen und je einem O- oder N-Atom besteht, der in 2- oder 3-Stellung zu R^{11} eine Sauerstoffunktion trägt, die = O, -OH oder -O-(C_1-C_4-Alkyl) ist,

wobei der Ring zusätzlich eine $-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, $-C(C_2H_5)_2-$ oder $-CH_2-CH_2-$Brücke enthalten kann,

oder zusätzlich zu dieser Brücke eine Bindung zwischen zwei nicht benachbarten C-Atomen enthalten kann,

und der so unverbrückte oder verbrückte Ring zusätzlich durch 1 bis 5 (C_1-C_3)-Alkylgruppen substituiert sein kann;

R^{11} $-C(O)-$, $-CH_2-C(O)-$, $-SO_2-$ oder $-CH_2-SO_2-$ bedeutet;

A^1 D- oder L-Alanin (Ala), (D- oder L-Valin (Val), D- oder L-Leucin (Leu), D- oder L-isoLeucin (Ile), D- oder L-Serin (Ser), D- oder L-Threonin (Thr), D- oder L-alloThreonin, D- oder L-Cystein (Cys), D- oder L-Methionin (Met), D- oder L-Phenylalanin (Phe), D- oder L-Tryptophan

(Trp), N-Formyl geschütztes Trp, D- oder L-Tyrosin (Tyr), D- oder L- Prolin (Pro), D- oder L-Didehydroprolin (ΔPro) wie beispielsweise 3,4-Didehydroprolin (Δ(3,4)-Pro), D- oder L-Hydroxyprolin (Pro(OH)) wie beispielsweise 3-Hydroxyprolin (Pro(3OH)) und 4-Hydroxyprolin (Pro(4OH)), D- oder L-Azetidin-2-carbonsäure (Azt), D- oder L-Thioprolin (Tpr), D- oder L- Aminoprolin ($Pro(NH_2)$) wie beispielsweise 3-Aminoprolin ($Pro(3NH_2)$) und 4-Aminoprolin ($Pro(4NH_2)$), D- oder L- Pyroglutaminsäure (pGlu), D- oder L-2-Aminoisobuttersäure (Aib), D- oder L-2,3-Diaminopropionsäure, D- oder L-2,4-Diaminobuttersäure, D- oder L-Glutaminsäure (Glu), D- oder L-Asparaginsäure (Asp), D- oder L-Glutamin (Gln), D- oder L-Asparagin (Asn), D- oder L-Lysin (Lys), D- oder L-Arginin (Arg), D- oder L-Histidin (His), D- oder L-Ornithin (Orn), D- oder L-Hydroxypiperidincarbonsäure wie beispielsweise 5-Hydroxypiperidin-2-carbonsäure, D- oder L-Mercaptoprolin (Pro(SH)) wie beispielsweise 3-Mercaptoprolin (Pro(3SH)) und 4-Mercaptoprolin (Pro(4SH)), Tpr(O), Met(O), $Tpr(O_2)$ oder $Met(O_2)$, bedeutet und deren geometrische Isomere, wobei enthaltene Hydroxy- und Aminogruppen durch übliche Schutzgruppen (z.B. Acyl, Carbamoyl oder Aralkyl (insbesondere Benzyl) geschützt sein können;

B die Gruppe $-A^2-NR^2R^3$ - oder $-R^5$ ist;

A^2 eine lipophile α-Aminosäure ist, die eine Phenyl-, 1-, 2- oder 3-fach substituierte Phenyl-, Heteroaryl-, Cyclohexyl- oder Cyclopentylgruppe, eine Naphthylgruppe oder eine Mono- oder Di-C_{1-3}-alkylaminogruppe enthält, und diese Ringgruppe bzw. Aminogruppe durch eine 1- bis 8-gliedrige Kette vom Backbone der Aminosäure getrennt ist, (wobei die Substituenten der Phenylgruppe unabhängig voneinander Halogen, Trihalogenomethyl, Alkoxy, Alkyl, Cyano oder 1-Pyrrolidinyl sind und wobei in der 1- bis 8-gliedrigen Kette die Glieder der Kette $-CHR^4$, $-C(O)-$, $-O-$, $-S-$ und/oder $-NR^4-$ sein können, die so angeordnet sind, daß sich eine der folgenden 3 Kettenarten ergibt

$-(CHR^4)_{1-8}-$

$-(CHR^4)_{0-p}-G^1-(CHR^4)_{0-q}-$

$-(CHR^4)_{1-p}-G^2-(CHR^4)_{0-q}-$

worin G^1 $-C(O)O-$ oder $-C(O)-NR^4-$ ist, G^2 $-O-$, $-S-$, $-NR^4-C(O)-O-$, $-NR^4-C(O)-$, $-NR^4-C(O)-NR^4-$ oder $-O-C(O)-NR^4-$ ist und p und q ganze Zahlen von 1 bis 6 sind, die so gewählt werden, daß die Gesamtzahl der Kettenglieder 1 bis 8 ist,

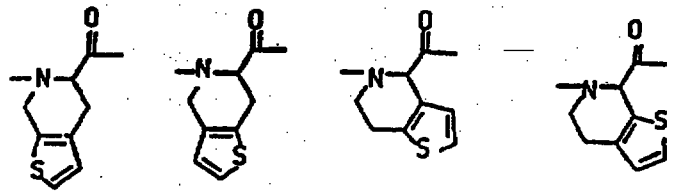
und R^4 für Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Aralkyl steht, wobei
Aryl für Phenyl, 1-, 2- oder 3-fach substituiertes Phenyl oder Naphthyl steht; die Substituenten der Phenylgruppe unabhängig voneinander Halogen, Trihalogenomethyl, Alkoxy, Alkyl oder Cyano sind; und die Alkylgruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält;

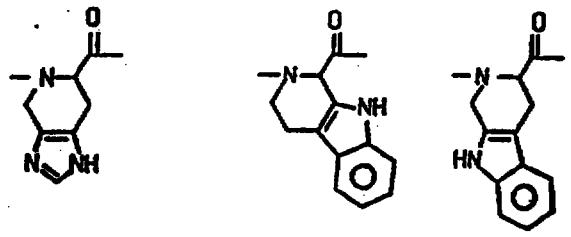
(wobei, wenn eine Kette mehr als eine $-CHR^4-$Gruppe enthält, nur in einer dieser $-CHR^4-$Gruppen R^4 Alkyl, Aryl oder Aralkyl sein kann)

oder

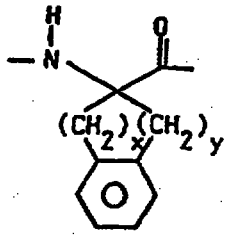
A^2 Leu, Ile, Nle, Val, Met

oder eine der Gruppen



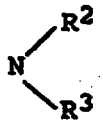


und

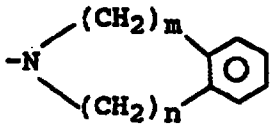


(worin x und y unabhängig voneinander 1 oder 2 sind) ist;

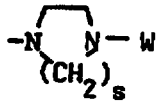
R^2 und R^3 unabhängig voneinander Alkyl, Arylalkyl, Heteroaryl oder Hydroxy bedeuten (worin Aryl für Phenyl, 1, 2 oder 3-fach substituiertes Phenyl oder Naphthyl steht; die Substituenten der Phenylgruppe unabhängig voneinander Halogen, Trihalogenomethyl, Alkoxy, Alkyl, Alkylthio, Hydroxy, Nitro, Trifluormethoxy, Dialkylamino oder Cyano sind oder 2 benachbarte Positionen der Phenylgruppe durch $-O-(CH_2)_1$ oder $_2-O-$ verbunden sind; Heteroaryl für Indolyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Imidazolyl oder Thienyl steht; und die Alkyl- bzw. Alkoxygruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält) oder die Gruppe



einen Ring der allgemeinen Formel

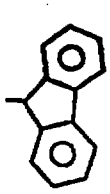


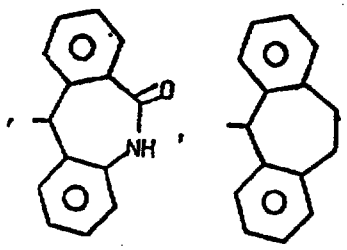
oder



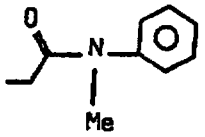
bedeuten, worin m und n je 0, 1, 2 oder 3 sind, wobei deren Summe 2, 3, 4 oder 5 ergibt, s 2 oder 3 ist,

W die Gruppe



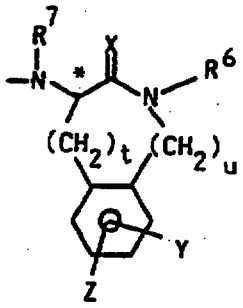


$(CH_2)_{0-2}$-Aryl, $CH(Aryl)_2$, Cyclopentyl, $(CH_2)_{0-2}$-Cyclohexyl, Pyridyl oder



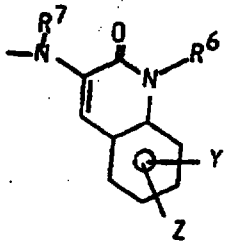
ist, (worin Aryl für Phenyl, 1, 2 oder 3-fach substituiertes Phenyl oder Naphthyl steht; die Substituenten der Phenylgruppe unabhängig voneinander Halogen, Trihalogenomethyl, Alkoxy, Alkyl, Cyano, Hydroxy, Nitro, $-CO_2CH_3$, $-CO_2C_2H_5$ oder Alkylthio sind oder 2 benachbarte Positionen der Phenylgruppe durch $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$ verbunden sind und Alkyl 1 bis 3 C-Atome enthält);

R^5 für ein Amin der Formel



II

oder



III

steht, worin

R^6 für Aralkyl, Diarylalkyl (in diesen Gruppen ist Aryl Phenyl oder Naphthyl und Alkyl (C_1-C_5)Alkyl)), Heteroaryl-(C_1-C_5)- alkyl (worin Heteroaryl 2-,3- oder 4-Pyridyl oder 2- oder 3-Thienyl ist), Phenylamino-(C_1-C_5)-alkyl, Naphthylamino-(C_1-C_5)-alkyl oder N-Phenylalkylpiperidinyl (worin die angeführten Phenylgruppen unsubstituiert sind oder 1, 2 oder 3 Substituenten enthalten, die unabhängig voneinander (C_1-C_5)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, (C_1-C_5)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy, Dimethylamin, Halogen, Trifluormethyl, -CN oder OCF_3 sind) steht;

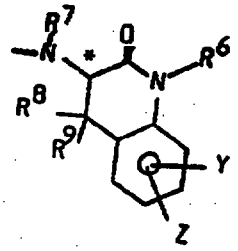
R_7 für Wasserstoff oder (C_1-C_5)-Alkyl steht;

X für 0 oder H_2 steht;

Y und Z unabhängig voneinander für Wasserstoff (C_1-C_5)-Alkyl, (C_1-C_5)-Alkyloxy, Benzyloxy (worin die Phenylgruppe unsubstituiert ist oder 1, 2 oder 3 Substituenten enthält, die unabhängig voneinander (C_1-C_5)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, (C_1-C_5)- Alkoxy, vorzugsweise Methoxy, Dimethylamin, Halogen, Trifluormethyl, -CN oder OCF_3 sind), OCF_3, Halogen, CF_3, CN, CH_2NH_2, $CONH_2$,

$N-(C_1-C_5-Alkyl)_2$,
$NH-(C_1-C_4)$-alkylcarbonyl,
$N-(C_1-C_5)$-Alkyl-$N-(C_1-C_4)$-alkylcarbonyl,
NH_2 oder $NH-(C_1-C_5)$-Alkyl stehen oder wenn Y und Z vicinal zueinander stehen, diese zusammen $-OCH_2O-$, OCH_2CH_2O- oder $(CH)_4$ bedeuten;

t und u eine der folgenden Bedeutungen haben
(a) t und u null
(b) t eins und u null
(c) t und u je eins
(d) t zwei und u null;
und wenn t eins und u null ist, R^5 auch für ein Amin der Formel IV



IV

steht, worin

R^6, R^7, Y und Z die oben genannte Bedeutung haben und

R^8 für Wasserstoff steht und R^9 für Hydroxy, (C_1-C_5)-Alkoxy, Phenyl-(C_1-C_5)-alkyloxy, Naphthyl-(C_1-C_5)-alkyloxy oder (C_1-C_4)-Alkylcarbonyl, oder worin

R^8 und R^9 zusammen für Sauerstoff oder $-OCH_2CH_2O-$ stehen;

und die Chiralität an C* R oder S bedeuten kann.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind wertvolle Neurokinin (Tachykinin)-Antagonisten, die sowohl Substanz P-Antagonismus, als auch Neurokinin A- bzw. Neurokinin-B-antagonistische Eigenschaften besitzen. Sie sind nützlich zur Behandlung von und zur Vorbeugung gegenüber Neurokinin-vermittelten Krankheiten.

Verbindungen der allgemeinen Formel I können Säuregruppen besitzen , hauptsächlich Carboxylgruppen, oder phenolische Hydroxygruppen, und/oder basische Gruppen wie z.B. Guanidino- oder Aminofunktionen. Verbindungen der allgemeinen Formel I können deshalb entweder als innere Salze, als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren anorganischen Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Sulfonsäure oder organischen Säuren (wie beispielsweise Maleinsäure, Fumarsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Essigsäure) oder als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren Basen wie Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxiden oder Carbonaten, Zink- oder Ammoniumhydroxiden oder organischen Aminen wie z.B. Diethylamin, Triethylamin, Triethanolamin u.a. vorliegen.

Die Chiralitätszentren in den neuen Aminosäurederivate können jeweils R-, S- oder R,S-Konfiguration besitzen.

Unter dem in der Definition von R^1 verwendeten Ausdruck "teilweise gesättigter 6-Ring" wird ein 6-Ring verstanden, der zwei Doppelbindungen oder vorzugsweise eine Doppelbindung enthält.

Der in der Definition von R^1 beschriebene verbrückte oder unverbrückte Ring kann 1 bis 5 (C_1-C_3)-Alkylgruppen (vorzugsweise Methylgruppen) enthalten. Dabei ist zu beachten, daß diese Alkylgruppen jeweils ein oder zwei H-Atome der den Ring bildenden CH_2-Gruppen ersetzen und

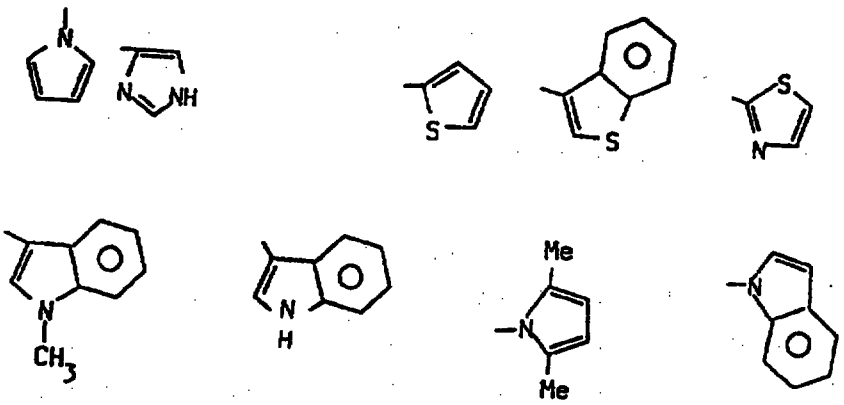
in zwei benachbarten CH_2-Gruppen maximal 3 H-Atome durch Alkylgruppen ersetzt werden. Daraus ergibt sich, daß die in z.B. Verbindung 1 enthaltene Gruppe R^1 maximal 5 Alkylgruppen im Ring (zusätzlich zu den beiden Methylgruppen der Brücke) enthält und die in Verbindung 22 enthaltene Gruppe R^1 maximal 4 Alkylgruppen enthält.

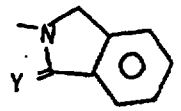
Die genannte Brücke verbindet vorzugsweise Positionen 1 und 4, 2 und 5 oder insbesondere 3 und 6, bezogen auf die Position 1 des Ringes, die mit R^{11} verbunden ist.

Vorzugsweise verbindet die Brücke 2 C-Atome des Ringes. Falls R^1 ein heterocyclischer Ring ist, der N enthält, ist R^1 vorzugsweise über ein C-Atom mit R^{11} verbunden.

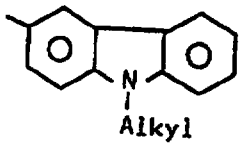
Der in der Definition von A^2 enthaltene Ausdruck "Heteroarylgruppe" steht für ein mono-, bi- oder tricyclisches aromatisches Ringsystem, das 1 oder 2 Heteroatome enthält, nämlich ein oder zwei Stickstoffatome oder ein Stickstoffatom und ein Schwefelatom. Die Gruppe kann gewünschtenfalls 1 oder 2 Substituenten (C_{1-3}Alkyl) oder eine Oxogruppe oder eine Alkoxygruppe enthalten.

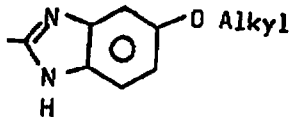
Beispiele geeigneter Heteroarylgruppen sind

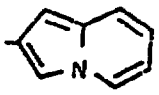




Y = H_2 oder O









Es ist zu beachten, daß die oben angegebenen Heteroarylgruppen auch in anderen Positionen als die angegebenen an die Kette gebunden sein können.

Die in A^2 enthaltene "1 bis 8 gliedrige Kette" besteht, wie oben ausgeführt worden ist, aus ein bis 8 Gliedern, worunter folgende Gruppen verstanden werden: $-CHR^4-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-NR^4-$. Die Kette ist an das α-Kohlenstoffatom der Aminosäure (A^2) gebunden.

R^4 steht (wie oben angegeben ist) für Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Aralkyl, vorzugsweise ist R^4 Wasserstoff, Methyl oder Phenyl.

Beispiele von geeigneten Ketten sind

$-(CH_2)_{1-4}-$

$-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$

$-CH_2-S-CH_2-$, $-CH_2-S-$

$-CH(CH_3)-O-CH_2-$, $-CH(CH_3)-O-$

$-(CH_2)_{1-2}-C(O)-O-CH_2-$, $-C(O)-NH-$

$-(CH_2)_4-NH-C(O)-O-CH_2-$

$-CH_2-C(O)-NH-$

$-CH_2-C(O)-NH-CH_2-$

$-CH_2-C(O)-N(CH_3)-CH_2-$

$-CH_2-C(O)-O-$

$-CH_2-NH-C(O)-CH_2-$
$-CH_2-NH-C(O)-O-$
$-CH_2-NH-C(O)-O-CH_2-$
$-CH_2-NH-C(O)-NH-$
$-(CH_2)_2-C(O)-NH-(CH_2)_2-$
$-(CH_2)_4-NH-C(O)-CH_2-$
$-(CH_2)_3-NH-C(O)-O-CH_2-$

Vorzugsweise enthält die Kette 1 bis 5, insbesondere 1 bis 4 Glieder.

Von den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sind solche bevorzugt, worin

R^1 und R^{11} wie oben definiert sind,

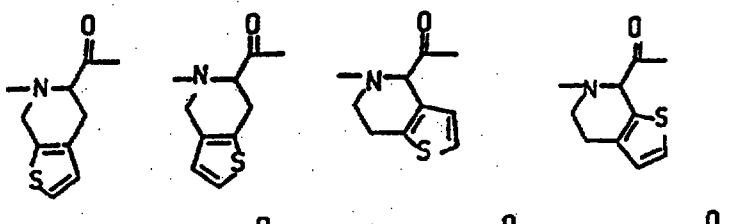
A^1 D- oder L-Alanin (Ala), (D- oder L-Valin (Val), D- oder L-Leucin (Leu), D- oder L-isoLeucin (Ile), D- oder L-Serin (Ser), D- oder L-Threonin (Thr), D- oder L-alloThreonin, D- oder L-Cystein (Cys), D- oder L-Methionin (Met), D- oder L-Phenylalanin (Phe), D- oder L-Tryptophan (Trp), N-Formyl geschütztes Trp, D- oder L-Tyrosin (Tyr), D- oder L- Prolin (Pro), D- oder L-Didehydroprolin (ΔPro) wie beispielsweise 3,4-Didehydroprolin (Δ(3,4)-Pro), D- oder L-Hydroxyprolin (Pro(OH)) wie beispielsweise 3-Hydroxyprolin (Pro(3OH)) und 4-Hydroxyprolin (Pro(4OH)), D- oder L-Azetidin-2-carbonsäure (Azt), D- oder L-Thioprolin (Tpr), D- oder L- Aminoprolin ($Pro(NH_2)$) wie beispielsweise 3-Aminoprolin ($Pro(3NH_2)$) und 4-Aminoprolin ($Pro(4NH_2)$), D- oder L- Pyroglutaminsäure

(pGlu), D- oder L-2-Aminoisobuttersäure (Aib), D- oder L-2,3-Diaminopropionsäure, D- oder L-2,4-Diaminobuttersäure, D- oder L-Glutaminsäure (Glu), D- oder L-Asparaginsäure (Asp), D- oder L-Glutamin (Gln), D- oder L-Asparagin (Asn), D- oder L-Lysin (Lys), D- oder L-Arginin (Arg), D- oder L-Histidin (His), D- oder L-Ornithin (Orn), D- oder L-Hydroxypiperidincarbonsäure wie beispielsweise 5-Hydroxypiperidin-2-carbonsäure, D- oder L-Mercaptoprolin (Pro(SH)) wie beispielsweise 3-Mercaptoprolin (Pro(3SH)) und 4-Mercaptoprolin (Pro(4SH)), Tpr(O), Met(O), Tpr(O_2) oder Met(O_2), bedeutet und deren geometrische Isomere, wobei enthaltene Hydroxy- und Aminogruppen durch übliche Schutzgruppen (z.B. Acyl, Carbamoyl oder Aralkyl (insbesondere Benzyl) geschützt sein können;

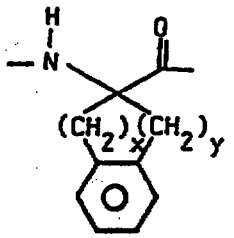
und wenn B die Gruppe $- A^2 - NR^2R^3$ ist

A^2 eine lipophile Aminosäure ist, die eine Phenyl-, 1-, 2- oder 3-fach substituierte Phenyl-, Heteroaryl-, Cyclohexyl- oder Cyclopentylgruppe oder eine Mono- oder Di-C_{1-3}-alkylaminogruppe enthält, und diese Ringgruppe bzw. Aminogruppe durch eine 1- bis 8-gliedrige Kette vom Backbone der Aminosäure getrennt ist, (wobei die Substituenten der Phenylgruppe unabhängig voneinander Halogen, Trihalogenomethyl, Alkoxy, Alkyl, Cyano oder 1-Pyrrolidinyl sind und die Kette wie in Anspruch 1 definiert ist) oder A^2 Leu, Ile, Nle, Val, Met

oder eine der Gruppen

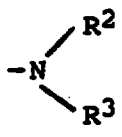


und

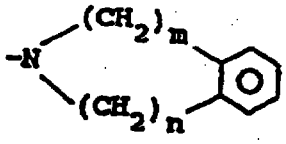
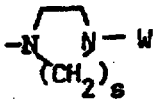


(worin x und y unabhängig voneinander 1 oder 2 sind) ist;

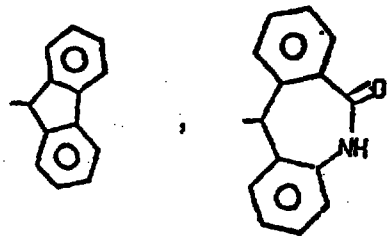
R^2 und R^3 unabhängig voneinander Alkyl, Arylalkyl, Heteroaryl oder Hydroxy bedeuten (worin Aryl für Phenyl, 1, 2 oder 3-fach substituiertes Phenyl oder Naphthyl steht; die Substituenten der Phenylgruppe unabhängig voneinander Halogen, Trihalogenomethyl, Alkoxy, Alkyl oder Cyano sind; Heteroaryl für Indolyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Imidazolyl oder Thienyl steht; und die Alkyl- bzw. Alkoxygruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält) oder die Gruppe



einen Ring der allgemeinen Formel

 oder 

bedeuten, worin m, n und s wie in Anspruch 1 definiert sind, und

W die Gruppe 

$-(CH_2)_{0-2}$-Aryl, $CH(Aryl)_2$, Cyclopentyl oder $(CH_2)_{0-2}$-Cyclohexyl
ist, (worin Aryl für Phenyl, 1, 2 oder 3-fach substituiertes Phenyl oder Naphthyl steht; die Substituenten der Phenylgruppe unabhängig voneinander Halogen, Trihalogenomethyl, Alkoxy, Alkyl oder Cyano sind).

Von den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel Ia

$R^1 - R^{11} - A^1 - A^2 - NR^2R^3$ Ia

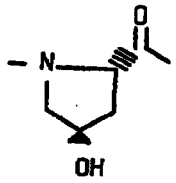
sind solche bevorzugt worin

R^1 und R^{11} wie oben definiert sind

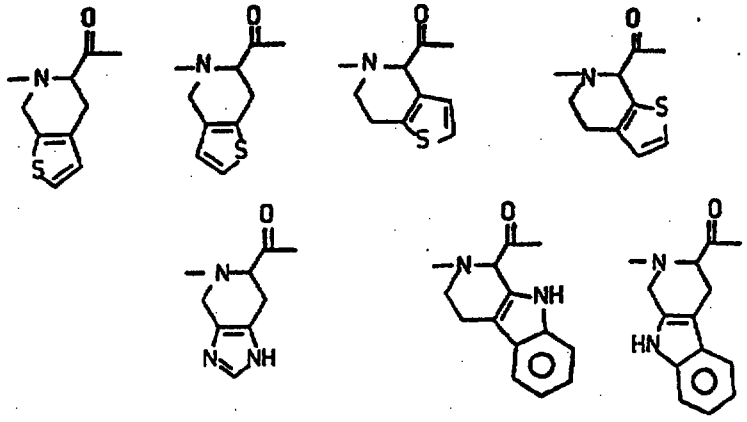
und/oder

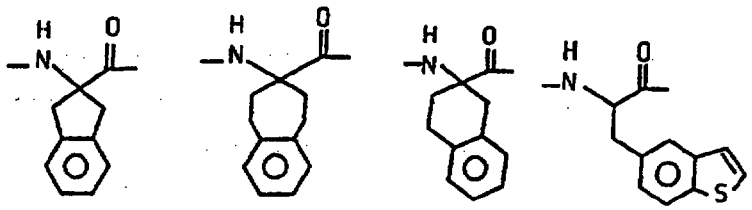
A^1 eine Aminosäure ist, die eine oder 2 polare funktionelle Gruppe(n) in der Seitenkette trägt, wie OH, COOH, NH_2, Guanidin, $CONH_2$, SH; insbesondere worin

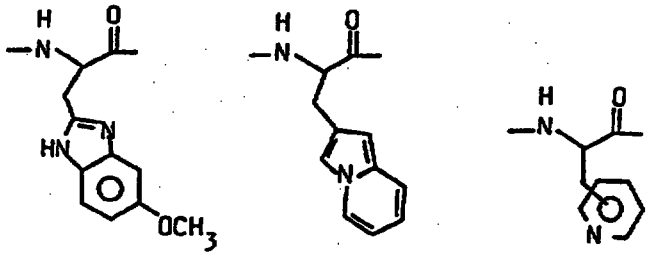
die funktionelle Gruppe in der Seitenkette von A^1 OH ist und/oder worin A^1 Pro, 4-Hydroxyprolin, 3-Hydroxyprolin, Ser, Thr, Trp(For) oder Tyr ist; vorzugsweise 4-Hydroxyprolin mit 2-S-Konfiguration ist, insbesondere

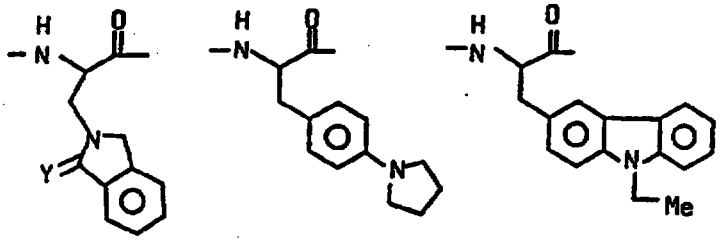


und /oder worin A^2 für eine acyclische oder cyclische Aminosäure wie (O-Benzyl)Ser, (O-subst. Benzyl)Ser, (O-Benzyl)Thr, Cyclohexylalanin, Homophenylalanin, 3-(1-Pyrrolyl)- alanin, 3-(2,5-Dimethyl-1-pyrrolyl)alanin, 3-(1-Indolyl)alanin, 2-Amino-4-(1-Pyrrolyl)- buttersäure, 2-Amino-5-(1-Pyrrolyl)valeriansäure, 2-Amino-6-(1-Pyrrolyl)capronsäure, Leu, Lys(Z), 3-(2-Thienyl)alanin, 3-(3-Benzothienyl)alanin, 3-(1-Isoindolinonyl)alanin, (O-Benzyl)Asp, (O-Benzyl)Glu, Trp, (N-Me)Trp, His, 3-(2-Thiazolyl)-alanin, oder 3-Dimethylamino-alanin, -(O-Methyl)Tyr, 2-Naphthylalanin,

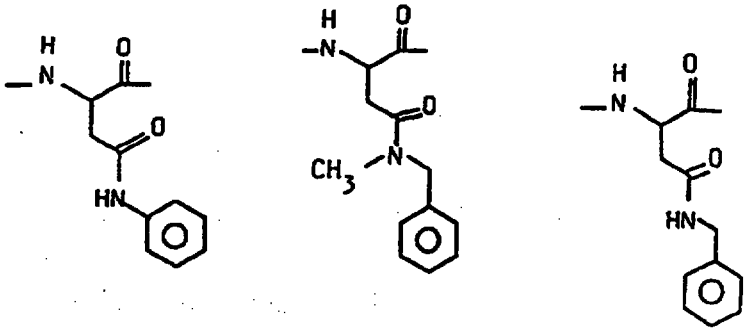








Y = H_2 oder O

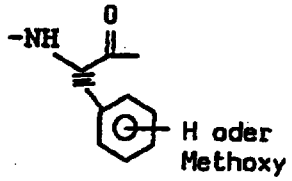


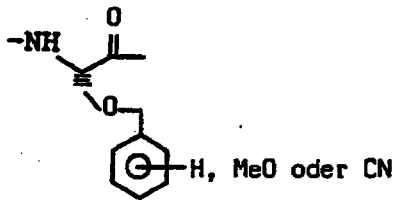
ist,

wobei die in den Aminosäuren enthaltenen Phenylgruppen 1-, 2- oder 3-fach substituiert sein können und die Substituenten unabhängig voneinander Halogen, Trihalogenomethyl, Alkoxy, Alkyl oder Cyano sind, die Alkyl- bzw. Alkoxygruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält;

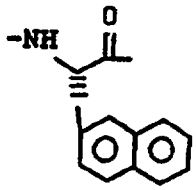
und wobei die angegebenen Aminosäuren vorzugsweise in S-Konfiguration vorliegen;

besonders hervorzuheben sind Verbindungen worin

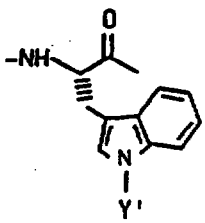
A^2 



oder vorzugsweise



oder

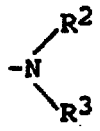


Y'=H oder Me
(insbesondere Y'=H)

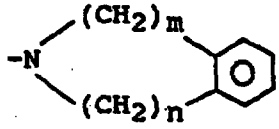
ist;

und/oder worin R^2 und R^3 unabhängig voneinander Methyl, Benzyl, Phenethyl (wobei die darin enthaltenen Phenylgruppen durch eine oder zwei Methyl- oder Methoxygruppen substituiert sind) oder Pyridylmethyl ist;

vorzugsweise Verbindung worin R^2 Methyl ist und R^3 Benzyl oder Alkoxybenzyl ist, insbesondere worin R^3 2-Methylbenzyl ist; oder worin die Gruppe

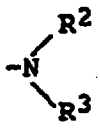


einen Ring

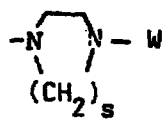


bedeutet, worin m 1 ist und n 1 oder 2;

oder worin die Gruppe



einen Ring



bedeutet, worin s 2 oder 3 ist (vorzugsweise 2) und W wie oben definiert ist;

vorzugsweise worin W

Cyclohexyl, Phenyl, $CH(Phenyl)_2$, Naphthyl oder Pyridyl ist, worin die Phenylgruppen substituiert sind;

worin wenn W Phenyl ist, dieses vorzugsweise monosubstituiert ist durch $-CO_2CH_3$, $-CO_2C_2H_5$ Halogen, Alkoxy, Alkyl, Cyano, Hydroxy, Nitro, oder Alkylthio, insbesondere durch Methoxy, Chlor, Methyl, Ethyl, Cyano, Hydroxy, Nitro oder Methylthio, vorzugsweise durch Methoxy, Chlor, Methyl, Cyano oder Methylthio, wobei der Substituent der Phenylgruppe vorzugsweise in Position 2 ist und wenn W die Gruppe $-CH(Phenyl)_2$ ist, die Phenylgruppe je durch ein Halogen substituiert sind, vorzugsweise durch Fluor, wobei in der $-CH(Phenyl)_2$-gruppe die beiden Phenylgruppen vorzugsweise identisch substituiert sind, vorzugsweise in p-Stellung.

Von den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel Ib

$$R^1 - R^{11} - A^1 - R^5 \qquad \text{Ib}$$

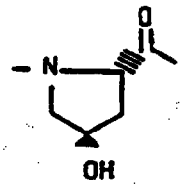
sind solche bevorzugt worin

R^1 und R^{11} wie oben definiert sind

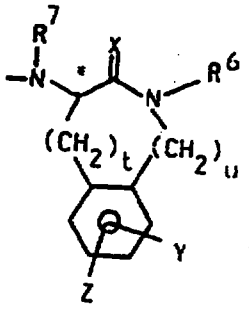
und/oder

A^1 eine Aminosäure ist, die eine oder 2 polare funktionelle Gruppe(n) in der Seitenkette trägt, wie OH, COOH, NH_2, Guanidin, $CONH_2$, SH; insbesondere worin

die funktionelle Gruppe in der Seitenkette von A^1 OH ist und/oder worin A^1 Pro, 4-Hydroxyprolin, 3-Hydroxyprolin, Ser, Thr, Trp(For) oder Tyr ist; vorzugsweise 4-Hydroxyprolin mit 2-S-Konfiguration ist, insbesondere



Von den erfindungsgemäßen Verbindungen sind solche bevorzugt, worin R^5 eine Gruppe der allgemeinen Formel II



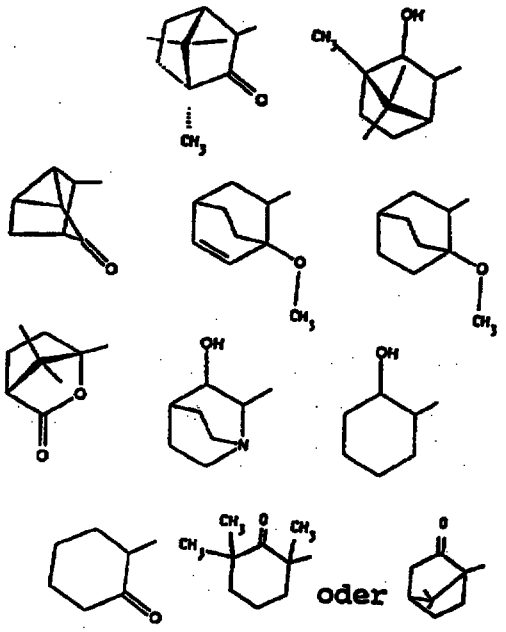
II

ist, insbesondere solche, worin t eins und u null oder t zwei und u null oder t und u je eins ist, und R^6, R^7, X, Y und Z wie oben definiert sind.

Hervorzuheben sind solche Verbindungen, worin R^6 Benzyl oder Methoxybenzyl ist und/oder worin R^7 Wasserstoff ist und/oder worin X Oxo ist und/oder worin Y und Z unabhängig voneinander Methoxy, Wasserstoff, CF_3 oder tert. Butyl sind oder zusammen $-(CH)_4-$ bedeuten.

Von den oben geschriebenen Verbindungen sind solche bevorzugt, worin

R^1



vorzugsweise



ist und $R^{11}-CH_2SO_2$ oder vorzugsweise -C(O)- ist.

Die angegebenen Aminosäuren liegen vorzugsweise in S-Konfiguration vor.

Untersuchungsergebnisse für erfindungsgemäße Verbindungen:

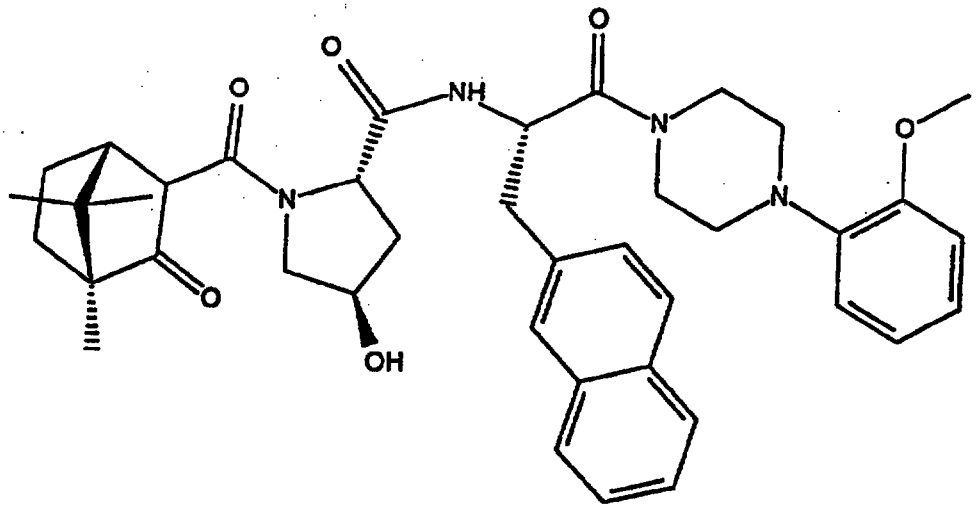
Die Rezeptoraffinität zum NK_1-Rezeptor (Substanz P-Rezeptor) wurde an humanen Lymphoblastoma-Zellen (IM-9) mit klonierten NK_1-Rezeptoren bestimmt, wobei die Verdrängung von ^{125}J-markierter Substanz P gemessen wird. Der NK_2-Bindungs-Test wird an transfizierten A20-Zellen durchgeführt, die den humanen NK_2-Rezeptor exprimieren. Die Verdrängung von ^{125}J-BN-Neusolinin A wird bestimmt. Die so erhaltenen IC_{50}-Werte betragen:

Verbindung	NK_1 [nm]	NK_2 [nM]
1	3.1	21
2	3.6	21
3	3.0	65
4	5.0	110
5	11	117
6	45	
7	0.45	44
8	3.0	18
9	17	
10	200	
11	3.2	
12	5.6	
13	105	780
14	3.1	240
15	3.2	38
16	0.7	19
17	7	93
18	8	16
19	26	600
20	26	350

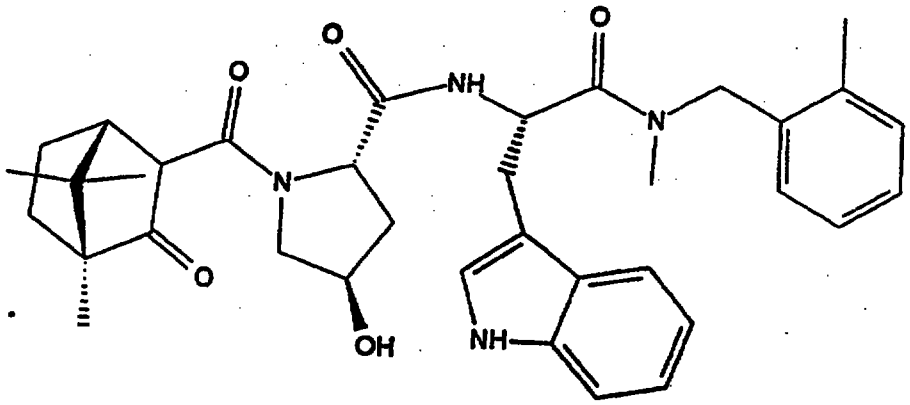
21	20	130
22	25	1300
23	14	140
24	3.3	1240
25	18.0	880
26	28	
27	0.5	450
28	23	1500
42	1.2	54
43	1.2	21
44	5.1	39
45	4.9	59
47	3.2	57

Zusammenstellung der Verbindungen:

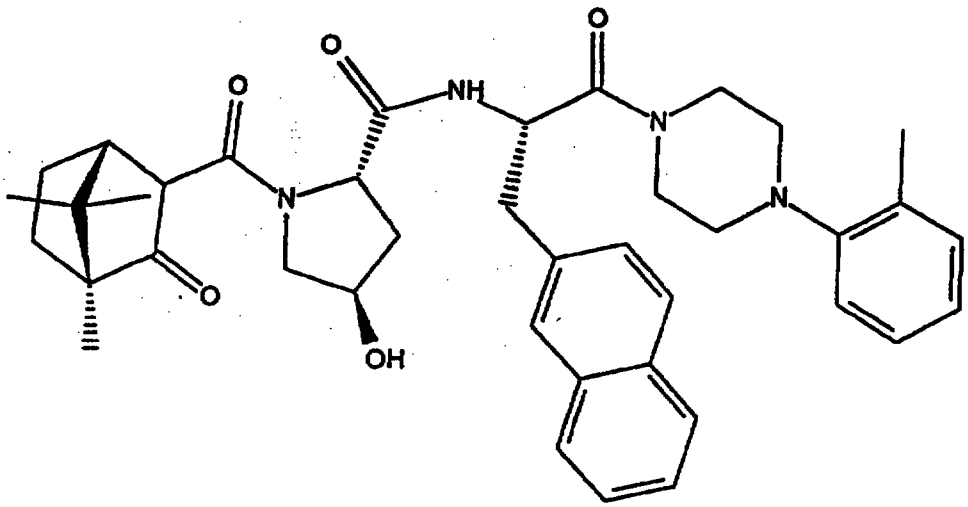
1



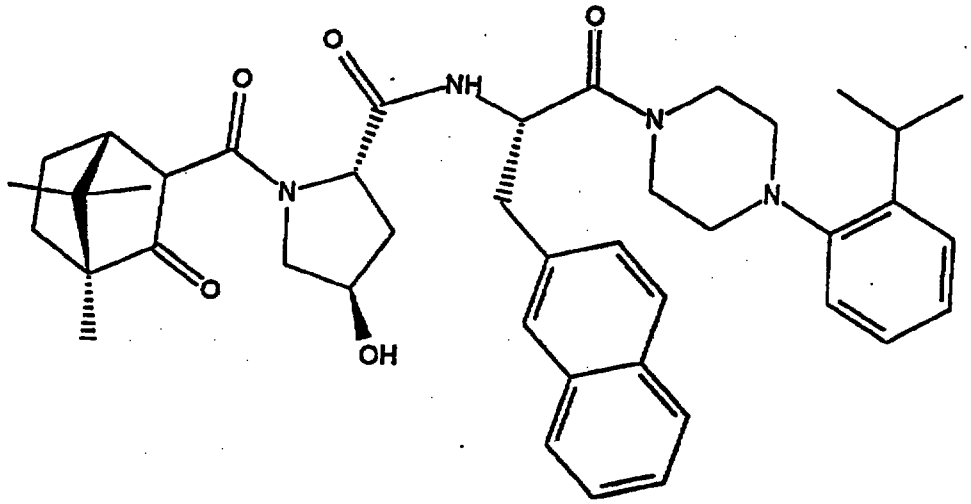
2



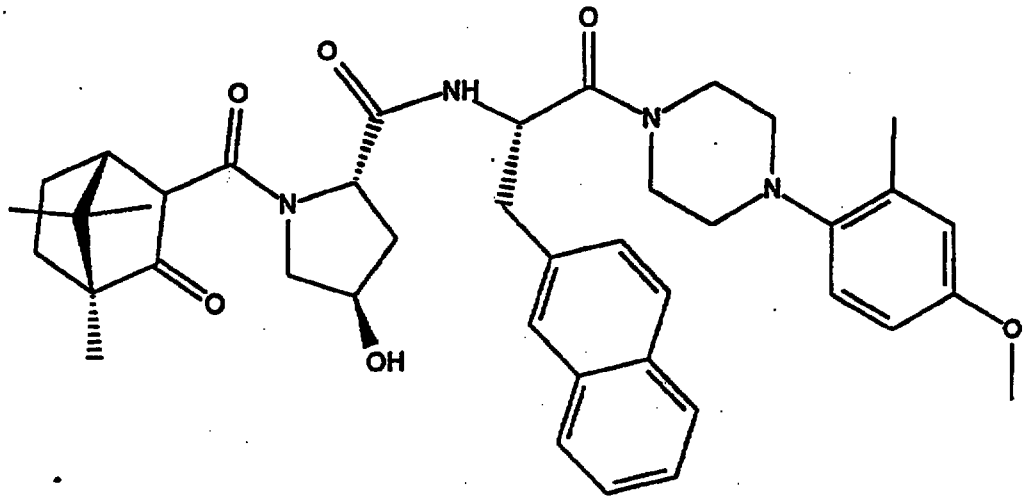
3



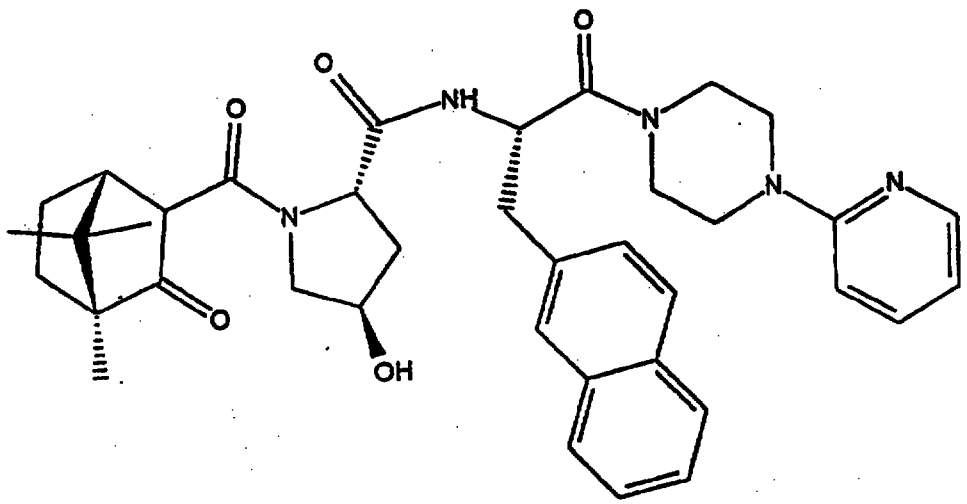
4



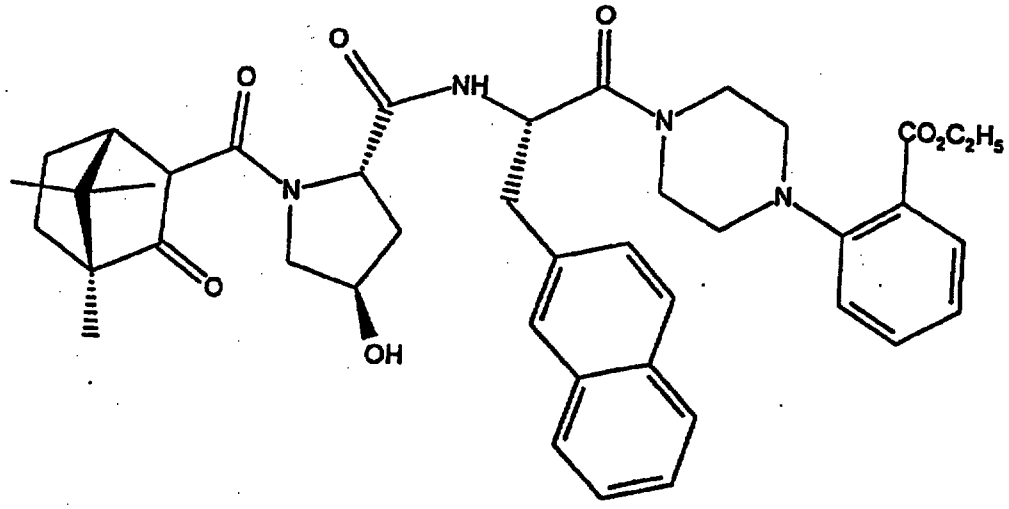
5



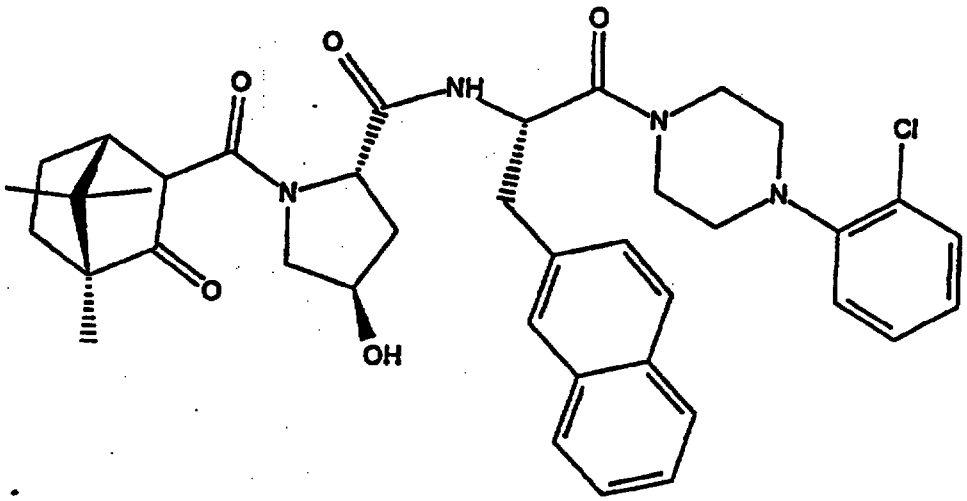
6



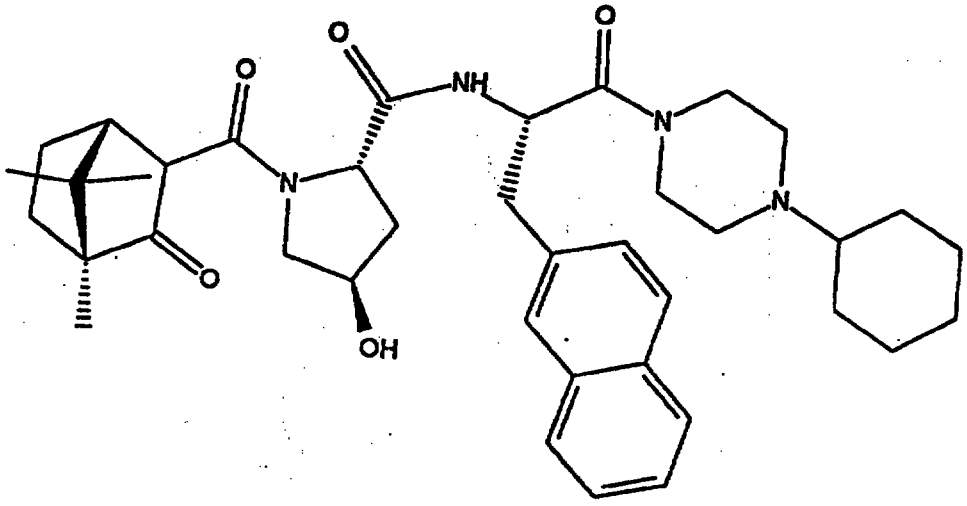
7



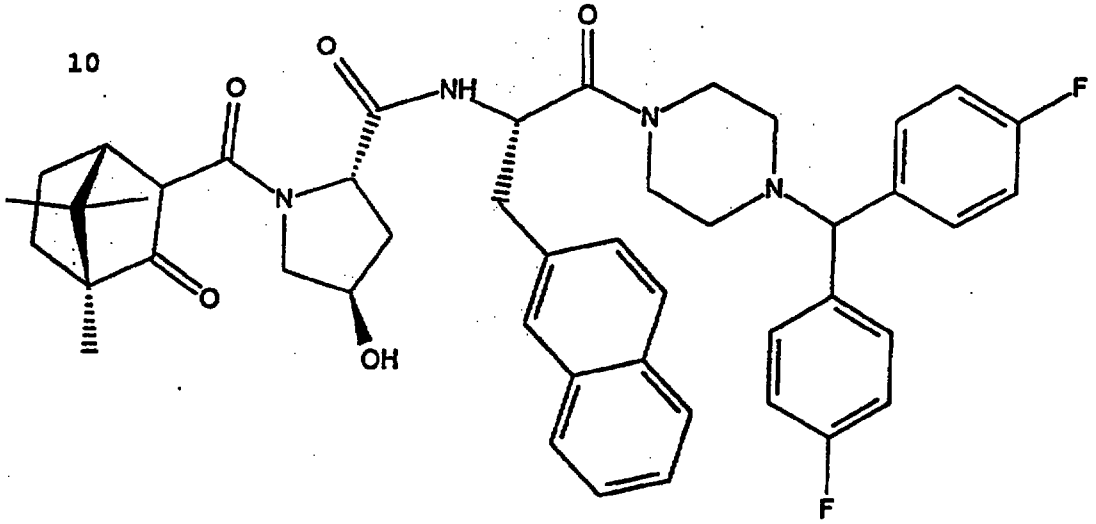
8



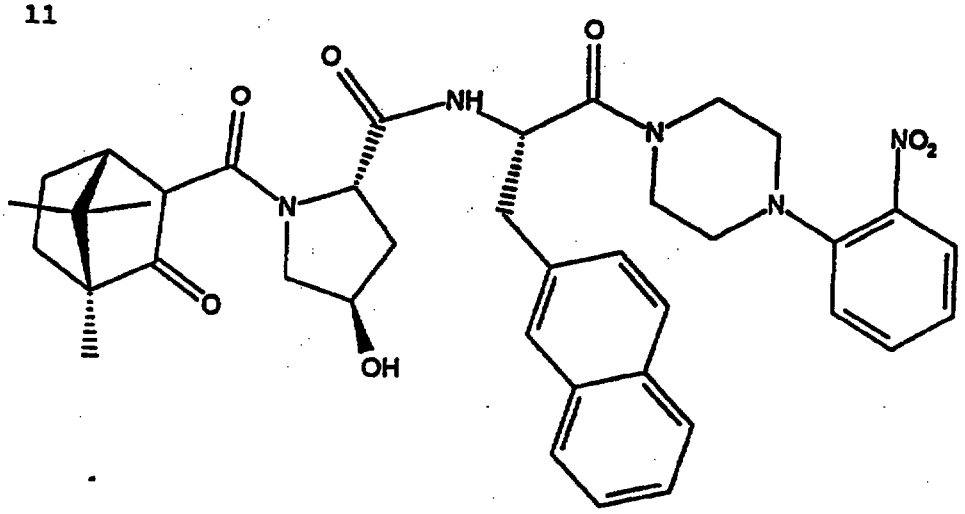
9



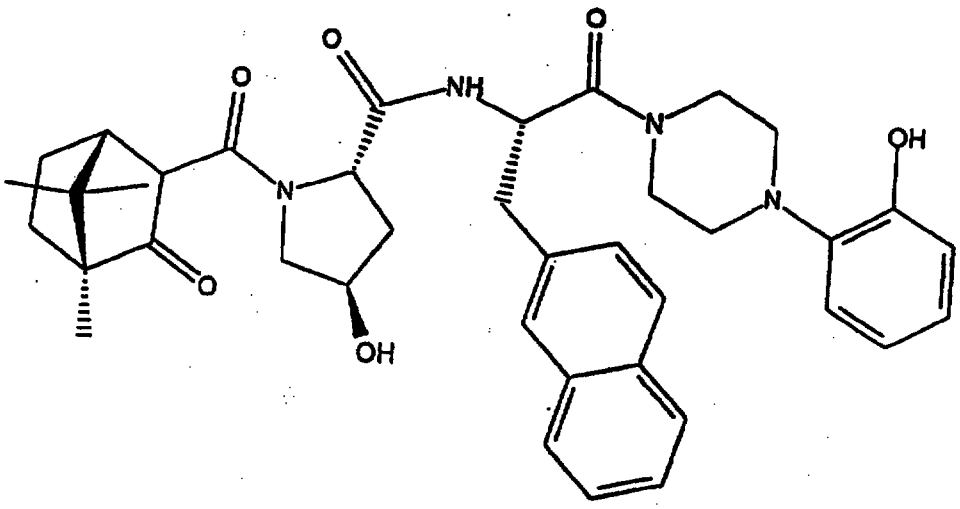
10



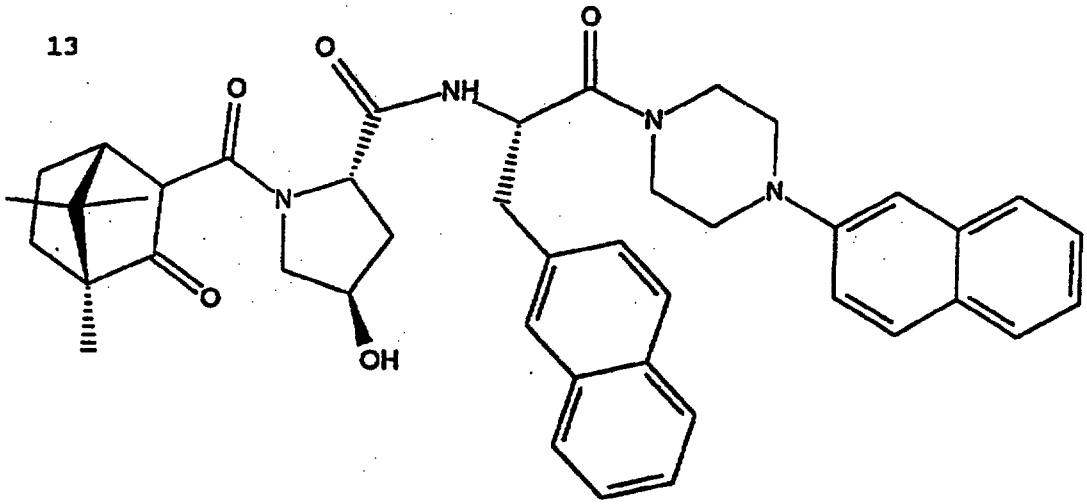
11



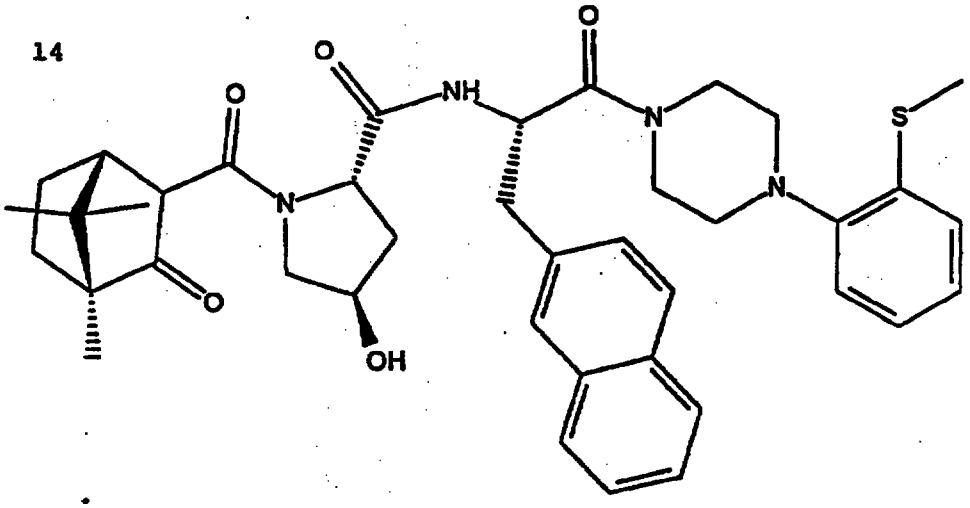
12



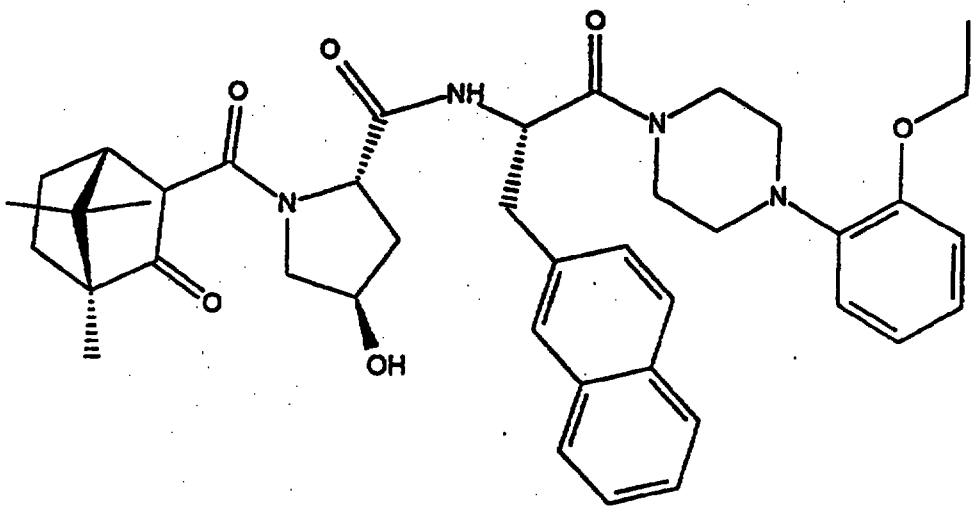
13



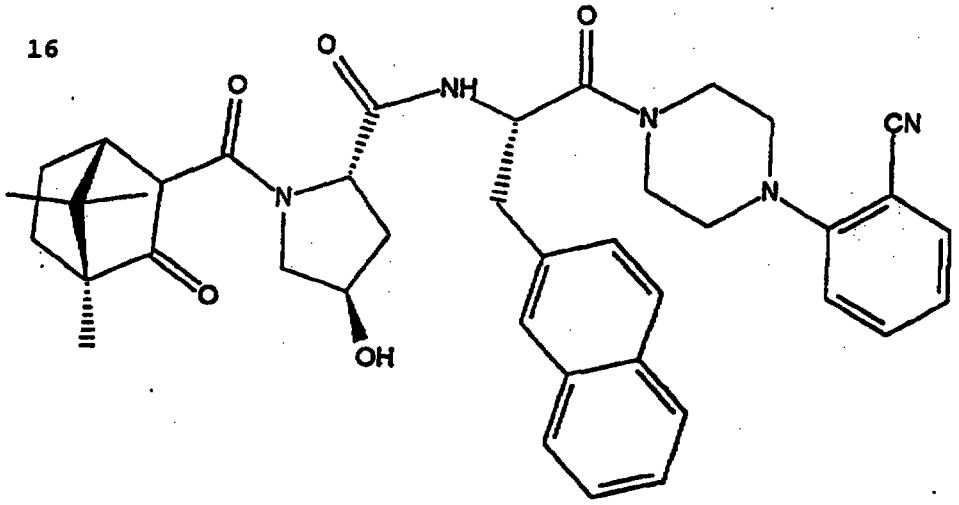
14



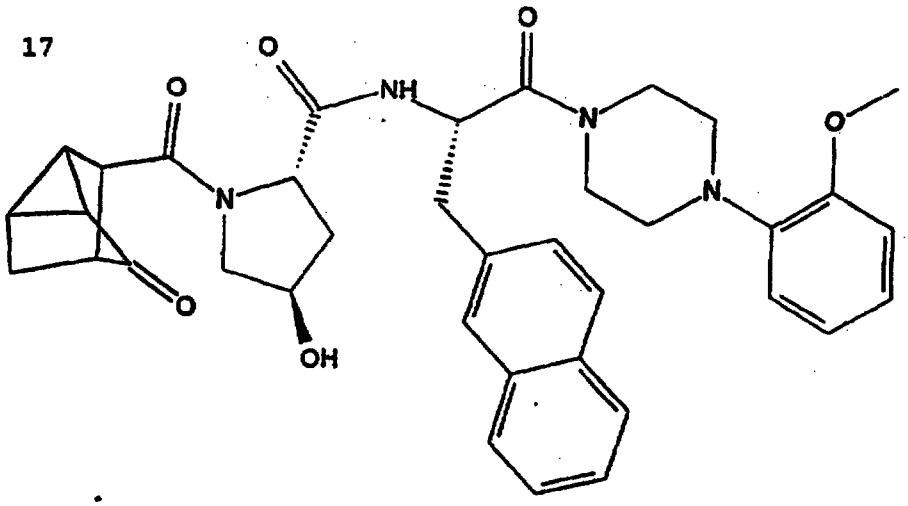
15



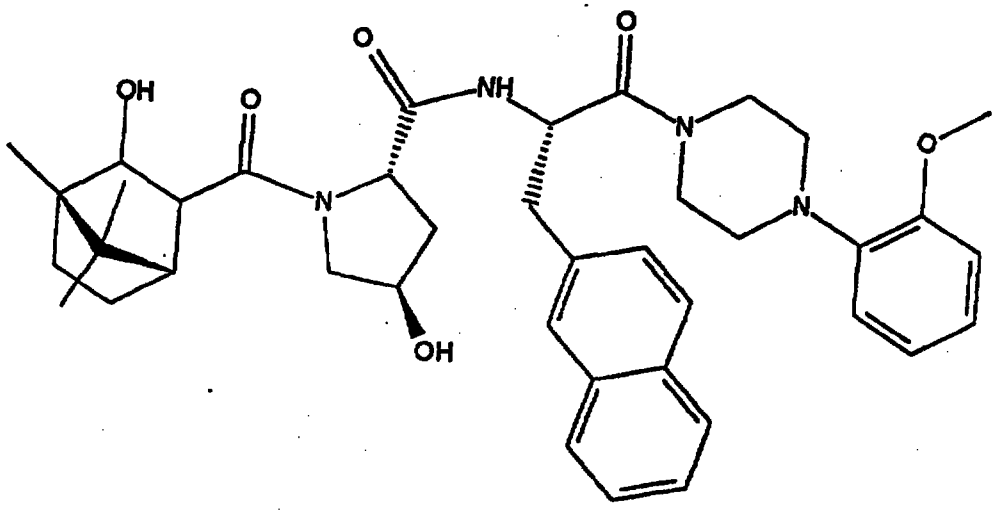
16



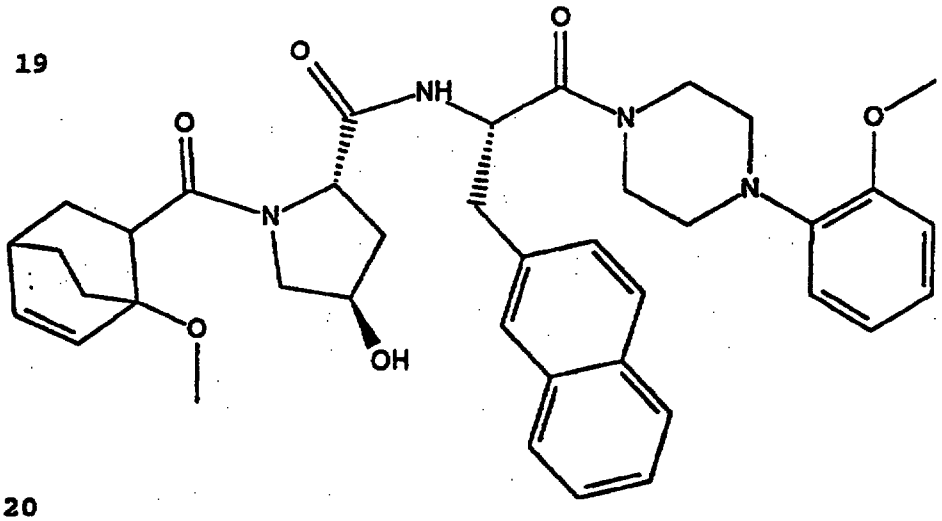
17



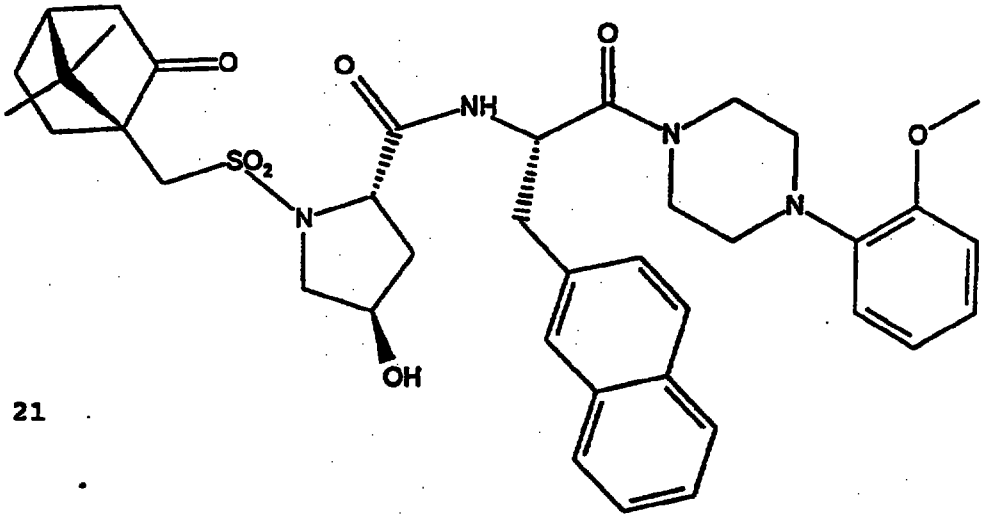
18



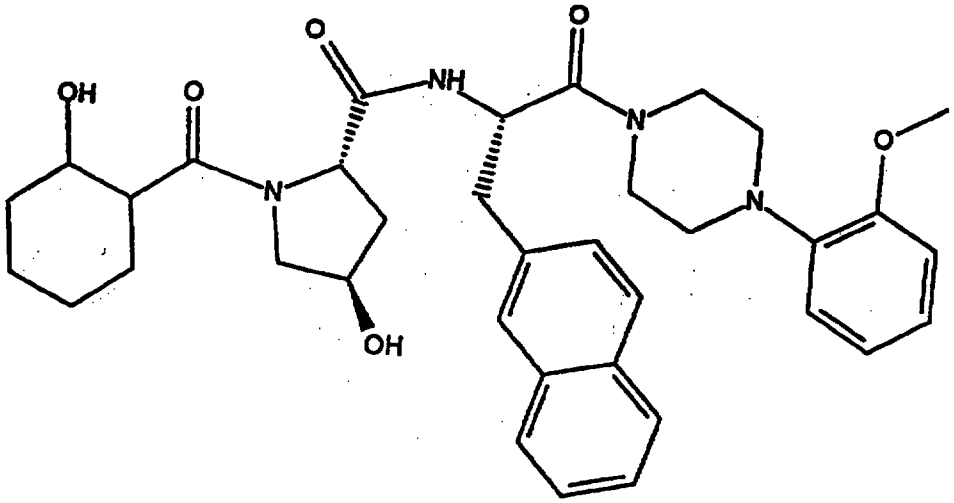
19



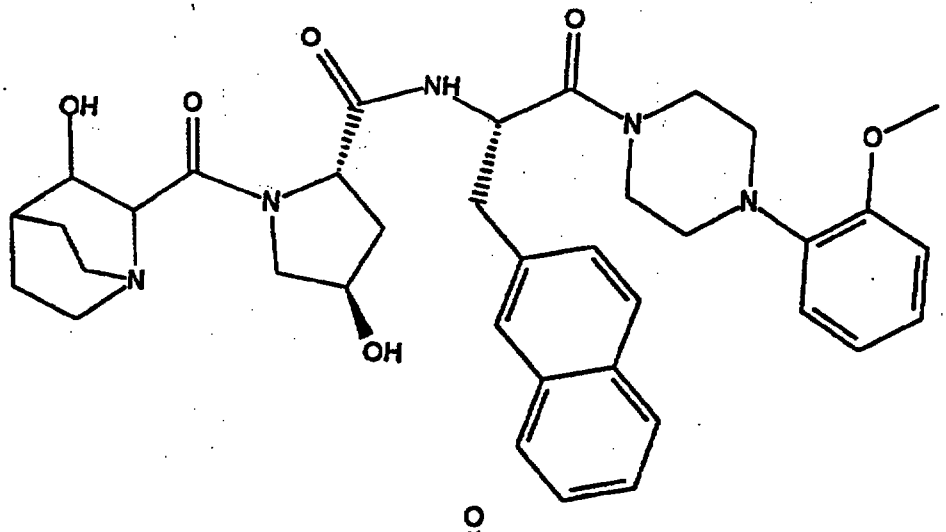
20



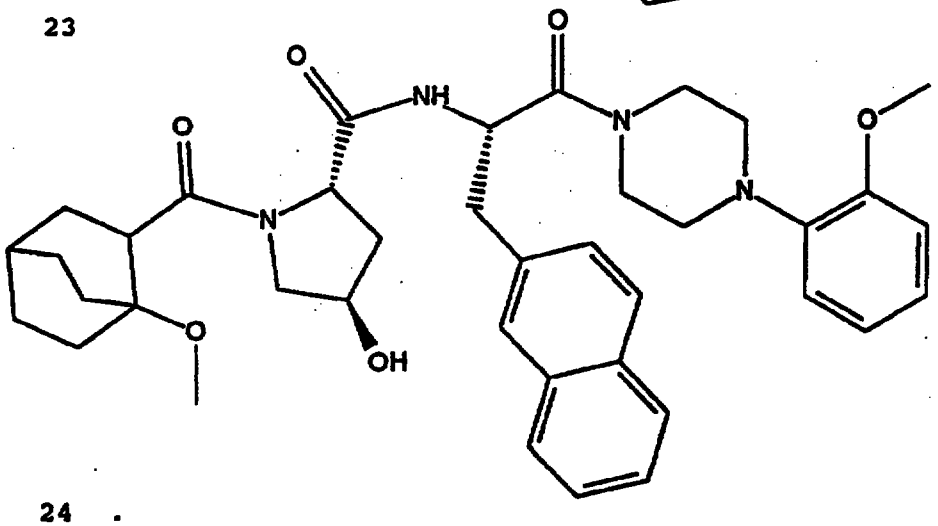
21



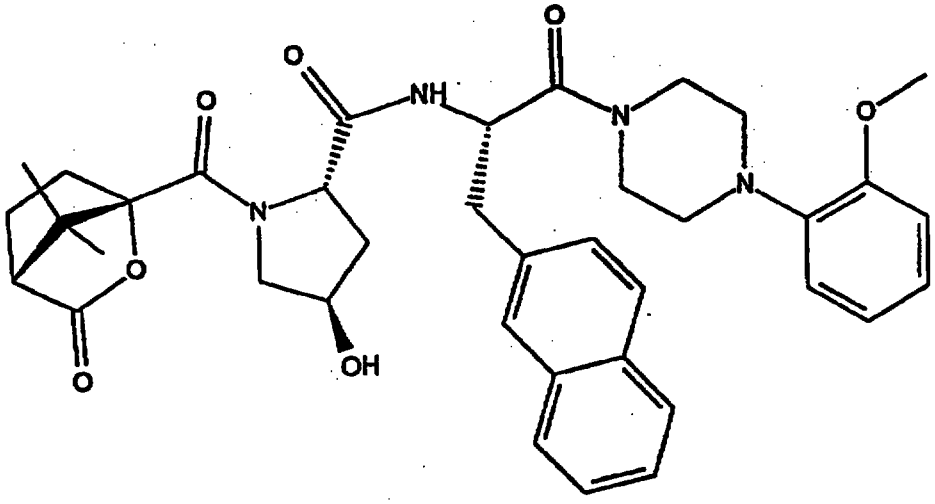
22



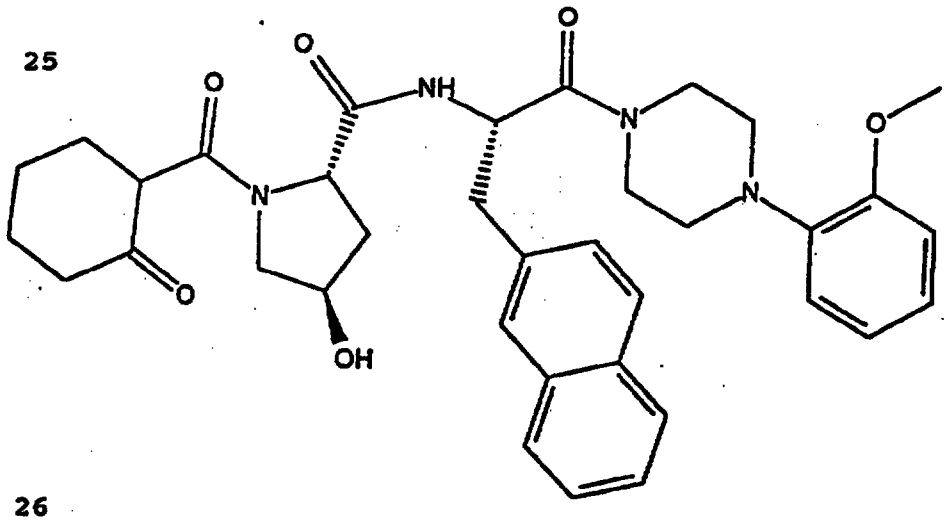
23



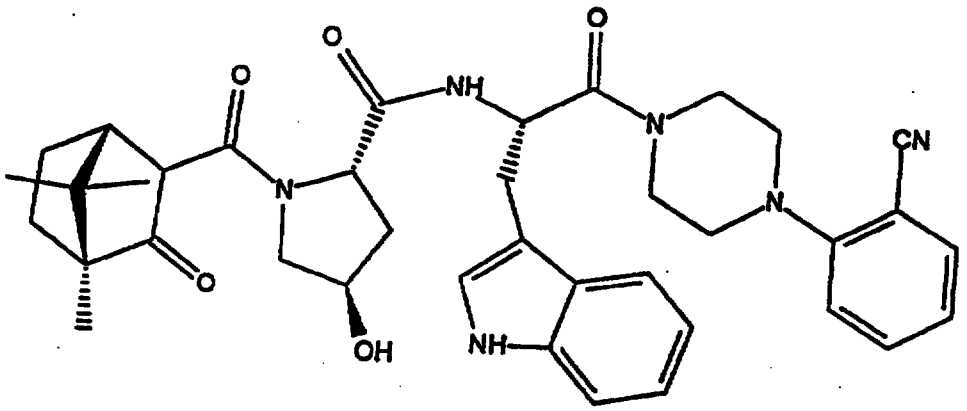
24



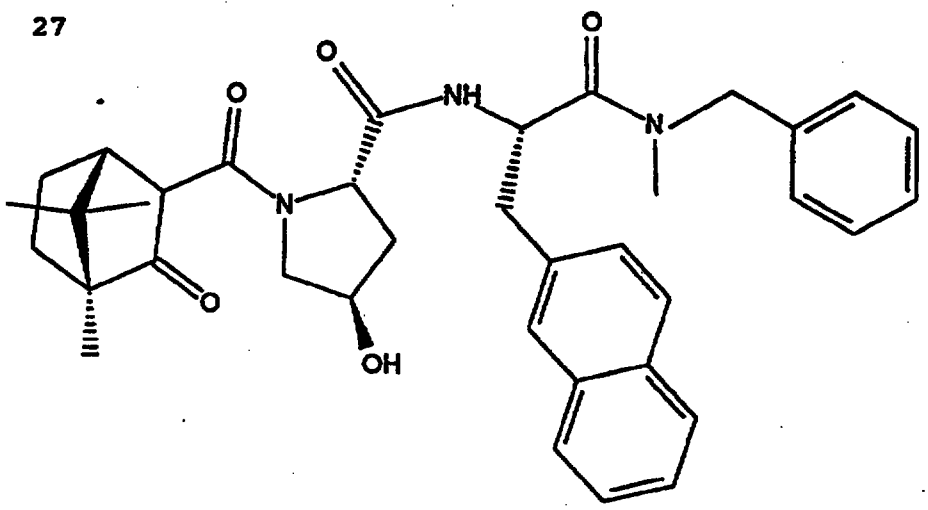
25



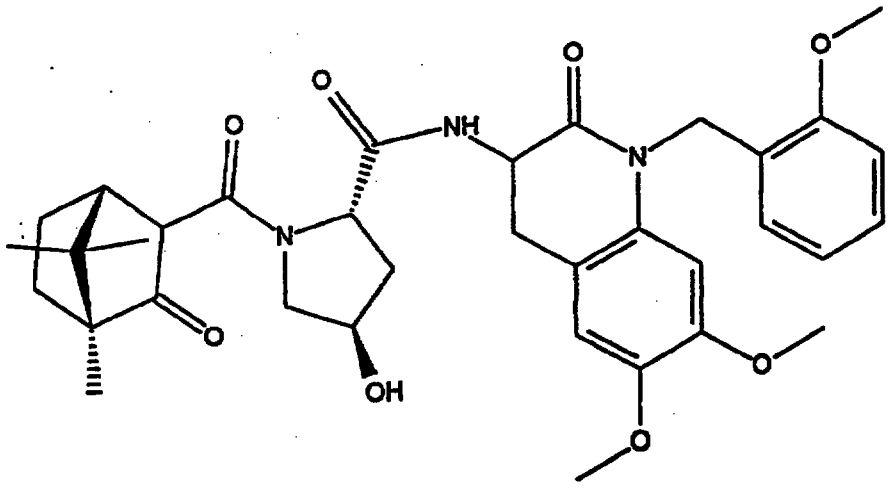
26



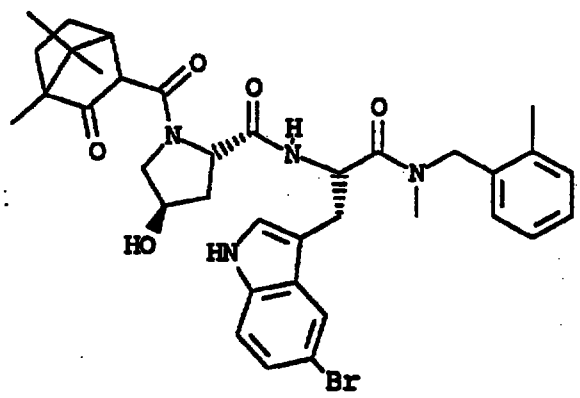
27



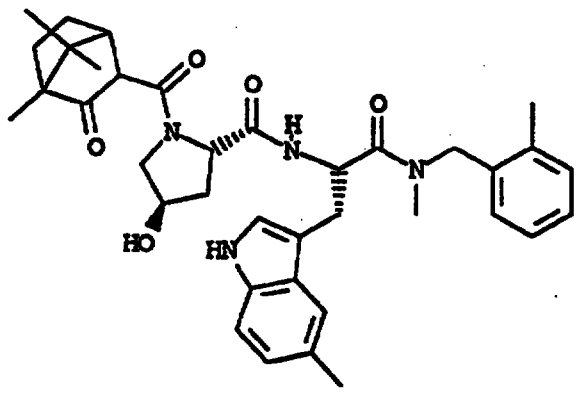
28



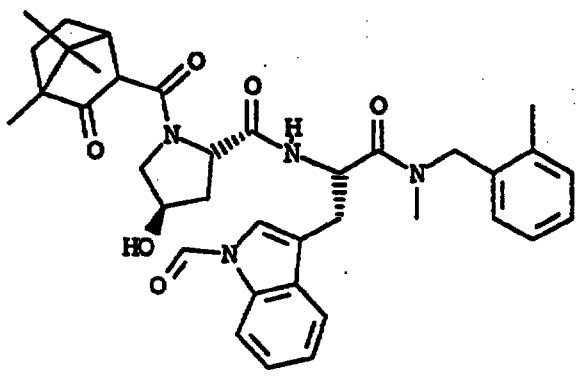
29



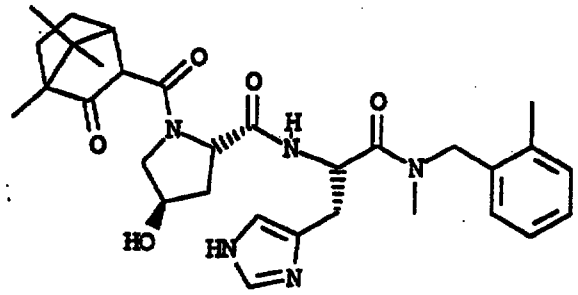
30



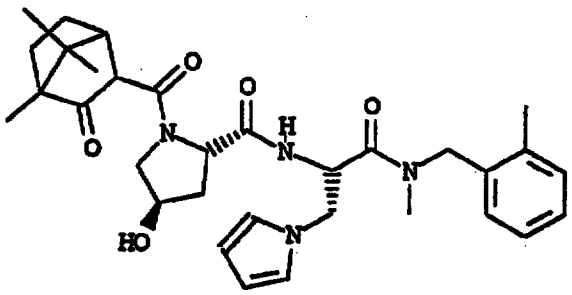
31



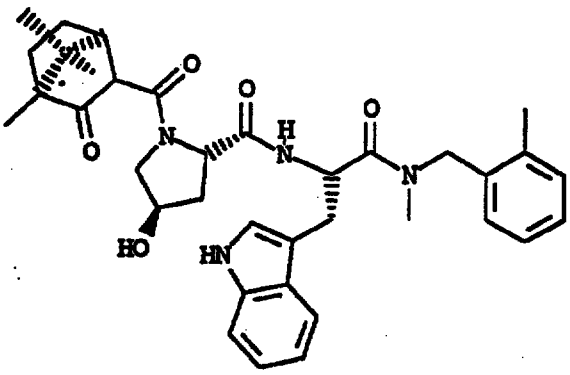
32



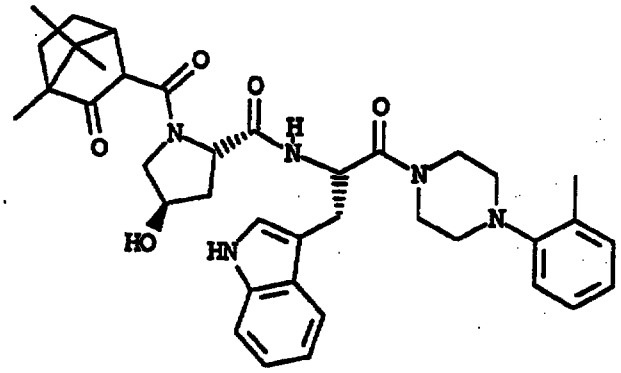
33



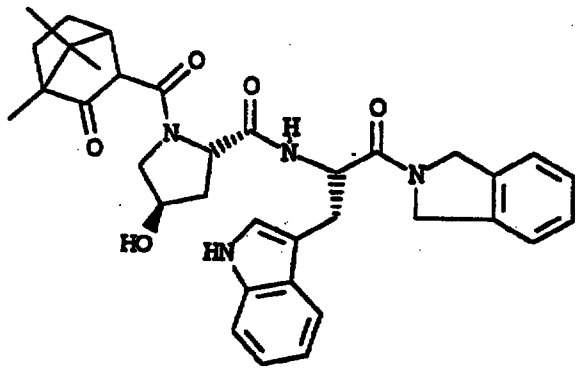
34



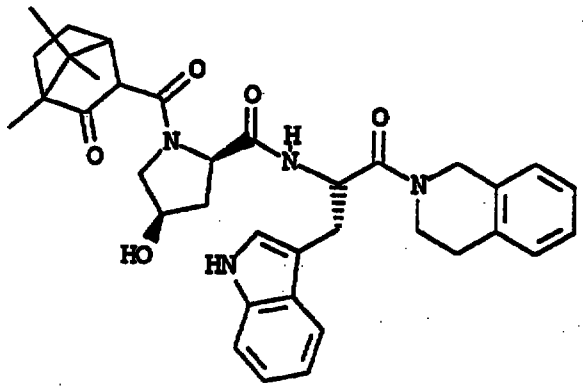
35



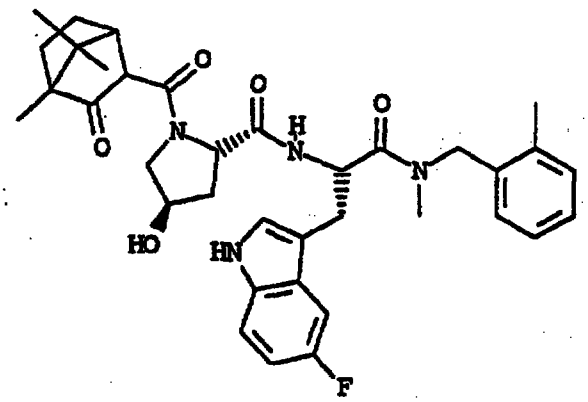
36



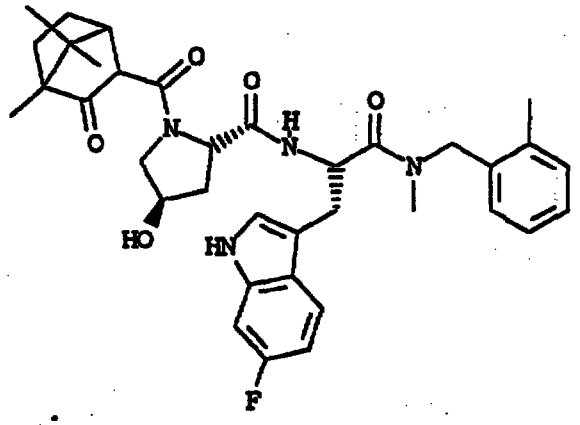
37



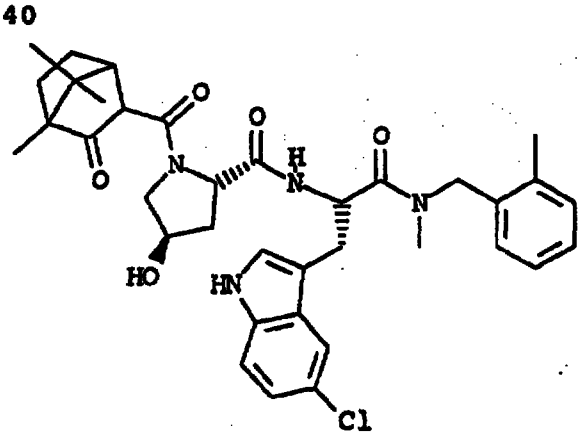
38



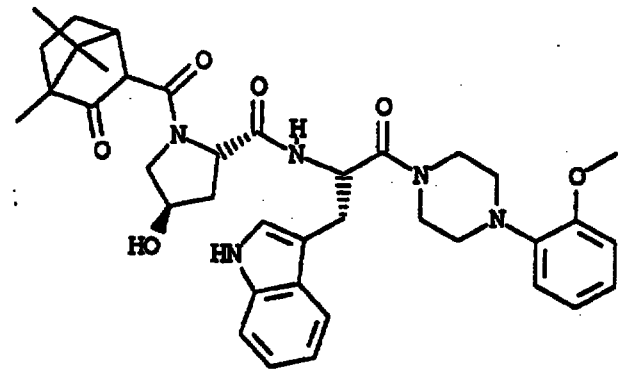
39



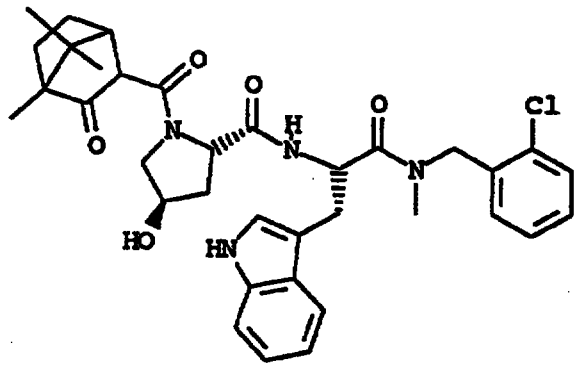
40



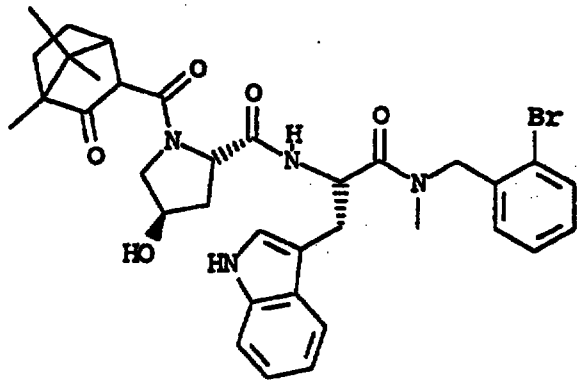
41



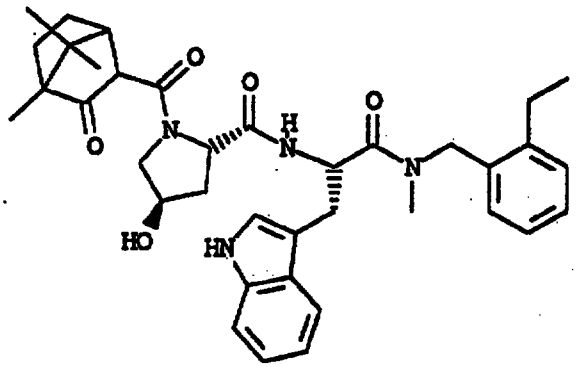
42



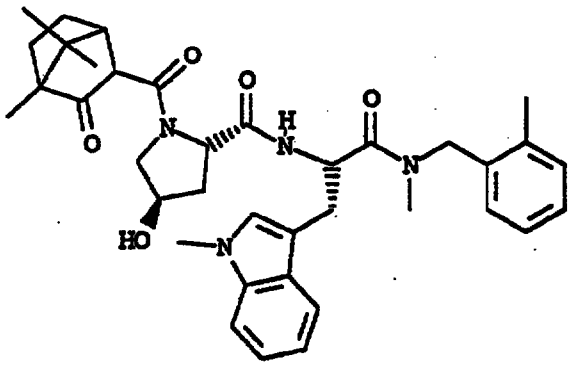
43



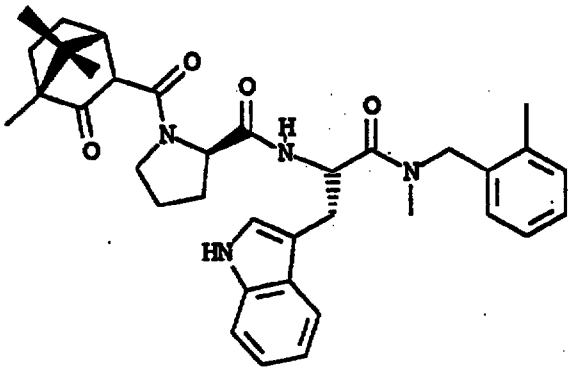
44



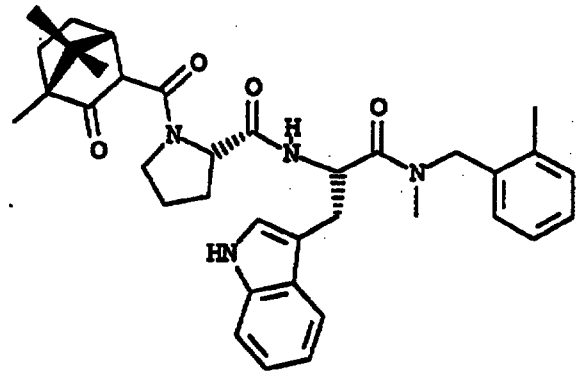
45



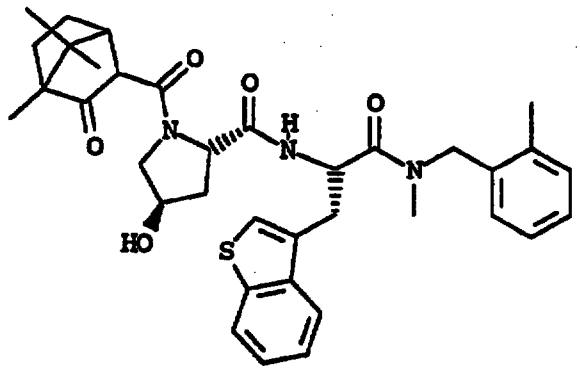
46



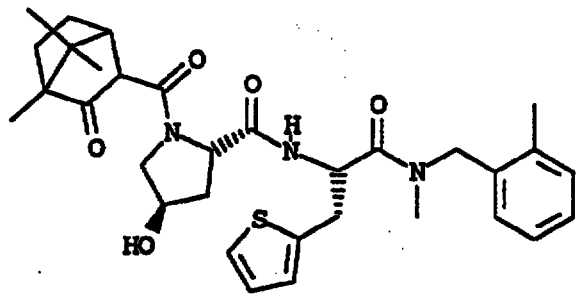
47



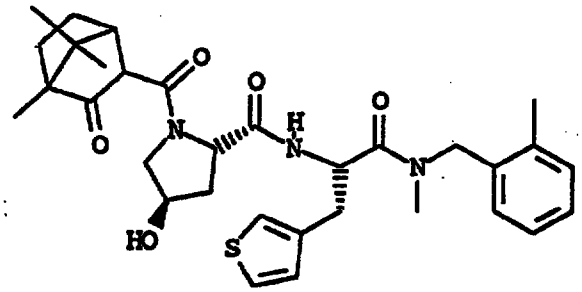
48



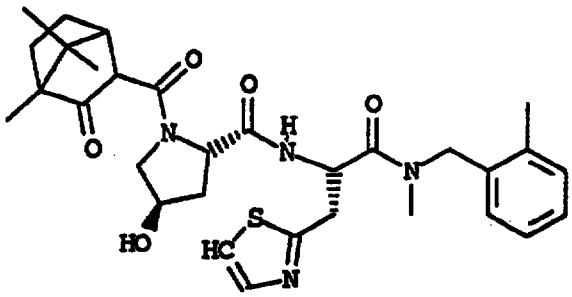
49



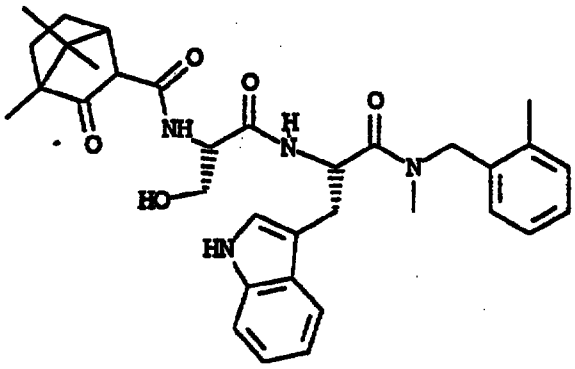
50



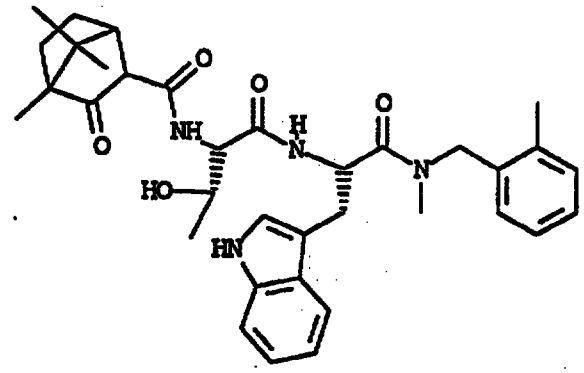
51



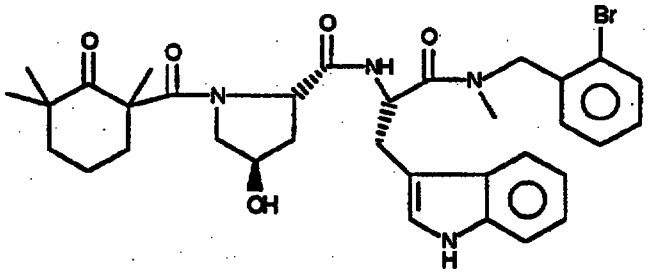
52



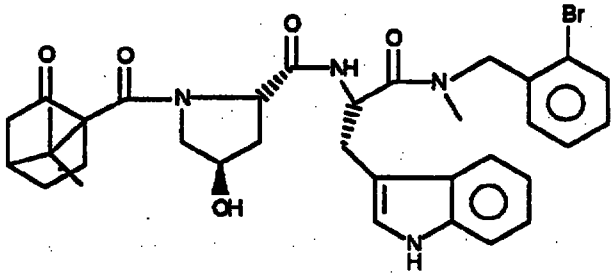
53



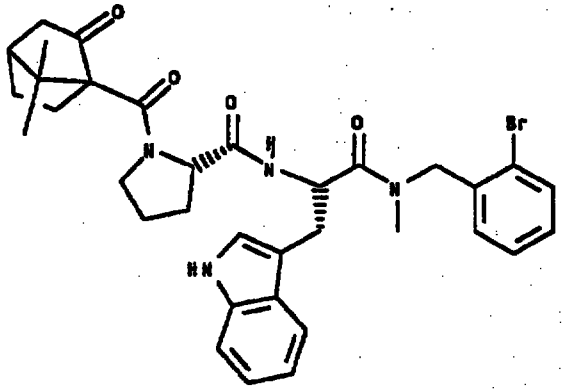
54



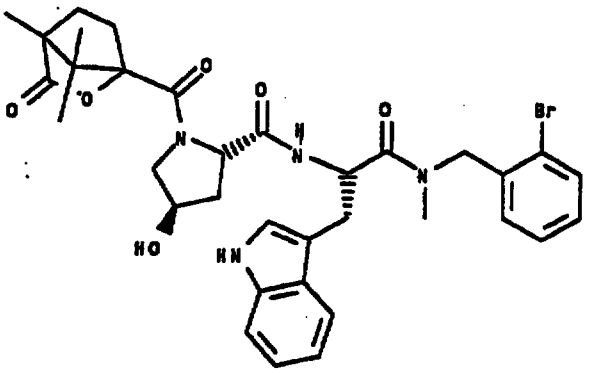
55



56



57



Die in den Verbindungen 56 und 57 dargestellten Verbindungen enthalten (wieder in einer vereinfachten Darstellungsart) die Gruppen R^1 wie in den Beispielen 55 beziehungsweise 24.

Von diesen Verbindungen sind Verbindungen 1 bis 5, 8 und 15 bis 18 und 43 bevorzugt.

In der Darstellung der obigen Formeln wurde die Art verwendet, bei der CH_3-Gruppen nicht ausgeschrieben werden. Verbindung 1 zum Beispiel enthält als Gruppe R^1-R^{11}- die (+)-Camphercarbonsäuregruppe.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind wertvolle Neurokinin (Tachykinin)-Antagonisten, die sowohl Substanz P-Antagonismus, als auch Neurokinin A- bzw. Neurokinin-B-antagonistische Eigenschaften besitzen. Sie sind nützlich zur Behandlung von und zur Vorbeugung gegenüber Neurokinin-vermittelten Krankheiten: Behandlung oder Vorbeugung von entzündlichen und allergischen Erkrankungen der Atemwege, wie Asthma, chronische Bronchitis, Emphysem, Rhinitis, Husten, der Augen, wie Konjunktivitis und Iritis, der Haut, wie Dermatitis, Urtikaria, Psoriasis, des Magen-Darm-Traktes, wie Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Colon irritabile, M. Hirschsprung

der Gelenke, wie rheumatoide Arthritis, reaktive Arthritis und Reiter-Syndrom.

Zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems, wie Demenz, M. Alzheimer, Schizophrenie, Psychosen, Depression, Kopfschmerzen (z.B. Migräne), Epilepsie.

Behandlung von Tumoren, Kollagenosen, einer Dysfunktion der ableitenden Harnwege, von Hämorrhoiden, von Erbrechen und Schmerzzuständen aller Art.

Von besonderem medizinischem Interesse sind Verbindungen deren NK_1- und NK_2-Werte von ähnlicher Größenordnung sind.

Die Erfindung betrifft daher auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Heilmittel und pharmazeutische Zubereitungen, die diese Verbindungen enthalten. Bevorzugt ist die Anwendung am Menschen. Die Applikation der erfindungsgemäßen Verbindungen kann intravenös, subcutan, intramuskulär, intraperitoneal, intranasal, inhalativ, transdermal, gewünschtenfalls durch Iontophorese oder literaturbekannte Enhancer gefördert, und oral erfolgen.

Zur parenteralen Applikation werden die Verbindungen der Formel I oder deren physiologisch veträglichen Salze, eventuell mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weitere Hilfsstoffe in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel kommen z.B. in Frage: Wasser, physiologische Kochsalzlösungen oder Alkohole, z.B. Ethanol, Propandiol oder Glycerin, Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannit-Lösungen oder auch eine Mischung aus verschiedenen Lösungsmitteln.

Außerdem können die Verbindungen durch Implantate, z.B. aus Polylactid, Polyglycolid oder Polyhydroxybuttersäure bzw. intranasale Zubereitungen appliziert werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach allgemein bekannten Methoden der Amino- und Peptidchemie hergestellt werden, indem man schrittweise die jeweiligen Aminosäuren, beziehungsweise Peptidderivatteilsequenzen, Carbon- oder Sulfonsäuren und Amine kondensiert und die so erhaltene Verbindung in freier Form oder in Form des gewünschten Salzes isoliert.

Die erfindungsgemäßen Dipeptidderivate der Formel Ia

$R^1 - R^{11} - A^1 - A^2 - NR^2R^3$ Ia

können aus den Teilen $R^1-R^{11}OH$, $H-A^1-OH$, $H-A^2-OH$ und $HN(R^3)R^2$ aufgebaut werden, wobei die Sequenz der Kupplungen von rechts nach links, von links nach rechts oder durch Kupplung der Einheiten $R^1-R^{11}-A^1-OH$ und $H-A^2-N(R^3)R^2$ (Fragmentkupplungen) erfolgen kann.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach allgemein bekannten Methoden der Peptidchemie, wie z.B. in "Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. 15/2", beschrieben oder nach der Festphasenpeptid-synthese (z.B. R.C. Sheppard, Int. J. Pept. Prot. Res., 21, 118 [1983]) oder gleichwertigen bekannten Methoden hergestellt werden. Dabei werden die jeweiligen Aminosäuren oder Aminosäureteilsequenzen schrittweise

kondensiert und die so erhaltenen Peptide werden in freier Form oder in Form der gewünschten Salze isoliert. Als Aminoschutzgruppen werden die in "Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. 15/1" beschriebenen verwendet, wobei in konventionellen Synthesen die Benzyloxycarbonylgruppe (Z) und in Festphasensynthesen die Fluorenylmethoxy-carbonylgruppe (Fmoc) bevorzugt wird. Die Seitenkette des Arginins wird im Fall der konventionellen Synthese durch Protonierung geschützt, im Fall der Festphasensynthese wurde die Mtr-Gruppe verwendet. In der Festphasenpeptidsynthese werden z.B. auch folgende seitenkettengeschützte Aminosäuren eingesetzt: Lys(Boc), His(Bum), Ser(tBu) und Asp(tBu). Die speziellen Synthesebedingungen sind den nachfolgenden Beispielen zu entnehmen.

Zur Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel I nach der Festphasensynthese werden zunächst die Dipeptidcarbonsäuren synthetisiert, die in Lösung zu den Dipeptidamiden umgesetzt werden. Als Ankergruppen sind folgende geeignet

1. Benzylester (G. Barang, R.B. Merrifield, Peptides 2, 1 (1980) Eds. E. Gross, J. Meienhofer, Academic Press, New York)
2. PAM-Anker (R.B. Merrifield, J. Am. Chem. Soc. 85, 2149 (1966))
3. Wang-Anker (S.-S. Wang, J. Am. Chem. Soc. 95, 1328 (1973))
4. SASRIN-Anker (M. Mergler, R. Tanner, J. Gostuli, P. Grogg, Tetrah. Lett. 29, 4005 (1988)).

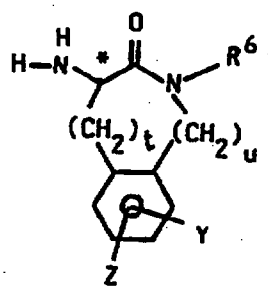
Für die Herstellung der Verbindungen der Formel Ib

$R^1 - R^{11} - A^1 - R^5$ Ib

werden die Komponenten R^1-$R^{11}OH$, die Aminosäure H-A^1-OH und das Amin H-R^5 miteinander verknüpft. Es kann wahlweise zuerst die Säure R^1-$R^{11}OH$ mit einer geeignet geschützten Form von H-A^1-OH gekuppelt und nach Schutzgruppenabspaltung mit dem Amin H-R^5 kondensiert werden, oder es kann zuerst die geeignet geschützte Aminosäure H-A^1-OH mit H-R^5 umgesetzt und nach Deprotektion dieses Produkt mit R^1-$R^{11}OH$ gekuppelt werden.

Die erfindungsgemäßen Grundkörper der Amine H-R^5 können nach an sich bekannten Verfahren gewonnen werden:

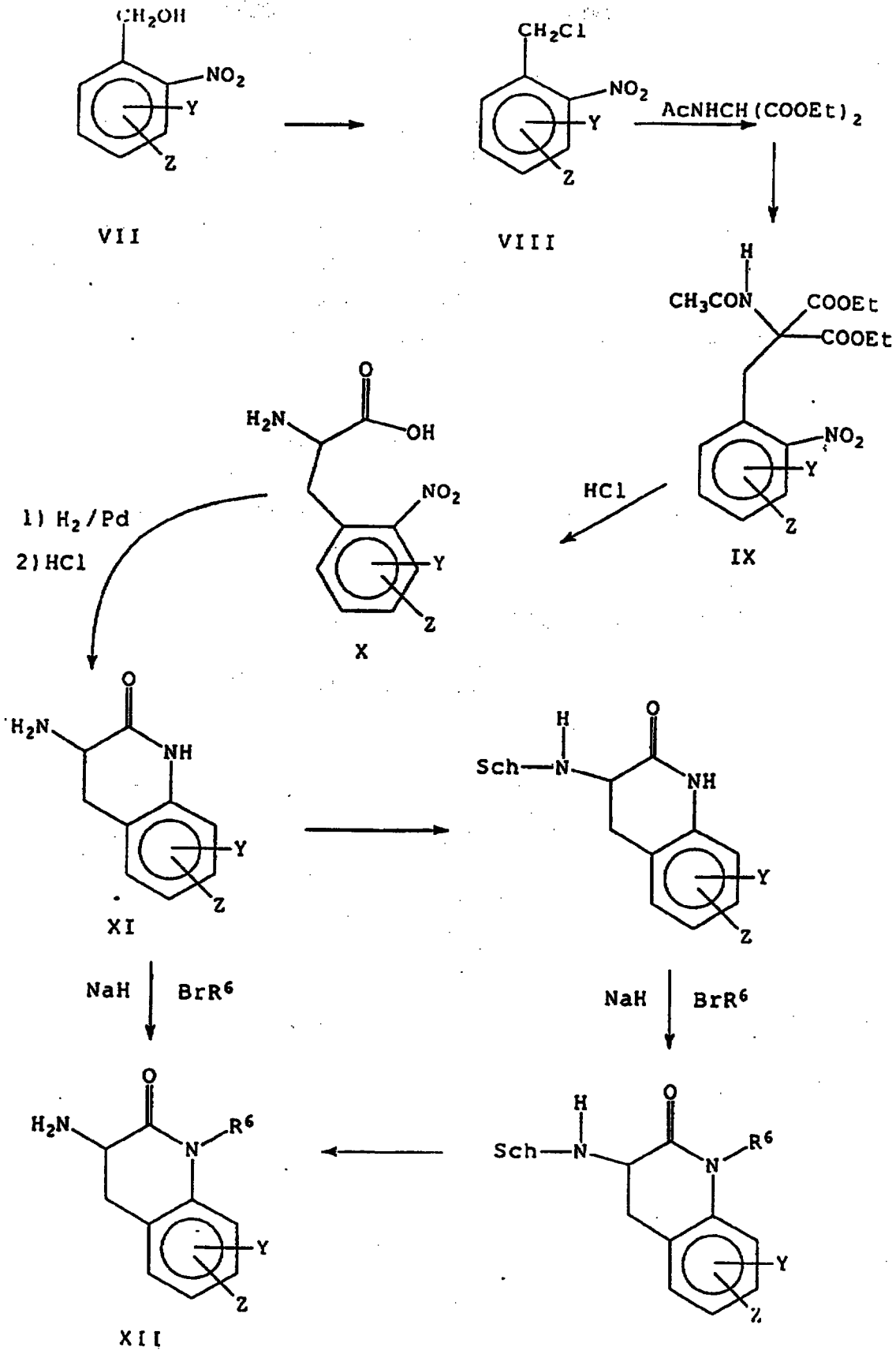
Für den Fall, daß H-R^5



IIa

mit t=1 und u=0 ist und R^6, Y und Z wie oben definiert sind, erfolgt die Herstellung nach bekannten Verfahren wie von A.L. Davis et al., J. Med. Chem. 18, 752 (1975) oder H. Merz, DE 38 23 576 (C.A. 114 (21), 207 052 m) beschrieben. Die Einführung des Restes R^6 in eine Verbindung der allgemeinen Formel XI erfolgt durch Umsetzen mit NaH und BrR^6. Diese Umsetzung kann ohne oder mit Verwendung einer Schutzgruppe (Sch) am exocyclischen N ausgeführt werden.

Diese Herstellung kann durch folgendes Reaktionsschema zusammengefaßt werden:

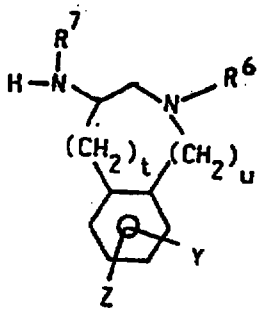

CH2OH
NO2
Y
Z
VII
CH2Cl
NO2
Y
Z
AcNHCH(COOEt)2
VIII
H
CH3CON
COOEt
COOEt
NO2
Y
Z
IX
HCl
O
H2N
OH
NO2
Y
Z
X
1) H2/Pd
2) HCl
H2N
NH
O
Y
Z
XI
H
Sch—N
NH
O
Y
Z
NaH
BrR6
NaH
BrR6
H2N
N
R6
O
Y
Z
XII
Sch—N
N
R6
O
Y
Z

Geeignete Schutzgruppen (Sch) sind basenstabile Schutzgruppen wie beispielsweise die Boc-gruppe.

Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel XI wird eine Verbindung der allgemeinen Formel X unter Ringschluß reduziert (z.B. analog zu der von A. L. Davis et al. (J. Med. Chem. 9, 826 (1966)) beschrieben mittels Pd-Mohr).

Die Verbindung X kann aus dem entsprechend substituierten 1-Nitrobenzylalkohol (VII) über die Zwischenstufen VIII und IX (durch Halogenieren mit z.B. $SOCl_2$ und anschließendem Umsetzen mit Acetamidomalonsäurediethylester nach J. Med. Chem. 9, 828 (1966)) hergestellt werden.

Ein Amin $H-R^5$ der allgemeinen Formel IIb

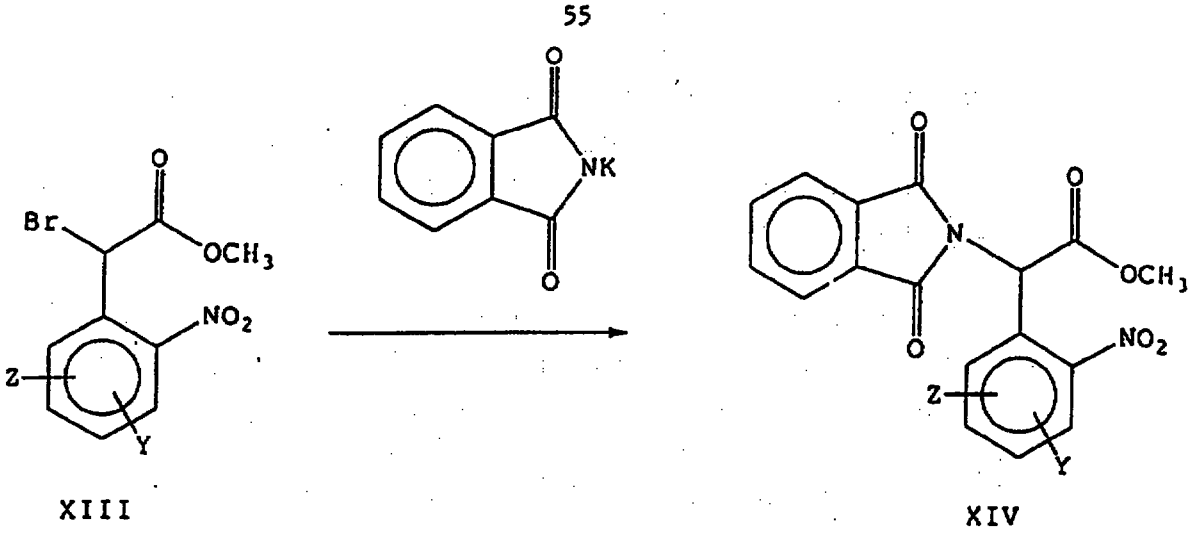


IIb

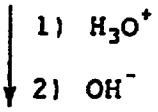
worin t=1 und u=0 ist und R^6, Y und Z wie oben für Formel IIa definiert sind, kann durch Reduktion einer entsprechenden Verbindung IIa mittels z.B. $LiAlH_4$ hergestellt werden.

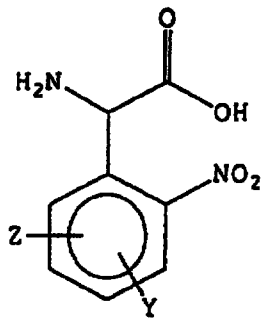
Für die Herstellung einer Verbindung IIa, worin t=u=0 ist und R^6, Y und Z wie oben definiert sind, ist das Verfahren nach A.L. Davis et al., J. Med. Chem. 16, 1043 (1973) geeignet. Dabei wird ausgehend von α-Brom-o-nitrophenylessigsäuremethylester die Phthalimidgruppe eingeführt und nach Abspaltung der Schutzgruppen und der Reduktion der Nitrogruppe cyclisiert zum (substituierten oder unsubstituierten) 3-Amino-2-indolinon:

55

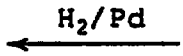


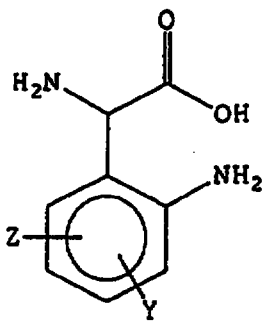
XIII XIV



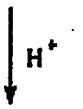


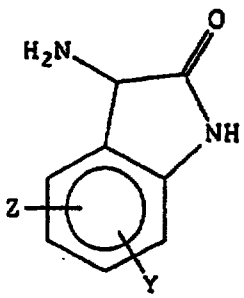
XV





XVI

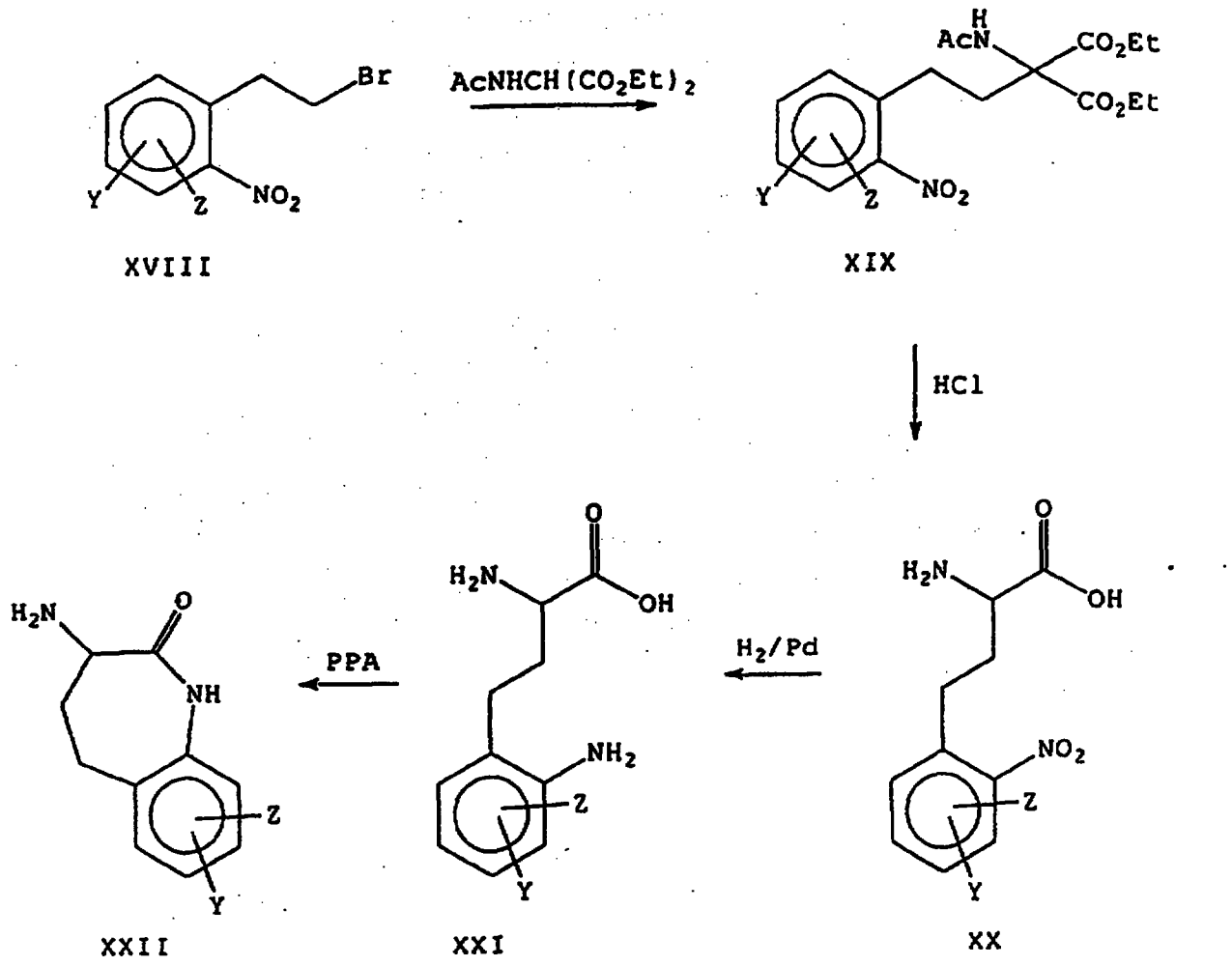




XVII

Die Einführung von R^6 und Reduktion zur analogen Verbindung der allgemeinen Formel IIb kann wie oben angegeben erfolgen.

Die Herstellung der Verbindung IIa mit t=2, u=0, worin R^6, Y und Z wie oben definiert sind, kann, in folgendem Reaktionsschema zusammengefaßt werden:



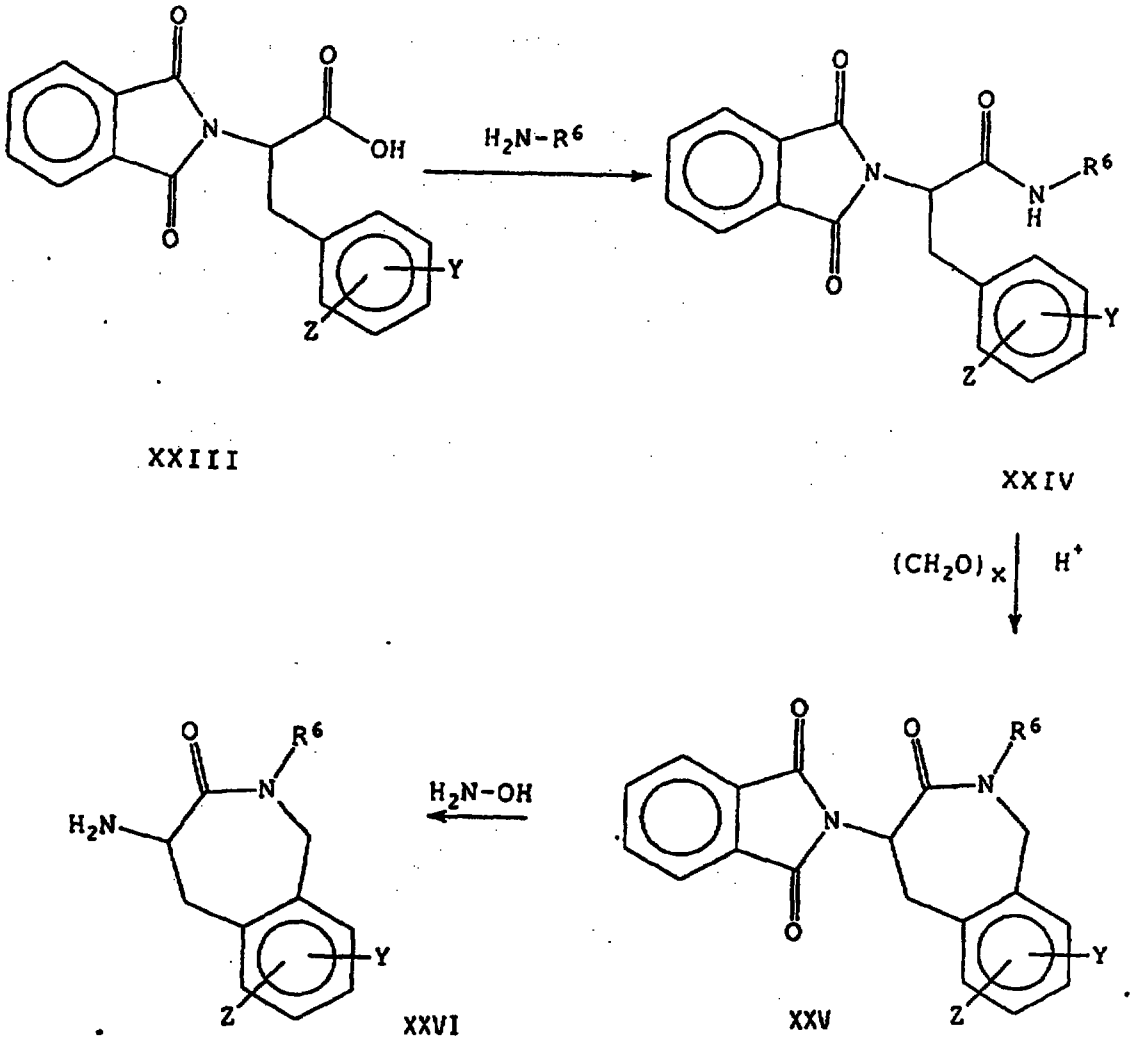
XVIII XIX XX XXI XXII

Die Einführung von R^6 u. Reduktion zur analogen Verbindung IIb kann wie oben angegeben erfolgen.

Bei dieser Herstellung kann das entsprechend substituierte 2-(2-Nitrophenyl)-ethylbromid (XVIII) analog zu den oben beschriebenen Verfahren mit Acetamidomalonsäurediethylester zu Verbindung XIX und danach zu XX umgesetzt werden.

Die Reduktion der Verbindung XX zu Verbindung XXI kann z.B. durch Wasserstoff in Gegenwart von Pd-Mohr in einer Lösung aus MeOH und Wasser unter Druck erfolgen. Der Ringschluß zur Herstellung der Verbindung XXII kann durch Polyphosphorsäure unter Rühren und Erhitzen erfolgen.

Die Herstellung der Verbindung IIa mit t=u=1, worin R^6, Y und Z wie oben definiert sind, kann auf folgendem Weg erfolgen: Unsubstituiertes oder substituiertes Phthaloyl-phenylalanin wird gekuppelt mit dem Amin H_2N-R^6 und anschließend in einer Art Pictet-Spengler-Reaktion mit Formaldehyd cyclisiert. Schließlich wird die Phthaloylgruppe abgespalten, z.B. durch Behandlung mit Hydroxylamin:

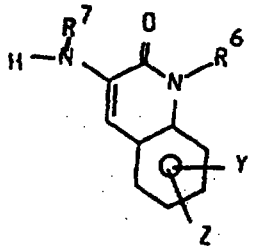


XXIII XXIV

XXVI XXV

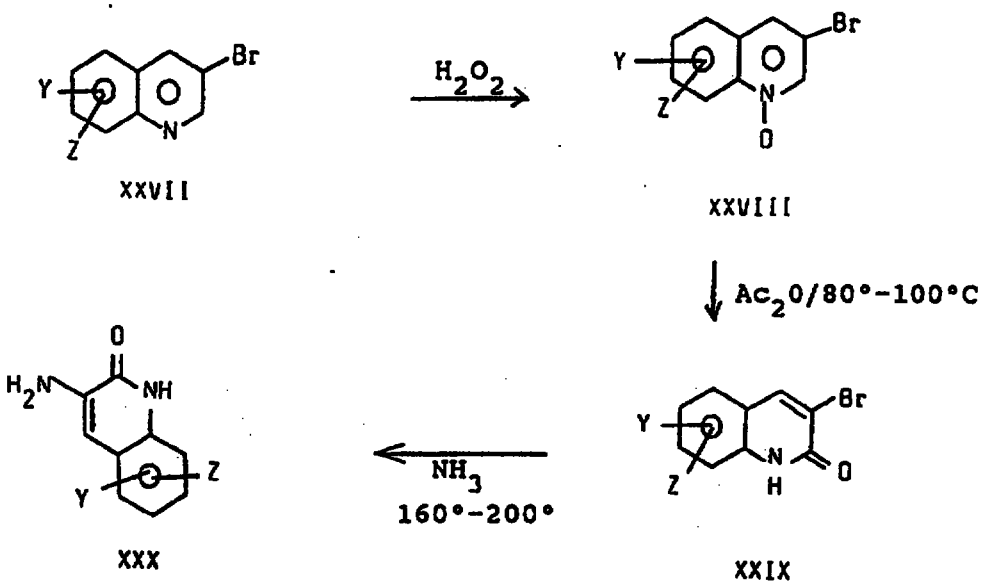
Die Reduktion zur analogen Verbindung der allgemeinen Formel IIb kann wie oben angegeben erfolgen.

Die Herstellung eines Amins HR^5 der allgemeinen Formel IIIa,



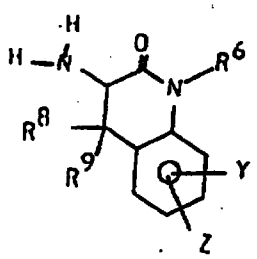
IIIa

worin R^6, Y und Z wie oben definiert sind, kann entsprechend G-Leclerc et al., J. Med. Chem. 29, 2427 (1986) erfolgen. Dazu wird substituiertes oder unsubstituiertes 3-Bromchinolin zunächst in das entsprechende N-oxid überführt, dann umgelagert zum Chinolin-2-on und schließlich mit Ammoniak unter Druck (im Bombenrohr) die Aminogruppe eingeführt:



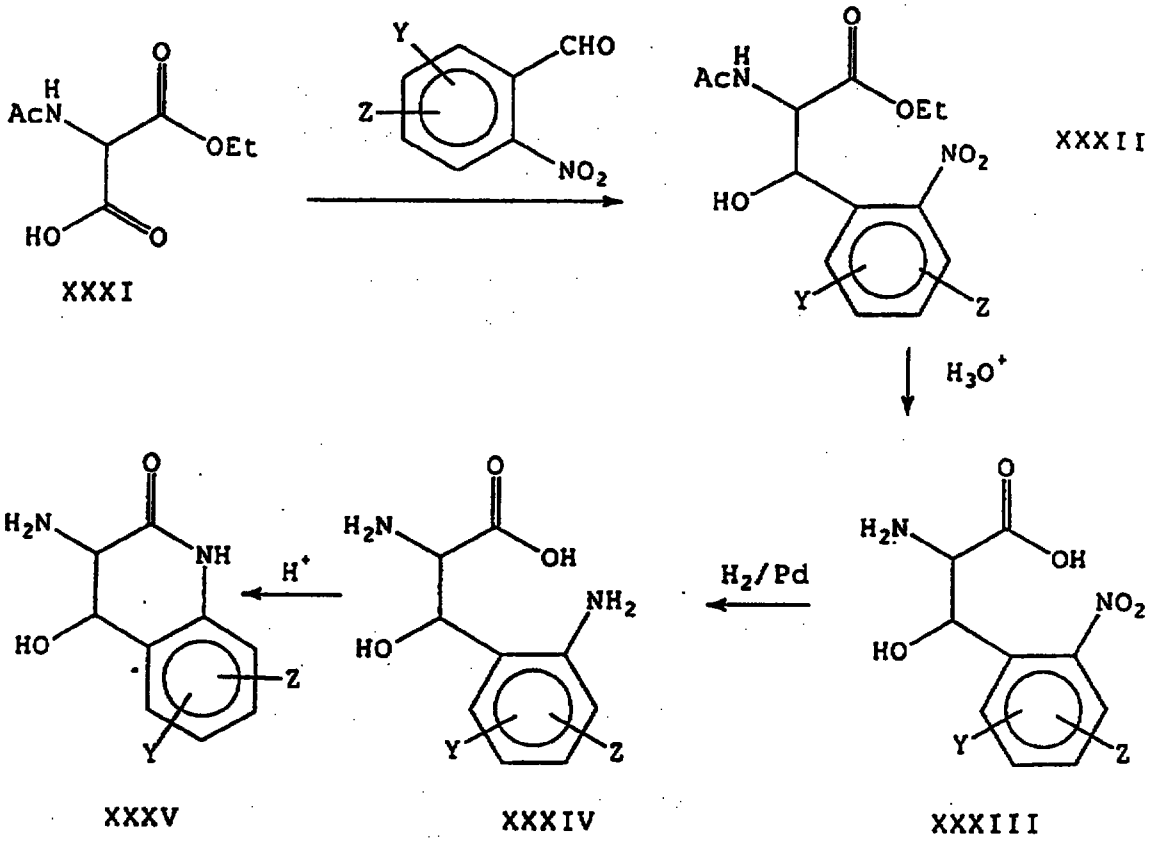
Die Einführung des Substituenten R^6 kann erfolgen, wie oben für die Verbindung IIa beschrieben.

Die Herstellung einer Verbindung HR^5 der allgemeinen Formel IVa,



IVa

worin R^6 wie oben definiert ist und R^8 Hydroxy und R^9 Wasserstoff ist, kann nach R. Weichert, Arkiv Kemi 25, 231 (1966) erfolgen. Dabei wird Acetaminomalonsäuremonoethylester mit substituiertem oder unsubstituiertem 2-Nitrobenzaldehyd umgesetzt, anschließend hydrolysiert, die Nitrogruppe reduziert und schließlich cyclisiert:



Die Einführung von R^6 erfolgt wie oben beschrieben.

Für die Herstellung eine Verbindung IVa, worin R^9 (C_1-C_5)-Alkoxy, Phenyl-(C_1-C_5)-alkyloxy, Naphthyl-(C_1-C_5)-alkyloxy oder (C_1-C_4)-alkylcarbonyl ist oder worin R^8 und R^9 zusammen für Sauerstoff oder $-OCH_2CH_2O-$ stehen, kann die oben angegebene Verbindung IVa, worin R^8 Wasserstoff und R^6 Hydroxy ist, wie folgt umgesetzt werden:

a) für die Herstellung einer Verbindung IVa, worin R^9 Alkyloxy, Phenyl- oder Naphthylalkyloxy ist: Veretherung nach Williamson;

b) für die Herstellung einer Verbindung IVa, worin R^9 Alkylcarbonyl ist: Umsetzung mit dem entsprechenden Säureanhydrid;

c) für die Herstellung einer Verbindung IVa, worin R^8 und R^9 zusammen für Sauerstoff stehen: Oxydation nach z.B. Oppenauer;

d) für die Herstellung zur Verbindung IVa, worin R^8 und R^9 zusammen $-OCH_2CH_2O-$ sind: Umsetzen der nach (c) erhaltenen Ketoverbindung mit Ethylenglycol.

Für die Herstellung des Amins der allgemeinen Formel H-R^5, worin R^7 Alkyl ist, werden die Verbindungen der allgemeinen Formeln IIa, IIb, IIIa und IVa alkyliert. Diese Alkylierung kann erfolgen, indem der exocyclische N zunächst durch z.B. Trifluoracetyl geschützt wird, die alkylierung mit z.B. Alkylbromid vorgenommen wird und danach die Schutzgruppe durch z.B. Hydrolyse abgespalten wird.

Pharmazeutische Zubereitungen:

Injektionslösung

200	mg	Wirksubstanz *	
1,2	mg	Monokaliumdihydrogenphosphat = KH_2PO_4	(Puffer)
0,2	mg	Dinatriumhydrogenphosphat = $NaH_2PO_4.2H_2O$	(Puffer)
94	mg	Natriumchlorid	(Isotonans)
oder			
520	mg	Glucose	
4	mg	Albumin	(Proteasenschutz)
q.s.		Natronlauge	
q.s.		Salzsäure	ad pH 6
ad 10	ml	Wasser für Injektionszwecke	

Injektionslösung

200	mg	Wirksubstanz*	
94	mg	Natriumchlorid	
oder			
520	mg	Glucose	
4	mg	Albumin	
q.s.		Natronlauge	
q.s.		Salzsäure	ad pH 9
ad 10	ml	Wasser für Injektionszwecke	

Lyophilisat

200	mg	Wirksubstanz*
520	mg	Mannit (Isotonans/Gerüstbildner)
4	mg	Albumin

Lösungsmittel 1 für Lyophilisat

10 ml Wasser für Injektionszwecke

Lösungsmittel 2 für Lyophilisat

20 mg Polysorbat®80 = Tween®80
(oberflächenaktiver Stoff)

10 ml Wasser für Injektionszwecke

* Wirksubstanz: erfindungsgemäße Verbindungen, z.B. die des Beispiels 1 oder 201.

Dosis für Mensch von 67 kg: 1 bis 500 mg

Beispiel 1

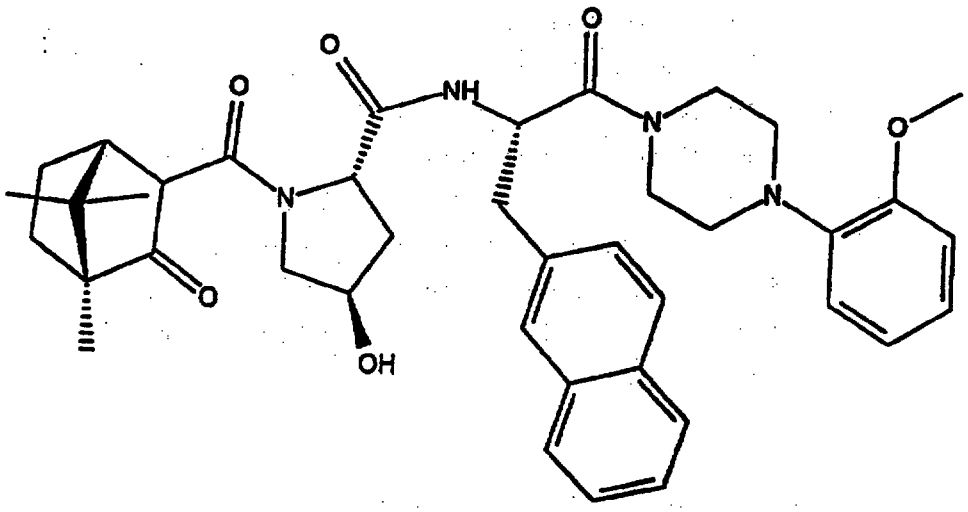
tert.-Butyloxycarbonyl-(2S)-2-naphthylalanyl-(2-methoxyphenyl)piperazid (I)

3.15 g tert.-Butyloxycarbonyl-L-2-naphthylalanin und 1.8 g N,N'-Carbonyldiimidazol wurden 2,5 Stunden in 100 ml THF gerührt. Es wurden 1.93 g 1-(2-Methoxyphenyl)piperazin zugegeben, 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann THF im Vakuum abdestilliert. Nach Aufnehmen in 100 ml Essigester wurde mit 10%iger $KHCO_3$-Lösung und Wasser extrahiert, die Essigesterphase über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt.
4.9 g farbloses Öl

tert.-Butyloxycarbonyl-(2S,4R)-4-hydroxyprolyl-(2S)-2-naphthylalanyl-(2-methoxyphenyl)-piperazid(II)
4.9 g I wurden in 50 ml Trifluoressigsäure/Dichlormethan (1:1) 45' bei Raumtemperatur gerührt, die Lösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Essigester gelöst und je zweimal mit 10%iger $KHCO_3$-Lösung und Wasser extrahiert, die Essigester-Phase getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in 50 ml DMF/Dichlormethan (1:1) gelöst und mit 2.3 g tert.-Butyloxycarbonyl (2S,4R)-4-hydroxyprolin, 1.6 g 1-Hydroxybenzotriazol versetzt, mit 3 ml Diisopropylethylamin wurde auf pH 9.5 eingestellt und dann 3.8 g Tetramethyluroniumtetrafluoroborat zugegeben und 24 Stunden gerührt. Die Lösung wurde im Hochvakuum eingedampft, der Rückstand in Essigester aufgenommen und je zweimal mit 10%iger $KHCO_3$-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung extrahiert, getrocknet und eingedampft.

5.4 g gelbes Öl (90 % der Theorie).

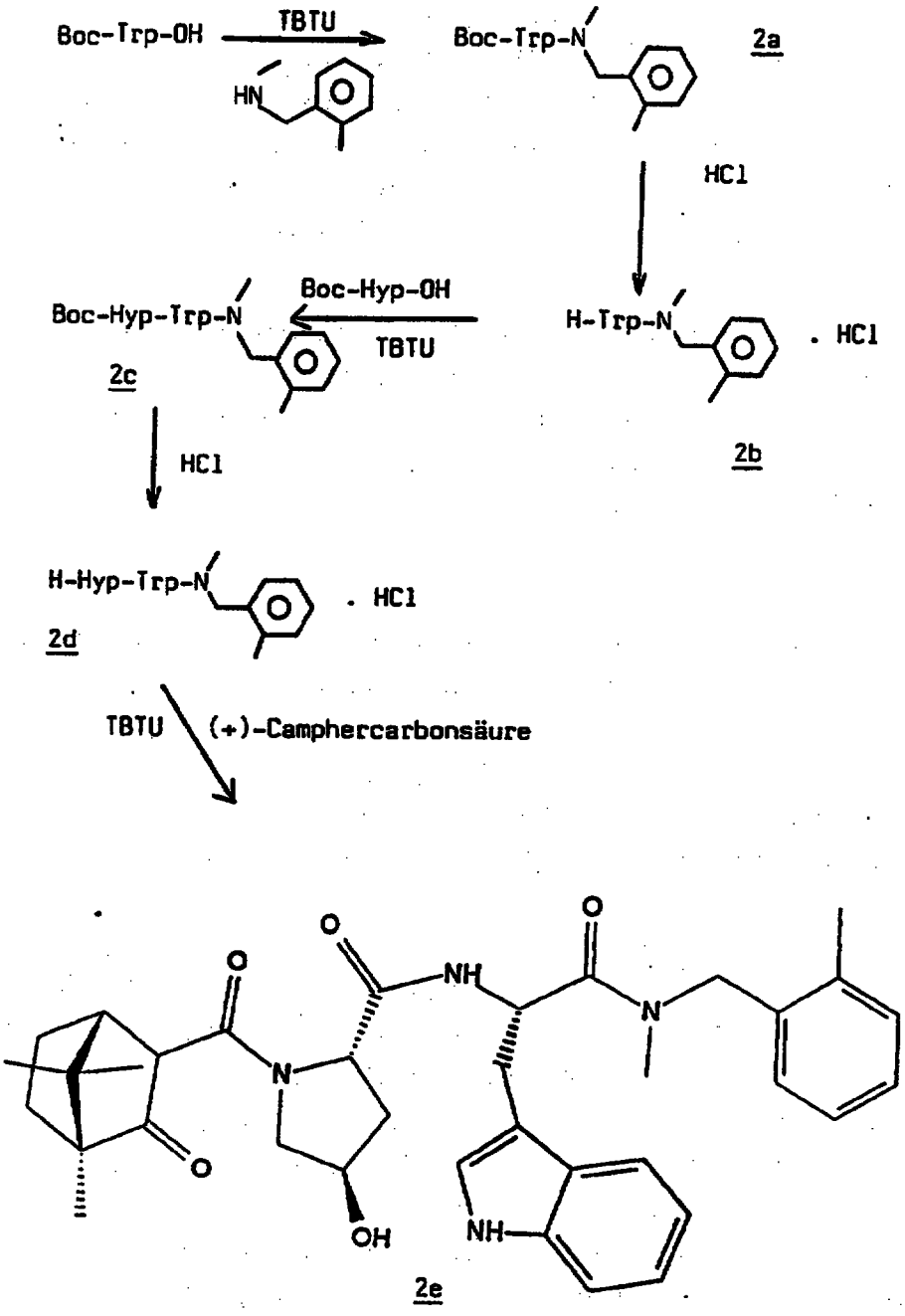
(+)-Campher-3-carbonyl-(2S,4R)-4-hydroxyprolyl(2S)-2-naphthylalanyl-(2-methoxyphenyl)piperazid



0.6 g II wurden mit 20 ml Trifluoressigsäure/Dichlormethan (1:1) 45' bei Raumtemperatur gerührt, eingedampft und mit Essigester aufgenommen, mit 10% $KHCO_3$-Lösung und Wasser extrahiert, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in 40 ml DMF/Dichlormethan (1:1) aufgenommen, mit 0.2 g (+)-Campher-3-carbonsäure, 0.16 g 1-Hydroxybenzotriazol, 1 ml Diisopropylethylamin und 0.38 g Tetramethyluroniumtetrafluoroborat versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen wird in Essigester aufgenommen, je zweimal mit 10%iger $KHCO_3$-Lösung und Wasser extrahiert, getrocknet und eingedampft. Mit etherischer HCl wird das Hydrochlorid gefällt.

310 mg (45 % der Theorie).

Beispiel 2


Boc-Trp-OH
TBTU
HN
Boc-Trp-N
2a
HCl
Boc-Hyp-Trp-N
2c
Boc-Hyp-OH
TBTU
H-Trp-N
. HCl
2b
HCl
H-Hyp-Trp-N
. HCl
2d
TBTU
(+)-Camphercarbonsäure
O
NH
N
OH
2e

Herstellung von 2a:
7.0 g Boc-L-Tryptophan (23 mMol) und 3.1 g N-Methyl-(o-methylbenzyl)-amin (23 mM) wurden in 200 ml DMF gelöst, mit 7.75 g TBTU (24 mM) versetzt und durch Zugabe von einigen Tropfen Triethylamin auf ca. pH 8 eingestellt. Nach 24 Stunden bei Raumtemperatur wurde im Vakuum zur Trockne eingeengt, der Rückstand in 300 ml Essigester aufgenommen, 3 x mit je 150 ml 0,5 n HCl ausgeschüttelt und 3 x mit je 150 ml
$NaHCO_3$-Lösung extrahiert. Die Essigesterphase wurde mit $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und zur Trockne eingeengt, wobei 7.4 g 2a als elfenbeinfarbener Feststoff erhalten wurden. Fp.: 70-84°C.
$[\alpha]_D^{20}$ = + 34.3° (MeOH)

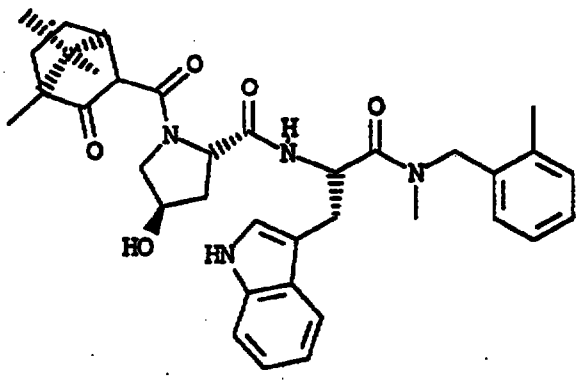
Herstellung von 2b:
6,8 g 2a (16 mM) wurden mit 200 ml 4 n HCl in Dioxan versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde zur Trockne eingeengt, der Rückstand mit Ether verrührt, abgesaugt, mit Ether gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Es wurden 6,47 g des Hydrochlorids 2b als rosa Pulver erhalten.

Herstellung von 2c:
4,5 g 2b (12,6 mM) und 2,91 g Boc-(2S,4R)-Hydroxyprolin wurden in 120 ml DMF gelöst, mit 4,3 g TBTU (13,4 mM) versetzt und durch Zugabe von TEA wurde der pH-Wert auf ca. 8 eingestellt. Nach 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde zur Trockne eingeengt, in 400 ml Essigester aufgenommen, 3 x mit je 200 ml 0,5 n HCl und 3 x mit je 200 ml 1 n $NaHCO_3$-Lösung extrahiert und die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und eingeengt. Es wurden 6,33 g 2c als beigefarbene Festsubstanz erhalten.

Herstellung von 2d:
Es wurde die Boc-Schutzgruppe abgespalten wie bei der Herstellung von 2b beschrieben. Dabei wurden 4,7 g des Hydrochrorids 2d als beiges Pulver erhalten.

Herstellung von 2e:
1,2 g 2d (2,55 mM) und 0,5 g (+)-Camphercarbonsäure (2,55 mM) wurden mit 30 ml CH_2Cl_2 und 0,9 g TBTU (2,8 mM) vereinigt, durch Zugabe von TEA auf pH 8 eingestellt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zur Trockne eingeengt und der Rückstand über Kieselgel mittels CH_2Cl_2/MeOH = 9:1 als Eluens chromatrographiert. Die einheitlichen Fraktionen wurden eingeengt, wobei 0,49 g 2e als beiger Feststoff erhalten wurden:
Fp.: 55-64°C.
$[\alpha]_D^{20}$ = -21,4° (MeOH).

Beispiel 3 (Verbindung 34)
Verbindung 2d
TBTU (-)-Camphercarbonsäure



Die Synthese von 2d erfolgte wie im Beispiel 2.

0,63 g 2d (1,34 mMol) und 0,26 g (-)-Camphercarbonsäure wurden in 25 ml DMF gelöst, der pH-Wert durch Zugabe von 0,38 ml TEA auf 8 gestellt, und 0,48 g TBTU zugegeben. Der Ansatz wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, und dann am Rotavapor zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde in Essigester gelöst und mit Essigester als Fließmittel über Kieselgel chromatographiert. Dabei wurde die obige Verbindung als weiße Festsubstanz erhalten. Ausbeute: 0,46 g.
Fp.: 125-144°C; $[\alpha]_D^{20}$ = -81,9° (MEOH).

Analog können die anderen Verbindungen dieser Erfindung hergestellt werden, zum Beispiel die weiter oben angegebenen Verbindungen 1 bis 53.
Zusammenstellung von physikalischen Daten der Verbindungen 1 bis 56

Verbindung	Fp[°C]	
1	159-164	
2	55-64	
3	138-148	
4	148-152	
5	160-170	Zersetzung
6	178-184	
7	140-145	
8	145-155	
9	245-250	
10	182-186	
11	120-128	
12	165-176	Zersetzung
13	175-180	
14	200-215	
15	140-144	Zersetzung
16	141-145	
17	155-160	
18	160-165	
19	130-135	Zersetzung
20	143-147	Zersetzung
21	163-167	
22	194-197	
23	125-129	Zersetzung
24	140-148	
25	festes Öl	
26	138-146	
27	72-76	
28	132-138	
34	125-144	
42	139-143	
43	124	

44	134-136
45	111-118
46	120-142
47	120-140
48	108-110
55	132-136
56	118-123

Patentansprüche:

1. Aminosäurederivat der allgemeinen Formel I

$R^1 - R^{11} - A^1 - B$ (I)

oder dessen pharmazeutisch annehmbares Salz, worin

R^1 einen gesättigten oder teilweise gesättigten 6-Ring bedeutet, der aus 6 C-Atomen oder 5 C-Atomen und je einem O- oder N-Atom besteht, der in 2- oder 3-Stellung zu R^{11} eine Sauerstoffunktion trägt, die = O, -OH oder -O-(C_1-C_4-Alkyl) ist,

wobei der Ring zusätzlich eine $-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, $-C(C_2H_5)_2-$ oder $-CH_2-CH_2-$Brücke enthalten kann,

oder zusätzlich zu dieser Brücke eine Bindung zwischen zwei nicht benachbarten C-Atomen enthalten kann,

und der so unverbrückte oder verbrückte Ring zusätzlich durch 1 bis 5 (C_1-C_3)-Alkylgruppen substituiert sein kann;

R^{11} $-C(O)-$, $-CH_2-C(O)-$, $-SO_2-$ oder $-CH_2-SO_2-$ bedeutet;

A^1 D- oder L-Alanin (Ala), (D- oder L-Valin (Val), D- oder L-Leucin (Leu), D- oder L-isoLeucin (Ile), D- oder L-Serin (Ser), D- oder L-Threonin (Thr), D- oder L-alloThreonin,D- oder L-Cystein (Cys), D- oder L-Methionin (Met), D- oder L-Phenylalanin (Phe), D- oder L-Tryptophan

* C L M S *

(Trp), N-Formyl geschütztes Trp, D- oder L-Tyrosin (Tyr), D- oder L- Prolin (Pro), D- oder L-Didehydroprolin (ΔPro) wie beispielsweise 3,4-Didehydroprolin (Δ(3,4)-Pro), D- oder L-Hydroxyprolin (Pro(OH)) wie beispielsweise 3-Hydroxyprolin (Pro(3OH)) und 4-Hydroxyprolin (Pro(4OH)), D- oder L-Azetidin-2-carbonsäure (Azt), D- oder L-Thioprolin (Tpr), D- oder L- Aminoprolin ($Pro(NH_2)$) wie beispielsweise 3-Aminoprolin ($Pro(3NH_2)$) und 4-Aminoprolin ($Pro(4NH_2)$), D- oder L- Pyroglutaminsäure (pGlu), D- oder L-2-Aminoisobuttersäure (Aib), D- oder L-2,3-Diaminopropionsäure, D- oder L-2,4-Diaminobuttersäure, D- oder L-Glutaminsäure (Glu), D- oder L-Asparaginsäure (Asp), D- oder L-Glutamin (Gln), D- oder L-Asparagin (Asn), D- oder L-Lysin (Lys), D- oder L-Arginin (Arg), D- oder L-Histidin (His), D- oder L-Ornithin (Orn), D- oder L-Hydroxypiperidincarbonsäure wie beispielsweise 5-Hydroxypiperidin-2-carbonsäure, D- oder L-Mercaptoprolin (Pro(SH)) wie beispielsweise 3-Mercaptoprolin (Pro(3SH)) und 4-Mercaptoprolin (Pro(4SH)), Tpr(O), Met(O), $Tpr(O_2)$ oder $Met(O_2)$, bedeutet und deren geometrische Isomere, wobei enthaltene Hydroxy- und Aminogruppen durch übliche Schutzgruppen (z.B. Acyl, Carbamoyl oder Aralkyl (insbesondere Benzyl) geschützt sein können;

B die Gruppe $- A^2 - NR^2R^3$ - oder $-R^5$ ist;

A^2 eine lipophile α-Aminosäure ist, die eine Phenyl-, 1-, 2- oder 3-fach substituierte Phenyl-, Heteroaryl-, Cyclohexyl- oder Cyclopentylgruppe, eine Naphthylgruppe oder eine Mono- oder Di-C_{1-3}-alkylaminogruppe enthält, und diese Ringgruppe bzw. Aminogruppe durch eine 1- bis 8-gliedrige Kette vom Backbone der Aminosäure getrennt ist, (wobei die Substituenten der Phenylgruppe unabhängig voneinander Halogen, Trihalogenomethyl, Alkoxy, Alkyl, Cyano oder 1-Pyrrolidinyl sind und wobei in der 1- bis 8-gliedrigen Kette die Glieder der Kette $-CHR^4-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-S-$ und/oder $-NR^4-$ sein können, die so angeordnet sind, daß sich eine der folgenden 3 Kettenarten ergibt

$-(CHR^4)_{1-8}-$

$-(CHR^4)_{0-p}-G^1-(CHR^4)_{0-q}-$

$-(CHR^4)_{1-p}-G^2-(CHR^4)_{0-q}-$

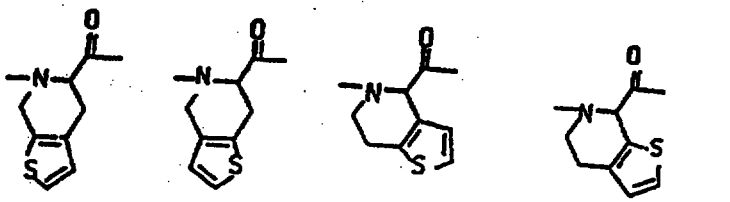
worin G^1 $-C(O)O-$ oder $-C(O)-NR^4-$ ist, G^2 $-O-$, $-S-$, $-NR^4-C(O)-O-$, $-NR^4-C(O)-$, $-NR^4-C(O)-NR^4-$ oder $-O-C(O)-NR^4-$ ist und p und q ganze Zahlen von 1 bis 6 sind, die so gewählt werden, daß die Gesamtzahl der Kettenglieder 1 bis 8 ist,

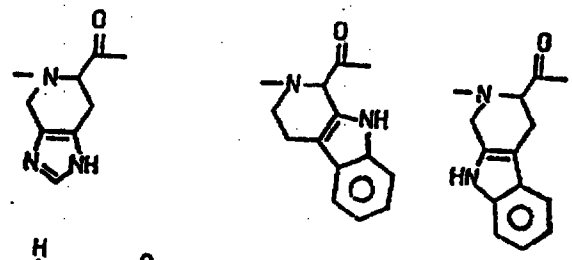
und R^4 für Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Aralkyl steht, wobei
Aryl für Phenyl, 1-, 2- oder 3-fach substituiertes Phenyl oder Naphthyl steht; die Substituenten der Phenylgruppe unabhängig voneinander Halogen, Trihalogenomethyl, Alkoxy, Alkyl oder Cyano sind; und die Alkylgruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält;

(wobei, wenn eine Kette mehr als eine $-CHR^4-$Gruppe enthält, nur in einer dieser $-CHR^4-$Gruppen R^4 Alkyl, Aryl oder Aralkyl sein kann)

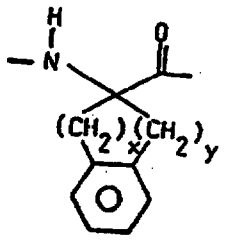
oder A^2 Leu, Ile, Nle, Val, Met

oder eine der Gruppen



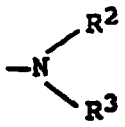


und

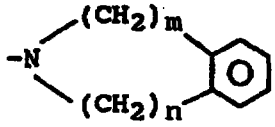


(worin x und y unabhängig voneinander 1 oder 2 sind) ist;

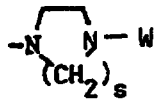
R^2 und R^3 unabhängig voneinander Alkyl, Arylalkyl, Heteroaryl oder Hydroxy bedeuten (worin Aryl für Phenyl, 1, 2 oder 3-fach substituiertes Phenyl oder Naphthyl steht; die Substituenten der Phenylgruppe unabhängig voneinander Halogen, Trihalogenomethyl, Alkoxy, Alkyl, Alkylthio, Hydroxy, Nitro, Trifluormethoxy, Dialkylamino oder Cyano sind oder 2 benachbarte Positionen der Phenylgruppe durch $-O-(CH_2)_{1 \text{ oder } 2}-O-$ verbunden sind; Heteroaryl für Indolyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Imidazolyl oder Thienyl steht; und die Alkyl- bzw. Alkoxygruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält) oder die Gruppe



einen Ring der allgemeinen Formel

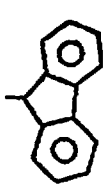


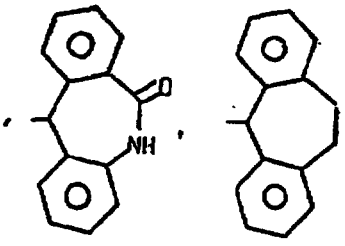
oder



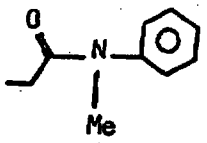
bedeuten, worin m und n je 0, 1, 2 oder 3 sind, wobei deren Summe 2, 3, 4 oder 5 ergibt, s 2 oder 3 ist,

W die Gruppe



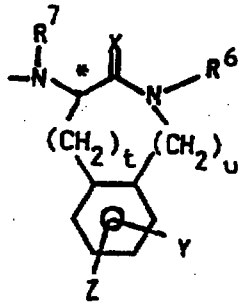


$(CH_2)_{0-2}$-Aryl, $CH(Aryl)_2$, Cyclopentyl, $(CH_2)_{0-2}$-Cyclohexyl, Pyridyl oder



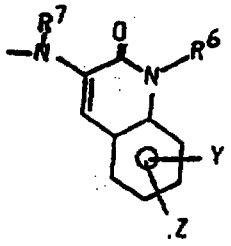
ist, (worin Aryl für Phenyl, 1, 2 oder 3-fach substituiertes Phenyl oder Naphthyl steht; die Substituenten der Phenylgruppe unabhängig voneinander Halogen, Trihalogenomethyl, Alkoxy, Alkyl, Cyano, Hydroxy, Nitro, $-CO_2CH_3$, $-CO_2C_2H_5$ oder Alkylthio sind oder 2 benachbarte Positionen der Phenylgruppe durch $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$ verbunden sind und Alkyl 1 bis 3 C-Atome enthält);

R^5 für ein Amin der Formel



II

oder



III

steht, worin

* C L M S *

R^6 für Aralkyl, Diarylalkyl (in diesen Gruppen ist Aryl Phenyl oder Naphthyl und Alkyl (C_1-C_5)Alkyl)), Heteroaryl-(C_1-C_5)- alkyl (worin Heteroaryl 2-,3- oder 4-Pyridyl oder 2- oder 3-Thienyl ist), Phenylamino-(C_1-C_5)-alkyl, Naphthylamino-(C_1-C_5)-alkyl oder N-Phenylalkylpiperidinyl (worin die angeführten Phenylgruppen unsubstituiert sind oder 1, 2 oder 3 Substituenten enthalten, die unabhängig voneinander (C_1-C_5)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, (C_1-C_5)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy, Dimethylamin, Halogen, Trifluormethyl, -CN oder OCF_3 sind) steht;

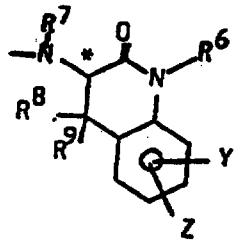
R_7 für Wasserstoff oder (C_1-C_5)-Alkyl steht;

X für O oder H_2 steht;

Y und Z unabhängig voneinander für Wasserstoff (C_1-C_5)-Alkyl, (C_1-C_5)-Alkyloxy, Benzyloxy (worin die Phenylgruppe unsubstituiert ist oder 1, 2 oder 3 Substituenten enthält, die unabhängig voneinander (C_1-C_5)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, (C_1-C_5)- Alkoxy, vorzugsweise Methoxy, Dimethylamin, Halogen, Trifluormethyl, -CN oder OCF_3 sind), OCF_3, Halogen, CF_3, CN, CH_2NH_2, $CONH_2$,

$N-(C_1-C_5-Alkyl)_2$,
$NH-(C_1-C_4)$-alkylcarbonyl,
$N-(C_1-C_5)$-Alkyl-$N-(C_1-C_4)$-alkylcarbonyl,
NH_2 oder $NH-(C_1-C_5)$-Alkyl stehen oder wenn Y und Z vicinal zueinander stehen, diese zusammen $-OCH_2O-$, OCH_2CH_2O- oder $(CH)_4$ bedeuten;

t und u eine der folgenden Bedeutungen haben
(a) t und u null
(b) t eins und u null
(c) t und u je eins
(d) t zwei und u null;
und wenn t eins und u null ist, R^5 auch für ein Amin der Formel IV



IV

steht, worin

R^6, R^7, Y und Z die oben genannte Bedeutung haben und

R^8 für Wasserstoff steht und R^9 für Hydroxy, (C_1-C_5)-Alkoxy, Phenyl-(C_1-C_5)-alkyloxy, Naphthyl-(C_1-C_5)-alkyloxy oder (C_1-C_4)-Alkylcarbonyl, oder worin

R^8 und R^9 zusammen für Sauerstoff oder $-OCH_2CH_2O-$ stehen;

und die Chiralität an C* R oder S bedeuten kann.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin

R^1 und R^{11} wie in Anspruch 1 definiert sind,

A^1 D- oder L-Alanin (Ala), (D- oder L-Valin (Val), D- oder L-Leucin (Leu), D- oder L-isoLeucin (Ile), D- oder L-Serin (Ser), D- oder L-Threonin (Thr), D- oder L-alloThreonin, D- oder L-Cystein (Cys), D- oder L-Methionin (Met), D- oder L-Phenylalanin (Phe), D- oder L-Tryptophan (Trp), N-Formyl geschütztes Trp, D- oder L-Tyrosin (Tyr), D- oder L- Prolin (Pro), D- oder L-Didehydroprolin (ΔPro) wie beispielsweise 3,4-Didehydroprolin (Δ(3,4)-Pro), D- oder L-Hydroxyprolin (Pro(OH)) wie beispielsweise 3-Hydroxyprolin (Pro(3OH)) und 4-Hydroxyprolin (Pro(4OH)), D- oder L-Azetidin-2-carbonsäure (Azt), D- oder

L-Thioprolin (Tpr), D- oder L- Aminoprolin ($Pro(NH_2)$) wie beispielsweise 3-Aminoprolin ($Pro(3NH_2)$) und 4-Aminoprolin ($Pro(4NH_2)$), D- oder L- Pyroglutaminsäure (pGlu), D- oder L-2-Aminoisobuttersäure (Aib), D- oder L-2,3-Diaminopropionsäure, D- oder L-2,4-Diaminobuttersäure, D- oder L-Glutaminsäure (Glu), D- oder L-Asparaginsäure (Asp), D- oder L-Glutamin (Gln), D- oder L-Asparagin (Asn), D- oder L-Lysin (Lys), D- oder L-Arginin (Arg), D- oder L-Histidin (His), D- oder L-Ornithin (Orn), D- oder L-Hydroxypiperidincarbonsäure wie beispielsweise 5-Hydroxypiperidin-2-carbonsäure, D- oder L-Mercaptoprolin (Pro(SH)) wie beispielsweise 3-Mercaptoprolin (Pro(3SH)) und 4-Mercaptoprolin (Pro(4SH)), Tpr(O), Met(O), $Tpr(O_2)$ oder $Met(O_2)$, bedeutet und deren geometrische Isomere, wobei enthaltene Hydroxy- und Aminogruppen durch übliche Schutzgruppen (z.B. Acyl, Carbamoyl oder Aralkyl (insbesondere Benzyl) geschützt sein können;

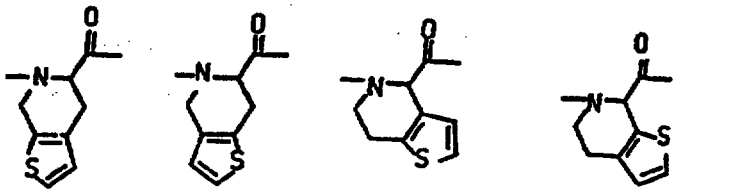
und wenn B die Gruppe $-A^2-NR^2R^3$ ist

A^2 eine lipophile Aminosäure ist, die eine Phenyl-, 1-, 2- oder 3-fach substituierte Phenyl-, Heteroaryl-, Cyclohexyl- oder Cyclopentylgruppe oder eine Mono- oder Di-C_{1-3}-alkylaminogruppe enthält, und diese Ringgruppe bzw. Aminogruppe durch eine 1- bis 8-gliedrige Kette vom Backbone der Aminosäure

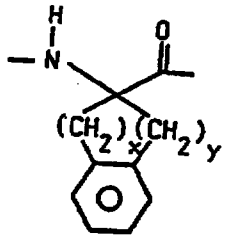
* C L M S *

getrennt ist, (wobei die Substituenten der Phenylgruppe unabhängig voneinander Halogen, Trihalogenomethyl, Alkoxy, Alkyl, Cyano oder 1-Pyrrolidinyl sind und die Kette wie in Anspruch 1 definiert ist) oder A^2 Leu, Ile, Nle, Val, Met

oder eine der Gruppen

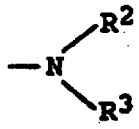


und

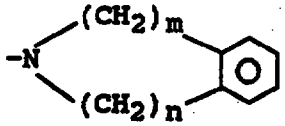


(worin x und y unabhängig voneinander 1 oder 2 sind) ist;

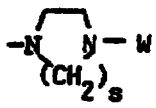
R^2 und R^3 unabhängig voneinander Alkyl, Arylalkyl, Heteroaryl oder Hydroxy bedeuten (worin Aryl für Phenyl, 1, 2 oder 3-fach substituiertes Phenyl oder Naphthyl steht; die Substituenten der Phenylgruppe unabhängig voneinander Halogen, Trihalogenomethyl, Alkoxy, Alkyl oder Cyano sind; Heteroaryl für Indolyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Imidazolyl oder Thienyl steht; und die Alkyl- bzw. Alkoxygruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält) oder die Gruppe



einen Ring der allgemeinen Formel

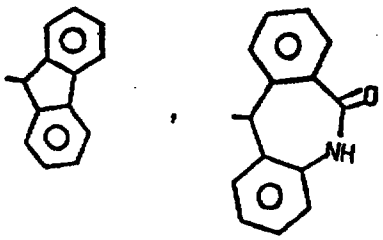


oder



bedeuten, worin m, n und s wie in Anspruch 1 definiert sind, und

W die Gruppe

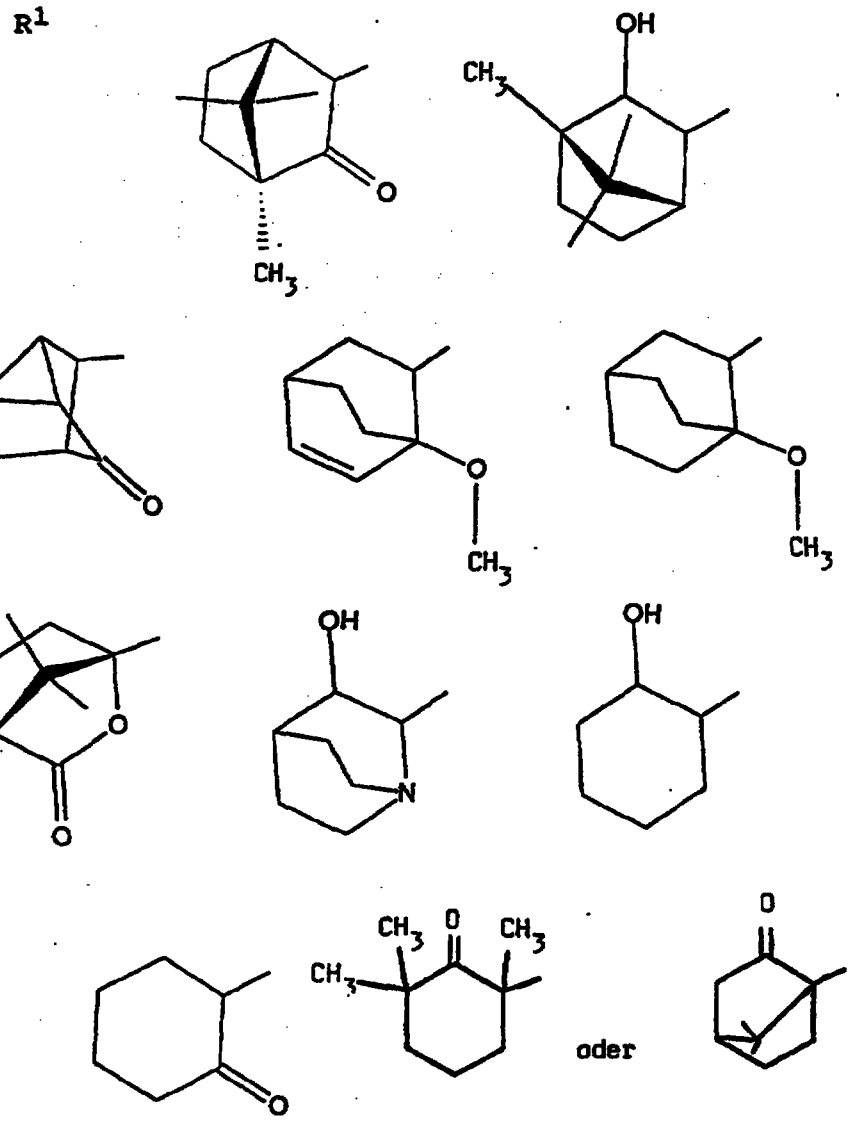


$-(CH_2)_{0-2}$-Aryl, $CH(Aryl)_2$, Cyclopentyl oder $(CH_2)_{0-2}$-Cyclohexyl

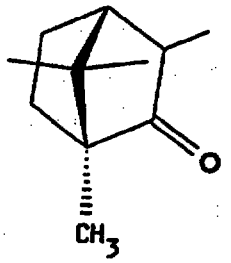
* C L M S *

ist, (worin Aryl für Phenyl, 1, 2 oder 3-fach substituiertes Phenyl oder Naphthyl steht; die Substituenten der Phenylgruppe unabhängig voneinander Halogen, Trihalogenomethyl, Alkoxy, Alkyl oder Cyano sind).

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, worin



vorzugsweise



ist und/oder
R^{11} - CH_2SO_2- oder vorzugsweise -C(O)- ist.

4. Verbindung nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin A^1 eine Aminosäure ist, die eine oder 2 polare funktionelle Gruppe(n) in der Seitenkette trägt, wie OH, COOH, NH_2, Guanidin, $CONH_2$, SH.

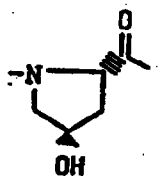
* C L M S *

5. Verbindung nach Anspruch 4, worin die funktionelle Gruppe in der Seitenkette von A^1 OH ist.

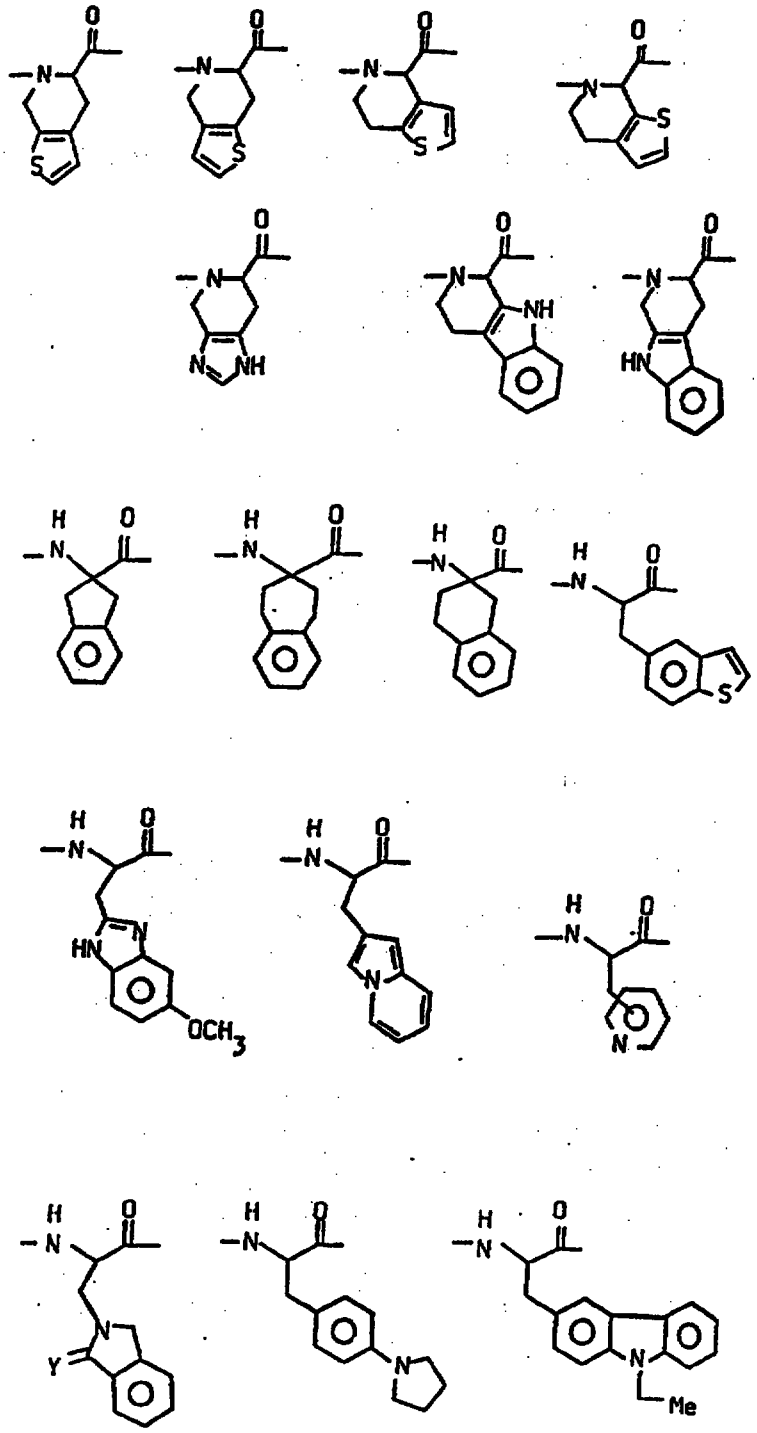
6. Verbindung nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin A^1 Ser, Thr, Trp(For) oder Tyr ist.

7. Verbindung nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin A^1 Pro oder 4-Hydroxyprolin ist.

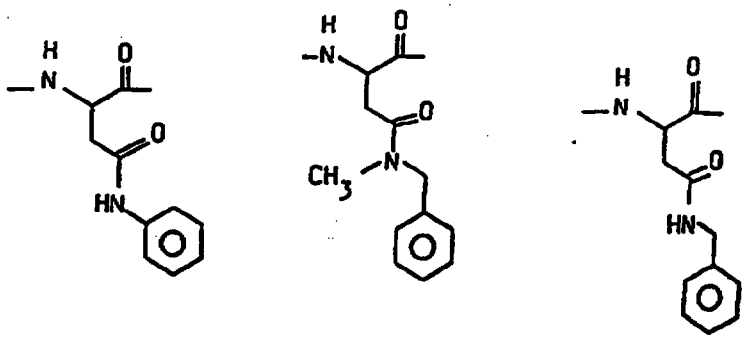
8. Verbindung nach Anspruch 7, worin A^1 4-Hydroxyprolin mit 2-S-Konfiguration ist, insbesondere



9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1-8, worin A^2 für eine acyclische oder cyclische Aminosäure wie (O-Benzyl)Ser, (O-subst. Benzyl)Ser, (O-Benzyl)Thr, Cyclohexylalanin, Homophenylalanin, 3-(1-Pyrrolyl)-alanin, 3-(2,5-Dimethyl-1-pyrrolyl)alanin, 3-(1-Indolyl)alanin, 2-Amino-4-(1-Pyrrolyl)-buttersäure, 2-Amino-5-(1-Pyrrolyl)valeriansäure, 2-Amino-6-(1-Pyrrolyl)capronsäure, Leu, Lys(Z), 3-(2-Thienyl)alanin, 3-(3-Benzothienyl)alanin, 3-(1-Isoindolinonyl)alanin, (O-Benzyl)Asp, (O-Benzyl)Glu, Trp, (N-Me)Trp, His, 3-(2-Thiazolyl)-alanin, 3-Dimethylamino-alanin, -(O-Methyl)Tyr oder 2-Naphthylalanin,



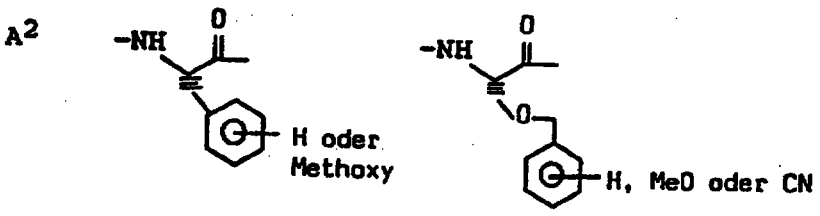
Y = H_2oder O

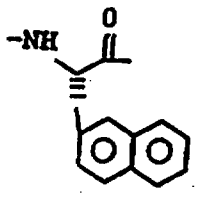


wobei die in den Aminosäuren enthaltenen Phenylgruppen 1-, 2- oder 3-fach substituiert sein können und die Substituenten unabhängig voneinander Halogen, Trihalogenomethyl, Alkoxy, Alkyl oder Cyano sind, die Alkyl- bzw. Alkoxygruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, und

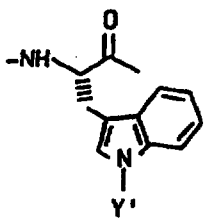
wobei die angegebenen Aminosäuren vorzugsweise in S-Konfiguration vorliegen.

10. Verbindung nach Anspruch 9, worin





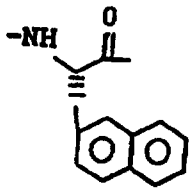
oder



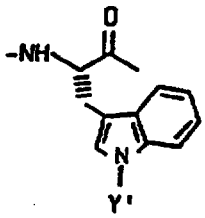
Y'=H oder Me

ist.

11. Verbindung nach Anspruch 10, worin A^2



oder

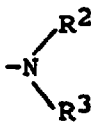


und Y' H ist.

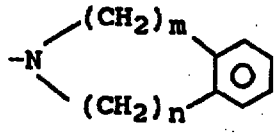
12. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, worin R^2 und R^3 unabhängig voneinander Methyl, Benzyl, Phenethyl (wobei die darin enthaltenen Phenylgruppen durch eine oder zwei Methyl- oder Methoxygruppen substituiert sind) oder Pyridylmethyl ist.

13. Verbindung nach Anspruch 12, worin R^3 2-Methylbenzyl ist.

14. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, worin die Gruppe

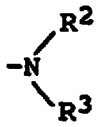


einen Ring

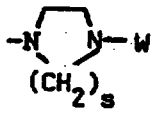


bedeutet, worin m 1 ist und n 1 oder 2.

15. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, worin die Gruppe



einen Ring



bedeutet, worin s 2 oder 3 ist (vorzugsweise 2) und W wie in Anspruch 1 definiert ist.

16. Verbindung nach Anspruch 15, worin W Cyclohexyl, Phenyl, $CH(Phenyl)_2$ Naphthyl oder Pyridyl ist, worin die Phenylgruppen substituiert sind.

17. Verbindung nach Anspruch 16, worin wenn W Phenyl ist, dieses monosubstituiert ist durch Halogen, Alkoxy, Alkyl, Cyano, Hydroxy, Nitro, $-CO_2CH_3$, $-CO_2C_2H_5$ oder Alkylthio.

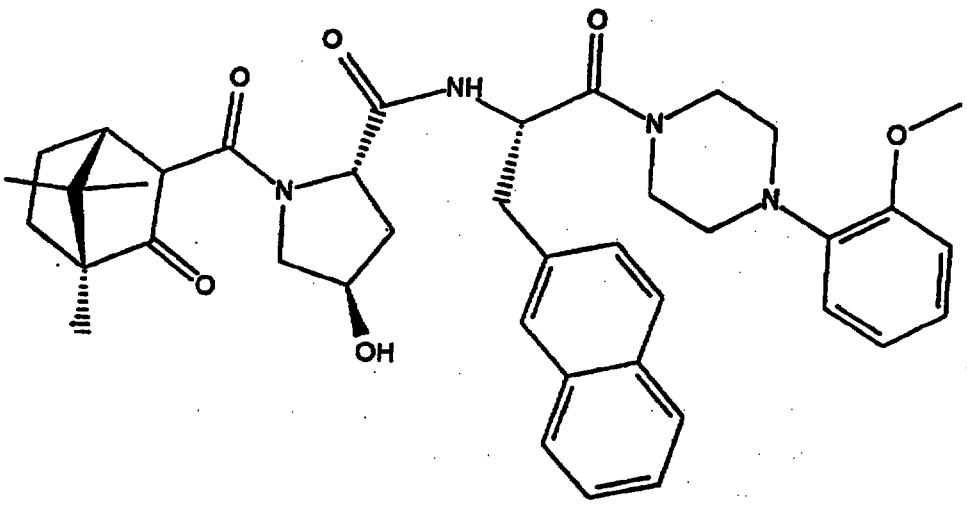
18. Verbindung nach Anspruch 17, worin der Substituent der Phenylgruppe Methoxy, Chlor, Methyl, Ethyl, Cyano, Hydroxy, Nitro oder Methylthio, vorzugsweise Methoxy, Chlor, Methyl, Cyano oder Methylthio ist.

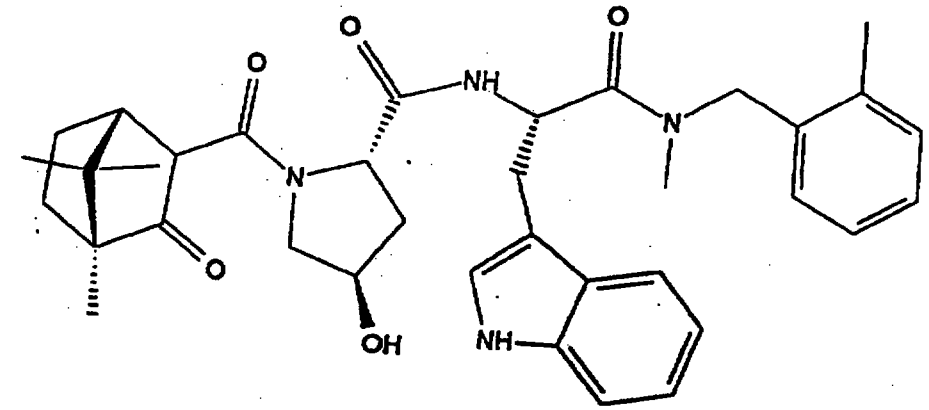
19. Verbindung nach Anspruch 17 oder 18, worin der Substituent der Phenylgruppe in Position 2 ist.

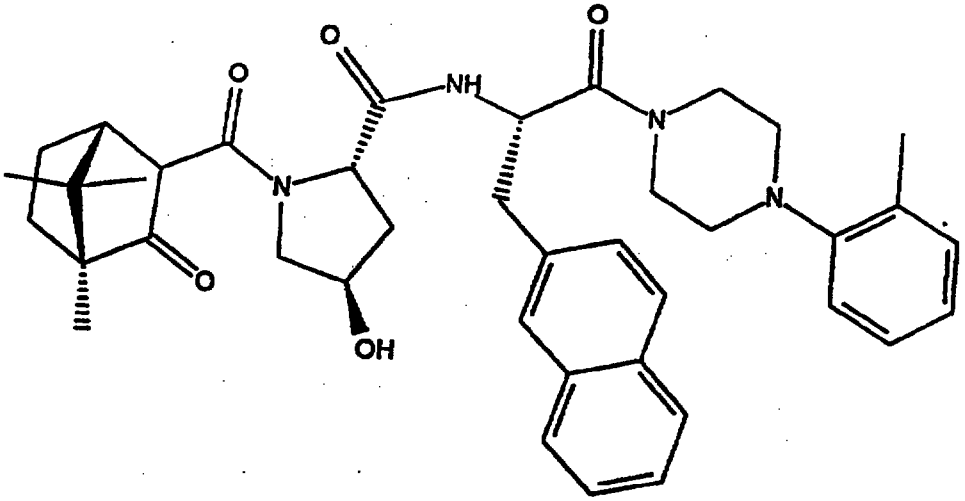
20. Verbindung nach Anspruch 16, worin wenn W die Gruppe $-CH(Phenyl)_2$ ist, die Phenylgruppen je durch ein Halogen substituiert sind, vorzugsweise durch Fluor.

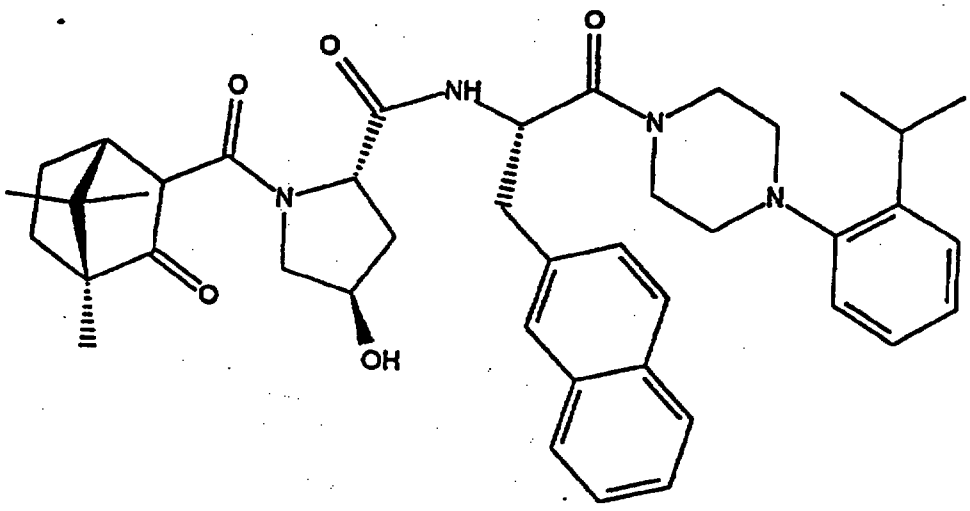
21. Verbindung nach Anspruch 16 oder 20, worin in der $-CH(Phenyl)_2$-gruppe die beiden Phenylgruppen identisch substituiert sind, vorzugsweise in p-Stellung.

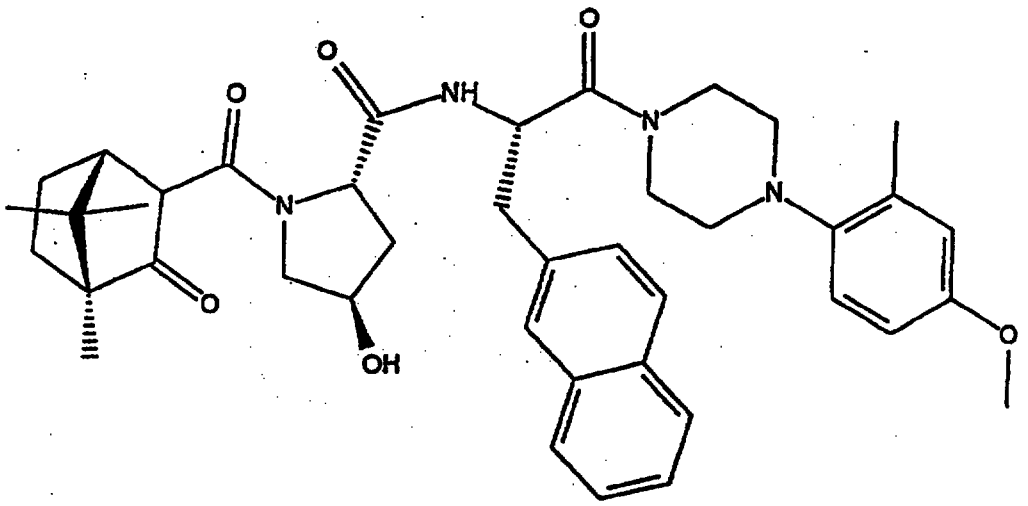
22. Verbindung nach Anspruch 1, die

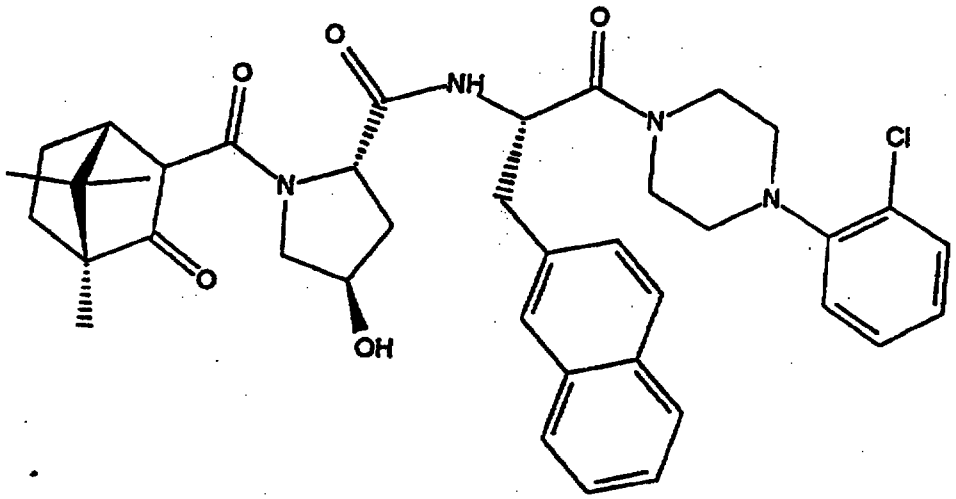


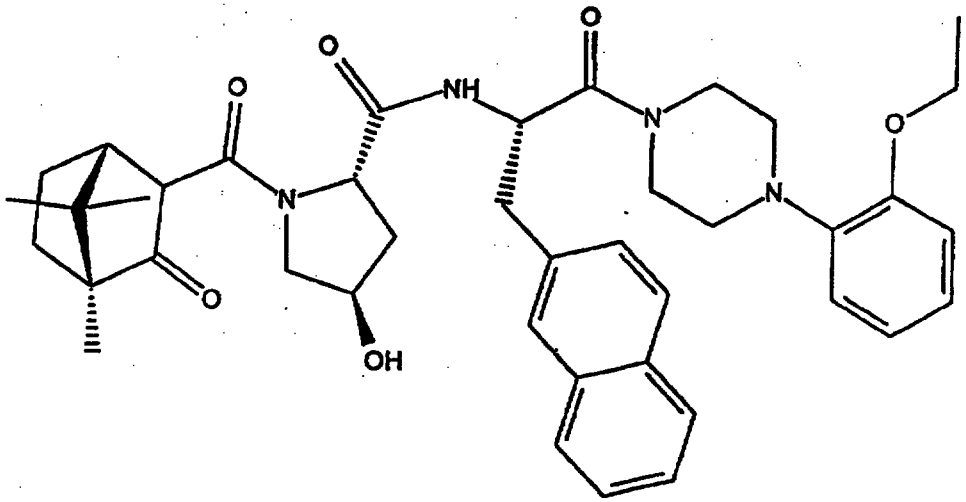


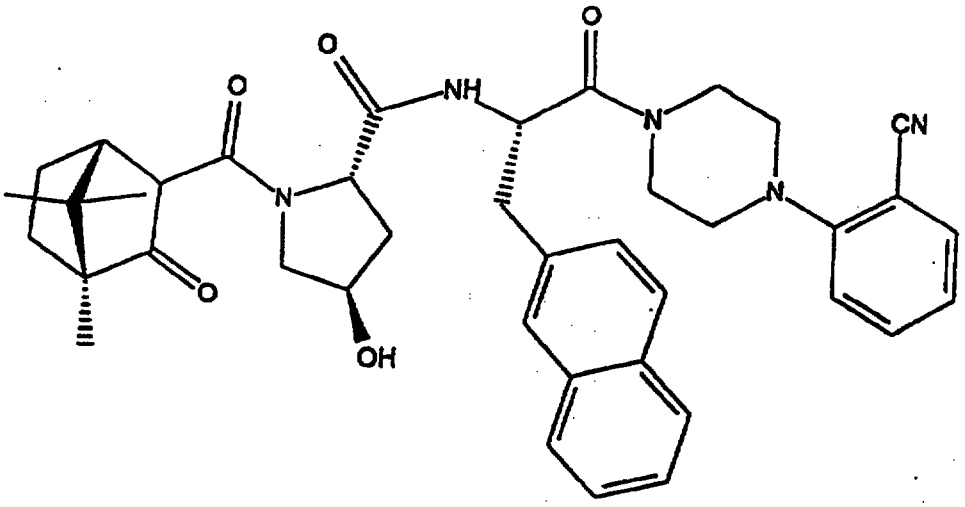


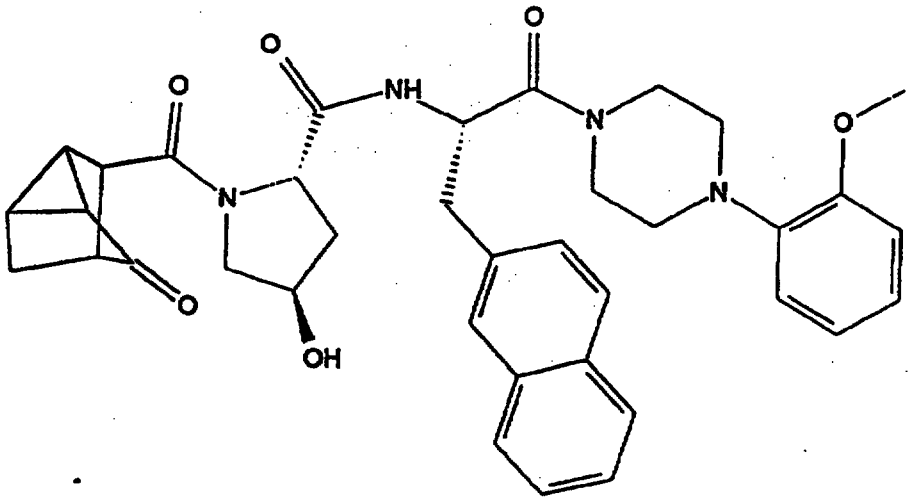


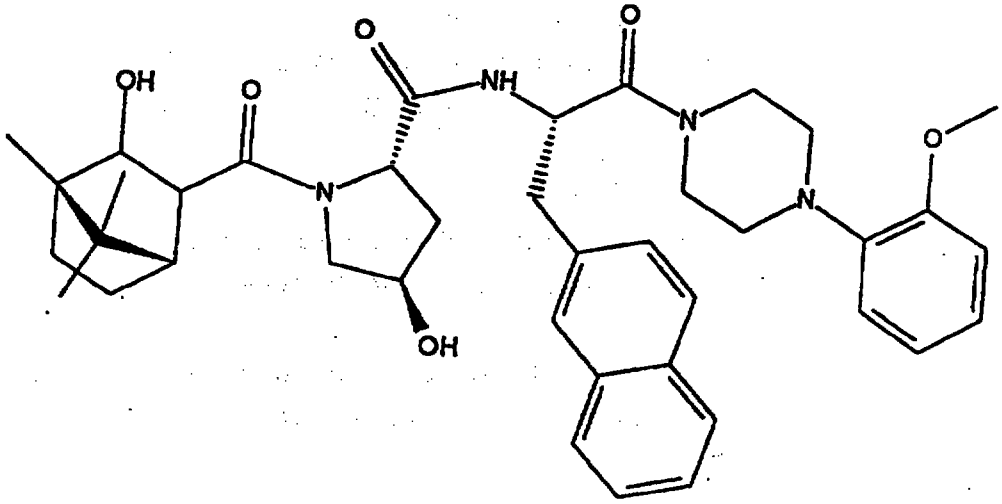

O
O
NH
O
N
N
O
N
O
OH
O


O
O
NH
O
N
N
Cl
N
O
OH

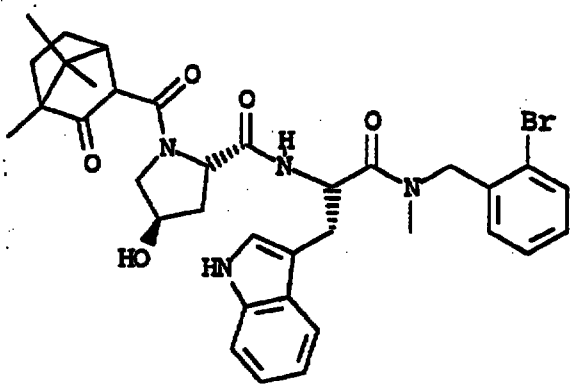

O
O
NH
O
N
N
O
N
O
OH


O
O
NH
O
N
CN
N
O
N
OH


O
O
NH
O
N
O
N
O
N
OH

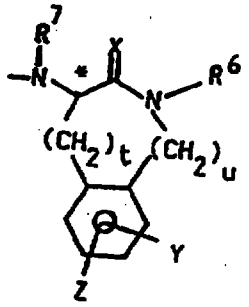

O
OH
O
NH
O
N
O
N
N
OH

oder



ist oder deren pharmazeutisch annehmbares Salz.

23. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, worin R^5 eine Gruppe der allgemeinen Formel II



II

ist.

24. Verbindung nach Anspruch 23, worin t eins und u null oder t zwei und u null oder t und u je eins ist, und R^6, R^7, X, Y und Z wie in Anspruch 1 definiert sind.

25. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, 23 und 24, worin R^6 Benzyl oder Methoxybenzyl ist.

26. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 und 23 bis 25, worin R^7 Wasserstoff ist.

27. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 und 23 bis 26, worin X Oxo ist.

28. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 und 23 bis 27, worin Y und Z unabhängig voneinander Methoxy, Wasserstoff, CF_3 oder tert. Butyl sind oder zusammen $-(CH)_4-$ bedeuten.

29. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 28 oder deren Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man nach bekannten Methoden schrittweise die jeweiligen Aminosäuren, beziehungsweise Peptidderivatteilsequenzen, Säuren und Amine kondensiert und die so erhaltene Verbindung in freier Form oder in Form des gewünschten Salzes isoliert.

30. Pharmazeutische Zubereitung enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 28.

31. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Therapie von und zur Vorbeugung gegenüber Neurokinin-vermittelten Krankheiten.