Beschreibung



G00001

Substituierte Benzimidazole

Die Erfindung betrifft neue substituierte Benzimidazole, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und Verwendung derselben als Arzneimittel.

In der Anmeldung WO 94/12478 werden unter anderem Benzimidazolderivate beschrieben, die die Blutplättchen-Aggregation inhibieren.

NFκB ist ein heterodimerer Transkriptionsfaktor, der eine Vielzahl von Genen aktivieren kann, die unter anderen für proinflammatorische Cytokine wie IL-1, IL-2, TNFα oder IL-6 kodieren. NFκB liegt im Cytosol von Zellen komplexiert mit seinem natürlich vorkommenden Inhibitor IκB vor. Die Stimulation von Zellen, beispielsweise durch Cytokine, führt zur Phosphorylierung und anschließenden proteolytischen Abbau von IκB. Dieser proteolytische Abbau führt zur Aktivierung von NFκB, das anschließend in den Kern der Zelle wandert und dort eine Vielzahl von proinflammatorischen Genen aktiviert.

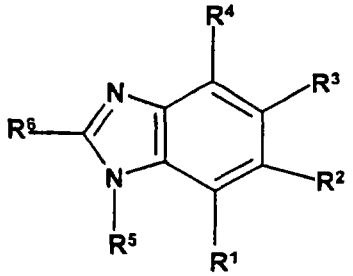
In Erkrankungen wie Rheumatoider Arthritis (bei der Entzündung), Osteoarthritis, Asthma, Herzinfarkt, Alzheimer Erkrankung oder Atherosklerose ist NFκB über das normale Maß hinaus aktiviert. Die Hemmung von NFκB ist auch in der Krebstherapie von Nutzen, da sie dort zur Verstärkung der Cytostatika Therapie eingesetzt wird. Es konnte gezeigt werden, daß Arzneimittel wie Glucocorticoide, Salicylate oder Goldsalze, die in der Rheumatherapie eingesetzt werden, an verschiedenen Stellen in die NFκB-aktivierende Signalkette inhibierend eingreifen oder direkt mit der Transkription der Gene interferieren.

Der erste Schritt in der genannten Signalkaskade ist der Abbau von IκB. Diese Phosphorylierung wird durch die spezifische IκB–Kinase reguliert. Bisher sind keine Inhibitoren bekannt, die spezifisch IκB–Kinase inhibieren.

In dem Bestreben wirksame Verbindungen zur Behandlung von Rheumatoider Arthritis (bei der Entzündung), Osteoarthritis, Asthma, Herzinfarkt, Alzheimer Erkrankung, Krebserkrankungen (Potenzierung von Cytotoxica-Therapien) oder Atherosklerose zu erhalten, wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäßen Benzimidazole starke und sehr spezifische Inhibitoren der IκB–Kinase sind.



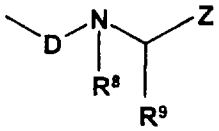
Die Erfindung betrifft daher die Verbindung der Formel I



(I)

und/oder eine stereoisomere Form der Verbindung der Formel I und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei

einer der Substituenten R^1, R^2, R^3 und R^4 für einen Rest der Formel II steht,



(II)

worin D für –C(O)-, -S(O)- oder $-S(O)_2$- steht,

R^8 für Wasserstoffatom oder $(C_1$-$C_4)$-Alkyl steht,

R^9 für

1. charakteristischen Rest einer Aminosäure,
2. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
3. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
4. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,
5. $(C_1$-$C_6)$-Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch
   - 5.1 Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
   - 5.2 Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
   - 5.3 Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,
   - 5.4 $-O-R^{11}$,
   - 5.5 =O,
   - 5.6 Halogen,
   - 5.7 -CN,
   - 5.8 $-CF_3$,

5.9 $-S(O)_x-R^{11}$, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist,

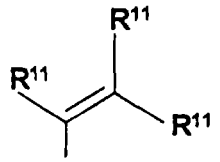
5.10 $-C(O)-O-R^{11}$,

5.11 $-C(O)-N(R^{11})_2$,

5.12 $-N(R^{11})_2$,

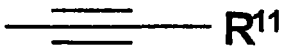
5.13 (C_3-C_6)-Cycloalkyl,

5.14 Rest der Formel



oder

5.15 Rest der Formel



worin

R^{11} für a) Wasserstoffatom,

b) (C_1-C_6)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist

1. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern,
3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern,
4. Halogen,
5. $-N-(C_1-C_6)_n$-Alkyl, worin n die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet und Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen oder durch -COOH substituiert ist,
6. $-O-(C_1-C_6)$-Alkyl oder
7. -COOH,

c) Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,

d) Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern oder

e) Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern steht und

für den Fall des $(R^{11})_2$ hat R^{11} unabhängig voneinander die Bedeutung von a) bis e)

Z für 1. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,

2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,

3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,

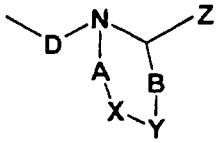
4. -(C_1-C_6)-Alkyl, worin Alkyl substituiert oder unsubstituiert ist oder

5. -C(O)-R^{10} steht, worin

R^{10} für 1. –O-R^{11} oder

2. –N(R^{11})$_2$, steht, oder

R^8 und R^9 bilden zusammen mit dem Stickstoff- und Kohlenstoffatom, an das sie jeweils gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formel IIa,



(IIa)

worin D, Z und R^{10} wie in Formel II definiert sind,

A für Stickstoffatom oder den Rest –CH_2- steht,

B für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest –CH_2- steht,

X für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest –CH_2- steht,

Y fehlt oder für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest –CH_2- steht, oder

X und Y zusammen einen Phenyl-, 1,2-Diazin-, 1,3-Diazin oder einen 1,4-Diazinrest bilden,

wobei das durch N, A, X, Y, B und Kohlenstoffatom gebildete Ringsystem nicht mehr als ein Sauerstoffatom enthält, X nicht Sauerstoffatom, Schwefelatom oder Stickstoffatom darstellt, wenn A Stickstoffatom ist, nicht mehr als ein Schwefelatom enthält, 1, 2, 3 oder 4 Stickstoffatome enthält und wobei nicht gleichzeitig ein Sauerstoff- und Schwefelatom vorkommen,

wobei das durch N, A, X, Y, B und Kohlenstoffatom gebildete Ringsystem unsubstituiert ist oder ein-, zwei oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch (C_1-C_8)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert ist durch

1.1. -OH,

1.2. (C_1-C_8)-Alkoxy,

1.3. Halogen,

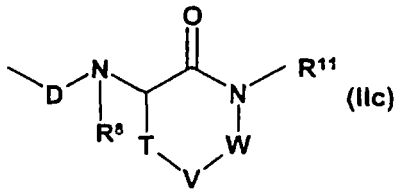
1.4. -NO_2,

1.5. -NH_2,

1.6. -CF_3,

1.6. -OH,
1.7. Methylendioxy,
1.8. $-C(O)-CH_3$,
1.9. -CH(O),
1.10. -CN,
1.11. -COOH,
1.12. $-C(O)-NH_2$,
1.13. (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl,
1.14. Phenyl,
1.15. Phenoxy,
1.16. Benzyl,
1.17. Benzyloxy oder
1.18. Tetrazolyl, oder

R^9 und Z bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen an das sie jeweils gebunden sind einen heterocyclischen Ring der Formel IIc,



(IIc)

worin D, R^8 und R^{11} wie in Formel II definiert sind,

T für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest $-CH_2-$ steht,

W für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest $-CH_2-$ steht,

V fehlt oder für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest $-CH_2-$ steht, oder

T und V oder V und W zusammen einen Phenyl-, 1,2-Diazin-, 1,3-Diazin oder einen 1,4-Diazinrest bilden,

wobei das durch N, T, V, W und zwei Kohlenstoffatome gebildete Ringsystem nicht mehr als ein Sauerstoffatom, nicht mehr als ein Schwefelatom und 1, 2, 3 oder 4 Stickstoffatome enthält, wobei nicht gleichzeitig ein Sauerstoff- und Schwefelatom vorkommen, und wobei das durch N, T, V, W und zwei Kohlenstoffatome gebildete Ringsystem unsubstituiert ist oder ein-, zwei oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die oben unter 1.1. bis 1.18. definierten Substituenten, und

die jeweils anderen Substituenten R^1, R^2, R^3 und R^4 unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,
3. (C_1-C_4)-Alkyl,
4. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
5. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,
6. (C_1-C_6)-Alkyl,
7. -CN,
8. $-O-(C_0-C_4)$-Alkyl-Aryl,
9. $-O-(C_1-C_4)$-Alkyl,
10. $-OR^{11}$,
11. $-N(R^{11})_2$,
12. $-S(O)_x-R^{11}$, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist,
13. $-NO_2$ oder
14. $-CF_3$ stehen,

R^5 für

1. Wasserstoffatom,
2. -OH oder
3. =O steht, und

R^6 für

1. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
2. Phenyl, ein- oder zweifach substituiert durch
   - 2.1 -CN,
   - 2.2 $-NO_2$,
   - 2.3 $-O-(C_1-C_4)$-Alkyl,
   - 2.4 $-N(R^{11})_2$,
   - 2.5 $-NH-C(O)-R^{11}$,
   - 2.6 $-S(O)_x-R^{11}$, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist,
   - 2.7 $-C(O)-R^{11}$oder
   - 2.8 $-(C_1-C_4)$-Alkyl-NH_2,

4. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist, steht.

Bevorzugt ist eine Verbindung der Formel I, wobei

einer der Substituenten R^1, R^2, R^3 und R^4 für einen Rest der Formel II steht, worin

R^8 für Wasserstoffatom steht,

R^9 für 1. charakteristischen Rest einer Aminosäure oder

2. (C_1-C_6)-Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert ist durch einen Rest aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrol ein- oder zweifach substituiert durch $-(C_1-C_4)$-Alkyl, Pyrazol, Phenyl, Imidazol, Triazol, Thiophen, Thiazol, Oxazol, Isoxazol, Pyridin, Pyrimidin, Indol, Benzothiophen, Benzimidazol, Benzoxazol, Benzothiazol, Azetidin, Pyrrolin, Pyrrolidin, Piperidin, Isothiazol, Diazepin, Thiomorpholin, -CN, Morpholin, Azepin, Pyrazin, 1,3,4-Oxadiazol, $-N(R^{13})$-Phenyl, worin R^{13} wie unten definiert ist, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, $-OR^{11}$, $-NH(R^{11})$, worin R^{11} jeweils wie oben definiert ist, $-S(O)_x-R^{12}$, worin x für Null, 1 oder 2 und R^{12} Naphthyl, Pyrimidinyl, Morpholinyl oder Phenyl bedeutet, welche unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert sind durch –OH, (C_1-C_4)-Alkyl, $-CF_3$, Halogen, $-O-(C_1-C_4)$-Alkyl, -COOH, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$-Alkyl, $-NH_2$ oder $-NH-C(O)-(C_1-C_4)$-Alkyl, oder $C(O)-R^{12}$, worin R^{12} wie oben definiert ist,

Z für $-C(O)-R^{10}$, Tetrazol, (C_1-C_6)-Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert ist durch Phenyl, oder -OH, oder 1,3,4-Oxadiazol, worin1,3,4- Oxadiazol unsubstituiert oder einfach substituiert ist durch $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4)$-Alkyl, $-N-[(C_1-C_4)-Alkyl]_2$, $-NH-C(O)-(C_1-C_4)$-Alkyl, $-NH-C(O)-NH-(C_1-C_4)$-Alkyl, $-NH-C(O)-NH-(C_3-C_7)$-Cycloalkyl, -NH-C(O)-NH-Aryl, -NH-C(O)-NH-Phenyl, $-NH-SO_2$-Aryl, $-NH-SO_2-(C_1-C_4)$-Alkyl, -OH oder $-(C_1-C_4)$-Alkyl, steht, worin

R^{10} für $-O-R^{11}$, Phenyl, Pyrimidin, -OH, Morpholinyl, $-N(R^{11})_2$ oder $-NH_2$ steht,

R^{11} für 1. $-(C_1-C_4)$-Alkyl,

2. R^{13} oder

3. $-N(R^{13})_2$, worin

R^{13} unabhängig voneinander

a) Wasserstoffatom,

b) -(C_1-C_6)-Alkyl,

c) -(C_1-C_4)-Alkyl-O-(C_1-C_4)-Alkyl,

d) -(C_1-C_6)-Alkyl-N(R^{13})$_2$,

e) Halogen oder

f) -(C_0-C_4)-Alkyl, ein- oder zweifach substituiert durch Aryl, Imidazolyl, Morpholinyl oder Phenyl, bedeutet, steht oder

R^8 und R^9 bilden zusammen mit dem Stickstoff- und Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden sind einen Ring der Formel IIa aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyridin, Piperidin, Piperylen, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Pyrazol, Imidazol, Pyrazolin, Imidazolin, Pyrazolidin, Imidazolidin, Oxazol, Isoxazol, 2-Isoxazolidin, Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazol, Thiazol, Tetrazol, 1,2,3,5-Oxathiadiazol-2-Oxide, Oxadiazolone, Isoxazolone, Triazolone, Oxadiazolidindione, Triazole, welche durch F, CN, CF_3 oder COO-(C_1-C_4)-Alkyl substituert sind, 3-Hydroxypyrro-2,4-dione, 5-Oxo-1,2,4-Thiadiazole, 1,3,4-Oxadiazol, Isothiazolidin, Thiomorpholin, Indazol, Thiadiazol, Benzimidazol, Chinolin, Triazol, Phthalazin, Chinazolin, Chinoxalin, Purin, Pteridin, Indol, Tetrahydrochinolin, Tetrahydroisochinolin und Isochinolin, oder

R^9 und Z bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen an das sie jeweils gebunden sind einen Ring der Formel IIc aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyridin, Piperidin, Piperylen, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Pyrazol, Imidazol, Pyrazolin, Imidazolin, Pyrazolidin, Imidazolidin, Oxazol, Isoxazol, 2-Isoxazolidin, Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazol, Thiazol, Isothiazolidin, Thiomorpholin, Indazol, Thiadiazol, Benzimidazol, Chinolin, Triazol, Phthalazin, Chinazolin, Chinoxalin, Purin, Pteridin, Indol, Tetrahydrochinolin, Tetrahydroisochinolin, Isochinolin, Tetrazol, 1,2,3,5-Oxathiadiazol-2-Oxide, Oxadiazolone, Isoxazolone, Triazolone, Oxadiazolidindione, Triazole, welche durch F, CN, CF_3 oder COO-(C_1-C_4)-Alkyl substituert sind, 3-Hydroxypyrro-2,4-dione, 1,3,4-Oxadiazol und 5-Oxo-1,2,4-Thiadiazole und

die jeweils anderen Substituenten R^1, R^2, R^3 und R^4 unabhängig voneinander für

1 Wasserstoffatom,

2 Halogen,

3 (C_1-C_4)-Alkyl,

4. -CN,
5. $-NO_2$,
6. $-O-(C_0-C_4)$-Alkyl-Aryl,
7. $-O-(C_1-C_4)$-Alkyl,
8. $-N-(C_0-C_4)$-Alkyl-Aryl,
9. $-N-(C_1-C_4)$-Alkyl oder
10. $-CF_3$ stehen,

R^5 für 1 Wasserstoffatom,
2. -OH oder
3. =O steht, und

R^6 für 1. Phenyl, ein oder zweifach substituiert durch
1.1 -CN,
1.2 $-NO_2$,
1.3 $-O-(C_1-C_4)$-Alkyl,
1.4 $-NH_2$ oder
1.5 $-(C_1-C_4)$-Alkyl-NH_2 oder
2 Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert durch $-N-R^{14}$, worin R^{14} $-(C_1-C_6)$-Alkyl, $-(C_3-C_6)$-Cycloalkyl oder Phenyl bedeutet, Halogen, -OH oder $-(C_1-C_4)$-Alkyl, oder
3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert durch $-N-R^{14}$, worin R^{14} $-(C_1-C_6)$-Alkyl, $-(C_3-C_6)$-Cycloalkyl oder Phenyl bedeutet, Halogen, -OH oder $-(C_1-C_4)$-Alkyl, steht.

Unter dem Begriff "Halogen" wird Fluor, Chlor, Brom oder Jod verstanden. Unter dem Begriff "(C_1-C_6)-Alkyl" werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren Kohlenstoffkette gerade oder verzweigt ist und 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält. Unter dem Begriff "C_0-Alkyl" wird eine kovalente Bindung verstanden. Cyclische Alkylreste sind beispielsweise 3- bis 6-gliedrige Monocyclen wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

Unter dem Begriff "R^8 und R^9 bilden zusammen mit dem Stickstoff- und Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden sind einen heterocyclischen Ring der Formel IIa" werden Reste verstanden die sich von Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Tetrazol, 1,2,3,5-Oxathiadiazol-2-Oxide, Triazolone, Oxadiazolone, Isoxazolone, 1,3,4-Oxadiazol, Oxadiazolidindione, Triazole, welche durch F, CN, CF_3 oder $COO-(C_1-C_4)$-Alkyl substituiert sind, 3-Hydroxypyrro-2,4-dione, 5-Oxo-1,2,4-Thiadiazole, Isoxazol,

Indol, Isoxazolin, Isoxazolidin, Morpholin, Thiazol, Isothiazol, Isothiazolin, Purin, Isothiazolidin, Thiomorpholin, Pyridin, Piperidin, Pyrazin, Piperazin, Pyrimidin, Pyridazin, Isoindol, Indazol, Benzimidazol, Phthalazin, Chinolin, Isochinolin, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, Pteridin, Imidazolidin, Carbolin und benz-annellierte Derivate dieser Heterocyclen ableiten.

Unter dem Begriff Aryl werden aromatische Kohlenstoffreste verstanden mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen im Ring. (C_6-C_{14})-Arylreste sind beispielsweise Phenyl, Naphthyl, zum Beispiel 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Biphenylyl, zum Beispiel 2-Biphenylyl, 3-Biphenylyl und 4-Biphenylyl, Anthryl oder Fluorenyl. Biphenylylreste, Naphthylreste und insbesondere Phenylreste sind bevorzugte Arylreste. Arylreste, insbesondere Phenylreste, können einfach oder mehrfach, bevorzugt einfach, zweifach oder dreifach, durch gleiche oder verschiedene Reste substituiert sein, bevorzugt durch Reste aus der Reihe (C_1-C_8)-Alkyl, insbesondere (C_1-C_4)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkoxy, insbesondere (C_1-C_4)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxy-(C_1-C_4)-alkyl wie Hydroxymethyl oder 1-Hydroxyethyl oder 2-Hydroxyethyl, Methylendioxy, Ethylendioxy, Formyl, Acetyl, Cyano, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyl, Benzyloxy, Tetrazolyl substituiert sein. Entsprechendes gilt beispielsweise für Reste wie Arylalkyl oder Arylcarbonyl. Arylalkylreste sind insbesondere Benzyl sowie 1- und 2-Naphthylmethyl, 2-, 3- und 4-Biphenylylmethyl und 9-Fluorenylmethyl. Substituierte Arylalkylreste sind beispielsweise durch einen oder mehrere (C_1-C_8)-Alkylreste, insbesondere (C_1-C_4)-Alkylreste, im Arylteil substituierte Benzylreste und Naphthylmethylreste, zum Beispiel 2-, 3- und 4-Methylbenzyl, 4-Isobutylbenzyl, 4-tert-Butylbenzyl, 4-Octylbenzyl, 3,5-Dimethylbenzyl, Pentamethylbenzyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- und 8-Methyl-1-naphthylmethyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- und 8-Methyl-2-naphthylmethyl, durch einen oder mehrere (C_1-C_8)-Alkoxyreste, insbesondere (C_1-C_4)-Alkoxyreste, im Arylteil substituierte Benzylreste und Naphthylmethylreste, zum Beispiel 4-Methoxybenzyl, 4-Neopentyloxybenzyl, 3,5-Dimethoxybenzyl, 3,4-Methylendioxybenzyl, 2,3,4-Trimethoxybenzyl, Nitrobenzylreste, zum Beispiel 2-, 3- und 4-Nitrobenzyl, Halobenzylreste, zum Beispiel 2-, 3- und 4-Chlor- und 2-, 3-, und 4-Fluorbenzyl, 3,4-Dichlorbenzyl, Pentafluorbenzyl, Trifluormethylbenzylreste, zum Beispiel 3- und 4-Trifluormethylbenzyl oder 3,5-Bis(trifluormethyl)benzyl.

In monosubstituierten Phenylresten kann sich der Substituent in der 2-Position, der 3-Position oder der 4-Position befinden. Zweifach substituiertes Phenyl kann in der 2,3-Position, der 2,4-Position, der 2,5-Position, der 2,6-Position, der 3,4-Position oder der 3,5-Position substituiert sein. In dreifach substituierten Phenylresten können sich die

Substituenten in der 2,3,4-Position, der 2,3,5-Position, der 2,4,5-Position, der 2,4,6-Position, der 2,3,6-Position oder der 3,4,5-Position befinden.

Die Erläuterungen zu den Arylresten gelten entsprechend für zweiwertige Arylenreste, zum Beispiel für Phenylenreste, die beispielsweise als 1,4-Phenylen oder als 1,3-Phenylen vorliegen können.

Phenylen-(C_1-C_6)-alkyl ist insbesondere Phenylenmethyl (-C_6H_4-CH_2-) und Phenylenethyl, (C_1-C_6)-Alkylen-phenyl insbesondere Methylenphenyl (-CH_2-C_6H_4-) . Phenylen-(C_2-C_6)-alkenyl ist insbesondere Phenylenethenyl und Phenylenpropenyl.

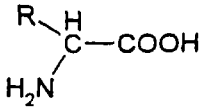
Der Begriff "Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern" steht für einen Rest eines monocyclischen oder polycyclischen aromatischen Systems mit 5 bis 14 Ringgliedern, das 1, 2, 3, 4 oder 5 Heteroatome als Ringglieder enthält. Beispiele für Heteroatome sind N, O und S. Sind mehrere Heteroatome enthalten, können diese gleich oder verschieden sein. Heteroarylreste können ebenfalls einfach oder mehrfach, bevorzugt einfach, zweifach oder dreifach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C_1-C_8)-Alkyl, insbesondere (C_1-C_4)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkoxy, insbesondere (C_1-C_4)-Alkoxy, Halogen, Nitro, -$N(R^{11})_2$, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxy-(C_1-C_4)-alkyl wie Hydroxymethyl oder 1-Hydroxyethyl oder 2-Hydroxyethyl, Methylendioxy, Formyl, Acetyl, Cyano, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyl, Benzyloxy, Tetrazolyl substituiert sein. Bevorzugt steht Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern für einen monocyclischen oder bicyclischen aromatischen Rest, der 1, 2, 3 oder 4, insbesondere 1, 2 oder 3, gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält und der durch 1, 2, 3 oder 4, insbesondere 1 bis 3, gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkoxy, Fluor, Chlor, Nitro, -$N(R^{11})_2$, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy und Benzyl substituiert sein kann. Besonders bevorzugt steht Heteroaryl für einen monocyclischen oder bicyclischen aromatischen Rest mit 5 bis 10 Ringgliedern, insbesondere für einen 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen monocyclischen aromatischen Rest, der 1, 2 oder 3, insbesondere 1 oder 2, gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält und durch 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C_1-C_4)-Alkyl, Halogen, Hydroxy, -$N(R^{11})_2$, (C_1-C_4)-Alkoxy, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy und Benzyl substituiert sein kann.

Der Begriff "Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern" steht für einen monocyclischen oder bicyclischen 5-gliedrigen bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der teilweise gesättigt

oder vollständig gesättigt ist. Beispiele für Heteroatome sind N, O und S. Der Herterocyclus ist unsubstituiert oder an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen oder an einem oder mehreren Heteroatomen durch gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert. Diese Substituenten sind oben beim Rest Heteroaryl definiert worden. Insbesondere ist der heterocyclische Ring einfach oder mehrfach, zum Beispiel einfach, zweifach, dreifach oder vierfach, an Kohlenstoffatomen durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C_1-C_8)-Alkyl, zum Beispiel (C_1-C_4)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkoxy, zum Beispiel (C_1-C_4)-Alkoxy wie Methoxy, Phenyl-(C_1-C_4)-alkoxy, zum Beispiel Benzyloxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Nitro, Amino oder Trifluormethyl substituiert und/oder er ist an den Ring-Stickstoffatome/en im heterocyclischen Ring durch (C_1-C_8)-Alkyl, zum Beispiel (C_1-C_4)-Alkyl wie Methyl oder Ethyl, durch gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Phenyl-(C_1-C_4)-alkyl, zum Beispiel Benzyl, substituiert. Stickstoffheterocyclen können auch als N-Oxide vorliegen oder als Quartärsalze.

Beispiele für die Begriffe Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern oder Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern sind Reste, die sich von Pyrrol, Furan, Thiophen, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Tetrazol, 1,3,4-Oxadiazol, 1,2,3,5-Oxathiadiazol-2-Oxide, Triazolone, Oxadiazolone, Isoxazolone, Oxadiazolidindione, Triazole, welche durch F, CN, CF_3 oder COO-(C_1-C_4)-Alkyl substituert sind, 3-Hydroxypyrro-2,4-dione, 5-Oxo-1,2,4-Thiadiazole, Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Indol, Isoindol, Indazol, Phthalazin, Chinolin, Isochinolin, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, -Carbolin und benz-anellierte, cyclopenta-, cyclohexa- oder cyclohepta-anellierte Derivate dieser Heterocyclen ableiten. Insbesondere bevorzugt sind die Reste 2- oder 3-Pyrrolyl, Phenylpyrrolyl wie 4- oder 5-Phenyl-2-pyrrolyl, 2-Furyl, 2-Thienyl, 4-Imidazolyl, Methyl-imidazolyl, zum Beispiel 1-Methyl-2-, -4- oder -5-imidazolyl, 1,3-Thiazol-2-yl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl-N-oxid, 2-Pyrazinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-, 3- oder 5-Indolyl, substituiertes 2-Indolyl, zum Beispiel 1-Methyl-, 5-Methyl-, 5-Methoxy-, 5-Benzyloxy-, 5-Chlor- oder 4,5-Dimethyl-2-indolyl, 1-Benzyl-2- oder -3-indolyl, 4,5,6,7-Tetrahydro-2-indolyl, Cyclohepta[b]-5-pyrrolyl, 2-, 3- oder 4-Chinolyl, 1-, 3- oder 4-Isochinolyl, 1-Oxo-1,2-dihydro-3-isochinolyl, 2-Chinoxalinyl, 2-Benzofuranyl, 2-Benzothienyl, 2-Benzoxazolyl oder Benzothiazolyl oder Dihydropyridinyl, Pyrrolidinyl, zum Beispiel 2- oder 3-(N-Methylpyrrolidinyl), Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Tetrahydrothienyl oder Benzodioxolanyl.

Die allgemeine Strukturformel von α-Aminosäuren ist wie folgt:



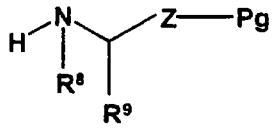
Die α-Aminosäuren unterscheiden sich untereinander durch den Rest R, der im Rahmen der vorliegenden Anmeldung als "charakteristischer Rest " einer Aminosäure bezeichnet wird. Für den Fall, daß R^9 den charakteristischen Rest einer Aminosäure bedeutet, werden vorzugsweise die charakteristischen Reste der folgenden natürlich vorkommenden α-Aminosäuren Glycin, Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan, Serin, Threonin, Cystein, Methionin, Asparagin, Glutamin, Lysin, Histidin, Arginin, Glutaminsäure und Asparaginsäure eingesetzt. Insbesondere bevorzugt sind Histidin, Tryptophan, Serin, Threonin, Cystein, Methionin, Asparagin, Glutamin, Lysin, Arginin, Glutaminsäure und Asparaginsäure. Ferner sind bevorzugte charakteristische Reste einer Aminosaure die eingesetzt werden als Rest R^9 auch nicht natürlich vorkommenden Aminosäuren wie 2-Aminoadipinsäure, 2-Aminobuttersäure, 2-Aminoisobuttersäure , 2,3-Diamino-propionsaure, 2,4-Diaminobuttersäure, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-1-carbonsäure, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure, 2-Aminopimelinsaure, Phenylglycin, 3-(2-Thienyl)-alanin, 3-(3-Thienyl)-alanin, Sarkosin, 2-(2-Thienyl)-glycin, 2-Amino-heptansäure, Pipecolinsäure, Hydroxylysin, N-Methylisoleucin, 6-N-Methyllysin, N-Methylvalin, Norvalin, Norleucin, Ornithin, allo-Isoleucin, 4-Hydroxyprolin, allo-Hydroxylysin, allo-Threonin, 3-Hydroxyprolin, 3-(2-Naphtyl)-alanin, 3-(1-Naphtylalanin), Homophenylalanin, Homocystein, 2-Amino-3-phenylaminoethylpropionsäure, Homocysteinsaure, Homotryptophan, Cysteinsaure, 3-(2-Pyridyl)-alanin, 3-(3-Pyridyl)-alanin, 3-(4-Pyridyl)-alanin, Phosphinothricin, 4-Fluorphenylalanin, 3-Fluorphenylalanin, 4-Fluorphenylalanin, 3-Fluorphenylalanin, 3-Fluorphenylalanin, 2-Fluorphenylalanin, 4-Chlorphenylalanin, 4-Nitrophenylalanin, 4-Aminophenylalanin, Cyclohexylalanin, Citrullin, 5-Fluortryptophan, 5-Methoxytryptophan, 2-Amino-3-phenylaminopropionsaure, Methionin-Sulfon, Methionin-Sulfoxid oder -NH-NR^{11}-$CON(R^{11})_2$, die gegebenenfalls auch substituiert sind. Bei den natürlich oder nicht natürlich vorkommenden Aminosäuren, die eine funktionelle Gruppe wie Amino, Hydroxy, Carboxy, Mercapto, Guanidyl, Imidazolyl oder Indolyl haben, kann diese Gruppe auch geschützt sein.

Als geeignete Schutzgruppe werden dafur vorzugsweise die in der Peptidchemie gebrauchlichen N-Schutzgruppen verwendet, beispielsweise Schutzgruppen vom

Urethan-Typ, Benzyloxycarbonyl (Z), t-Butyloxycarbonyl (Boc), 9-Fluorenyloxycarbonyl (Fmoc), Allyloxycarbonyl (Aloc) oder vom Säureamid-Typ insbesondere Formyl, Acetyl oder Trifluoracetyl sowie vom Alkyl-Typ beispielsweise Benzyl. Für den Fall eines Imidazols-Restes in R^9 dient beispielsweise das für die Sulfonamidbildung eingesetzte Sulfonsäurederivat der Formel IV als Schutzgruppe des Imidazol-Stickstoffs, die sich insbesondere in Gegenwart von Basen wie Natronlauge wieder abspalten läßt.
Die Ausgangsstoffe der chemischen Umsetzungen sind bekannt oder lassen sich nach literaturbekannten Methoden leicht herstellen.

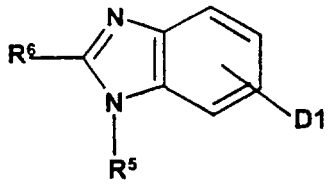
Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I und/oder einer stereoisomeren Form der Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man

a) eine Verbindung der Formel IV,



(IV)

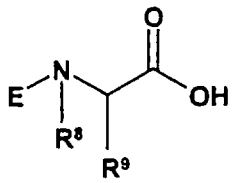
worin Pg ein geeignete Schutzgruppe (z.B. Methylester), eine Amidgruppe oder eine Hydroxy-Gruppe darstellt und Z, R^8 und R^9 wie in Formel II definiert sind, mit einem Säurechlorid oder einem aktivierten Ester der Verbindung der Formel III,



(III)

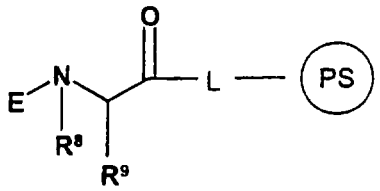
wobei D1 –COOH oder Sulfonylhalogen bedeutet und R^5 und R^6 wie in Formel I definiert sind, in Gegenwart einer Base oder gegebenenfalls eines wasserentziehenden Mittels in Lösung umsetzt und nach Abspaltung der Schutzgruppe in eine Verbindung der Formel I überführt, oder

b) eine Verbindung der Formel IVa,



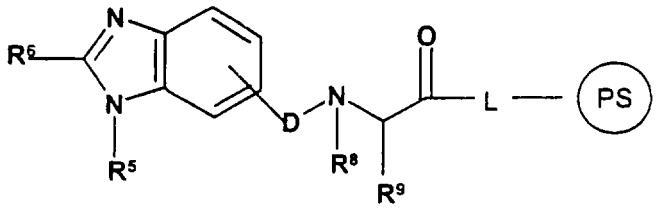
(IVa)

worin R^8 und R^9 wie in Formel II definiert sind und E eine N-Aminoschutzgruppe darstellt, mit ihrer Carboxylgruppe über eine Zwischenkette L an ein polymeres Harz der allgemeinen Formel PS ankoppelt, wobei eine Verbindung der Formel V



(V)

entsteht, die nach selektiver Abspaltung der Schutzgruppe E mit einer Verbindung der Formel III, wobei R^5 und R^6 wie in Formel I definiert sind, in Gegenwart einer Base oder gegebenenfalls eines wasserentziehenden Mittels zu

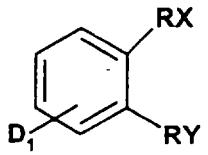


(VI)

einer Verbindung der Formel VI

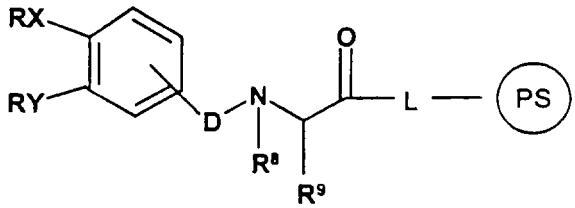
umsetzt, und die Verbindung der Formel VI nach Abspaltung vom Trägermaterial in eine Verbindung der Formel I überführt, oder

c) eine Verbindung der Formel V , nach selektiver Abspaltung der Schutzgruppe E mit einer Verbindung der Formel VII,



(VII)

wobei D_1 für -COOH oder Sulfonylhalogen steht und RX für Halogen und RY für einen Rest $-NO_2$ oder –NH-E steht und E eine Schutzgruppe bedeutet, zu einer Verbindung der Formel VIII umsetzt

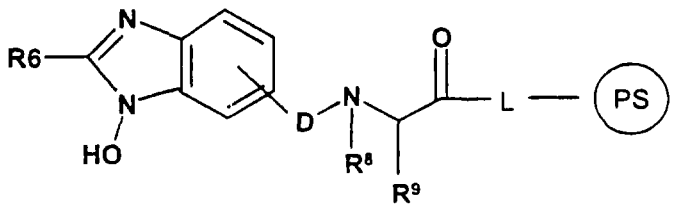


(VIII)

und anschließend die Verbindung der Formel VIII mit einer Verbindung der Formel IX

NH_2-R^6 (IX)

worin R^6 wie in der Verbindung der Formel I definiert ist, zu einer Zwischenverbindung der Formel VIa umsetzt,



(VIa)

anschließend die Zwischenverbindung der Formel VIa entweder nach Abspaltung vom Trägermaterial in eine Verbindung der Formel I überführt oder

beispielsweise mit Tributylphosphin, zu einer Verbindung der Formel VI reduziert und nach Abspaltung vom Trägermaterial in eine Verbindung der Formel I überführt, oder

d) eine Verbindung der Formel I in ein physiologisch verträgliches Salz überführt.

In der Verfahrensvariante a) werden die Säurefunktionen der Verbindungen der Formel IVa mit einer Schutzgruppe Pg versehen, diese selektive Carbonsäuren-Derivatisierung erfolgt nach Methoden wie sie in Houben-Weyl "Methoden der Org. Chemie", Band 15/1 beschrieben sind. In der Verfahrensvariante b) wird die Aminofunktionen der Ausgangsverbindungen der Formeln IVa mit einer Schutzgruppe E versehen, diese selektive Aminogruppen-Derivatisierung erfolgt nach Methoden wie sie in Houben-Weyl "Methoden der Org. Chemie", Band 15/1 beschrieben sind.

Als geeignete Schutzgruppe Pg wird dafür vorzugsweise die in der Peptidchemie gebräuchlichen Carboxy-Schutzgruppen verwendet, beispielsweise Schutzgruppen vom Alkylester-Typ, wie Methyl-, Ethyl-, tert.-Butyl-, iso-Propyl-, Benzyl-, Fluorenylmethyl-, Allyl-, Arylester-Typ, wie Phenyl-, Amid-Typ, wie Amid- oder Benzhydrylamin.
Als geeignete Schutzgruppe E wird dafür vorzugsweise die in der Peptidchemie gebräuchlichen N-Schutzgruppen verwendet, beispielsweise Schutzgruppen vom Urethan-Typ, wie Benzyloxycarbonyl(Z), t-Butyloxycarbonyl (Boc), 9-Fluorenylmethoxy-carbonyl (Fmoc) und Allyloxycarbonyl (Aloc) oder von Säureamid-Typ insbesondere Formyl, Acetyl oder Trifluoracetyl von Alkyl-Typ wie Benzyl.

Besonders geeignet hat sich dafür auch die (Trimethyl-silyl)ethoxycarbonyl (Teoc)Gruppe (P. Kociénski, Protecting Groups, Thieme Verlag 1994) bewährt.

Als Ausgangsprodukte zur Darstellung der Benzimidazolderivate der Formel III dienen bevorzugt 2,3- und 3,4-Diaminobenzoesäuren und Aryl- oder Heteroarylaldehyde, die in Gegenwart von Nitrobenzol als Lösungsmittel bei 145°C umgesetzt werden. Ferner werden die genannte Säuren mit Methyl- oder Ethylimidaten, die in einer Pinner-Reaktion aus den entsprechenden Arylnitrilen oder Heteroarylnitrilen hergestellt werden, umgesetzt.

Zur Kondensation der Verbindungen der Formel IV mit denen der Formel III verwendet man vorteilhafterweise die dem Fachmann an sich wohlbekannten Kupplungsmethoden der Peptidchemie (siehe z.B Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band 15/1 und 15/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974). Als Kondensationsmittel oder Kupplungsreagenzien kommen Verbindungen wie Carbonyldiimidazol, Carbodiimide wie Dicyclohexylcarbodiimid oder Diisopropylcarbodiimid (DIC), das O-((Cyano(ethoxy-carbonyl)-methylen)amino)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TOTU) oder Propanphosphonsäureanhydrid (PPA) in Frage.

Die Kondensationen können unter Standardbedingungen durchgeführt werden. Bei der Kondensation ist es in der Regel nötig, daß die vorhandenen, nicht reagierenden Aminogruppen durch reversible Schutzgruppen geschützt werden. Gleiches gilt für nicht an der Reaktion beteiligte Carboxylgruppen, die während der Kondensation bevorzugt als (C_1-C_6)-Alkylester, Benzylester oder tert-Butylester vorliegen. Ein Aminogruppen-Schutz erübrigt sich, wenn die Aminogruppen noch in Form von Vorstufen wie Nitrogruppen oder Cyanogruppen vorliegen und erst nach der Kondensation durch Hydrierung gebildet werden. Nach der Kondensation werden die vorhandenen Schutzgruppen in geeigneter Weise abgespalten. Beispielsweise können NO_2-Gruppen (Guanidinoschutz in Aminosäuren), Benzyloxycarbonylgruppen und Benzylgruppen in Benzylestern abhydriert werden. Die Schutzgruppen vom tert-Butyltyp werden sauer abgespalten, während der 9-Fluorenylmethyloxycarbonylrest durch sekundäre Amine entfernt wird.

Der in den Formeln V und VI mit PS bezeichnete polymere Träger ist ein quervernetztes Polystyrolharz mit einem als Zwischenkette L bezeichneten Linker. Dieser Linker trägt eine geeignete funktionelle Gruppe, beispielsweise Amin bekannt beispielsweise als Rink-Amid Harz, oder eine OH-Gruppe, bekannt beispielsweise als Wang-Harz oder

Kaiser's Oxim-Harz). Alternativ können andere polymere Träger wie Glas, Baumwolle oder Cellulose mit verschiedenen Zwischenketten L eingesetzt werden.

Die mit L bezeichnete Zwischenkette ist kovalent an den polymeren Träger gebunden und erlaubt eine reversible, amidartige oder esterartige Bindung mit der Verbindung der Formel IVa, die während der weiteren Umsetzung an der gebundenen Verbindung der Formel IVa stabil bleibt; jedoch unter stark sauren Reaktionsbedingungen, z.B. Mischungen mit Trifluoressigsäure, die am Linker befindliche Gruppe wieder freisetzt.

Die Freisetzung der gewünschten Verbindung der allgemeinen Formel I vom Linker kann an verschiedenen Stellen in der Reaktionsfolge geschehen.

A. Allgemeine Vorgehensweise zur Kopplung von geschützten Aminocarbonsäuren der Formel IVa an den festen Träger nach Verfahrensweise b):

Die Synthese wurde in Reaktoren mit je 15 ml Reaktionsvolumen durchgeführt. Jeder der Reaktoren wurde mit 0.179 g Rink-Amid-AM Harz (Fmoc-Rink-Amid AM/ Nova-Biochem; Beladung 0,56 mmol/g; d.h. 0,1 mmol/Reaktor) befüllt. Zur Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe vom Harz wurde in jeden Reaktor eine 30%ige Piperidin / DMF-Lösung zudosiert und die Mischung 45 Minuten (Min) lang geschüttelt. Anschließend wurde filtriert und das Harz mit Dimethylformamid (DMF) 3 mal gewaschen.

Zur Kopplung der geschützten Aminosäure wurden zu dem so vorbereiteten Harz je eine 0,5 molare Lösung der entsprechenden Fmoc-Aminosäure (0,3 mmol in DMF); Lösung von HOBt (0,33 mmol in DMF) und eine Lösung von DIC (0,33 mmol in DMF) zudosiert und die Mischung 16 Stunden (h) bei 35°C geschüttelt. Anschließend wurde das Harz mehrmals mit DMF gewaschen.
Zur Überprüfung der Kopplung wurden einige Harzkügelchen entnommen und einem KAISER-Test unterworfen; in allen Fällen war der Test negativ.
Die Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe erfolgte, wie oben erwähnt, mit 30%iger Piperidin/DMF-Lösung.

Zur Kopplung der Benzimidazol-carbonsäuren wurden eine 0,1 molare Lösung der entsprechenden 4- oder 5- substituierten Säure (0,4 mmol in DMF); eine 0,5 molare Lösung des Kopplungsreagenzes TOTU (0,44 mmol in DMF) und eine 0,5 molare

Lösung DIPEA (0,6 mmol in DMF) zudosiert und die Mischung 16 Stunden bei 40°C geschüttelt. Anschließend wurde mehrmals mit DMF gewaschen.
Zur Reaktionskontrolle wurden wiederum einige Harzkügelchen entnommen und einem KAISER-Test unterworfen.

Zur Abspaltung der gewünschten Substanzen vom festen Träger wurde das Harz mehrmals mit Dichlormethan gewaschen. Anschließend wurde die Abspaltlösung (50% Dichlormethan und 50% einer Mischung aus 95 % TFA, 2 % H_2O, 3 % Triisopropylsilan) zudosiert und die Mischung 1 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Mischung wurde filtriert und das Filtrat bis zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde mit Diethylether ausgefällt und fitriert.

Die festen Rückstände enthielten die gewünschten Produkte meist in hoher Reinheit oder wurden beispielsweise mit präparativer Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie an einer reversen Phase (Eluentien: A: H_2O/ 0,1% TFA, B: Acetonitril/ 0,1% TFA) fraktioniert. Lyophilisation der erhaltenen Fraktionen lieferte die gewünschten Produkte.

Die Herstellung physiologisch verträglicher Salze aus zur Salzbildung befähigten Verbindungen der Formel I, einschließlich deren stereoisomeren Formen, erfolgt in an sich bekannter Weise. Die Carbonsäuren bilden mit basischen Reagenzien wie Hydroxiden, Carbonaten, Hydrogencarbonaten, Alkoholaten sowie Ammoniak oder organischen Basen, beispielsweise Trimethyl- oder Triethylamin, Ethanolamin oder Triethanolamin oder auch basischen Aminosäuren, etwa Lysin, Ornithin oder Arginin, stabile Alkali-, Erdalkali- oder gegebenenfalls substituierte Ammoniumsalze. Sofern die Verbindungen der Formel I basische Gruppen aufweist, lassen sich mit starken Säuren auch stabile Säureadditionssalze herstellen. Hierfür kommen sowohl anorganische als auch organische Säuren wie Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Phosphor-, Methansulfon-, Benzolsulfon-, p-Toluolsulfon-, 4-Brombenzol-sulfon-, Cyclohexylamidosulfon-, Trifluormethylsulfon-, Essig-, Oxal-, Wein-, Bernstein- oder Trifluoressigsäure in Frage.

Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I und/oder eine gegebenenfalls stereoisomere Form

der Verbindung der Formel I, zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.

Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe und Therapie all solcher Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von IκB-Kinase beteiligt ist. Dazu gehören beispielsweise Asthma, Rheumatoide Arthritis (bei der Entzündung), Osteoarthritis, Alzheimers Erkrankungen, Krebserkrankungen (Potenzierung von Cytotoxica-Therapien), Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, akutes Koronarsyndrom (instabile Angina Pectoris), septischer Schock, akutes und chronisches Nierenversagen, Stroke oder Atherosklerose.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden im allgemeinen oral oder parenteral verabreicht. Die rektale, inhalative oder transdermale Applikation ist auch möglich.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, das dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der Formel I mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Träger und gegebenenfalls weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

Geeignete feste oder galenische Zubereitungsformen sind beispielsweise Granulate, Pulver, Dragees, Tabletten (Mikro)Kapseln, Suppositorien, Sirupe, Säfte, Suspensionen, Emulsionen, Tropfen oder injizierbare Lösungen sowie Präparate mit protrahierter Wirkstoff-Freigabe, bei deren Herstellung übliche Hilfsmittel, wie Trägerstoffe, Spreng-, Binde-, Überzugs-, Quellungs-, Gleit- oder Schmiermittel, Geschmacksstoffe, Süßungsmittel und Lösungsvermittler, Verwendung finden. Als häufig verwendete Hilfsstoffe seien Magnesiumcarbonat, Titandioxid, Laktose, Mannit und andere Zucker, Talkum, Milcheiweiß, Gelatine, Stärke, Cellulose und ihre Derivate, tierische und pflanzliche Öle wie Lebertran, Sonnenblumen-, Erdnuß- oder Sesamöl, Polyethylenglykol und Lösungsmittel wie etwa steriles Wasser und ein- oder mehrwertige Alkohole wie Glycerin, genannt.

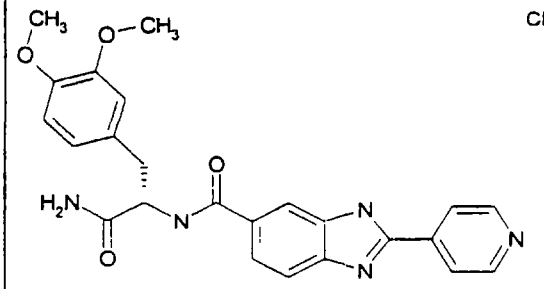
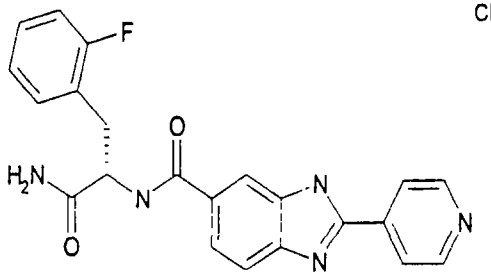
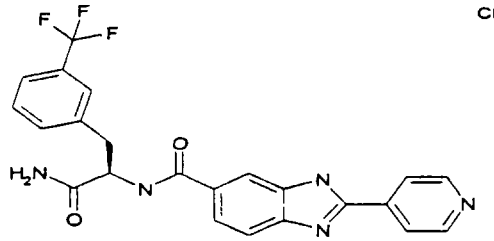
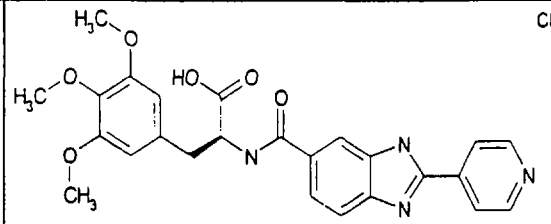
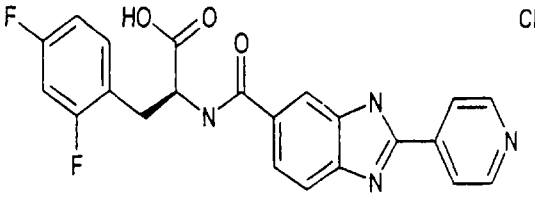
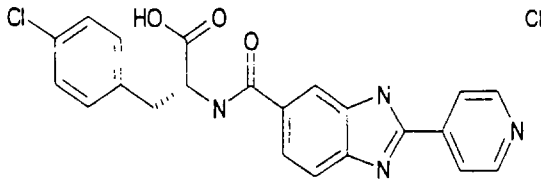
Vorzugsweise werden die pharmazeutischen Präparate in Dosierungseinheiten hergestellt und verabreicht, wobei jede Einheit als aktiven Bestandteil eine bestimmte Dosis der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I enthält. Bei festen Dosierungseinheiten wie Tabletten, Kapseln, Dragees oder Suppositorien, kann diese Dosis bis zu etwa 1000 mg, bevorzugt von etwa 50 mg bis 300 mg und bei Injektionslösungen in Ampullenform bis zu etwa 300 mg, vorzugsweise von etwa 10 mg bis 100 mg, betragen.

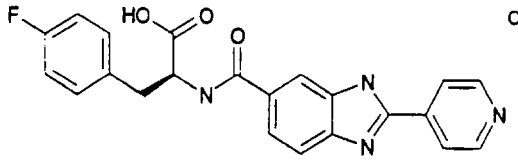
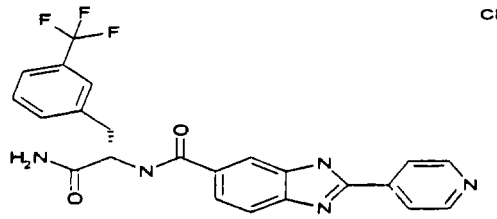
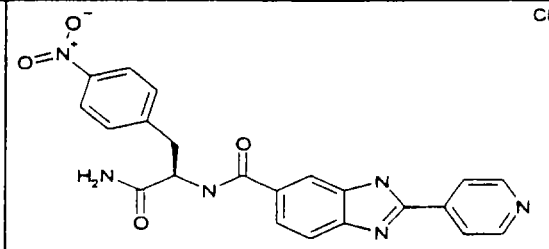
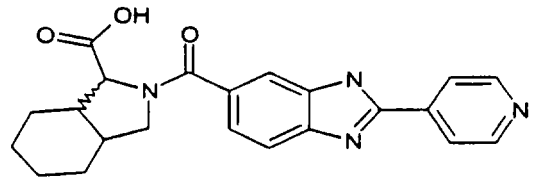
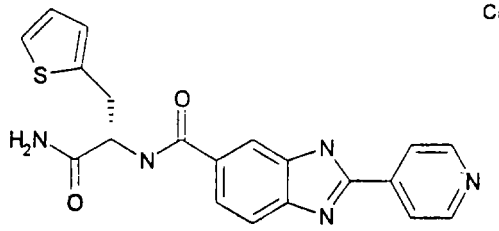
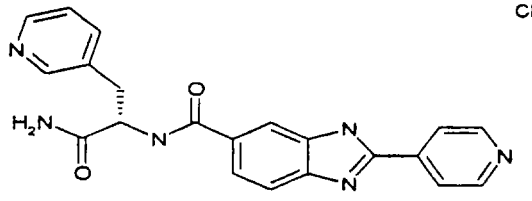
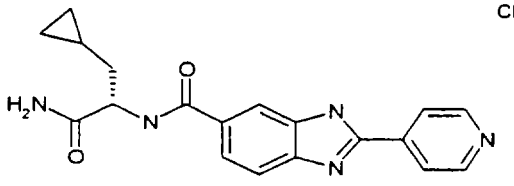
Für die Behandlung eines erwachsenen, etwa 70 kg schweren Patienten sind je nach Wirksamkeit der Verbindung gemäß Formel I, Tagesdosen von etwa 20 mg bis 1000 mg Wirkstoff, bevorzugt von etwa 100 mg bis 500 mg indiziert. Unter Umständen können jedoch auch höhere oder niedrigere Tagesdosen angebracht sein. Die Verabreichung der Tagesdosis kann sowohl durch Einmalgabe in Form einer einzelnen Dosierungseinheit oder aber mehrerer kleinerer Dosierungseinheiten als auch durch Mehrfachgabe unterteilter Dosen in bestimmten Intervallen erfolgen.

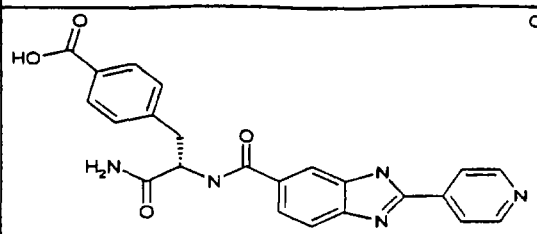
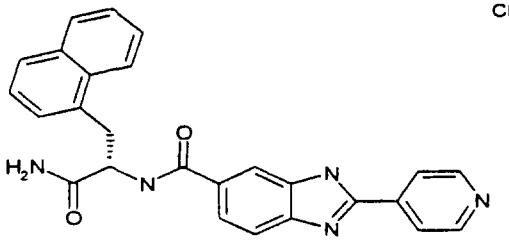
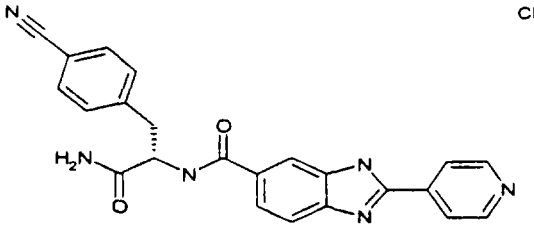
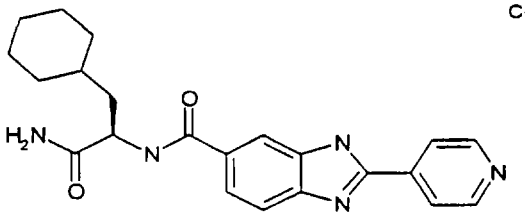
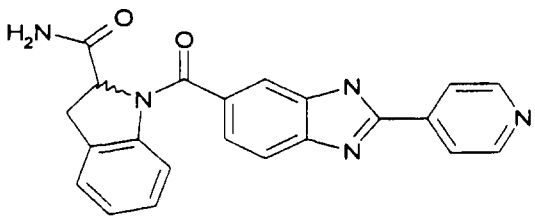
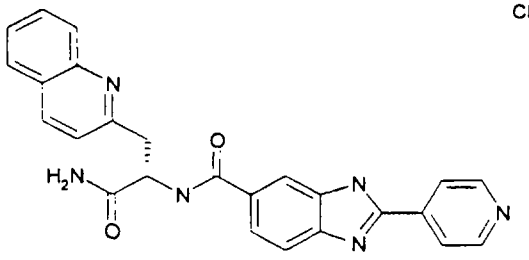
Endprodukte werden in der Regel durch massenspektroskopische Methoden (FAB-, ESI-MS) bestimmt. Temperaturangaben in Grad Celsius, RT bedeutet Raumtemperatur (22-26°C). Verwendete Abkürzungen sind entweder erläutert oder entsprechen den üblichen Konventionen.

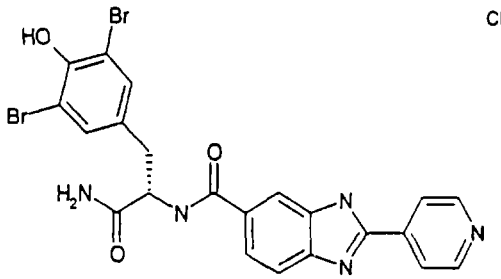
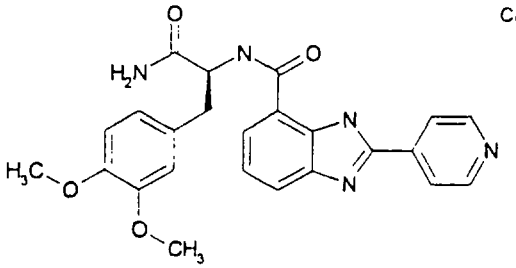
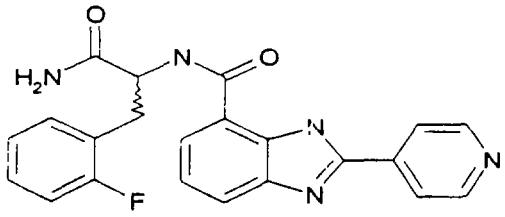
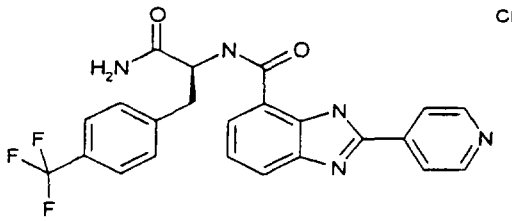
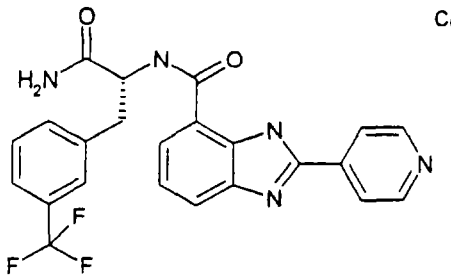
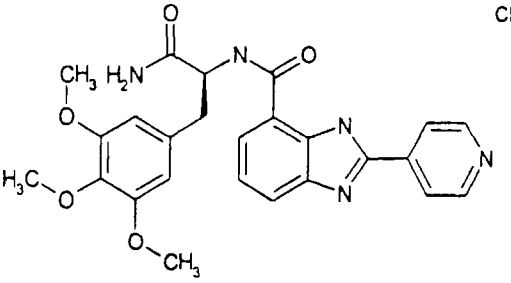
Beispiele nach Verfahrensvariante b) gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift
HPLC (RP 18; UV 210 nm): Gradient 0-15 Min. B = 5-70% (A = 100% H_2O/ 0.1% Trifluoressigsäure; B = 100% Acetonitril/ 0,1% Trifluoressigsäure)
Die in der folgenden Tabelle 1 genannten Beispiele sind analog zur Verfahrensvariante b) gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift hergestellt worden.

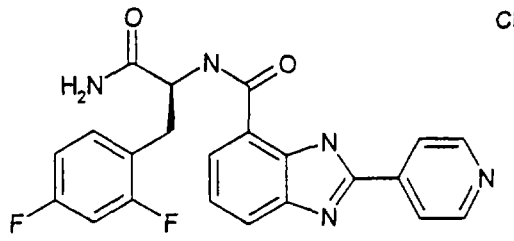
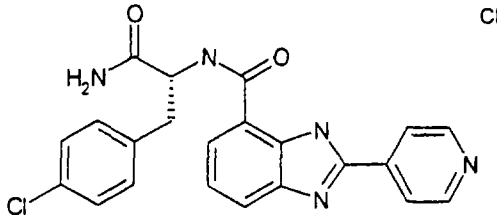
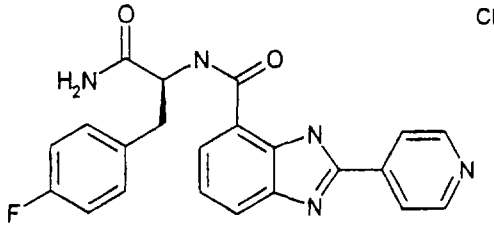
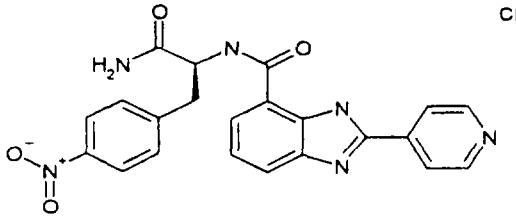
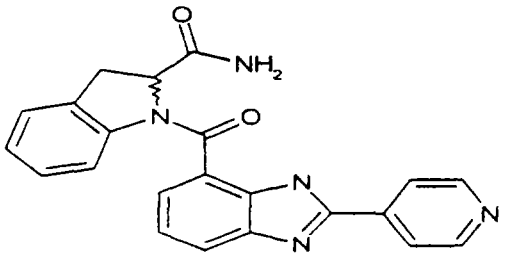
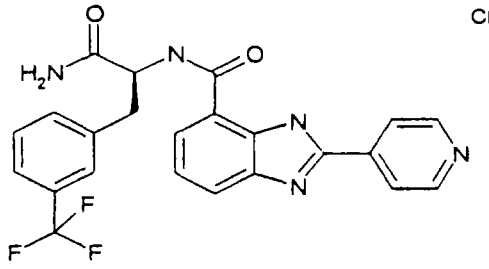
Tabelle 1:

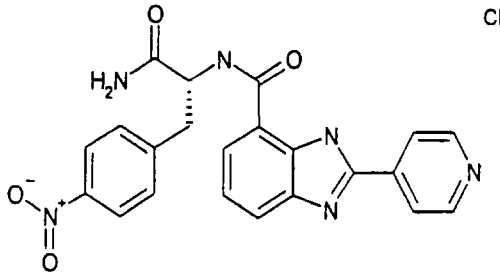
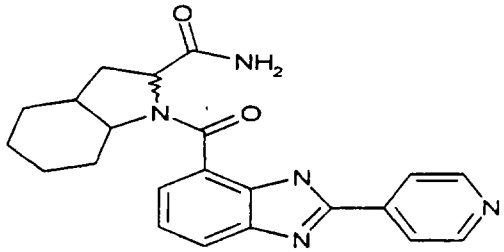
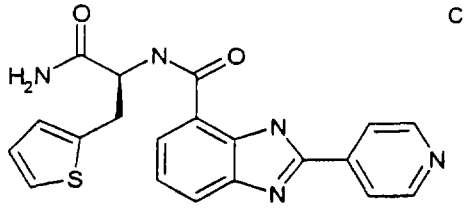
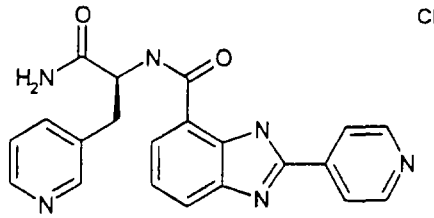
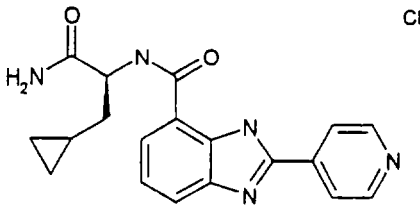
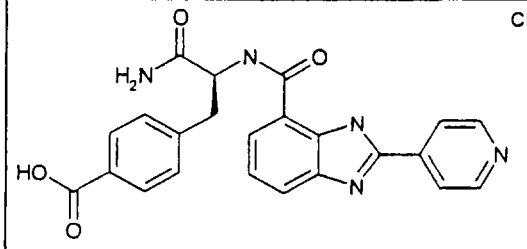
Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
1	 Chiral	$C_{24}H_{23}N_5O_4$	446,12	b)
2	 Chiral	$C_{22}H_{18}FN_5O_2$	403,89	b)
3	 Chiral	$C_{23}H_{18}F_3N_5O_2$	453,90	b)
4	 Chiral	$C_{25}H_{24}N_4O_6$	476,1	b)
5	 Chiral	$C_{22}H_{16}F_2N_4O_3$	422,03	b)
6	 Chiral	$C_{22}H_{17}ClN_4O_3$	421,88 419,94	b)

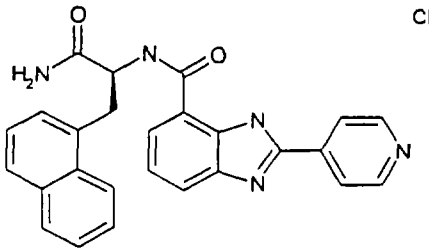
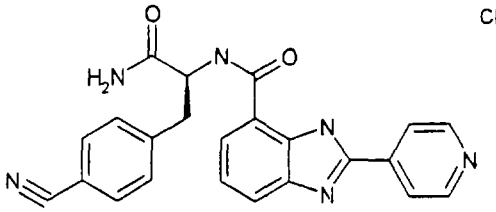
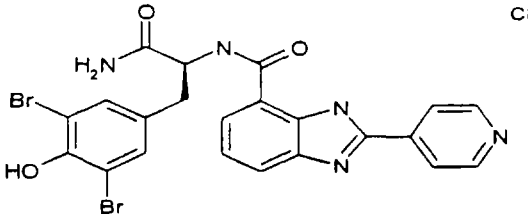
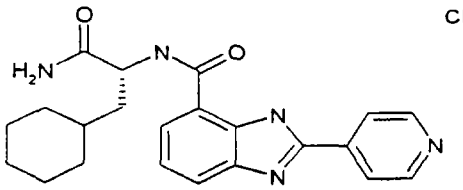
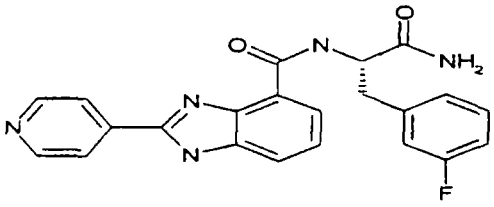
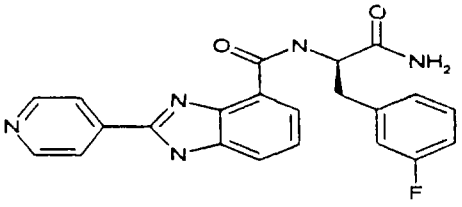
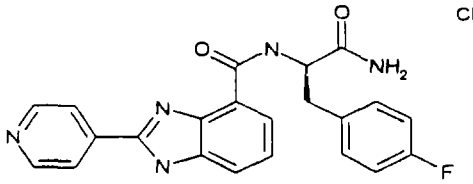
Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
7	 Chiral	$C_{22}H_{17}FN_4O_3$	403,87	b)
8	 Chiral	$C_{23}H_{18}F_3N_5O_2$	453,91	b)
9	 Chiral	$C_{22}H_{18}N_6O_4$	430,84	b)
10		$C_{22}H_{22}N_4O_3$	389,87	b)
11	 Chiral	$C_{20}H_{17}N_5O_2S$	391,79	b)
12	 Chiral	$C_{21}H_{18}N_6O_2$	387,22	b)
13	 Chiral	$C_{19}H_{19}N_5O_2$	349,79	b)

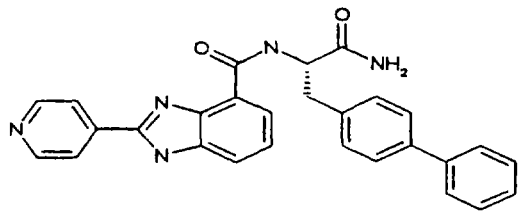
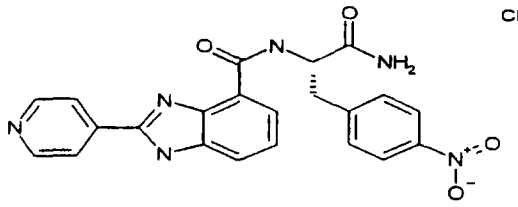
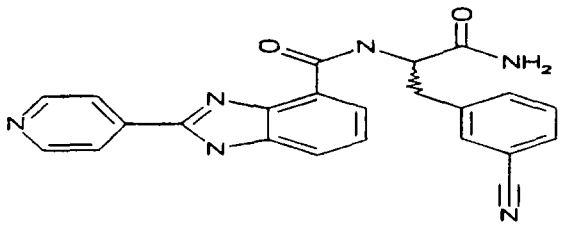
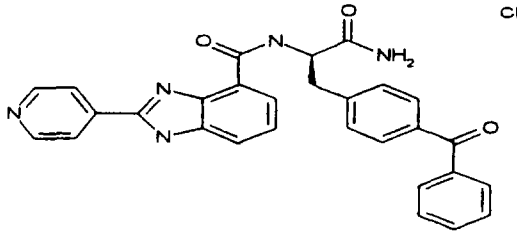
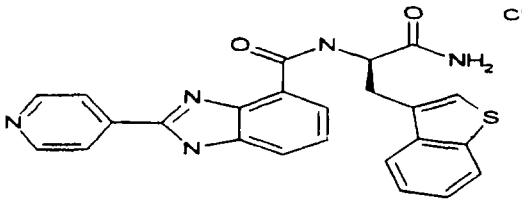
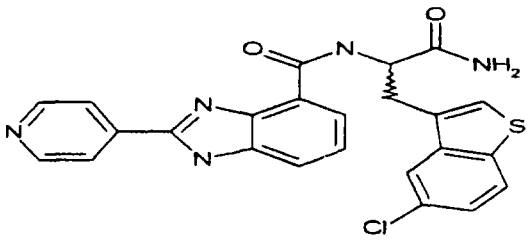
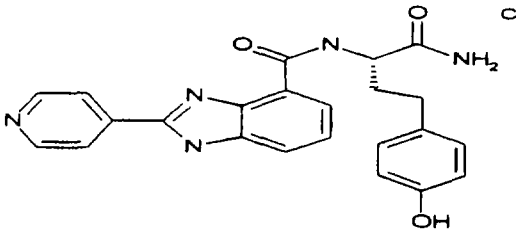
Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
14	 Chiral	$C_{23}H_{19}N_5O_4$	430,04	b)
15	 Chiral	$C_{26}H_{21}N_5O_2$	435,89	b)
16	 Chiral	$C_{23}H_{18}N_6O_2$	410,4352	b)
18	 Chiral	$C_{22}H_{25}N_5O_2$	392,18	b)
19		$C_{22}H_{17}N_5O_2$	383,86	b)
20	 Chiral	$C_{25}H_{20}N_6O_2$	437,10	b)

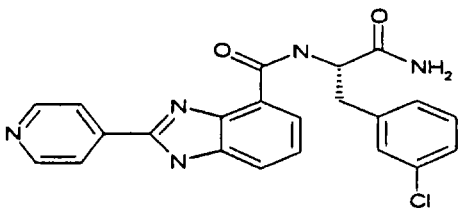
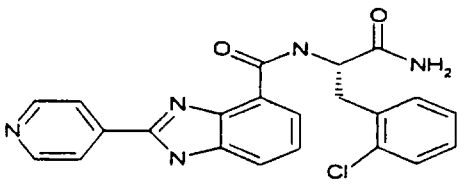
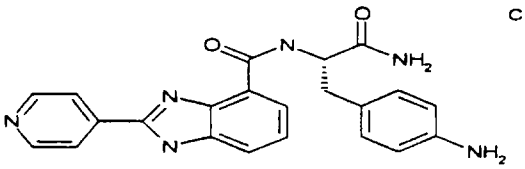
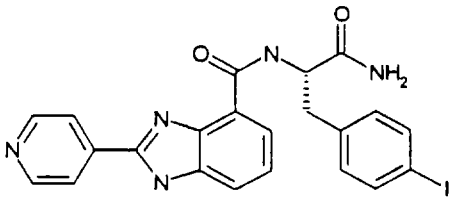
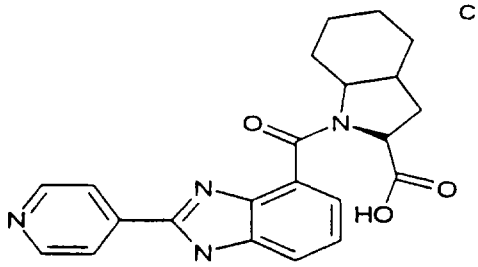
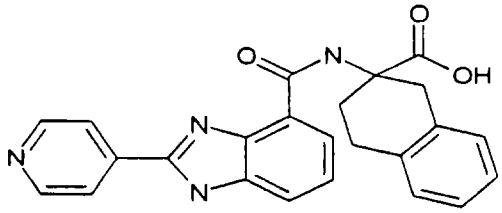
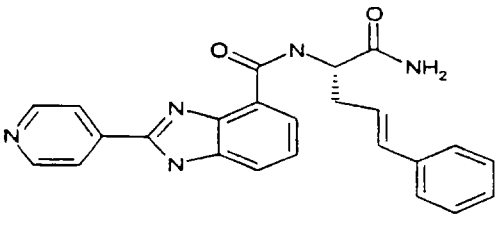
Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
21	 Chiral	$C_{22}H_{17}Br_2N_5O_3$	559,94 561,82	b)
22	 Chiral	$C_{24}H_{23}N_5O_4$	446,12	b)
23		$C_{22}H_{18}FN_5O_2$	403,96	b)
24	 Chiral	$C_{23}H_{18}F_3N_5O_2$	454,08	b)
25	 Chiral	$C_{23}H_{18}F_3N_5O_2$	453,99	b)
26	 Chiral	$C_{25}H_{25}N_5O_5$	476,17	b)

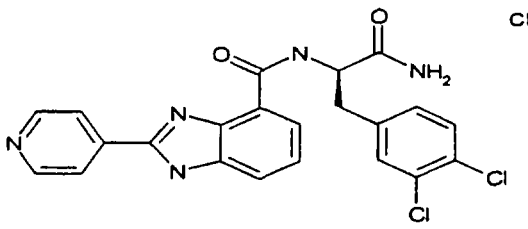
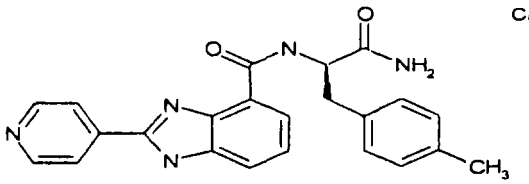
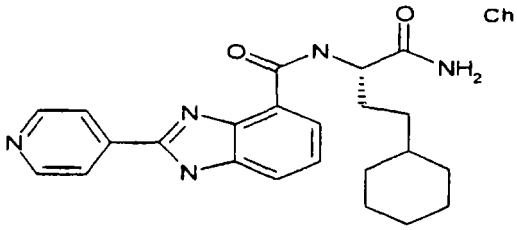
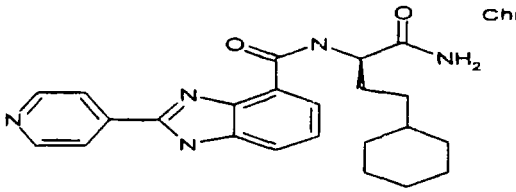
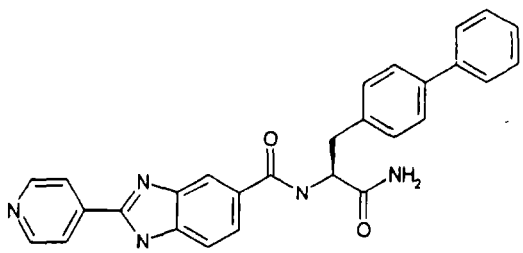
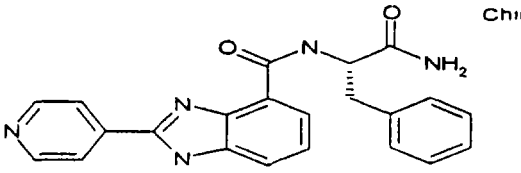
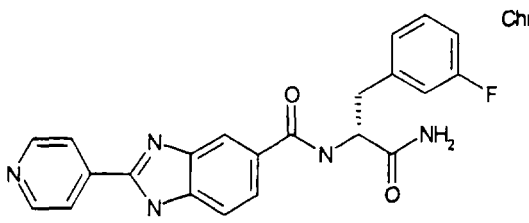
Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
27	 Chiral	$C_{22}H_{17}F_2N_5O_2$	421,31	b)
28	 Chiral	$C_{22}H_{18}ClN_5O_2$	419,94	b)
29	 Chiral	$C_{22}H_{18}FN_5O_2$	403,80	b)
30	 Chiral	$C_{22}H_{18}N_6O_4$	431,07	b)
31		$C_{22}H_{17}N_5O_2$	383,74	b)
32	 Chiral	$C_{23}H_{18}F_3N_5O_2$	453,97	b)

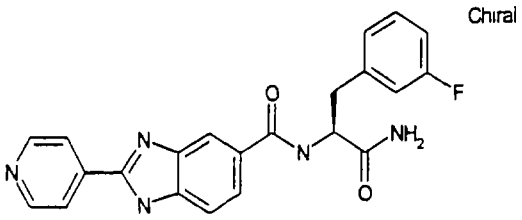
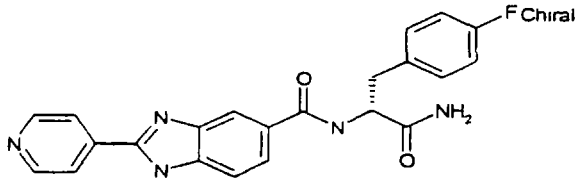
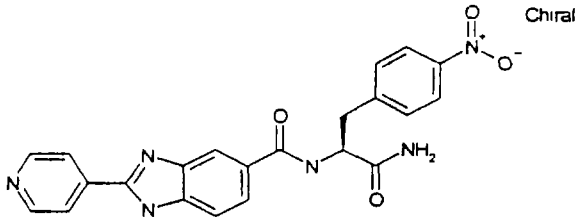
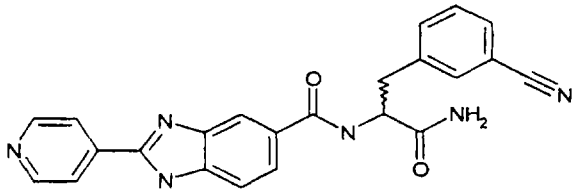
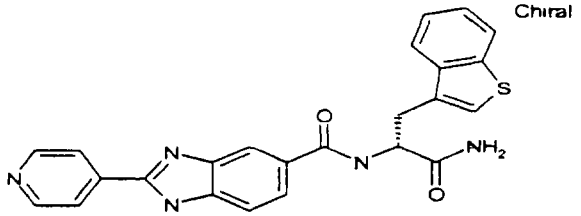
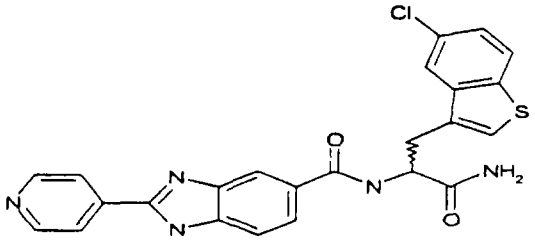
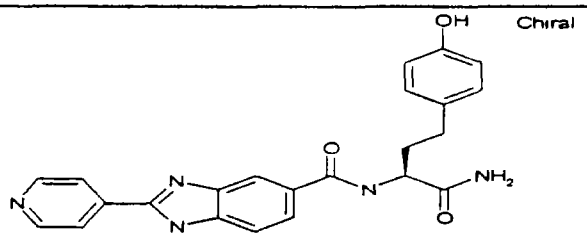
Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
33	 Chiral	$C_{22}H_{18}N_6O_4$	430,83	b)
34		$C_{22}H_{23}N_5O_2$	389,95	b)
35	 Chiral	$C_{20}H_{17}N_5O_2S$	392,20	b)
36	 Chiral	$C_{21}H_{18}N_6O_2$	387,04	b)
37	 Chiral	$C_{19}H_{19}N_5O_2$	349,98	b)
38	 Chiral	$C_{23}H_{19}N_5O_4$	429,74	b)

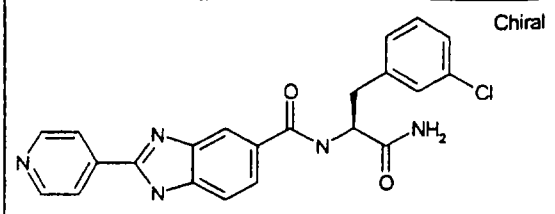
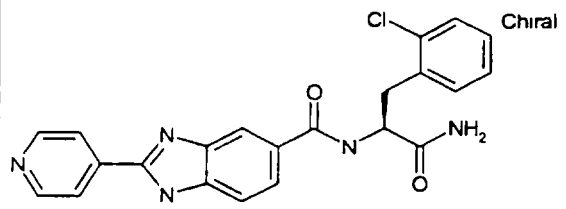
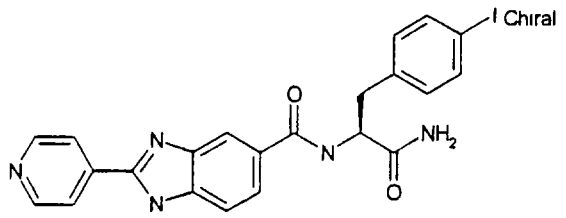
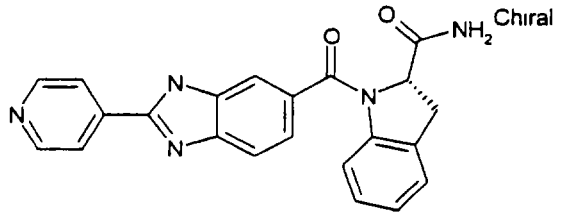
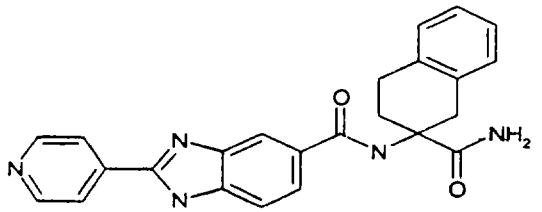
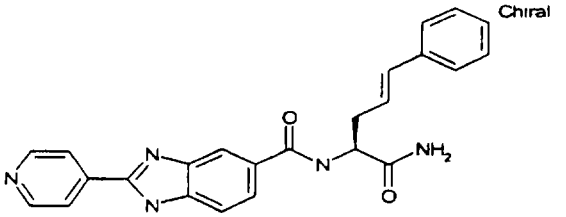
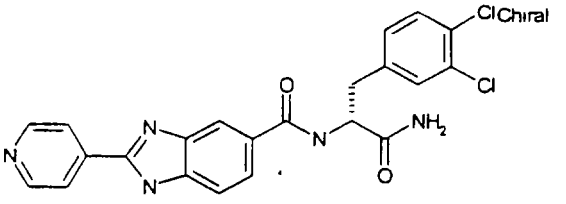
Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
39	 Chiral	$C_{26}H_{21}N_5O_2$	435,90	b)
40	 Chiral	$C_{23}H_{18}N_6O_2$	410,44	b)
41	 Chiral	$C_{22}H_{17}Br_2N_5O_3$	559,99 561,85	b)
42	 Chiral	$C_{22}H_{25}N_5O_2$	391,83	b)
43	 Chiral	$C_{22}H_{18}FN_5O_2$	404,17	b)
44	 Chiral	$C_{22}H_{18}FN_5O_2$	404,08	b)
45	 Chiral	$C_{22}H_{18}FN_5O_2$	403,88	b)

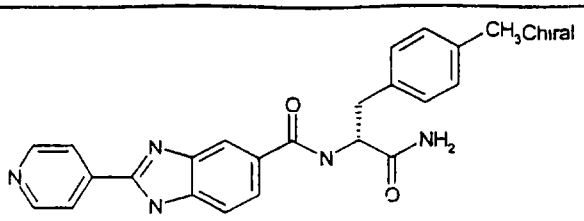
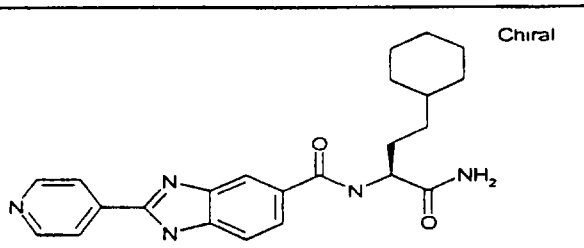
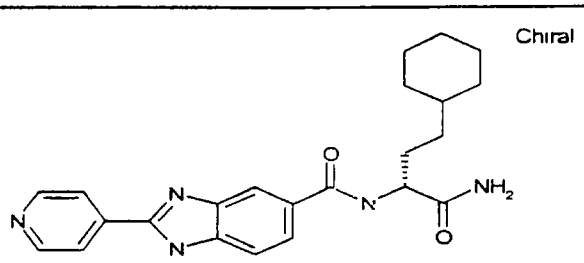
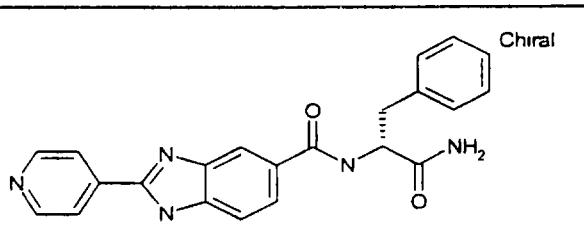
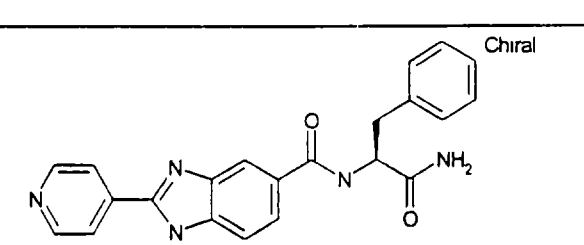
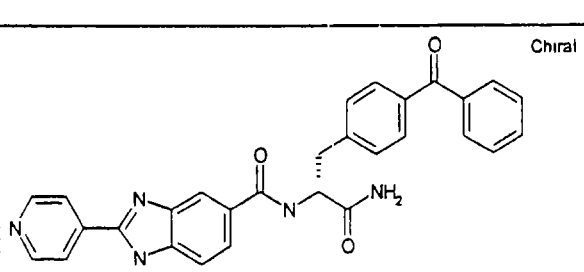
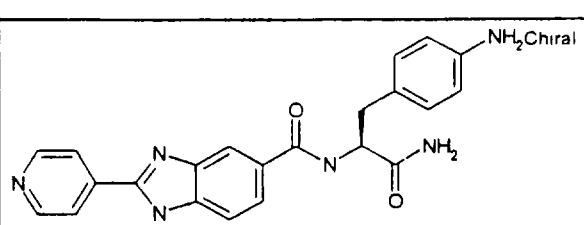
Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
46	 Chiral	$C_{28}H_{23}N_5O_2$	462,18	b)
47	 Chiral	$C_{22}H_{18}N_6O_4$	431,03	b)
48		$C_{23}H_{18}N_6O_2$	411,1	b)
49	 Chiral	$C_{29}H_{23}N_5O_3$	489,93	b)
50	 Chiral	$C_{24}H_{19}N_5O_2S$	442,1	b)
51		$C_{24}H_{18}ClN_5O_2S$	475,98	b)
52	 Chiral	$C_{23}H_{21}N_5O_3$	416,27	b)

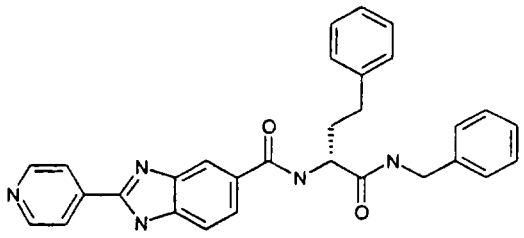
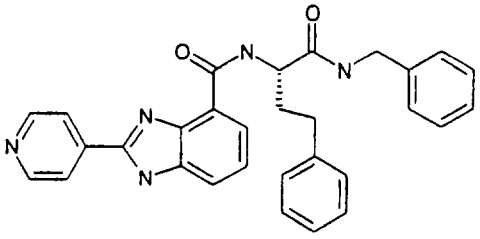
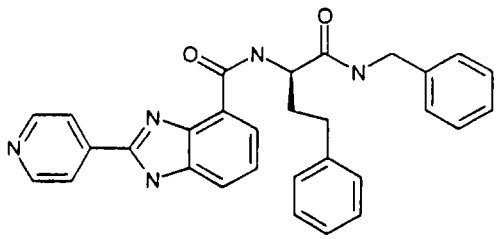
Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
53	 Chiral	$C_{22}H_{18}ClN_5O_2$	421,88 419,84	b)
54	 Chiral	$C_{22}H_{18}ClN_5O_2$	421,91	b)
55	 Chiral	$C_{22}H_{20}N_6O_2$	400,94	b)
56	 Chiral	$C_{22}H_{18}IN_5O_2$	510,72	b)
57	 Chiral	$C_{22}H_{22}N_4O_3$	389,85	b)
58		$C_{24}H_{20}N_4O_3$	411,88 413,14	b)
59	 Chiral	$C_{24}H_{21}N_5O_2$	412,01	b)

Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
60	 Chiral	$C_{22}H_{17}Cl_2N_5O_2$	456,02 454,13	b)
61	 Chiral	$C_{23}H_{21}N_5O_2$	400,14	b)
62	 Chiral	$C_{23}H_{27}N_5O_2$	406,21	b)
63	 Chiral	$C_{23}H_{27}N_5O_2$	406,12	b)
64	 Chiral	$C_{28}H_{23}N_5O_2$	462,21	b)
65	 Chiral	$C_{22}H_{19}N_5O_2$	385,67	b)
66	 Chiral	$C_{22}H_{18}FN_5O_2$	403,92	b)

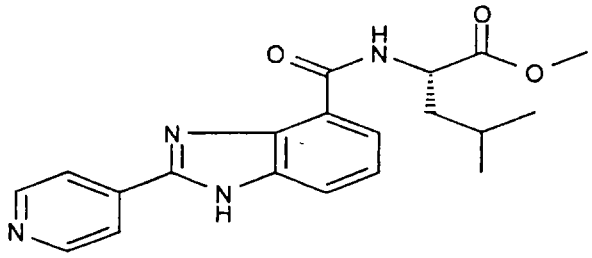
Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
67	 Chiral	$C_{22}H_{18}FN_5O_2$	404,02	b)
68	 F Chiral	$C_{22}H_{18}FN5O_2$	404	b)
69	 Chiral	$C_{22}H_{18}N6O_4$	430,96	b)
70		$C_{23}H_{18}N_6O_2$	411,04	b)
71	 Chiral	$C_{24}H_{19}N_5O_2S$	441,81	b)
72		$C_{24}H_{18}ClN_5O_2S$	477,96 475,97	b)
73	 Chiral	$C_{23}H_{21}N_5O_3$	416,13	b)

Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
74		C_{22} H_{18} Cl N_5 O_2	419,98 421,90	b)
75		C_{22} H_{18} Cl N_5 O_2	420,12	b)
76		C_{22} H18 I N_5 O_2	512,06	b)
77		C_{22} H_{17} N_5 O_2	384,1	b)
78		C_{24} H_{21} N_5 O_2	412,1	b)
79		C_{24} H_{21} N_5 O_2	412,07	b)
80		C_{22} H_{17} Cl_2 N_5 O_2	456,05 453,89	b)

Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
81		$C_{23}H_{21}N_5O_2$	399,95	b)
82		$C_{23}H_{27}N_5O_2$	406,04	b)
83		$C_{23}H_{27}N_5O_2$	405,87	b)
84		$C_{22}H_{19}N_5O_2$	385,78	b)
85		$C_{22}H_{19}N_5O_2$	385,78	b)
86		$C_{29}H_{23}N_5O_3$	490,1	b)
87		$C_{22}H_{20}N_6O_2$	400,44	b)

Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
88	 Chiral	$C_{30}H_{27}N_5O_2$	490,3	b)
89	 Chiral	$C_{30}H_{27}N_5O_2$	490,27	b)
90	 Chiral	$C_{30}H_{27}N_5O_2$	490,22	b)

Beispiel 91 (2-(Pyrid-4-yl)-1H-Benzoimidazol-4-Carbonyl)-(L)-Leucin-Methylester (1)



Ammonium-3-Nitro-Phthalamidsäure (1a). 100 g (518 mMol) 3-Nitrophthalsäureanhydrid wurden bei Raumtemperatur (RT) vorgelegt und unter Rühren schnell mit 170 ml konzentrierter Ammoniumhydroxidlösung versetzt. Es wurde 1 Stunde (h) bei RT nachgerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und im Exsikkator getrocknet. Ausbeute: 95,6 g (88%).

2-Amino-3-Nitro-Benzoesäure (1b). 22 g (105,2 mMol) Ammonium-3-Nitro-Phthalamidsäure (1a) wurden unter Rühren mit 165 ml Natriumhypochlorit-Lösung versetzt. Nach 5 Minuten gab man eine Lösung von 8,8 g Natriumhydroxid in 22 ml Wasser zu und rührte anschließend 1 h bei 70°C. Die Suspension wurde unter Rühren

in 500 ml Wasser gegossen. Die entstehende klare Lösung wurde mit konzentrierter HCl angesäuert. Der Niederschlag wurde abfiltriert und im Exsikkator getrocknet. Ausbeute: 9,68 g (51%).

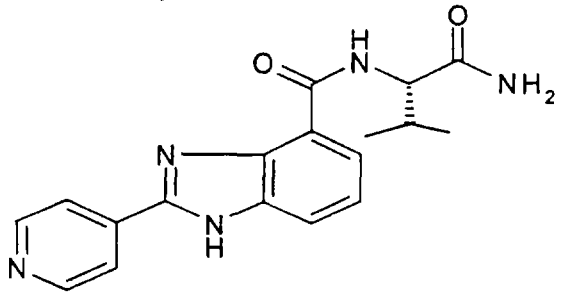
2,3-Diamino-Benzoesäure (1c). 14 g (76,9 mMol) 2-Amino-3-Nitro-Benzoesäure (1b) wurden in 500 ml Methanol gelöst, mit Pd/C versetzt und mit Wasserstoff hydriert. Nach 4 h filtrierte man den Katalysator ab und engte ein. Es wurde ein dunkelbrauner Feststoff erhalten. Ausbeute: 11,67 g (99%).

(2-Pyridyl-4-yl)-1H-Benzoimidazol-4-carbonsäure (1d). 700 mg (4,6 mMol) 2,3-Diamino-Benzoesäure (1c) und 0,47 ml (4,95 mMol) 4-Pyridylaldehyd wurden in 40 ml Nitrobenzol gelöst und unter Rühren für 2 h auf 145°C erhitzt. Anschließend kühlte man ab und filtrierte den Niederschlag ab. Der Niederschlag wurde mit Essigester gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Ausbeute: 800 mg (73%).

((2-Pyridyl-4-yl)-1H-Benzoimidazol-4-Carbonyl)-(L)-Leucin-Methylester (1). 120 mg (0,5 mMol) ((2-Pyridyl-4-yl)-1H-Benzoimidazol-4-carbonsäure (1d) und 84 mg (0,5 mMol) H-(L)-Leucin-Methylester wurden in 5 ml DMF gelöst. Man setzte 164 mg (0,5 mMol) TOTU (O-[(Cyano(ethoxycarbonyl)methyliden)amino-1,1,3,3,-tetramethyl]uroniumtetrafluoro-borat) und 0,086 ml Diisopropylethylamin zu und rührte 3 h bei RT. Der Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Der Rückstand wurde in Essigester gelöst, mit Wasser gewaschen, die organische Phase mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Ausbeute: 180 mg (98%).

$(M+H)^+ = 367,1$ (Cl^+)

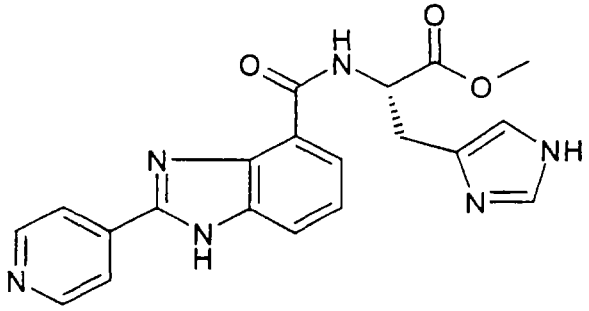
Beispiel 92 ((2-Pyridyl-4-yl)-1H-Benzimidazol-4-Carbonyl)-(L)-Valin-Amid (2)



120 mg (0,5 mMol) ((2-Pyridyl-4-yl)-1H-Benzoimidazol-4-carbonsäure (1d) und 76,4 mg (0,5 mMol) H-(L)-Valin-Amid wurden in 5 ml DMF gelöst. Man setzte 164 mg (0,5 mMol) TOTU (O-[(Cyano(ethoxycarbonyl)methyliden)amino-1,1,3,3,-tetramethyl]uroniumtetra-fluorborat) und 0,086 ml Diisopropylethylamin zu und rührt 3 h bei RT. Der Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Der Rückstand wurde in Essigester gelöst, mit

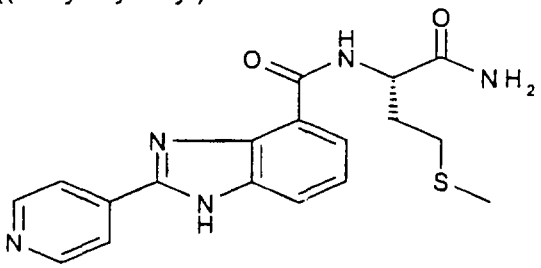
gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, die organische Phase mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt.
Ausbeute: 168 mg (99%). $(M+H)^+$ = 338,2 (Cl^+).

Beispiel 93 ((2-Pyridyl-4-yl)-1H-Benzimidazol-4-Carbonyl)-(S)-Histidin-Methylester (3)



((2-Pyridyl-4-yl)-1H-Benzimidazol-4-Carbonyl)-(L)-Histidin(Trt)-Methylester (3 a).
120 mg (0,5 mMol) ((2-Pyridyl-4-yl)-1H-Benzimidazol-4-carbonsäure (1d) und 242 mg (0,5 mMol) H-(L)-Histidin(Trt)-Methylester wurden in 5 ml DMF gelöst. Man setzte 164 mg (0,5 mMol) TOTU und 0,172 ml Diisopropylethylamin zu und rührte 3 h bei RT. Die klare Lösung wurde eingeengt. Der Rückstand wurde in Essigester gelöst, mit Wasser gewaschen, die organische Phase mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Ausbeute: 380 mg Rohprodukt. $(M+H)^+$ = 633,3 (ES^+).

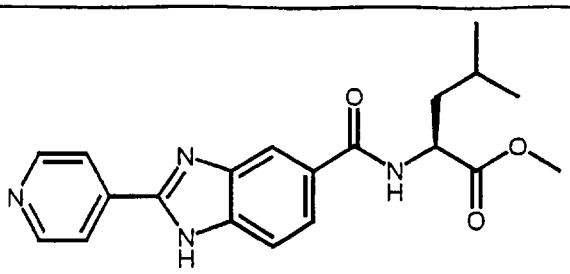
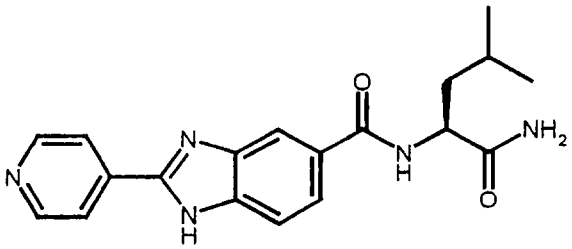
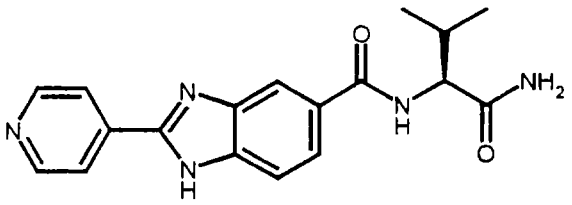
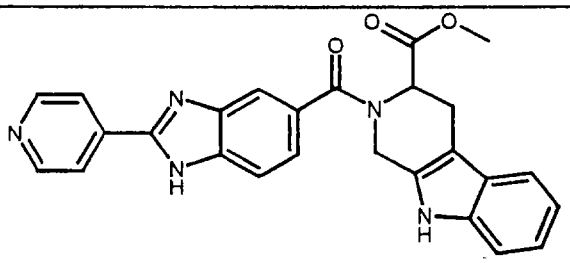
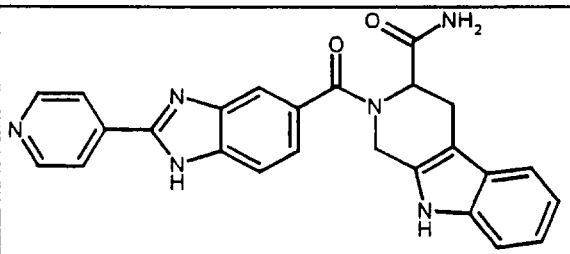
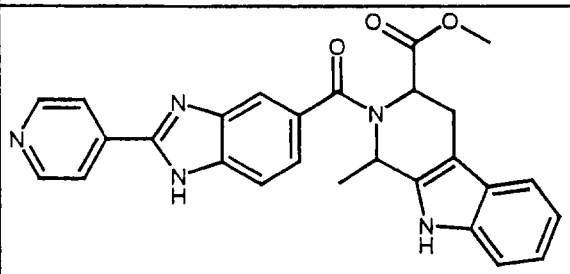
Beispiel 94 ((2-Pyridyl-4-yl)-1H-Benzimidazol-4-Carbonyl)-(L)-Methionin-Amid (4)

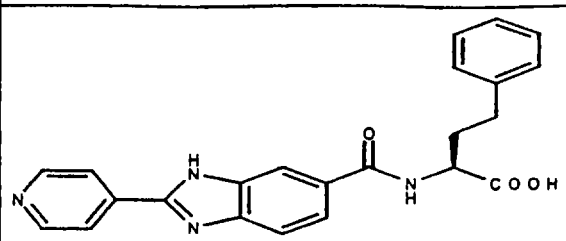
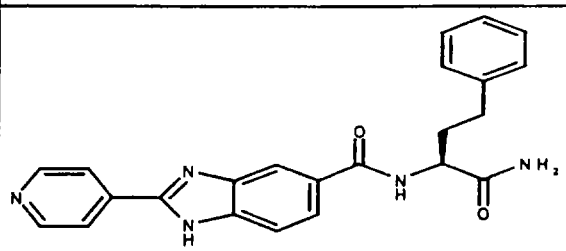
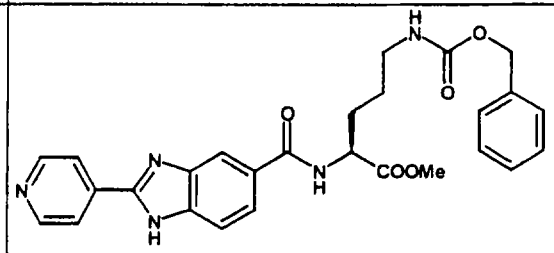
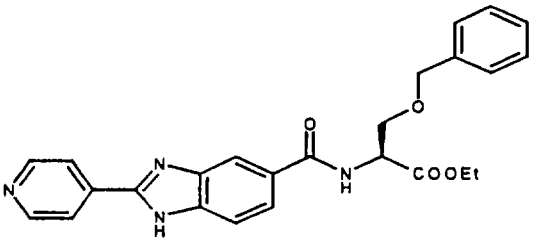
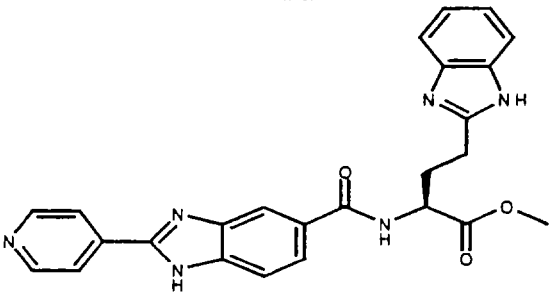
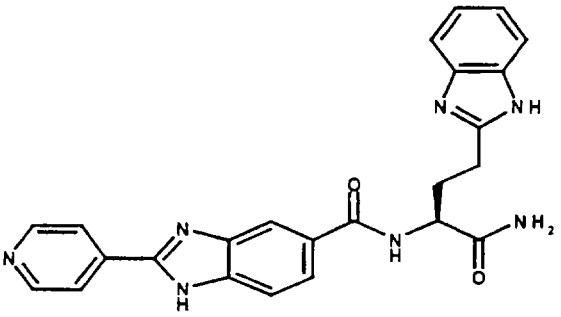


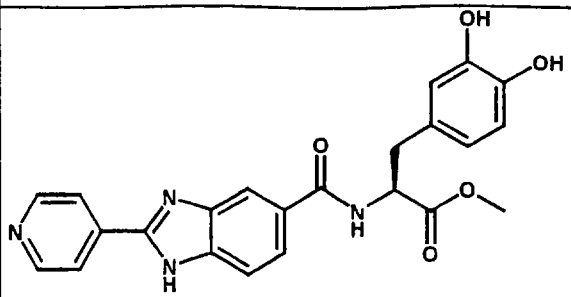
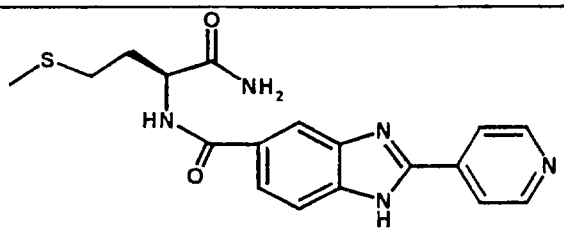
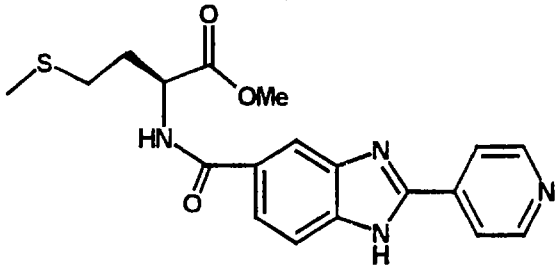
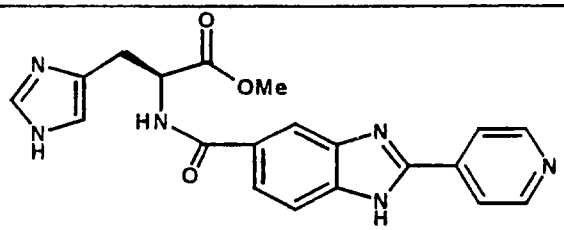
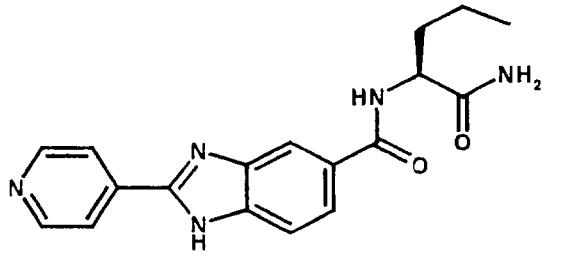
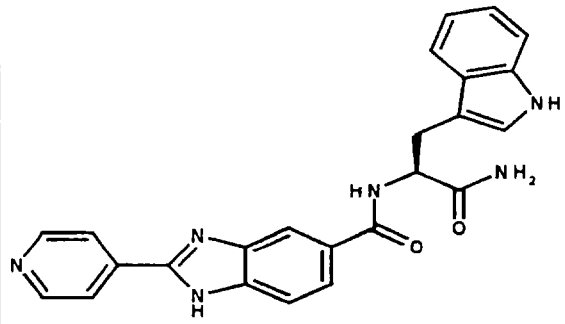
120 mg (0,5 mMol) ((2-Pyridyl-4-yl)-1H-Benzimidazol-4-carbonsäure (1d). und 74,2 mg (0,5 mMol) H-(L)-Methionin-Amid wurden in 5 ml DMF gelöst. Man setzte 164 mg (0,5 mMol) TOTU und 0,086 ml Diisopropylethylamin zu und rührte 3 Stunden bei RT. Die klare Lösung wurde eingeengt. Der Rückstand wurde in Essigester gelöst, mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, die organische Phase mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Ausbeute: 149 mg (81%) $(M+H)^+$ = 370,2 (ES^+).

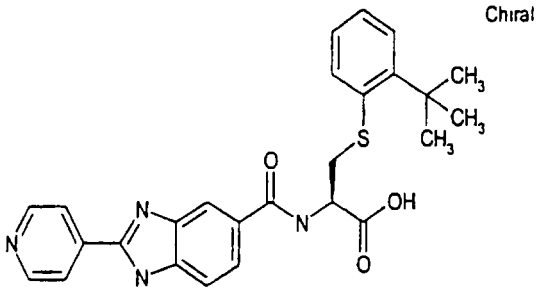
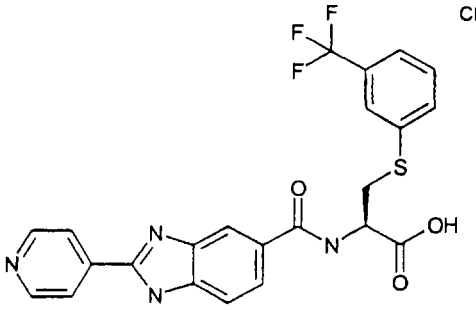
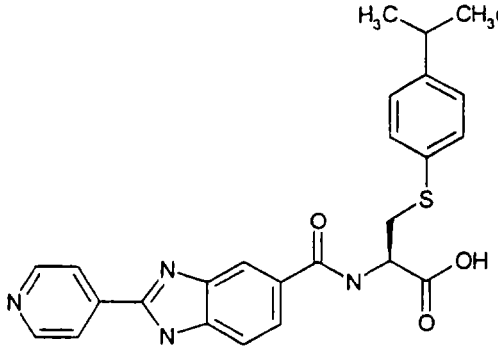
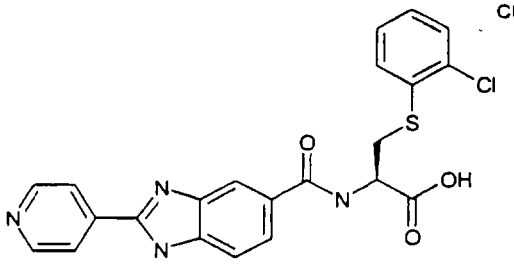
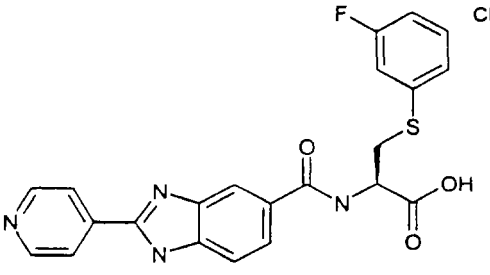
Die in der folgenden Tabelle 2 genannten Beispiele sind analog zu den Beispielen 91 bis 94 hergestellt worden.

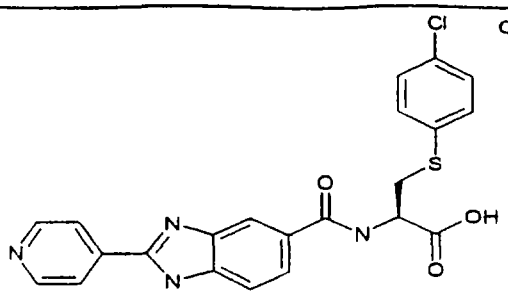
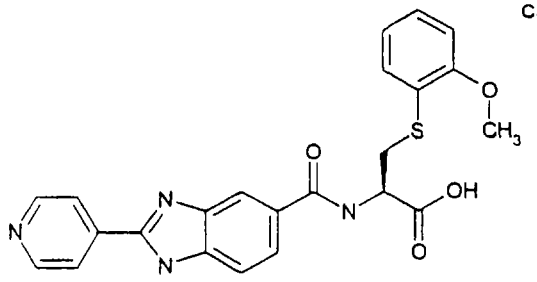
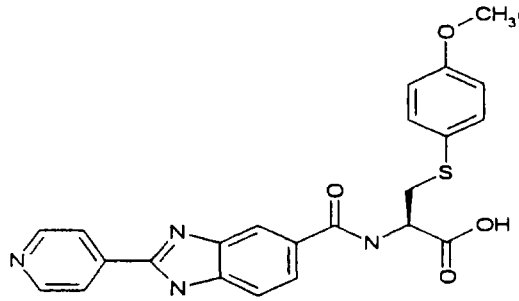
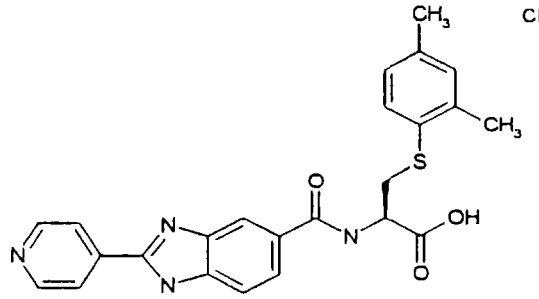
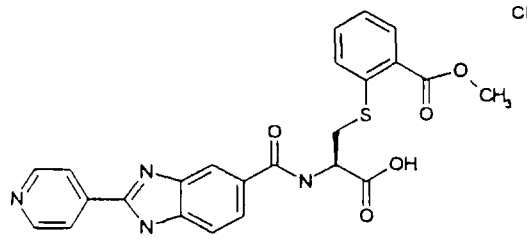
Tabelle 2:

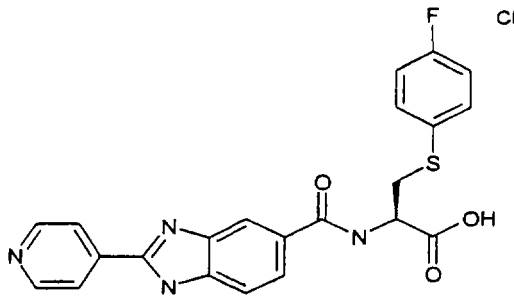
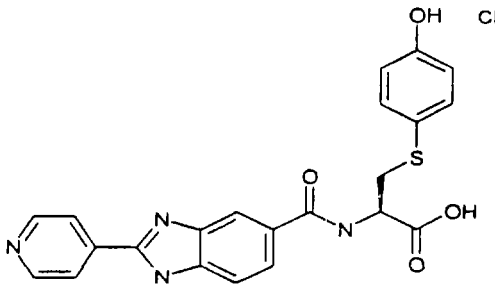
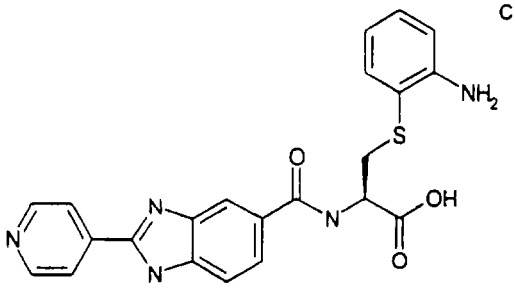
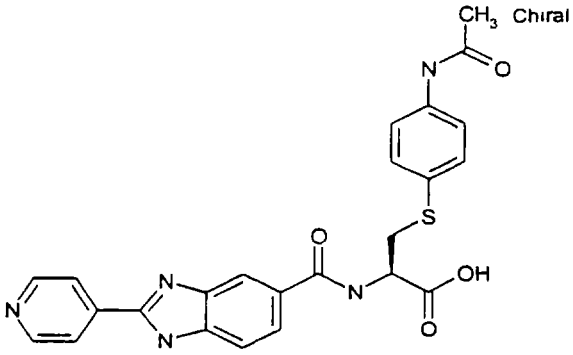
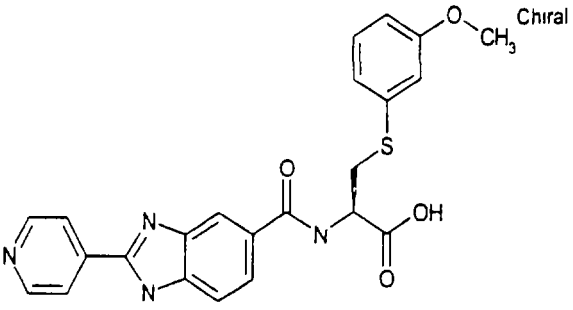
Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
95		**M.W. = 366.42 C20H22N4O3**	367.1	Verfahrens variante a)
96		**M.W. = 351.41 C19H21N5O2**	352.2	a)
97		**M.W. = 337.38 C18H19N5O2**	338.2	a)
98		**M.W. = 451.49 C26H21N5O3**	452.2	a)
99		**M.W. = 436.48 C25H20N6O2**	437.2	a)
100		**M.W. = 465.52 C27H23N5O3**	466.2	a)

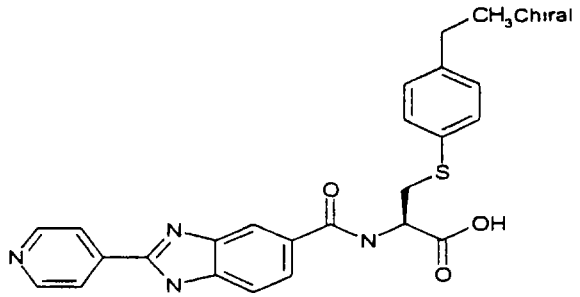
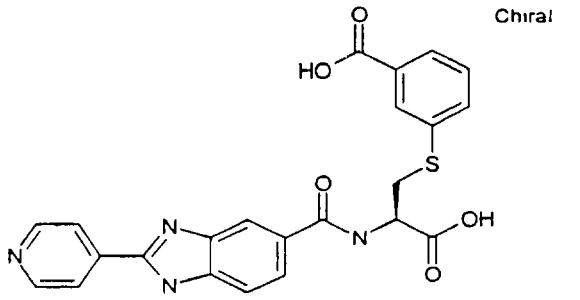
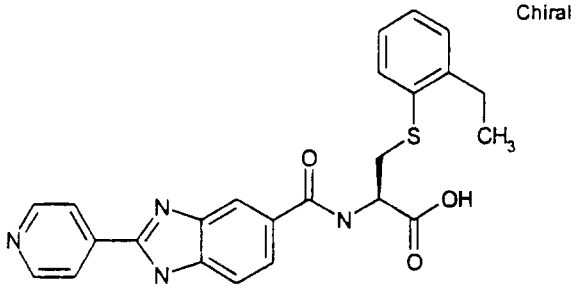
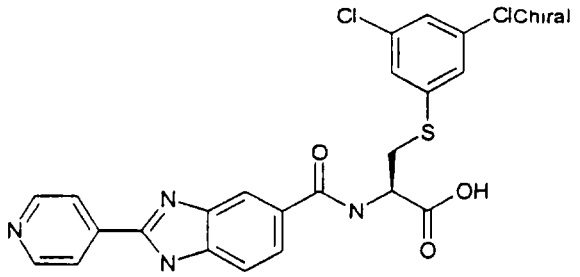
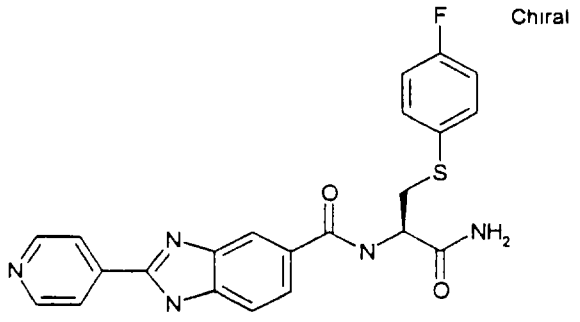
Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
101		**M.W. = 400.44 C23H20N4O3**	401.2	a)
102		**M.W.= 399.46 C23H21N5O2**	400.2	a)
103		**M.W. = 501.55 C27H27N5O5**	502.3	a)
104		**M.W. = 444.49 C25H24N4O4**	445.3	a)
105		**M.W. = 454.49 C25H22N6O3**	455.1	a)
106		**M.W. = 439.48 C24H21N7O2**	440.2	a)

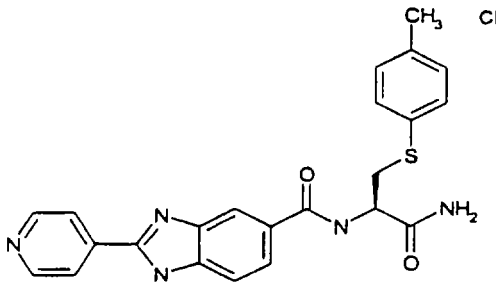
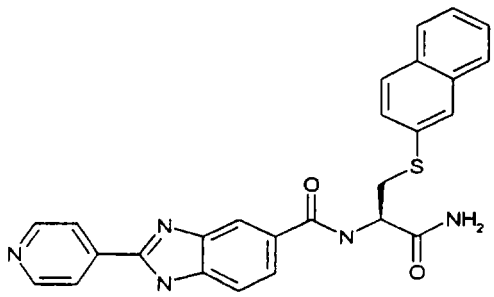
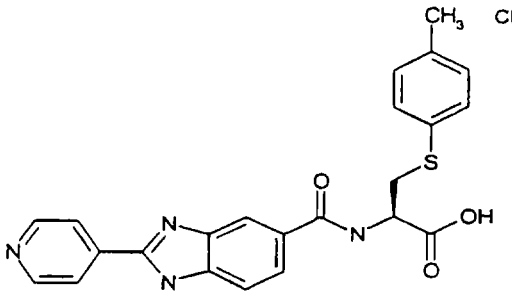
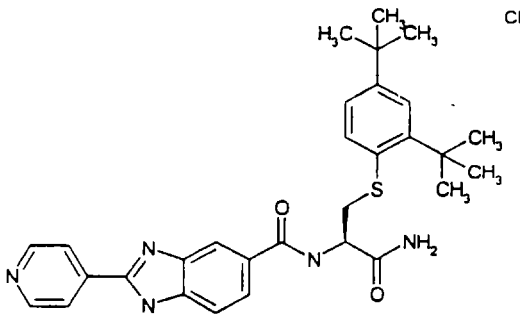
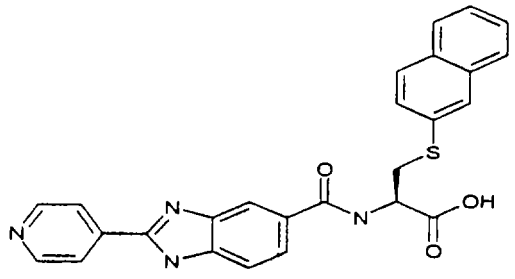
Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
107		**M.W. = 432.44 C23H20N4O5**	433.2	a)
108		**M.W. = 369.45 C18H19N5O2S**	370.1	a)
109		**M.W. = 384.46 C19H20N4O3S**	385.1	a)
110		**M.W. = 390.40 C20H18N6O3**	391.1	a)
111		**M.W. = 337.38 C18H19N5O2**	338.2	a)
112		**M.W. = 424.47 C24H20N6O2**	425.2	a)

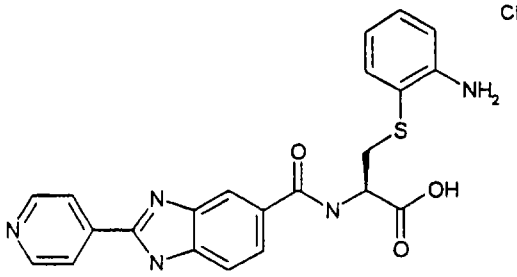
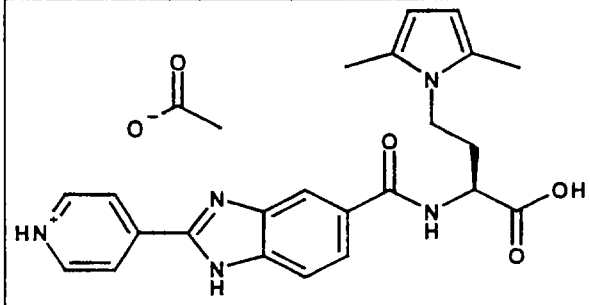
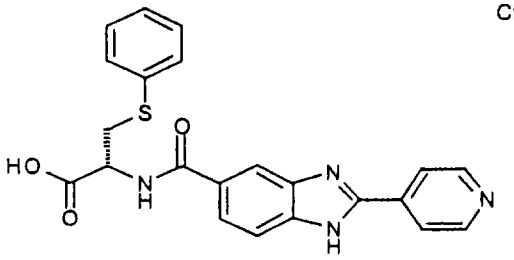
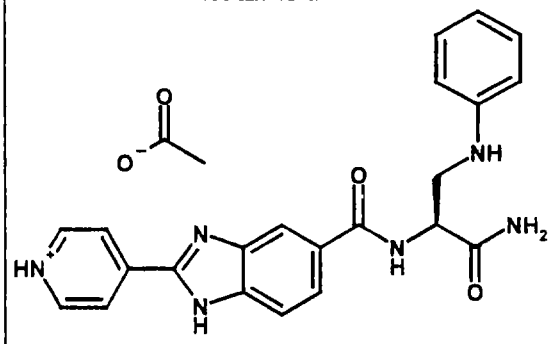
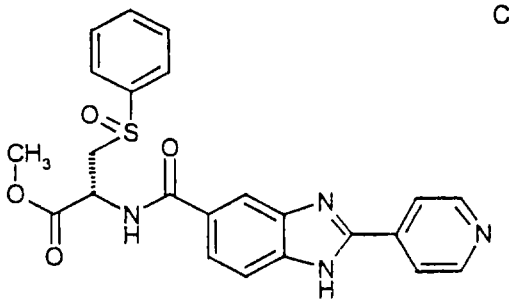
Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
113	 Chiral	M.W. = 474,59 $C_{26}H_{26}N_4O_3S$	476	a)
114	 Chiral	M.W. = 486,48 $C_{23}H_{17}F_3N_4O_3S$	487	a)
115	 Chiral	M.W. = 460,56 $C_{25}H_{24}N_4O_3S$	462	a)
116	 Chiral	M.W. = 452,92 $C_{22}H_{17}ClN_4O_3S$	454	a)
117	 Chiral	M.W. = 436,47 $C_{22}H_{17}FN_4O_3S$	437	a)

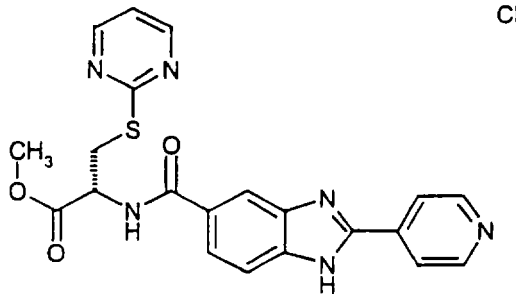
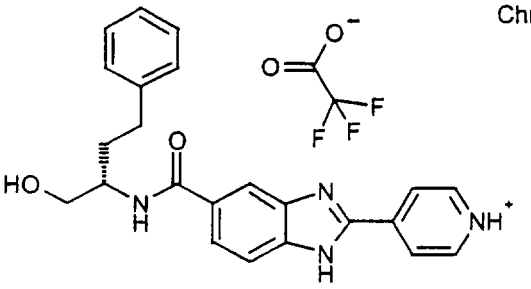
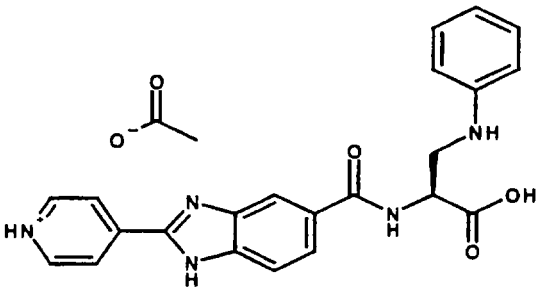
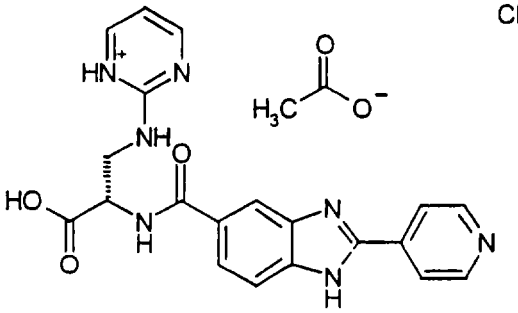
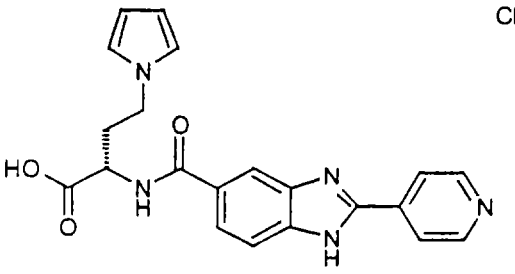
Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
118	 Chiral	M.W. = 452,92 $C_{22}H_{17}ClN_4O_3S$	454	a)
119	 Chiral	M.W. = 448,50 $C_{23}H_{20}N_4O_4S$	449	a)
120	 CH_3Chiral	M.W. = 448,50 $C_{23}H_{20}N_4O_4S$	449	a)
121	 Chiral	M.W. = 446,53 $C_{24}H_{22}N_4O_3S$	447	a)
122	 Chiral	M.W. = 476,51 $C_{24}H_{20}N_4O_5S$	477	a)

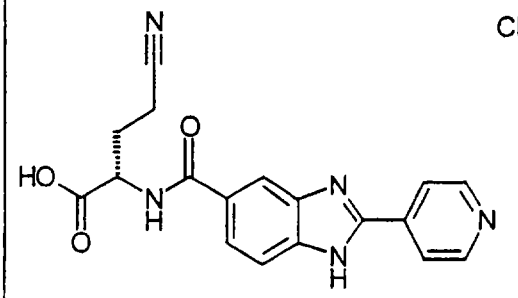
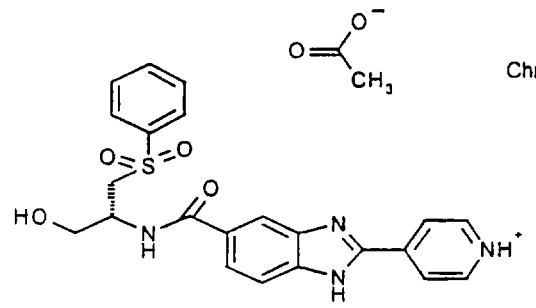
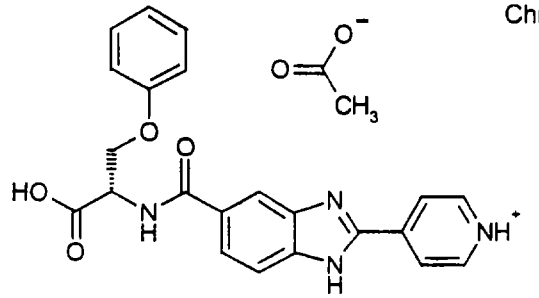
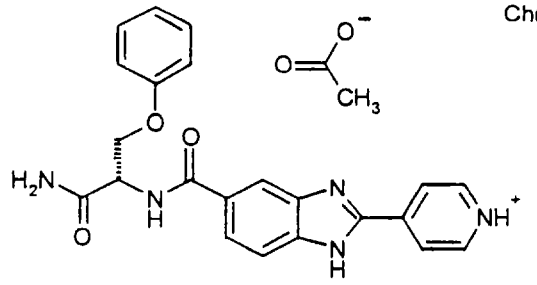
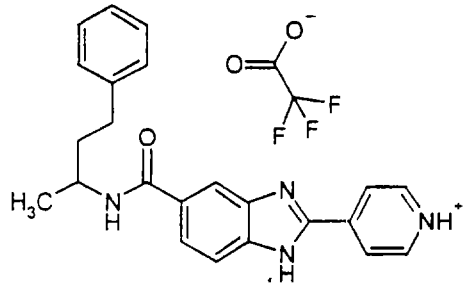
Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
123	 Chiral	M.W. = 436,47 $C_{22}H_{17}FN_4O_3S$	437	a)
124	 Chiral	M.W. = 434,48 $C_{22}H_{18}N_4O_4S$	435	a)
125	 Chiral	M.W. = 433,49 $C_{22}H_{19}N_5O_3S$	434	a)
126	 Chiral	M.W. = 475,53 $C_{24}H_{21}N_5O_4S$	476	a)
127	 Chiral	M.W. = 448,50 $C_{23}H_{20}N_4O_4S$	449	a)

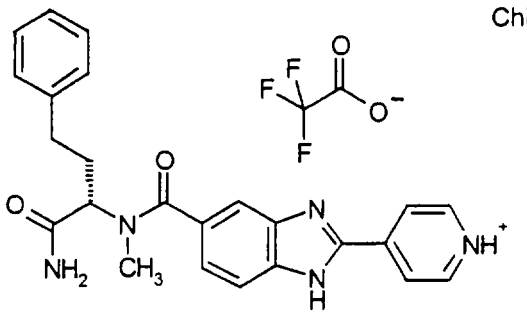
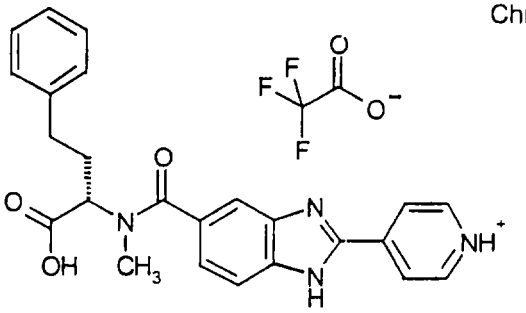
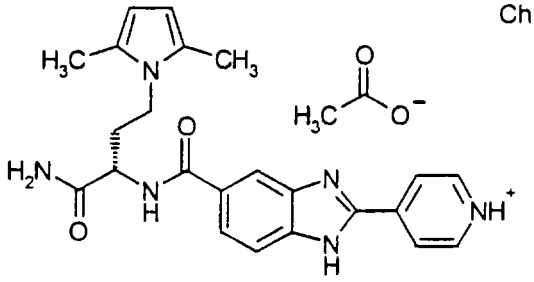
Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
128		M.W. = 446,53 C_{24} H_{22} N_4 O_3 S	447	a)
129		M.W. = 462,49 C_{23} H_{18} N_4 O_5 S	463	a)
130		M.W. = 446,53 C_{24} H_{22} N_4 O_3 S	447	a)
131		M.W. = 487,37 C_{22} H_{16} Cl_2 N_4 O_3 S	488	a)
132		M.W. = 435,48 C_{22} H_{18} F N_5 O_2 S	436	a)

Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
133	 Chiral	M.W. = 431,52 $C_{23}H_{21}N_5O_2S$	432	a)
134	 Chiral	M.W. = 467,55 $C_{26}H_{21}N_5O_2S$	468	a)
135	 Chiral	M.W. = 432,50 $C_{23}H_{20}N_4O_3S$	433	a)
136	 Chiral	M.W. = 529,71 $C_{30}H_{35}N_5O_2S$	531	a)
137	 Chiral	M.W. = 468,54 $C_{26}H_{20}N_4O_3S$	469	a)

Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
138	 Chiral	M.W. = 433,49 $C_{22}H_{19}N_5O_3S$	434	a)
139		M.W. = 417,47 $C_{23}H_{23}N_5O_3$	418,3	a)
140	 Chiral	M.W. = 418,48 $C_{22}H_{18}N_4O_3S$	419,2	a)
141		M.W. = 400,44 $C_{22}H_{20}N_6O_2$	401,2	a)
142	 Chiral	M.W. = 448,50 $C_{23}H_{20}N_4O_4S$	449,3	a)

Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
143	Chiral 	M.W. = 434,48 $C_{21}H_{18}N_6O_3S$	435,5	a)
144	Chiral 	M.W. = 386,46 $C_{23}H_{22}N_4O_2$	387,2	a)
145		M.W. = 401,43 $C_{22}H_{19}N_5O_3$	402,2	a)
146	Chiral 	M.W. = 403,40 $C_{20}H_{17}N_7O_3$	404,2	a)
147	Chiral 	M.W. = 389,42 $C_{21}H_{19}N_5O_3$	390,2	a)

Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
148	 Chiral	M.W. = 349,35 $C_{18}H_{15}N_5O_3$	350,3	a)
149	 Chiral	M.W. = 436,49 $C_{22}H_{20}N_4O_4S$	437,0	a)
150	 Chiral	M.W. = 402,41 $C_{22}H_{18}N_4O_4$	403,0	a)
151	 Chiral	M.W. = 401,43 $C_{22}H_{19}N_5O_3$	402,0	a)
152		M.W. = 370,46 $C_{23}H_{22}N_4O$	371,2	a)

Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
153	Chiral 	M.W. = 413,48 $C_{24}H_{23}N_5O_2$	414	a)
154	Chiral 	M.W. = 414,47 $C_{24}H_{22}N_4O_3$	415,2	a)
155	Chiral 	M.W. = 416,49 $C_{23}H_{24}N_6O_2$	417,3	a)

M.W. bedeutet Molekulargewicht; Bem bedeutet Bemerkung

Beispiel 156

Die nachfolgenden Verbindungen wurde nach Verfahrensvariante a) hergestellt:

a) Herstellung von 2-Fluor-Isonikotinsäure:

5,00 g (45 mmol) 2-Fluor-4-Methylpyridin und 1,00 g (17 mmol) KOH wurde mit 50 ml Pyridin versetzt und unter Rückfluß erwärmt. Bei dieser Temperatur wurden portionsweise innerhalb von 30 Minuten 20,00 g (127 mmol) Kaliumpermanganat zugegeben und für weitere 1,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde im Eisbad abgekühlt, mit 100 ml Wasser versetzt und mit konzentrierter Salzsäure auf pH von 1 gebracht. Nach der Zugabe von 100 ml Essigester wurde von dem unlöslichen Rückstand abfiltriert und die wässrige Phase noch zweimal mit je 100 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigesterphasen wurden über Magnesiumsulfat getrennt und

unter verminderten Druck eingeengt. Man erhielt 2,70 g 2-Fluor-Isonikotinsäure. Ausbeute: 42%

b) Herstellung von (2-Fluor-Pyridin-4-yl)-Methanol:

12,60g (89 mmol) 2-Fluor-Isonikotinsäure wurden mit 13,3 ml (95mmol) Triethylamin in 300 ml Toluol vorgelegt und mit 9,08 ml (95 mmol) Chlorameisensäureethylester versetzt und 1 Stunde (h) bei Raumtemperatur (20 ° - 23 °C) gerührt. Anschließend wurde das Triethylammonium Chlorid abfiltriert und die Toluolphase unter verminderten Druck eingeengt. Der Rückstand wurde in 200 ml absoluten THF aufgenommen und auf –78 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde eine Suspension von Lithiumaluminium-hydrid (3,55g, 95mmol) in THF zugetropft und weitere 30 Minuten gerührt. Danach ließ man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kommen und goß auf 1l Eiswasser. Es folgten Extraktion mit 4 mal 300 ml Essigester, Trocknen der vereinigten Essigesterphase über Magnesiumsulfat und Evaporieren des Lösungsmittels lieferte das Rohprodukt, welches nach Reinigung über Mitteldruckchromatographie (CH_2Cl_2 : MeOH wie 9 : 1) 5,10 g (40 mmol) des gewünschten Produktes lieferte. Ausbeute 45%

c) Herstellung von 2-Fluor-Pyridin-4-Carbaldehyd

Zu einer Lösung von 4,6 ml (54 mmol) Oxalylchlorid und 7,6 ml (106 mmol) Dimethylsulfoxid (DMSO) in 450 ml Dichlormethan wurde bei –78°C eine Lösung von 5 g (39 mmol) (2-Fluor-Pyridin-4-yl)-Methanol in Dichlormethan getropft und 15 Minuten nachgerührt. Anschließend wurden 24 ml (180 mmol) Triethylamin zugegeben und die Reaktionslösung langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Es wurde auf 500 ml Wasser gegossen und je einmal mit 10%iger Zitronensäure (200 ml) und mit 10%iger Natriumcarbonatlösung gewaschen. Die Dichlormethanphase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und unter verminderten Druck eingeengt. Ausbeute 4,60 g (37 mmol) 94%.

d) Herstellung von 2-(2-Fluor-Pyridin-4-yl)-1H-Benzoimidazole-5-Carbonsäure:

2,00 g (15 mmol) 2-Fluor-Pyridin-4-Carbaldehyd wurden mit 2,40g (15 mmol) 3,4-Diaminobenzoesäure in 100 ml Nitrobenzol suspendiert und 3 h bei 145°C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf 0°C gekühlt und die sich dabei langsam bildenden Kristalle abfiltriert. Es wurden 2,53 g (9,8 mmol) des gewünschten Benzimidazoles erhalten. Ausbeute 62%

e) Herstellung von 2-(2-Methylamino-Pyridin-4-yl)-1H-Benzoimidazol-5-Carbonsäure:

100 mg (0,38 mmol) 2-(2-Fluor-Pyridin-4-yl)-1H-Benzoimidazole-5-Carbonsäure wurden in 5 ml Methanol gelöst. Anschließend wurde die Methanollösung mit gasförmigen

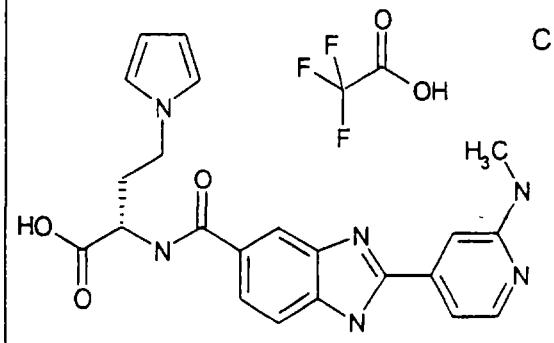
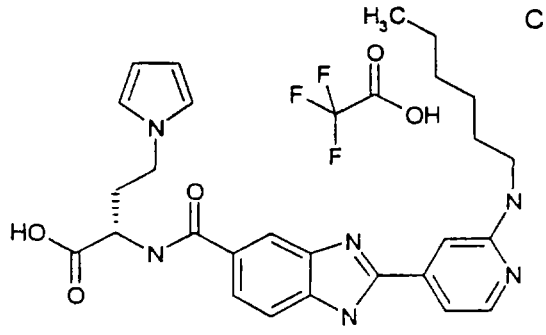
Methylamin gesättigt und und die Reaktionsmischung in einem Autoklaven für 10 h unter Eigendruck bei 120 °C gerührt. Mitteldruckchromatographie (CH_2Cl_2 : MeOH = 2 : 1) lieferten 56 mg (0,21mmol) des Substitutionsproduktes. Ausbeute 55%

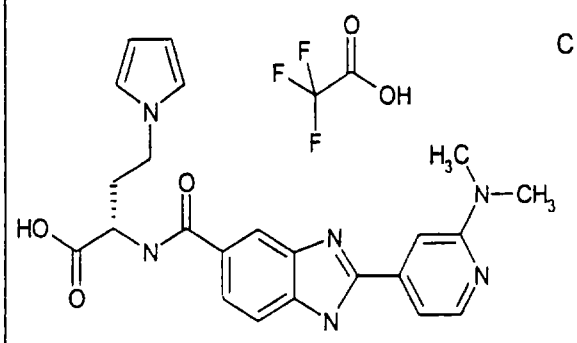
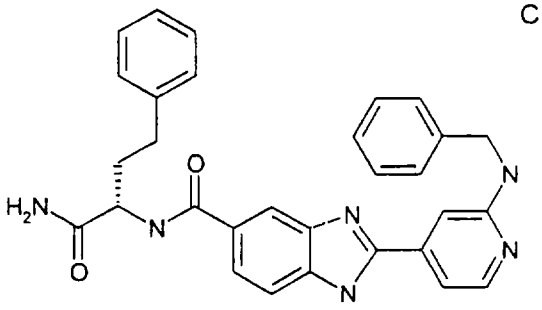
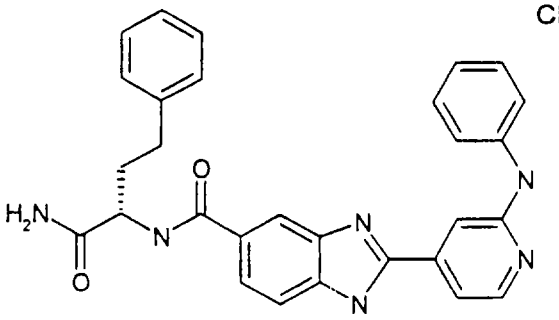
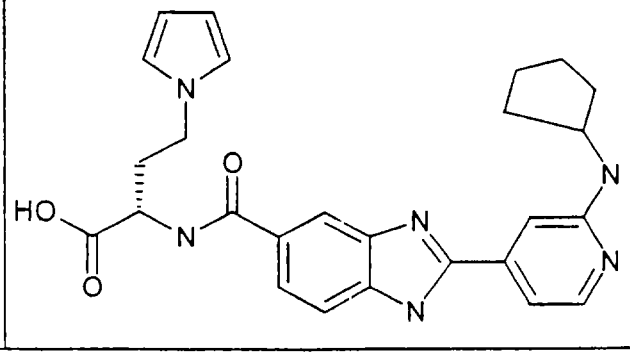
f) Herstellung von 2-(S)-{[2-(2-Methylamino-Pyridin-4-yl)-1H-Benzoimidazole-5-Carbonyl]-amino}-4-Pyrrol-1-yl-Buttersäure Trifluoracetate:

50 mg (0,186 mmol) 2-(2-Fluor-Pyridin-4-yl)-1H-Benzoimidazole-5-Carbonsäure wurden in 3 ml DMF gelöst und auf 0°C gekühlt. Dazu gab man 100 µl (0,58 mmol) Diisopropylethlyamin und 64 mg (0,195 mmol) TOTU. Anschließend wurden 33 mg (0,196 mmol) 2-(S)-Amino-4-pyrrol-1-yl-buttersäure zugegeben und man ließ die Reaktionslösung auf Raumtemperatur kommen. Es wurden 18 h nachgerührt, anschließend auf 20 ml 10%iger Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und 3 mal mit n-Butanol (50 ml) extrahiert. Nach der Evaporierung des Butanols wurde der Rückstand über präparativer HPLC (Acetonitril, 0,1% ige Trifluoressigsäure) gereinigt. Man erhielt so 40 mg (0,075 mmol) des gekuppelten Produktes. Ausbeute 42%

Die in der folgenden Tabelle 3 genannten Beispiele wurden analog hergestellt:

Tabelle 3

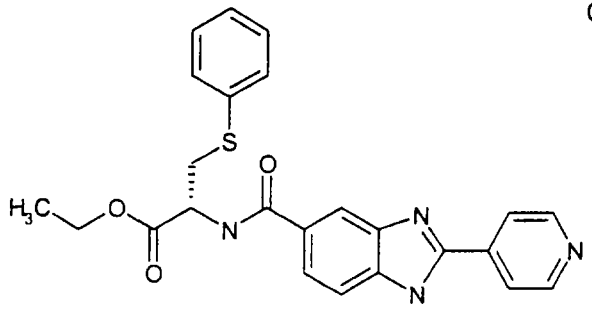
Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
157	 Chiral	$C_{24}H_{23}F_3N_6O_5$	419,2	a)
158	 Chiral	$C_{29}H_{33}F_3N_6O_5$	489,3	a)

Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
159	 Chiral	$C_{25}H_{25}F_3N_6O_5$	433,0	a)
160	 Chiral	$C_{30}H_{28}N_6O_2$	505,2	a)
161	 Chiral	$C_{29}H_{26}N_6O_2$	491,2	a)
162		$C_{26}H_{28}N_6O_3$	473,3	a)

Beispiel 163

Die nachfolgende Verbindung wurde nach Verfahrensvariante a) hergestellt:

Chiral



a) Herstellung von 2-(S)-Amino-3-Phenylsulfanyl-Propionsäureethylester

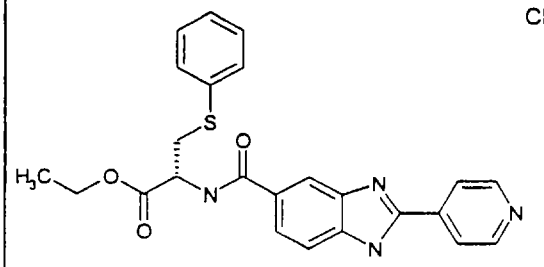
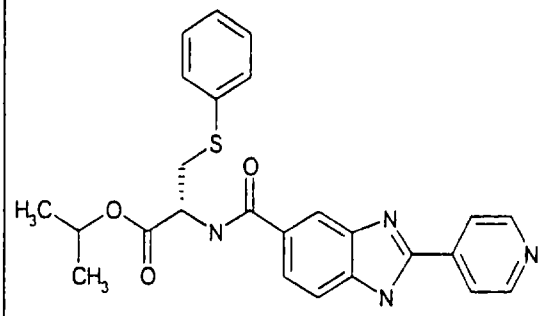
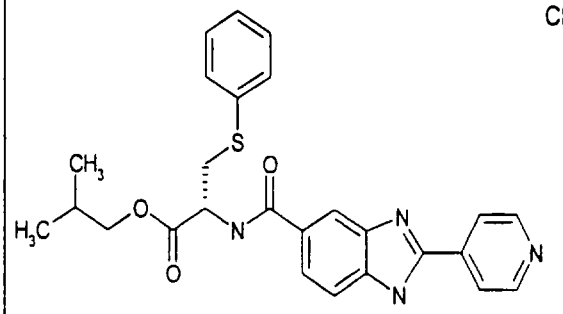
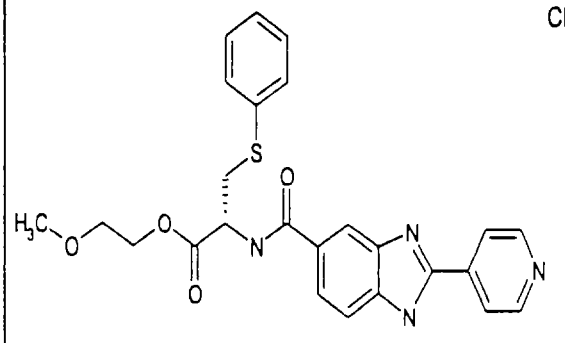
Zu in 10 ml Methanol gelösten 1,00 g (5 mmol) 2-(S)-Amino-3-Phenylsulfanyl-Propionsäure wurden bei –10°C 1,7 ml (23mmol) Thionylchlorid zugetropft. Anschließend ließ man die Reaktionslösung auf Raumtemperatur kommen und gab 5 ml DMF zu. Es wurde dann 23 h auf 70°C erhitzt und nach Kühlung auf –10°C erneut 1 ml (13,5 mmol) Thionylchlorid zugegeben. Es wurde anschließend noch 14 h bei 70°C gerührt. Nach der Verdampfung der flüssigen Phase wurde der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit konzentrierter wässriger Ammoniaklösung basisch gestellt und 3 mal mit Essigester (je 75 ml) extrahiert. Nach der Trocknung über Magnesiumsulfat und Verdampfung fiel das Produkt als Öl an welches ohne weitere Reinigung zur Kupplung mit der Carbonsäurekomponente genutzt wurde. Ausbeute 830 mg (3,7 mmol) 74%

b) Herstellung von 3-Phenylsulfanyl-2-(S)-[(2-Pyridin-4-yl-1H-Benzoimidazole-5-carbonyl)-amino]-propionsäureethylester

Hierbei lieferte die Standard TOTU Kopplung mit 188 mg (0,83 mmol) 2-(S)-Amino-3-Phenylsulfanyl-Propionsäureethylester und 200 mg (0,83 mmol) 2-Pyridin-4-yl-1H-Benzoimidazole-5-Carbonsäure das gewünschte Produkt. Ausbeute 43% (160 mg, 0,36 mmol)

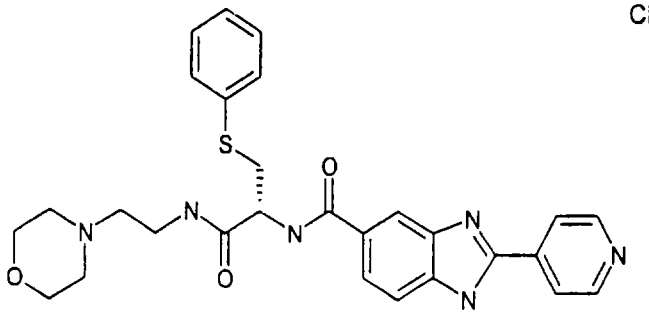
Die in der folgenden Tabelle 4 genannten Beispiele wurden analog hergestellt:

Tabelle 4

Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
164	 Chiral	$C_{24}H_{22}N_4O_3S$	447,1	a)
165	 Chiral	$C_{25}H_{24}N_4O_3S$	461,3	a)
166	 Chiral	$C_{26}H_{26}N_4O_3S$	475,2	a)
167	 Chiral	$C_{25}H_{24}N_4O_4S$	477,3	a)

Beispiel 168

Die nachfolgende Verbindung wurde nach Verfahrensvariante a) hergestellt:

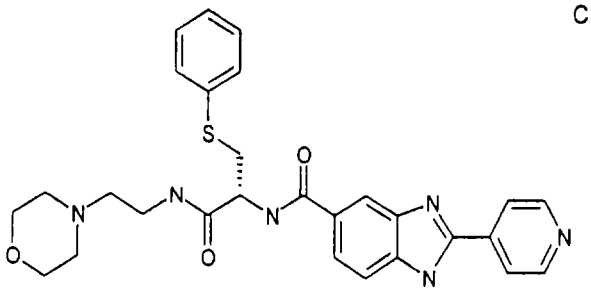


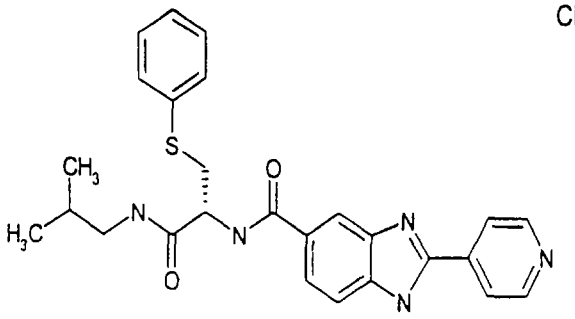
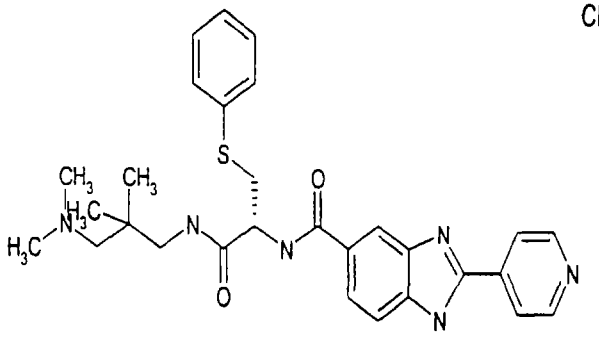
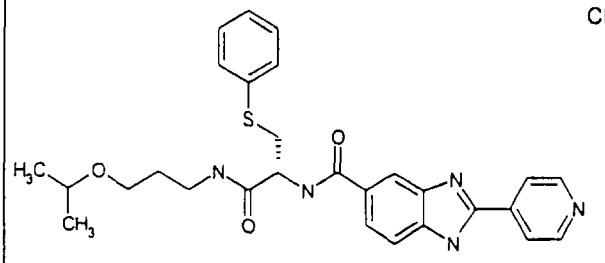
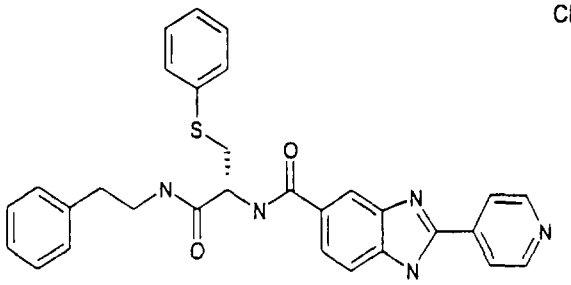
a) Herstellung von 2-Pyridin-4-yl-1H-Benzoimidazol-5-Carbonsäure [1-(2-morpholin-4-yl-Ethylcarbamoyl)- 2-Phenylsulfanyl-Ethyl]-Amid

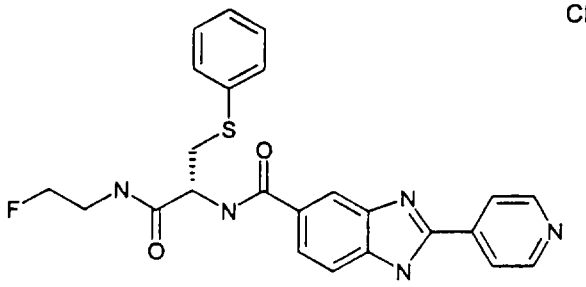
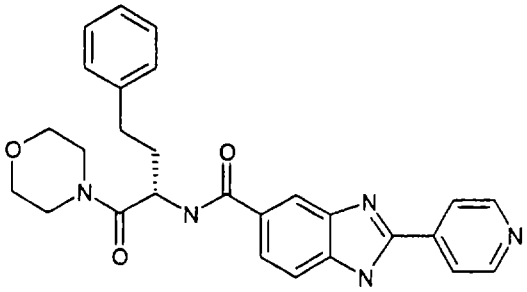
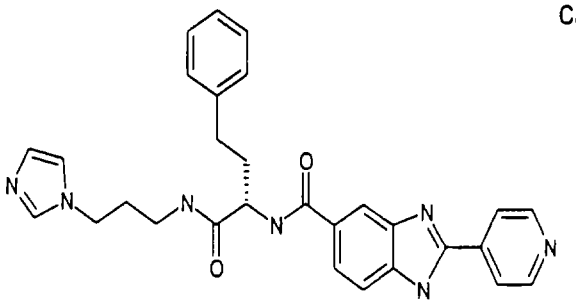
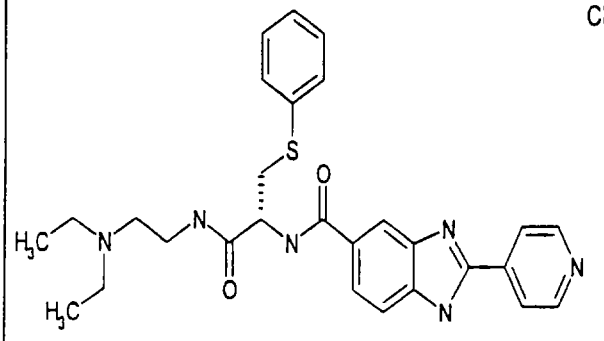
100 mg (0,24mmol) 3-Phenylsulfanyl-2-[(2-Pyridin-4-yl-1H-Benzoimidazol-5-Carbonyl)-amino]-propionsäure wurde in 10 ml DMF gelöst. Dazu gab man bei 0°C 68µl (0,39 mmol) Disopropylethylamin und 248 mg (0,48 mmol) Benzotriazol-1-yloxy-tripyrrolidin-phosphoniumhexafluorophosphate. Dann ließ man auf Raumtemperatur kommen und rührte 24 h nach. Das Lösungsmittel wurde im Hochvakuum bei Raumtemperatur entfernt und der Rückstand wurde mittels Mitteldruckchromatographie (CH_2Cl_2 : MeOH = 8 : 2) gereinigt. Ausbeute 73 mg (0,1376 mmol) 57%.

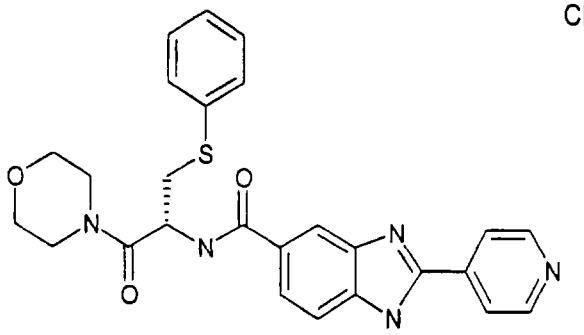
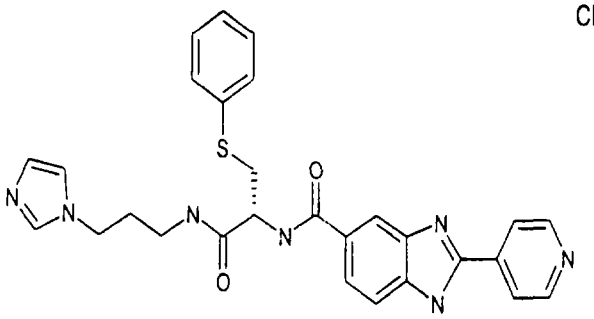
Die in der folgenden Tabelle 5 genannten Beispiele wurden analog hergestellt:

Tabelle 5

Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
169		$C_{28}H_{30}N_6O_3S$	531,2	a)

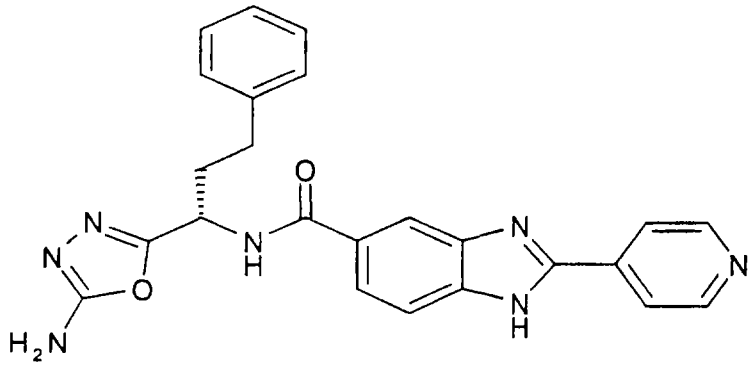
Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
170	Chiral 	$C_{26}H_{27}N_5O_2S$	474,2	a)
171	Chiral 	$C_{29}H_{34}N_6O_2S$	531,2	a)
172	Chiral 	$C_{28}H_{31}N_5O_3S$	518,2	a)
173	Chiral 	$C_{30}H_{27}N_5O_2S$	522,7	a)

Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
174	Chiral 	$C_{24}H_{22}FN_5O_2S$	464,1	a)
175	Chiral 	$C_{27}H_{27}N_5O_3$	470,2	a)
176	Chiral 	$C_{29}H_{29}N_7O_2$	508,2	a)
177	Chiral 	$C_{28}H_{32}N_6O_2S$	517,3	a)

Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
178	Chiral 	$C_{26}H_{25}N_5O_3S$	488,2	a)
179	Chiral 	$C_{28}H_{27}N_7O_2S$	526,2	a)

Beispiel 180:

Die nachfolgende Verbindung wurde nach Verfahrensvariante a) hergestellt:



a) Herstellung von Z-Homophenylalaninhydrazid:

5 g (16 mmol) Z-Homophenylalanin wurden bei Raumtemperatur in 100 ml Methyl-tert.Butyl-Ether gelöst, mit 3.3 g (16 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und 50 mg Dimethylaminopyridin versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung über ein Faltenfilter filtriert, und das Filtrat wurde mit 1M Kaliumhydrogensulfat-Lösung, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet,

filtriert und unter verminderten Druck eingeengt. Der Rückstand wurde in 20 ml trockenem Ethanol gelöst, mit 0.78 ml (16 mmol) Hydrazinhydrat versetzt und 2h bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie (DC) verfolgt, und nach Ende der Reaktion wurde die Mischung unter verminderten Druck eingeengt. Der Rückstand wurde aus Essigsäureethylester/n-Heptan 1:1 umkristallisiert und man erhielt Z-Homophenylalaninhydrazid, welches so weiter umgesetzt wurde.

b) Herstellung von [1-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3-phenyl-propyl] carbaminsäure-benzylester:

0,66 g Z-Homophenylalaninhydrazid wurden bei Raumtemperatur in 10 ml Wasser suspendiert, mit 200 mg Kaliumhydrogencarbonat versetzt und danach wurden 0,4 ml einer Bromcyan-Lösung (5 M in Acetonitril) zugetropft. Die Mischung wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt und danach mehrmals mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter verminderten Druck eingeengt. Der Rückstand wurde mit Methyl-tert.Butyl-Ether verrührt, abgesaugt und unter verminderten Druck getrocknet. Der so erhaltene [1-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3-phenyl-propyl]-carbaminsäure-benzylester wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

c) Herstellung von 5-(1-Amino-3-phenyl-propyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylamin:

0,33 g [1-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3-phenyl-propyl]-carbaminsäure-benzylester wurden bei Raumtemperatur in 50 ml trockenem Methanol gelöst, unter Argon mit Hydrierkatalysator (10% Palladium auf Kohle) versetzt und 3 h bei Raumtemperatur hydriert. Die Reaktionsmischung wurde über Celite abfiltriert, das Filtrat wurde unter verminderten Druck eingeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 5-(1-Amino-3-phenyl-propyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylamin, welches ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

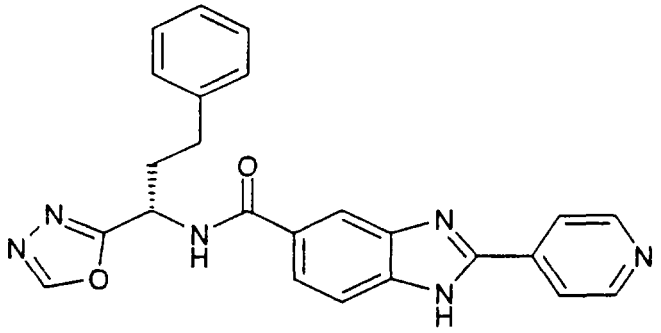
d) Herstellung von 2-Pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure [1-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3- phenyl-propyl]-amid:

0,18 g 5-(1-Amino-3-phenyl-propyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylamin wurden bei Raumtemperatur in 10 ml trockenem Dimethylformamid gelöst, mit 200 mg 2-Pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure, 270 mg TOTU und 0,12 ml Diisopropylamin versetzt und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeengt, der

Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen und nacheinander mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde mit Methyl-tert.Butyl-Ether verrührt, abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 2-Pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure [1-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3-phenyl-propyl]-amid, welches bei 160 °C unter Zersetzung schmilzt.

Beispiel 181:

Die nachfolgende Verbindung wurde nach Verfahrensvariante a) hergestellt:



a) Z-Homophenylalaninhydrazid wurde wie in Beispiel 180 beschrieben hergestellt.

b) Herstellung von (1-[1,3,4]Oxadiazol-2-yl-3-phenyl-propyl)-carbaminsäure benzylester:

1 g Z-Homophenylalaninhydrazid wurde bei Raumtemperatur in 8 ml Orthoameisensäureethylester suspendiert und 4 h unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit Methyl-tert.Butyl-Ether versetzt, der Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel mit Essigsäureethylester/n-Heptan 1/1 chromatographiert und lieferte (1-[1,3,4]Oxadiazol-2-yl-3-phenyl-propyl)-carbaminsäure benzylester, welcher in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

c) Die Herstellung von 1-[1,3,4]Oxadiazol-2-yl-3-phenyl-propylamin erfolgt analog zur Herstellung von 5-(1-Amino-3-phenyl-propyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylamin wie in Beispiel 180 beschrieben.

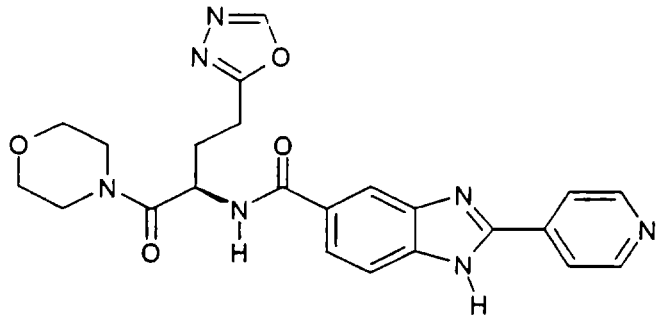
d) Herstellung von 2-Pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure (1-[1,3,4]oxadiazol-2-yl-3-phenyl-propyl)-amid:

220 mg 1-[1,3,4]Oxadiazol-2-yl-3-phenyl-propylamin wurden bei Raumtemperatur in 10 ml trockenem Dimethylformamid gelöst, mit 260 mg 2-Pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-

carbonsäure, 350 mg TOTU und 0,15 ml Diisopropylamin versetzt und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeengt, der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen und nacheinander mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 8/1 chromatographiert und lieferte 2-Pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure (1-[1,3,4]oxadiazol-2-yl-3-phenyl- propyl)-amid, welches bei 103 °C unter Zersetzung schmilzt.

Beispiel 182

Die nachfolgende Verbindung wurde nach Verfahrensvariante a) hergestellt:



a) Herstellung von L-N-Benzyloxycarbonyl-4-([1,3,4]oxadiazol-2-yl)-2-amino-butansäure

1 g Z-Glutaminsäure-γ-hydrazid wurde mit 30 mg para-Toluolsulfonsäure in 20 ml Orthoameisensäuretrimethylester suspendiert und bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension klärte sich innerhalb von 30 Minuten, die dadurch entstandene Lösung wurde filtriert und mit 100 ml Wasser verdünnt. Nach Zugabe von 20 ml 2N Salzsäure wurde 5 mal mit Ethylacetat extrahiert und anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration engte man die Lösung unter vermindertem Druck ein und erhielt eine zähe opake Masse.

b) Herstellung von L-*N*-Benzyloxycarbonyl-4-([1,3,4]oxadiazol-2-yl)-2-amino-butansäuremorpholid

300 mg L-*N*-Benzyloxycarbonyl-4-([1,3,4]oxadiazol-2-yl)-2-amino-butansäure und 200 mg EDC-Hydrochlorid wurden in 20 ml Dichlormethan gelöst und dann mit 2 ml Morpholin versetzt. Nach zweitägigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung 3 mal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, 3 mal mit wäßriger Citronensäure-Lösung und einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung

ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeengt. Man erhielt einen geblichen opaken Rückstand.

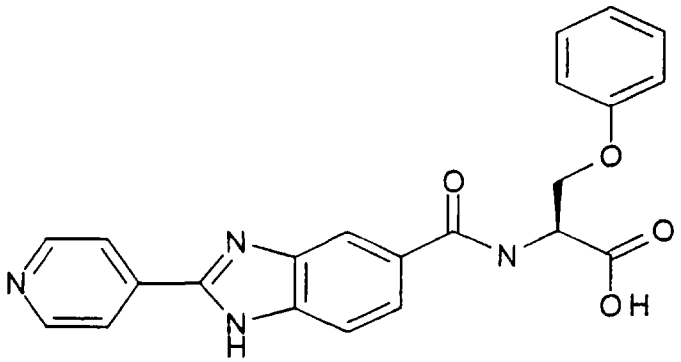
c) Herstellung von L-4-([1,3,4]Oxadiazol-2-yl)-2-amino-butansäuremorpholid

70 mg L-*N*-Benzyloxycarbonyl-4-([1,3,4]oxadiazol-2-yl)-2 aminobutansäuremorpholid wurden in 20 ml Methanol gelöst und mit 1 Spatelspitze Palladium auf Aktivkohle (5%) versetzt und die Suspension unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Nach drei Stunden wurde der Katalysator über Celite abfiltriert und das Filtrat nach Filtration durch ein 0,45 µm-Filter unter vermindertem Druck eingeengt.

d) Herstellung von 2-Pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure[1-(morpholin-4-carbonyl)-3-[1,3,4]oxadiazol-2-yl-propyl]-amid

43 mg 2-Pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure, 75 mg HATU und 51 mg Diisopropylethylamin wurden in 1ml *N,N*-Dimethylformamid gelöst und nach Rühren für 10 min. mit 40 mg L-4-([1,3,4]oxadiazol-2-yl)-2-amino-butansäuremorpholid in 0,4 ml *N,N*-Dimethylformamid versetzt. Nach 7 h Rühren bei Raumtemperatur wurden 200 mg Aminomethylpolystyrol (1,37 mmol/g) und 20 ml *N,N*-Dimethylformamid zugesetzt. Nach 1 h filtrierte man und destilliert das *N,N*-Dimethylformamid unter vermindertem Druck ab. Der Rückstand wurde mit kaltem Acetonitril digeriert. Der unlösliche Rückstand wurde verworfen und die Acetonitril-Lösung einer Gradientenfiltration über RP18-Kieselgel mit Wasser/Acetonitril-Gemischen unterzogen. Man isolierte einen glasigen gelblichen Feststoff.

Beispiel 183 3-Phenoxy-2-[(2-pyridin-4-yl-1H-benzoimidazol-5-carbonyl)-amino]-propionsäure Hydrogenacetat



a) 2-Pyridin-4-yl-1H-benzoimidazol-5-carbonsäure (im folgenden Verbindung I genannt)

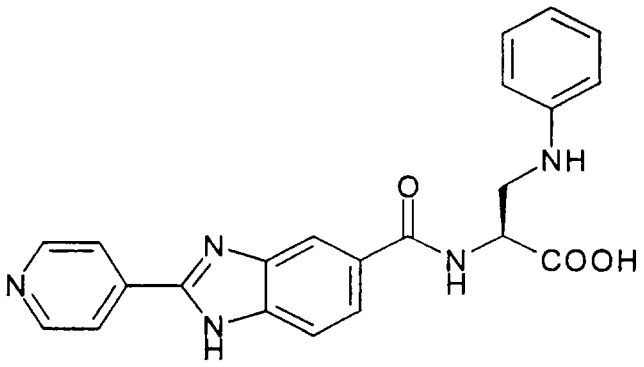
15,2 g (0,1 mol) 3,4-Diaminobenzoesäure wurden in 1 l Nitrobenzol suspendiert und mit 11,2 g (0,104 mol) Pyridin-4-aldehyd versetzt. Dann erhitzte man das Gemisch unter

heftigem Rühren 8 h auf 145 °C bis 155 °C. Nach Abkühlung der Lösung wurde das ausgefallene Produkt abgesaugt und gründlich mit Ethylacetat und Dichlormethan gewaschen. Zur Reinigung erhitzte man das Rohprodukt in einem Gemisch aus 300 ml Methanol, 100 ml Dichlormethan und 10 ml DMF zum Sieden. Nach Abkühlung filtrierte man das ungelöste Produkt ab, und wusch mit Dichlormethan. Das erhaltene Material wurde in etwa 200 ml DMSO aufgenommen, danach erhitzte man die Mischung bis eine homogene Lösung entstand – kühlte auf etwa 50 °C ab und versetzte mit 200 ml Methanol – das Produkt kristallisierte nach etwa 30 min. bei RT. Man filtrierte den Niederschlag ab und wusch gründlich mit Methanol. Ausbeute: 19,4 g .

b) (S) 2-Amino-3-phenoxypropionsäure Hydrochlorid (M.W. 217,6)
2,8 g Trt-Ser-OMe (Bachem), 0,75 g Phenol und 2,25 g Triphenylphosphin wurden zusammen in 60 ml THF, absolut, gelöst und bei 0 °C innerhalb von 30 min tropfenweise mit 1,49 g Azodicarbonsäurediethylester versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei 0 °C nachgerührt, auf RT erwärmt (etwa 1 h). Zur Aufarbeitung entfernte man das Lösungsmittel unter vermindertem Druck und reinigte das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel (Heptan : EE = 1,5 : 1). Der so erhaltene (S)-2-Tritylamino-3-phenoxy-propionsäuremethylester kristallisierte langsam in langen Nadeln, und wurde zur Abspaltung der Schutzgruppen 1 h in 5 M HCl unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wurde unter verminderten Druck durch mehrmaliges Koevaporieren mit Toluol zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus wenig tert.-Butanol umkristallisiert.

Verfahrensschritt c)
239 mg 2-Pyridin-4-yl-1H-benzoimidazol-5-carbonsäure aus a) wurden in 10 ml DMF suspendiert und nacheinander mit 328 mg TOTU und 0,17 ml Ethyldiisopropylamin versetzt. Man rührte 45 min. bei RT und gab zu der entstandenen klaren Lösung 217,6 mg (S) 2-Amino-3-phenoxypropionsäure Hydrochlorid hergestellt wie unter b), sowie 0,34 ml Ethyldiisopropylamin hinzu. Nach 4 h Rühren engte man unter vermindertem Druck ein und isolierte die Titelverbindung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (DCM:MeOH:AcOH:Wasser = 70:10:1:1). Die erhaltene Titelverbindung zeigte M.W. = 402,41; Molmasse 402; Summenformel $C_{22}H_{18}N_4O_4$

Beispiel 184 3-Phenylamino-2-[(2-pyridin-4-yl-1H-benzoimidazol-5-carbonyl)-amino]-propionsäure Hydrogenacetat



a) L-2-Amino-3-phenylaminopropionsäure

2,74 g Triphenylphosphin wurden unter Erwärmung in 30 ml Acetonitril gelöst und unter Ausschluß von Feuchtigkeit auf -35 °C bis -45 °C gekühlt (dabei fiel das Phosphin feinverteilt an) und dann wurde bei dieser Temperatur innerhalb von 40 min. tropfenweise 1,82 ml Azodicarbonsäure-diethylester hinzugegeben. Man rührte 15 min. bei –35 °C nach. Zu diesem Gemisch tropfte man eine Lösung aus 2,5 g N-Benzyloxycarbonyl-L-serin in 5 ml Acetonitril und 2 ml THF, dabei ließ man die Temperatur nicht über –35 °C steigen. Anschließend ließ man 1 h bei –35 °C nachreagieren und erwärmte auf RT. Die Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt sofort mit Mitteldruckchromatographie an Kieselgel gereingt. (DCM/AcCN : 20/1) Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 1,4 g sauberes N-Benzyloxy-carbonyl-L-serin-ß-lacton (siehe auch Org. Synth. 1991 (70) 1ff.) in feinen Nadeln. 1,2 g des Lactons wurden in 10 ml Acetonitril gelöst und mit 0,51 g Anilin 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels isolierte man das Produkt durch Chromatographie an Kieselgel (DCM / MeOH / AcOH = 100 / 5 / 1). Man erhielt so 1,1 g (68%) L-2-Benzyloxycarbonylamino-3-phenylaminopropionsäure.

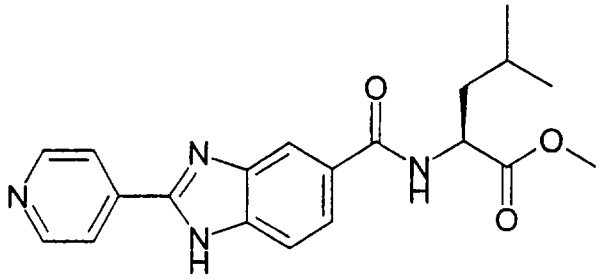
Zur Abspaltung der Schutzgruppe löste man das Z-geschützte Derivat in Methanol, fügte unter Inertgas 80 mg Katalysator (10% Pd-C) zu, und leitete bis zur vollständigen Abspaltung der Z-Schutzgruppe Wasserstoff ein. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen des Filtrates erhielt man 0,58 g L-2-Amino-3-phenylamino-propionsäure (92%) als gelbliche weiche Nadeln

Verfahrensschritt b)

239 mg 2-Pyridin-4-yl-1H-benzoimidazol-5-carbonsäure hergestellt wie in Beispiel 183 wurden in 10 ml DMF suspendiert und nacheinander mit 328 mg TOTU und 0,17 ml

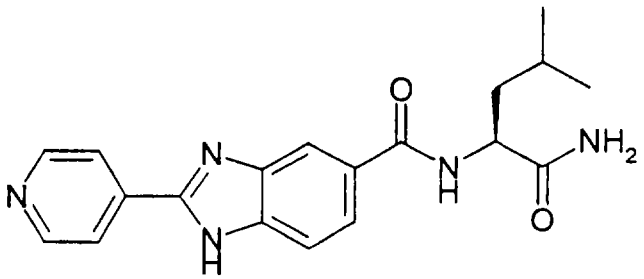
Ethyldiisopropylamin versetzt. Man rührte 45 min bei RT und gab zu der entstandenen klaren Lösung 180,2 mg (S) 2-Amino-3-phenylaminopropionsäure hergestellt gemäß a) sowie 0,34 ml Ethyldiisopropylamin. Nach 4 h Rühren engte man unter vermindertem Druck ein und isolierte die Titelverbindung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (DCM:MeOH:AcOH:Wasser = 70:10:1:1). Die erhaltene Titelverbindung zeigte M.W. = 401,43; Summenformel $C_{22}H_{19}N_5O_3$

Beispiel 185



239,2 mg (1mmol) der Verbindung I hergestellt wie in Beispiel 183 wurden in etwa 8 ml DMF nacheinander mit 182,7 mg (1mmol) H-Leu-OMe HCl, 328 mg (1mmol) TOTU und 0,34 ml (2 mmol) Ethyldiisopropylamin versetzt. Nach 6 h bei RT wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in EE aufgenommen und je 3 mal mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (DCM / MeOH : 15/1) gereinigt. Ausbeute: etwa 200 mg.

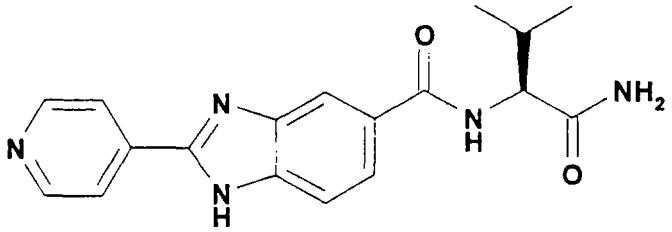
Beispiel 186



239,2 mg (1mmol) der Verbindung I hergestellt wie in Beispiel 183 wurden in etwa 8 ml DMF nacheinander mit 166,6 mg (1mmol) H-Leu-NH_2 HCl, 328 mg (1mmol) TOTU und 0,34 ml (2 mmol) Ethyldiisopropylamin versetzt. Nach 6 h bei RT wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck abdestilliert, der Rückstand in EE aufgenommen und 1

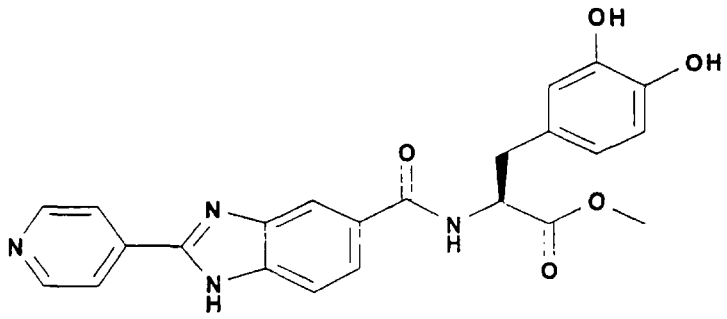
mal mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde dann mit NaCl gesättigt und mit EE/THF=1/1 zweimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 mal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan ausgefällt und abfiltriert. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt mit DCM/EE=1/1 ausgekocht, abfiltriert und gründlich mit DCM / Ether gewaschen. Ausbeute: etwa 200 mg

Beispiel 187



239.2 mg (1mmol) der Verbindung I hergestellt wie in Beispiel 183 wurden in etwa 8 ml DMF nacheinander mit 152,6 mg (1mmol) H-Val-NH_2 ·HCl, 328 mg (1mmol) TOTU und 0,34 ml (2 mmol) Ethyl-diisopropylamin versetzt. Nach 6 h bei RT wurde das Lösungsmittel unter vermindertem n Druck abdestilliert, der Rückstand in EE aufgenommen und 1 mal mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde dann mit NaCl gesättigt und mit EE/THF=1/1 zweimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 mal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan ausgefällt und abfiltriert. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt mit DCM/EE=1/1 ausgekocht, abfiltriert und gründlich mit DCM / Ether gewaschen. Ausbeute: etwa 200 mg

Beispiel 188

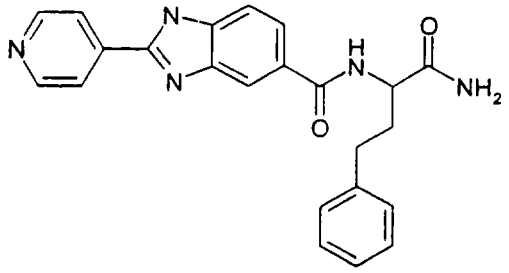


239,2 mg (1 mmol) der Verbindung I hergestellt wie in Beispiel 183 wurden in etwa 8 ml DMF nacheinander mit 247,7 mg (1 mmol) H-Dopa-OMe ·HCl, 328 mg (1mmol) TOTU und 0,34 ml (2 mmol) Ethyldiiso-propylamin versetzt. Nach 6 h bei RT wurde das

Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in EE aufgenommen und je 3 mal mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan ausgefällt und abfiltriert. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt mit DCM/EE=1/1 ausgekocht, abfiltriert und gründlich mit DCM / Ether gewaschen. Ausbeute: etwa 200 mg

Beispiel 189

Die nachfolgende Verbindung wurde nach Verfahrensvariante c) hergestellt:



2,0 g von Polystyrene-AM RAM, 160-200 micron (0,64 mmol/g; Rapp Polymere) - Harz wurde in eine Plastikspritze gegeben, 20 min in DMF quellen gelassen und dann mit einer Lösung von DMF/Piperidin (1:1) 20 min lang behandelt. Nach Waschen mit DMF, DCM, und noch mal DMF wurde das Harz so im nächsten Syntheseschritt verwendet.

Verfahrensschritt a)

Zu einer Lösung von Fmoc-homoPheOH (0.71g, 3.84 mmol) und HOBt-Hydrat (0.59g, 3.84 mmol) in DMF wurde DIC (0.59mL, 3.84 mmol) gegeben. Die entstandene Lösung wurde in die obengenannte Spritze eingezogen und die Mischung 16 Stunden (h) bei RT geschüttelt. Das Harz wurde mit DMF (10x15mL), DCM (4x15mL) und DMF (2x15mL) gewaschen, und dann bei 4°C aufbewahrt. Zur Reaktionskontrolle wurde ein KAISER-Test an einigen Harzkügelchen durchgeführt.

Verfahrensschritt b)

Das Harz wurde, wie oben beschrieben , entschützt und gewaschen. Zu einer Lösung von 4-Fluor-3-nitro-benzoesäure (0,71g, 3,84 mmol) und HOBt Hydrat (0,59g, 3,84 mmol) in DMF (etwa 15 mL) wurde DIC (0,59mL, 3,84 mmol) gegeben. Diese Lösung wurde in die Spritze mit dem vorbereiteten Harz eingezogen und die Mischung 16 h bei RT geschüttelt. Das Harz wurde mit DMF (10x15mL) gewaschen, und bei 4°C aufbewahrt. Zur Reaktionskontrolle wurde ein KAISER-Test an einigen Harzkügelchen durchgeführt.

Verfahrensschritt c)

Eine Lösung von 4-(Aminomethyl)pyridin (1,4ml, 12,8mmol) in DMF (10mL) wurde zu dem vorbereiteten Harz gegeben und die Mischung 2 Tage bei RT schütteln gelassen. Das Harz wurde mit DMF (8x15mL), DCM (4x15mL) und DMF (2x15 mL) gewaschen.

Anmerkung: Es wurde später gefunden, daß einfaches Erhitzen der Harzmischung in DMA (Dimethylacetamid, anstelle von DMF) für 16 h das gewünschte Hydroxybenzimidazol ergab; so konnte die Synthese beschleunigt werden.

Verfahrensschritt d)

Eine Lösung des Harzes in DMA wurde in einen verschließbaren Glasreaktor gefüllt und die Reaktionsmischung 16 h lang bei leichtem Bewegen auf 125°C erhitzt. Die erfolgte Cyclisierung konnte durch GC/MS (nach Abspaltung eines Aliquots der Substanz vom Harz) bestätigt werden. Nach Waschen mit DMA(5x15mL) wurde das Harz so im Syntheseschritt e) verwendet.

Verfahrensschritt e)

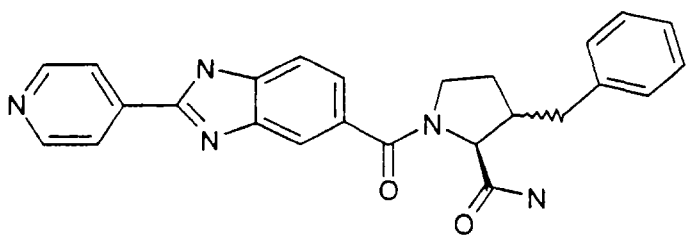
Zu einer Lösung des Harzes (0,5g) aus Verfahrensschritt d) in DMA (5,0 mL) wurde Tributylphosphin (0,6 mL) gegeben und die Mischung 6 h lang bei 150 °C leicht rühren gelassen. Das Harz wurde dann mit DMF(20x10mL), MeOH (10x10mL) und DCM (10x10mL) gewaschen.

Verfahrensschritt f) Abspaltung und Aufreinigung

Das in Verfahrensschritt e) erhaltene Harz wurde mit TFA/H_2O (95/5) 3 h lang bei RT behandelt. TFA/H_2O wurde unter vermindertem Druck entfernt und ein brauner glasiger Feststoff wurde als Rohprodukt erhalten. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel chromatographiert (Flash-Chromatographie; Laufmittel: 95/5 DCM/2,0M NH_3 in MeOH, dann 92/8 DCM/2.0M NH_3 in MeOH. Die gewünschten Fraktionen wurden gesammelt und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten. MS (ES; $M+H^+$ = 400) 1H-NMR entsprach der obengenannten Strukturformel.

Beispiel 190

Die nachfolgende Verbindung wurde nach Verfahrensvariante c) hergestellt:



A) Synthese von 3(R/S)-Vinyl-2(S)-azido-3-phenylpropionsäure

a) Zu einer Lösung von 3-Vinyl-4-phenylbuttersäureethylester (0,129 Mol) in wäßrigem THF (120 mL/ 20mL H_2O) wurde Lithiumhydroxid (Monohydrat, 21 g; 645 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt und anschließend unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde zwischen AcOEt und wäßriger HCl (1M) verteilt, die Phasen getrennt, und die wäßrige Phase 2 mal mit AcOEt gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck evaporiert. Es wurden 15,6 g (Ausbeute 62%) Säure erhalten, die so in der folgenden Reaktion eingesetzt wurde.

b) Zu einer gekühlten (-78 °C) Lösung der oben genannte Säure (1,74 g, 9,16 mmol) in wasserfreiem THF (10 mL) wurde Triethylamin (1.27 mL) und 15 Minuten später Pivaloylchlorid (1,18 mL) gegeben. Die Mischung wurde 1 h bei 0° C gerührt und auf –78° C abgekühlt. In einem separaten Kolben wurde zu einer gekühlten (-78 °C) Lösung von S-Phenyl-oxazolidinon (1,64 g) in THF (36 mL) n-Butyl-Lithium (5,7 mL, 1,6 M in Hexan) langsam zugegeben. Die Lösung wurde 1h bei –78 °C gerührt, auf 0 °C erwärmt und via Cannula zu der obigen Lösung zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Gesättigte NH_4Cl Lösung (20 mL) wurde zugegeben und die Lösung unter vermindertem Druck auf 1/3 des Volumens reduziert. Die wäßrige Lösung wurde 3 mal mit Dichlormethan extrahiert, die kombinierten organischen Phasen mit wäßriger Natronlauge gewaschen, über MgSO4 getrocknet, filtriert und evaporiert. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, 5-20% AcOEt/ Hexan) gereingt. Es wurden 2,06 g (67% Ausbeute) Imid als Gemisch der beiden Diastereomeren erhalten.

c) Zu einer gekühlten (-78 °C) Lösung des Imids (1,88 g, 5,61 mmol) in wasserfreiem THF (15 mL) wurde 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan Kaliumsalz (14,6 mL, 0,5molar Lösung in Toluol) tropfenweise zugegeben. Nach 40 min. wurde eine gekühlte (-78 °C) Lösung von Trimethylsilyl azid (2,51 g) in THF zugegeben. Nach weiteren 35 min. wurde Essigsäure (1,47 mL) zugegeben und die Lösung bei Raumtemperatur über Nacht rühren gelassen Die Reaktionsmischung wurde zwischen Dichlormethan und gesättigter Kochsalzlösung verteilt, die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und evaporiert. Der Rückstand wurde über Kieselgel Flash-chromatographiert (Eluentien: a) DCM/MeOH/wäßr. Ammoniak = 95/5/1; b)

DCM; Anfangsverhältnis a: b = 1: 10, bis reines DCM). Es wurden 2.5 g (95% Ausbeute) Azidoprodukt erhalten.

d) Zu einer gekühlten Lösung (0 °C) der obigen Azidoverbindung (2,5 g) in THF (20 mL), H_2O (4 mL) und Lithiumhydroxid Mononohydrat (558 mg) wurde 3 mL Wasserstoffperoxid (30%) gegeben. Die Mischung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und dann wurden 19 mL einer 10%igen Lösung Natriumsulfat zugegeben. Die Lösung wurde unter vermindertem Druck auf 1/10 des ursprünglichen Volumens reduziert, der erhaltene Rückstand 3 mal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck bis zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel aufgereinigt (Flash-Chromatographie, Eluentien: 1-5% MeOH in 1%iger wäßriger Ammoniaklösung / 99% DCM). Es wurden 912 mg der gewünschten Säure (74% Ausbeute) erhalten.

B) Synthese von 2-Pyridin-4yl-1H-benzoimidazole-5-carbonyl-3-R,S-benzyl-S-prolinamid

0,4 g von Polystyrol-Knorr Harz (0,61 mmol/g) - Harz wurde in eine Plastikspritze gegeben, 20 min in DMF quellen gelassen und dann mit einer Lösung von DMF/Piperidin (1:1) 20 min lang behandelt. Nach Waschen mit DMF, DCM, und noch mal DMF wurde das Harz so im nächsten Syntheseschritt verwendet.

Verfahrensschritt a)

Zu dem obigen Harz wurde eine Lösung der 3(R/S)-Vinyl-2(S)-azido-3-phenylpropionsäure (siehe auch Schritte a) – d); 0,28 mmol), PyBOP (0,28 mmol) und DIPEA (0,32 mmol) gegeben. Die entstandene Mischung wurde 16 h bei RT geschüttelt. Das Harz wurde mit MeOH (3 mal 15 mL) und DCM (4 mal 15 mL) gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet. Zur Reaktionskontrolle wurde ein KAISER-Test an einigen Harzkügelchen durchgeführt.

Verfahrensschritt b)

Cyclohexen (23 mmol) wurde zu einer 2 M Lösung von Dicyclohexylboran/ Dimethylsulfid Komplex (11,6 mmol) in wasserfreiem Diethylether unter einer Inertgasatmosphäre gegeben. Nach einer Stunde war ein weißer Feststoff gebildet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und obiges Harz und 10 mL DCM dazugegeben. Die heterogene Mischung wurde 2,5 h leicht gerührt bis die Gasentwicklung beendet war. Das Harz wurde mit MeOH gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet. Anschließend wurde es mit einer 50/50 (Vol/Vol)

Mischung aus Ethanolamin und DMF 1 h lang gerührt und dann mit MeOH und DCM (je 3 mal) gewaschen, anschließend getrocknet.

Verfahrensschritt c)

Zu einer Lösung von 4-Fluor-3-nitro-benzoesäure (0,69 mmol) und HOAt (0,69 mmol) in DMF (etwa 5 mL) wurde DIC (0,69 mmol) gegeben. Diese Lösung wurde in die Spritze mit dem vorbereiteten Harz eingezogen und die Mischung wurde 16 h bei Raumtemperatur (RT) geschüttelt. Das Harz wurde mit DMF (10x15mL) gewaschen und unter Vakuum getrocknet. Zur Reaktionskontrolle wurde ein KAISER-Test an einigen Harzkügelchen durchgeführt.

Verfahrensschritt d)

Eine Lösung von 4-(Aminomethyl)pyridin (4,6 mmol) in DMF (4 mL) wurde zu dem vorbereiteten Harz gegeben und die Mischung wurde 32 Tage bei RT geschüttelt. Das Harz wurde mit MeOH und DCM (je 3x15mL) gewaschen und getrocknet.

Verfahrensschritt e)

Eine Lösung des Harzes in DMA wurde in einen verschließbaren Glasreaktor gefüllt und die Reaktionsmischung wurde 16 h bei leichtem Bewegen auf 125 °C erhitzt. Die erfolgte Cyclisierung konnte durch GC/MS (nach Abspaltung eines Aliquots der Substanz vom Harz) bestätigt werden. Das Harz wurde mit MeOH und DCM (je 3x15mL) gewaschen und getrocknet.

Verfahrensschritt f)

Zu einer Lösung des Harzes (0,0.21 mmol) aus Verfahrensschritt e) in DMA (3,0 mL) wurde Tributylphosphin (0,5 mL) gegeben und die Mischung 5 h lang bei 125 °C leicht rühren gelassen. Das Harz wurde dann mit DMF(2 mal 10mL), MeOH (2 mal 10mL) und DCM (3 mal 10mL) gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet.

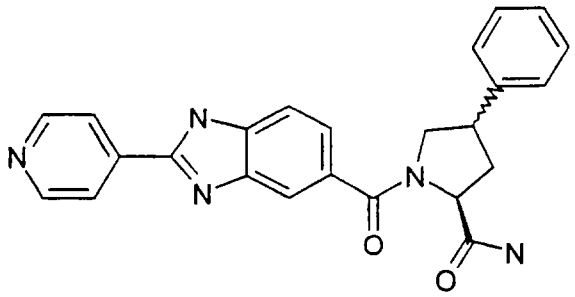
Verfahrensschritt g) Abspaltung und Reinigung

Das in Verfahrensschritt f) erhaltene Harz wurde mit TFA/H_2O (97/3) 1 h lang bei RT behandelt. TFA/H_2O wurde unter vermindertem Druck entfernt und ein brauner glasiger Feststoff wurde als Rohprodukt erhalten. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel chromatographiert (Flash-Chromatographie; Laufmittel: 95/5 DCM/2,0M NH_3 in MeOH, dann 92/8 DCM/2.0M NH_3 in MeOH. Die gewünschten Fraktionen wurden gesammelt und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

MS (ES; $M+H^+$ = 426) 1H-NMR entsprach der obengenannten Strukturformel

Beispiel 191

Die nachfolgende Verbindung wurde nach Verfahrensvariante c) hergestellt:



1,5 g von Polystyrol-Knorr Harz (0,64 mmol/g) wurde in eine Plastikspritze gegeben, 20 min. in DMF quellen gelassen und dann mit einer Lösung von DMF/Piperidin (1:1) 20 min. lang behandelt. Nach Waschen mit DMF, DCM, und noch mal DMF wurde das Harz so im nächsten Syntheseschritt verwendet.

Verfahrensschritt a)

Eine Lösung von Fmoc-3R,S-Phenyl-S-Prolin (1,5 mmol), PyBOP (1,5 mmol) und DIPEA (2,1 mmol) in DCM wurde zu dem Harz gegeben. Die entstandene Mischung wurde16 Stunden (h) bei RT geschüttelt. Das Harz wurde mit DCM (4 mal 15mL), MeOH (2 mal 15mL) und DCM gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet. Zur Reaktionskontrolle wurde ein KAISER-Test an einigen Harzkügelchen durchgeführt.

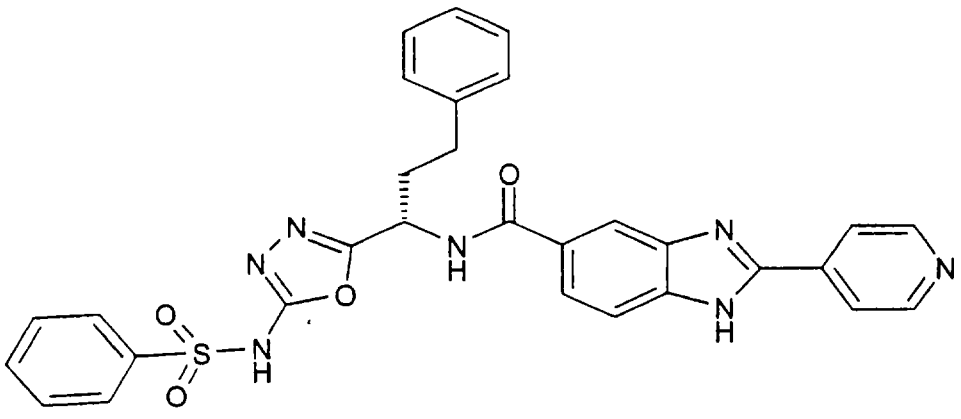
Verfahrensschritt b)

Das Harz wurde, wie in Beispiel 190 unter Verfahren B beschrieben, zur gewünschten Verbindung weiter umgesetzt.

MS (ES; $M+H^+ = 412$) 1H-NMR entsprach der obengenannten Strukturformel.

Beispiel 192:

Die nachfolgende Verbindung wurde nach Verfahrensvariante a) hergestellt:



a) Herstellung von Z-Homophenylalaninhydrazid:

Z-Homophenylalaninhydrazid wurde wie in Beispiel 180a beschrieben hergestellt.

b) Herstellung von [1-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3-phenyl-propyl] carbaminsäure-benzylester:

[1-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3-phenyl-propyl] carbaminsäure-benzylester wurde wie in Beispiel 180b beschrieben hergestellt.

c) Herstellung von [1-(5-Benzolsulfonylamino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3-phenyl-propyl]-carbaminsäure-benzylester:

0,35 g der Verbindung gemäß Beispiel 192b wurden bei Raumtemperatur in 5 ml Pyridin gelöst, mit 0,13 ml Benzolsulfonylchlorid versetzt und 4 h bei 80°C gerührt. Man fügte nochmals 0,13 ml Benzolsulfonylchlorid zu und rührte weitere 2 h bei 80°C. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeengt, und der Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen, zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Man erhielt [1-(5-Benzolsulfonylamino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3-phenyl-propyl]-carbaminsäure-benzylester, welcher ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

d) Herstellung von N-[5-(1-Amino-3-phenyl-propyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-benzolsulfonamid:

0,18 g der Verbindung 192c wurden bei Raumtemperatur in 30 ml trockenem Methanol gelöst, unter Argon mit Pd/C-Katalysator versetzt und 4h bei Raumtemperatur hydriert. Nach Filtration, Waschen des Rückstandes mit Methanol und Einengen des Filtrates erhielt man N-[5-(1-Amino-3-phenyl-propyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-benzolsulfonamid, welches in die nächste Stufe eingesetzt wurde.

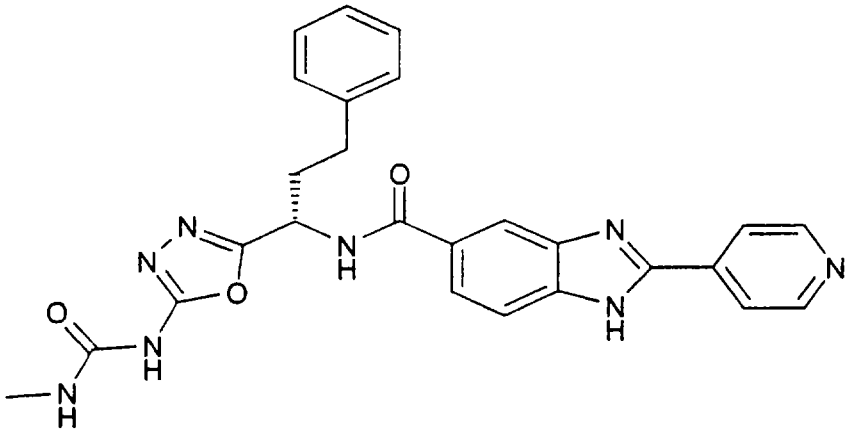
e) Herstellung von 2-Pyridin-4-yl-1H-benzimidazole-5-carbonsäure [1-(5-benzolsulfonylamino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3-phenyl-propyl]-amid:

70 mg der Verbindung gemäß Beispiel 192d wurden bei Raumtemperatur in 5 ml trockenem DMF gelöst, mit 30µl Diisopropylamin, 48 mg 2-Pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und 66 mg TOTU versetzt. Nach 4 h Rühren bei Raumtemperatur war die Reaktion beendet und die Reaktionsmischung wurde eingeengt. Der Rückstand wurde

mit Essigsäureethylester und Wasser behandelt. Die Lösemittel wurden dekantiert; der ölige Rückstand wurde mit warmem Aceton behandelt, abgekühlt und das kristalline Produkt wurde auf einem Filter gesammelt, mit Aceton gewaschen und getrocknet. Man erhielt 2-Pyridin-4-yl-1H-benzimidazole-5-carbonsäure [1-(5-benzolsulfonylamino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3-phenyl-propyl]-amid, welches ab 220°C unter Zersetzung schmolz.

Beispiel 193:

Die nachfolgende Verbindung wurde nach Verfahrensvariante a) hergestellt:



a) Herstellung von Z-Homophenylalaninhydrazid:

Z-Homophenylalaninhydrazid wurde wie in Beispiel 180a beschrieben hergestellt.

b) Herstellung von [1-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3-phenyl-propyl] carbaminsäure-benzylester:

[1-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3-phenyl-propyl] carbaminsäure-benzylester wurde wie in Beispiel 180b beschrieben hergestellt.

c) Herstellung von {1-[5-(3-Methyl-ureido)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-3-phenyl-propyl}-carbaminsäure benzylester:

350 mg [1-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3-phenyl-propyl] carbaminsäure-benzylester wurden in 5 ml trockenem Dimethylsulfoxid gelöst, mit 140 mg Kaliumcarbonat und 140 mg Methylisocyanat versetzt und 16 h bei 80°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt, mit Essigsäureethylester versetzt, zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Man erhielt {1-[5-(3-Methyl-ureido)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-3-phenyl-

propyl}-carbaminsäure benzylester, welcher ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe (Hydrogenolyse) eingesetzt wurde .

d) Herstellung von 1-[5-(1-Amino-3-phenyl-propyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-3-methyl-harnstoff

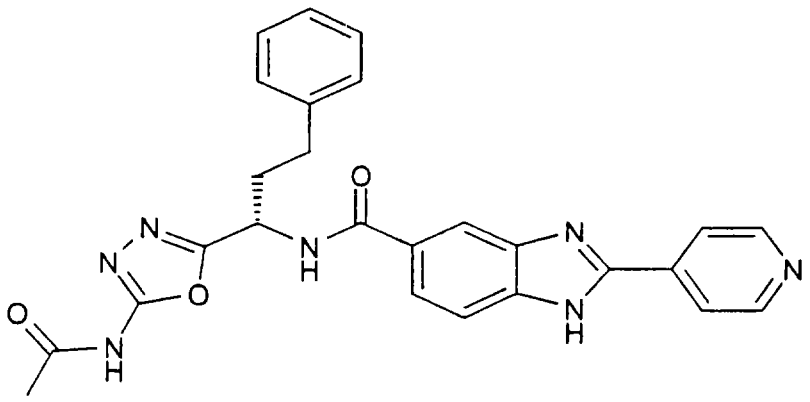
120 mg der vorherigen Verbindung wurden bei RT in 20 ml trockenem Methanol gelöst, unter Argon mit Pd/C-Katalysator versetzt und 4 h bei Raumtemperatur hydriert. Die Reaktionsmischung wurde filtriert, der Rückstand mit Methanol gewaschen und das Filtrat wurde im Vakuum eingeengt. Der 1-[5-(1-Amino-3-phenyl-propyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-3-methyl-harnstoff wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

e) Herstellung von 2-Pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure {1-[5-(3-methyl-ureido)- [1,3,4]oxadiazol-2-yl]-3-phenyl-propyl}-amid:

40 mg der vorherigen Verbindung wurden bei RT in 3 ml trockenem DMF gelöst und nacheinander mit 33 mg 2-Pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure, 20 µl Diisopropylamin und 40 mg TOTU versetzt und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeengt; der Rückstand wurde in Essigsäure-ethylester/Tetrahydrofuran 1/1 aufgenommen, mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogen-carbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 2-Pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure {1-[5-(3-methyl-ureido)- [1,3,4]oxadiazol-2-yl]-3-phenyl-propyl}-amid, welches im Massenspektrum m/z = 497.3 (=MH^+) aufweist.

Beispiel 194:

Die nachfolgende Verbindung wurde nach Verfahrensvariante a) hergestellt:

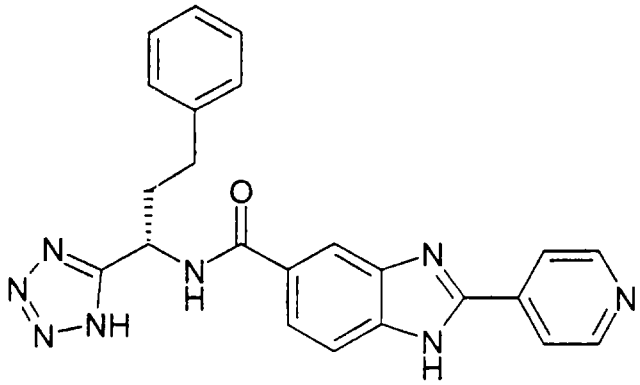


2-Pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure [1-(5-acetylamino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-

3-phenyl-propyl]-amid wurde in prinzipiell analoger Weise, aber mit dem Unterschied, dass statt mit Methylisocyanat mit Acetylchlorid umgesetzt wurde, hergestellt. Die Verbindung weist einen Schmelzpunkt von 183-186°C unter Zersetzung auf.

Beispiel 195:

Die nachfolgende Verbindung wurde nach Verfahrensvariante a) hergestellt:



a) Herstellung von (1-Cyano-3-phenyl-propyl)-carbaminsäure benzylester:

2,78 g (1-Carbamoyl-3-phenyl-propyl)-carbaminsäure benzylester, hergestellt aus L-Homophenylalaninamid Hydrochlorid und N-Cbz-succinimid, wurden in 30 ml trockenem Pyridin gelöst und mit 6 ml Acetanhydrid versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 24 h bei 75°C gerührt. Die abgekühlte Lösung wurde im Vakuum eingeengt, mit 100 ml Essigsäureethylester versetzt und danach je dreimal mit 50 ml 5%iger Zitronensäurelösung und gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt. Der organische Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, im Vakuum eingeengt und über Kieselgel mit n-Heptan/Essigsäureethylester 1/1 chromatographiert. Man erhielt (1-Cyano-3-phenyl-propyl)-carbaminsäure benzylester, welcher ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurde.

b) Herstellung von [3-Phenyl-1-(1H-tetrazol-5-yl)-propyl]-carbaminsäure benzyl ester:

0,15 g der Verbindung des Beispiels 195a wurden mit 0,115 g Trimethylzinnazid in 5 ml trockenem Toluol suspendiert und 6 h unter Rückfluß gerührt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit etherischer Salzsäure angesäuert und über Nacht im Kühlschrank stehen gelassen. Anderntags wurde die Mischung im Vakuum eingeengt und über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 9/1 chromatographiert. Der so erhaltene [3-Phenyl-1-(1H-tetrazol-5-yl)-propyl]-carbaminsäure benzylester wurde ohne weitere

Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

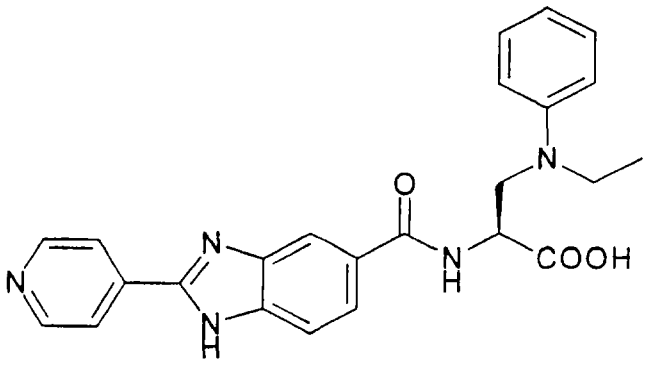
c) Herstellung von 3-Phenyl-1-(1H-tetrazol-5-yl)-propylamin:

337 mg der Verbindung des Beispiels 195b wurden in 2 ml Acetonitril gelöst, mit 0,477 ml Triethylsilan, einem Tropfen Triethylamin und einer Spatelspitze Palladium-II-chlorid versetzt und 3 h unter Rückfluß gerührt. Die abgekühlte Lösung wurde filtriert, im Vakuum eingeengt und der Rückstang im Hochvakuum getrocknet. Das so gewonnene 3-Phenyl-1-(1H-tetrazol-5-yl)-propylamin wurde weiter umgesetzt.

d) Herstellung von 2-Pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure [3-phenyl-1-(1H-tetrazol-5-yl)- propyl]-amid:

0,9 mMol der Verbindung des Beispiels 195c wurden in 5 ml trockenem DMF gelöst und mit 0,9 mMol 2-Pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure, 0,365 ml Diisopropylamin und 415 mg TOTU versetzt, 20 h bei Raumtemperatur und weitere 4 h bei 50°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeengt; der Rückstand wurde in Essigsäure-ethylester aufgenommen, mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol/Wasser/Eisessig 60/10/1/1 chromatographiert. Man erhielt 2-Pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure [3-phenyl-1-(1H-tetrazol-5-yl)-propyl]-amid, welches sich ab 87°C zersetzte und einen Molpeak bei m/z=425,2 (MH^+) aufwies.

Beispiel 196 3-Phenylaminoethyl-2-[(2-pyridin-4-yl-1H-benzoimidazol-5-carbonyl)-amino]-propionsäure Trifluoracetat



a) L-2-Amino-3-phenylaminoethylpropionsäure

54,8 g (0,209 mol) Triphenylphosphin wurden in 600 ml Acetonitril suspendiert und unter Ausschluss von Feuchtigkeit auf -35 °C bis -45 °C gekühlt. Anschließend wurde bei dieser Temperatur innerhalb von 50 min tropfenweise 36,4 g (0,209 mol) Azodicarbonsäurediethylester hinzugegeben. Man rührte 15 min bei -35 °C nach. Zu diesem Gemisch tropfte man eine Lösung aus 50 g (0,209 mol) N-Benzyloxycarbonyl-L-serin in 500 ml Acetonitril, dabei ließ man die Temperatur nicht über -35 °C steigen. Anschließend ließ man 12 h bei 5°C nachreagieren und erwärmte auf RT. Die Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt mit Mitteldruckchromatographie an Kieselgel gereinigt. (DCM/AcCN : 25/1) Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 20,8 g (Ausbeute 45%) sauberes N-Benzyloxy-carbonyl-L-serin-ß-lacton (siehe auch Org. Synth. 1991 (70) 1ff.) in feinen Nadeln. Summenformel: $C_{11}H_{11}NO_4$; M.W. = 221,2 ; MS (M+H) 222,1

Zu 7,3 ml (57,36 mmol) N-Ethylanilin in 250 ml Acetonitril wurden unter Argon Schutzatmosphäre 15,5 ml (63,51 mmol) N,O-Bis-(Trimethylsilyl)acetamid gegeben und 3 h bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde bei 20 °C eine Lösung des obigen Lactons (10,7 g, 48,37 mmol) gelöst in 250 ml Acetonitril zugegeben und 17 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit gesättigter Natriumcarbonat Lösung versetzt wobei der pH-Wert der Lösung 9 nicht überschritt. Die wässrige Suspension wurde mit wenig Diethylether gewaschen und anschließend mit konzentrierter Salzäure auf einen pH-Wert von 6 bis 7 eingestellt und mit $NaHPO_4$-Puffer auf einen pH-Wert von 5 eingestellt. Die wässrige Lösung wurde mehrmals mit Essigester extrahiert. Nach Evaporierung der Lösungsmittel erhielt man das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 45% (7,4 g). Summenformel: $C_{19}H_{22}N_2O_4$; M.W. = 342,4; MS (M+H) 343,2

Zu 75 ml Methanol wurden bei -10°C 6,5 ml (89,1 mmol) Thionylchlorid getropft und 30 min gerührt. Danach wurde in 75 ml Methanol gelöste L-2-Aminoethyl-3-phenylaminopropionsäure 8,6 g (25,12 mmol) zugegeben, 30 Minuten bei -10 °C und weitere 3 h bei RT gerührt. Nach Verdampfen des Lösungsmittel wurde der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit Natriumcarbonat Lösung gewaschen. Nach Verdampfen des Lösungsmittels und Reinigung mittels Flash-Chromatographie (n-Heptan/ Essigester 7:3) wurde 4,43 g (50% Ausbeute) von L-2-Aminoethyl-3-phenylaminopropionsäure-methylester erhalten. Summenformel: $C_{20}H_{24}N_2O_4$; M.W. = 356,4 ; MS (M+H) 357,3

Zur Abspaltung der Schutzgruppe löste man 4,4 g (12,35 mmol) des Z-geschützte

Derivates in 500 ml Methanol, fügte unter Inertgas 100 mg Katalysator (10% $Pd(OH)_2$-C) zu, und leitete bis zur vollständigen Abspaltung der Z-Schutzgruppe Wasserstoff ein. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen des Filtrates erhielt man 2,8 g L-2-Aminoethyl-3-phenylamino-propionsäure (quant.). Summenformel: $C_{12}H_{18}N_2O_2$; M.W. = 222,3; MS (M+H) 223,1

Verfahrensschritt b)

2,4 g (10,03 mmol) 2-Pyridin-4-yl-1H-benzoimidazol-5-carbonsäure hergestellt wie in Beispiel 183 wurden in 350 ml DMF suspendiert und nacheinander mit 4,2 g (12,80 mmol) TOTU und 2,3 ml (13,52 mmol) Ethyldiisopropylamin versetzt. Man rührte 10 min bei RT und gab zu der entstandenen klaren Lösung 2,8 g (12,60 mmol) (S) 2-Amino-3-phenylaminethylopropionsäuremethylester hergestellt gemäß a) hinzu. Nach 2 h Rühren engte man unter vermindertem Druck ein und isolierte den Methylester der Titelverbindung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (DCM:MeOH= 9:1). Ausbeute: 4,36 g (98%), Summenformel: $C_{25}H_{25}N_5O_3$; M.W. = 443,5 ; MS (M+H) 444,3

4,3 g (9,7 mmol) des so erhaltenen Methylesters wurde in 400 ml Methanol durch die Zugabe von 200 ml 1M Natromlauge bei RT 2 h hydrolysiert. Nach Verdampfen des Methanols wurde die erhaltene Suspension mit NaH_2PO_4- Lösung auf pH = 5 gestellt. Dabei fällt das Produkt aus der Lösung aus. Reinigung mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (DCM:MeOH= 4:1) und preparative HPLC (Acetonitril/0,1% TFA) lieferte 2,92 g (Ausbeute 70%) von 3-Phenylaminoethyl-2-[(2-pyridin-4-yl-1H-benzoimidazol-5-carbonyl)-amino]-propionsäure Trifluoracetat.
Summenformel: $C_{24}H_{23}N_5O_3$;M.W = 429,5 ; MS (M+H) 430,3; Schmelzpunkt: etwa 258°C (unter Zersetzung).

Pharmakologische Beispiele

IκB-Kinase Filtertest:

Die Aktivität der IκB-Kinase wurde mit dem „SignaTECT™ Protein Kinase Assay System" (Promega Katalog 1998, S.330; analog zur SignaTECT™ DNA-Dependent Protein Kinase Vorschrift) bestimmt. Die Kinase wurde gemäß Z. J. Chen (Cell 1996, Vol. 84, S 853-862) aus HeLa-Zellextrakten gereinigt und mit dem Substratpeptid (Biotin-$(CH_2)_6$-DRHDSGLDSMKD-$CONH_2$) (20 µM) inkubiert. Der Reaktionspuffer enthielt 50 mM HEPES, pH 7,5, 10 mM $MgCl_2$, 5 mM Dithiothreitol (DTT), 10 mM ß-Glycerophosphat,

10 mM 4-Nitrophenylphosphat, 1 µM Microcystin-LR und 50 µM ATP (enthaltend 1 µCi γ-^{33}P-ATP).

Methode PKA, PKC, CK II

cAMP-abhängige Proteinkinase (PKA), Proteinkinase C (PKC) und Caseinkinase II (CK II) wurden mit den entsprechenden Testkits von Upstate Biotechnology gemäß der Vorschrift des Hersteller bei einer ATP-Konzentration von 50 µM bestimmt. Abweichend wurden keine Phosphocellulosefilter, sondern MultiScreen-Platten (Millipore; Phosphocellulose MS-PH, Kat. MAPHNOB10) mit dem entsprechenden Absaugsystem verwendet. Die Platten oder Membranen (IκB-Kinase) wurden anschließend in einem Wallac MicroBeta Szintillationszähler vermessen. Es wurde jeweils 100 µM der Testsubstanz eingesetzt.

Jede Substanz wurde in Doppelbestimmung getestet. Von den Mittelwerten (Enzym mit und ohne Substanzen) wird der Mittelwert des Blanks (ohne Enzym) subtrahiert und die % Inhibition errechnet. IC_{50}-Berechnungen wurden mit dem Softwarepaket GraFit 3.0 durchgeführt. Die nachfolgende Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse.

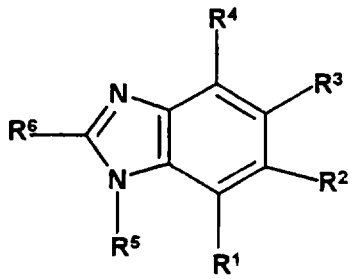
Tabelle 6: Kinaseinhibition bei einer Substanzkonzentration von 100 µM oder IC_{50} in µM

Beispiel Nummer	IκB-Kinase IC_{50}	PKA %-Hemmung	PKC %-Hemmung	CK II %-Hemmung
5	25	0	16	19
6	72	0	46	14
7	22	0	15	10
8	4	0	9	7
11	7	0	16	0
12	42	0	16	0
14	7	0	0	0
16	9	0	11	4
20	1	36	63	70
21	34	26	31	60
35	16	n.b.	n.b.	n.b.
37	36	n.b.	n.b.	n.b.
108	1	0	13	92
113	25	24 %	7 %	17 %
180	0,43	n.b.	n.b.	n.b.
181	0,62	n.b.	n.b.	n.b.
192	0,12	n.b.	n.b.	n.b.
193	0,36	n.b.	n.b.	n.b.
196	0,07	31	40	50

n.b. bedeutet nicht bestimmt

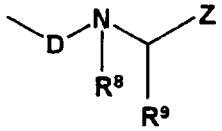
Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I



(I)

und/oder eine stereoisomere Form der Verbindung der Formel I und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei
einer der Substituenten R^1, R^2, R^3 und R^4 für einen Rest der Formel II steht,



(II)

worin D für –C(O)-, -S(O)- oder $-S(O)_2$- steht,
R^8 für Wasserstoffatom oder (C_1-C_4)-Alkyl steht,
R^9 für
1. charakteristischen Rest einer Aminosäure,
2. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
3. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
4. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,
5. (C_1-C_6)-Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch
   5.1 Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
   5.2 Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
   5.3 Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,
   5.4 -O-R^{11},
   5.5 =O,
   5.6 Halogen,

5.7 -CN,

5.8 $-CF_3$,

5.9 $-S(O)_x-R^{11}$, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist,

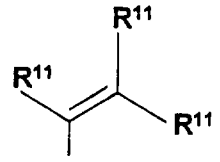
5.10 $-C(O)-O-R^{11}$,

5.11 $-C(O)-N(R^{11})_2$,

5.12 $-N(R^{11})_2$,

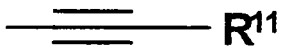
5.13 (C_3-C_6)-Cycloalkyl,

5.14 Rest der Formel



oder

5.15 Rest der Formel



worin

R^{11} für a) Wasserstoffatom,

b) (C_1-C_6)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch

1. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern,
3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern,
4. Halogen,
5. $-N-(C_1-C_6)_n$-Alkyl, worin n die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet und Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen oder durch -COOH substituiert ist,
6. $-O-(C_1-C_6)$-Alkyl oder
7. -COOH,

c) Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,

d) Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern oder

e) Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern steht und

für den Fall des $(R^{11})_2$ hat R^{11} unabhängig voneinander die Bedeutung von a) bis e)

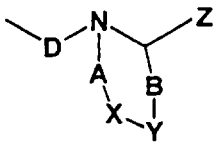
Z für 1. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,

2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,

3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,
4. -(C_1-C_6)-Alkyl, worin Alkyl substituiert oder unsubstituiert ist oder
5. -C(O)-R^{10} steht, worin

R^{10} für 1. –O-R^{11} oder
2. –N(R^{11})$_2$, steht, oder

R^8 und R^9 bilden zusammen mit dem Stickstoff- und Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden sind einen heterocyclischen Ring der Formel IIa,



(IIa)

worin

D, Z und R^{10} wie in Formel II definiert sind,

A für Stickstoffatom oder den Rest –CH_2- steht,

B für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest –CH_2- steht,

X für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest –CH_2- steht,

Y fehlt oder für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest –CH_2- steht, oder

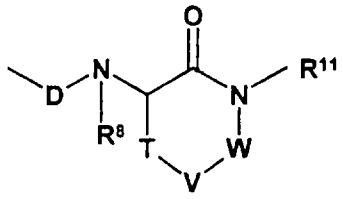
X und Y zusammen einen Phenyl-, 1,2-Diazin-, 1,3-Diazin oder einen 1,4-Diazinrest bilden,

wobei das durch N, A, X, Y, B und Kohlenstoffatom gebildete Ringsystem nicht mehr als ein Sauerstoffatom enthält, X nicht Sauerstoffatom, Schwefelatom oder Stickstoffatom darstellt, wenn A Stickstoffatom ist, nicht mehr als ein Schwefelatom enthält, 1, 2, 3 oder 4 Stickstoffatome enthält und wobei nicht gleichzeitig ein Sauerstoff- und Schwefelatom vorkommen,

wobei das durch N, A, X, Y, B und Kohlenstoffatom gebildete Ringsystem unsubstituiert ist oder ein-, zwei oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch (C_1-C_8)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert ist durch

1.1. -OH,
1.2. (C_1-C_8)-Alkoxy,
1.3. Halogen,
1.4. $-NO_2$,
1.5. $-NH_2$,
1.6. $-CF_3$,
1.6. -OH,
1.7. Methylendioxy,
1.8. $-C(O)-CH_3$,
1.9. -CH(O),
1.10. -CN,
1.11. -COOH,
1.12. $-C(O)-NH_2$,
1.13 (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl,
1.14. Phenyl,
1.15. Phenoxy,
1.16. Benzyl,
1.17. Benzyloxy oder
1.18. Tetrazolyl, oder

R^9 und Z bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen an das sie jeweils gebunden sind einen heterocyclischen Ring der Formel IIc,



(IIc)

worin

D, R^8 und R^{11} wie in Formel II definiert sind,

T für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest $-CH_2-$ steht,

W für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest $-CH_2-$ steht,

V fehlt oder für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest $-CH_2-$ steht, oder

T und V oder V und W zusammen einen Phenyl-, 1,2-Diazin-, 1,3-Diazin oder einen 1,4-Diazinrest bilden,
wobei das durch N, T, V, W und zwei Kohlenstoffatome gebildete Ringsystem nicht mehr als ein Sauerstoffatom, nicht mehr als ein Schwefelatom und 1, 2, 3 oder 4 Stickstoffatome enthält, wobei nicht gleichzeitig ein Sauerstoff- und Schwefelatom vorkommen, und wobei das durch N, T, V, W und zwei Kohlenstoffatome gebildete Ringsystem unsubstituiert ist oder ein-, zwei oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die oben unter 1.1. bis 1.18. definierten Substituenten, und
die jeweils anderen Substituenten R^1, R^2, R^3 und R^4 unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,
3. $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl,
4. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
5. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,
6. $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl,
7. -CN,
8. $-O\text{-}(C_0\text{-}C_4)$-Alkyl-Aryl,
9. $-O\text{-}(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl,
10. $-OR^{11}$,
11. $-N(R^{11})_2$,
12. $-S(O)_x\text{-}R^{11}$, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist,
13. $-NO_2$ oder
14. $-CF_3$ stehen,

R^5 für
1. Wasserstoffatom,
2. -OH oder
3. =O steht, und

R^6 für
1. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
2. Phenyl, ein- oder zweifach substituiert durch
   2.1 -CN,

2.2 $-NO_2$,

2.3 $-O-(C_1-C_4)$-Alkyl,

2.4 $-N(R^{11})_2$,

2.5 $-NH-C(O)-R^{11}$,

2.6 $-S(O)_x-R^{11}$, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist,

2.7 $-C(O)-R^{11}$oder

2.8 $-(C_1-C_4)$-Alkyl-NH_2,

3. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist, oder

4. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist, steht.

2. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß einer der Substituenten R^1, R^2, R^3 und R^4 für einen Rest der Formel II steht, worin

R^8 für Wasserstoffatom steht,

R^9 für 1. charakteristischen Rest einer Aminosäure oder

2. (C_1-C_6)-Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert ist durch einen Rest aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrol ein- oder zweifach substituiert durch $-(C_1-C_4)$-Alkyl, Pyrazol, Phenyl, Imidazol, Triazol, Thiophen, Thiazol, Oxazol, Isoxazol, Pyridin, Pyrimidin, Indol, Benzothiophen, Benzimidazol, Benzoxazol, Benzothiazol, Azetidin, Pyrrolin, Pyrrolidin, Piperidin, Isothiazol, Diazepin, Thiomorpholin, -CN, Morpholin, Azepin, 1,3,4-Oxadiazol, Pyrazin, $-N(R^{13})$-Phenyl, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, $-OR^{11}$, $-NH(R^{11})$, worin R^{11} jeweils wie in Anspruch 1 definiert ist, $-S(O)_x-R^{12}$, worin x für Null, 1 oder 2 und R^{12} Naphthyl, Pyrimidinyl, Morpholinyl oder Phenyl bedeutet, welche unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert sind durch –OH, (C_1-C_4)-Alkyl, $-CF_3$, Halogen, $-O-(C_1-C_4)$-Alkyl, -COOH, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$-Alkyl, $-NH_2$ oder $-NH-C(O)-(C_1-C_4)$-Alkyl, oder $C(O)-R^{12}$, worin R^{12} wie oben definiert ist,

Z für $-C(O)-R^{10}$, Tetrazol, (C_1-C_6)-Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert ist durch Phenyl,

oder -OH, oder 1,3,4-Oxadiazol, worin1,3,4- Oxadiazol unsubstituiert oder einfach substituiert ist durch
$-NH_2$, $-NH(C_1-C_4)$-Alkyl, $-N-[(C_1-C_4)-Alkyl]_2$, $-NH-C(O)-(C_1-C_4)$-Alkyl,- $NH-C(O)-NH-(C_1-C_4)$-Alkyl, $-NH-C(O)-NH-(C_3-C_7)$-Cyloalkyl, -NH-C(O)-NH-Aryl, -NH-C(O)-NH-Phenyl, $-NH-SO_2$-Aryl, $-NH-SO_2-(C_1-C_4)$-Alkyl, -OH oder $-(C_1-C_4)$-Alkyl, steht, worin

R^{10} für $-O-R^{11}$, Phenyl, Pyrimidin, -OH, Morpholinyl, $-N(R^{11})_2$ oder $-NH_2$ steht,

R^{11} für 1. $-(C_1-C_4)$-Alkyl,

2. R^{13} oder

3. $-N(R^{13})_2$, worin

R^{13} unabhängig voneinander

a) Wasserstoffatom,

b) $-(C_1-C_6)$-Alkyl,

c) $-(C_1-C_4)-Alkyl-O-(C_1-C_4)$-Alkyl,

d) $-(C_1-C_6)-Alkyl-N(R^{13})_2$,

e) Halogen oder

f) $-(C_0-C_4)$-Alkyl, ein- oder zweifach substituiert durch Aryl, Imidazolyl, Morpholinyl oder Phenyl, bedeutet, steht oder

R^8 und R^9 bilden zusammen mit dem Stickstoff- und Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden sind einen Ring der Formel IIa aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyridin, Piperidin, Piperylen, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Pyrazol, Imidazol, Pyrazolin, Imidazolin, Pyrazolidin, Imidazolidin, Oxazol, Isoxazol, 2-Isoxazolidin, Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazol, Thiazol, Tetrazol, 1,2,3,5-Oxathiadiazol-2-Oxide, Oxadiazolone, Isoxazolone, Triazolone, Oxadiazolidindione, Triazole, welche durch F, CN, CF_3 oder $COO-(C_1-C_4)$-Alkyl substituert sind, 3-Hydroxypyrro-2,4-dione, 5-Oxo-1,2,4-Thiadiazole, 1,3,4-Oxadiazol, Isothiazolidin, Thiomorpholin, Indazol, Thiadiazol, Benzimidazol, Chinolin, Triazol, Phthalazin, Chinazolin, Chinoxalin, Purin, Pteridin, Indol, Tetrahydrochinolin, Tetrahydroisochinolin und Isochinolin, oder

R^9 und Z bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen an das sie jeweils gebunden sind einen Ring der Formel IIc aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyridin, Piperidin, Piperylen, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Pyrazol, Imidazol, Pyrazolin, Imidazolin, Pyrazolidin, Imidazolidin, Oxazol, Isoxazol, 2-Isoxazolidin, Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazol, Thiazol, Isothiazolidin, Thiomorpholin, Indazol,

Thiadiazol, Benzimidazol, Chinolin, Triazol, Phthalazin, Chinazolin, Chinoxalin, Purin, Pteridin, Indol, Tetrahydrochinolin, Tetrahydroisochinolin, Isochinolin, Tetrazol, 1,2,3,5-Oxathiadiazol-2-Oxide, Oxadiazolone, Isoxazolone, Triazolone, Oxadiazolidindione, Triazole, welche durch F, CN, CF_3 oder COO-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sind, 3-Hydroxypyrro-2,4-dione, 1,3,4-Oxadiazol und 5-Oxo-1,2,4-Thiadiazole und

die jeweils anderen Substituenten R^1, R^2, R^3 und R^4 unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,
3. (C_1-C_4)-Alkyl,
4. -CN,
5. $-NO_2$,
6. -O-(C_0-C_4)-Alkyl-Aryl,
7. -O-(C_1-C_4)-Alkyl,
8. -N-(C_0-C_4)-Alkyl-Aryl,
9. -N-(C_1-C_4)-Alkyl oder
10. $-CF_3$ stehen,

R^5 für 1. Wasserstoffatom,

2 -OH oder

3. =O steht, und

R^6 für 1. Phenyl, ein oder zweifach substituiert durch

1.1 -CN,

1.2 $-NO_2$,

1.3 -O-(C_1-C_4)-Alkyl,

1.4 $-NH_2$ oder

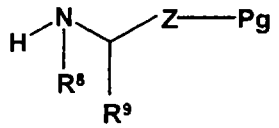
1.5 -(C_1-C_4)-Alkyl-NH_2

2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert durch -N-R^{14}, worin R^{14} -(C_1-C_6)-Alkyl, -(C_3-C_6)-Cycloalkyl oder Phenyl bedeutet, Halogen, -OH oder -(C_1-C_4)-Alkyl, oder

3 Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert durch -N-R^{14}, worin R^{14} -(C_1-C_6)-Alkyl, -(C_3-C_6)-Cycloalkyl oder Phenyl bedeutet, Halogen, -OH oder -(C_1-C_4)-Alkyl, steht.

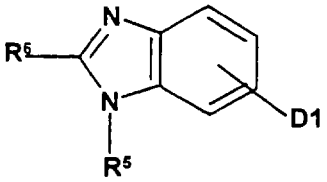
3. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel IV,



(IV)

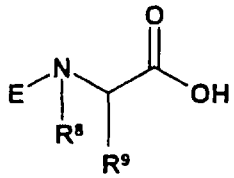
worin Pg ein geeignete Schutzgruppe (z.B. Methylester), eine Amidgruppe oder eine Hydroxy-Gruppe darstellt und Z, R^8 und R^9 wie in Formel II definiert sind, mit einem Säurechlorid oder einem aktivierten Ester der Verbindung der Formel III,



(III)

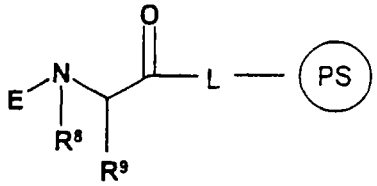
wobei D1 –COOH oder Sulfonylhalogen bedeutet und R^5 und R^6 wie in Formel I definiert sind, in Gegenwart einer Base oder gegebenenfalls eines wasserentziehenden Mittels in Lösung umsetzt und nach Abspaltung der Schutzgruppe in eine Verbindung der Formel I überführt, oder

b) eine Verbindung der Formel IVa,



(IVa)

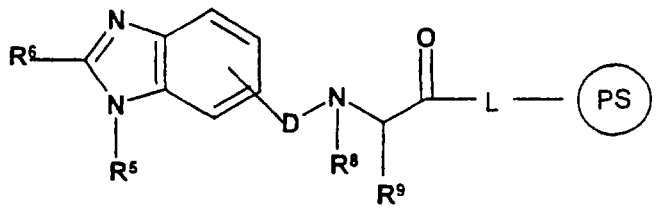
worin R^8 und R^9 wie in Formel II definiert sind und E eine N-Aminoschutzgruppe darstellt, mit ihrer Carboxylgruppe über eine Zwischenkette L an ein polymeres Harz der allgemeinen Formel PS ankoppelt, wobei eine Verbindung der Formel V



(V)

entsteht, die nach selektiver Abspaltung der Schutzgruppe E mit einer Verbindung der Formel III, wobei R^5 und R^6 wie in Formel I definiert sind,

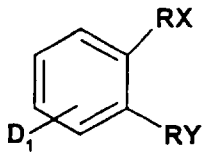
in Gegenwart einer Base oder gegebenenfalls eines wasserentziehenden Mittels zu einer Verbindung der Formel VI



(VI)

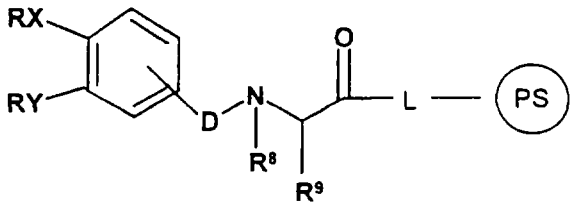
umsetzt, und die Verbindung der Formel VI nach Abspaltung vom Trägermaterial in eine Verbindung der Formel I überführt, oder

c) eine Verbindung der Formel V , nach selektiver Abspaltung der Schutzgruppe E mit einer Verbindung der Formel VII,



(VII)

wobei D_1 für -COOH oder Sulfonylhalogen steht und RX für Halogen und RY für einen Rest $-NO_2$ oder –NH-E steht und E eine Schutzgruppe bedeutet, zu einer Verbindung der Formel VIII umsetzt



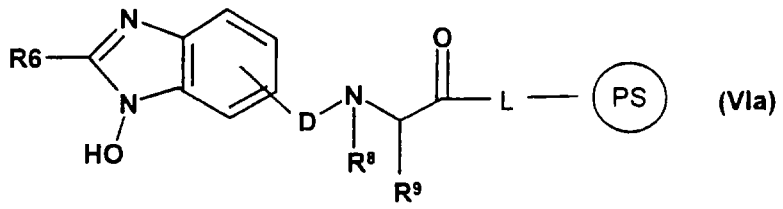
(VIII)

und anschließend die Verbindung der Formel VIII mit einer Verbindung der Formel IX

$$NH_2\text{-}R^6 \qquad (IX)$$

worin R^6 wie in der Verbindung der Formel I definiert ist,

zu einer Zwischenverbindung der Formel VIa umsetzt,



(VIa)

anschließend die Zwischenverbindung der Formel VIa entweder nach Abspaltung vom Trägermaterial in eine Verbindung der Formel I überführt oder beispielsweise mit Tributylphosphin, zu einer Verbindung der Formel VI reduziert und nach Abspaltung vom Trägermaterial in eine Verbindung der Formel I überführt, oder

d) eine Verbindung der Formel I in ein physiologisch verträgliches Salz überführt.

4. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 und 2 zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.

5. Verwendung von mindestens einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 und 2, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von NFκB beteiligt ist.

6. Verwendung gemäß Anspruch 5, für die Behandlung von Rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis, Asthma, Herzinfarkt, Alzheimer Erkrankung, Krebserkrankungen oder Atherosklerose.

7. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels , dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 und 2 mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Träger und gegebenenfalls weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.