



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 25 293 T2 2004.07.15**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 891 331 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 25 293.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US97/04916**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 916 231.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 97/036869**

(86) PCT-Anmeldetag: **24.03.1997**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **09.10.1997**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **20.01.1999**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **01.10.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **15.07.2004**

(51) Int Cl.7: **C07D 211/60**

**C07D 401/12, C07D 409/12, C07D 405/06,
C07D 405/14, C07D 405/12, A61K 31/445**

(30) Unionspriorität:

626259 29.03.1996 US

(73) Patentinhaber:

**Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, Mass.,
US**

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**ARMISTEAD, M., David, Maynard, US;
SAUNDERS, O., Jeffrey, Acton, US**

(54) Bezeichnung: **N-(2 OXOACETYL ODER SULPHONYL)-PYRROLIDINE/PIPERIDINE-2-CARBONSÄUREDERIVATE
MIT VERBESSERTER MULTI-DRUG RESISTENZ AKTIVITÄT**

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

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

Beschreibung

TECHNISCHER BEREICH DER ERFINDUNG

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue Verbindungen, welche die Empfindlichkeit von Zellen gegenüber therapeutischen oder prophylaktischen Mitteln erhalten, erhöhen oder wieder herstellen können. Diese Erfindung bezieht sich auch auf Arzneimittel, welche diese Verbindungen umfassen. Die Verbindungen und Arzneimittel dieser Erfindung sind zur Behandlung von multipel arzneimittelresistenten Zellen, zur Verhinderung der Entwicklung von multipler Arzneimittelresistenz und zur Verwendung in der multipel arzneimittelresistenten Krebstherapie besonders gut geeignet. Die vorliegende Erfindung bezieht sich auch auf Verfahren und Arzneimittel zur Stimulierung des Neuriten-Wachstums in Nervenzellen.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Ein Hauptproblem, welches sich auf die Wirksamkeit von Chemotherapien auswirkt, ist die Entwicklung von Zellen, welche durch die Exposition mit einem chemotherapeutischen Arzneimittel resistent gegen eine Vielzahl von strukturell nicht verwandten Arzneimittel und Therapeutika werden. Das Auftreten einer solchen multiplen Arzneimittelresistenz geschieht oft in Gegenwart eines übermäßig exprimierten 170-KD Membran P-Glycoproteins (gp-170 oder MDR1). Das gp-170 Protein ist zusätzlich zu Krebszelllinien in den Plasmamembranen von einigen gesunden Gewebearten vorhanden und ist homolog zu bakteriellen Transportproteinen (Haft et al., *Cancer Communications*, Vol. 1(1), 35 (1989) West, TIBS, Vol. 15, 42 (1990)). Das Protein fungiert als Exportpumpe, welche durch aktive Extrusion giftiger Chemikalien die Arzneimittelresistenz verleiht. Obwohl der Mechanismus für die Pumpe unbekannt ist, wird spekuliert, dass das gp-170 Protein durch den Ausstoß von Stoffen funktioniert, welche bestimmte chemische und physikalische Eigenschaften gemeinsam haben, wie Hydrophobie, die Gegenwart von Carbonylgruppen oder die Existenz eines Glutathionkonjugates (siehe West). Kürzlich wurde ein anderes, für die multiple Arzneimittelresistenz verantwortliches Protein MRP (multiple Arzneimittelresistenz-assoziiertes Protein) in H69AR Zellen identifiziert, eine MDR Zelllinie, welcher nachweisbare P-Glycoproteine fehlen [S. P. C. Cole et al., *Science*, 258, S. 1650–54 (1992)]. MRP wurde auch in anderen MDR Zelllinie ohne P-Glycoproteine, wie HL60/ADR und MCF-7 Brustkrebszellen entdeckt [(E. Schneider et al., *Cancer Res.*, 54, S. 152– 58 (1994); und N. Krishnamachary et al., *Cancer Res.*, 53, S. 3658–61 (1993)].

[0003] Das MRP Gen codiert ein 190-KD Membran-assoziiertes Protein, welches ein weiteres Mitglied aus der Familie der ATP-bindenden Kassettenfamilie ist. MRP scheint auf die gleiche Weise wie P-Glycoprotein zu funktionieren, als Pumpe zur Entfernung von natürlichen Arzneimitteln aus der Zelle tätig zu sein. Eine denkbare physiologische Funktion für MRP kann der ATP-abhängige Transport von Glutathion-S-Konjugaten sein [G. Jedlitschky et al., *Cancer Res.*, 54, S. 4833–36 (1994); I. Leier et al., *J. Biol. Chem.*, 269, S. 27807–10 (1994); und Muller et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, S. 13033–37 (1994)].

[0004] Die Rolle von MRP in der klinischen Arzneimittelresistenz bleibt klar definiert, aber es scheint wahrscheinlich, dass MRP als weiteres Protein für die breite Resistenz gegen Antikrebsarzneimittel verantwortlich sein könnte.

[0005] Verschiedene chemische Mittel wurden verabreicht, um die multiple Arzneimittelresistenz zu hemmen und die Arzneimittelempfindlichkeit wieder herzustellen. Während einige Arzneimittel die Empfindlichkeit von multipel arzneimittelresistenten ("MDR") Zellen gegenüber Chemotherapeutika verbessert haben, wurden diese oft von unerwünschten klinischen Nebenwirkungen (siehe Hait et al.) begleitet. Obwohl zum Beispiel Cyclosporin A ("CsA"), ein weithin akzeptiertes Immunsuppressivum bestimmte Krebszellen gegenüber Chemotherapeutika sensibilisieren kann (Slater et al., *Br. J. Cancer*, Vol. 54, 235 (1986)), erzeugen die Konzentrationen, die benötigt werden, um diesen Effekts zu erreichen eine wesentliche Immunsuppression bei Patienten, deren Immunsysteme bereits Chemotherapeutika beinhalten (siehe Hait et al.). Zusätzlich ist der Gebrauch von CsA oft von nachteiligen Nebenwirkungen einschließlich Nephrotoxizität, Hepatotoxizität und Störungen des zentralen Nervensystems begleitet. Auf die gleiche Weise sensibilisieren beide, Calciumtransportblocker und Calmodulin-Inhibitoren MDR Zellen, aber jeder erzeugt unerwünschte physiologische Wirkungen (siehe Hait et al.; Twentyman et al., *Br. J. Cancer*, Vol. 56, 55 (1987)).

[0006] Kürzlich wurden Mittel entwickelt, welche möglicherweise von größerem klinischen Nutzen bei der Sensibilisierung von MDR Zellen sein können. Diese Mittel beinhalten CsA-Analoga, welche keine immunsuppressive Wirkung ausüben, wie 11-Methyl-Leucin Cyclosporin (11-Metleu CsA) (siehe Hait et al.; Twentyman et al.), oder Mittel, welche bei geringer Dosis wirksam sein können, wie das Immunsuppressivum FK506 (Epand und Epand, *Anti-Cancer Drug Design* 6, 189 (1991)). Die PCT Veröffentlichung WO 94/07858 bezieht sich auf eine neue Klasse von MDR modifizierenden Mitteln mit strukturellen Ähnlichkeiten zu den Immunophilinen FK506 und Rapamycin. Trotz dieser Entwicklungen gibt es immer noch einen Bedarf für wirksamere Mittel, welche benutzt werden können, um MDR Zellen für therapeutische oder prophylaktische Mittel zu resensibilisieren

oder um der Entwicklung von multipler Arzneimittelresistenz vorzubeugen.

[0007] Interessanter Weise konnte gezeigt werden, dass Verbindungen wie das Immunophilin FK506 nicht nur gegen multiple Arzneimittelresistenz wirksam sind, sondern auch wirksam bei der Stimulierung des Neuriten-Wachstums sind. In der anhängigen US-Patentanmeldung 08/186.004 entdeckte ein Mit-Anmelder der vorliegenden Erfindung, dass auch weitere MDR umkehrende Verbindungen das Neuriten-Wachstum in Gegenwart oder Abwesenheit von exogenem oder endogenem NGF stimulieren können. Diese Verbindungen haben alle die Fähigkeit das zelluläre Protein FKBP12 zu binden. FKBP12 scheint mit dem Neuriten-Wachstum in Zusammenhang zu stehen, weil das alleinige Expressieren von FKBP12 gezeigt hat, dass das Neuriten-Wachstum in den Nervenzellen stimuliert wird.

[0008] W. E. Lyons et al. [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, S. 3191–95 (1994)] bewiesen durch Stimulierung des Neuriten-Wachstums in einer Pheochromocytom-Zelllinie von Ratten, dass sich FK506 synergistisch zum Nervenwachstumsfaktor (NGF) verhält. Interessanter Weise hat Rapamycin, ein anderes Immunophilin, die Wirkung von FK506 auf das Neuriten-Wachstum nicht gehemmt, sondern war selbst neurotroph, in dem es eine additive Wirkung mit FK506 entfaltete. In sensorischen Ganglien zeigte FK506 ähnliche neurotrophe Wirkungen, aber jene Wirkungen wurden durch Rapamycin blockiert. Beide, Rapamycin und FK506 haben die Fähigkeit an ein zelluläres Protein, FK506-bindendes Protein oder FKBP12 zu binden.

[0009] Diese Ergebnisse führten die Autoren dazu die Vermutung anzustellen, dass FK506 seine neurotrophe Wirkung durch Komplexbildung mit FKBP12 und Calcineurin und durch Hemmung der Phosphatase-Aktivität des letztgenannten zur Geltung bringt. Alternativ dazu schlugen die Autoren vor, dass FK506 über einen "Abziehmechanismus" wirkt, so wie der bei der Entfernung von FKBP12 von Membranrezeptoren RyR und IP₃R.

[0010] Angesichts der breiten Vielfalt an Störungen, welche durch die Stimulierung des Neuriten-Wachstums behandelt werden können und der relativ wenigen FKBP12-bindenden Verbindungen von den bekannt ist, dass sie diese Eigenschaft besitzen, verbleibt ein großer Bedarf an zusätzlichen neurotrophen FKBP12-bindenden Verbindungen.

[0011] Die Internationale Veröffentlichung WO 92/19593 offenbart eine Klasse von immunsuppressiven Verbindungen mit einer Affinität zu FK506-bindendem Protein. Die Internationale Veröffentlichung WO 96/40633 offenbart neurotrophe N-Glyoxypropylester-Verbindungen, welche eine Affinität für Immunophiline vom FKBP-Typ haben, deren Herstellung und deren Gebrauch als Inhibitor für die mit Immunophilin-Proteinen verbundene Enzymaktivität und besonders für die Peptidylpropyl-Isomerase oder die Rotamase-Aktivität. Die Internationale Veröffentlichung WO 96/06097 offenbart Verbindungen zur Vervielfachung von Immunophilinen und Proteinen mit Immunophilin oder Immunophilin-ähnlichen Bereichen. J. Am. Chem. Soc. 115 S. 9925–38 (1993) offenbart die Entwicklung und Synthese von hochaffinen FKBP12 Liganden. Katalysiert durch FKBP12 hemmen diese Verbindungen wirksam die cis-trans-Peptidylpropyl-Isomerase-Aktivität. Biomed. Chem. Lett. 4 S. 325–328 (1994) offenbart die Darstellung, Synthese und Beurteilung von acyclischen und makrocyclischen Pipecolyl- α -ketoamid-Derivaten als FKBP12 Liganden. Die Internationale Veröffentlichung WO 94/07858 offenbart Verbindungen, welche die Empfindlichkeit von Zellen gegenüber therapeutischen oder prophylaktischen Mitteln erhalten, erhöhen oder wieder herstellen können. Diese Verbindungen und Arzneimittel, welche diese Verbindungen umfassen sind besonders gut zur Behandlung von multipel arzneimittelresistenten Zellen, zur Verhinderung der Entwicklung multipler Arzneimittelresistenz und zur Verwendung in der multipel arzneimittelresistenten Krebstherapie geeignet.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0012] Die vorliegende Erfindung stellt neue Verbindungen mit erstaunlich verbesserter Fähigkeit im Vergleich zu den früher beschriebenen MDR Wandlern zur Verfügung, um die Arzneimittel-Empfindlichkeit in multipel arzneimittelresistenten ("MDR") Zellen zu erhalten, zu erhöhen oder wieder herzustellen, und Zusammensetzungen, welche diese Verbindungen enthalten und Verfahren für deren Verwendung. Die Verbindungen dieser Erfindung können allein oder in Verbindung mit anderen therapeutischen oder prophylaktischen Mitteln verwendet werden, um die therapeutische oder prophylaktische Wirkung von Arzneimitteln in Zellen, besonders in MDR Zellen, zu erhalten, zu erhöhen oder wieder herzustellen, oder um der Entwicklung von MDR Zellen vorzubeugen. Gemäß einer Ausführungsform dieser Erfindung werden diese neuen Verbindungen, Zusammensetzungen und Verfahren vorteilhaft genutzt, um Chemotherapien zur Behandlung oder Prophylaxe von Krebs und anderen Erkrankungen zu unterstützen oder zu verbessern. Die vorliegende Erfindung stellt auch Verfahren zur Herstellung von Verbindungen dieser Erfindung und von nützlichen Zwischenprodukten in jenen Verfahren zur Verfügung.

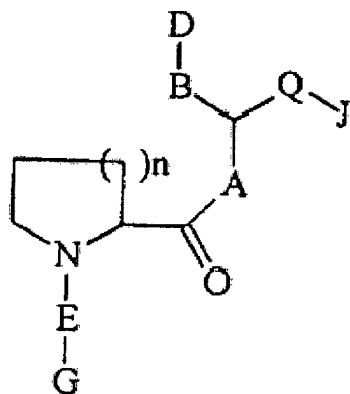
[0013] In einer anderen Ausführungsform bezieht sich die vorliegende Erfindung auch auf Verfahren und Arzneimittel zur Stimulierung des Neuriten-Wachstums in Nervenzellen. Die Verbindungen dieser Erfindung binden FKBP12 und verursachen eine wesentliche Erhöhung des Neuriten-Wachstums.

[0014] Die zur Verfügung gestellten neurotrophen Zusammensetzungen umfassen eine Verbindung dieser Erfindung allein, oder zusammen mit einem bekannten neurotrophen Vertreter. Die hierin beschriebenen Ver-

fahren verwenden jene Zusammensetzungen, um ein Neuriten-Wachstum zu bewirken und sind dadurch bei der Behandlung von Nervenschäden, verursacht durch verschiedene Erkrankungen und durch physische Traumen nützlich.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0015] Diese Erfindung bezieht sich auf zwei Klassen von Verbindungen, welche die Fähigkeit haben entweder die Toxizität eines Arzneimittels in Multi-Drug resistenten (MDR) Zellen zu erhöhen oder das Neuriten-Wachstum in Nervenzellen zu stimulieren. Formel (I) ist eine dieser Klassen von Verbindungen:



(I)

A CH_2 , O, NH oder N-[(C_1 - C_4)-Alkyl] ist;

B ein geradkettiger oder verzweigter (C_1 - C_6)-Alkylrest oder ein geradkettiger oder verzweigter (C_2 - C_6)-Alkenyl- oder Alkynylrest ist, wobei eines der Kohlenstoffatome von B gegebenenfalls durch O, S, SO, SO_2 , NH oder N-[(C_1 - C_4)-Alkyl] ersetzt ist;

D einen 1-[(C_1 - C_4)-Alkyl]-4-piperidinyll-, 1-Piperazinyll-, 1-[(C_1 - C_4)-Alkyl]-4-piperazinyllrest; einen 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkyl- oder Cycloalkenylring, welcher gegebenenfalls in der 3- und/oder 4-Position des Ringes Substituenten umfasst, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus Oxo, OH, (C_1 - C_4)-Alkyl, O-[(C_1 - C_4)-Alkyl], O-[(C_2 - C_4)-Alkenyl], NH_2 , N,N-Di-[(C_1 - C_4)-alkyl]amino oder Halogenatom; oder eine monocyclische oder bicyclische aromatische Ringstruktur, welche in jedem Ring aus 5 bis 6 Gliedern besteht und gegebenenfalls bis zu 4 Heteroatome umfasst, welche unabhängig ausgewählt sind aus N, O oder S; darstellt; E SO_2 oder -C(O)-C(O)- ist;

G einen 1-[(C_1 - C_4)-Alkyl]-4-piperidinyll-, 1-Piperazinyll-, 1-[(C_1 - C_4)-Alkyl]-4-piperazinyllrest, einen geradkettigen oder verzweigten (C_1 - C_7)-Alkylrest, einen geradkettigen oder verzweigten (C_2 - C_7)-Alkenyl- oder Alkynylrest, einen (C_5 - C_7)-Cycloalkylrest oder eine monocyclische oder bicyclische aromatische Ringstruktur, welche in jedem Ring aus 5 bis 6 Gliedern besteht; wobei bis zu 2 Kohlenstoffatome in jedem Rest G gegebenenfalls unabhängig voneinander durch O, S, SO, SO_2 oder NH ersetzt sind;

wobei G gegebenenfalls bis zu 3 Substituenten umfasst, welche unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Halogenatom, einer Hydroxylgruppe, einem geradkettigen oder verzweigten (C_1 - C_6)-Alkylrest, einem geradkettigen oder verzweigten (C_2 - C_6)-Alkenylrest, einem O-[geradkettigen oder verzweigten (C_1 - C_5)-Alkylrest], einem O-[geradkettigen oder verzweigten (C_2 - C_5)-Alkenylrest], einer O-Benzyl-, Amino-, Carboxylgruppe, einem NH-[geradkettigen oder verzweigten (C_1 - C_5)-Alkylrest], einem NH-[geradkettigen oder verzweigten (C_2 - C_5)-Alkenylrest], einer Trifluormethyl- oder Trifluormethoxygruppe; und wobei ein Kohlenstoffatom von jedem einzelnen Substituenten gegebenenfalls durch O, NH, oder S ersetzt sein kann;

Q einen 5-gliedrigen aromatischen Ring, welcher 1 bis 2 aus N, O oder S ausgewählte Heteroatome enthält, oder einen 6-gliedrigen aromatischen Ring darstellt, welcher 0 bis 2 aus N, O oder S ausgewählte Heteroatome enthält;

J eine monocyclische oder bicyclische aromatische Ringstruktur darstellt, welche an Position 3 von Q angebunden ist, welche aus 5 bis 6 Gliedern in jedem Ring besteht und gegebenenfalls bis zu 4 aus O, S oder N ausgewählte Heteroatome umfasst;

wobei J gegebenenfalls bis zu 3 Substituenten umfasst, welche unabhängig ausgewählt sind aus einem Halogenatom, OH, CH_2OH , NO_2 , SO_3H , einer Trifluormethyl-, Trifluormethoxy-, O-Phenyl-, 1,2-Methylenedioxygruppe, NR^1R^2 , einer Amino-, Carboxylgruppe, einem NH-[geradkettigen oder verzweigten (C_1 - C_5)-Alkylrest]-carboxamid, einem NH-[geradkettigen oder verzweigten (C_2 - C_5)-Alkenylrest]-carboxamid, NH-Morpholinocarboxamid, NH-Benzylcarboxamid, NH-Thiomorpholinocarboxamid, NH-Picolinoylcarboxamid, einer Morpholinyl-, Piperidinyllgruppe, O- R^3 , CH_2 -(CH_2) $_q$ - R^3 , O-(CH_2) $_q$ - R^3 , (CH_2) $_q$ -O- R^3 , $\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^3$, einem geradkettigen oder verzweigten (C_1 - C_6)-Alkylrest oder einem geradkettigen oder verzweigten (C_2 - C_6)-Alkenylrest, wobei in jedem

Substituenten ein Kohlenstoffatom gegebenenfalls durch ein aus O, S, SO, SO₂, NH oder N-[(C₁-C₄)-Alkyl] ausgewähltes Heteroatom ersetzt ist;

wobei R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem geradkettigen oder verzweigten (C₁-C₆)-Alkylrest, einem geradkettigen oder verzweigten (C₂-C₆)-Alkenyl- oder Alkylrest und einer Benzylgruppe;

R³ ausgewählt ist aus 4-Methoxyphenyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, Pyrazyl, Chinolyl, 3,5-Dimethylisoxazolyl, 2-Methylthiazolyl, Thiazolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl and Pyrimidyl; und

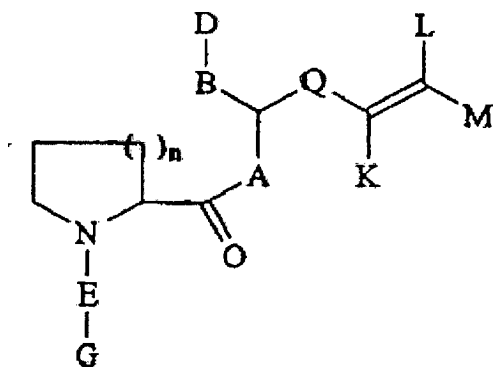
q gleich 0 bis 2 ist;

n gleich 1 oder 2 ist

[0016] Die oben vorgetragene "Position 3 von Q" ist relativ zu dem Anknüpfungspunkt von Q an den Rest der Verbindung. Zum Zweck dieser Zulassung ist der Anknüpfungspunkt als Position 1 bezeichnet, ungeachtet jeden möglichen Konfliktes mit anerkannter Nomenklatur.

[0017] Der Begriff "Kohlenstoffatom" wie er hier durch Bezugnahme auf etwas benutzt wird, das "wahlweise ersetzt wird durch" O, S, SO, SO₂, NH oder N-[(C₁-C₄)-Alkyl] schließt C, CH, CH₂ oder CH₃ ein, in Abhängigkeit davon, wo in einem Alkyl-, Alkenyl-, Alkyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkenyl-Kette oder -Ring dieses Kohlenstoffatom lokalisiert ist. Ebenso schließt der Bezug O, OH, S, SH, SH₂, SOH, N, NH, NH₂, N-[(C₁-C₄)-Alkyl] und N(H)-[(C₁-C₄)-Alkyl] zum Ersatz durch O, S, SO, SO₂, NH oder N-[(C₁-C₄)-Alkyl] ein, wieder in Abhängigkeit vom Ort des Ersatzes in der Kette oder im Ring.

[0018] Formel (II) ist die andere Klasse von Verbindungen dieser Erfindung:



(II)

wobei:

A, B, D, E, G und Q wie in oben stehend definiert sind;

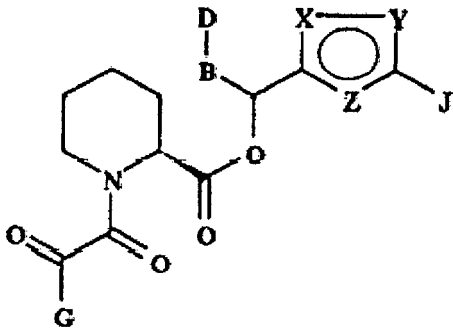
K ein H, ein (C₅-C₇)-Cycloalkylrest, ein aromatischer (C₅-C₆)-Ring, ein 1-[(C₁-C₄)-Alkyl]-4-piperidiny-, 1-Piperazinyl-, 1-[(C₁-C₄)-Alkyl]-4-piperazinylrest, ein geradkettiger oder verzweigter (C₁-C₇)-Alkylrest, ein geradkettiger oder verzweigter (C₂-C₇)-Alkenyl- oder Alkylrest ist, wobei bis zu 2 Kohlenstoffatome im Rest K gegebenenfalls unabhängig voneinander durch O, S, SO, SO₂, NH, NO oder N-(C₁-C₄)-Alkyl ersetzt sein können, wobei K gegebenenfalls bis zu 2 Substituenten umfasst, welche unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Halogenatom, einer Amino-, Hydroxy-, Carboxy-, Methoxygruppe oder einem (C₁-C₃)-Alkylrest; und

L und M unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, einem geradkettigen oder verzweigten (C₁-C₇)-Alkylrest, einem geradkettigen oder verzweigten (C₂-C₇)-Alkenyl- oder Alkylrest, wobei ein Kohlenstoffatom in den Resten L und M gegebenenfalls durch O, S, SO, SO₂, NH oder N-(C₁-C₄)-Alkyl ersetzt ist,

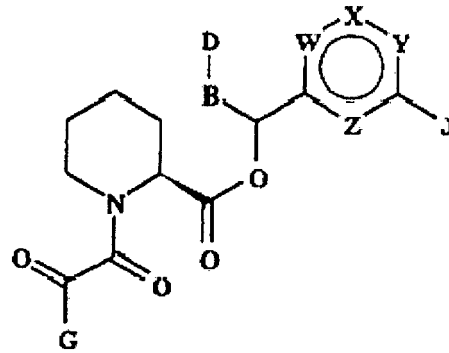
wobei L und M gegebenenfalls bis zu 2 Substituenten umfassen, welche unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Halogenatom, einer Hydroxy-, Amino-, Carboxygruppe oder einem 5- bis 6-gliedrigem aromatischen Ring, wobei der aromatische Ring bis zu zwei aus N, O oder S ausgewählte Heteroatome umfasst; und n gleich 1 oder 2 ist. Die Verbindungen in dieser Erfindung nach Formel (I) und (II) schließen alle optischen und Racemisomere ein. Die Stereochemie in Position 1 und 2 kann entweder R oder S sein. In einer bevorzugten Ausführungsform ist in Position 1 die Stereochemie S.

[0019] Bevorzugt enthält keiner der monocyclischen oder bicyclischen Ringe, welche entweder in Verbindungen der Formel (I) oder (II) vorliegen mehr als ein Heteroatom je Ring.

[0020] Stärker bevorzugt ist A in Verbindungen der Formeln (I) und (II) ein Sauerstoff und E ein -C(O)-C(O)-. Noch stärker bevorzugt sind Verbindungen wobei n gleich 2 ist und der mögliche Ort des Heteroatoms in Q die Positionen 1 und 3 ausschließt (d. h., die Position, an welcher der aromatische Ring an den Rest des Moleküls gebunden ist und die Position, an welcher J an den aromatischen Ring gebunden ist). Solche Verbindungen sind die Formeln (III) und (IV):



(III)



(IV)

[0021] Bevorzugt in Verbindungen der Formeln (III) und (IV):

B eine Propyl-, Ethyl- oder 1-Methylethenylgruppe ist;

D eine Phenyl-, N-Morpholinyl-, 4-Hydroxycyclohexyl-, 4-(N-Methyl)-piperidinyl-, 4-Pyridyl- oder Pyranylgruppe ist;

G eine 3,4,5-Trimethoxyphenyl-, 3,4-Dimethoxyphenyl-, 4-Fluorphenyl-, 2-Furanyl-, 1,1-Dimethyl-2-methoxyethyl-, t-Butyl-, 4-(4-Hydroxy)pyranyl-, Isobutyl-, 4-Pyranyl-, Isopropyl-, 1-Methylcyclohexyl-, 1,1,2-Trimethylpropyl-, 1-Hydroxycyclohexyl-, 1-Trimethylpropyl-, 4-Methoxy-1-hydroxycyclohexyl-, 5-Methoxymethyl-2-methylphenyl-, 2-Methylcyclohexyl-, 5-(1-Methyl-1-methoxyethyl)-2-methylcyclohexyl-2-enyl-, 2-Methylcyclohexyl-, 5-(1-Methyl-1-methoxyethyl)-2-methylcyclohexyl-, 5-Ethoxy-2-methylcyclohexyl-, 4-Ethoxy-N-aceto-2-pyrrolidinyl- oder 5-Isopropyl-2-methylcyclohexylgruppe ist; und

J eine 4-Phenyl-1-(3-pyridyl)-1-butenyl-, 2,5-Diethoxyphenyl-, 4-Phenyl-1-(3-pyridyl-N-oxid)-1-butenyl-, 2-Methoxyphenyl-, 1-(3-Pyridyl)-1-pentenyl-, 2-Ethoxyphenyl-, 2,5-Dipropoxyphenyl-, 2,6-Dimethoxyphenyl-, 1-(3-Pyridyl)-1-butenyl-, 1-(3-Pyridyl)-1-pentenyl-, 1-(3-Pyridyl)-1-hexenyl-, 1-(4-Methylphenyl)-1-pentenyl-, 2,6-Dimethoxymethylphenyl-, 1-Cyclohexyl-1-pentenyl-, 2-Ethoxymethyl-N-indolyl-, 1-Cyclohexyl-3-methoxy-1-propenyl-, 2,6-Diethoxy-methylphenyl-, 1-(3-Pyridyl)-1-hexa-1,5-dienyl-, 1-(4-Pyranyl)-1-hexa-1,5-dienyl-, 1-Cyclohexyl-1-hexenyl-, 2,5-Dipropyl-N-pyrrolyl-, 2-Methyl-5-butyl-N-pyrrolyl-, 3-(1-Methoxy)-2-hexenyl-, 3-(1-Methoxy)-4-methyl-2-pentenyl-, 2,5-Dimethyl-N-pyrrolyl-, 3-(2-Methyl)-3-heptenyl- oder 2-(2-Hexenyl)-Gruppe ist; und

W, X, Y and Z unabhängig voneinander ausgewählt sind aus CH, N, O oder S.

[0022] Die meist bevorzugten Verbindungen dieser Erfindung sind die Formeln (III) und (IV) mit den anderen Komponenten und der Orientierung ("R/S") wie in untenstehender Tabelle aufgelistet.

#	B	D	G	J	W	X	Y	Z	R/S
3	propyl	phenyl	3,4,5-trimethoxyphenyl	Z-4-phenyl-1-(3-pyridyl)-1-butenyl	CH	CH	CH	CH	R/S
4	propyl	phenyl	3,4,5-trimethoxyphenyl	2,5-diethoxyphenyl	CH	CH	CH	CH	R/S
5	propyl	phenyl	3,4,5-trimethoxyphenyl	E-4-phenyl-1-(3-pyridyl)-1-butenyl	CH	CH	CH	CH	S
6	propyl	phenyl	3,4,5-trimethoxyphenyl	E-4-phenyl-1-(3-pyridyl)-1-butenyl	CH	CH	CH	CH	R
7	propyl	phenyl	3,4,5-trimethoxyphenyl	2,5-diethoxyphenyl	CH	CH	CH	CH	S
8	propyl	phenyl	3,4,5-trimethoxyphenyl	2,5-diethoxyphenyl	CH	CH	CH	CH	R
9	propyl	phenyl	3,4,5-trimethoxyphenyl	E-4-phenyl-1-(3-pyridyl-N-oxid)-1-butenyl	CH	CH	CH	CH	R
10	propyl	phenyl	3,4,5-trimethoxyphenyl	2,5-diethoxyphenyl	CH	N	CH	CH	R
11	propyl	phenyl	3,4-dimethoxyphenyl	2,5-diethoxyphenyl	CH	N	CH	CH	R
12	propyl	phenyl	3,4-dimethoxyphenyl	2,5-diethoxyphenyl	CH	N	CH	CH	S
13	propyl	phenyl	3,4-dimethoxyphenyl	2-methoxyphenyl	CH	N	CH	CH	R
14	propyl	phenyl	3,4-dimethoxyphenyl	2-methoxyphenyl	CH	N	CH	CH	S
15	propyl	phenyl	3,4,5-trimethoxyphenyl	2-methoxyphenyl	CH	N	CH	CH	R
16	propyl	phenyl	3,4,5-trimethoxyphenyl	E-1-(3-pyridyl)-1-pentenyl	CH	CH	CH	CH	S

#	B	D	G	J	W	X	Y	Z	R/S
17	propyl	phenyl	3,4,5-trimethoxyphenyl	E-1-(3-pyridyl)-1-pentenyl	CH	CH	CH	CH	R
18	propyl	phenyl	3,4,5-trimethoxyphenyl	2-ethoxyphenyl	CH	N	CH	CH	R
19	propyl	phenyl	3,4,5-trimethoxyphenyl	2-ethoxyphenyl	CH	N	CH	CH	S
20	propyl	phenyl	3,4-dimethoxyphenyl	2-ethoxyphenyl	CH	N	CH	CH	R
21	propyl	phenyl	3,4-dimethoxyphenyl	2-ethoxyphenyl	CH	N	CH	CH	S
22	propyl	phenyl	3,4,5-trimethoxyphenyl	2,5-dipropoxyphenyl	CH	N	CH	CH	R
23	propyl	phenyl	3,4,5-trimethoxyphenyl	2,5-dipropoxyphenyl	CH	N	CH	CH	S
24	propyl	phenyl	3,4,5-trimethoxyphenyl	2,6-dimethoxyphenyl	CH	N	CH	CH	R
25	propyl	phenyl	3,4,5-trimethoxyphenyl	2,6-dimethoxyphenyl	CH	N	CH	CH	S
26	ethyl	N-morpholinyl	3,4,5-trimethoxyphenyl	E-1-(3-pyridyl)-1-pentenyl	CH	CH	CH	CH	R
27	ethyl	N-morpholinyl	3,4,5-trimethoxyphenyl	E-1-(3-pyridyl)-1-pentenyl	CH	CH	CH	CH	S
28	propyl	phenyl	3,4,5-trimethoxyphenyl	E-1-(3-pyridyl)-1-butenyl	CH	CH	CH	CH	S
29	propyl	phenyl	3,4,5-trimethoxyphenyl	E-1-(3-pyridyl)-1-butenyl	CH	CH	CH	CH	R
30	ethyl	N-morpholinyl	3,4,5-trimethoxyphenyl	Z-1-(3-pyridyl)-1-pentenyl	CH	CH	CH	CH	R

#	B	D	G	J	W	X	Y	Z	R/ S
31	ethyl	N-morpholinyl	3,4,5-trimethoxyphenyl	Z-1-(3-pyridyl)-1-pentenyl	CH	CH	CH	CH	S
32	propyl	phenyl	3,4,5-trimethoxyphenyl	2,6-dimethoxyphenyl	CH	N	CH	CH	R
33	propyl	phenyl	3,4,5-trimethoxyphenyl	2,6-dimethoxyphenyl	CH	N	CH	CH	S
34	propyl	N-morpholinyl	3,4,5-trimethoxyphenyl	E-1-(3-pyridyl)-1-hexenyl	CH	CH	CH	CH	R
35	ethyl	N-morpholinyl	3,4,5-trimethoxyphenyl	E-1-(3-pyridyl)-1-hexenyl	CH	CH	CH	CH	S
36	propyl	phenyl	3,4,5-trimethoxyphenyl	E-1-(3-pyridyl)-1-hexenyl	CH	CH	CH	CH	S
37	propyl	phenyl	3,4,5-trimethoxyphenyl	E-1-(3-pyridyl)-1-hexenyl	CH	CH	CH	CH	R
38	E-(1-methyl)ethenyl	trans-4-hydroxycyclohexyl	4-fluorophenyl	Z-1-(4-methylphenyl)-1-pentenyl	CH	N	CH	CH	S
39	E-(1-methyl)ethenyl	trans-4-hydroxycyclohexyl	4-fluorophenyl	Z-1-(4-methylphenyl)-1-pentenyl	CH	N	CH	CH	R
40	E-(1-methyl)ethenyl	trans-4-hydroxycyclohexyl	2-furanyl	2,6-dimethoxymethylphenyl	CH	N	CH	CH	S
41	E-(1-methyl)ethenyl	trans-4-hydroxycyclohexyl	2-furanyl	2,6-dimethoxymethylphenyl	CH	N	CH	CH	R
42	E-(1-methyl)ethenyl	trans-4-hydroxycyclohexyl	4-fluorophenyl	Z-1-cyclohexyl-1-pentenyl	CH	N	CH	CH	S

#	B	D	G	J	W	X	Y	Z	R/S
43	E-(1-methyl) ethenyl	trans-4- hydroxycyclo hexyl	2-furanyl	2- ethoxymethyl- N-indolyl	CH	CH	CH	CH	S
44	E-(1-methyl) ethenyl	trans-4- hydroxycyclo hexyl	2-furanyl	2- ethoxymethyl- N-indolyl	CH	CH	CH	CH	R
45	E-(1-methyl) ethenyl	trans-4- hydroxycyclo hexyl	2-furanyl	Z-1- cyclohexyl-1- pentenyl	CH	N	CH	CH	S
46	E-(1-methyl) ethenyl	trans-4- hydroxycyclo hexyl	2-furanyl	Z-1- cyclohexyl-1- pentenyl	CH	N	CH	CH	R
47	E-(1-methyl) ethenyl	trans-4- hydroxycyclo hexyl	2-furanyl	Z-1- cyclohexyl-3- methoxy-1- propenyl	CH	N	CH	CH	R
48	E-(1-methyl) ethenyl	trans-4- hydroxycyclo hexyl	2-furanyl	Z-1- cyclohexyl-3- methoxy-1- propenyl	CH	N	CH	CH	S
49	ethyl	N-morpholinyl	1,1-dimethyl- 2- methoxyethyl	2,6- diethoxymethyl phenyl	-	S	CH	CH	ND
50	ethyl	N-morpholinyl	1,1-dimethyl- 2- methoxyethyl	2,6- diethoxymethyl phenyl	-	S	CH	CH	ND
51	E-(1-methyl) ethenyl	trans-4- hydroxycyclo hexyl	1,1-dimethyl- 2- methoxyethyl	2,6- diethoxymethyl phenyl	CH	N	CH	CH	R

#	B	D	G	J	W	X	Y	Z	R/S
52	E-(1-methyl) ethenyl	4-(N-methyl)- piperidinyl	t-butyl	Z-1-(3-pyridyl)-1- hexa-1,5-dienyl	-	CH	CH	S	S
53	E-(1-methyl) ethenyl	4-(N-methyl)- piperidinyl	t-butyl	Z-1-(3-pyridyl)-1- hexa-1,5-dienyl	-	CH	CH	S	R
54	E-(1-methyl) ethenyl	trans-4- hydroxycyclo hexyl	1,1-dimethyl-2- methoxyethyl	2-ethoxymethyl- N-indolyl	CH	CH	CH	CH	R
55	E-(1-methyl) ethenyl	4-(N-methyl)- piperidinyl	1,1-dimethyl-2- methoxyethyl	Z-1-(3-pyridyl)-1- hexa-1,5-dienyl	-	CH	CH	S	S
56	E-(1-methyl) ethenyl	4-(N-methyl)- piperidinyl	1,1-dimethyl-2- methoxyethyl	Z-1-(3-pyridyl)-1- hexa-1,5-dienyl	-	CH	CH	S	R
57	E-(1-methyl) ethenyl	trans-4- hydroxycyclo hexyl	1,1-dimethyl-2- methoxyethyl	Z-1-(3-pyridyl)-1- hexa-1,5-dienyl	-	CH	CH	S	R
58	E-(1-methyl) ethenyl	trans-4- hydroxycyclo hexyl	1,1-dimethyl-2- methoxyethyl	2-ethoxymethyl- N-indolyl	CH	CH	CH	CH	R
59	E-(1-methyl) ethenyl	4-(N-methyl)- piperidinyl	isobutyl	Z-1-cyclohexyl-3- methoxy-1- propenyl	CH	N	CH	CH	S
60	E-(1-methyl) ethenyl	trans-4- hydroxycyclo hexyl	isobutyl	Z-1-cyclohexyl-3- methoxy-1- propenyl	CH	N	CH	CH	R
61	ethyl	N-morpholinyl	4-pyranyl	2,6- diethoxymethyl phenyl	-	S	CH	CH	S
62	ethyl	N-morpholinyl	4-pyranyl	2,6- diethoxymethyl phenyl	-	S	CH	CH	R

#	B	D	G	J	W	X	Y	Z	R/S
63	ethyl	N-morpholinyl	t-butyl	2,6-diethoxymethyl phenyl	-	S	CH	CH	R
64	ethyl	N-morpholinyl	4-pyranyl	2,6-diethoxymethyl phenyl	-	S	CH	CH	S
65		N-morpholinyl	t-butyl	2-ethoxymethyl-N-indol	CH	CH	CH	CH	R
66	ethyl	N-morpholinyl	isobutyl	Z-1-(4-pyranyl)-1-hexa-1,5-dienyl	-	CH	CH	S	R
67	E-(1-methyl) ethenyl	4-pyridyl	t-butyl	2,6-diethoxymethyl phenyl	CH	N	CH	CH	R/S
68	E-(1-methyl) ethenyl	4-pyridyl	4-pyranyl	2,6-diethoxymethyl phenyl	CH	N	CH	CH	R/S
69	ethyl	N-morpholinyl	isobutyl	Z-1-(4-pyranyl)-1-hexa-1,5-dienyl	-	CH	CH	S	S
70	ethyl	N-morpholinyl	t-butyl	Z-1-(4-pyranyl)-1-hexa-1,5-dienyl	-	CH	CH	S	R
71	E-(1-methyl) ethenyl	4-(N-methyl)-piperidinyl	isobutyl	Z-1-(4-pyranyl)-1-hexa-1,5-dienyl	-	CH	CH	S	S
72	E-(1-methyl) ethenyl	4-(N-methyl)-piperidinyl	isobutyl	Z-1-(3-pyperidyl)-1-hexa-1,5-dienyl	-	CH	CH	S	R
73	ethyl	N-morpholinyl	isobutyl	2,6-diethoxymethyl phenyl	CH	N	CH	CH	R
74	E-(1-methyl) ethenyl	4-(N-methyl)-piperidinyl	isopropyl	Z-1-cyclohexyl-1-hexenyl	CH	N	CH	CH	S

#	B	D	G	J	W	X	Y	Z	R/S
75	E-(1-methyl) ethenyl	4-(N-methyl)- piperidinyl	isopropyl	2,6- diethoxymethyl phenyl	CH	N	CH	CH	R
76	ethyl	N-morpholinyl	1-methyl cyclohexyl	Z-1-(4-pyranyl)-1- hexa-1,5-dienyl	CH	N	CH	CH	S
77	ethyl	N-morpholinyl	isopropyl	2,6- diethoxymethyl phenyl	CH	N	CH	CH	S
78	ethyl	N-morpholinyl	1-methyl cyclohexyl	2,6- diethoxymethyl phenyl	CH	N	CH	CH	R
79	ethyl	N-morpholinyl	1-methyl cyclohexyl	2,6- diethoxymethyl phenyl	-	CH	CH	S	R
80	ethyl	N-morpholinyl	1-methyl cyclohexyl	2,6- diethoxymethyl phenyl	-	CH	CH	S	S
81	ethyl	N-morpholinyl	t-butyl	2,6- diethoxymethyl phenyl	CH	N	CH	CH	R
82	ethyl	N-morpholinyl	t-butyl	2-ethoxymethyl-1- N-indolyl	CH	CH	CH	CH	R
83	ethyl	N-morpholinyl	isobutyl	2,6- diethoxymethyl phenyl	-	CH	CH	S	R
84	ethyl	N-morpholinyl	isobutyl	2,6- diethoxymethyl phenyl	-	CH	CH	S	S
85	ethyl	N-morpholinyl	1-methyl cyclohexyl	Z-1-(3-piperidyl)- 1-hexa-1,5-dienyl	-	CH	CH	S	R

#	B	D	G	J	W	X	Y	Z	R/S
86	ethyl	N-morpholinyl	1-methyl cyclohexyl	2-ethoxymethyl-1- N-indolyl	CH	CH	CH	CH	R
87	ethyl	N-morpholinyl	1-methyl cyclohexyl	Z-1-(4-pyranyl)-1- hexa-1,5-dienyl	-	CH	CH	S	S
88	propyl	phenyl	3,4,5-tri methoxyphenyl	2,5- diethoxyphenyl	CH	N	CH	CH	S
89	ethyl	N-morpholinyl	3,4,5-tri methoxyphenyl	2,6- diethoxymethyl	CH	N	CH	CH	ND
90	ethyl	N-morpholinyl	1,1,2- trimethylpropyl	Z-1-(3-piperidyl)- 1-hexa-1,5-dienyl	-	CH	CH	S	ND
91	ethyl	N-morpholinyl	1,1,2- trimethylpropyl	Z-1-(4-pyranyl)-1- hexa-1,5-dienyl	-	CH	CH	S	ND
92	ethyl	N-morpholinyl	1,1,2- trimethylpropyl	E-1-(3-piperidyl)- 1-pentenyl	CH	CH	CH	CH	ND
93	ethyl	N-morpholinyl	1,1,2- trimethylpropyl	2,6- diethoxymethyl	-	CH	CH	S	R
94	ethyl	N-morpholinyl	1,1,2- trimethylpropyl	2-ethoxymethyl- N-indolyl	CH	CH	CH	CH	R
95	ethyl	N-morpholinyl	1-hydroxycyclo hexyl	Z-1-(4-pyranyl)- 1-hexa-1,5-dienyl	-	CH	CH	S	R
96	ethyl	N-morpholinyl	1-methylcyclo hexyl	Z-1-(3-pyridyl)- 1-hexa-1,5-dienyl	-	CH	CH	S	R
97	ethyl	N-morpholinyl	t-butyl	2-ethoxymethyl- N-indolyl	CH	CH	CH	CH	R
98	E-(1-methyl) ethenyl	4-pyridyl	1,1,2- trimethylpropyl	Z-1-cyclohexyl- 1-pentenyl	CH	N	CH	CH	R
99	E-(1-methyl) ethenyl	4-pyridyl	cis-(4-methoxy -1-hydroxy) cyclohexyl	Z-1-cyclohexyl- 1-pentenyl	CH	N	CH	CH	ND

#	B	D	G	J	W	X	Y	Z	R/S
100	E-(1-methyl) ethenyl	4-pyridyl	cis-(4-methoxy -1-hydroxy) cyclohexyl	Z-1-cyclohexyl- 1-pentenyl	CH	N	CH	CH	ND
101	ethyl	N-morpholinyl	5-methoxy methyl-2- methylphenyl	Z-1-(3-pyridyl)- 1-hexa-1,5-dienyl	-	CH	CH	S	S
102	ethyl	N-morpholinyl	5-methoxy methyl-2- methylphenyl	2,6- diethoxymethyl	-	CH	CH	S	R
103	ethyl	N-morpholinyl	1,1,2- trimethylpropyl	2,5-dipropyl-N- pyrrolyl	CH	CH	CH	CH	R
104	ethyl	N-morpholinyl	1,1,2- trimethylpropyl	2,5-dipropyl-N- pyrrolyl	CH	CH	CH	CH	S
105	ethyl	N-morpholinyl	(1R, 2R)-2- methylcyclo hexyl	2,5-dipropyl-N- pyrrolyl	CH	CH	CH	CH	R
106	E-(1-methyl) ethenyl	4-pyridyl	1,1,2- trimethylpropyl	2,5-dipropyl-N- pyrrolyl	CH	CH	CH	CH	R
107	ethyl	N-morpholinyl	(R,R)-5-(1- methyl-1- methoxyethyl)- 2-methylcyclo hexyl-2-enyl	2,5-dipropyl-N- pyrrolyl	CH	CH	CH	CH	R
108	E-(1-methyl) ethenyl	4-pyridyl	(1R, 2R)-2- methylcyclo hexyl	2,5-dipropyl-N- pyrrolyl	CH	CH	CH	CH	ND
109	E-(1-methyl) ethenyl	4-pyridyl	1,1,2- trimethylpropyl	2,5-dipropyl-N- pyrrolyl	CH	CH	CH	CH	ND

#	B	D	G	J	W	X	Y	Z	R/S
110	ethyl	N-morpholinyl	(R,R,R)-5-(1-methyl-1-methoxyethyl)-2-methylcyclohexyl	2,5-dipropyl-N-pyrrolyl	CH	CH	CH	CH	R
111	ethyl	N-morpholinyl	(R,R,R)-5-ethoxy-2-methylcyclohexyl	2,5-dipropyl-N-pyrrolyl	CH	CH	CH	CH	R
112	ethyl	N-morpholinyl	(R,R,R)-5-(1-methyl-1-methoxyethyl)-2-methylcyclohexyl	2-methyl-5-butyl-N-pyrrolyl	CH	CH	CH	CH	R
113	ethyl	N-morpholinyl	1,1,2-trimethylpropyl	Z-3-(1-methoxy)-2-hexenyl	CH	N	CH	CH	R
114	ethyl	N-morpholinyl	1,1,2-trimethylpropyl	Z-3-(1-methoxy)-2-hexenyl	CH	N	CH	CH	S
115	ethyl	N-morpholinyl	1,1,2-trimethylpropyl	Z-3-(1-methoxy)-4-methyl-2-pentenyl	CH	N	CH	CH	R
116	ethyl	N-morpholinyl	1,1,2-trimethylpropyl	Z-3-(1-methoxy)-4-methyl-2-pentenyl	CH	N	CH	CH	S
1117	ethyl	N-morpholinyl	(1R, 2R)-2-methylcyclohexyl	Z-3-(1-methoxy)-2-hexenyl	CH	N	CH	CH	R
118	ethyl	N-morpholinyl	(1R, 2R)-2-methylcyclohexyl	Z-3-(1-methoxy)-4-methyl-2-pentenyl	CH	N	CH	CH	R

#	B	D	G	J	W	X	Y	Z	R/S
119	ethyl	N-morpholinyl	(2S, 4R)-4-ethoxy-N-aceto-2-pyrrolidinyl	Z-3-(1-methoxy)-2-hexenyl	CH	N	CH	CH	R
120	ethyl	N-morpholinyl	(1R, 2R)-2-methylcyclohexyl	2-methyl-5-butyl-N-pyrrolyl	CH	CH	CH	CH	R
121	ethyl	N-morpholinyl	(R,R,R)-5-ethoxy-2-methylcyclohexyl	2-methyl-5-butyl-N-pyrrolyl	CH	CH	CH	CH	R
122	ethyl	N-morpholinyl	1,1,2-trimethylpropyl	2-methyl-5-butyl-N-pyrrolyl	CH	CH	CH	CH	R
123	ethyl	N-morpholinyl	(R,R,R)-5-(1-methyl-1-methoxyethyl)-2-methylcyclohexyl	Z-3-(1-methoxy)-2-hexenyl	CH	N	CH	CH	R
124	ethyl	N-morpholinyl	(R,R,R)-5-(1-methyl-1-methoxyethyl)-2-methylcyclohexyl	Z-3-(1-methoxy)-4-methyl-2-pentenyl	CH	N	CH	CH	R
125	ethyl	N-morpholinyl	(R,R,R)-5-ethoxy-2-methylcyclohexyl	Z-3-(1-methoxy)-2-hexenyl	CH	N	CH	CH	ND
126	ethyl	N-morpholinyl	(R,R,R)-5-isopropyl-2-methylcyclohexyl	2-methyl-5-butyl-N-pyrrolyl	CH	CH	CH	CH	R

#	B	D	G	J	W	X	Y	Z	R/S
127	ethyl	N-morpholinyl	(R,R,R)-5-isopropyl-2-methylcyclohexyl	2,5-dimethyl-N-pyrrolyl	CH	CH	CH	CH	R
128	ethyl	N-morpholinyl	(1R, 2R)-2-methylcyclohexyl	Z-3-(2-methyl)-3-heptenyl	CH	N	CH	CH	R
129	ethyl	N-morpholinyl	(R,R,R)-5-(1-methyl-1-methoxyethyl)-2-methylcyclohexyl	Z-3-(2-methyl)-3-heptenyl	CH	N	CH	CH	R
130	ethyl	N-morpholinyl	(R,R,R)-5-ethoxy-2-methylcyclohexyl	Z-3-(2-methyl)-3-heptenyl	CH	N	CH	CH	R
131	E-(1-methyl)ethenyl	4-pyranyl	(1R, 2R)-2-methylcyclohexyl	Z-3-(1-methoxy)-2-hexenyl	CH	N	CH	CH	R/S
132	ethyl	N-morpholinyl		Z-3-(2-methyl)-3-heptenyl	CH	N	CH	CH	R
133	ethyl	N-morpholinyl	(R,R,R)-5-(1-methyl-1-methoxyethyl)-2-methylcyclohexyl	Z-2-(2-hexenyl)	CH	N	CH	CH	R

[0023] Die Verbindungen dieser Erfindung können unter Verwendung jeder herkömmlichen Technik erhalten werden. Vorzugsweise werden diese Verbindungen aus jederzeit verfügbaren Ausgangsmaterialien wie alpha-Aminosäuren chemisch synthetisiert. Ebenso werden auch modulare und konvergente Verfahren zur Synthese dieser Verbindungen bevorzugt. Zum Beispiel werden in einem konvergenten Ansatz zahlreiche Teile des Endproduktes in der letzten Stufe der Synthese zusammengeführt, lieber als durch schrittweises Hinzufügen kleiner Teile an eine wachsende Molekülkette. Verschiedene Synthese-Schemata für diese Verbindungen werden in den Beispielen dieser Zulassung vorgelegt.

[0024] Die in den Zusammensetzungen und Verfahren dieser Erfindung genutzten Verbindungen können durch entsprechende Funktionalitäten verändert werden, um die selektiven biologischen Eigenschaften zu verbessern. Solche Änderungen sind im Fachgebiet bekannt und schließen jene ein, welche die biologische Eindringtiefe in ein gegebenes biologisches System (z. B. Blut, lymphatisches System, zentrales Nervensystem) erhöhen, die orale Verfügbarkeit erhöhen, die Löslichkeit erhöhen um eine Verabreichung durch Injektion zu

ermöglichen, den Stoffwechsel verändern und die Ausscheidungsrate verändern.

[0025] Die Verbindungen dieser Erfindung sind durch die Fähigkeit gekennzeichnet die Empfindlichkeit von MDR Zellen gegenüber cytotoxischen Verbindungen zu erhöhen, wieder herzustellen oder zu erhalten, wie zum Beispiel jene, welche typischer Weise in der Chemotherapie verwendet werden. Auf Grundlage dieser Fähigkeit werden die Verbindungen dieser Erfindung vorteilhaft genutzt, um die Wirksamkeit der Chemotherapie bei Einzelnen zu verbessern, die unter arzneimittelresistenten Krebsarten, Tumoren, Metastasen oder Erkrankungen leiden. Außerdem sind die Verbindungen dieser Erfindung dazu imstande, die Empfindlichkeit gegenüber therapeutischen und prophylaktischen Mitteln in nichtresistenten Zellen zu erhalten. Deswegen sind die Verbindungen dieser Erfindung bei der Behandlung oder Vorbeugung von multiplen Arzneimittelresistenzen ("MDR") bei einem Patienten nützlich. Noch spezieller sind diese Verbindungen bei der Behandlung oder Vorbeugung von P-Glycoproteinvermittelten MDR und MRP-vermittelten MDR nützlich.

[0026] Die Verbindungen dieser Erfindung sind auch durch ihre Fähigkeit zur Stimulierung des Neuriten-Wachstums durch ihre Bindungsaffinität für FKBP12 gekennzeichnet. Auf der Grundlage dieser Fähigkeit können die Verbindungen dieser Erfindung genutzt werden, um das Nervenwachstum bei einem Patienten zu stimulieren, der in Folge eines Traumas oder einer Erkrankung eine Nervenschädigung erlitten hat.

[0027] Wie durchwegs in dieser Anmeldung verwendet bezieht sich der Ausdruck "Patient" auf Säugetiere einschließlich Menschen.

[0028] Im Fachgebiet wurde bislang die multiple Arzneimittelresistenz durch die Gegenwart von zwei unabhängigen Proteinen innerhalb der Zelle erklärt – dem MDR1 P-Glycoprotein oder dem MRP Protein. Es sind Verfahren zur Quantifizierung der Wirksamkeit der Verbindungen dieser Erfindung, in Richtung auf Wiederherstellung der durch eines der beiden Proteine verursachten Arzneimittlempfindlichkeit, bekannt. Zum Beispiel kann jede Untersuchung, welche zur Messung der Wiederherstellung der Antiproliferations-Aktivität bekannt ist eingesetzt werden, um die Verbindungen dieser Erfindung zu prüfen. Diese Untersuchungen nutzen Zelllinien, die gegen bestimmte Arzneimittel resistent sind und durch die Gegenwart von einem oder zwei MDR1 und MRP gekennzeichnet sind. Diese Zelllinien schließen HL60/ADR, L1210, P338D, CHO und MCF7 ein. Die Zelllinie wird dann den Verbindungen dieser Erfindung ausgesetzt, in Gegenwart oder Abwesenheit eines Arzneimittels, gegen das sie resistent ist, wie Doxorubicin. Die neutrothrophe Aktivität der Verbindungen dieser Erfindung steht direkt in Beziehung mit ihrer Affinität gegenüber FKBP12 und ihrer Fähigkeit die FKBP12 Rotamase-Aktivität zu hemmen. Zwecks Bestimmung dieser Eigenschaften können etliche, im Fachgebiet bekannte Untersuchungen eingesetzt werden. Zum Beispiel wurden die kostengünstigen LH20 Bindungsuntersuchungen, welche gekennzeichnetes FK506 als Auswertungsliganden nutzen von M. W. Harding et al., Nature, 341, S. 758–60 (1989) und von J. J. Siekierka et al., Nature, 341, S. 755–57 (1989) beschrieben.

[0029] Vorzugsweise misst die Untersuchung die Hemmung der FKBP12 Rotamase-Aktivität. Solch eine Untersuchung wurde auch von M. W. Harding et al., siehe oben und von J. J. Siekierka et al., siehe oben beschrieben. In dieser Untersuchung wird die Isomerisierung eines künstlichen Substrates – N-Succinyl-Ala-Ala-Pro-Phe-p-nitroanilid – spektrophotometrisch verfolgt. Die Untersuchung schließt die cis-Form des Substrates, FKBP12, den Inhibitor und Chymotrypsin ein. Chymotrypsin ist in der Lage p-Nitroanilid von der trans-Form, aber nicht von der cis-Form des Substrates zu spalten. Die Freisetzung von p-Nitroanilid wird gemessen.

[0030] Gemäß einer anderen Ausführungsform liefert die Erfindung Arzneimittel umfassend die Verbindungen dieser Erfindung oder pharmazeutisch passende Derivate davon in einer Menge, welche für die Behandlung oder die Vorbeugung von multipler Arzneimittelresistenz wirksam sind. Gemäß einer anderen Ausführungsform liefert die Erfindung Arzneimittel umfassend die Verbindungen dieser Erfindung oder pharmazeutisch passende Derivate davon in einer Menge, welche zur Stimulierung des Neuriten-Wachstums wirksam sind. Ein "pharmazeutisch passendes Derivat" bezeichnet jedes pharmazeutisch passende Salz, Ester oder Salz von solch einem Ester, von einer Verbindung dieser Erfindung oder jeder anderen Verbindung, welche nach Anwendung bei einem Patienten geeignet ist, um (direkt oder indirekt) eine Verbindung dieser Erfindung zu liefern.

[0031] Pharmazeutisch passende Salze leiten sich von anorganischen oder organischen Säuren oder Basen ab. Folgende sind unter solchen sauren Salzen eingeschlossen: Acetat, Adipat, Alginat, Aspartat, Benzoat, Benzensulfonat, Bisulfat, Butyrat, Citrat, Camphorat, Camphorsulfonat, Cyclopentanpropionat, Diguconat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Fumarat, Glucoheptanoat, Glycerophosphat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrojodid, 2-Hydroxyethansulfonat, Lactat, Maleat, Methansulfonat, 2-Naphthalinsulfonat, Nicotinat, Oxalat, Pamoat, Pectinat, Persulfat, 3-Phenylpropionat, Picrat, Pivalat, Propionate, Succinat, Tartrat, Thiocyanat, Tosylat und Undecanoat. Basische Salze schließen Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze wie Natrium- und Kaliumsalze, Erdalkalimetallsalze wie Calcium- und Magnesiumsalze, Salze mit organischen Basen wie Dicyclohexylaminsalze, N-Methyl-D-glucamin und Salze mit Aminosäuren wie Arginin, Lysin und so weiter ein. Der basische stickstoffhaltige Rest kann quarternisiert werden durch solche Mittel wie niedrige Alkylhalogenide wie Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylchlorid, -bromide und -jodide, Dialkylsulfate wie Dimethyl-, Diethyl-, Dibutyl- und Diamylsulfate, langkettige Halogenide wie Decyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearyl-

chloride, -bromide und jodide, Aralkylhalogenide wie Benzyl- und Phenethylbromide und andere. Dadurch werden wasser- oder öllösliche oder dispergierbare Produkte erhalten.

[0032] Die Arzneimittel dieser Erfindung umfassen ferner einen pharmazeutisch passenden Träger, Hilfsstoff oder Vehikel. Pharmazeutisch passende Träger, Hilfsstoffe oder Vehikel, welche in Arzneimitteln dieser Erfindung genutzt werden können schließen ein, sind aber darauf nicht beschränkt: Ionenaustauscher, Aluminiumoxid, Aluminiumstearat, Lecithin, Serumproteine wie menschliches Serumalbumin, Pufferstoffe wie Phosphate, Glycin, Sorbinsäure, Kaliumsorbat, Teilglycerinmischungen von gesättigten pflanzlichen Fettsäuren, Wasser, Salze oder Elektrolyte wie Protaminsulfat, Dinatriumhydrogenphosphat, Kaliumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Zinksalze, Kolloid-Kieselerde, Magnesiumtrisilicat, Polyvinylpyrrolidon, Stoffe auf Cellulosebasis, Polyethylenglycol, Natriumcarboxymethylcellulose, Polyacrylate, Wachse, Polyethylenpolyoxypropylenblockpolymere, Polyethylenglycol und Wollfett.

[0033] Gemäß dieser Erfindung können die Arzneimittel in Form einer sterilen Parenteralzubereitung, zum Beispiel eine sterile wässrige Injektion oder ölige Suspension sein. Der Begriff "parenteral" wie er hier gebraucht wird beinhaltet eine subkutane, intravenöse, intramuskuläre, intraartikuläre, intrasynoviale, intrasternale, intrathekale, intrahepatische, intralesionale und intrakranielle Injektion oder Infusionstechniken.

[0034] Diese Parenteralzubereitung kann gemäß im Fachgebiet bekannter Techniken durch den Gebrauch geeigneter Dispersions- oder Netzmittel und Suspensionsmittel formuliert werden. Die injizierbare sterile Zubereitung kann auch eine sterile injizierbare Lösung oder Suspension in einem ungiftigen parenteralverträglichen Verdünnungs- oder Lösungsmittel sein, zum Beispiel als Lösung in 1,3-Butandiol. Unter den passenden Vehikeln und Lösungsmitteln, die eingesetzt werden können sind Wasser, Ringers Lösung und isotonische Natriumchloridlösung. Zusätzlich werden üblicher Weise sterile tixierte Öle als Lösungsmittel oder Suspensionsmedium eingesetzt. Für diesen Zweck kann jedes mild fixierte Öl einschließlich synthetischer Mono- oder Diglyceride eingesetzt werden. Fettsäuren wie die Ölsäure und ihre Glycerinderivate sind nützlich bei der Herstellung von Injizierbarem, wie auch natürliche pharmazeutisch passende Öle wie Olivenöl oder Rizinusöl, besonders in ihrer polyoxyethylierten Version. Diese Öllösungen oder Suspensionen können auch ein langkettiges Alkoholverdünnungs- oder Dispersionsmittel wie Ph. Helv. oder einen ähnlichen Alkohole enthalten.

[0035] Die Arzneimittel dieser Erfindung können in jeder oral passenden Dosierungsform oral verabreicht werden, einschließlich Kapseln, Tabletten, wässrige Suspensionen oder Lösungen, sie sind aber nicht darauf beschränkt. Im Falle von Tabletten zum oralen Gebrauch schließen häufig gebrauchte Trägermittel Laktose und Maisstärke ein. Typischer Weise werden auch Schmiermittel wie Magnesiumstearat zugesetzt. Für die orale Verabreichung in Kapselform schließen nützliche Verdünnungsmittel Laktose und getrocknete Maisstärke ein. Wenn wässrige Suspensionen zum oralen Gebrauch benötigt werden, wird der Wirkstoff mit Emulsions- und Suspensionsmittel kombiniert. Falls erwünscht können bestimmte Süßungsmittel, Aromastoffe oder Färbungsmittel zugegeben werden.

[0036] In einer anderen Ausführungsform können die Arzneimittel dieser Erfindung in Form von Zäpfchen für die rektale Anwendung verabreicht werden. Hergestellt werden können diese durch Mischen des Wirkstoffs mit einem geeigneten nicht reizenden Exzipient, der bei Raumtemperatur fest, aber bei der Rektaltemperatur flüssig ist und deshalb im Mastdarm schmelzen wird, um den Arzneistoff freizusetzen. Solche Materialien beinhalten Kakaobutter, Bienenwachs und Polyethylenglycol.

[0037] Die Arzneimittel dieser Erfindung können auch topisch verabreicht werden, besonders wenn das Ziel der Behandlung Bereiche oder Organe einschließt, die durch topische Anwendungen leicht zugänglich sind, einschließlich Erkrankungen des Auges, der Haut oder des unteren Verdauungstraktes. Geeignete topische Rezepturen sind bereits für jeden dieser Bereiche oder Organe hergestellt.

[0038] Topische Anwendungen für den unteren Verdauungstrakt können durch eine Rektalzäpfchenrezeptur (siehe oben) oder durch eine geeignete Einlaufrezeptur bewirkt werden. Es können auch topisch transdermale Pflaster verwendet werden.

[0039] Für topische Anwendungen kann das Arzneimittel in einer geeigneten Salbe formuliert werden, welche den aktiven Bestandteil suspendiert oder gelöst in einem oder mehreren Trägern enthält. Träger für topische Anwendungen der Verbindungen dieser Erfindung beinhalten, sind aber nicht darauf beschränkt: Mineralöl, flüssiges Petrolatum, weißes Petrolatum, Propylenglycol, Polyoxyethylen, Polyoxypropylen-Verbindungen, Emulgatorwachs und Wasser. In einer anderen Ausführungsform kann das Arzneimittel in einer geeigneten Lotion oder Creme formuliert werden, welche den aktiven Bestandteil suspendiert oder gelöst in einem oder mehreren pharmazeutisch passenden Trägern enthält. Geeignete Träger beinhalten, sind aber nicht darauf beschränkt: Mineralöl, Sorbitan-Monostearat, Polysorbat 60, Cetylestereiwachs, Cetearylalkohol, 2-Octyldodecanol, Benzylalkohol und Wasser.

[0040] Für die Anwendung am Auge können die Arzneimittel als mikronisierte Suspensionen in isotonischer, pH-eingestellter steriler Kochsalzlösung oder bevorzugt als Lösung in isotonischer, pH-eingestellter steriler Kochsalzlösung entweder mit oder ohne Konservierungsmittel wie Benzylalkoniumchlorid formuliert werden. In einer anderen Ausführungsform kann das Arzneimittel für die Anwendung am Auge in einer Salbe wie Petrolatum formuliert werden.

[0041] Die Arzneimittel dieser Erfindung können auch durch Nasensprayaerosol oder Inhalation verabreicht werden. Solche Verbindungen werden entsprechend den im Fachgebiet bekannten Techniken für pharmazeutische Zubereitungen hergestellt und können als Lösungen in Kochsalzlösung, unter Einsatz von Benzylalkohol oder anderen geeignete Konservierungsmitteln, Aufnahmepromotoren zur Steigerung der Bioverfügbarkeit, Fluorkohlenwasserstoffen und/oder anderen herkömmlichen Lösungs- oder Dispersionsmitteln. Die Wirkstoffmenge, welche mit dem Trägermaterialien kombiniert werden kann um eine einzelne Dosierungsform herzustellen, wird in Abhängigkeit vom behandelten Wirt und der besonderen An der Anwendung schwanken. Es sollte dennoch selbstverständlich sein, dass die genaue Dosierung und Behandlung für jeden einzelnen Patienten von einer Vielzahl von Faktoren abhängen wird, einschließlich der Aktivität der speziell eingesetzten Verbindung, dem Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht und der Ernährungsweise des Patienten, der Zeit der Anwendung und der Ausscheidungsrate der Verbindung, der besonderen Arzneimittelkombination und dem Urteil des behandelnden Arztes und dem Schweregrad der jeweiligen Erkrankung, welche behandelt wird. Die Wirkstoffmenge kann auch, so vorhanden, von therapeutischen oder vorbeugenden Mitteln abhängen, mit denen der Wirkstoff zusammen verabreicht wird.

[0042] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform werden die Verbindungen dieser Erfindung je nach gewünschtem Nutzen in Kombination mit einem therapeutischen Mittel oder einem neurotrophischen Mittel verabreicht.

[0043] Um zum Beispiel die Empfänglichkeit der MDR Zellen im Innern des Patienten zu erhöhen können die Verbindungen dieser Erfindung mit einem oder mehreren Chemotherapeutikas wie Actinomycin D, Doxorubicin, Vincristin, Vinblastin, Etoposid, Amsacrin, Mitoxantron, Tenipasid, Taxol oder Colchicin verabreicht werden. Zum selben Zweck können die Verbindungen dieser Erfindung in Kombination mit einem chemosensibilisierenden Mittel wie Cyclosporin A und seinen Analoga, Phenothiazine oder Thioxanthine benutzt werden. Der Begriff "chemosensibilisierendes Mittel", wie er in dieser Anmeldung verwendet wird schließt die Verbindungen dieser Erfindung aus.

[0044] Für den neurotrophischen Gebrauch können die Verbindungen dieser Erfindung mit anderen neurotrophischen Faktoren kombiniert werden, wie dem Nervenwachstumsfaktor (NGF), dem Insulinwachstumsfaktor (IGF-1) und seinen aktiven truncierten Derivaten wie glGF-1, dem sauren und basischen Fibroblastenwachstumsfaktor (aFGF und entsprechend bFGF), den Thrombozytenwachstumsfaktoren (PDGF), dem Hirn-Neurotrophiefaktor (BDNF), dem Ziliar-Neurotrophiefaktor (CNTF), dem Gliazellen-Neurotrophiefaktor (GDNF), Neurotrophin-3 (NT-3) und Neurotrophin 4/5 (NT-4/5). Der Begriff "neurotrophischer Faktor", wie er in dieser Anmeldung verwendet wird schließt die hierin beschriebenen FKBP12-bindenden Verbindungen, genauso wie FK506 und Rapamycin aus.

[0045] Das Zusatzmittel kann Teil eines einzelnen Arzneimittels sein, oder dem Patienten getrennt nachfolgend oder gleichzeitig verabreicht werden. So umfassen die Arzneimittel dieser Erfindung gemäß einer bevorzugten Ausführungsform eine Verbindung dieser Erfindung und einen Chemosensibilisator. Gemäß einer anderen bevorzugten Ausführungsform umfassen die Arzneimittel dieser Erfindung eine Verbindung dieser Erfindung und ein Chemotherapeutikum. Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform umfassen die Arzneimittel dieser Erfindung eine Verbindung dieser Erfindung und ein neurotrophisches Mittel.

[0046] Gemäß einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung Verfahren zur Behandlung multipler Arzneimittelresistenz bei einem Patienten durch Verabreichung einer Verbindung dieser Erfindung zur Verfügung. Wirksame Dosismengen einer Verbindung dieser Erfindung zur Behandlung oder Vorbeugung von MDR bewegen sich etwa zwischen 0.01 und etwa 100 mg/kg Körpergewicht, bevorzugt etwa zwischen 0.5 und etwa 50 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Eine typische Zusammensetzung zum Gebrauch bei der Behandlung von MDR wird zwischen 5% und 95% der aktiven Verbindungen (m/m) enthalten, entweder als einzige Verbindung dieser Erfindung oder als Kombination einer Verbindung dieser Erfindung mit einem anderen Chemotherapeutikum oder Chemosensibilisator. Solche Herstellungen enthalten bevorzugt etwa zwischen 20% und etwa 80% an aktiver Verbindung(en).

[0047] Ob Teil der gleichen Zusammensetzung oder getrennt verabreicht, wird die Menge an Chemosensibilisator oder Chemotherapeutikum, welche in Kombination mit Verbindungen dieser Erfindung verwendet werden, geringer sein als die in einer Monotherapie verwendete. Die Menge an Chemosensibilisator oder Chemotherapeutikum beträgt bevorzugt weniger als 80% der in der Monotherapie verwendeten Dosis. Monotherapeutische Dosierungen solcher Mittel sind im Fachgebiet bekannt.

[0048] In einer anderen Ausführungsform liefert die Erfindung durch Verabreichung der Verbindungen dieser Erfindung Verfahren zur Stimulierung des Neuriten-Wachstums. Die Menge der Verbindung und optional eines neurotrophischen Faktors, welche mit dem Trägermaterial zur Herstellung einer einzelnen Dosierungsform kombiniert werden kann, wird in Abhängigkeit vom behandelten Wirt und der jeweiligen Art der Anwendung schwanken. Die zwei Wirkstoffe der Arzneimittel dieser Erfindung wirken synergistisch, um das Neuriten-Wachstum zu stimulieren. Bei der Behandlung der multiplen Arzneimittelresistenz oder zur Stimulierung des Neuriten-Wachstums sind Dosierungsmengen etwa zwischen 0.01 und etwa 100 mg/kg Körpergewicht pro Tag, bevorzugt etwa zwischen 0.5 und etwa 50 mg/kg Körpergewicht pro Tag der Wirkstoffverbindung nützlich. Eine

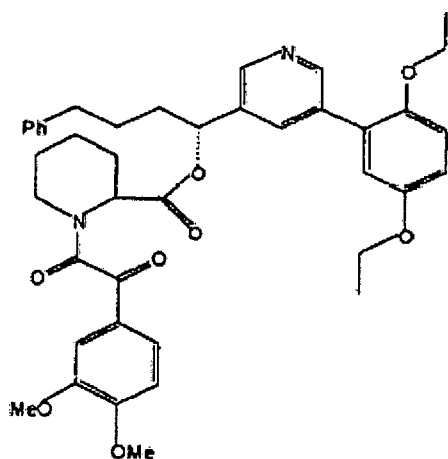
typische Herstellung wird etwa zwischen 5% und etwa 95% der aktiven Verbindung enthalten (m/m). Bevorzugt enthalten solche Herstellungen etwa zwischen 20% und etwa 80% der aktiven Verbindung.

[0049] Die Menge an neurotrophischem Faktor in diesen Zusammensetzungen und in Kombinationstherapien wird geringer sein, als die in einer Monotherapie benötigte, welche sich allein den neurotrophischen Faktor zu Nutze macht. Bevorzugt sollten die Zusammensetzungen so formuliert werden, dass die Verbindungen dieser Erfindung in einer Dosierung zwischen 0.01 –100 mg/kg Körpergewicht/Tag verabreicht werden können. Der neurotrophische Faktor, ob als Teil der gleichen Zusammensetzung oder getrennt verabreicht, sollte in einer Dosierung zwischen 0.01–100 µg/kg Körpergewicht/Tag gegeben werden.

[0050] Die neurotrophischen Verfahren und Zusammensetzungen dieser Erfindung können verwendet werden, um Nervenschäden zu behandeln, welche von einer großen Vielzahl an Erkrankungen oder physischen Traumas verursacht werden. Diese beinhalten Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit, ALS, Schlaganfall und Ischämie in Verbindung mit Schlaganfall, Neuralparopathie oder neurale degenerative Krankheiten, Motoneuronerkrankungen, Ischiasquetschung, Rückenmarksverletzungen oder Facialisquetschungen, sie sind aber nicht darauf beschränkt.

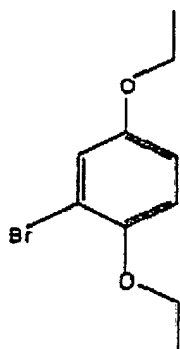
[0051] Damit diese Erfindung weiter vollauf verstanden wird, werden die folgenden Beispiele dargelegt. Diese Beispiele haben lediglich den Zweck der Veranschaulichung und sind in jedem Falle nicht als Begrenzung der Anwendung dieser Erfindung auszulegen.

Beispiel 1 – Herstellung der Verbindung-11



11

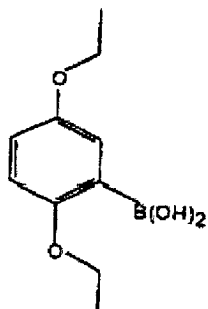
[0052] Eine Lösung von Bromhydrochinon (10.0 g, 0.053 Mol) in DMF (70 ml) wurde mit 1-Brompropan (39.0 g, 0.318 Mol) und Cäsiumcarbonat (50 g, 0.153 Mol) versetzt und 2 Tage auf 90°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Celite-Kieselgur filtriert und mit Ethylacetat gewaschen (500 ml). Die Lösung wurde eingengt und über Kieselgel chromatographiert, eluieren mit 0.25% Ethylacetat-Hexan liefert 9.0 g (62%) des Brombenzols (136) als farbloses Öl; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (136) δ 7.08 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.77 (dd, 1H), 4.00 (q, 2H), 3.93 (q, 2H), 1.40 (t, 3H), 1.38 (t, 3H).



136

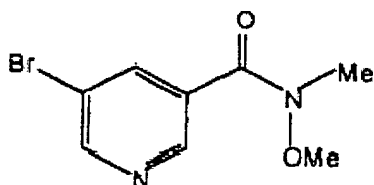
[0053] Eine Lösung des Brombenzols (136) (6.6 g, 24.2 mMol) in THF (50 ml) wurde tropfenweise bei –78°C unter N₂-Atmosphäre mit n-BuLi in Hexan (1.6 M, 33 ml, 52.9 mMol) versetzt und bei gleicher Temperatur für 1 Std. gerührt. Das erhaltene Gemisch wurde bei –78°C mit Trimethylborat (9.0 ml, 79.5 mMol) behandelt und man ließ eine Erwärmung auf Raumtemperatur innerhalb von 3 Std. zu. Das Reaktionsgemisch wurde mit

wässriger HCl (100 ml, 7%) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Schicht wurde mit CH_2Cl_2 gewaschen. All die organischen Phasen wurden vereint und über MgSO_4 getrocknet. Die Lösung wurde eingeengt und über Kieselgel chromatographiert, eluieren mit 0.5% Methanol- CH_2Cl_2 , bis 2% Methanol- CH_2Cl_2 liefert die Boronsäure als farblosen Feststoff (137) (4.3 g, 75%); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) (137) δ 7.38 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.46 (brs, 2H), 4.08 (q, 2H), 4.02 (q, 2H).



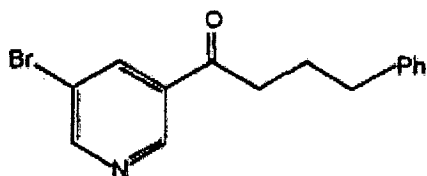
137

[0054] Einer Lösung von 5-Bromnikotinsäure (5.0 g, 24.8 mMol) in einem Gemisch aus CH_2Cl_2 (50 ml) und DMF (5 ml) wurden 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (5.21 g, 27.2 mMol), N,O-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (2.66 g, 27.2 mMol) und Diisopropylethylamin (4.74 ml, 27.2 mMol) hinzugefügt und das Gemisch bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit CH_2Cl_2 (200 ml) verdünnt und mit Wasser gewaschen (100 ml*3). Die organischen Bestandteile wurden über MgSO_4 getrocknet und eingeengt. Das rohe Öl wurde über Kieselgel chromatographiert, eluieren mit 33% Ethylacetat-Hexan liefert das Brompyridin (138) (4.5 g, 74%) als farbloses Öl; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) (138) δ 8.73 (dd, 1H), 8.62 (dd, 1H), 8.08 (dd, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.27 (s, 3H).



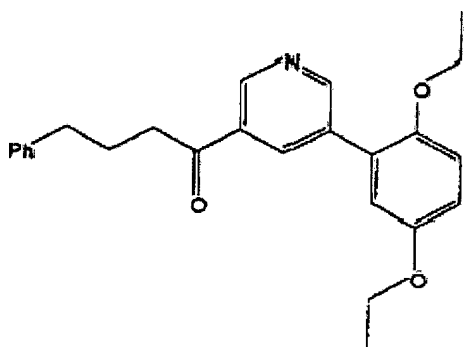
138

[0055] Einer Lösung des Amids (138) (4.2 g, 17.1 mMol) in THF (40 ml) wurde tropfenweise Phenylpropylmagnesiumbromid hinzugefügt (0.5 M, 70 ml, 35.0 mMol), welches aus 1-Brom-3-phenylpropan und Magnesium bei 0°C über 2 Std. hergestellt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde mit wässrigem NH_4Cl (5 ml) abgeschreckt und mit Ethylacetat extrahiert (300 ml). Die organischen Phasen wurde über MgSO_4 getrocknet, eingeengt und über Kieselgel chromatographiert, eluieren mit 20% Ethylacetat-Hexan liefert das Keton (139) (2.34 g, 45%) als farbloses Öl; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) (139) δ 8.98 (dd, 1H), 8.80 (dd, 1H), 8.30 (dd, 1H), 7.40–7.12 (m, 5H), 2.92 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.10 (tt, 2H).



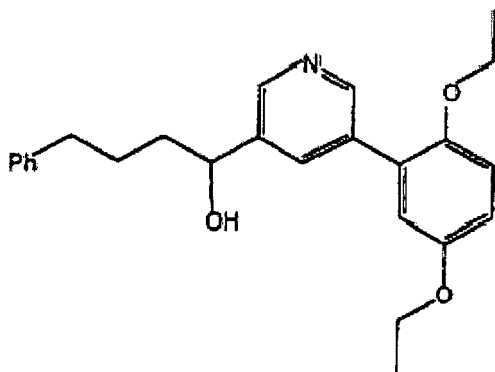
139

[0056] Dem gerührten Gemisch aus Brompyridin (139) (304 mg, 1.0 mMol) und tetrakis(Triphenylphosphin)-palladium(0) (30 mg, 0.024 mMol) in Toluol (30 ml) wurde nach und nach die in 2 ml Ethanol gelöste Boronsäure (137) (420 mg, 2 mMol) und das in 2 ml H_2O gelöste Natriumcarbonat (420 mg, 4 mMol) zugesetzt. Die erhaltene Lösung wurde 2 Std. unter Rückfluss erhitzt und man ließ sie auf Raumtemperatur erkalten. Die Lösung wurde mit Ethylacetat (100 ml) verdünnt und die abgetrennte organische Phase über MgSO_4 getrocknet. Die Lösung wurde eingeengt und über Kieselgel chromatographiert, eluieren mit 20% Ethylacetat-Hexan liefert das Biaryl (140) (215 mg, 55%) als farbloses Öl; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) (140) δ 9.04 (d, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.39 (dd, 1H), 7.30–7.22 (m, 2H), 7.21–7.14 (m, 3H), 6.97–6.85 (m, 3H), 4.02 (q, 2H), 3.96 (q, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.12 (tt, 2H), 1.40 (t, 3H), 1.28 (t, 3H).



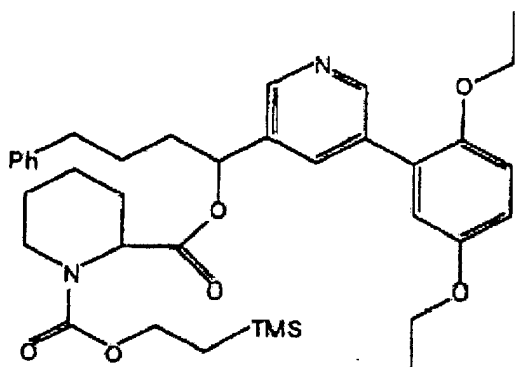
140

[0057] Zu einer Lösung des Ketons (140) (210 mg, 0.54 mMol) in Methanol (10 ml) wurde bei 0°C Natriumborhydrid (30 mg, 0.79 mMol) hinzugefügt und das Gemisch bei Raumtemperatur 20 Min. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (1 ml) abgeschreckt und eingeeengt. Das verbleibende Öl wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Die Lösung wurde eingeeengt und über Kieselgel chromatographiert, eluieren mit 50% Ethylacetat-Hexan liefert den Alkohol (141) (157 mg, 74%) als farbloses Öl; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (141) δ 8.60 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.27–7.19 (m, 2H), 6.90–6.80 (m, 5H), 4.75–4.68 (m, 1H), 3.98 (q, 2H), 3.90 (q, 2H), 3.20 (brs, 1H), 2.67–2.57 (m, 2H), 1.91–1.58 (m, 4H), 1.39 (t, 3H), 1.24 (t, 3H).



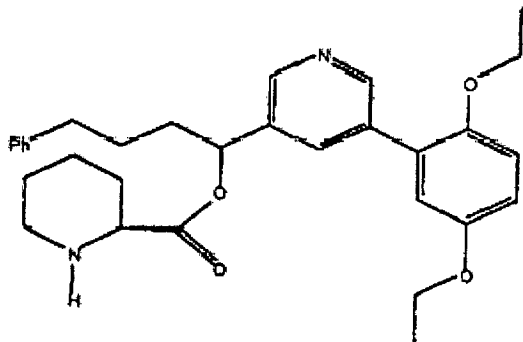
141

[0058] Zu einer Lösung des Alkohol (141) in CH₂Cl₂ (10 ml) wurden (S)-N-2-Trimethylsilyloxy-carbonyl-pipecolinic acid (210 mg, 0.77 mMol), N-Ethyl-N'-1-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimidhydrochlorid (150 mg, 0.77 mMol) und Dimethylaminopyridin (3 mg, 0.025 mMol) hinzugefügt. Das erhaltene Gemisch wurde bei Raumtemperatur 14 Std. gerührt und durch Zugabe von H₂O (5 ml) abgeschreckt. Das Gemisch wurde mit CH₂Cl₂ (20 ml) verdünnt. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet. Die Lösung wurde eingeeengt und über Kieselgel chromatographiert, eluieren mit 20% Ethylacetat-Hexan liefert den Ester (142) (230 mg, 93%) als farbloses Öl; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (142) δ 8.70 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.28–7.18 (m, 2H), 7.17–7.07 (m, 3H), 6.93–6.82 (m, 5H), 5.90–5.80 (m, 1H), 4.98–4.92 und 4.82–4.72 (m, 1H), 4.22–3.84 (m, 6H), 3.02–2.83 (m, 1H), 2.60 (t, 2H), 2.28–2.12 (m, 1H), 2.07–1.91 (m, 1H), 1.90–1.80 (m, 1H), 1.78–0.78 (m, 16H), 0.05–0.15 (m, 9H).



142

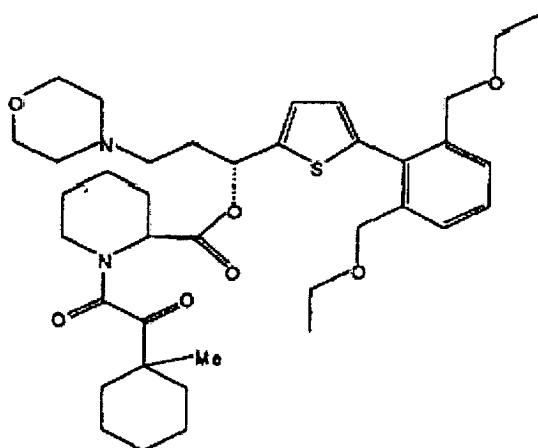
[0059] Zu einer Lösung des Esters (142) (220 mg, 0.34 mMol) in Acetonitril (15 ml) wurde Cäsiumfluorid (800 mg, 5.26 mMol) hinzugefügt und die Suspension 14 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch ließ man auf Raumtemperatur abkühlen und verdünnte mit CH_2Cl_2 (100 ml). Das Gemisch wurde durch Celite-Kieselgur vakuumfiltriert und mit CH_2Cl_2 gewaschen. Die Lösung wurde eingeeengt und über Kieselgel chromatographiert, eluieren mit 2% MeOH- CH_2Cl_2 bis 5% MeOH- CH_2Cl_2 liefert das Amin (143) (85 mg, 50%) als farbloses Öl; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) (143) δ 8.70 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.28–7.20 (m, 2H), 7.19–7.08 (m, 3H), 6.92–6.81 (m, 3H), 5.88–5.82 (m, 1H), 4.06–3.98 (m, 2H), 3.97–3.89 (m, 2H), 3.41–3.31 (m, 1H), 3.08–3.01 (m, 1H), 2.69–2.55 (m, 2H), 2.10–1.32 (m, 15H), 1.30–1.21 (m, 3H).



143

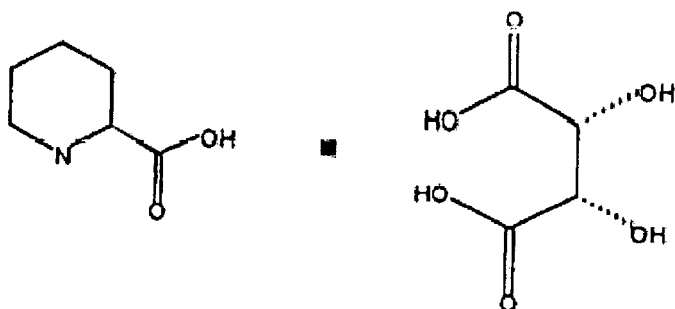
[0060] Zu einer Lösung des Amins (143) (40 mg, 0.08 mMol) in CH_2Cl_2 (5 ml) wurden 3,4-Dimethoxybenzoylameisensäure (85 mg, 0.405 mMol) und N-Ethyl-N'-1-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid (80 mg, 0.417 mMol) hinzugefügt. Das erhaltene Gemisch wurde 5 Tage bei Raumtemperatur gerührt und durch Zusatz von H_2O (5 ml) abgeschreckt. Das Gemisch wurde mit CH_2Cl_2 (20 ml) verdünnt, die Schichten getrennt und die organische Phase über MgSO_4 getrocknet. Die Lösung wurde eingeeengt und über Kieselgel chromatographiert, eluieren mit 0.5% MeOH- CH_2Cl_2 bis 1.0% MeOH- CH_2Cl_2 liefert 11 (6.8 mg, 24%) und das Diastereomer der Verbindung 11 (8.9 mg, 32%) als farblose Öle; TLC R_f = 0.20 (2.5% $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) (Verbindung 11), R_f = 0.23 (2.5% $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) (das Diastereomer der Verbindung 11); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) (11) δ 8.72 und 8.68 (d, 1H), 8.53 und 8.36 (d, 1H), 7.87 und 7.74 (m, 1H), 7.63–7.06 (m, 8H), 6.87 (m, 3H), 5.95 und 5.80 (dd 1H), 6.40 (m, 1H), 4.07–3.82 (m, 10H), 3.48 (m, 1H), 3.18 und 2.96 (dt, 1H), 2.65 und 2.58 (t, 2H), 2.40 und 2.20 (m, 1H), 2.15–1.19 (m, 15H).

Beispiel 2 – Herstellung der Verbindung 79



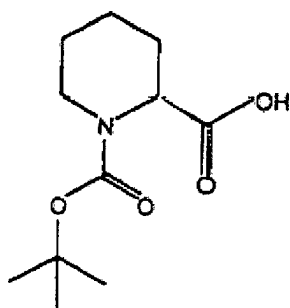
79

[0061] Zu einem kochenden Gemisch aus 300 g (2.32 Mol) D,L-Pipecolinicsäure in Methanol (1.23 l) wurde 348 g (2.32 Mol) D-Weinsäure hinzugefügt. Die Lösung ließ man fünf Minuten rühren und kühlte dann auf Raumtemperatur ab. Das Salz wurde filtriert, mit Methanol gewaschen und durch zweimaliges Umkristallisieren aus Wasser/Aceton gereinigt, um 124.2 g von 144 zu ergeben.



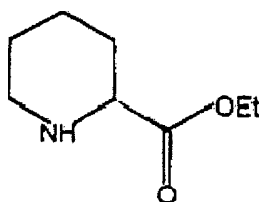
144

[0062] Zu einem gerührten Gemisch aus 124.2 g (0.445 Mol) von 144 und 340 ml (1.95 Mol) N,N-Diisopropylethylamin wurde bei 0°C tropfenweise 282 ml (2.23 Mol) Chlortrimethylsilan hinzugefügt. Das Gemisch ließ man auf Raumtemperatur erwärmen und eine Stunde lang rühren. Das Gemisch wurde wieder auf 0°C abgekühlt und mit 85 ml (0.49 Mol) N,N-Diisopropylethylamin behandelt, gefolgt vom tropfenweisen Zusatz von 102 g (0.467 Mol) di-t-Butyldicarbonat, welches in Methylenchlorid (270 ml) gelöst wurde. Man ließ die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmen und über Nacht rühren. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck verdampft, mit 1 N wässriger NaOH basisch gemacht und mit Ether gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit wässrigem KHSO₄ angesäuert, mit Ether extrahiert und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck verdampft und durch Umkristallisation aus Acetat/Hexan gereinigt wurde 76 g des optisch reinen 145 erhalten.



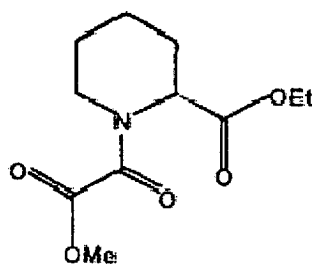
145

[0063] Eine Lösung von 3.6 g (15.7 mMol) von 145 in Ethanol (30 ml) wurde auf 0°C gekühlt, fünfzehn Minuten einem HCl-Strom unterworfen und man ließ sie 48 Std. bei Raumtemperatur rühren. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck verdampft und der erhaltene Rückstand in Methylenchlorid gelöst. Diese Lösung wurde zweimal mit NaHCO₃ (aq) gewaschen und einmal mit Lauge, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck verdampft, um 2.5 g von 146 zu erhalten.



146

[0064] Bei 0°C wurde einer gerührten Lösung von 2.5 g (14.0 mMol) von 146 und 3.4 ml (19.1 mMol) N,N-Diisopropylethylamin 1.6 ml (17.5 mMol) Methyloxalylchlorid hinzugefügt. Das Gemisch ließ man fünfunddreißig Minuten rühren, verdünnte mit Methylenchlorid, wusch einmal mit Wasser, einmal mit Lauge und trocknete über Na₂SO₄. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck verdampft und durch Chromatographie über Kieselgel gereinigt, unter Verwendung von 9 : 1 Hexan : Ethylacetat als Eluent erhielt man 3.52 g von 147.

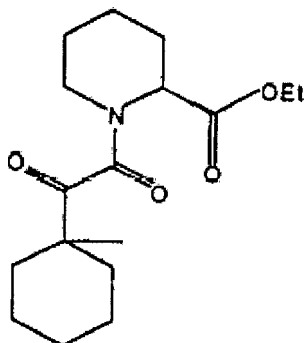


147

[0065] LiBr (12,3 g, 142 mMol) wurde unter mildem Erhitzen in 1-Methylcyclohexanol (10.8 g, 94.6 mMol) gelöst. Dazu wurde 5 ml 48% HBr hinzugefügt, das Gemisch auf 0°C gekühlt und tropfenweise weitere 17 ml BHR (aq) zugegeben. Dies wurde 3.5 Std. gerührt, zu diesem Zeitpunkt hatte sich die obere Schicht abgetrennt, wurde mit Ethylenglycol gewaschen, mit Ether verdünnt und dann über Na₂SO₄ getrocknet. Die filtrierte Lösung wurde vorsichtig eingeeengt um 12.4 g (70 mMol, 74%) von 1-Brom-1-methylcyclohexan (148) als leicht gelbes Öl zu erhalten, nach TLC und ¹H NMR mit einer Reinheit von über 95%.

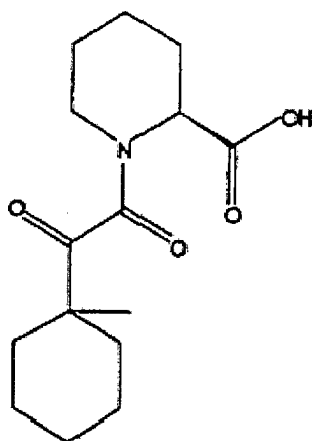
[0066] Das Bromid 148 (8.0 g, 45.2 mMol) wurde in 20 ml THF gelöst und mit 1.14 g (47.4 mMol) Magnesiumspänen behandelt. Die Reaktion wurde auf 55°C erhitzt – gefolgt von der Initiierung mit 2 Tropfen von 1,2-Dibromethan – für insgesamt 90 Min., auf Umgebungstemperatur abgekühlt und als Methylcyclohexyl-Grignard (149) verwendet.

[0067] Das bei Umgebungstemperatur in 10 ml CH₂Cl₂ gelöste Methyloxamid (174, 1.5 g, 6.17 mMol) wurde tropfenweise mit Teilen der Grignardlösung, wie oben hergestellt, behandelt. Der Fortgang der Reaktion durch Umwandlung der Ausgangsstoffe zu dem gewünschten Produkt wurde durch TLC überwacht. Die gesamte Verbrauch des Ausgangsstoffes erforderte 5–6 Äquivalente des Grignardreagens. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 10% KHSO₄ abgeschreckt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organischen Bestandteile wurden mit Wasser und Lauge gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Die Elution aus Kieselgel mit 10% Ethylacetat in Hexan liefert das nach TLC und ¹H NMR reine Produkt (159) (712 mg, 37%).



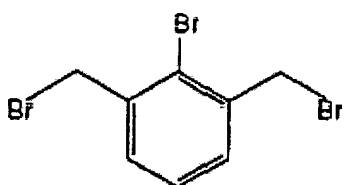
150

[0068] Der Ethylester 150 (575 mg, 1.86 mMol) wurde bei 0°C in 4 ml THF gelöst und in langsamer Art und Weise tropfenweise mit 2 Äquivalenten 1 N LiOH behandelt, auf Umgebungstemperatur gebracht und man lies über Nacht rühren. Die Reaktion wurde mit 10% KHSO₄ angesäuert, mit CH₂Cl₂ extrahiert, die organischen Bestandteile mit Lauge gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und abgezogen, um 510 mg (1.81 mMol, 98%) der nach ¹H NMR reinen Säure 151 zu erhalten, welche, wie durch HPLC Analytik bestimmt, weniger als 0.5% des Epimers enthält.



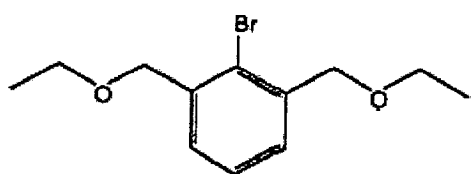
151

[0069] Eine Lösung von 2-Brom-m-xylol (157 g, 0.849 Mol) in Tetrachlorkohlenstoff (1.5 l) wurde mit N-Bromsuccinimid (362 g, 2.034 Mol) und Benzoylperoxid (1.38 g, 7.75 mMol) versetzt und 3 Std. unter Rückfluss erhitzt. Man liess das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen und wusch mit H₂O (500 ml*2), trocknete über MgSO₄ und engte ein. Der erhaltene Feststoff wurde mit n-Hexan (1 l) gewaschen und aus i-PrOH umkristallisiert, um das Tribromid (152) als farblosen Feststoff (98 g, 34%) zu erhalten; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (152) δ 7.40 (d, 2H), 7.26 (dd, 1H), 4.62 (s, 4H).



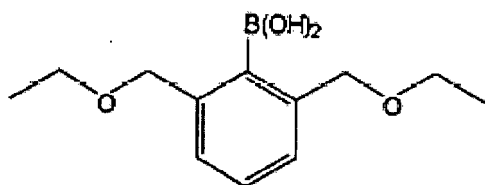
152

[0070] Einer Suspension von Natriumhydroxid (18,6 g als 80%-ige Dispersion in Mineralöl, 0.62 Mol) in wasserfreiem THF (80 ml) wurde bei 0°C Ethanol (34.1 ml, 0.584 Mol) hinzugefügt und 30 Minuten bei 0°C gerührt. Dem Gemisch wurde Tribromid (152) (33.0 g, 0.096 Mol) hinzugefügt und 2 Std. auf 45°C erhitzt. Man liess das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen und verdünnte mit Ethylacetat (200 ml). Die Lösung wurde mit H₂O gewaschen und die organischen Bestandteile über MgSO₄ getrocknet. Die Lösung wurde eingeeengt und über Kieselgel chromatographiert, eluieren mit 30% CH₂Cl₂-Hexan liefert den Diethylester (153) (25.0 g, 95%) als farbloses Öl; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (153) δ 7.40 (d, 2H), 7.30 (dd, 1H), 4.58 (s, 4H), 3.60 (q, 4H), 1.28 (t, 6H).



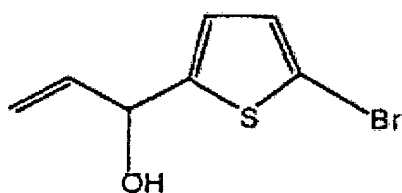
153

[0071] Zu einer Lösung von Brombenzol (153) (25.0 g, 91.6 mMol) in THF (250 ml) wurde bei -78°C unter N₂-Atmosphäre tropfenweise n-BuLi-Lösung in Hexan (1.6 M, 63 ml, 101 mMol) hinzugefügt und bei gleicher Temperatur 2 Std. gerührt. Dem erhaltenen Gemisch wurde bei -78°C innerhalb von 10 Minuten Trimethylborat (34 ml, 0.3 Mol) hinzugefügt und 2 Std. gerührt. Man liess das Reaktionsgemisch innerhalb 1 Stunde auf Raumtemperatur erwärmen und rührte über Nacht. Dem Reaktionsgemisch wurde wässrige 4 N HCl (300 ml) hinzugefügt und 4 Std. gerührt. Das Gemisch wurde auf ca. 250 ml eingeeengt und mit CH₂Cl₂ (300 ml*3) extrahiert. Die organischen Bestandteile wurden mit 2 N NaOH extrahiert (200 ml*2). Die vereinigten wässrigen Schichten wurden mit CH₂Cl₂ gewaschen und mit 6 N HCl auf pH 2 angesäuert. Das Gemisch wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt, um die Boronsäure (154) (10.5 g, 48%) als farblosen Feststoff zu erhalten; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (154) δ 7.58 (s, 2H), 7.33 (dd, 1H), 7.27 (d, 2H), 4.50 (s, 4H), 3.58 (q, 4H), 1.22 (t, 6H).



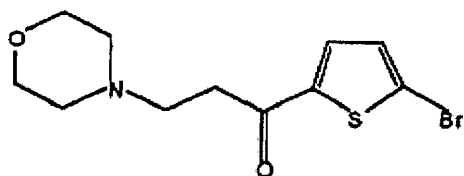
154

[0072] Zu einer Lösung von 5-Brom-2-thiophencarboxaldehyd (10.0 g, 52.4 mMol) in wasserfreiem THF (100 ml) wurde langsam bei -78°C Vinylmagnesiumbromid (1.0 M Lösung in THF, 60 ml, 60.0 mMol) hinzugefügt und 1 Std. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Zugabe von gesätt. wässriger NH_4Cl (10 ml) abgeschreckt und man ließ auf Raumtemperatur erwärmen. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat verdünnt (200 ml) und über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Das erhaltene Öl wurde über Kieselgel chromatographiert, eluieren mit 10% Ethylacetat-Hexan liefert den Alkohol (155) (6.0 g, 52%) als farbloses Öl.



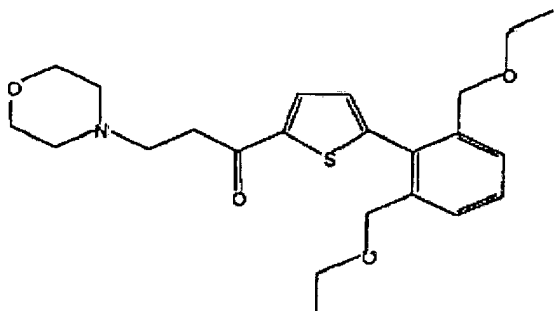
155

[0073] Zu einer Lösung des Alkohols. (155) (2.80 g, 12.6 mMol) in CH_2Cl_2 (100 ml) wurden Mangan(IV)oxid (5.0 g, 57.5 mMol) und Morpholin (92.3 ml, 26.4 mMol) hinzugefügt und die Suspension bei Raumtemperatur 14 Std. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Celite-Kieselgut vakuumfiltriert und mit CH_2Cl_2 gewaschen. Die Lösung wurde eingeeengt und über Kieselgel chromatographiert, eluieren mit 10% Ethylacetat-Hexan liefert das Keton (156) (3.5 g, 91%) als farbloses Öl; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) (156) δ 7.43 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 3.72–3.62 (m, 4H), 3.00 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.55–2.40 (m, 4H).



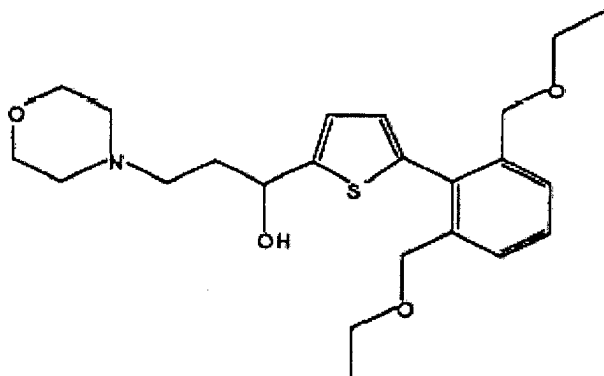
156

[0074] Zu einem gerührtem Gemisch aus Bromthiophen (156) (2.0 g, 6.6 mMol) und tetrakis(Triphenylphosphin)Palladium(0) (500 mg, 0.402 mMol) in Toluol (100 ml) wurden nacheinander die in 7 ml Ethanol gelöste Boronsäure (154) (2.57 g, 10.8 mMol) und das in 4 ml H_2O gelöste Natriumcarbonatmonohydrat (2.74 g, 22.1 mMol) hinzugefügt. Das erhaltene Lösungsgemisch wurde 14 Std. unter Rückfluss erhitzt und man ließ auf Raumtemperatur abkühlen. Die Lösung wurde mit Ethylacetat verdünnt (200 ml) und die abgetrennte organische Phase über MgSO_4 getrocknet. Die Lösung wurde eingeeengt und über Kieselgel chromatographiert, eluieren mit 10% Ethylacetat-Hexan liefert das Biaryl (157) (2.16 g, 79%) als farbloses Öl; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) (157) δ 7.68 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.42–7.38 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.24 (s, 4H), 3.68 (t, 4H), 3.37 (q, 4H), 3.10 (t, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.49 (t, 4H), 1.12 (t, 6H).



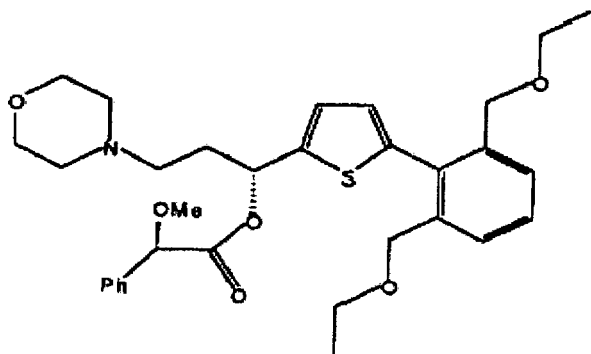
157

[0075] Zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (170 mg, 4.48 mMol) in wasserfreiem THF (20 ml) wurde bei -40°C tropfenweise eine Lösung des Ketons (157) (1.82 g, 4.36 mMol) in wasserfreiem THF (10 ml) hinzugefügt und das Gemisch 20 Min. gerührt. Durch Zugabe von wässriger Seignettesalzlösung (5 ml) wurde das Reaktionsgemisch abgeschreckt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit Ethylacetat extrahiert (50 ml*2) und die Extrakte über MgSO_4 getrocknet, eingengt und über Kieselgel chromatographiert, eluieren mit 2.5% $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ liefert den Alkohol (158) (1.54 g, 84%) als farbloses Öl; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) (158) δ 7.44 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.16 (t, 1H), 4.29 (s, 4H), 3.70 (t, 4H), 3.38 (q, 4H), 2.68 (t, 2H), 2.47 (brs, 1H), 1.98 (dt, 2H), 1.16 (t, 6H).



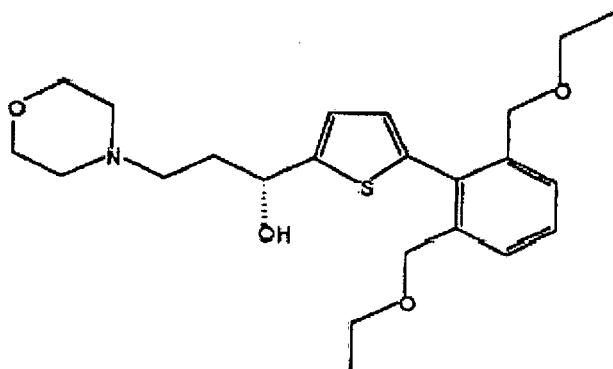
158

[0076] Einer Lösung des Alkohols (158) in CH_2Cl_2 (10 ml) wurden (R)-(-)- α -Methoxyphenylessigsäure (1.22 g, 7.36 mMol), N-Ethyl-N'-1-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid (1.41 g, 7.36 mMol) und 4-Dimethylaminopyridin (3 mg, 0.025 mMol) hinzugefügt. Das erhaltene Gemisch wurde 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt und durch Zusatz von H_2O (5 ml) abgeschreckt. Das Gemisch wurde mit CH_2Cl_2 (20 ml) verdünnt. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, die Lösung eingengt und über Kieselgel chromatographiert, eluieren mit Diethylether liefert das Diastereomeren-Gemisch (1.51 g, 72%) der Ester als farblose Öle. Der Ester (159) (290 mg, 28%) wurde in reiner Form durch weitere Kieselgelchromatographie und eluieren mit Diethylether isoliert; TLC R_f = 0.24 (Diethylether) (Verbindung 159), R_f = 0.31 (Diethylether) (das Diastereomer der Verbindung 159); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) (159) δ 7.46–7.18 (m, 8H), 6.83 (t, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.18 (t, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.17 (s, 4H), 3.65 (m, 4H), 3.40–3.23 (m, 7H), 2.40–1.98 (m, 8H), 1.13 (t, 6H).



159

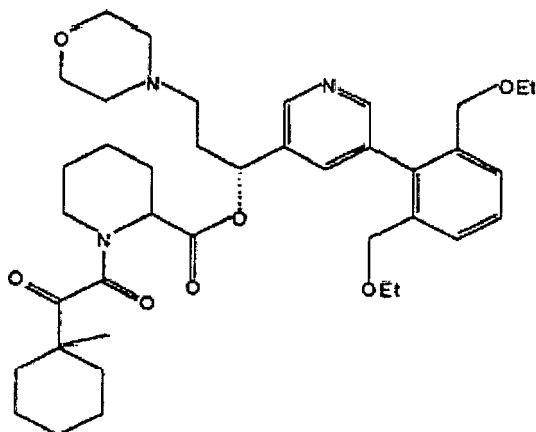
[0077] Einer Lösung des Esters (159) (290 mg, 0.511 mMol) in Methanol (1 ml) wurde bei Raumtemperatur 1 N NaOH (4 ml, 4 mMol) hinzugefügt und das Gemisch 1 Std. gerührt. Die Lösung wurde eingengt und mit CH_2Cl_2 (10 ml*2) extrahiert. Die Extrakte wurden über MgSO_4 getrocknet, eingengt und über Kieselgel chromatographiert, eluieren mit 5% $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ liefert den Alkohol (160) (210 mg, 98%) als farbloses Öl; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) (160) δ 7.44 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.16 (t, 1H), 4.29 (s, 4H), 3.70 (t, 4H), 3.38 (q, 4H), 2.68 (t, 2H), 2.50 (brs, 1H), 1.98 (dt, 2H), 1.16 (t, 6H).



160

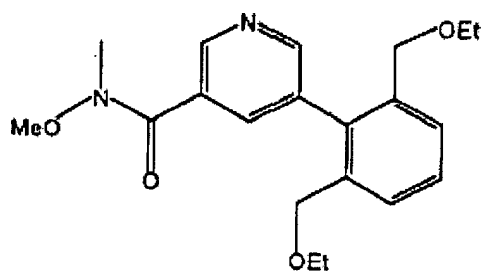
[0078] Einer Lösung des Alkohols (160) (20 mg, 0.048 mMol) in CH_2Cl_2 (2 ml) wurden die Säure (151) (35 mg, 0.124 mMol) und 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (25 mg, 0.121 mMol), (-)-Camphersulfonsäure (8.0 mg, 0.0345 mMol) und 4-Dimethylaminopyridin (4.0 mg, 0.0328 mMol) hinzugefügt. Das erhaltene Gemisch wurde bei Raumtemperatur 6 Tage gerührt und durch Zugabe von H_2O (1 ml) abgeschreckt. Die wässrige Schicht wurde mit CH_2Cl_2 (5 ml*2) extrahiert. Die vereinigten organischen Bestandteile wurden über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Das erhaltene Öl wurde durch Eluieren mit 1% MeOH- CH_2Cl_2 bis 2% MeOH- CH_2Cl_2 über Kieselgel chromatographiert. Die Fraktionen, welche den Ester (79) enthalten, wurden gesammelt, eingeeengt und das erhaltene Öl über Kieselgel chromatographiert, eluieren mit 30% Ethylacetat-Hexan bis 50% Ethylacetat-Hexan liefert den Ester (79) (11 mg, 34%) als farbloses Öl; TLC Rf = 0.30 (5% $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.22 (dd, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.25 (s, 4H), 3.72 (m, 4H), 3.38 (m, 4H), 3.10 und 2.88 (dt, 1H), 2.50–1.20 (m, 25H), 1.28 (s, 3H), 1.15 (t, 6H).

Beispiel 3 – Herstellung der Verbindung 78



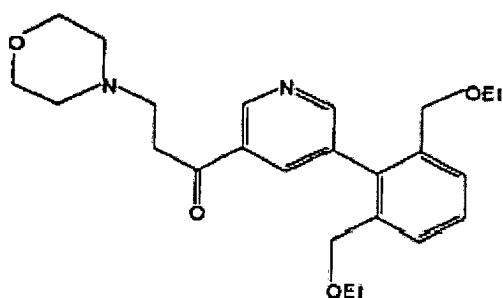
78

[0079] Einer Lösung von 138 (6.17 g, 25.2 mMol) und tetrakis(Triphenylphosphin)Palladium(0) (0.55 g, 0.48 mMol) in Toluol (300 ml) wurden 154 (5.00 g, 21.0 mMol) in Ethanol (20 ml) und Natriumcarbonatmonohydrat (5.20 g, 42 mMol) in Wasser (20 ml) hinzugefügt. Die Lösung wurde 16 Std. unter Rückfluss erhitzt und die Schichten getrennt. Die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und zu einem Öl eingeeengt. Die Reinigung durch Flash-Chromatographie (als Eluent 1 : 1 Ethylacetat : Hexan) ergab 6.00 g (80%) von 152 als farbloses Öl.



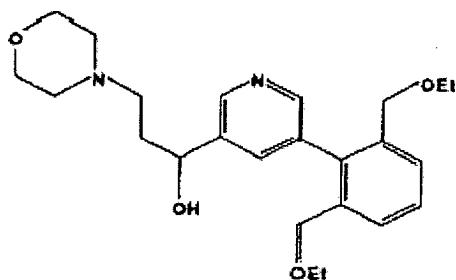
152

[0080] Einer Lösung von 152' (485 mg, 1.35 mMol) in THF (5 ml) wurde bei 0°C Vinylgrignard (6.8 ml einer 1.0 M Lösung in THF, 6.8 mMol) hinzugefügt und die Reaktion 1 Stunde bei 0°C gerührt. Es wurde Morpholin (235 mg, 2.70 mMol) hinzugefügt und die Reaktion mit Wasser abgeschreckt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Bestandteile getrocknet (MgSO₄) und zu einem Öl eingeeengt. Die Reinigung durch Flash-Chromatographie, eluieren mit 0 bis 5% Ethanol in Ethylether ergab 245 mg (45%) von 161 als blassgelbes Öl.



161

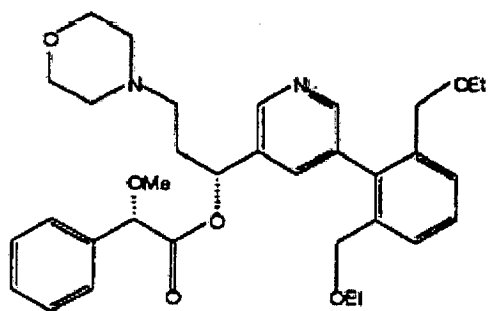
[0081] Einer Lösung von 161 (240 mg, 0.58 mMol) in THF wurde bei -40°C Lithiumaluminiumhydrid (23 mg, 0.61 mMol) hinzugefügt. Die Reaktion wurde 20 Minuten gerührt, mit Seignettesalz abgeschreckt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Bestandteile wurden getrocknet (MgSO₄) und zu einem Öl eingeeengt. Die Reinigung durch Flash-Chromatographie (als Eluent 2 bis 3% Methanol in Methylenchlorid) ergab



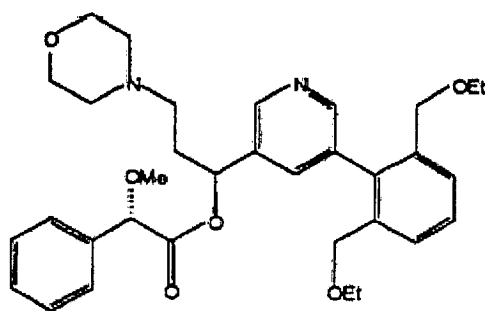
162

Verbindung 162 (170 mg, 71%) als farbloses Öl.

[0082] Eine Lösung aus 162 (170 mg, 0.41 mMol), S-(+)- α -Methoxyphenylessigsäure (206 mg, 1.24 mMol), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid (238 mg, 1.24 mMol) und katalytischem DMAP wurde in trockenem Methylenchlorid (5 ml) vereinigt und 3 Tage gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Methylenchlorid verdünnt und mit Wasser und gesättigter Bicarbonatlösung gewaschen. Die Methylenchloridschicht wurde getrocknet (MgSO₄) und zu einem gelben Öl eingeeengt. Die Reinigung durch Flash-Chromatographie (als Eluent 2% Ethanol in Ethylether) ergab 45 mg (20%) von dem weniger polaren Diastereomer 163 und 29 mg (13%) des polareren Diastereomers 164 als farblose Öle.

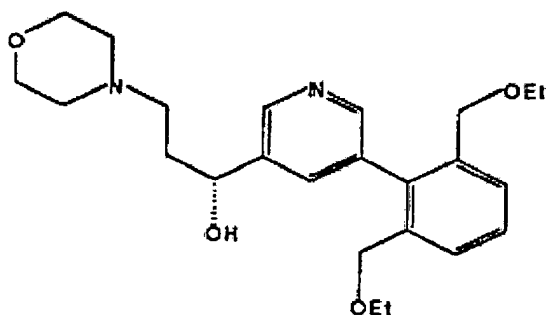


163



164

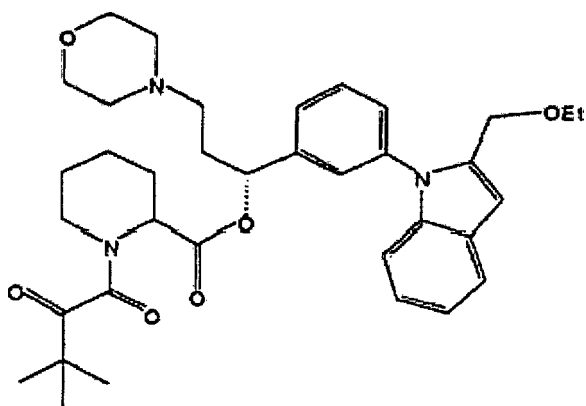
[0083] Einer Lösung von 163 (42 mg, 0.075 mMol) in Methanol (2 ml) wurde bei 0°C 1 N NaOH (112 µl, 0.112 mMol) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch 1.5 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Bestandteile wurden getrocknet (MgSO₄) und eingengt, um 165 (30 mg, 97%) als farbloses Öl zu erhalten.



165

[0084] Die Verbindung 165 (23 mg, 0.055 mMol), 151 (24 mg, 0.0825 mMol), 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (19 mg, 0.0935 mMol) und katalytische Camphersulfonsäure und DMAP wurde in (1 ml) trockenem Methylenchlorid vereinigt und die Lösung über Nacht gerührt. Das Methylenchlorid wurde im Vakuum entfernt und das erhaltene Öl durch Chromatographie gereinigt, eluieren mit 1 bis 5% Ethanol in Methylenchlorid liefert 78 (24 mg, 65%) als farbloses Öl und ein Gemisch der Rotamere. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.10 (dt, 6H), 1.24 und 1.15 (s, 1H), 1.36 (m, 8H), 1.93 (m, 4H), 2.3 (m, 8H), 3.13 und 2.88 (dt, 1H), 3.29 (m, 4H), 3.39 und 4.43 (brd, 1H), 3.67 (dd, 4H), 4.08 (dd, 4H), 5.25 und 4.20 (brd, 1H), 5.98 (t, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.67 und 8.62 (d, 1H).

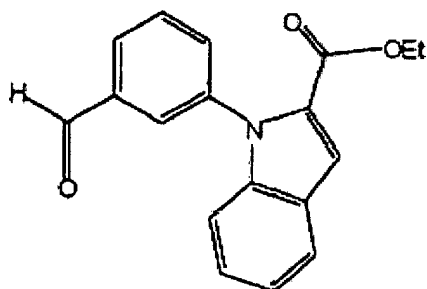
Beispiel 4 – Herstellung der Verbindung 82



82

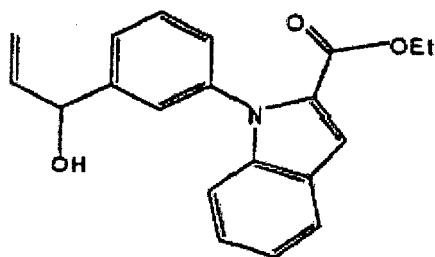
[0085] Einer gerührten Lösung von 21.45 g (113 mMol) Ethylindol-3-carboxylat und 66 ml (567 mMol) von 3-Brombenzaldehyd in DMF (35 ml) wurde 81 g (567 mMol) Kupfer(I)oxid hinzugefügt und die Suspension über Nacht auf 120°C geheizt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite-Kieselgur gefiltert und mittels Ethyla-

cetat geteilt. Die organische Phase wurde zweimal mit wässrigem Kaliumbisulfat, zweimal mit wässrigem Natriumbicarbonat, zweimal mit Wasser, einmal mit Lauge gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie über Kieselgel gereinigt, um unter Verwendung von 3 : 1 Methylenechlorid/Hexan als Eluent 4.21 g von 166 zu ergeben.



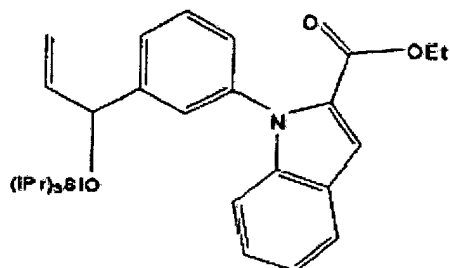
166

[0086] Einer gerührten Lösung von 3.0 g (10.2 mMol) von 166 in THF (30 ml) wurde bei -78°C tropfenweise 25.6 ml (25.6 mMol) 1 M Vinylmagnesiumbromid in THF hinzugefügt. Das Gemisch ließ man auf -30°C erwärmen und für 0.5 Stunden rühren. Die Reaktion wurde mit wässrigem Ammoniumchlorid abgeschreckt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde einmal mit Lauge gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie über Kieselgel gereinigt, um unter Verwendung von 7 : 3 Hexan/Diethylether als Eluent 1.80 g von 167 zu ergeben.



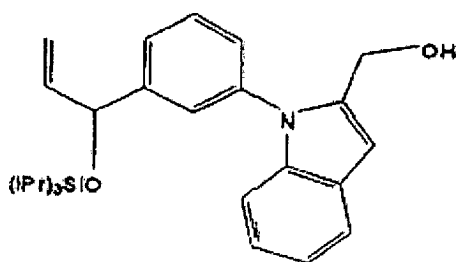
167

[0087] Einer gerührten Lösung von 1.2 g (3.7 mMol) von 167 und 0.5 ml (4.8 mMol) von 2,6-Lutidine in Methylenechlorid wurde bei 0°C tröpfchenweise 1.2 ml (4.4 mMol) von Triisopropylsilyltrifluormethansulfonat hinzugefügt. Das Gemisch wurde 20 Minuten bei 0°C gerührt. Die Reaktion wurde mit Methylenechlorid verdünnt und zweimal mit wässrigem Kaliumbisulfat, zweimal mit Wasser, einmal mit Lauge gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck verdampft, um 1.7 g von 168 zu ergeben.



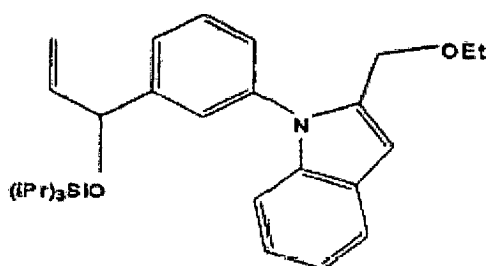
168

[0088] Einem gerührten Gemisch aus 170 mg (4.5 mMol) Lithiumaluminiumhydrid in THF (5 ml) wurde bei 0°C 1.7 g (3.6 mMol) von 168 in THF (3 ml) hinzugefügt. Das Gemisch wurde fünfzehn Minuten gerührt und langsam mit wässrigem Natriumsulfat abgeschreckt, dann auf Raumtemperatur erwärmt und mit einem Überschuss an Natriumsulfatpulver behandelt. Das Gemisch wurde fünfzehn Minuten gerührt und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie über Kieselgel gereinigt, um unter Verwendung von 95 : 5 Hexan/Ethylacetat als Eluent 0.86 g von



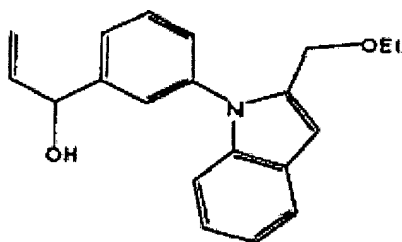
169

[0089] Einem gerührten Gemisch aus 62 mg (2.6 mMol) von Natriumhydrid in THF (6 ml) wurde bei 0°C 0.86 g (2.0 mMol) von 169 hinzugefügt. Das Gemisch rührte 20 Minuten und wurde dann mit 0.4 ml (5.0 mMol) Jodethan behandelt, man ließ es auf Raumtemperatur erwärmen und rührte über Nacht. Die Reaktion wurde wieder auf 0°C abgekühlt und langsam mit Wasser abgeschreckt und dann mittels Wasser und Ethylacetat geteilt. Die organische Phase wurde zweimal mit Wasser, einmal mit Lauge gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck verdampft, um 0.92 g von 170 zu ergeben.



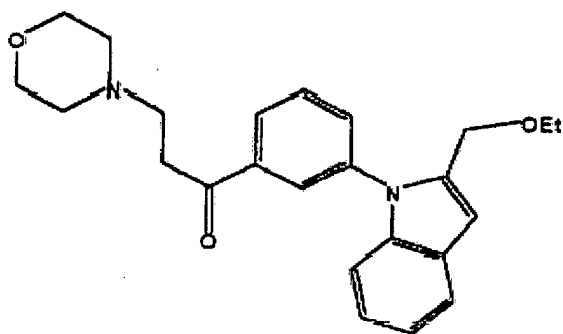
170

[0090] Einer gerührten Lösung von 0.92 g (2.0 mMol) von 170 in THF (5 ml) wurde bei 0°C 2.4 ml (2.4 mMol) 1 M Tetrabutylammoniumfluorid in THF hinzugefügt. Man ließ die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmen und rührte zwei Stunden, dann wurde mittels Ethylacetat und verdünnter Salzsäure geteilt. Die organische Phase wurde dann zweimal mit verdünnter Salzsäure, einmal mit Lauge gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Der Rückstand wurde durch Chromatographie über Kieselgel gereinigt, um unter Verwendung von 3 : 1 Hexan/Diethylether als Eluent 470 mg von 171 zu ergeben.



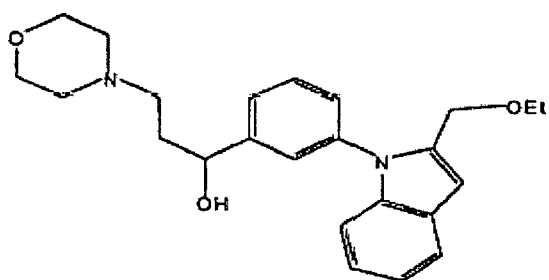
171

[0091] Einem gerührten Gemisch aus 450 mg (1.5 mMol) von 171, 1.3 g gepulverter 4 Å Siebe und 0.25 ml (2.9 mMol) Morpholin in Methylenchlorid (15 ml) wurde 1.3 g (15 mMol) Magnesium(IV)oxid hinzugefügt. Man ließ das Gemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Die Reaktion wurde durch Celite-Kieslegur filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft, um 448 mg von 172 zu ergeben.



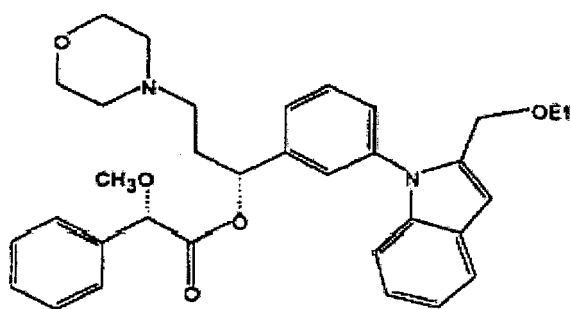
172

[0092] Einem gerührten Gemisch aus 43 mg (1.14 mMol) von Lithiumaluminiumhydrid in THF (4 ml) wurde bei -78°C 448 mg (1.14 mMol) von in (4 ml) THF aufgelöstem 172 hinzugefügt. Das Gemisch ließ man zwei Stunden rühren und schreckte langsam mit wässrigem Natriumsulfat ab, erwärmte dann auf Raumtemperatur und behandelte mit einem Überschuss an Natriumsulfatpulver. Das Gemisch wurde fünfzehn Minuten gerührt und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck verdampft, um 450 von 173 zu ergeben.



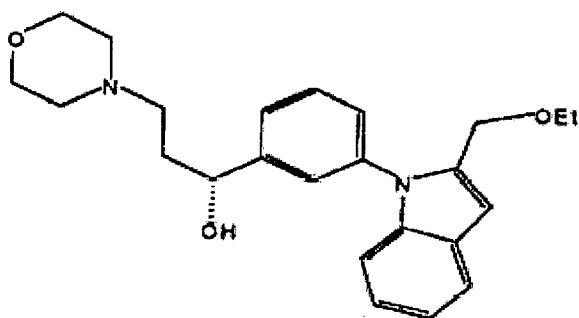
173

[0093] Einer gerührten Lösung von 450 mg (1.15 mMol) von 173, 565 mg (3.40 mMol) von (+)- α -Methoxyphenylethylsäure und katalytischem 4-Dimethylaminopyridin in Methylenchlorid (7 ml) wurden 650 mg (3.4 mMol) 1-(3-Diemethylaminopropyl)-3-ethylcarbosiimidhydrochlorid hinzugefügt. Man ließ die Reaktion bei Raumtemperatur über Nacht rühren, verdünnte mit Methylenchlorid und wusch zweimal mit wässrigem Natriumbicarbonat, zweimal mit Wasser, einmal mit Lauge und trocknete über Magnesiumsulfat. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie über Kieselgel gereinigt, unter Verwendung von Diethylether als Eluent, um 260 mg von 170 zu ergeben, dem Diastereomer mit dem gewünschten höheren Rf-Wert.



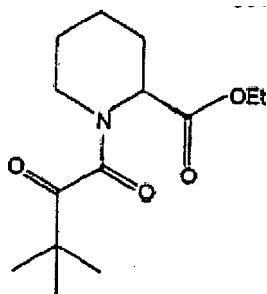
174

[0094] Einem gerührten Gemisch aus 18 mg (0.48 mMol) Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether (1 ml) wurde bei -78°C das in (1 ml) Diethylether gelöste 174 hinzugefügt. Das Gemisch lies man zwei Minuten rühren und schreckte mit wässrigem Natriumsulfat ab, erwärmte auf Raumtemperatur und behandelte mit einem Überschuss an Natriumsulfatpulver. Das Gemisch wurde fünfzehn Minuten gerührt und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie über Kieselgel gereinigt, um unter Verwendung von 3 : 97 Ethylalkohol/Ethylacetat als Eluent 154 mg von 175 zu ergeben.



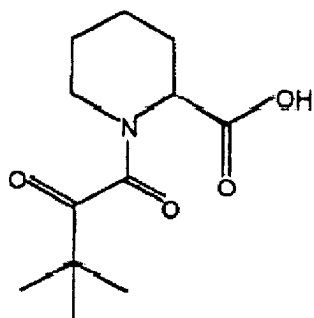
175

[0095] Einer gerührten Lösung von 250 mg (1.02 mMol) von 147 in Methylchlorid wurde bei 0°C 3.08 ml (3.08 mMol) 1 M tert-Butylmagnesiumchlorid in THF hinzugefügt. Die Reaktion ließ man bei 0°C fünfzehn Minuten rühren und schreckte mit wässrigem Ammoniumchlorid ab. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Methylchlorid extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereinigt und einmal mit Lauge gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde durch Chromatographie über Kieselgel gereinigt, um unter Verwendung von 9 : 1 Hexan/Ethylacetat als Eluent 102 mg von 176 zu ergeben.



176

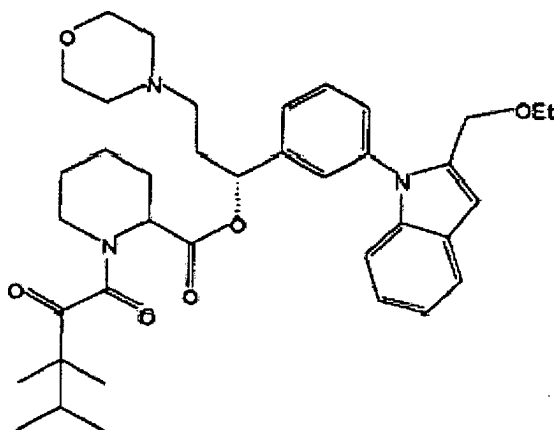
[0096] Einer gerührten Lösung von 102 mg (0.38 mMol) von 176 in (1 ml) THF wurde bei 0°C 0.76 ml (0.76 mMol) 1 N Lithiumhydroxid hinzugefügt. Man ließ die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmen und rührte vier Stunden, säuerte dann mit 10% wässrigem Kaliumbisisulfat an und extrahierte dreimal mit Methylchlorid. Die organischen Schichten wurden vereinigt und einmal mit Lauge gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck verdampft, um 85 mg von 177 zu ergeben.



177

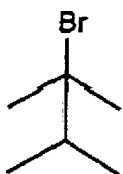
[0097] Einer gerührten Lösung von 20 mg (0.051 mMol) von 175, 18 mg (0.076 mMol) von 177, 18 mg (0.086 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid und katalytischer Camphersulfonsäure in (1 ml) Methylchlorid wurde bei Raumtemperatur katalytisches N,N-Dimethylaminopyridin hinzugefügt. Man ließ die Reaktion über Nacht rühren. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck verdampft und gereinigt durch Chromatographie über Kieselgel, unter Verwendung von 3 : 2 Ethylacetat/ Hexan als Eluent, erhielt man 23 mg von 82. TLC Rf: 0.12 (3 : 2 Ethylacetat/Hexan), ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.14 (s, 3H), 1.23 (s, 9H), 1.25–1.38 (m, 1H), 1.40–1.56 (m, 1H), 1.57–1.80 (m, 3H), 2.0 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.30–2.47 (m, 6H), 3.17 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.44 (q, 2H), 3.69 (m, 4H), 4.45 (m, 2H), 5.29 (m, 1H), 5.97 (t, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.44 (m, 3H), 7.52 (d, 1H), 7.64 (d, 1H).

[0098] Einer Lösung von 16 g (157 mMol) von 2,3-



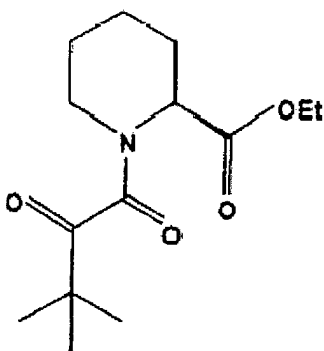
94

Dimethyl-2-butanol und 20.4 g (235 mMol) Lithiumbromid wurde tropfenweise bei 0°C 36.4 ml (314 mMol) 48% wässrige Bromwasserstoffsäure hinzugefügt. Man ließ die Reaktion zwei Stunden rühren und erwärmte dann auf Raumtemperatur. Die organische Phase wurde dreimal mit Ethylenglycol gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet, um 20 g von 176 zu ergeben.



176

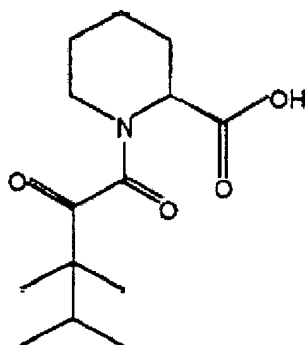
[0099] Einer Lösung von 5 g (30.3 mMol) von 176 in THF (5 ml) wurden 810 mg (33.3 mMol) Magnesiumspäne hinzugefügt. Nach dem exothermen Anfang wurde die Reaktion eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und 900 mg (3.7 mMol) von 147 in Methylenchlorid (5 ml) wurden hinzugefügt, und man ließ über Nacht rühren. Die Reaktion wurde auf 0°C gekühlt und mit wässriger 0.5 N Salzsäure angesäuert, die organische Phase zweimal mit Wasser, einmal mit wässrigem Natriumbicarbonat, zweimal mit Wasser, einmal mit Lauge gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie über Kieselgel gereinigt, um unter Verwendung von 9 : 1 Hexan/Diethylether als Eluent 121 mg von 177 zu ergeben.



177

[0100] Einer Lösung von 121 mg (0.41 mMol) von 177 in THF (1 ml) wurde bei 0°C tropfenweise 1.0 ml (1.04 mMol) 1 N wässriges Lithiumhydroxid hinzugefügt. Man ließ die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmen, rührte über Nacht, kühlte wieder auf 0°C ab, säuerte mit 1.1 ml 1 N Salzsäure an und extrahierte dreimal mit Benzol. Die organische Phase wurde auf 0°C gekühlt, 0.5 Stunden einem Stickstoffstrom unterworfen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck verdampft, um 95 mg

von 178 zu ergeben.

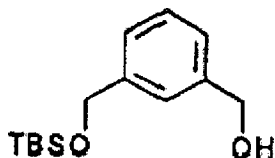


178

[0101] Einer gerührten Lösung von 13 mg (0.033 mMol) von 175, 14 mg (0.052 mMol) von 178, 12 mg (0.056 mMol) von Dicyclohexylcarbodiimid und katalytischer Camphersulfonsäure in Methylenchlorid (1 ml) wurde bei Raumtemperatur katalytisches N,N-Dimethylaminopyridin hinzugefügt. Man ließ die Reaktion über Nacht rühren. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck verdampft und das Produkt durch Chromatographie über Kieselgel gereinigt, um unter Verwendung von 99 : 1 Methylenchlorid/Ethylalkohol als Eluent 10 mg von 94 zu ergeben. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.87 (d, 6H), 1.13 (s, 6H), 1.28 (s, 3H), 1.29–1.82 (m, 6H), 2.02 (m, 1H), 2.15–2.30 (m, 2H), 2.32–2.48 (m, 6H), 3.14 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.44 (q, 2H), 3.71 (m, 4H), 4.45 (s, 2H), 5.3 (d, 1H), 5.97 (t, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.13 (m, 3H), 7.45 (m, 3H), 7.45 (d, 1H), 7.65 (d, 1H).

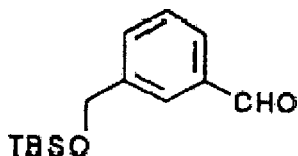
Beispiel 6 – Herstellung der Verbindung 27

[0102] Einer Lösung von 31.05 g (225 mMol) von 1,3-Benzoldemethanol (Aldrich Chemical Co.) in 500 ml trockenem THF wurden 7.76 g (232 mMol) 80% Natriumhydroxid hinzugefügt. Zu dieser Suspension wurden 34.97 g (232 mMol) tert-Butyldimethylsilylchlorid hinzugefügt und das erhaltene Gemisch ließ man über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Wasser abgeschreckt, in Ethylacetat extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Flash-Chromatographie (eluieren mit 5 : 1 Hexan/Ethylacetat) gab 33.3 g des Alkohols (179) (59%).



179

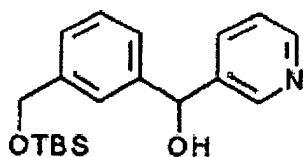
[0103] Einer Lösung von 33.2 g (131.5 mMol) des Alkohols (179) in 100 ml CH_2Cl_2 wurden bei 0°C 350 mg (2.2 mMol) TEMPO, 295 ml (197 mMol) von 0.67 M Natriumhypochlorid, welches 7.5 g Natriumbicarbonat enthält und 1.34 g (13.1 mMol) Natriumbromid hinzugefügt. Das erhaltene Gemisch ließ man 0.5 Std. bei 0°C rühren und extrahierte in Ethylacetat. Die organische Phase wurde nacheinander mit einer wässrigen Lösung von Kaliumjodid und Natriumthiosulfat gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Flash-Chromatographie (eluieren mit 20% Ethylacetat in Hexan) gab 31.4 g (95%) des Aldehyds 180.



180

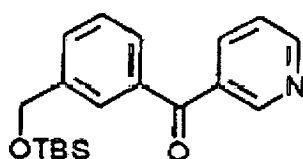
[0104] Bei -78°C wurden einer Lösung von 8.1 g (51.1 mMol) 3-Brompyridin in 100 ml trockenem Ether 31 ml 1.6 M Hexanlösung von n-BuLi (31 ml) hinzugefügt und das erhaltene Gemisch ließ man 20 Min bei -78°C rühren. Dieser Lösung wurde eine Lösung von 12.8 g (51.1 mMol) des Aldehyds 180 in 190 ml trockenem Ether hinzugefügt und diese Lösung ließ man 1 Std. bei -78°C rühren. Das Reaktionsgemisch wurde in gesättigte

wässrige NH_4Cl geschüttet, die Schichten wurden getrennt und die wässrige Schicht wurde mit Ether extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde mit Hexan/Ethylacetat (5 : 3) über Kieselgel chromatographiert, um 12 g (71%) des Alkohols 181 als farbloses Öl zu ergeben. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.06 (6H, s), 4.71 (2H, s), 5.83 (1H, s), 7.68 (6H, m), 8.40 (1H, m), 8.52 (1H, d, = 2,3 Hz).



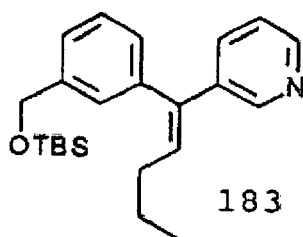
181

[0105] Ein Gemisch aus 12 g (36.4 mMol) des Alkohols 181, 21 g (241.5 mMol) MnO_2 und 6.8 g eines 4 Å Molekularsiebes in 90 ml CH_2Cl_2 ließ man bei Raumtemperatur über Nacht rühren. Das Reaktionsgemisch wurde durch Celite-Kieselgur filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt, um 10.8 g (90%) des Ketons 182 als farbloses Öl zu ergeben. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.06 (6H, s), 4.76 (2H, s), 7.3–7.7 (6H, m), 8.77 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.95 (1H, d, $J = 1.7$ Hz).



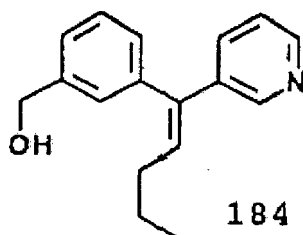
182

[0106] Einer Suspension von 8.1 g (20.28 mMol) von *n*-Butyltriphenylphosphoniumbromid in 120 ml trockenem THF wurden 11.5 ml 1.6 M Hexanlösung von *n*-BuLi bei 0°C hinzugefügt und die erhaltene rote Lösung wurde 30 Min. bei 0°C gerührt. Dieser Lösung wurden bei 0°C 4.0 g (12.21 mMol) des Ketons 182 in 10 ml trockenem THF hinzugefügt und dieses Gemisch wurde über einen Zeitraum von einer Stunde auf Raumtemperatur erwärmt. Flash-Chromatographie (eluiert mit 3 : 1 Hexan : Ethylacetat) gab ein Gemisch des *E*-Olefins 183 und des korrespondierenden *Z*-Olefin-Isomers. Dieses Gemisch wurde weiter mit Hexan/Ethylacetat (4 : 1) über Kieselgel chromatographiert, um das reine Olefin 183 (970 mg, 19%) als farbloses Öl zu ergeben. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.08 (6H, s), 0.91 (12H, m), 1.4–1.6 (2H, m), 2.1–2.2 (2H, m), 4.75 (2H, s), 6.11 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.0–7.5 (6H, m), 8.44 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 8.54 (1H, d, $J = 1.7$ Hz).



183

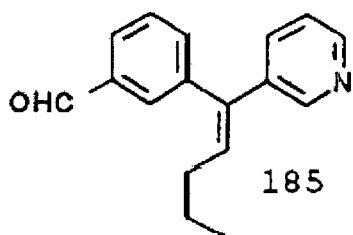
[0107] Einem Gemisch aus 960 mg (2.61 mMol) des Olefins (183) und 13 ml einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in THF wurde 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann in Wasser geschüttet und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Hexan/Ethylacetat (5 : 1) über Kieselgel chromatographiert, um den Alkohol 184 (700 mg, 87%) als farbloses Öl zu ergeben. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.88 (3H, m), 1.37 (2H, m), 2.05 (2H, m), 4.69 (2H, s), 6.12 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.0–7.5 (6H, m), B. 3 (1 H, m), 8.46 (1 H, d, $J = 2.2$ Hz).



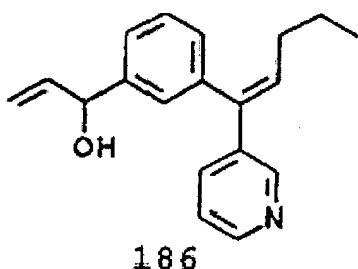
184

[0108] Ein Gemisch aus 579 mg (2.24 mMol) des Alkohols 184, 1.2 g (13.8 mMol) MnO_2 und 1.0 g eines 4 Å

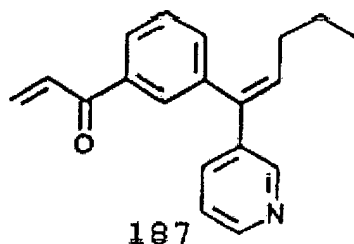
Molekularsiebes in 10 ml CH_2Cl_2 wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde dann filtriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, um den Aldehyd (185) (560 mg, 99%) als farbloses Öl zu ergeben. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.91 (3H, m), 1.50 (2H, m), 2.09 (2H, m), 6.22 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.1–7.9 (6H, m), 8.4–8.6 (2H, m), 10.03 (1H, s).



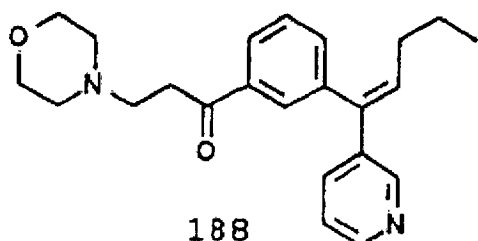
[0109] Bei -10°C wurden einer Lösung von 560 mg (2.23 mMol) des Aldehyds 185 in 10 ml trockenem THF tropfenweise 4.5 ml 1.6 M THF-Lösung von Vinylmagnesiumbromid hinzugefügt und die erhaltene Lösung wurde 30 Min. bei -10°C gerührt. Das Gemisch wurde dann in gesättigte wässrige NH_4Cl geschüttet und mit CHCl_3 extrahiert. Die organische Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Hexan/Ethylacetat (1 : 1) über Kieselgel chromatographiert, um den Allylalkohol 186 (310 mg, 50%) als farbloses Öl zu ergeben. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.89 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.46 (2H, m), 2.10 (2H, m), 5.1–5.3 (3H, m), 5.9–6.2 (2H, m), 7.0–7.2 (3H, m), 7.3–7.5 (3H, m), 8.33 (1H, m), 8.44 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).



[0110] Ein Gemisch aus 310 mg (1.12 mMol) des Allylalkohols 186, 488 mg (5.61 mMol) MnO_2 und 500 mg eines 4 Å Molekularsiebes wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann filtriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, um das Enon 187 (244 mg, 79%) als farbloses Öl zu ergeben. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.92 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.50 (2H, m), 2.11 (2H, m), 5.93 (1H, m), 6.22 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 6.44 (1H, m), 7.1–7.3 (2H, m), 7.3–7.6 (3H, m), 7.76 (1H, s), 7.92 (1H, m), 8.4–8.6 (2H, m).

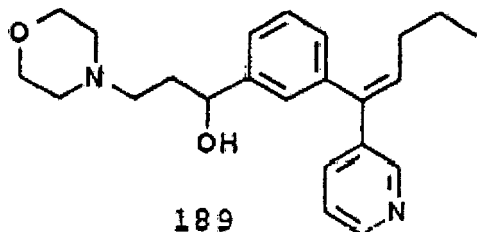


[0111] Ein Gemisch aus 244 mg (0.88 mMol) des Enons 187, 153 mg (1.75 mMol) Morpholin und 1.83 ml (13.13 mMol) Triethylamin in 5.0 ml CH_3CN wurde bei Raumtemperatur 30 Min. gerührt und das Gemisch dann unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mit $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (100 : 3) über Kieselgel chromatographiert, um das Keton (188) (240 mg, 75%) als farbloses Öl zu ergeben. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.91 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.4–1.6 (2H, m), 2.0–2.2 (2H, m), 2.44 (4H, m), 2.82 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.17 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.70 (4H, m), 6.19 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.1–7.6 (4H, m), 7.76 (1H, m), 7.91 (1H, m), 8.49 (2H, m).

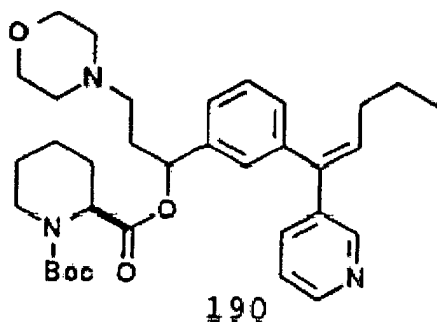


[0112] Bei 0°C wurden einer Lösung von 240 mg (0.67 mMol) des Ketons (188) in 5 ml MeOH 25 mg (0.67

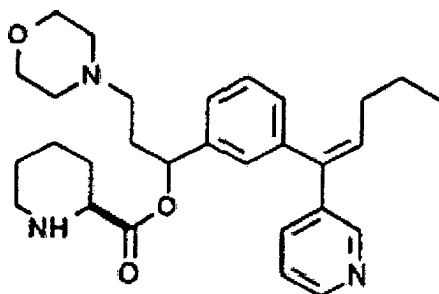
mMol) NaBH_4 hinzugefügt und das erhaltene Gemisch wurde 30 Min. bei 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann in gesättigtes wässriges NH_4Cl geschüttelt und mit CHCl_3 extrahiert. Die organische Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mit $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (100 : 3) über Kieselgel chromatographiert, um den Alkohol (189) (208 mg, 85%) als farbloses Öl zu ergeben. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.94 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.4–1.6 (2H, m), 1.8–2.0 (2H, m), 2.0–2.2 (2H, m), 2.4–2.7 (6H, m), 3.71 (4H, m), 4.93 (1H, m), 6.11 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.0–7.2 (2H, m), 7.3–7.5 (4H, m), 8.41 (1H, m), 8.50 (1H, d, $J = 1.5$ Hz).



[0113] Einer Lösung von 141 mg (0.61 mMol) Boc-L-Pipecolinsäure in 2.0 ml CH_2Cl_2 und 2.0 ml DMF wurden 205 mg (0.56 mMol) des Alkohols (189), 119 mg (0.62 mMol) EDC und eine katalytische Menge an DMAP hinzugefügt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und wurde dann in Wasser geschüttelt. Die Schichten wurden getrennt und die organische Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mit $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (100 : 1) über Kieselgel chromatographiert, um den Ester (190) (207 mg, 64%) als farbloses Öl zu ergeben. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.91 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.2–1.8 (15H, m), 1.8–2.0 (1H, m), 2.0–2.3 (4H, m), 2.3–2.5 (6H, m), 2.7–2.9 (2H, m), 3.67 (4H, m), 3.7–4.1 (1 H, m), 4.7–4.9 (1 H, m), 5.90 (1 H, m), 6.14 (1 H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.1–7.2 (3H, m), 7.3–7.5 (1H, m), 8.4–8.5 (2H, m).

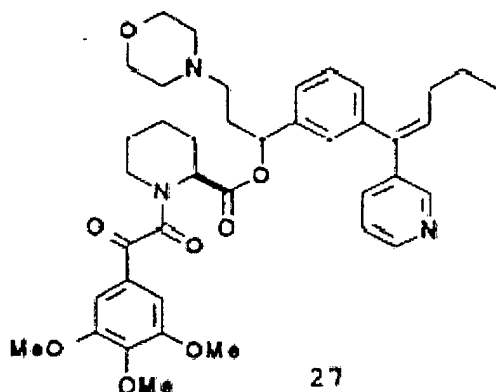


[0114] Einer Lösung von 207 mg (0.36 mMol) des Esters (190) in 1.5 ml CH_2Cl_2 wurden bei Raumtemperatur 3.2 ml Trifluoressigsäure hinzugefügt und das Gemisch wurde 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann durch tropfenweise Zugabe von gesättigtem wässrigem K_2CO_3 neutralisiert. Die Schichten wurden getrennt und die organische Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt, um das Amin (191) (155 mg, 89%) als hellbraunes Öl zu ergeben. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.95 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.3–1.7 (6H, m), 1.7–2.1 (2H, m), 2.1–2.3 (3H, m), 2.3–2.5 (8H, m), 2.5–2.7 (1H, m), 3.0–3.1 (1H, m), 3.3–3.5 (1H, m), 3.67 (4H, m), 5.89 (1H, m), 6.13 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.0–7.2 (3H, m), 7.3–7.5 (3H, m), 8.44 (2H, m).



[0115] Einer Lösung von 155 mg (0.32 mMol) des Amins (191) in 2.8 ml CH_2Cl_2 wurden bei Raumtemperatur 80 mg (0.33 mMol) 3,4,5-Trimethoxybenzoylameisensäure und 92 mg (0.48 mMol) EDC hinzugefügt. Nach dem Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser geteilt und die organische Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$

(100 : 5) über Kieselgel chromatographiert, um die diastereomeren Amide (27) (166 mg, 74%) als ein Gemisch der Rotamere zu ergeben. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.80–2.0 (3H, m), 1.4–1.6 (6H, m), 1.6–1.9 (2H, m), 2.0–2.2 (3H, m), 2.2–2.5 (7H, m), 3.0–3.3 (1H, m), 3.3–3.5 (1H, m), 3.68 (4H, m), 3.8–4.0 (9H, m), 5.38 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 5.90 (1H, m), 6.14 (1H, m), 7.1–7.3 (3H, m), 7.3–7.5 (5H, m), 8.42 (2H, m). Das Gemisch der zwei Diastereomeren wurde durch HPLC (ODS-Säule mit 73 : 27 MeOH- H_2O) weiter aufgetrennt, um 38 mg und 21 mg eines jeden Isomers zu ergeben.



Beispiel 7 – Untersuchungen zur MDR-Sensibilisierung

[0116] Um die Fähigkeit der Verbindung zu untersuchen, welche gemäß dieser Erfindung die antiproliferative Aktivität eines Arzneimittels erhöhen, können Zelllinien verwendet werden, von denen bekannt ist, dass sie gegen bestimmte Arzneimittel resistent sind. Diese Zelllinien schließen L1210-, P388D-, CHO- und MCF7-Zelllinien ein, sie sind aber nicht darauf beschränkt. Alternativ dazu können resistente Zelllinien entwickelt werden. Die Zelllinie wird dem Arzneimittel, gegen welches sie resistent ist oder der Testverbindung ausgesetzt; dann wird die Lebensfähigkeit der Zellen gemessen und verglichen mit der Lebensfähigkeit der Zellen, welche dem Arzneimittel in Gegenwart der Testverbindung ausgesetzt war.

[0117] Um Untersuchungen mittels L1210-Leukämiemäusezellen durchzuführen, welche mit dem pHAM-DR1/A-Retrovirus, das ein NDR1 cDNA trägt, umgewandelt wurden folgen wir dem von Pastan et al. beschriebenen Verfahren, Proc. Natl. Acad. Sci., Vol. 85, 4486–4490 (1988). Die resistente, als L1210VMDRC.06 benannte Linie wurde von DR. M. M. Gottesuran vom National Cancer Institute erhalten. Arzneimittelresistente Transfektionsmittel werden durch Kultivierung von Zellen in 0.06 mg/ml Colchicin selektiert.

[0118] Untersuchungen auf multiple Arzneimittelresistenz werden auf beschichteten Zellen in 96 Welt-Mikrotiterplatten durchgeführt ($2 \cdot 10^3$, $1 \cdot 10^4$, $5 \cdot 10^4$ Zellen/Well), und durch deren Exposition in einem Doxorubicinbereich (50 nM – 10 μM) wie in Ford et al. beschrieben, Cancer Res., Vol. 50, 1748–1756 (1990), in Gegenwart oder Abwesenheit von multipel arzneimittelresistenten Änderungsverbindungen ("MDR Inhibitoren") dieser Erfindung (1, 2.5 oder 10 μM). Nach 3-tägiger Kultivierung wird die Lebensfähigkeit des Zellen mittels MTT (Mossman) oder XTT-Farbstoffen zur Beurteilung der Mitochondrienfunktion quantifiziert. Siehe auch Mossman T., J. Immunol. Methods, Vol. 65, 55–63 (1983).

[0119] Kernmagnetische Protonenresonanz-Spektren ($^1\text{H NMR}$) werden bei 500 Hz auf einem Bruker AMX 500 aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen werden in Teilen pro Million (δ) bezogen auf Me_4Si (δ 0.0) angegeben. Analytische Hochleistungsflüssigkeitschromatographie wird entweder auf einem Waters 600E oder einem Hewlett Packard 1050 Flüssigkeitschromatographen durchgeführt.

[0120] Die Ergebnisse werden durch den Vergleich von IC_{50} für Doxorubicin allein mit IC_{50} für Doxorubicin + MDR Inhibitor bestimmt. Ein MDR Verhältnis wird errechnet ($\text{IC}_{50} \text{Dox} / \text{IC}_{50} \text{Dox} + \text{Inhibitor}$) und der ganzzahlige Wert wird für den Vergleich der Wirksamkeit der Verbindung verwendet.

[0121] Verbindungen gemäß dieser Erfindung wurden auf intrinsische antiproliferative oder cytotoxische Aktivität hin getestet. Die Ergebnisse sind in untenstehender Tabelle 2 zusammengefasst.

TABELLE 2

Verbindung #	Datum	IC ₅₀ DXR allein (nM)	IC ₅₀ (DXR + μ M VA) (nM)	MDR Verhältnis
22	5/12/95	700	550	1.3
22	4/12/95	2100	170	12.4
24	5/12/95	700	<50	>14.0
26	5/12/95	700	80	8.8
27	5/12/95	700	55	12.7
28	5/12/95	700	70	10.0
30	5/12/95	700	50	14.0
32	5/12/95	700	60	11.7
40	5/12/95	700	280	2.5
43	5/12/95	700	50	14.0
52	5/12/95	700	170	4.1
52	5/12/95	2100	360	5.8
59	5/12/95	700	65	10.8
61	5/12/95	700	280	2.5
71	nd			
76	5/12/95	700	110	6.4
79	5/12/95	700	90	7.8
89	5/12/95	700	140	5.0
90	5/12/95	700	95	7.4
91	5/12/95	700	260	2.7
100	5/12/95	700	<50	>14.0
101	nd			
105	5/12/95	700	130	5.4
107	5/12/95	700	80	8.8
110	nd			
111	5/12/95	700	75	9.3
112	5/12/95	700	65	10.8
113	5/12/95	700	100	7.0
119	5/12/95	700	700	1.0
123	4/12/95	2100	170	12.4

Beispiel 8 – Hemmung von MRP-vermittelten MDR

[0122] Um zu zeigen, dass die Verbindungen dieser Erfindung bei der Umkehrung von MRP-vermittelter MDR, zusätzlich zu P-Glycoproteinvermittelter MDR wirksam sind, prüfen wir die Hemmung in einer nicht-P-Glycoprotein-exprimierenden Zelllinie.

[0123] Wir plattieren HL60/ADR-Zellen in 96 Well-Mikrotiterplatten (4×10^4 Zellen/Well) aus. Die Zellen werden dann verschiedenen Konzentrationen von Doxorubicin (50 nM bis 10 μ M) in Gegenwart oder Abwesenheit von verschiedenen Konzentrationen (0.5–10 μ M) von verschiedenen Verbindungen dieser Erfindung ausgesetzt. Nach 3-tägiger Kultivierung der Zellen wird deren Lebensfähigkeit mittels XTT Farbstoff-Methode zur Beurteilung der Mitochondrienfunktion quantifiziert. Die Ergebnisse werden als Verhältnis von IC_{50} für Doxorubicin allein zu IC_{50} für Doxorubicin plus MDR-Inhibitor ausgedrückt. IC_{50} -Werte werden in nM ausgedrückt. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass MRP-vermittelte MDR durch Verbindungen dieser Erfindung gehemmt wird.

Beispiel 9 – FKBP12-Bindungsuntersuchungen

[0124] Die Hemmung der FKBP-Rotamase-Aktivität durch die bevorzugten, FKBP12-bindenden Verbindungen, welche in den Verbindungen dieser Erfindung vorliegen wurde geprüft. Bei dieser Untersuchung wurden verschiedene Mengen an FKBP12-bindender Verbindung (0.1 nM – 10 μ M) einem cis-N-Succinyl-Ala-Ala-Pro-Phep-nitroanilid in Gegenwart von FKBP12 und Chymotrypsin hinzugefügt. FKBP12 wandelt die cis-Form des Substrates in die trans-Form um. Dies erlaubt Chymotrypsin p-Nitroanilid vom Substrat abzuspalten. Die Freisetzung von p-Nitroanilid wurde spektrophotometrisch gemessen. Diese Untersuchung erlaubt es, die Änderung der Konstante erster Ordnung der Rotamase-Aktivität als Funktion der Konzentration der FKBP12-bindenden Verbindung zu messen und ergab eine Schätzung der scheinbaren K_i . Die meist bevorzugten FKBP12-bindenden Verbindungen, welche in den Zusammensetzungen und Verfahren dieser Erfindung benutzt werden und ihre berechneten K_i sind untenstehend tabelliert.

Verb. #	K _i (nM)	Verb. #	K _i (nM)	Verb. #	K _i (nM)	Verb. #	K _i (nM)
3	300	36	>30	69	745	102	700
4	>5000	37	<1	70	45	103	21
5	4000	38	70	71	364	104	870
6	24	39	45	72	225	105	94
7	>10000	40	500	73	718	106	2100
8	1000	41	67	74	500	107	7600
9	7	42	2100	75	188	108	5100
10	16	43	180	76	400	109	>10000
11	7	44	53	77	2100	110	>30000
12	30	45	230	78	77	111	800
13	5	46	100	79	12	112	930
14	12	47	84	80	230	113	61
15	1	48	120	81	189	114	172
16	3300	49	>10000	82	38	115	44
17	0.6	50	>10000	83	315	116	130
18	0.4	51	>10000	84	2000	117	150
19	27	52	200	85	1.0	118	70
20	5.8	53	70	86	14	119	>5000
21	90	54	>50000	87	2.3	120	80
22	31	55	>10000	88	64	121	85
23	2500	56	>5000	89	263	122	32
24	0.5	57	930	90	9	123	2800
25	30	58	>9000	91	8	124	1000
26	2.4	59	71	92	32	125	1100
27	260	60	57	93	44	126	3000
28	20	61	>10000	94	16	127	19
29	1	62	100	95	14	128	41
30	27	63	>5000	96	28	129	1200
31	130	64	340	97	930	130	490
32	9.8	65	490	98	62	131	90
33	12	66	55	99	ND	132	>10000
34	6	67	270	100	380	133	315
35	380	68	>5000	101	500		

Beispiel 10 – Untersuchung des Neuriten-Wachstums in PC 12 Kulturen

[0125] Die Fähigkeit der Verbindungen dieser Erfindung an FKBP12 zu binden und seine Rotamase-Aktivität zu hemmen legte nahe, dass diese Verbindungen auch das Nervenwachstum stimulieren könnten.

[0126] Um direkt die neurotrophische Aktivität der in dieser Erfindung benutzten Verbindungen zu bestimmen, wurde die Untersuchung ausgeführt wie bei W. E. Lyons et al., Proc. Natl. Acad. SCI. USA, 91, pp. 3191–95 (1994) beschrieben.

[0127] Die PC12 Pheochromocytomzellen von Ratten wurden bei 37°C und 5% CO₂ in Dulbeccos modifiziertem Adler-Medium (DMEM) erhalten, welches durch 10% hitzeinaktiviertes Pferdeserum (HS) und 5% hitzeinaktiviertes fötales Rinderserum (FBS) ergänzt wurde. Die Zellen wurden dann auf 10⁵ pro 35 mm Kulturwell plattiert, welche mit 5 µg/cm² Rattenschwanzkollagen überzogen waren und man ließ sie ansetzen. Das Medium wurde dann durch DMEM + 2% HS und 1% FBS, NGF (1–100 ng/ml) und verschiedenen Konzentrationen von FKBP12-bindenden Verbindungen (0.1 nM–10 µM) ersetzt.

[0128] Die Verbindungen dieser Erfindung sind fähig, das Neuriten-Wachstum in diesen Zellen zusätzlich zu dem allein durch NGF verursachten Wachstum zu erhöhen.

Beispiel 11 – Untersuchung des Neuriten-Wachstums in Hauptrückenwirbelganglion-Kulturen

[0129] Ein anderer Weg, um direkt die neurotrophische Aktivität der in dieser Erfindung benutzten FKBP12-bindenden Verbindungen zu bestimmen, ist die Hauptrückenwirbelganglion-Kultur-Untersuchung, welche auch von W. E. Lyons et al., Proc. Natl. Acad. SCI. USA, 91, pp. 3191–95 (1994) beschrieben wird.

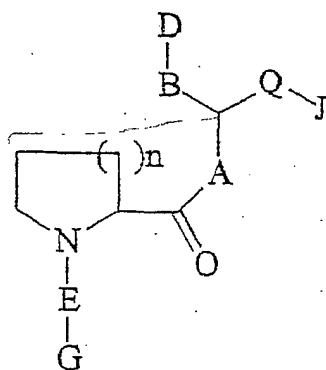
[0130] In dieser Untersuchung werden Hauptrückenwirbelganglien von 16 Tage alten Rattenembryos präpariert und in Kollagen-überzogenen 35 mm Petrischalen mit N₂ Medium bei 37°C in einer Umgebung mit 15% CO₂ kultiviert. Die sensorischen Ganglien werden dann mit verschiedenen Konzentrationen von NGF (0–100 ng/ml) und KFBP12-bindenden Verbindungen (0.1 nM–10 µM) behandelt. Die Ganglien werden jeden zweiten Tag unter einem Phasenkontrastmikroskop untersucht und die Axonlänge wird gemessen. Den Kontrollkulturen fehlt entweder die KFBP12-bindende Verbindung oder die KFBP12-bindende Verbindung und NGF.

[0131] Die in dieser Erfindung benutzten KFBP12-bindenden Verbindungen verursachen eine Erhöhung des Neuriten-Wachstums über die Kontrollkulturen hinaus, welchen solche Verbindungen in beiden Fällen, in Gegenwart und Abwesenheit von NGF fehlen.

[0132] Auch wenn wir hierin eine Anzahl von Ausführungsformen dieser Erfindung vorgelegt haben, ist es offensichtlich, dass unsere Basiskonstruktion verändert werden kann um Ausführungsformen zu liefern, welche die Verfahren dieser Erfindung benutzen. Deshalb ist es ersichtlich, dass der Geltungsbereich dieser Erfindung durch die beigefügten Ansprüche bestimmt wird und weniger durch die spezifischen Ausführungsformen welche hierin durch Beispiele vorgelegt wurden.

Patentansprüche

1. i. Verbindung der Formel (n):



(I)

wobei:

A CH₂, O, NH oder N-[(C₁-C₄)-Alkyl] ist;

B ein geradkettiger oder verzweigter (C₁-C₆)-Alkylrest oder ein geradkettiger oder verzweigter (C₂-C₆)-Alkenyl- oder Alkinylrest ist, wobei eines der Kohlenstoffatome von B gegebenenfalls durch O, S, SO, SO₂, NH oder N-[(C₁-C₄)-Alkyl] ersetzt ist;

D einen 1-[(C₁-C₄)-Alkyl]-4-piperidinyll-, 1-Piperazinyll-, 1-[(C₁-C₄)-Alkyl]-4-piperazinyllrest; einen 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkyl- oder Cycloalkenylring, welcher gegebenenfalls in der 3- und/oder 4-Position des Ringes Substituenten umfasst, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus Oxo, OH, (C₁-C₄)-Alkyl, O-[(C₁-C₄)-Alkyl], O-[(C₂-C₄)-Alkenyl], NH₂, N,N-Di-[(C₁-C₄)-alkyl]amino oder Halogenatom; oder eine monocyclische oder bicyclische aromatische Ringstruktur, welche in jedem Ring aus 5 bis 6 Gliedern besteht und gegebenenfalls bis zu 4 Heteroatome umfasst, welche unabhängig ausgewählt sind aus N, O oder S; darstellt;

E SO₂ oder -C(O)-C(O)- ist;

G einen 1-[(C₁-C₄)-Alkyl]-4-piperidinyll-, 1-Piperazinyll-, 1-[(C₁-C₄)-Alkyl]-4-piperazinyllrest, einen geradkettigen oder verzweigten (C₁-C₇)-Alkylrest, einen geradkettigen oder verzweigten (C₂-C₇)-Alkenyl- oder Alkinyllrest, einen (C₅-C₇)-Cycloalkylrest oder eine monocyclische oder bicyclische aromatische Ringstruktur, welche in jedem Ring aus 5 bis 6 Gliedern besteht; wobei bis zu 2 Kohlenstoffatome in jedem Rest G gegebenenfalls unabhängig voneinander durch O, S, SO, SO₂ oder NH ersetzt sind;

wobei G gegebenenfalls bis zu 3 Substituenten umfasst, welche unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Halogenatom, einer Hydroxylgruppe, einem geradkettigen oder verzweigten (C₁-C₆)-Alkylrest, einem geradkettigen oder verzweigten (C₂-C₆)-Alkenylrest, einem O-[geradkettigert oder verzweigten (C₁-C₅)-Alkylrest], einem O-[geradkettigert oder verzweigten (C₂-C₅)-Alkenylrest], einer O-Benzyl-, Amino-, Carboxylgruppe, einem NH-[geradkettigen oder verzweigten (C₁-C₅)-Alkylrest], einem NH-[geradkettigen oder verzweigten (C₂-C₅)-Alkenylrest], einer Trifluormethyl- oder Trifluormethoxygruppe; und wobei ein Kohlenstoffatom von jedem einzelnen Substituenten gegebenenfalls durch O, NH, oder S ersetzt sein kann;

Q einen 5-gliedrigen aromatischen Ring, welcher 1 bis 2 aus N, O oder S ausgewählte Heteroatome enthält, oder einen 6-gliedrigen aromatischen Ring darstellt, welcher 0 bis 2 aus N, O oder S ausgewählte Heteroatome enthält;

J eine monocyclische oder bicyclische aromatische Ringstruktur darstellt, welche an das dritte Atom von Q, relativ zu dem Anknüpfungspunkt von Q an den Rest der Verbindung, angebunden ist, welche aus 5 bis 6 Gliedern in jedem Ring besteht und gegebenenfalls bis zu 4 aus O, S oder N ausgewählte Heteroatome umfasst; wobei J gegebenenfalls bis zu 3 Substituenten umfasst, welche unabhängig ausgewählt sind aus einem Halogenatom, OH, CH₂OH, NO₂, SO₃H, einer Trifluormethyl-, Trifluormethoxy-, O-Phenyl-, 1,2-Methylenedioxygruppe, NR¹R², einer Amino-, Carboxylgruppe, einem NH-[geradkettigen oder verzweigten (C₁-C₅)-Alkylrest]-carboxamid, einem NH-[geradkettigen oder verzweigten (C₂-C₅)-Alkenylrest]-carboxamid, NH-Morpholinocarboxamid, NH-Benzylcarboxamid, NH-Thiomorpholinocarboxamid, NH-Picolinoylcarboxamid, einer Morpholinyl-, Piperidinyllgruppe, O-R³, CH₂-(CH₂)_q-R³, O-(CH₂)_q-R³, (CH₂)_qO-R³, CH=CH-R³, einem geradkettigen oder verzweigten (C₁-C₆)-Alkylrest oder einem geradkettigen oder verzweigten (C₂-C₆)-Alkenylrest, wobei in jedem Substituenten ein Kohlenstoffatom gegebenenfalls durch ein aus O, S, SO, SO₂, NH oder N-[(C₁-C₄)-Alkyl] ausgewähltes Heteroatom ersetzt ist;

wobei R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem geradkettigen oder verzweigten (C₁-C₆)-Alkylrest, einem geradkettigen oder verzweigten (C₂-C₆)-Alkenyl- oder Alkinyllrest und einer Benzylgruppe;

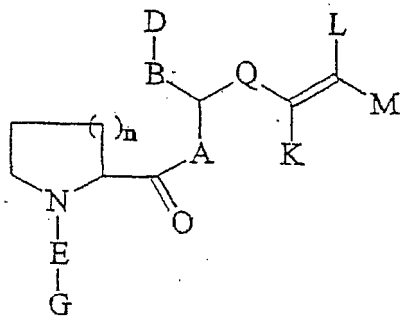
R³ ausgewählt ist aus 4-Methoxyphenyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, Pyrazyl, Chinolyl, 3,5-Dimethylisoxazolyl, 2-Methylthiazoyl, Thiazoyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl und Pyrimidyl; und

q gleich 0 bis 2 ist;

n gleich 1 oder 2 ist; und

mit der Maßgabe, dass wenn E gleich -C(O)-C(O)- ist und 7 ein monocyclischer aromatischer Ring ist, dann 7 1 bis 4 aus O, S oder N unabhängig ausgewählte Heteroatome umfasst.

2. Verbindung der Formel (In:



(II)

wobei:

A, B, D, E, G und Q wie in Anspruch 1 definiert sind;

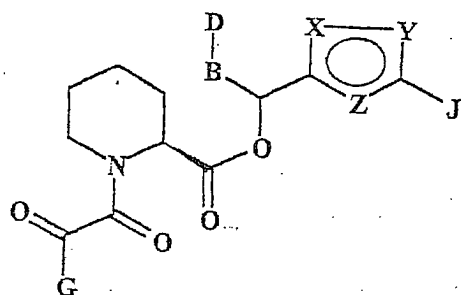
K ein H, ein (C₅-C₇)-Cycloalkylrest, ein aromatischer (C₅-C₆)-Ring, ein 1-[(C₁-C₄)-Alkyl]-4-piperidiny-, 1-Piperazinyl-, 1-[(C₁-C₄)-Alkyl]-4-piperazinylrest, ein geradkettiger oder verzweigter (C₁-C₇)-Alkylrest, ein geradkettiger oder verzweigter (C₂-C₇)-Alkenyl- oder Alkinylrest ist, wobei bis zu 2 Kohlenstoffatome im Rest K gegebenenfalls unabhängig voneinander durch O, S, SO, SO₂, NH, NO oder N-(C₁-C₄)-Alkyl ersetzt sein können, wobei K gegebenenfalls bis zu 2 Substituenten umfasst, welche unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Halogenatom, einer Amino-, Hydroxy-, Carboxy-, Methoxygruppe oder einem (C₁-C₃)-Alkylrest; und L und M unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, einem geradkettigen oder verzweigten (C₁-C₇)-Alkylrest, einem geradkettigen oder verzweigten (C₂-C₇)-Alkenyl- oder Alkinyrest, wobei ein Kohlenstoffatom in den Resten L und M gegebenenfalls durch O, S, SO, SO₂, NH oder N-(C₁-C₄)-Alkyl ersetzt ist, wobei L und M gegebenenfalls bis zu 2 Substituenten umfassen, welche unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Halogenatom, einer Hydroxy-, Amino-, Carboxygruppe oder einem 5- bis 6-gliedrigem aromatischen Ring, wobei der aromatische Ring bis zu zwei aus N, O oder S ausgewählte Heteroatome umfasst; n gleich 1 oder 2 ist; und

mit der Maßgabe, dass wenn E gleich -C(O)-C(O)- ist, K, L und M zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, keinen unsubstituierten geradkettigen oder verzweigten (C₂-C₆)-Alkylrest bilden.

3. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei kein monocyclischer oder bicyclischer Ring in der Verbindung mehr als ein aus O, S oder N ausgewähltes Heteroatom umfasst.

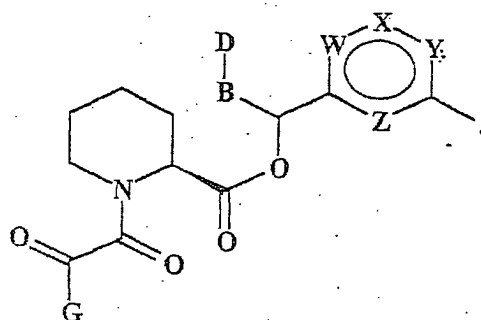
4. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei: A ein Sauerstoffatom ist; und E -C(O)-C(O)- bedeutet.

5. Verbindung der Formel (III) oder (IV):



(III)

oder



(IV)

wobei

B eine Propyl-, Ethyl- oder 1-Methylethenylgruppe ist;

D eine Phenyl-, N-Morpholinyl-, 4-Hydroxycyclohexyl-, 4-(N-Methyl)-piperidiny-, 4-Pyridyl- oder Pyranylgruppe ist;

G eine 3,4,5-Trimethoxyphenyl-, 3,4-Dimethoxyphenyl-, 4-Fluorphenyl-, 2-Furanyl-, 1,1-Dimethyl-2-methoxyethyl-, t-Butyl-, 4-(4-Hydroxy)pyranyl-, Isobutyl-, 4-Pyranyl-, Isopropyl-, 1-Methylcyclohexyl-, 1,1,2-Trimethylpropyl-, 1-Hydroxycyclohexyl-, 1-Trimethylpropyl-, 4-Methoxy-1-hydroxycyclohexyl-, 5-Methoxymethyl-2-methylphenyl-, 2-Methylcyclohexyl-, 5-(1-Methyl-1-methoxyethyl)-2-methylcyclohexyl-2-enyl-, 2-Methylcyclohexyl-, 5-(1-Methyl-1-methoxyethyl)-2-methylcyclohexyl-, 5-Ethoxy-2-methylcyclohexyl-, 4-Ethoxy-N-aceto-2-pyrrolidiny- oder 5-Isopropyl-2-methylcyclohexylgruppe ist; und

J eine 4-Phenyl-1-(3-pyridyl)-1-butenyl-, 2,5-Diethoxyphenyl-, 4-Phenyl-1-(3-pyridyl-N-oxid)-1-butenyl-, 2-Methoxyphenyl-, 1-(3-Pyridyl)-1-pentenyl-, 2-Ethoxyphenyl-, 2,5-Dipropoxyphenyl-, 2,6-Dimethoxyphenyl-, 1-(3-Pyridyl)-1-butenyl-, 1-(3-Pyridyl)-1-pentenyl-, 1-(3-Pyridyl)-1-hexenyl-, 1-(4-Methylphenyl)-1-pentenyl-, 2,6-Dimethoxymethylphenyl-, 1-Cyclohexyl-1-pentenyl-, 2-Ethoxymethyl-N-indolyl-, 1-Cyclohexyl-3-methoxy-1-propenyl-, 2,6-Diethoxymethylphenyl-, 1-(3-Pyridyl)-1-hexa-1,5-dienyl-, 1-(4-Pyranyl)-1-hexa-1,5-dienyl-, 1-Cyclohexyl-1-hexenyl-, 2,5-Dipropyl-N-pyrrolyl-, 2-Methyl-5-butyl-N-pyrrolyl-, 3-(1-Methoxy)-2-hexenyl-, 3-(1-Methoxy)-4-methyl-2-pentenyl-, 2,5-Dimethyl-N-pyrrolyl-, 3-(2-Methyl)-3-heptenyl- oder 2-(2-Hexenyl)-Gruppe ist; und

W, X, Y und Z unabhängig voneinander ausgewählt sind aus CH, N, O oder S, mit der Maßgabe, dass in Formel (III) die Anzahl der Heteroatome in dem 5-gliedrigen aromatischen Ring 1 oder 2 beträgt und in Formel (IV)

die Anzahl an Heteroatomen in dem 6-gliedrigen Ring 0 bis 2 beträgt.

6. Arzneimittel umfassend eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, ein Salz, ein Ester oder ein Salz eines Esters davon und einen) pharmazeutisch verträgliches(n) Träger, Hilfsstoff oder Vehikel.

7. Arzneimittel gemäß Anspruch 6, welches weiterhin ein Chemotherapeutikum, einen Chemosensibilisator oder einen neurotrophischen Faktor umfasst.

8. Arzneimittel gemäß Anspruch 7, wobei das Chemotherapeutikum ausgewählt ist aus Actinomycin D, Doxorubicin, Vincristin, Vinblastin, Etoposid, Amsacrin, Mitoxantron, Teniposid, Taxol oder Colchicin.

9. Arzneimittel gemäß Anspruch 7, wobei der Chemosensibilisator ausgewählt ist aus Cyclosporin A und dessen Analoga, Phenothiazinen oder Thioxanthenen.

10. Arzneimittel gemäß Anspruch 7, wobei der neurotrophische Faktor ausgewählt ist aus Nervenwachstumsfaktor (NGF, nerve growth factor), Insulinwachstumsfaktor (IGF, insulin growth factor) und aktiven trunkierten Derivaten davon, saurem Fibroblastwachstumsfaktor (aFGF, acidic fibroblast growth factor), basischem Fibroblastwachstumsfaktor (bFGF, basic fibroblast growth factor), Thrombozytenwachstumsfaktoren (PDGF, platelet-derived growth factors), Hirn-Neurotrophiefaktor (BDNF, brain-derived neurotrophic factor), Ziliar-Neurotrophiefaktoren (CNTF, ciliary neurotrophic factors), Gliazellen-Neurotrophiefaktor (GDNF, glial cell line-derived neurotrophic factor), Neurotrophin-3 (NT-3) und Neurotrophin 4/5 (NT-4/5).

11. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, eines Salzes, eines Esters oder eines Salzes eines Esters davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Verhinderung von multipler Arzneimittelresistenz oder zur Stimulierung des Neuriten-Wachstums in Nervenzellert.

12. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, eines Salzes, eines Esters oder eines Salzes eines Esters davon und eines neurotrophischen Faktors zur Herstellung eines Arzneimittels zur Stimulierung des Neuriten-Wachstums in Nervenzellen.

13. Verwendung gemäß Anspruch 12, wobei der neurotrophische Faktor wie in Anspruch 10 definiert ist.

14. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 11 bis 13 zur Behandlung eines Patienten, der an Alzheimer'-Krankheit, Parkinson'-Krankheit, ALS, Schlaganfall und Ischämie in Verbindung mit Schlaganfall, Neuralparapatie, andere neurale degenerative Krankheiten, Motoneuronerkrankungen, Ischiasquetschung, Rückenmarksverletzungen oder Facialisquetschungen leidet oder gelitten hat.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen