



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 696 34 955 T2** 2006.05.24

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 828 851 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **696 34 955.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/FR96/00700**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **96 916 181.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 96/035805**

(86) PCT-Anmeldetag: **09.05.1996**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **14.11.1996**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **18.03.1998**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **20.07.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **24.05.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C12Q 1/37 (2006.01)**

C07K 5/062 (2006.01)

A61K 38/05 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

9505489 09.05.1995 FR

(73) Patentinhaber:

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Paris, FR; Bioprojet, Paris, FR

(74) Vertreter:

**TER MEER STEINMEISTER & Partner GbR
Patentanwälte, 81679 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

ROSE, Christiane, F-78320 Le Mesnil-Saint-Denis, FR; VARGAS, Froylan, F-75014 Paris, FR; BOURGEAT, Pierre, F-75013 Paris, FR; SCHWARTZ, Jean-Charles, F-75014 Paris, FR; BISHOP, Beaumont, Paul, London N19 3HZ, GB; BAMBAL, Babarao, Ramesh, Blue Bell, US; GANELLIN, Robin, Charon, Welwyn, Herts AL6 0TD, GB; LEBLOND, Bertrand, F-76000 Rouen, FR; MOORE, N., Andrew, Ottawa, CA; CHAN, Suzanne, Ken t DA6 7HG, GB; LIHUA, Zhao, London N4 2QT, GB

(54) Bezeichnung: **TRIPEPTIDYLPEPTIDASE-INHIBITOREN**

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

[0001] Die vorliegende Erfindung liegt auf dem Bereich der Vorbeugung der Inaktivierung von endogenen Neuropeptiden, wie Cholecystokinin (CCK).

[0002] Die Erfindung betrifft genauer ein Verfahren zum Sichten oder Überprüfen von Arzneimitteln unter Anwendung eines Enzyms, welches bei dieser Art von Inaktivierung eine Rolle spielt.

[0003] Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung chemische Verbindungen definierter Formel sowie Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Inhibitoren der oben genannten Enzyme, welche bei der physiologischen Inaktivierung von endogenen Neuropeptiden, wie insbesondere Cholecystokinin (CCK), eine Rolle spielen.

[0004] Die Erfindung betrifft weiterhin physiologisch annehmbare Zubereitungen, welche die genannten Verbindungen enthalten.

[0005] Sie betrifft auch die Verwendung dieser Verbindungen bei der Herstellung von Arzneimitteln, die für den Menschen oder Tiere bestimmt sind.

[0006] Die wichtige physiologische Rolle von endogenen Peptiden, und insbesondere jene von Cholecystokinin (CCK), ist bekannt. Die letztere Verbindung ist gleichzeitig ein Verdauungshormon und ein Neurotransmitter der zentralen und peripheren Nervensysteme. In diesem letzteren Fall liegt es überwiegend in Form eines sulfatierten Octapeptids (CCK-8-S) vor, welches der folgenden Formel entspricht:
Asp-Tyr(SO₃H)-Met-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH₂

[0007] CCK übt verschiedenartige Wirkungen auf die Motorik und die Verdauungssekretionen (Kontraktion der Gallenblase, Inhibierung der Magensekretion, etc.) sowie auf das Zentralnervensystem (Analgesie, Wirkung auf das Gemüt und die Erkenntnis) und das endokrine System (Hypophysensekretion) aus. Weiterhin entfalten CCK und bestimmte Derivate davon eine starke anorexigene Wirkung durch Erleichterung der Sättigung und durch Stimulierung der peripheren und gegebenenfalls der zentralen Rezeptoren (J.J. Vanderhaegen und J.M. Crawley, Ann. N.Y. Acad. Sci., 448 (1985): 1-697).

[0008] Obwohl man interessante Wirkungen durch die pharmakologische Stimulierung der CCK-Rezeptoren erwarten könnte, ist derzeit kein diese Rezeptoren stimulierendes Mittel für die Therapie bekannt, insbesondere aufgrund der schlechten biologischen Verfügbarkeit von CCK und seinen Derivaten. Weiterhin konnte sogar gezeigt werden, daß eine direkte Stimulierung der CCK-Rezeptoren zu unerwünschten anxiogenen Wirkungen führen könnte.

[0009] Andere Untersuchungen wurden auf die Identifizierung des oder der Enzyme gerichtet, die für die physiologische Inaktivierung dieser endogenen Neuropeptide, insbesondere CCK, verantwortlich sind.

[0010] Aus diesem Grunde wurde die Beteiligung von verschiedenen Enzymen, die bestimmte Peptidbindungen des CCK-8-Moleküls angreifen können, angenommen, wie insbesondere jene einer sauren Aminopeptidase, die sich von der Aminopeptidase A unterscheidet (Deschodt-Lanckman et al., Peptides, 4 (1983): 71), von Enkephalinase und einer Aminopeptidase (Matsas et al., FEBS Lett., 175 (1984): 124; Deschodt-Lanckman et al., Regul. Peptides, 2 (1981): 15), jene der Thiolpeptidasen (McDermott et al., Neurochem. Int., 5 (1983): 641; Durieux et al., Neuropeptides, 7 (1986): 1) sowie jene einer Metalloendopeptidase (Steardo et al., J. Neurochem., 45 (1985): 784).

[0011] In jüngerer Zeit haben Rose et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85 (1988): 8326; Neurosci., 29 (1989): 583) die Beteiligung einer Serin-peptidase angenommen. Sie haben weiterhin festgestellt, daß allgemeine Regagenzien der Gruppe der Serinproteine, wie Diisopropylfluorophosphorat (DFP) oder Chlormethylketone oder Boronsäuren, welche Inhibitoren von Elastasen darsellen (eine Familie der Serinpeptidasen), dazu in der Lage sind, den enzymatischen Abbau der durch Depolarisation von Gehirnschnitten freigesetzten endogenen CCK-8 zu verhindern.

[0012] Diese Untersuchungen haben es jedoch nicht ermöglicht, das verantwortliche Enzym zu identifizieren und zu reinigen, und die bei diesen in vitro-Untersuchungen verwendeten Verbindungen können nicht als Arzneimittel angesehen werden, insbesondere aufgrund ihrer Toxizität, ihrer mangelnden Spezifität und/oder ih-

rer schlechten biologischen Verfügbarkeit.

[0013] In noch jüngerer Zeit wurde ein Enzym ausgehend von löslichen Extrakten des menschlichen Gehirns gereinigt und identifiziert (C. Wilson et al., *Neurochem. Res.*, 18(7) (1993), 743–749), welches eine starke Ähnlichkeit hat mit einer Protease, die unter der Bezeichnung Tripeptidylpeptidase TPP II bekannt ist und die ausgehend von der Rattenleber oder menschlichen Erythrozyten isoliert worden ist (R.M. Balów et al., *J. Biol. Chem.*, 261 (1986): 2409–2417; B. Tomkinson et al., *Biochemistry*, Bd. 30 (1991), 168–174). Weiterhin wurde die Sequenz einer TPP II von Mäusen mit 4611 bp beschrieben (B. Tomkinson, *Biochem. J.*, Bd. 304 (1994): 517–523), deren codierende Sequenz eine starke Homologie mit der oben genannten menschlichen TPP II aufweist.

[0014] Es konnte gezeigt werden, daß dieses gereinigte Enzym dazu in der Lage ist, exogenes CCK-8 zu hydrolysieren, wobei weder seine Anwendung bei der Inaktivierung von endogenem CCK-8 noch die Möglichkeit durch seine Inhibierung biologische Antworten vom Typ CCK gezeigt oder nahegelegt worden sind.

[0015] Demzufolge ist festzustellen, daß im Stand der Technik ein Bedürfnis besteht für nichttoxische, biologisch verfügbare und spezifische chemische Verbindungen, welche als Arzneimittel bei der Vorbeugung der Inaktivierung von diesen endogenen Neuropeptiden verwendet werden könnten.

[0016] Weiterhin wurde ein Inhibitor von TPP II mit geringer Affinität beschrieben (Tomkinson et coll., *Arch. Biochem. Biophys.*, 314 (1994): 276), der jedoch eine oligopeptidergische Struktur aufweist, die erwarten läßt, daß seine biologische Verfügbarkeit, insbesondere bei oraler Verabreichung, gering ist und daß er demzufolge kein Arzneimittel bilden kann, so daß seine Verwendung auch von den Autoren nicht ins Auge gefaßt worden ist.

[0017] Die vorliegende Erfindung hat es indessen ermöglicht, dieses Ziel zu erreichen durch Bereitstellung insbesondere eines Verfahrens zum Sichten von Arzneimitteln unter Anwendung des isolierten verantwortlichen Enzyms, welches Enzym durch die Nucleotidsequenz codiert wird, die durch die Identifikatoren oder Sequenzprotokolle SEQ ID NOs 1 und 2 definiert ist, und welches es in Abhängigkeit davon, ob das genannte Enzym inhibiert wird oder nicht, ermöglicht, Moleküle zu unterscheiden, die wirksame Arzneimittel für die Behandlung von Störungen oder Erkrankungen geeignet sein könnten, bei denen endogene Neuropeptide und insbesondere Cholecystokinin beteiligt sind.

[0018] Die vorliegende Erfindung stellt weiterhin chemische Verbindungen der nachfolgend definierten Formel bereit, welche bei der Vorbeugung der Inaktivierung von endogenen Neuropeptiden verwendet werden können und demzufolge das wesentliche Bedürfnis des Standes der Technik zu befriedigen geeignet sind.

[0019] Die Erfinder haben eine Membran-Tripeptidylpeptidase in reinem Zustand hergestellt gemäß einem Verfahren, welches die folgenden Stufen umfaßt:

- i) Herstellung von Gehirnmembranen (Gehirnkortex), beispielsweise von der Ratte;
- ii) Reinigung durch Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC);
- iii) Verifizierung des erhaltenen Produkts durch enzymatische Reaktion unter Verwendung eines CCK-Substrats, beispielsweise die Peptide CCK-8 (nicht sulfatiert) der Formel:
 $\text{Asp-Tyr-Met-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH}_2$
 oder CCK-5 der Formel:
 $\text{Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH}_2$

[0020] Die Untersuchung der Spezifität dieses gereinigten Enzyms an einer Reihe von Modell-Substraten hat gezeigt, daß es sich wie eine Aminotripeptidylpeptidase verhält.

[0021] Die Erfinder haben Sequenzierungsarbeiten durchgeführt. Ein Fragment des gereinigten Proteins besitzt eine starke Ähnlichkeit mit einer Protease, die unter der Bezeichnung Tripeptidylpeptidase II bekannt ist und die kürzlich ausgehend von menschlichen Erythrozyten oder von Rattenleber isoliert worden ist (R.M. Balów et al. und Tomkinson et al.).

[0022] Unter Anwendung traditioneller Methoden des Klonens von Molekülen haben die Erfinder in einer Bibliothek von komplementärer DNA aus dem Gehirn von Ratten mit Hilfe von zwei Sonden A und B mit 350 bzw. 380 Basen zwei getrennte Klone identifiziert. Sie wurden mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) unter Verwendung der folgenden Primer erhalten:
 SEQ ID N° 3 (Sonde A, Sens-Primer):

GACTGAGGAGCCCTTCCCTTTTCA
 SEQ ID N° 4 (Sonde A, Antisens-Primer):
 GCCTTAGGATAGAAGTCATAGCCA
 SEQ ID N° 5 (Sonde B, Sens-Primer):
 CCCTTTGTAGGAAAGGTTGTGCC
 SEQ ID N° 6 (Sonde B, Antisens-Primer):
 GAATACGCAATAATCGGGAGGATAC

[0023] Die Sequenzierung hat gezeigt, daß der erste Klon das Nagetier-Homologe der menschlichen Tripeptidylpeptidase II (TPP II) ist. Andererseits unterscheidet sich die Sequenz im zweiten Fall im 5'-Bereich (beginnend mit dem Nucleotid 293).

[0024] Die Nucleotidsequenz, welche für das isolierte Protein codiert, ist durch die Identifikatoren (SEQ ID N°1 und SEQ ID N°2) gegeben.

[0025] Die Sequenz umfaßt ein hydrophobes Segment von etwa zwanzig Aminosäuren, was auf die Existenz eines Trans-Membran-Segments hinweist. Demzufolge verhält sich dieses Protein, obwohl es wahrscheinlich von dem gleichen Gen abgeleitet ist, mit Hilfe eines alternativen Spleißprozesses, wie eine Serin-Ecto-peptidase.

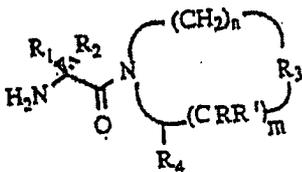
[0026] Demzufolge betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zum Sichten von Arzneimitteln durch Messung der Aktivität des Membranenzym Tripeptidylpeptidase II durch Verwendung eines Modellsubstrats für dieses Enzym.

[0027] Die Tripeptidylpeptidase kann mit Hilfe des oben genannten Verfahrens hergestellt werden.

[0028] Gemäß einer weiteren Ausführungsform werden Gehirnmembranen, die durch einfache Zentrifugation eines Homogenisats erhalten worden sind, in Gegenwart eines Aminotripeptidylpeptidase-Substrats (wie AAF-Amc) inkubiert und in dieser Weise potentielle Inhibitoren der enzymatischen Aktivität nachgewiesen.

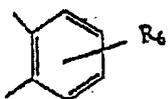
[0029] Die Erfinder konnten durch Messen der Aktivität des genannten Enzyms in gereinigtem Zustand, jedoch auch im nativen Zustand, an Membranpräparaten, die ausgehend von Geweben erhalten worden sind unter Verwendung eines Modellsubstrats für TPP II die Schlüsselinhhibitoren des Abbaus von endogenen Neuropeptiden, insbesondere von CCK, ermitteln.

[0030] Demzufolge betrifft die vorliegende Erfindung chemische Verbindungen der folgenden allgemeinen Formel (I):

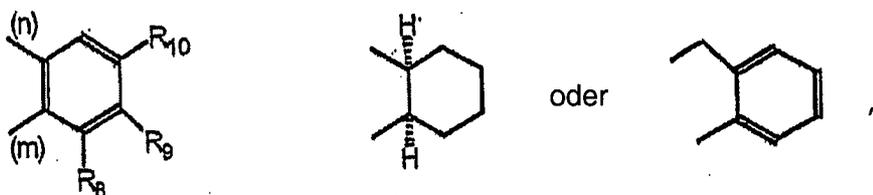


in der:

- R₁ Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₄-Alkylgruppe bedeutet;
- R₂ Wasserstoff oder eine C₁-C₂-Alkylgruppe bedeutet;
- wobei mindestens einer der Reste R₁ und R₂ Wasserstoff bedeutet;
- n = 0 oder 1 und m = 4 oder 1 mit der Maßgabe bedeuten, daß n von m verschieden ist;
- R und R' jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine C₁-C₂-Alkylgruppe bedeuten;
- R₃ einen zweiwertigen Rest bedeutet, welcher gebildet ist durch eine Alkylkette -(CH₂)₂-; -CH₂-CH(cis.F)-, -CH₂-CH(CH₂Ph)-, oder einem Rest

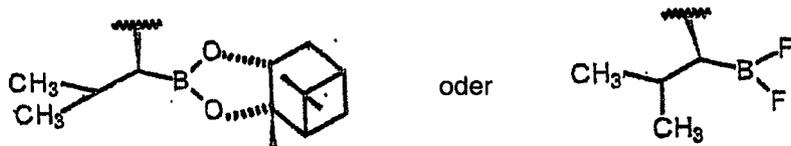


worin R₆ H, F, OCH₃ oder OCH₂Ph darstellt,



worin R_8 , R_9 und R_{10} jeweils ein Wasserstoffatom oder Halogenatom, eine Gruppe $O(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, OCH_2Ph , OH oder $C_1-C_4\text{-Alkyl}$ einschließlich R_6 bedeuten und (m) und (n) die Richtung der Bindung zu der Gruppe $(CH_2)_n$ (oder N, wenn $n = 0$ bedeutet) beziehungsweise zu der Gruppe $(CRR')_m$ (oder CHR_4 , wenn $m = 0$ bedeutet) angeben,

– R_4 eine Amidgruppe $CO-NH-R_5$ bedeutet, worin R_5 Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte $C_1-C_6\text{-Alkyl}$ gruppe oder eine Gruppe $-(CH_2)_3-SCH_3$, $-CH_2Ph$, $-CH_2C_6H_{11}$, $(CH_2)_3OH$,



darstellt,
sowie deren entsprechende Salze oder Hydrate,
mit der Maßgabe, daß:

i) wenn

$R_2 = R' = R = H$; $R_3 = -CH_2-CH_2-$; $n + m = 1$; $R_4 = -CO-NH-R_5$; und $R_5 = H$ bedeuten,

dann

R_1 verschieden ist von $-CH_3$; $-CH_2-CH_3$; $-(CH_2)_2-CH_3$; $-(CH_2)_3-CH_3$; $-CH(CH_3)_2$; $-CH_2CH(CH_3)_2$; und $-CH(CH_3)CH_2-CH_3$;

ii) wenn

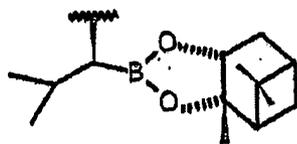
$R_2 = R' = R = H$; $R_3 = -CH_2-CH_2-$; $n + m = 1$; $R_4 = -CO-NH-R_5$; und $R_5 = -CH_2-CH_3$ bedeuten;

dann

R_1 verschieden ist von $-CH_3$; und $-CH_2CH(CH_3)_2$;

iii) wenn

$R_2 = R' = R = H$; $R_3 = -CH_2-CH_2-$; $n + m = 1$; $R_4 = -CO-NH-R_5$; und $R_5 = -(CH_2)_4-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, CH_3 oder den Rest:



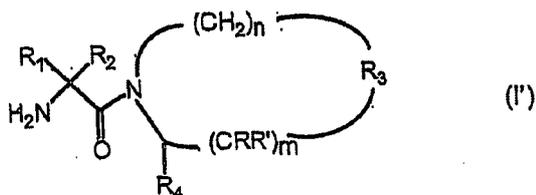
bedeuten,

dann

R_1 verschieden ist von $-CH_3$.

[0031] In der gesamten Beschreibung steht "Ph" für einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest.

[0032] Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin chemische Verbindungen der allgemeinen Formel (I'):



in der

– R_1 Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte $C_1-C_4\text{-Alkyl}$ gruppe bedeutet;

– R_2 Wasserstoff oder eine $C_1-C_2\text{-Alkyl}$ gruppe bedeutet;

wobei mindestens einer der Reste R_1 und R_2 Wasserstoff bedeutet;

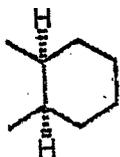
– $n = 0$ oder 1 und $m = 0$ oder 1 bedeuten, wobei n von m verschieden ist;

– R_3 einen zweiwertigen Rest bedeutet, welcher gebildet ist durch eine Alkylkette $-(CH_2)_2-$, $-CH_2-CH(cis.F)-$,

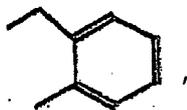
$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-$, einen Rest



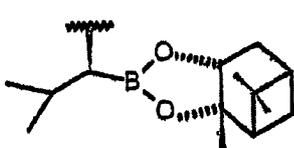
worin R_6 H, F, OCH_3 oder OCH_2Ph darstellt,



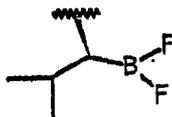
oder



– R_4 eine Amidgruppe CO-NH-R_5 bedeutet, worin R_5 Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkylgruppe, $-(\text{CH}_2)_3\text{-SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_{11}$,



oder



darstellt.

[0033] Die Erfindung betrifft Varianten dieser Verbindungen, welche in den Ansprüchen 8 – 23 definiert sind.

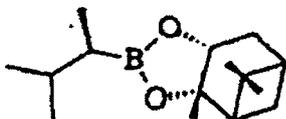
[0034] Gemäß einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung insbesondere eine erste Gruppe dieser Verbindungen, bei denen R_3 den zweiwertigen Rest $-(\text{CH}_2)_2-$ bedeutet.

[0035] Verbindungen dieses Typs sind insbesondere die Verbindungen der nachfolgenden Beispiele 1 bis 7 (hergestellt nach dem Herstellungsweg 1); 8 (Herstellungsweg 2); 9 (Herstellungsweg 5); 10 (Herstellungsweg 6).

[0036] Von dieser ersten Gruppe von Verbindungen sind jene, bei denen R_1 CH_2CH_3 , $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ und $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, R_2 , R und R' Wasserstoff, R_4 eine Amidgruppe CO-NH-R_5 und R_5 Wasserstoff bedeuten, bekannt.

[0037] Die Verbindung der Formel (I), in der R_1 die Gruppe $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ bedeutet, R_2 , R und R' Wasserstoff bedeuten, R_3 für den zweiwertigen Rest $-(\text{CH}_2)_2-$ steht und R_5 die Gruppe CH_2CH_3 bedeutet, sind ebenfalls bekannt.

[0038] Die Verbindung der Formel (I), in der R_1 CH_3 bedeutet, R_2 , R und R' Wasserstoff bedeuten, R_3 die Gruppe $-(\text{CH}_2)_2-$ darstellt und R_5 den Rest



darstellt, sind ebenfalls bekannt.

[0039] Gemäß einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung insbesondere eine zweite Gruppe dieser Verbindungen, bei denen R_3 den cis-Fluorethylenrest $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{cis.F})-$ (substituiertes Prolingerüst) darstellt. Eine Unterfamilie umfaßt die Verbindungen, bei denen R und R' jeweils Wasserstoff bedeuten, wie beispielsweise die nachfolgend beschriebene Verbindung des Beispiels 11 (Herstellungsweg 3).

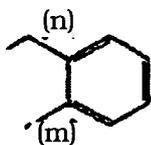
[0040] Gemäß einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung eine dritte Gruppe dieser Verbindungen, bei denen R_3 den Benzylethylenrest bedeutet $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-$ (substituiertes Prolingerüst). Eine Unterfamilie umfaßt die Verbindungen, bei denen R und R' jeweils Wasserstoff bedeuten, beispielsweise die nachfolgend beschriebene Verbindung des Beispiels 12 (Herstellungsweg 4).

[0041] Gemäß einer zweiten bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung die Verbindungen der For-

mel (I), wie sie oben definiert worden ist, bei denen $n = 0$ und $m = 1$ bedeuten.

[0042] Gemäß einer Ausführungsform dieser Variante betrifft die Erfindung die Verbindungen, bei denen R_3 den folgenden Rest darstellt:

(Tetrahydroisochinolingerüst)



worin (n) und (m) die Bindungsrichtungen angeben, wie oben definiert.

[0043] Eine Unterfamilie umfaßt die Verbindungen, bei denen R und R' jeweils Wasserstoff bedeuten, namentlich die nachfolgend beschriebene Verbindung des Beispiels 13 (Herstellungsweg 3).

[0044] Gemäß einer zweiten besonders bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung die Verbindungen der Formel (I), worin R und R' Wasserstoff bedeuten und R_3 den folgenden Rest darstellt:

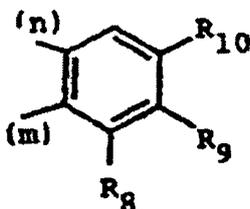
(Indolingerüst)



wofür Beispiele insbesondere die Verbindungen der nachfolgend beschriebenen Beispiele 14 bis 17 (Herstellungsweg 3); und der Beispiele 18 bis 21 (Herstellungsweg 7) sind.

[0045] Gemäß einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform dieser Variante betrifft die Erfindung die Verbindungen der Formel (I), in der R_3 den folgenden Rest darstellt:

(Indolingerüst)



[0046] Beispiele hierfür sind insbesondere die Verbindungen der Beispiele 24 bis 26 (Herstellungsweg 8) und des Beispiels 27 (Herstellungsweg 9); 28 (Herstellungsweg 11); 29 und 30 (Herstellungsweg 10); 31 und 32 (Herstellungsweg 9); 33 und 34 (Herstellungsweg 12); 35 (Herstellungsweg 8); 38 (Herstellungsweg 13) und 37 (Herstellungsweg 14), wie sie nachfolgend beschrieben sind.

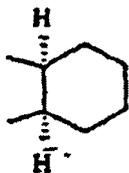
[0047] Diese Klasse von Verbindungen umfaßt die Verbindungen der Formel (I), worin R_3 den folgenden Rest darstellt:



worin R und R' jeweils Wasserstoff bedeuten und zwei der Substituenten R_8 , R_9 und R_{10} Wasserstoff darstellen.

[0048] Gemäß einer weiteren Ausführungsform dieser zweiten Variante betrifft die Erfindung die Verbindungen, bei denen R_3 den folgenden Rest darstellt:

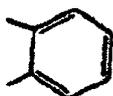
(Perhydroindolingerüst)



[0049] Eine Unterfamilie umfaßt die Verbindungen, bei denen R und R' jeweils Wasserstoff bedeuten, wie insbesondere die Verbindung des nachfolgend beschriebenen Beispiels 22 (Herstellungsweg 3).

[0050] Schließlich betrifft die Erfindung gemäß einer dritten Variante die Verbindungen der Formel (I), in der n = 1 und m = 0 bedeuten und worin R₃ die folgende Gruppe darstellt:

(Isoindolingerüst)



wie die nachfolgend beschriebene Verbindung des Beispiels 23 (Herstellungsweg 4).

[0051] Die Verbindungen der Formel (I), worin R₂ Wasserstoff bedeutet, sind ebenfalls besonders bevorzugt.

[0052] Die inhibierende Wirkung dieser Verbindungen wurde durch Messung der Aktivität von Membran-TPP II bestimmt und ist durch ihre scheinbare Dissoziationskonstante K_i angegeben, wie nachfolgend beschrieben wird.

[0053] Die erfindungsgemäß bevorzugten Verbindungen sind die folgenden Verbindungen:

- 2(S)-Aminobutyryl-L-prolinamid;
- L-Valyl-L-prolin-n-hexylamid;
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-L-prolin-3-(methylthio)-propylamid;
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-L-prolin-n-pentylamid;
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-L-prolin-n-butylamid;
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-L-prolin-[2(S)-methyl]-butylamid;
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-L-prolin-n-propylamid;
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-L-prolin-isobutylamid;
- L-Valyl-L-prolin-n-butylamid;
- L-Alanyl-L-prolyl-L-borvalin-pinandiolester;
- L-Alanyl-L-prolyl-difluor-L-borvalin-Hydroborat;
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-(4(S)-fluor)-L-prolin-n-butylamid;
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-(4(S)-benzyl)-L-prolin-n-butylamid;
- 2-(2(S)-Aminobutyryl)-1,2,3,4-tetrahydro-3(S)-isochinolin-carbonsäure-n-butylamid;
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(S)-indolincarbonsäure-n-butylamid;
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(S)-indolincarbonsäure-n-propylamid;
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(S)-indolincarbonsäure-methylamid;
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(S)-indolincarbonsäure-ethylamid;
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(R/S)-(5-methoxy)-indolincarbonsäure-n-butylamid;
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(R/S)-(6-methoxy)-indolincarbonsäure-n-butylamid;
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(R/S)-(5-fluor)-indolincarbonsäure-n-butylamid;
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(R/S)-(5-benzyloxy)-indolincarbonsäure-n-butylamid;
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(S)-[(3aS,7aS)-perhydro]-indolincarbonsäure-n-butylamid;
- 2-(2(S)-Aminobutyryl)-1(R/S)-isoindolincarbonsäure-n-butylamid

sowie deren entsprechende Salze oder Hydrate.

[0054] Diese Verbindungen stellen die erfindungsgemäß bevorzugten Inhibitoren dar und besitzen eine K_i-Konstante gegenüber dem erfindungsgemäßen Tripeptidylpeptidase-Enzym von kleiner oder gleich 1 µM.

[0055] Weitere besonders bevorzugte Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I), die ein Indolinge-

rüst aufweisen, das heißt die folgenden Verbindungen:

- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(S)-indolincarbonsäure-n-butylamid;
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(S)-indolincarbonsäure-n-propylamid;
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(S)-indolincarbonsäure-ethylamid;
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(R/S)-(5-methoxy)-indolincarbonsäure-n-butylamid;
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(R/S)-(5-fluor)-indolincarbonsäure-n-butylamid

sowie deren entsprechende Salze und Hydrate.

[0056] Diese Verbindungen sind besonders bevorzugte Inhibitoren mit einer K_i -Konstante, die $0,02 \mu\text{M}$ nicht übersteigt.

[0057] Weitere und besonders bevorzugte Verbindungen sind schließlich die folgenden Verbindungen der Formel (I), die ein Indolingerüst aufweisen:

- 1-(L-Valyl)-5-methoxyindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid
- 1-(L-Alanyl)-5-methoxyindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid
- 1-(L-Alanyl)-5-methoxyindolin-2(S)-carbonsäure-butylamid
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-4-methoxy-indolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-3,3-dimethylindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-3(R)-methylindolin-2(R)-carbonsäure-butylamid und 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(S)-methylindolin-2(S)-carbonsäure-butylamid
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-3(R)-methylindolin-2(S)-carbonsäure-butylamid und 1-(2(S)-Aminobutyryl)-3(S)-methylindolin-2(R)-carbonsäure-butylamid
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-4-ethoxyindolin-2(S)-carbonsäure-butylamid
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-4,5-dimethoxyindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-5-hydroxyindolin-2(S)-carbonsäure-butylamid
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-5-hydroxyindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-5-methylindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-5-chlorindolin-2(S)-carbonsäure-butylamid
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-indolin-2(S)-carbonsäure-(3-hydroxy)-propylamid

sowie deren entsprechende Salze und Hydrate.

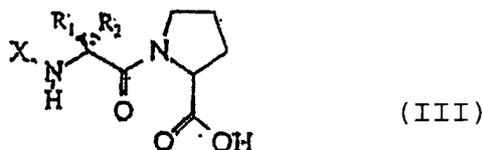
[0058] Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der oben beschriebenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

[0059] Weiterhin betrifft die Erfindung insbesondere ein Verfahren (Herstellungsweg 1) für die Herstellung einer Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel (I), in der:

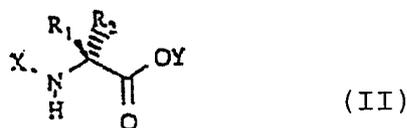
- R_1 eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_4 -Alkylgruppe bedeutet;
- R_2 Wasserstoff bedeutet;
- R und R' Wasserstoff bedeuten;
- n = 0 oder 1 und m = 0 oder 1 bedeuten, wobei n von m verschieden ist und R_3 $-(CH_2)_2-$ bedeutet; und
- R_4 $CO-NH-R_5$ bedeutet,
- R_5 Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_6 -Alkylgruppe, $-(CH_2)_3-S-CH_3$, $-CH_2Ph$ bedeutet;

welches dadurch gekennzeichnet ist, daß es umfaßt:

- i) die Bildung einer Verbindung der Formel (III)



in der R_1 und R_2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und X eine Schutzgruppe darstellt, ausgehend von einer Verbindung der Formel (II)



welche an ihrer Säurefunktion durch eine Gruppe Y verestert ist und in der X, R₁ und R₂ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, durch Reaktion mit L-Prolin;

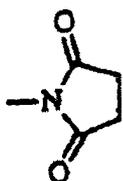
ii) die Amidierung der Säurefunktion der Verbindung (III) mit dem geeigneten Amin R₅NH₂, worin R₅ die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, zur Bildung des Derivats (IV)



welche an ihrer primären Aminfunktion durch die Gruppe X geschützt ist;

iii) die Eliminierung der Gruppe X des Derivats (IV) zur Bildung der gewünschten Verbindung (I).

[0060] Die Gruppe Y steht vorzugsweise für den folgenden Rest:



[0061] Die Stufe i) wird in Gegenwart von Triethylamin und Wasser durchgeführt.

[0062] Weiterhin bildet man in der Stufe ii) das gemischte Anhydrid der Säure (III) und von Chlorameisensäureisobutylester, welches man anschließend in situ mit dem Amin R₅NH₂ umsetzt.

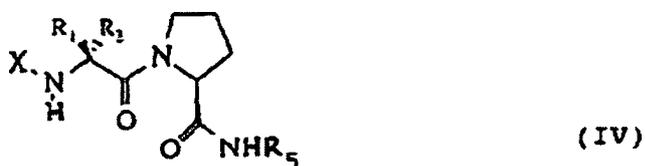
[0063] Bei den Verbindungen, die auf diesem Herstellungsweg 1 hergestellt werden, bedeutet R₁ vorzugsweise eine Ethyl- oder Isopropylgruppe.

[0064] Die Erfindung erstreckt sich weiterhin auf ein Verfahren (Herstellungsweg 2) für die Herstellung einer Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel (I), in der:

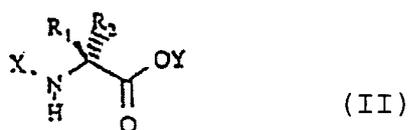
- R₁ eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₄-Alkylgruppe bedeutet;
- R₂ Wasserstoff oder eine Methylgruppe bedeutet;
- R und R' Wasserstoff bedeuten;
- n = 0 oder 1 und m = 0 oder 1 mit der Maßgabe bedeuten, daß n von m verschieden ist und R₃ eine Gruppe -(CH₂)₂- bedeutet; und
- R₄ eine Gruppe CO-NH-R₅ darstellt, worin R₅ Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₆-Alkylgruppe bedeutet;

das dadurch gekennzeichnet ist, daß es umfaßt:

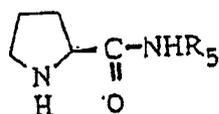
i) die Bildung einer Verbindung der Formel (IV):



in der R₁, R₂ und R₅ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und X eine Schutzgruppe darstellt, ausgehend von einer Verbindung der Formel (II)



welche an ihrer Säurefunktion mit einer Gruppe Y verestert ist und in der R₁, R₂ und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, durch Reaktion mit einem Prolinamid der Formel (V)

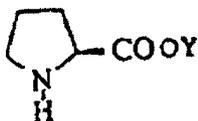


(V)

in der R_5 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt;

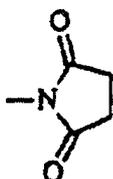
ii) die Eliminierung der Schutzgruppe X der Verbindung (IV) zur Bildung der gewünschten Verbindung (I).

[0065] Das Prolinamid (V) kann durch Umsetzung von L-Prolin



welches an seiner Aminfunktion durch eine Schutzgruppe X geschützt ist und an seiner Säurefunktion mit einer Gruppe Y verestert ist, mit dem geeigneten Amin R_5NH_2 hergestellt werden.

[0066] Die Gruppe Y bedeutet vorzugsweise den Rest

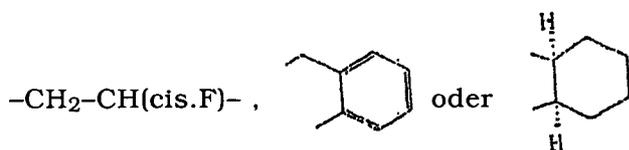
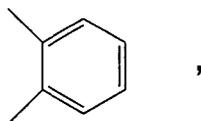


[0067] Zur Bildung der Verbindung (IV) setzt man das in dieser Weise erhaltene Prolinamid mit der Verbindung (II) in Gegenwart von Wasser und Triethylamin in einem Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, um.

[0068] Bei den gemäß diesem Herstellungsweg 2 hergestellten Verbindungen bedeutet R_1 vorzugsweise eine Ethyl- oder Isopropylgruppe und R_5 steht vorzugsweise für ein Wasserstoffatom oder eine n-Butylgruppe.

[0069] Die Erfindung erstreckt sich weiterhin auf ein Verfahren (Herstellungsweg 3) für die Herstellung einer Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel (I), in der:

- R_1 eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_4 -Alkylgruppe bedeutet;
- R_2 Wasserstoff bedeutet;
- R und R' Wasserstoff bedeuten;
- $n = 0$ und $m = 1$ und R_3 eine Gruppe

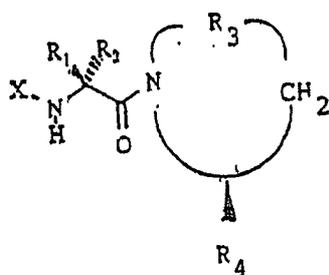


bedeuten,

- R_4 eine Gruppe $CO-NH-R_5$ darstellt, worin R_5 Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_6 -Alkylgruppe darstellt;

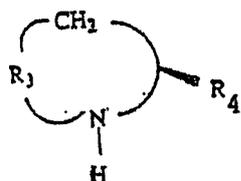
das dadurch gekennzeichnet ist, daß es umfaßt:

- i) die Herstellung einer Verbindung der Formel (X)



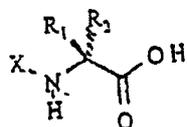
(X)

in der R_1 , R_2 , R_3 und R_4 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und X eine Schutzgruppe darstellt, durch Reaktion einer Verbindung der Formel (VIII)



(VIII)

mit einer Verbindung der Formel (IX)

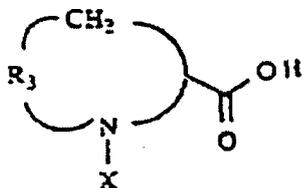


(IX)

in denen R_1 , R_2 , R_4 und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen;

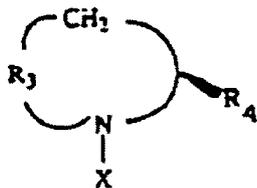
ii) die Eliminierung der Gruppe X der Verbindung (X) zur Bildung der gewünschten Verbindung (I).

[0070] Auf diesem Herstellungsweg 3 bereitet man die Verbindung (VIII) durch Amidierung der Säurefunktion einer Verbindung (VI)



(VI)

welche an ihrer Aminfunktion durch eine Schutzgruppe X geschützt ist und bei der R_3 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, mit dem geeigneten Amin R_5NH_2 zur Bildung des Derivats (VII)



(VII)

in der R_3 , R_4 und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, wonach man die Schutzgruppe X entfernt.

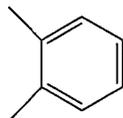
[0071] Hierzu bildet man vorzugsweise das gemischte Anhydrid der Säure (VI) und des Chlorameisensäureisobutylesters in Gegenwart von N-Ethylmorpholin in Tetrahydrofuran, welches man anschließend in situ mit dem geeigneten Amin R_5NH_2 umsetzt. Diese Bedingungen können auch jene der Stufe i) sein, es sei denn, man möchte die Verbindung (VII) anstelle desamins R_5NH_2 zur Umsetzung bringen.

[0072] Bei den auf diesem Herstellungsweg 3 hergestellten Verbindungen bedeuten R_1 vorzugsweise eine Ethylgruppe und R_5 vorzugsweise Wasserstoff oder eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl- oder n-Butylgruppe.

[0073] Die Erfindung erstreckt sich weiterhin auf ein Verfahren (Herstellungsweg 4) für die Herstellung einer Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel (I), in der:

- R_1 eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_4 -Alkylgruppe bedeutet;
- R_2 Wasserstoff bedeutet;

– n = 1 und m = 0 und R₃ eine Gruppe -CH(CH₂Ph)-CH₂-; oder

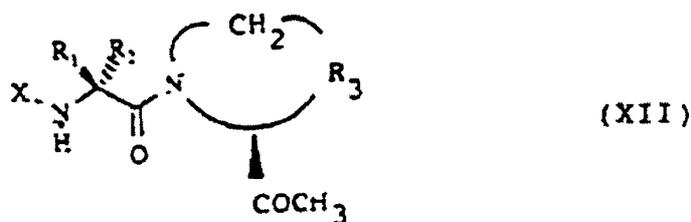


bedeuten;

– R₄ eine Amidgruppe CO-NH-R₅ bedeutet, worin R₅ Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₆-Alkylgruppe darstellt;

das dadurch gekennzeichnet ist, daß es umfaßt:

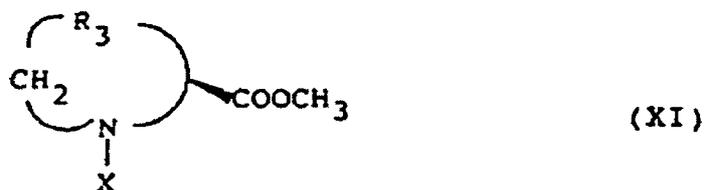
i) die Bildung einer Verbindung der Formel (XII)



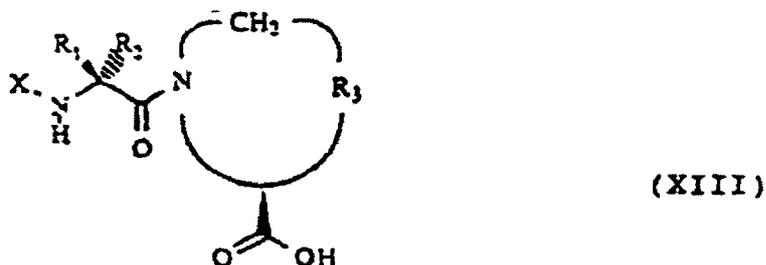
welche an ihrer primären Aminfunktion durch eine Schutzgruppe X geschützt ist und in der R₁, R₂ und R₃ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, durch Reaktion der Verbindung der Formel (IX)



mit der Verbindung der Formel (XI)

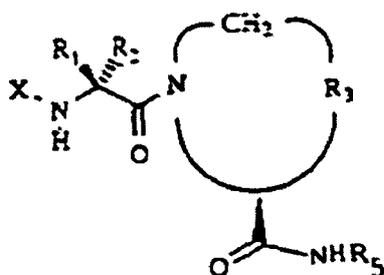


in denen R₁, R₂ und R₃ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und X eine Schutzgruppe darstellt;
ii) die Hydrolyse der Esterfunktion der in dieser Weise erhaltenen Verbindung (XII) zur Bildung der Verbindung der Formel (XIII)



in der R₁, R₂, R₃ und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen;

iii) die Amidierung der Säurefunktion der Verbindung (XIII) mit Hilfe des geeigneten Amins R₅NH₂ zur Bildung des Derivats der Formel (XIV)



(XIV)

in der R_1 , R_2 , R_3 , R_5 und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen;

iv) die Eliminierung der Schutzgruppe X der Verbindung (XIV) zur Bildung der gewünschten Verbindung (I).

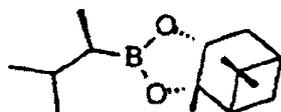
[0074] Die Stufe ii) der Hydrolyse wird vorzugsweise in Gegenwart von Natriumhydroxid in Methanol durchgeführt.

[0075] In der Stufe iii) bildet man das gemischte Anhydrid der Säure (XIII) und von Chlorameisensäureisobutylester, welches man anschließend in situ mit dem geeigneten Amin R_5NH_2 umsetzt.

[0076] Bei den auf diesem Herstellungsweg 4 hergestellten Verbindungen bedeuten R_1 vorzugsweise eine Ethylgruppe und R_5 vorzugsweise Wasserstoff oder eine n-Butylgruppe.

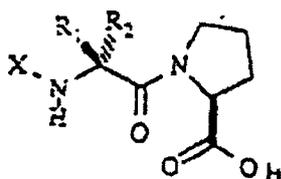
[0077] Die Erfindung erstreckt sich weiterhin auf ein Verfahren (Herstellungsweg 5) für die Herstellung einer Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel (I), in der:

- R_1 eine Methylgruppe bedeutet;
- R_2 Wasserstoff bedeutet;
- R und R' Wasserstoff bedeuten;
- $n = 0$ oder 1 und $m = 0$ oder 1 , wobei n von m verschieden ist, und R_3 die Gruppe $-(CH_2)_2-$ darstellt; und
- R_4 eine Amidgruppe der Formel $CO-NH-R_5$ darstellt, worin R_5 den folgenden Rest bedeutet:



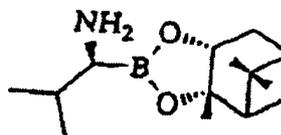
das dadurch gekennzeichnet ist, daß es umfaßt:

- i) die Amidierung der Säurefunktion der Verbindung der Formel (XIX)



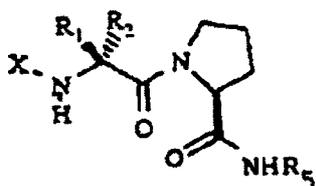
(XIX)

welche an ihrer primären Aminfunktion durch eine Schutzgruppe X geschützt ist und bei der R_1 und R_2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit Hilfe desamins (XVIII)



(XVIII)

zur Bildung des Derivats (XX)



(XX)

in der R_1 , R_2 , R_5 und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen; und

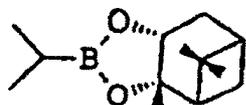
ii) die Eliminierung der Schutzgruppe X der Verbindung (XX) zur Bildung der gewünschten Verbindung (I).

[0078] Die Stufe i) wird vorzugsweise mit Hilfe von Chlorameisensäureisobutylester zur Bildung des gemischten Anhydrids der Säure XIX in Gegenwart von N-Ethylmorpholin in Tetrahydrofuran durchgeführt.

[0079] Die Stufe ii) kann ihrerseits mit Hilfe von Trifluoressigsäure in Methylenchlorid durchgeführt werden.

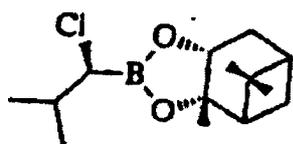
[0080] Man bereitet das Amin (XVII)

i) durch Umsetzung von Isopropylboronsäure mit (+)-Pinandiol in Ether zur Bildung des Derivats (XV)



(XV)

ii) Umsetzung der Verbindung (XV) mit Butyllithium und Methylenchlorid und anschließend Zinkchlorid, $ZnCl_2$, in Tetrahydrofuran bei niedriger Temperatur zur Bildung des Derivats (XVI)



(XVI)

iii) Substitution des Chlors der Verbindung (XVI) mit Hilfe von Butyllithium und Hexamethyldisilazan in Tetrahydrofuran bei niedriger Temperatur zur Bildung der Verbindung (XVII)



(XVII)

iv) Freisetzung der Aminfunktion der Verbindung (XVII) zur Bildung der gewünschten Verbindung (XVIII).

[0081] Man erhält die Isopropylboronsäure durch Zugabe von Triethylborat zu Isopropylmagnesiumchlorid in Ether bei niedriger Temperatur.

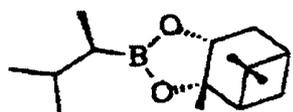
[0082] Die oben genannte Stufe iv) wird mit Vorteil mit Trifluoressigsäure in Pentan durchgeführt.

[0083] Die Erfindung erstreckt sich weiterhin auf ein Verfahren (Herstellungsweg 6) für die Herstellung einer Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel (I):

- R_1 eine Methylgruppe bedeutet;
- R_2 Wasserstoff bedeutet;
- R und R' Wasserstoff bedeuten;
- $n = 0$ oder 1 und $m = 0$ oder 1 , worin n von m verschieden ist, und R_3 eine Gruppe $-(CH_2)_n-$ bedeutet; und
- R_4 eine Amidgruppe der Formel $CO-NH-R_5$ bedeutet, worin R_5 $(CH_2)_m-CH-BF_2$ darstellt;

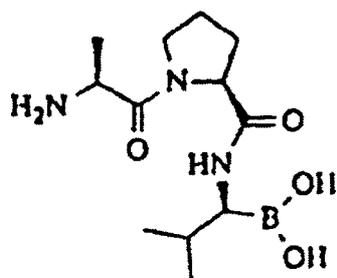
das dadurch gekennzeichnet ist, daß es umfaßt:

i) die Eliminierung des Pinan-Rests der Verbindung der Formel (I), in der R_1 , R_2 , n , m , R_3 und R_4 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und R_5



darstellt,

durch Einwirkung von Bortrichlorid in Methylenchlorid, gefolgt von einer Hydrolyse zur Bildung des Derivats (XXI)

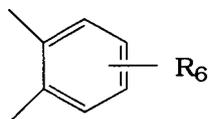


(XXI)

ii) die Umsetzung der Verbindung (XXI) mit Fluorwasserstoffsäure zur Bildung der gewünschten Verbindung (I).

[0084] Die Erfindung erstreckt sich weiterhin auf ein Verfahren (Herstellungsweg 7) für die Herstellung einer Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel (I), in der:

- R₁ eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₄-Alkylgruppe bedeutet;
- R₂ Wasserstoff bedeutet;
- R und R' Wasserstoff bedeuten;
- n = 0 und m = 1 und R₃ den Rest

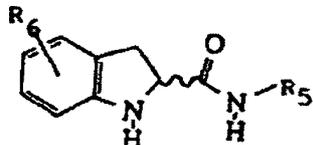


bedeuten, worin R₆ eine Gruppe OCH₃, OCH₂Ph und F darstellt; und

- R₄ eine Amidgruppe der Formel CO-NH-R₅ bedeutet, worin R₅ eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₆-Alkylgruppe darstellt;

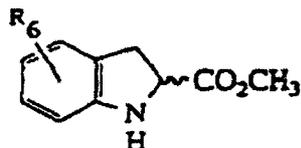
das dadurch gekennzeichnet ist, daß es umfaßt:

i) die Bildung des Amids der Formel (XXXXIV)



(XXXXIV)

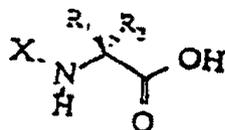
ausgehend von dem Ester der Formel (XXXXIII)



(XXXXIII)

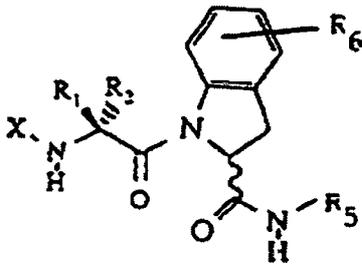
in denen R₆ die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, durch Reaktion mit dem geeigneten Amin R₅NH₂;

ii) die Umsetzung der Verbindung (XXXXIV) mit der Verbindung der Formel (IX)



(IX)

in der R₁ und R₂ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und X eine Schutzgruppe darstellt, zur Bildung der Verbindung der Formel (XXXXV)



(XXXXV)

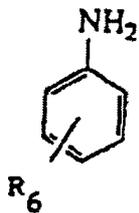
in der R_1 , R_2 , R_5 , R_6 und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen;

iii) die Eliminierung der Gruppe X zur Bildung der gewünschten Verbindung (I).

[0085] Die Stufe ii) erfolgt mit Vorteil in Gegenwart von Bis(2-oxo-3-oxazolodiny)-phosphinsäurechlorid und Triethylamin in Methylenchlorid.

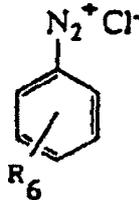
[0086] Der Methylester (XXXXIII) kann erhalten werden

i) durch Einwirkung von Natriumnitrit auf die Verbindung der Formel (XXXIX) in Gegenwart von Chlorwasserstoffsäure



(XXXIX)

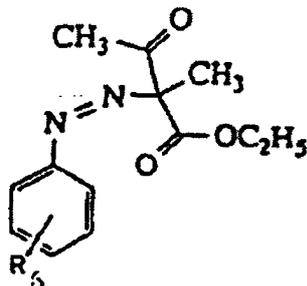
zur Bildung der Verbindung der Verbindung der Formel (XXXX)



(XXXX)

in denen R_6 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt,

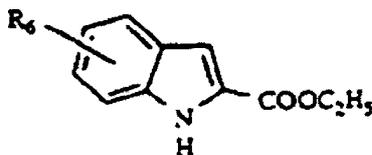
ii) durch Zugabe von 2-Methylacetoessigsäureethylester zu der in dieser Weise erhaltenen Verbindung (XXXX) in Gegenwart von Natriumnitrit in Ethanol zur Bildung der Verbindung der Formel (XXXXI)



(XXXXI)

in der R_6 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt;

iii) durch Cyclisierung in saurem Medium zur Bildung des Ethylesters (XXXXII)



(XXXXII)

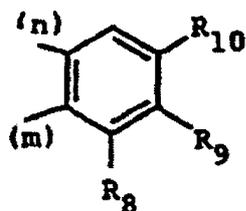
iv) durch Austauschreaktion ausgehend von dem in dieser Weise erhaltenen Ethylester (XXXXII) in Gegenwart von Magnesium in Ethanol.

[0087] Der Ethylester unterliegt einem Esteraustausch und einer Reduktion in Gegenwart von Magnesium und Methanol zur Bildung des Methylesters (XXXXIII).

[0088] Bei den auf diesem Herstellungsweg 7 hergestellten Verbindungen bedeuten R_1 vorzugsweise eine Ethylgruppe und R_5 vorzugsweise eine n-Butylgruppe.

[0089] Die Erfindung erstreckt sich weiterhin auf ein Verfahren (Herstellungsweg 8) für die Herstellung einer Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel (I), in der:

- R_1 eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_4 -Alkylgruppe bedeutet;
- R_2 , R und R' jeweils Wasserstoff bedeuten;
- $n = 0$ und $m = 1$ und R_3 den Rest

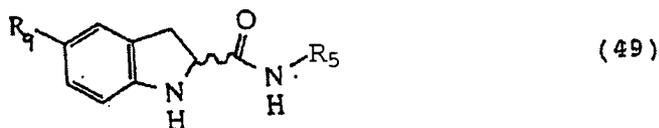


bedeuten, worin R_8 und R_{10} Wasserstoff und R_9 eine Gruppe $O(C_1$ - C_4 -Alkyl) oder eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe bedeuten und

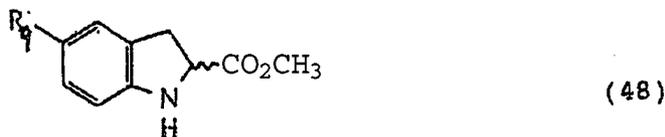
- R_4 eine Amidgruppe $CO-NH-R_5$ bedeutet, worin R_5 eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_6 -Alkylgruppe darstellt;

das dadurch gekennzeichnet ist, daß es umfaßt:

- i) die Bildung des Amids der Formel (49)



ausgehend von dem Ester der Formel (48)

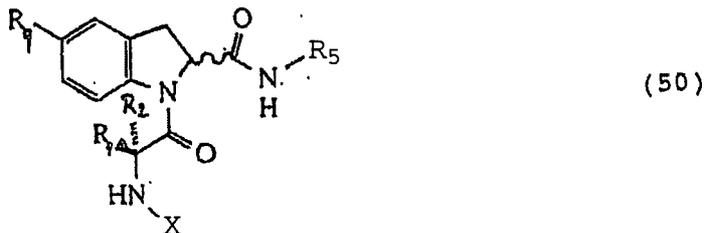


in denen R_9 und R_5 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, durch Umsetzen mit dem geeigneten Amin R_5NH_2 ;

- ii) die Reaktion der Verbindung (49) mit der Verbindung der Formel (IX)



in der R_1 und R_2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und X eine Schutzgruppe darstellt, zur Bildung der Verbindung der Formel (50)

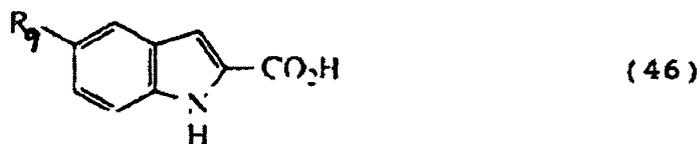


in der R_1 , R_2 , R_9 und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen;

- iii) die Eliminierung der Gruppe X zur Bildung der gewünschten Verbindung (I).

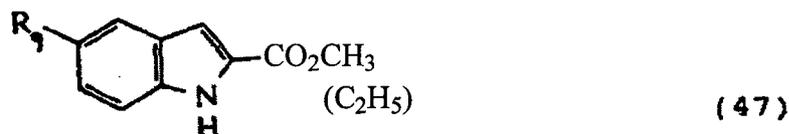
[0090] Die Stufe ii) erfolgt mit Vorteil in Gegenwart von Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphonsäurechlorid und Triethylamin in Methylenchlorid.

[0091] Der Methylester (48) kann ausgehend von der entsprechenden Säure (46)



in der R_9 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, erhalten werden

i) durch Behandeln in Ethanol oder Methanol mit konzentrierter Schwefelsäure zur Bildung des entsprechenden Esters (47)



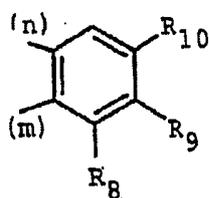
worin R_9 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt,

ii) wonach man die Verbindung (47) mit Magnesium in Methanol behandelt.

[0092] Bei den auf diesem Herstellungsweg 8 hergestellten Verbindungen bedeuten R_1 vorzugsweise eine Gruppe CH_3 , C_2H_5 oder $(CH_3)_2CH$, R_9 vorzugsweise eine Gruppe OCH_3 oder CH_3 und R_5 vorzugsweise eine n-Butylgruppe.

[0093] Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren (Herstellungsweg 9) für die Herstellung einer Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel (I), in der

- R_1 eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_4 -Alkylgruppe bedeutet;
- R_2 , R und R' jeweils Wasserstoff bedeuten;
- $n = 0$ und $m = 1$ und R_3 den Rest



bedeuten, worin R_8 und R_9 Wasserstoff oder eine Gruppe $O(C_1-C_4)$ -Alkyl), wobei R_8 und R_9 nicht gleichzeitig Wasserstoff darstellen, und R_{10} Wasserstoff bedeuten, und

- R_4 eine Amidgruppe $CONHR_5$ bedeutet, worin R_5 eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_6 -Alkylgruppe darstellt,

das dadurch gekennzeichnet ist, daß es umfaßt:

i) die Bildung der Verbindung (54)

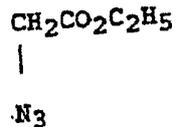


durch Umsetzen des entsprechenden Aldehyds (53)

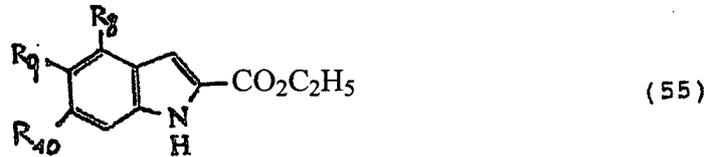


in der R_8 , R_9 und R_{10} die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit dem Azidoessigsäureethylester

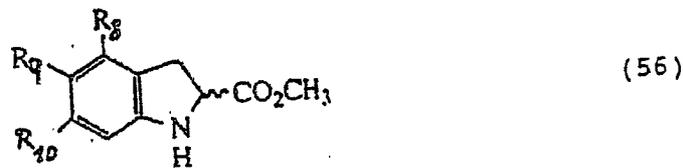
(52)



ii) die Cyclisierung der Verbindung (54) zur Bildung der Verbindung (55)

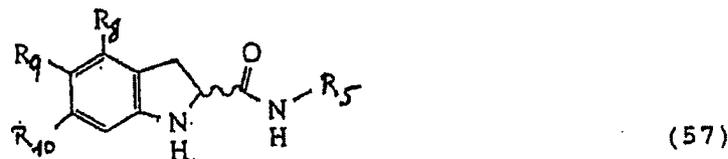


worin R_8 , R_9 und R_{10} die oben angegebenen Bedeutungen besitzen;
iii) die Bildung des Methylesters (56)



worin R_8 , R_9 und R_{10} die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, ausgehend von der Verbindung (55) in Gegenwart von Magnesium in Methanol;

iv) die Reaktion des erhaltenen Esters (56) mit dem geeigneten Amin $R_5\text{NH}_2$ zur Bildung des Amids (57)

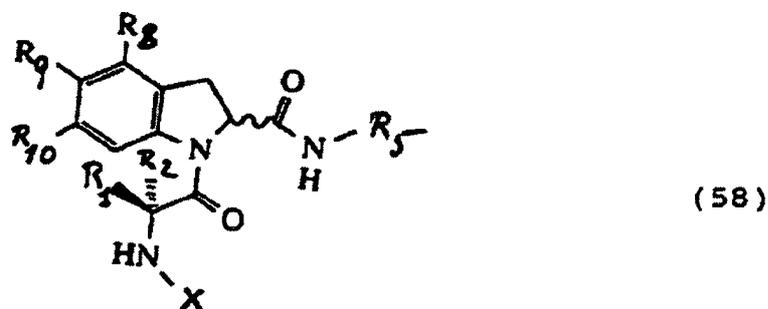


in der R_8 , R_9 und R_{10} die oben angegebenen Bedeutungen besitzen;

v) die Umsetzung der Verbindung (57) mit der Verbindung der Formel (IX)



in der R_1 und R_2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und X eine Schutzgruppe darstellt, zur Bildung der Verbindung (58)



in der R_1 , R_2 , R_5 , R_8 , R_9 , R_{10} und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen;

vi) die Eliminierung der Gruppe X zur Bildung der gewünschten Verbindung (I).

[0094] Die Verbindung (52) kann durch Einwirkung von Natriumazid auf Bromessigsäureethylester in Acetonitril hergestellt werden.

[0095] In der Stufe i) bildet man zunächst Natriumethylat und setzt dann die Verbindungen (52) und (53) um.

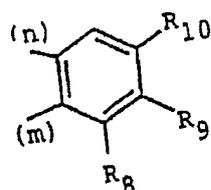
[0096] Die Cyclisierungsstufe ii) wird mit Vorteil in Toluol am Rückfluß durchgeführt.

[0097] Die Stufe v) erfolgt mit Vorteil in Gegenwart von Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinsäurechlorid und Triethylamin in Methylenchlorid.

[0098] Bei den auf diesem Herstellungsweg 9 hergestellten Verbindungen bedeuten R_1 vorzugsweise die Gruppe CH_2CH_3 , R_8 eine Gruppe OCH_3 oder OC_2H_5 und R_9 Wasserstoff oder schließlich bedeuten R_8 und R_9 jeweils beide eine Gruppe OCH_3 und R_5 vorzugsweise eine n-Butylgruppe.

[0099] Die Erfindung erstreckt sich weiterhin auf ein Verfahren (Herstellungsweg 10) für die Herstellung einer Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel (I), in der:

- R_1 eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_4 -Alkylgruppe bedeutet;
- R_2 Wasserstoff bedeutet;
- einer der Substituenten R und R' Wasserstoff und der andere eine C_1 - C_2 -Alkylgruppe bedeuten;
- $n = 0$ und $m = 1$ und R_3 den Rest

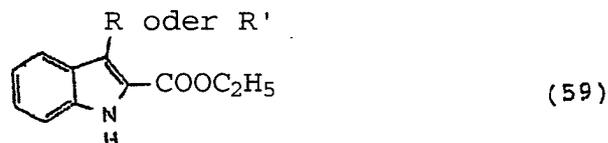


bedeuten, worin R_8 , R_9 und R_{10} Wasserstoff darstellen;

- R_4 eine Amidgruppe CONHR_5 bedeutet, worin R_5 eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_6 -Alkylgruppe darstellt,

das dadurch gekennzeichnet ist, daß es umfaßt:

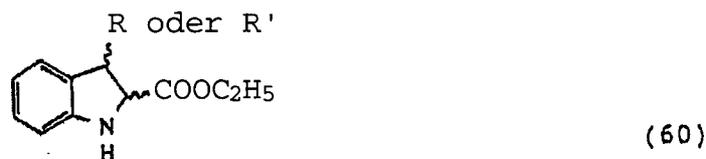
i) die Bildung der Verbindung (59)



worin R und R' die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,

durch Umsetzen von Phenylhydrazin mit 2-Ketobuttersäure in saurem Medium;

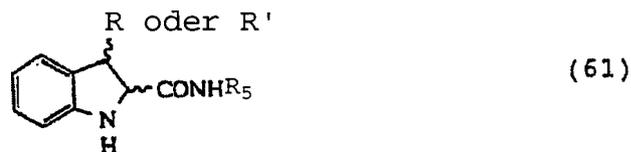
ii) die Bildung der Verbindung (60) ausgehend von der erhaltenen Verbindung (59)



worin R und R' die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,

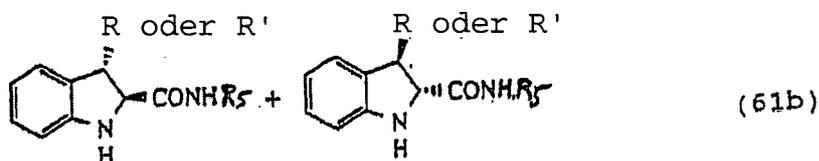
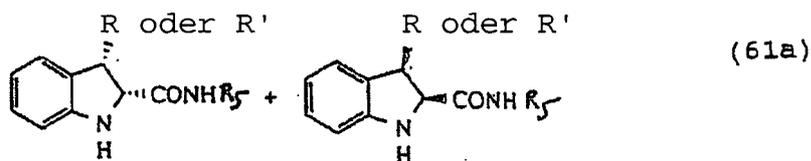
in Gegenwart von Magnesium in Methanol,

iii) die Bildung des der Verbindung (60) entsprechenden Amids (61) durch Umsetzen mit dem geeigneten Amin R_5NH_2



worin R und R' die oben angegebenen Bedeutungen besitzen;

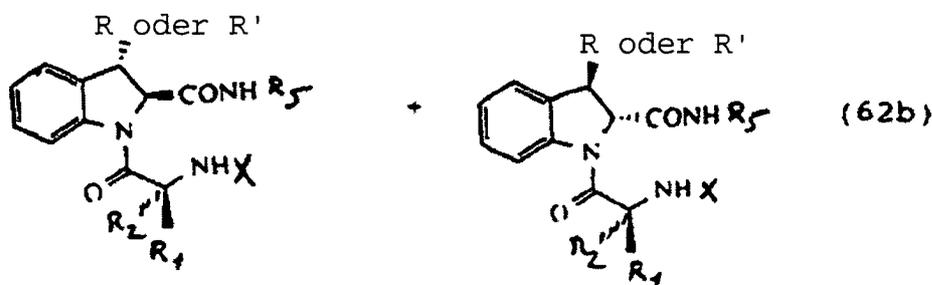
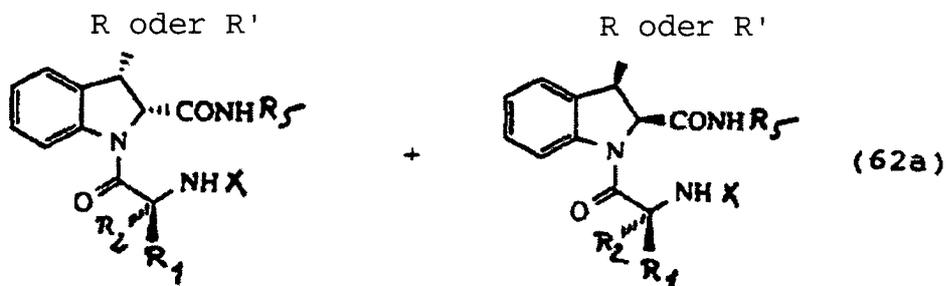
iv) die Trennung der cis-Isomeren (61a) einerseits und der trans-Isomeren (61b) andererseits der Verbindung (61)



v) die Umsetzung der Verbindungen (61a) und (61b) mit der Verbindung (IX)



in der R_1 und R_2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und X eine Schutzgruppe darstellt, zur Bildung der Mischungen (62a) und (62b)



in denen R_1 , R_2 , R, R' und R_5 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen;

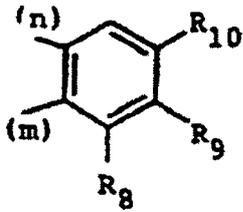
vi) die Eliminierung der Schutzgruppe X unter Bildung der gewünschten Verbindung (I) in Form der cis-Paare (63a) bzw. trans-Paare (63b).

[0100] Die Stufe v) wird mit Vorteil in Gegenwart von Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinsäurechlorid und Triethylamin in Methylenchlorid durchgeführt.

[0101] Bei den auf diesem Herstellungsweg 10 hergestellten Verbindungen bedeuten R_1 vorzugsweise die Gruppe CH_2CH_3 , R oder R' die Gruppe CH_3 (wobei dann der andere Substituent Wasserstoff bedeutet) und R_5 vorzugsweise die n-Butylgruppe.

[0102] Die Erfindung erstreckt sich weiterhin auf ein Verfahren (Herstellungsweg 11) für die Herstellung einer Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel (I), in der:

- R_1 eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_4 -Alkylgruppe bedeutet;
- R_2 Wasserstoff bedeutet;
- R und R' jeweils gleichartige oder verschiedene C_1 - C_2 -Alkylgruppen bedeuten;
- $n = 0$ und $m = 1$ und R_3 den Rest

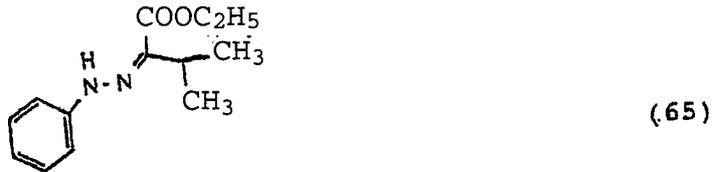


bedeuten, worin R₈, R₉ und R₁₀ jeweils Wasserstoff darstellen;

– R₄ eine Amidgruppe CONHR₅ darstellt, worin R₅ eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₆-Alkylgruppe bedeutet;

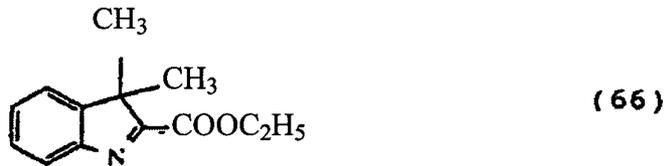
das dadurch gekennzeichnet ist, daß es umfaßt:

i) die Bildung der Verbindung (65) der folgenden Formel:

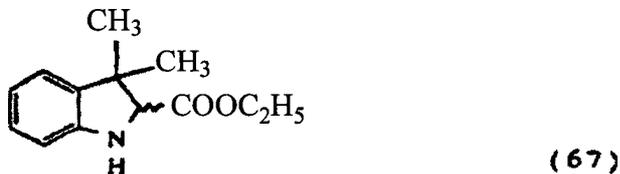


durch Umsetzen von Phenylhydrazin mit mit 2-Oxo-3-methyl-butansäureethylester (64)

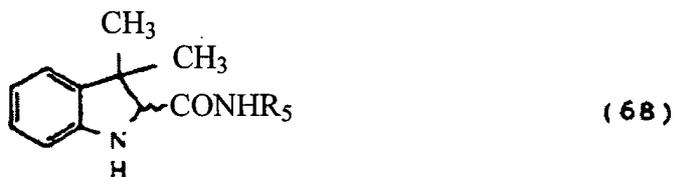
ii) die Cyclisierung der Verbindung (65) in saurem Medium zur Bildung der folgenden Verbindung (66):



iii) die Hydrierung der Verbindung (66) zur Bildung der folgenden Verbindung (67)



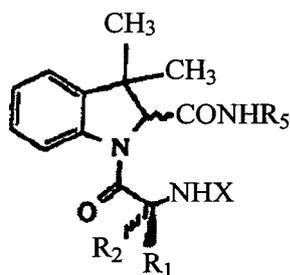
iv) die Bildung des entsprechenden Amids (68) durch Reaktion mit LiNHR₅, worin R₅ die oben angegebenen Bedeutungen besitzt,



v) die Umsetzung der Verbindung (68) mit der Verbindung der Formel (IX)



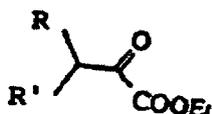
in der R₁ und R₂ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und X eine Schutzgruppe darstellt, zur Bildung der Verbindung (69)



(69)

vi) die Eliminierung der Gruppe X zur Bildung der gewünschten Verbindung (I).

[0103] Der Herstellungsweg 11 wird oben für den Fall erläutert, daß R und R' eine Methylgruppe bedeuten, wobei jedoch R und R' jeweils auch gleich oder verschiedenartige Alkylgruppen bedeuten können. Die Stufe i) wird dann mit der geeigneten Verbindung durchgeführt, insbesondere einer Verbindung (64)



(64)

[0104] Die Stufe i) erfolgt mit Vorteil in Toluol bei einer Temperatur im Bereich von 60°C.

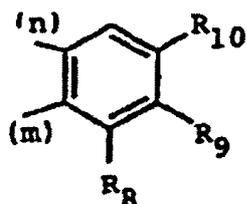
[0105] Die Stufe v) erfolgt mit Vorteil in Gegenwart von Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinsäurechlorid und Triethylamin in Methylenchlorid.

[0106] Den 2-Oxo-3-methylbutansäureethylester (64) kann man auch ausgehend von Diethyloxalat mit Isopropylmagnesiumchlorid in Ether bei niedriger Temperatur erhalten.

[0107] Bei den auf diesem Herstellungsweg 11 hergestellten Verbindungen bedeuten R₁ vorzugsweise eine Ethylgruppe und R₅ vorzugsweise eine n-Butylgruppe.

[0108] Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren (Herstellungsweg 12) für die Herstellung einer Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel (I), in der:

- R₁ eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₄-Alkylgruppe bedeutet;
- R₂, R und R' jeweils Wasserstoff bedeuten;
- n = 0 und m = 1 und R₃ den Rest

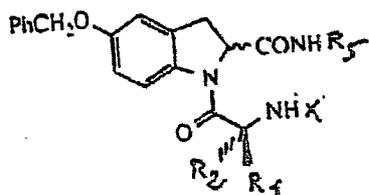


bedeuten, worin R₉ eine OH-Gruppe und R₈ und R₁₀ beide Wasserstoff bedeuten;

- R₄ eine Amidgruppe CONHR₅ darstellt, in der R₅ eine geradkettige oder verzweigte C₁C₆-Alkylgruppe darstellt;

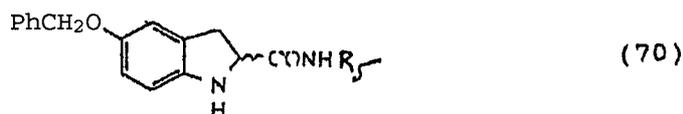
das dadurch gekennzeichnet ist, daß es umfaßt:

- i) die Bildung der Verbindung (71)



(71)

worin R₉ eine Gruppe OCH₂Ph bedeutet, R₅ die oben angegebenen Bedeutungen besitzt und X eine Schutzgruppe darstellt, durch Umsetzen der Verbindung (70)



in der R_5 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, mit einer Verbindung (IX)



in der R_1 und R_2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und X eine Schutzgruppe darstellt;

ii) die Eliminierung der Gruppen CH_2Ph und X der Verbindung (71) zur Bildung der gewünschten Verbindung (I).

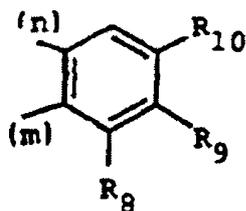
[0109] Die Stufe i) wird mit Vorteil in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid in Methylenchlorid durchgeführt.

[0110] Man kann die Verbindung (70) nach dem oben beschriebenen Verfahren (Herstellungsweg 7) erhalten.

[0111] Bei den auf diesem Herstellungsweg 12 hergestellten Verbindungen bedeuten R_1 vorzugsweise eine Ethylgruppe und R_5 eine n-Butylgruppe.

[0112] Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren (Herstellungsweg 13) für die Herstellung einer Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel (I), in der:

- R_1 eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_4 -Alkylgruppe bedeutet;
- R_2 , R und R' jeweils Wasserstoff bedeuten;
- $n = 0$ und $m = 1$ und R_3 den Rest

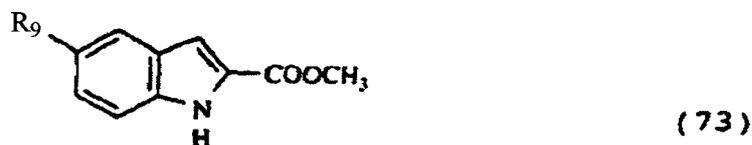


bedeuten, worin R_9 ein Halogenatom darstellt und R_8 und R_{10} jeweils Wasserstoff bedeuten;

- R_4 eine Amidgruppe CONHR_5 darstellt, worin R_5 eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_6 -Alkylgruppe bedeutet;

das dadurch gekennzeichnet ist, daß es umfaßt:

i) die Bildung des Methylesters (73)

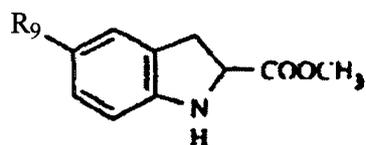


ausgehend von der entsprechenden Säure (72)



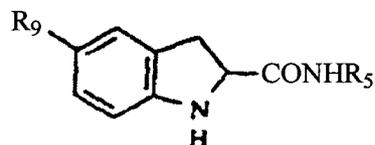
in der R_9 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, mit konzentrierter Schwefelsäure in Methanol;

ii) die Bildung der Verbindung (74)



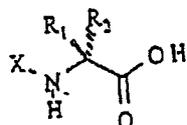
(74)

in der R_9 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt,
ausgehend von der Verbindung (73) mit Magnesium in Methanol;
iii) die Bildung des entsprechenden Amids (75) durch Umsetzen mit dem geeigneten Amin R_5NH_2



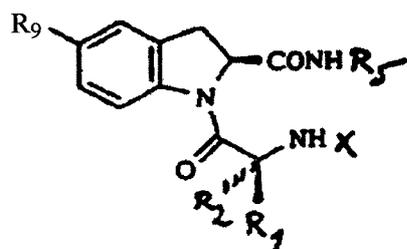
(75)

in der R_5 und R_9 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen;
iv) die Umsetzung der Verbindung (75) mit einer Verbindung (IX)



(IX)

in der R_1 und R_2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und X eine Schutzgruppe darstellt, zur Bildung der Verbindung (76)



(76)

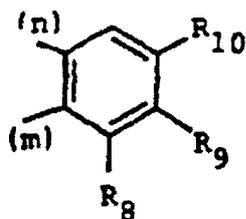
in der R_1 , R_2 , R_5 , R_9 und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen;
v) die Eliminierung der Gruppe X zur Bildung der gewünschten Verbindung (I).

[0113] Die Stufe iv) wird mit Vorteil in Gegenwart von Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphorsäurechlorid und Ethylamin in Methylenchlorid durchgeführt.

[0114] Bei den auf diesem Herstellungsweg 13 hergestellten Verbindungen bedeuten R_1 vorzugsweise eine Ethylgruppe und R_5 vorzugsweise eine n-Butylgruppe.

[0115] Schließlich betrifft die Erfindung ein Verfahren (Herstellungsweg 14) für die Herstellung einer Verbindung der oben angegebenen Formel (I), in der:

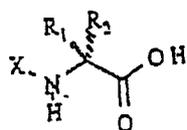
- R_1 eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_4 -Alkylgruppe bedeutet;
- R_2 , R und R' jeweils Wasserstoff bedeuten;
- $n = 0$ und $m = 1$ und R_3 den Rest



bedeuten, worin R_8 , R_9 und R_{10} jeweils Wasserstoff bedeuten;
- R_4 eine Amidgruppe $CONHR_5$ bedeutet, worin R_5 eine Gruppe $(CH_2)_3OH$ darstellt,

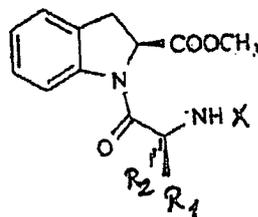
das dadurch gekennzeichnet ist, daß es umfaßt:

- i) die Reaktion des Methylesters der Indolin-2S-carbonsäure mit einer Verbindung der Formel (IX)



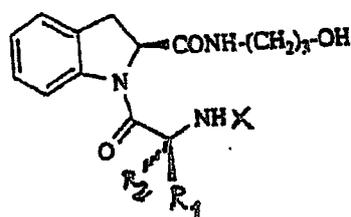
(IX)

in der R_1 und R_2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und X eine Schutzgruppe darstellt, zur Bildung der folgenden Verbindung (77)



(77)

in der R_1 , R_2 und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen;
ii) die Bildung des Amids (78)



(78)

in der R_1 und R_2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, ausgehend von der Verbindung (77) durch Einwirkung von 3-Hydroxypropylamin in Methanol;

iii) die Eliminierung der Gruppe X zur Bildung der gewünschten Verbindung (I).

[0116] Der Methylester der Indolin-2S-carbonsäure kann ausgehend von Indolin-2S-carbonsäure mit Methanol und konzentrierter Schwefelsäure hergestellt werden.

[0117] Die Stufe ii) wird mit Vorteil in Gegenwart von Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinsäurechlorid und Triethylamin in Methylenchlorid durchgeführt.

[0118] Bei den auf diesem Herstellungsweg 14 hergestellten Verbindungen bedeuten R_1 vorzugsweise eine Ethylgruppe.

[0119] Bei sämtlichen oben beschriebenen Verfahren kann die Bildung der Säureanhydride mit Hilfe klassischer Methoden durchgeführt werden, vorteilhafterweise mit Hilfe von Chlorameisensäureisobutylester in Gegenwart von N-Ethylmorpholin in Tetrahydrofuran.

[0120] Weiterhin bedeuten im Rahmen der vorliegenden Erfindung X und X' eine klassische Schutzgruppe, die dazu geeignet ist, die gewünschte Funktion in einem gegebenen Molekül zu schützen, ohne die anderen Funktionen zu verändern, insbesondere Benzyl-, Benzyloxycarbonyl- oder tert.-Butyloxycarbonylgruppen. Diese Gruppen werden mit Hilfe von dem Fachmann gut bekannten klassischen Methoden eingeführt.

[0121] Gleiches gilt für die Stufen der Abspaltung der Schutzgruppen, welche ebenfalls mit Hilfe von an sich bekannten Verfahrensweisen durchgeführt werden, insbesondere durch saure Hydrolyse oder durch katalytische Hydrierung, namentlich in Gegenwart von Pd/C.

[0122] Bei der Gruppe Y handelt es sich um einen Rest, der dazu in der Lage ist, eine Säurefunktion zu verestern ohne die anderen Funktionen des Moleküls zu modifizieren und welcher eine gute austretende Gruppe darstellt, damit sie leicht in einer späteren Stufe abgespalten werden kann. Vorzugsweise handelt es sich um den Succinimidester.

[0123] Arbeiten der Anmelderin haben gezeigt, daß die Verbindungen der Formel (I) eine Vielzahl von therapeutischen Wirkungen auf dem Gebiet der Behandlung von Störungen oder Erkrankungen entfalten, bei denen die Inaktivierung oder der übermäßige Abbau von endogenen Neuropeptiden, die durch die in Anspruch 1 definierte Membran-Tripeptidylpeptidase eine Rolle spielt (oder die durch Verzögern des physiologischen Abbaus

behandelt werden können), wie insbesondere Störungen oder Erkrankungen, die mit der Inaktivierung von CCK einhergehen. Demzufolge betrifft die Erfindung weiterhin die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung beim Menschen oder beim Tier, insbesondere von Störungen der Nahrungsaufnahme, des Gemüts, kognitiven oder motorischen Störungen, insbesondere Anorexie, Schizophrenie, der Parkinsonschen Krankheit und Depressionen sowie Störungen des Magen-Darm-Durchgangs, wie des Reizdarmsyndroms, der Bulimie oder von pathologischen Fettsuchtzuständen.

[0124] Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) bei der Herstellung eines Arzneimittels, welche bestimmt ist zur Behandlung eim Menschen oder Tier von Störungen oder Erkrankungen, die durch den physiologischen Abbau von endogenen Neuropeptiden, die durch die Membran-TPP, die in Anspruch 1 definiert worden ist, insbesondere CCK, verursacht werden.

[0125] Die vorliegende Erfindung betrifft insbesondere die Verwendung der Verbindungen der Formel (I) bei der Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Behandlung der oben angesprochenen Störungen oder Erkrankungen bestimmt ist.

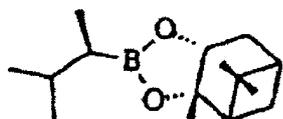
[0126] Die Verbindungen der Formel (I), die als Arzneimittel nützlich sind, können mit einem physiologisch annehmbaren Trägermaterial verabreicht werden.

[0127] Demzufolge betrifft die vorliegende Erfindung auch pharmazeutische Zubereitungen, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) in Kombination mit einem physiologisch annehmbaren Trägermaterial umfassen.

[0128] Die Erfinder haben festgestellt, daß ganz allgemein von den Verbindungen der Formel (I) jene die wirksamsten sind, welche eine L,L-Chiralität besitzen (das heißt S,S nach der Ingold-Kahn-Prelog-Nomenklatur). Bei den nachfolgenden Beispielen ist die Konfiguration der anderen optisch aktiven Kohlenstoffatome ebenfalls bei den Verbindungen der Formel (I) angegeben, die mehr als zwei Asymmetriezentren aufweisen.

[0129] Bei sämtlichen oben genannten Anwendungsformen sind die erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt, welche eine Konstante K_i von kleiner oder gleich $1 \mu\text{M}$ aufweisen, wie jene, die in den Beispielen angegeben sind und in besonders bevorzugter Weise die Verbindungen der Formel (I), welche ein Indolingerüst aufweisen.

[0130] Erfindungsgemäß umfassen sämtliche oben angegebenen Verwendungsformen auch die der bereits bekannten Verbindungen der Formel (I), wie sie oben angegeben worden sind, das heißt die Verbindungen der Formel (I), in der R_2 , R und R' Wasserstoff, $n = 0$ und $m = 1$ oder $n = 1$ und $m = 0$, R_3 den zweiwertigen Rest $-(\text{CH}_2)_2-$, R_4 eine Amidgruppe CONHR_5 , R_1 eine Gruppe CH_2CH_3 , $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ oder $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, worin R_5 Wasserstoff darstellt, R_1 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, worin R_5 eine Gruppe CH_2CH_3 bedeutet, und R_1 CH_3 bedeutet, worin R_5 den Rest



bedeuten.

[0131] Weitere Vorteil und Kennzeichen der vorliegenden Erfindung ergeben sich aus den nachfolgenden experimentellen Ergebnissen, insbesondere einer Methode zur Isolierung und Charakterisierung der Tripeptidylpeptidase gemäß der Erfindung sowie die Herstellungsbeispiele, die lediglich erläuternden und nicht einschränkenden Charakter besitzen.

ISOLIERUNG UND CHARAKTERISIERUNG DES CCK-INAKTIVIERENDEN ENZYMS

[0132] Die Erfinder haben als Ausgangsmaterial Gehirnmembranen (Gehirnkortex) von Ratten und nichtsulfierte Peptide CCK-8 (Asp-Tyr-Met-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH₂) und CCK-5 (Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH₂) als Substrate verwendet, wobei die charakteristischen Produkte der Reaktion (CCK-5 und Gly-Trp-Met) fluorimetrisch gemessen worden sind nach der Isolierung durch Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) gemäß Camus et al. (Neurosci., 29 (1989): 595).

[0133] Die angewandten aufeinanderfolgenden Reinigungsstufen mit HPLC sind in der folgenden Tabelle I beschrieben, welche auch die unter Verwendung von CCK-8 als Substrat erzielten Reinigungsfaktoren angibt.

TABELLE I

Stufen [Elutionsmittel]	Retentionszeit oder Molarität des Elutionsmit- tels am Aktivi- tätspeak	Reinigungsfak- tor
Membranen		1
Lösung der Membran (Detergens: 1 %)		0,4
Ionenaustausch (DEAE 5PW) [NaCl 0-300 mM]	300 mM	15
Hydroxyapatit (Bio-Gel HPHT) [Phosphat 0-300 mM]	220 mM	45
Gelfiltration (Protein Pak 300SW) [Phosphat 50 mM]	45 Min.	3.500
Hydrophobe Säule (Phenyl-5 PW) [(NH ₄) ₂ SO ₄ 1M-0]	0	8.571

[0134] Nach der zweiten Stufe der Reinigung umfaßt das Chromatographieprofil nur einen einzigen Peak mit enzymatischer Aktivität auf dem der Peak überlagert ist, den man bei der Messung der Hydrolyse von CCK-5 erhält, welcher angibt, daß dort nur ein einziges Enzym vorliegt, welches für die beiden Spaltungen des CCK-8-Moleküls verantwortlich ist.

[0135] Nach der ersten Reinigungsstufe zeigt eine Elektrophorese über Natriumdodecylsulfat (SDS) eine einzige irreversibel mit DFP-³H markierte Bande mit einer scheinbaren Masse von 134 kDa an.

[0136] Die Untersuchung der Spezifität des gereinigten Enzyms an einer Reihe von Substratmodellen hat gezeigt, daß es sich wie eine Aminotripeptidylpeptidase verhält, welche insbesondere dazu in der Lage ist, die Fragmente Ala-Ala-Phe-p-Ni-troanilid oder Ala-Ala-Phe-Amidomethylcoumarin (A-AP-Amc) unter Freisetzung von Nitroanilin oder Aminomethylcoumarin zu hydrolysieren.

BEISPIEL FÜR HERSTELLUNG DER VERBINDUNGEN DER FORMEL (I)

[0137] Bei den in sämtlichen nachfolgenden Beispielen angegebenen Spektraldaten besitzen die folgenden Abkürzungen die Bedeutungen:

s = Singulett, m = Multiplett, d = Doublett, dd = Doublett von Doubletts, t = Triplett, dt = Doublett von Triplett, q = Quadruplett, tq = Triplett von Quadrupletts und tt = Triplett von Triplett.

Beispiel 1: Herstellung von L-Valyl-L-prolin-n-hesylamid; Herstellungsweg 1

[0138] R₁ = CH(CH₃)₂; R₂ = H; n = 0 oder 1 und m = 0 oder 1, wobei n von m verschieden ist; R = R' = H; R₃ = -(CH₂)₂-; R₄ = CO-NH-R₅; R₅ = (CH₂)₅CH₃

a/ Herstellung von N-Benzyloxycarbonyl-L-valin

[0139] Man löst 10 L-Valin (85 mMol) in 4 M KOH (40 ml) und kühlt die Mischung in Eis. Man gibt dann 21,9 g Benzyloxycarbonylchlorid (128 mMol) im Verlaufe von 5 Minuten zu, wobei sich ein weißer Feststoff bildet. Man rührt die Mischung während einer Stunde bei 0°C und läßt die Temperatur ansteigen, wonach man eine

weitere Stunde bei Raumtemperatur rührt. Dann verdünnt man die Reaktionsmischung mit 4 M KOH (200 ml) und extrahiert mit Ether (2 × 100 ml). Man bringt dann die wäßrige Phase mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure auf einen sauren pH-Wert von < 1 und extrahiert mit Ethylacetat (3 × 200 ml). Man vereinigt die Extrakte, trocknet sie (Na₂SO₄) und verdampft das Lösungsmittel. Man erhält ein klares Öl.

¹H-NMR 200 MHz, CDCl₃, ppm): 7,42 – 7,52 (1H, d, NH); 7,24 – 7,36 (5H, m, Ph); 5,00 (2H, s, Ph-CH₂); 3,78 – 3,88 (1H, m, α-CH Säure); 1,98 – 2,08 (1H, m, β-CH Säure); 0,80 – 0,88 (6H, m, 2 × CH₃).

b/ Herstellung des Succinimidesters von N-Benzyloxycarbonyl-L-valin

[0140] Man löst 15,63 g (62 mMol) des gemäß a/ erhaltenen Produkts und 7,16 g N-Hydroxysuccinimid (62 mMol) in (100 ml) Dimethoxyethan und kühlt die Mischung in Eis. Man gibt 12,8 g Dicyclohexylcarbodiimid (62 mMol) unter Rühren zu und kühlt die Mischung über Nacht im Kühlschrank. Man entfernt den gebildeten weißen Feststoff durch Filtration, engt das Filtrat ein, bildet durch Kristallisation in Isopropanol einen weissen Feststoff und erhält das gewünschte Produkt:

Schmelzpunkt = 105 – 6 °C (Literatur: 116–7 °C)

¹H-NMR: 7,35 (5H, s, ArCH); 5,27 – 5,41 (1H, d, NH); 5,11 (2H, s, PhCH₂); 4,58 – 4,71 (1H, m, α-CH Valin); 2,80 (4H, s, 2 × CH₂); 2,19 – 2,41 (1H, m, β-CH Valin); 0,99 – 1,37 (6H, m, 2 × CH₃).

c/ Herstellung von N-Benzyloxycarbonyl-L-valyl-L-prolin

[0141] Man löst 3,4 g L-Prolin (29,9 mMol) in Wasser (100 ml) und gibt 4,5 g Triethylamin (44,8 mMol) zu. Man löst 10 g (29,9 mMol) des gemäß b/ erhaltenen Produkts in Tetrahydrofuran (100 ml) und kühlt mit Eis. Man gibt die Prolin-Lösung im Verlaufe von 40 Minuten zu und rührt die Mischung während einer Stunde bei 0 °C und dann über Nacht bei Raumtemperatur. Man engt das Lösungsmittelvolumen auf etwa die Hälfte ein, säuert mit konzentrierter HCl an (pH < 1) und extrahiert mit Ethylacetat (3 × 200 ml). Man vereinigt die organischen Phasen, trocknet sie (Na₂SO₄), verdampft das Lösungsmittel und erhält ein Öl.

[0142] Eine dünnschichtchromatographische Analyse (Ethylacetat/1 % Essigsäure) zeigt die Anwesenheit von 4 Bestandteilen.

[0143] Man löst das erhaltene Produkt erneut in Ethylacetat und extrahiert mit 4M KOH (3 × 200 ml). Man säuert die wäßrigen Phasen mit konzentrierter HCl an (pH < 1) und extrahiert mit Ethylacetat (3 × 200 ml), trocknet die vereinigten organischen Phasen (Na₂SO₄), verdampft das Lösungsmittel und erhält ein Öl.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): 7,25 – 7,30 (5H, m, Ph); 5,90 – 5,95 (1H, d, NH); 5,04 – 5,10 (2H, m, PhCH₂); 4,50 – 4,57 (1H, m, α-CH Valin); 4,26 – 4,34 (1H, m, α-CH Prolin); 3,63 – 3,79 (2H, m, CH₂ Prolin); 1,95 – 2,14 (4H, m, 2 × CH₂ Prolin); 0,87 – 1,00 (6H, m, 2 × CH₃).

Massenspektrum (EI): 349 (M⁺ + 1).

d/ Herstellung von N-Benzyloxycarbonyl-L-valyl-L-prolin-hexylamid

[0144] Man löst 2 g (5,7 mMol) des gemäß c/ erhaltenen Produkts in Tetrahydrofuran (50 ml, trocken, destilliert) und kühlt in einem Eis/Salz-Bad. Dann gibt man 660 mg N-Ethylmorpholin (5,7 mMol) und 780 mg Chlormeisensäureisobutylester (5,7 mMol) zu und kühlt die Mischung während 30 Minuten. Man gibt 580 mg n-Hexylamin (5,7 mMol) zu und läßt die Temperatur der Mischung auf Raumtemperatur ansteigen, wonach man die erhaltene Mischung über Nacht stehen läßt. Man löst die Mischung in Wasser (50 ml) und extrahiert mit Ethylacetat (2 × 50 ml). Man vereinigt die organischen Phasen, trocknet die organischen Phasen (Na₂SO₄), verdampft das Lösungsmittel und erhält 2,95 g eines braunen Öls. Durch Kristallisation aus einer Ethylacetat/Petrolether-Mischung erhält man 370 mg eines weissen Pulvers. Man engt die Filtrate ein und erhält das gewünschte Produkt durch Chromatographie unter Verwendung von Ethylacetat als Elutionsmittel.

¹H-NMR(200 MHz, CDCl₃, ppm): 7,33 (5H, s, Ph); 5,45 – 5,50 (1H, d, NH); 5,07 – 5,08 (2H, d, PhCH₂); 4,52 – 4,57 (1H, m, α-CH Valin); 4,28 – 4,36 (1H, m, α-CH Prolin); 3,56 – 3,72 (2H, m, CH₂ Prolin); 3,11 – 3,21 (2H, m, α-CH₂ Amid); 1,69 – 2,39 (5H, m, β-CH Valin, 2 × CH₂ Prolin); 1,15 – 1,45 (8H, m, 4 × CH₂); 0,81 – 0,98 (9H, m, 3 × CH₃).

e/ Herstellung der Titelverbindung in Form des Oxalats

[0145] Man löst 900 mg (208 mMol) des gemäß d/ erhaltenen Produkts in Methanol (100 ml) und gibt 300 mg Palladium-auf-Kohlenstoff zu. Man hydriert die Mischung während 3 Stunden, entfernt dann den Katalysator durch Filtration, vertreibt das Lösungsmittel und erhält 602 mg (94,5 %) eines hellen Öls.

[0146] Die dünnschichtchromatographische Analyse zeigt, daß kein Ausgangsprodukt mehr vorhanden ist.

[0147] Man gibt 182 mg Oxalsäure (202 mMol) zu 5 ml Ethanol und löst darin das Öl. Nach der Zugabe von Ether (50 ml) erhält man eine trübe Lösung, die gekühlt wird, so daß man das gewünschte Produkt in Form des Oxalatsalzes erhält.

Schmelzpunkt: 146 – 7 °C

Elementaranalyse: $C_{16}H_{31}N_3O_2 \cdot C_2H_2O_4$

Gefunden: C = 55,99 %; H = 8,75 %; N = 10,63 %;

Theoretisch: C = 55,80 %; H = 8,58 %; N = 10,84 %;

1H -NMR (200 MHz, DMSO, ppm): 7,85 – 7,91 (1H, t, NH); 4,25 – 4,32 (1H, q, α -H Prolin); 3,93 – 3,96 (1H, d, α H Valin); 3,43 – 3,72 (2H, m, CH_2 Prolin); 2,95 – 3,07 (2H, m, α CH_2 Amid); 1,66 – 2,15 (5H, m, β -CH Valin, 2 \times CH_2 Prolin); 1,25 – 1,39 (8H, m, 4 \times CH_2); 0,8 – 1,2 (6H, m, 3 \times CH_3).

IR-Spektrum (cm^{-1}): 3400, 3333 (N-H), 2700 – 3200 (OH), 1683, 1639 (C = O), 1195 (CONH).

Massenspektrum (FAB): 298 ($M^+ + 1$).

Beispiel 2: Herstellung von 1-(2(S)-Aminobutyryl)-L-prolin-3-(methylthio)-propylamid; Herstellungsweg 1

[0148] $R_1 = CH_2CH_3$; $R_2 = H$; n = 0 oder 1 und m = 0 oder 1, wobei n von m verschieden ist; $R = R' = H$; $R_3 = -(CH_2)_2-$; $R_4 = CO-NH-R_5$; $R_5 = (CH_2)_3SCH_3$;

a/ Herstellung der N-(tert.-Butoxycarbonyl)-2(S)-aminobuttersäure

[0149] Man löst 8 g 2(S)-Aminobuttersäure (77,6 mMol) in einer Mischung aus Dioxan (155 ml), Wasser (78 ml) und 1N NaOH (78 ml). Man kühlt die Lösung in einem Eis/Salz-Bad und gibt 18,62 g Di-tert.-butyldicarbonat (85,4 mMol) zu. Man läßt die Lösung sich bis auf Raumtemperatur erwärmen und rührt während einer Stunde. Man engt die Mischung dann im Vakuum bis auf ein Volumen von etwa 90 ml ein, wonach man mit einer $KHSO_4$ -Lösung ansäuert. Man extrahiert die erhaltene Lösung mit Methylenchlorid (2 \times 200 ml), trocknet die vereinigten Extrakte, dampft ein und erhält ein Öl. Durch längeres Trocknen im Vakuum erhält man einen weißen wachsartigen Feststoff.

Schmelzpunkt = 65 – 66 °C

b/ Herstellung des Succinimidesters der N-(tert.-Butoxycarbonyl)-2(S)-aminobuttersäure

[0150] Man löst 14,2 g der gemäß a/ erhaltenen Säure (70 mMol) unter Stickstoff bei 0 °C in trockenem Tetrahydrofuran. Dann gibt man 14,4 g Dicyclohexylcarbodiimid (70 mMol) und 8,1 g N-Hydroxysuccinimid (70 mMol) zu und rührt die Mischung über Nacht. Man entfernt den gebildeten Niederschlag durch Filtration, spült ihn einmal mit Ethylacetat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, wobei man ein Öl erhält. Man verwendet das Produkt ohne weitere Reinigung in den folgenden Stufen.

1H -NMR ($CDCl_3$, ppm): 4,6 (1H, m α H); 2,6 (4H, s, CH_2CH_2 : Succinimid); 1,5 – 1,7 (2H, m, CH_2 : Aminobutyryl); 1,2 (9H, s, $(CH_3)_3$); 0,9 (3H, t, CH_3 : Aminobutyryl).

c/ Herstellung von 1-(N-(tert.-Butoxycarbonyl)-2(S)-aminobutyryl)-L-prolin

[0151] Man löst 6,933 g des gemäß b/ erhaltenen Esters (23,1 mMol) in Tetrahydrofuran (150 ml) und kühlt die Mischung auf 0 °C ab. Dann gibt man eine Lösung von 3,99 g L-Prolin (34,7 mMol) und 3,51 g Triethylamin (34,7 mMol) in Wasser (50 ml) zu. Man rührt während 48 Stunden bei Raumtemperatur, entfernt dann das Tetrahydrofuran im Vakuum und ersetzt es durch Wasser, wonach man die Mischung mit verdünnter $KHSO_4$ -Lösung auf einen pH-Wert von etwa 2 bringt. Man extrahiert die saure Lösung mit Methylenchlorid, trocknet die Extrakte, dampft ein und erhält ein Öl.

1H -NMR ($CDCl_3$, ppm): 4,3 (1H, m, α H); 4,2 (1H, m, α H); 3,6 – 3,8 (2H, m, CH_2N : Prolin); 1,9 – 2,1 (4H, m, $CH_2CH_2CH_2N$: Prolin); 1,6 – 1,8 (2H, m, CH_2 : Aminobutyryl); 1,5 (9H, s, $(CH_3)_3$); 0,9 (3H, t, CH_3 : Aminobutyryl).

d/ Herstellung von 1-(N-(tert.-Butoxycarbonyl)-2(S)-aminobutyryl)-L-prolin-3-(methylthio)propylamid

[0152] Man löst 2,47 g (8,23 mMol) des gemäß c/ erhaltenen Produkts unter Stickstoff in Tetrahydrofuran (100 ml) und kühlt in einem Eis/Salz-Bad. Man gibt 0,948 g N-Ethylmorpholin (8,23 mMol) und dann 1,125 g Chlormeisensäureisobutylester (8,23 mMol) zu. Nach 30 Minuten gibt man 0,864 g 3-(Methylthio)-propylamin (8,23 mMol) zu und rührt über Nacht. Man gießt die Suspension in Methylenchlorid (250 ml), wäscht mit 10 %-iger Citronensäure (3 \times 100 ml) und dann mit 5 % $NaHCO_3$ (3 \times 100 ml), trocknet, dampft ein und erhält ein Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 4,4 (1H, m, αH); 4,3 (1H, m, αH); 3,5 – 3,8 (2H, m, CH₂N: Prolin); 3,2 (2H, m, CH₂N); 2,2 (2H, m, CH₂CH₂N: Prolin); 2,0 (3H, s, CH₃S); 1,6 – 1,8 (8H, m, CH₂CH₂CH₂N: Prolin, CH₂CH₂SCH₃, CH₂: Aminobutyryl); 1,5 (9H, s, (CH₃)₃); 0,9 (3H, t, CH₃: Aminobutyryl).

e/ Herstellung der Titelverbindung in Form des Oxalatsalzes

[0153] Man löst 5 g (12,9 mMol) des gemäß d/ erhaltenen Produkts in gekühlter Trifluoressigsäure (100 ml), wobei man mit einem Eis/Salz-Bad kühlt, und rührt die Mischung während 30 Minuten. Dann vertreibt man die Säure im Vakuum, was zu einem helles Öl führt. Man behandelt dieses Öl mit 5 % NaHCO₃ und extrahiert mit Methylenchlorid. Man trocknet die organische Phase, dampft ein und erhält die freie Base (helles Öl). Man löst das erhaltene Öl in einer geringen Menge Ethanol und gibt Oxalsäure (1,1 Äquivalente) zu. Nach der Zugabe von Ether erhält man weiße Kristalle des gewünschten Produkts in Form des Oxalatsalzes. Dieses Produkt besitzt eine ausreichende Reinheit, so daß eine Umkristallisation nicht erforderlich ist.

Schmelzpunkt = 120 – 121 °C

¹H-NMR (CD₃OD, ppm): 4,5 (1H, m, αH); 4,3 (1H, m, αH); 3,6 (2H, m, CH₂N: Prolin); 2,5 (2H, m, CH₂N: Amid); 2,1 (3H, s, SCH₃); 1,75 – 2,0 (10H, m, SCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N: Prolin, CH₂ Aminobutyryl); 1,0 (3H, t, CH₃: Aminobutyryl).

Elementaranalyse: C₁₃H₂₅N₃O₂S·C₂H₂O₄·0,5H₂O

Gefunden : C = 47,17 %; H = 7,05 %; N = 10,67 %;

Gefunden: C = 46,62 %; H = 7,30 %; N = 10,87 %;

BEISPIEL 3: Herstellung von 1-(2(S)-Aminobutyryl)-L-prolin-n-pentylamid; Herstellungsweg 1

[0154] R₁ = CH₂CH₃; R₂ = H; n = 0 oder 1 und m = 0 oder 1, wobei n von m verschieden ist; R = R' = H; R₃ = -(CH₂)₂-; R₄ = CO-NH-R₅; R₅ = (CH₂)₄CH₃

a/ Herstellung der N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-aminobuttersäure

[0155] Man löst 10 g 2(S)-Aminobuttersäure (97 mMol) in einer wäßrigen 4M KOH-Lösung (100 ml) und kühlt auf 0 °C ab. Dann gibt man 24,7 g Chlorameisensäurebenzylester (145 mMol) zu und rührt die Mischung, wobei man die Temperatur der Mischung im Verlaufe von 2 Stunden und 30 Minuten auf Raumtemperatur ansteigen läßt. Dann verdünnt man die Mischung mit Wasser (100 ml) und extrahiert mit Ether (2 × 200 ml). Man säuert die wäßrige Phase mit konzentrierter HCl auf einen pH-Wert von < 1 an und extrahiert mit Ethylacetat (3 × 200 ml). Man vereinigt die Ethylacetat-Fractionen, trocknet sie (Na₂SO₄), vertreibt das Lösungsmittel und erhält einen weißen Feststoff.

¹H-NMR (ppm): 7,32 (5H, s, ArCH); 5,22 – 5,28 (1H, d, NH); 5,10 (2H, s, Ph-CH₂); 4,02 – 4,44 (1H, m, α-CH); 1,58 – 2,02 (2H, m, CH₂); 0,9 – 1,2 (3H, t, CH₃).

b/ Herstellung des Succinimidesters der N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-aminobuttersäure

[0156] Man löst 20 g (84 mMol) der gemäß a/ erhaltenen Säure und 9,7 g N-Hydroxysuccinimid (20 mMol) in Dimethoxyethan (160 ml) und kühlt die Lösung in Eis. Dann gibt man unter Köhlen portionsweise 17,3 Dicyclohexylcarbodiimid (84 mMol) zu, wobei sich schnell ein weißer Niederschlag bildet. Man kühlt die Mischung über Nacht, filtriert und vertreibt das Lösungsmittel. Man erhält ein viskoses Öl, aus dem man durch Kristallisation in Isopropanol einen weißen Feststoff bildet.

¹H-NMR (ppm): 7,31 (5H, s, ArCH); 5,3 – 5,6 (1H, d, NH); 5,1 (2H, s, Ph-CH₂); 4,8 – 4,9 (1H, m, α-CH); 2,9 (4H, s, 2 × CH₂: Ester); 1,80 – 2,05 (2H, m, CH₂: Aminobutyryl); 0,95 – 1,25 (3H, m, CH₃: Aminobutyryl).

c/ Herstellung von 1-(N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-aminobutyryl)-L-prolin

[0157] Man löst 5 g (14,95 mMol) des gemäß b/ erhaltenen Esters in Tetrahydrofuran (50 ml) und kühlt in Eis. Dann gibt man 1,75 g L-Prolin (14,95 mMol), 2,25 g Triethylamin (22,4 mMol) und Wasser (50 ml) zu. Man rührt die Mischung, kühlt während einer Stunde und bringt dann über Nacht auf Raumtemperatur. Man verringert den Lösungsmittelgehalt auf etwa die Hälfte seines Volumens, säuert an und extrahiert mit Ethylacetat (3 × 100 ml). Man trocknet die vereinigten Ethylacetat-Fractionen (Na₂SO₄), vertreibt das Lösungsmittel und erhält ein dickes Öl.

¹H-NMR (ppm): 7,38 (5H, s, ArCH); 5,9 – 6,0 (1H, d, NH); 5,08 (2H, s, Ph-CH₂); 4,42 – 4,54 (2H, m, 2 × α-CH); 3,52 – 3,85 (2H, m, CH₂: Prolin); 1,52 – 2,30 (6H, m, 2 × CH₂: Prolin, CH₂: Aminobutyryl); 0,85 – 1,0 (3H, m, CH₃).

d/ Herstellung von 1-(N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-amino-butryl)-L-prolin-n-pentylamid

[0158] Man löst 2 g (5,98 mMol) des gemäß c/ erhaltenen Produkts in trockenem destilliertem Tetrahydrofuran (50 ml) und kühlt in einem Eis/Salz-Bad. Dann gibt man 0,813 g Chlorameisensäure-isobutylester (5,98 mMol) und 0,687 g N-Ethylmorpholin (5,98 mMol) unter Rühren zu, wobei die Lösung trübe wird. Man setzt das Rühren und das Kühlen während 30 Minuten fort und gibt dann 0,52 g n-Pentylamin (5,98 mMol) zu. Man rührt die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur und verdünnt dann mit Wasser (50 ml), wonach man mit Ethylacetat extrahiert (2 × 50 ml). Man trocknet die vereinigten organischen Extrakte (Na_2SO_4) und vertreibt das Lösungsmittel. Man erhält 2,54 g eines Öls. Die Analyse durch HPLC und Dünnschichtchromatographie zeigt, daß noch Ausgangs-Säure vorhanden ist. Man löst daher das erhaltene Öl in Ethylacetat (100 ml), wäscht mit 4M KOH (50 ml) und Wasser, trocknet (Na_2SO_4), vertreibt das Lösungsmittel und erhält das gewünschte Produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (ppm): 7,33 (5H, s, ArCH); 5,07 – 5,08 (2H, m, CH_2Ph); 3,96 – 4,07 (2H, m, $\alpha\text{-CH}$); 3,48 – 3,9 (2H, m, CH_2 Prolin); 1,1 – 2,5 (12H, m, 6 × CH_2); 0,75 – 1,0 (6H, m, 2 × CH_3).

e/ Herstellung der Titelverbindung in Form des Oxalats

[0159] Man löst 1 g (2,48 mMol) des gemäß d/ erhaltenen Produkts in Methanol (100 ml) und gibt 200 mg Pd/C (10 %) zu. Man hydriert die Mischung unter Druck während 3 Stunden in einer Parr-Vorrichtung, entfernt dann den Katalysator durch Filtration, vertreibt das Lösungsmittel und gibt 223 mg Oxalsäure (2,48 mMol) zu. Durch Kristallisation aus einer Ethanol/Ether-Mischung erhält man das gewünschten Produkt.

Schmelzpunkt = 140 – 141 °C

Elementaranalyse:

$\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0,9\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 0,2\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$

Gefunden: C = 52,63 %; H = 8,44 %; N = 11,24 %;

Berechnet: C = 52,78 %; H = 8,48 %; N = 11,40 %;

Massenspektrum (FAB): 270 ($\text{M}^+ + 1$)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm): 7,64 – 7,69 (1H, m, NH); 4,24 – 4,30 (1H, m, $\alpha\text{-CH}$); 4,03 – 4,09 (1H, m, $\alpha\text{-CH}$); 3,30 – 3,74 (2H, m, CH_2 ; Prolin); 2,90 – 3,10 ($-\text{NH-CH}_2-$); 1,52 – 2,10 (6H, m, 2 × CH_2 ; Prolin, CH_2 Butylkette); 0,72 – 1,44 (12H, m, 2 × CH_3 , 3 × CH_2 Pentylkette).

Beispiel 4: Herstellung von 1-(2(S)-Aminobutyryl)-L-prolin-n-butylamid; Herstellungsweg 1

[0160] $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $\text{R}_2 = \text{H}$; n = 0 oder 1 und m = 0 oder 1, wobei n von m verschieden ist; $\text{R} = \text{R}' = \text{H}$; $\text{R}_3 = -(\text{CH}_2)_2-$; $\text{R}_4 = \text{CO-NH-R}_5$; $\text{R}_5 = (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$

a/ Herstellung von 1-(N-(tert.-Butoxycarbonyl)-2(S)-aminobutyryl)-L-prolin-n-butylamid

[0161] Man löst 2,42 g des gemäß Beispiel 2 c/ hergestellten 1-(N-(tert.-Butoxycarbonyl)-2(S)-aminobutyryl)-L-prolins (8,05 mMol) in trockenem Tetrahydrofuran (15 ml). Man kühlt die Lösung in einem Eis/Salz-Bad und gibt dann 0,927 g N-Ethylmorpholin (8,05 mMol) und 1,10 g Chlorameisensäureisobutylester (8,05 mMol) zu. Man rührt die Lösung während 45 Minuten und gibt dann 0,59 g (8,05 mMol) n-Butylamin zu. Nach dem Rühren über Nacht gibt man Methylenchlorid (200 ml) zu und wäscht die Mischung mit 10 %-iger Citronensäure (2 × 100 ml) und dann mit 5 % NaHCO_3 (2 × 100 ml). Man trocknet die organische Phase (Na_2SO_4), dampft im Vakuum ein und erhält einen Sirup. Man bewirkt die Abspaltung der Schutzgruppe ohne Charakterisierung.

b/ Herstellung der Titelverbindung in Form des Oxalats

[0162] Man behandelt das gemäß a/ erhaltene Produkt unter Rühren in einem Eis/Salz-Bad während 30 Minuten mit kalter Trifluoressigsäure (TFA) (28 ml). Man entfernt die TFA im Vakuum, behandelt das erhaltene Öl mit kalter 5 %-iger NaH-CO_3 , bis der pH-Wert etwa 10 beträgt, wonach man mit Methylenchlorid extrahiert. Man trocknet die organische Phase (Na_2SO_4), dampft ein, nimmt das Öl mit einem geringen Volumen Ethanol auf und behandelt mit Oxalsäure. Nach der Zugabe von Ether erhält man weiße Kristalle des gewünschten Produkts in Form des Oxalatsalzes. Diese Verbindung ist ohne weitere Umkristallisation ausreichend rein.

Schmelzpunkt = 165 – 167 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , ppm): 4,4 (1H, m, $\alpha\text{-H}$); 4,2 (1H, m, αH); 3,4 – 3,7 (2H, m, CH_2N Prolin); 3,0 – 3,2 (2H, m, $\text{CH}_2\text{NC}_4\text{H}_9$); 1,6 – 2,2 (4H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ Prolin); 1,2 – 1,5 (4H, m, CH_2 Aminobutyryl, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}_4\text{H}_9$); 1,1 (3H, t, CH_3 Aminobutyryl); 0,9 (3H, t, CH_3 von n-Butyl).

Elementaranalyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 1,3\text{H}_2\text{O}$

Gefunden: C = 49,15%; H = 7,62%; N = 11,06%;

Theorie: C = 48,85%; H = 8,09%; N = 11,39%;

Beispiel 5: Herstellung von 1-(2(S)-Aminobutyryl)-L-prolin-[2(S)-methyl]-butylamid; Herstellungsweg 1

[0163] $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_2 = \text{H}$; $n = 0$ oder 1 und $m = 0$ oder 1 , wobei n von m verschieden ist; $R = R' = \text{H}$; $R_3 = -(\text{CH}_2)_2-$; $R_4 = \text{CO-NH-R}_5$; $R_5 = (\text{S})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$;

a/ Herstellung von 1-(N-Benzyloxycarbonyl)-2(S)-aminobutyryl)-L-prolin

[0164] Man behandelt eine Lösung von 2,1395 g L-Prolin (18,6 mMol) und 1,56 g NaHCO_3 (18,6 mMol) in Wasser (20 ml) mit einer Lösung von 4,138 g des gemäß Beispiel 3 b/ hergestellten Succinimidesters der N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-aminobuttersäure (12,4 mMol) in Dimethoxyethan (25 ml). Nach 5 Stunden gibt man 12,4 ml Wasser zu, säuert die erhaltene Mischung mit konzentrierter HCl bis zu einem pH-Wert von 2 an und extrahiert mit Ethylacetat. Man trocknet die Extrakte, dampft sie ein und erhält einen Sirup.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 7,2 (5H, m, H-Aryl); 5,2 (1H, m, αH); 5,0 (3H, m, CH_2 : Benzyloxycarbonyl, αH); 4,0 – 4,1 (2H, m, CH_2N); 1,8 – 2,0 (4H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 1,1 – 1,2 (2H, m, CH_2 : Aminobutyryl); 0,9 (3H, t); 3,8 (2H, m, CH_2 : Aryl); 3,5 (2H, m, CH_2 : Ring); 3,2 (2H, m); 2,0 (2H, m); 0,9 (3H, t, CH_3 : Aminobutyryl).

b/ Herstellung von 1-(N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-aminobutyryl)-L-prolin-[2(S)-methyl]-butylamid

[0165] Man löst 3,8 g (11,4 mMol) des gemäß a/ erhaltenen Produkts in Tetrahydrofuran (100 ml) und kühlt die Mischung unter Stickstoff in einem Eis/Salz-Bad. Dann gibt man 1,31 g N-Ethylmorpholin (11,4 mMol) und dann 1,487 g Chlorameisensäureisobutylester (11,4 mMol) zu. Nach 30 Minuten gibt man 0,99 g 2(S)-Methylbutylamid (11,4 mMol) zu und setzt das Rühren über Nacht fort. Man gießt die Suspension in Methylenchlorid (250 ml), wäscht mit 10 %-iger Citronensäure (3×100 ml) und dann mit 5 % NaHCO_3 (3×100 ml), trocknet, dampft ein und erhält ein Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 7,2 (5H, m, H-Aryl); 5,0 (2H, d, CH_2 : Benzyloxycarbonyl); 4,3 – 4,5 (2H, m, $2\alpha\text{H}$); 3,2 – 3,6 (2H, m, CH_2N); 2,9 – 3,1 (2H, m, CH_2N : Prolin); 1,0 – 2,1 (18H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, CH_3CH_2 : Aminobutyryl, $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$).

c/ Herstellun der Titelverbindung in Form des Oxalats

[0166] Man löst 1,96 g des gemäß b/ erhaltenen Produkts in Methanol und gibt 0,24 g Palladium-auf-Kohlenstoff (10 %, feucht) zu und hydriert diese Suspension in einer Parr-Vorrichtung bei 40 Psi während 4 Stunden. Man entfernt den Katalysator durch Filtration und vertreibt das Lösungsmittel im Vakuum. Dann löst man das verbleibende Öl in wenig Alkohol und gibt Oxalsäure (1,1 Äquivalente) zu. Nach der Zugabe von Ether erhält man das gewünschte Produkt in Form des Oxalatsalzes.

Schmelzpunkt = 135 – 136 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , ppm): 4,4 (1H, m, αH); 4,25 (1H, m, αH); 3,65 (2H, m, CH_2N : Prolin); 3,0 (2H, m, CH_2N : Amid); 2,0 (5H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$: Prolin, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}$); 1,5 (2H, m, CH_2 : Aminobutyryl); 1,1 (3H, t, CH_3 : Aminobutyryl); 0,9 (6H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}$).

Elementaranalyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

Gefunden: C = 52,04 %; H = 7,82 %; N = 11,27 %

Berechnet: C = 52,16%; H = 8,21%; N = 11,41%

Beispiel 6: Herstellung von 1-(2(S)-Aminobutyryl)-L-prolin-n-propylamid; Herstellungsweg 1

[0167] $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_2 = \text{H}$; $n = 0$ oder 1 und $m = 0$ oder 1 , wobei n von m vrschieden ist; $R = R' = \text{H}$; $R_3 = -(\text{CH}_2)_2-$; $R_4 = \text{CO-NH-R}_5$; $R_5 = (\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$

a/ Herstellung von 1-(N-(tert.-Butoxycarbonyl)-2(S)-aminobutyryl)-L-prolin-n-propylamid

[0168] Man löst 2 g des gemäß Beispiel 2 c/ hergestellten 1-(N-(tert.-Butoxycarbonyl)-2(S)-aminobutyryl)-L-prolin (6,6 mMol) in Tetrahydrofuran (40 ml). Dann gibt man zu dieser Lösung bei -10 °C und unter Stickstoff 0,86 ml Chlorameisensäureisobutylester (6,6 mMol) und 0,85 ml N-Ethylmorpholin (6,6 mMol) zu. Nach dem Rühren während 20 Minuten bei -10 °C gibt man 2,75 ml n-Propylamin (33,0 mMol) zu und läßt die Mischung während einer Stunde bei 0 °C und dann über Nacht bei Raumtemperatur reagieren. Man verdampft das Lösungsmittel im Vakuum und erhält eine halb feste weiße Masse. Man löst sie in Ethylacetat (150 ml), wäscht mit 5 %-iger Citronensäure (30 ml), einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung (30 ml) und Salzlösung (20 ml). Man filtriert nach dem Trocknen (Na_2SO_4) und verdampft das Lösungsmittel. Man erhält ein Öl, wel-

ches man flüssigchromatographisch über einer Säule reinigt (Elutionsmittel: Ethylacetat) und erhält einen weißen Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 6,86 (1H, breites s, NH); 5,22 (1H, d, NH); 4,56 (1H, dd, α-CH: Aminobutyryl); 4,37 (1H, m, α-CH Prolin); 3,54 (2H, m, N-CH₂: Prolin); 3,13 (2H, m, N-CH₂ Propyl); 2,39 – 1,31 (8H, m, 4 × CH₂); 1,24 (9H, s, (CH₃)₃-); 0,91 (3H, t, CH₃: Propyl); 0,86 (3H, t, CH₃ Aminobutyryl).

Massenspektrum (FAB): 342 (MH⁺)

b/ Herstellung der Titelverbindung in Form des Trifluoracetats

[0169] Man löst 2,0 g (5,9 mMol) des gemäß a/ erhaltenen Produkts in Dichlormethan (5 ml) und gibt zu dieser abgekühlten Lösung Trifluoressigsäure (5 ml) zu. Man rührt die Reaktionsmischung während 2 Stunden in einem Eisbad, verdampft dann die Säure und erhält durch Ausfällen mit Ethylether und Trocknen über Nacht bei 30 °C unter 0,1 mmHg das gewünschte Produkt.

Schmelzpunkt = 46 – 51 °C (offene Kapillare)

¹H-NMR D₂O/TSP, ppm): 4,41 (1H, t, α-CH: Aminobutyryl); 4,33 (1H, t, α-CH: Prolin); 3,71 (2H, m, N-CH₂: Prolin); 3,17 (2H, dt, N-CH₂: Amid); 2,21 (2H, dt, CH₂: Prolin); 1,86 – 2,03 (4H, m, 2 × CH₂); 1,54 (2H, tq, CH₂: Amid); 1,04 (3H, t, CH₃ Aminobutyryl); 0,89 (3H, t, CH₃ Amid).

Massenspektrum (FAB): 242 (MH⁺)

Elementaranalyse: C₁₂H₂₃N₃O₂·1,3CF₃COOH

Gefunden: C = 44,75 %; H = 6,13 %; N = 10,59 %;

Berechnet: C = 45,01 %; H = 6,29 %; N = 10,79 %;

Beispiel 7: Herstellung von 1-(2(S)-Aminobutyryl)-L-prolin-isobutylamid; Herstellungsweg 1

[0170] R₁ = CH₂CH₃; R₂ = H; n = 0 oder 1 und m = 0 oder 1, wobei n von m verschieden ist; R₃ = -(CH₂)₂-; R₄ = CO-NH-R₅; R₅ = CH₂CH(CH₃)₂

a/ Herstellung von 1-(N-(tert.-Butoxycarbonyl)-2(S)-aminobutyryl)-L-prolin-isobutylamid

[0171] Man verfährt wie in Beispiel 6 a/, wobei man Isobutylamin anstelle von n-Propylamin verwendet und ein Öl erhält.

¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 6,93 (1H, breites s, NH); 5,24 (1H, breites s, NH); 4,56 (1H, dd, α-CH: Aminobutyryl); 4,36 (1H, tt, α-CH: Prolin); 3,53 (2H, m, N-CH₂: Prolin); 3,53 (2H, m, N-CH₂: Prolin); 3,00 (2H, m, NCH₂); 2,39 – 1,58 (7H, m, CH und CH₂); 1,37 (9H, s, (CH₃)₃-); 0,94 (3H, t, CH₃); 0,84 (6H, d, 2 × CH₃).

Massenspektrum (FAB): 356 (MH⁺)

b/ Herstellung der Titelverbindung in Form des Trifluoracetats

[0172] Man verfährt wie in Beispiel 6 b/ ausgehend von dem gemäß a/ hergestellten Produkt und erhält das gewünschte Produkt durch Ausfällen mit Ethylether und Trocknen bei Raumtemperatur im Vakuum (0,1 mmHg) über Nacht.

Schmelzpunkt = 58 – 61 °C (offene Kapillare)

¹H-NMR (D₂O/TSP, ppm): 4,43 (1H, t, α-CH: Aminobutyryl); 4,33 (1H, t, α-CH: Prolin); 3,70 (2H, m, N-CH₂: Prolin); 3,04 (2H, dd, N-CH₂: Amid); 2,23 (2H, m, CH₂: Prolin); 1,96 (4H, m, CH₂); 1,78 (1H, m, CH); 1,04 (3H, t, CH₃: Aminobutyryl); 0,89 (6H, d, 2 × CH₃).

Massenspektrum (FAB): 256 (MH⁺)

IR-Spektrum (KBr-Preßling, cm⁻¹): 3298 und 3089 (N-H), 2962 (C-H), 1662 (C = O).

Elementaranalyse: C₁₃H₂₅N₃O₂·1,2CF₃COOH

Gefunden: C = 47,15 %; H = 6,75 %; N = 10,72 %;

Berechnet: C = 47,16 %; H = 6,73 %; N = 10,71 %;

Beispiel 8: Herstellung von L-Valyl-L-prolin-n-butylamid; Herstellungsweg 2

[0173] R₁ = CH(CH₃)₂; R₂ = H; n = 0 oder 1 und m = 0 oder 1, wobei n von m verschieden ist; R = R' = H; R₃ = -(CH₂)₂-; R₄ = CO-NH-R₅; R₅ = (CH₂)₃CH₃

a/ Herstellung von N-(tert.-Butoxycarbonyl)-L-prolin-n-butylamid

[0174] Man löst 5,0 g des Succinimidesters von N-(tert.-Butoxycarbonyl)-L-prolin (0,016 mMol), welches von der Firma NOVABIOCHEM vertrieben wird, in Tetrahydrofuran (50 ml) und gibt dann bei 0 °C im Verlaufe von

10 Minuten 1,533 ml n-Butylamin (0,015 mMol) zu und rührt die Mischung während einer Stunde. Man vertreibt das Lösungsmittel und reinigt das erhaltene rohe Material durch Chromatographie über Siliciumdioxid unter Verwendung von Ethylacetat als Elutionsmittel. Man erhält ein Öl.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): 6,3 (1H, breites s, NH); 4,25 (1H, m, Methin) 3,6 – 3,1 (4H, m, Methylen); 2,9 (2H, m, Methylen); 1,95 (9H, s, Methyl); 1,6 – 1,2 (6H, m, Methylen).

b/ Herstellung von L-Prolin-n-butylamid, Trifluoracetat

[0175] Man rührt 4,32 g des gemäß a/ erhaltenen Produkts (0,014 mMol) und 15 ml Trifluoressigsäure während einer Stunde bei Raumtemperatur. Dann verdampft man die überschüssige Säure im Vakuum, trocknet im Vakuum während 3 Stunden und erhält das gewünschte Produkt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): 9,3 (1H, breites s, NH); 7,65 (1H, breites s, NH); 4,7 (1H, m, Methin); 3,5 (2H, m, Methylen); 3,25 (2H, m, Methylen); 2,1 (4H, m, Methylen); 1,5 (2H, m, Methylen); 1,3 (2H, m, Methylen); 0,9 (3H, t, Methyl).

c/ Herstellung von N-(tert.-Butoxycarbonyl)-L-valyl-L-prolin-n-butylamid

[0176] Man löst 3,707 g des Succinimidesters von N-(tert.-Butoxycarbonyl)-L-valin (0,0117 Mol), welches von der Firma NOVABIOCHEM vertrieben wird, in Tetrahydrofuran (30 ml). Man gibt dann eine Lösung von 3,35 g des gemäß b/ erhaltenen Produkts (0,0117 Mol) in 20 ml Tetrahydrofuran unter Rühren bei 25 °C zu. Anschließend gibt man 3,0 ml Triethylamin zu, um das Trifluoracetatsalz zu neutralisieren und rührt während 20 Stunden. Man verdampft das Lösungsmittel und reinigt das erhaltene rohe Material durch Chromatographie über Siliciumdioxid unter Verwendung einer Petrolether/Ethylacetat-Mischung (1/1) als Elutionsmittel. Man erhält das gewünschte Produkt in Form eines farblosen Öls.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): 6,9 (1H, breites s, NH); 5,2 (1H, d, NH); 4,5 (1H, dd, Methin); 4,25 (1H, dd, Methin); 3,6 (2H, m, Methylen); 3,2 (2H, q, Methylen); 1,1 (5H, m, Methin und Methylen); 1,4 (9H, s, CH₃: tert-Butyl); 1,3 (4H, m, Methylen); 0,9 (6H, dd, Methyl); 0,8 (3H, t, Methyl).

d/ Herstellung von L-Valyl-L-prolin-n-butylamid, Trifluoracetat

[0177] Man rührt 1,5 g des gemäß c/ erhaltenen Produkts (4,8 mMol) und 6 ml Trifluoressigsäure während 45 Minuten bei 25 °C. Dann verdampft man die überschüssige Säure und reinigt das erhaltene rohe Material durch Chromatographie über Siliciumdioxid unter Verwendung einer Ether/Ethylacetat/Essigsäure-Mischung (1/1/01) und dann von Ethylacetat/Methanol/Essigsäure (1/1/0,1) als Elutionsmittel. Man bewirkt eine weitere Reinigung durch präparative HPLC bei den folgenden Bedingungen: Säule: Lichrosorb r.p. select B; Elutionsmittel: Wasser/Methanol 60/40 + 0,1 % Trifluoressigsäure. Man erhält das Produkt in Form eines Öls.

e/ Herstellung der Titelverbindung in Form des Oxalats

[0178] Man löst 1,7 g des gemäß d/ erhaltenen Produkts (4,4 mMol) in einer wässrigen 20 %-igen Na₂CO₃-Lösung (5 ml), rührt während 10 Minuten und extrahiert mit Ethylacetat (3 × 15 ml). Man trocknet die organischen Extrakte (Na₂SO₄), engt ein und erhält ein Öl (0,734 g). Man löst 1 g Oxalsäure in 3 ml Ethanol und gibt diese Lösung zu dem in der obigen Weise erhaltenen Öl, erhitzt auf einem Wasserbad während 10 Minuten und kühlt ab. Durch Zugabe von Ethylether erhält man einen weißen Niederschlag, den man abfiltriert und mit Ethylether wäscht. Man kristallisiert das Material aus einer Methanol/Ethylacetat/Ether-Mischung (1/1/3) um und erhält weiße Kristalle.

Schmelzpunkt = 165 – 166 °C

Dünnschichtchromatogramm (Ethylacetat/Methanol/Essigsäure, 6/2/2)

R_f = 0,25

IR-Spektrum (KBr, cm⁻¹): 3432 (NH), 3072 (*NH₃), 2958 (C-H), 1718 (C = O), 1641 (C = O), 1554 (N-H).

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆, ppm): 7,9 (1H, t, NH); 7,3 (2H, breites s, NH₂); 4,25 (1H, t, Methin); 3,95 (1H, d, Methin); 3,65 (1H, m, CH₂ Prolin); 3,45 (1H, m, CH₂ Prolin); 3,0 (2H, m, Methylen); 2,2 – 1,5 (5H, m, Methin und Methylen); 1,3 (4H, m, Methylen); 0,9 (6H, dd, Methyl); 0,8 (3H, t, Methyl).

Massenspektrum: 269 (M⁺) (2 %).

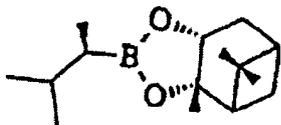
Elementaranalyse: C₁₆H₂₉N₃O₆·0,25(COOH)₂

Gefunden: C = 52,12 %; H = 8,01 %; N = 11,07 %;

Berechnet: C = 52,19 %; H = 7,85 %; N = 11,13 %;

Beispiel 9: Herstellung von L-Alanyl-L-prolyl-L-borovalin-pinandiolester; Herstellungsweg 5

[0179] $R_1 = \text{CH}_3$; $R_2 = \text{H}$; $n = 0$ oder 1 und $m = 0$ oder 1 , wobei n von m verschieden ist; $R = R' = \text{H}$; $R_3 = -(\text{CH}_2)_2-$; $R_4 = \text{CO-NH-R}_5$; $R_5 =$



a/ Herstellung von Isopropylboronsäure

[0180] Man gibt eine Lösung von 149 g Triethylborat (1 Mol) in 300 cm³ Ether und eine 2M Lösung von 103 g Isopropylmagnesiumchlorid (1 Mol) in 500 cm³ Ether gleichzeitig unter einer Stickstoffatmosphäre und heftigem Rühren unter Stickstoff bei -78 °C zu Ethylether (500 cm³), wobei man die Temperatur während 2 Stunde unterhalb -70 °C hält. Man läßt die Temperatur der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur ansteigen und setzt das Rühren während weiterer 24 Stunden fort. Man säuert die Mischung dann mit verdünnter 40 %-iger kalter Schwefelsäure (250 cm³) an und rührt, wobei man die Temperatur unterhalb von 15 °C hält. Man rührt während einer weiteren Zeitdauer von 16 Stunden und verdünnt dann mit Wasser (250 cm³), um die Emulsion zu brechen. Man trennt die Etherphase ab, extrahiert die wäßrige Phase mit Ether (3 × 200 cm³), vereinigt die Etherphasen, trocknet sie (Magnesiumsulfat) und engt sie ein. Man kristallisiert den erhaltenen Feststoff aus Wasser. Man erhält das gewünschte (feuchte) Produkt, welches unter feuchten Bedingungen oder in Ether aufbewahrt werden muß, um eine Autooxidation zu vermeiden.

¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm): 3,4 (2H, breites s, OH); 0,8 (7H, s, Methin und Methylen).

[0181] [Die Isopropylboronsäure wurde von R.M. Washburn et al., Org. Syn. (1963), Coll. Bd. IV: 68–72 beschrieben].

b/ Herstellung von Hexahydro-2-(1-methylethyl)-3a,5,5-trimethyl-[3aS-(3aα,4α,6α,7aα)]-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborol (oder Isopropylboronsäurepinandiolester): Verbindung XV.

[0182] Man rührt 30 g der gemäß a/ hergestellten Säure (0,34 Mol) und 40 g (+)-Pinandiol (0,23 Mol) in 150 cm³ Ether während 48 Stunden. Man verdünnt die Reaktionsmischung mit 150 cm³ Ether und 100 cm³ Wasser und trennt dann die Etherphase ab. Man extrahiert die wäßrige Phase mit Ether (3 × 50 cm³), vereinigt die organischen Phasen, trocknet sie (Magnesiumsulfat) und engt sie ein. Man reinigt das verbleibende Öl chromatographisch über Siliciumdioxid unter Elution mit einer Petrolether/Ethylacetat-Mischung (9/1). Man reinigt das erhaltene Öl erneut durch Destillation im Vakuum und erhält das gewünschte Produkt mit einem Siedepunkt von 64 – 68 °C bei 0,3 Torr.

¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 4,25 (1H, dd, Methin); 2,4 – 1,7 (6H, m, Methylen und Methin); 1,35 (3H, s, Methyl); 1,25 (3H, s, Methyl); 1,0 (7H, s, Methyl und Methin); 0,8 (3H, s, Methyl).

[0183] [Diese Verbindung wurde von C. A. Kettner et al., J. Biol. Chem., 259, (1984), 15106 beschrieben].

c/ Herstellung von 2-(1-Chlor-2-methylpropyl)-hexahydro-3a,5,5-trimethyl-[3aS-[2(1S),3aα,4α,6α,7aα]-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborol: Verbindung XVI.

[0184] Man rührt 200 cm³ Tetrahydrofuran und 10,6 Dichlormethan (0,124 Mol) unter einer Stickstoffatmosphäre bei -105 °C. Dann gibt man mit Hilfe einer Injektionsspritze im Verlaufe von 40 Minuten bei -105 °C 46 cm³ 1,6M Butyllithium in Hexan (0,084 Mol) zu. Man rührt diese Mischung während 15 Minuten und gibt dann langsam mit Hilfe einer Injektionsspritze eine Mischung aus 15 g der Verbindung XV (0,0675 Mol), die man gemäß b/ erhalten hat, in 60 cm³ Tetrahydrofuran zu, wobei man die Temperatur bei -105 °C hält. Man rührt die Reaktionsmischung während 30 Minuten und gibt dann im Verlaufe von 20 Minuten bei -105 °C mit Hilfe einer Injektionsspritze 40,5 cm³ 1M Zinkchlorid in Ethylether (0,0405 Mol) zu. Man läßt die Temperatur auf Raumtemperatur ansteigen und rührt noch während 16 Stunden. Man entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck und nimmt das verbleibende Öl mit 500 cm³ Ether auf. Man wäscht den Etherextrakt mit einer wäßrigen gesättigten Ammoniumchloridlösung (100 cm³) und trennt die wäßrige Phase ab. Man extrahiert sie mit Ether (2 × 100 cm³), trocknet die vereinigten Etherlösungen (Magnesiumsulfat) und engt sie ein. Man destilliert das verbleibende Öl im Vakuum und erhält die gewünschte Verbindung XVI in der Hauptfraktion mit einem Siedepunkt von 74 – 108 °C bei 0,2 Torr.

¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 4,35 (1H, d, O-CH-Pinandiolester); 3,32 (1H, d, CHCl); 2,45 – 1,9 (7H, m, Methylen-Me-

thinester von Pinandiol); 1,35 (3H, s, Methyl); 1,25 (3H, s, Methyl); 1,0 (6H, dd, CH₃: Isopropyl); 0,8 (3H, s, Methyl).

d/ Herstellung von

Hexahydro-3a,5,5-trimethyl- α -(1-methylethyl)-N,N-bis(trimethylsilyl)-[3aS-[2(1R),3a α ,4 α ,6 α ,7a α]-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborol-2-methanamin: Verbindung XVII

[0185] Man rührt 24,3 cm³ Hexamethyldisilazan (0,115 Mol) und 120 cm³ Tetrahydrofuran unter einer Stickstoffatmosphäre bei -72 °C. Dann gibt man nach und nach im Verlaufe von 40 Minuten bei einer Temperatur zwischen -72 °C und -70 °C 61 cm³ 1,6M n-Butyllithium in Hexan (0,0974 Mol) zu. Man läßt die Temperatur während 3 Stunden auf 0 °C ansteigen und kühlt die Reaktionsmischung erneut auf -72 °C ab. Man gibt langsam im Verlaufe von 30 Minuten bei -72 °C eine Mischung von 24 g der gemäß c/ erhaltenen Verbindung XVI (0,0886 Mol) und 100 cm³ Tetrahydrofuran zu. Dann bringt man die Temperatur auf 20 °C und rührt während 20 Stunden, wonach man einengt. Man behandelt das verbleibende Öl mit Ether (250 cm³) und Wasser (100 cm³). Man trennt die organische Phase ab und extrahiert die wäßrige Phase mit Ethylether (2 × 100 cm³), wonach man die Etherlösungen vereinigt, trocknet (Natriumsulfat) und einengt. Man destilliert das verbleibende Öl im Vakuum (unter Eliminierung der Kopffraktion) und erhält die Verbindung XVII mit einem Siedepunkt von 120 – 155 °C bei 0,2 Torr.

¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 4,25 (1H, d, O-CH Pinandiolester); 2,4 – 1,7 (7H, m, Methylen und Methin); 1,35 (3H, s, Methyl); 1,25 (3H, s, Methyl); 1,15 (1H, d, Methin); 0,9 (6H, dd, CH₃: Isopropyl); 0,8 (3H, s, Methyl).

e/ Herstellung von Hexahydro-3a,5,5-trimethyl- α -(1-methylethyl)-[3aS-[2(1R),3a α ,4 α ,6 α ,7a α]-4,6-methano-1,3,2-benzodioxaborol-2-methanamin, Trifluoressigsäure (oder Borvalinpinandiolester, Trifluoressigsäure): Verbindung XVIII

[0186] Man rührt 1 g (0,0258 Mol) des gemäß d/ erhaltenen Produkts in 10 cm³ Pentan unter einer Stickstoffatmosphäre bei 0 °C. Dann gibt man langsam 0,584 cm³ Trifluoressigsäure (0,0758 Mol) zu und rührt die Mischung während einer Stunde bei 0 °C. Nach dem Einengen unter vermindertem Druck und dem Absaugen unter einem starken Vakuum während 48 Stunden erhält man die Verbindung XVIII in Form eines weißen Feststoffs.

¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm): 7,7 (2H, breites s, NH₂); 4,3 (1H, d, O-CH); 2,8 (1H, m, α -CH); 2,4 – 1,8 (7H, m, Methin und Methyl); 1,35 (3H, s, Methyl); 1,25 (3H, s, Methyl); 1,0 (6H, dd, Methyl); 0,8 (3H, s, Methyl).

$[\alpha]_{23}^D + 25^\circ$ (c 1,0, CHCl₃)

f/ Herstellung von N-(tert.-Butoxycarbonyl)-L-alanyl-L-prolin: Verbindung XIX

[0187] Man löst 3 g L-Alanyl-L-prolin in Form des Hydrats (0,0147 Mol) in 30 cm³ wäßriger 0,5M NaOH und 30 cm³ Dioxan, wonach man die Mischung unter Rühren auf 0 °C abkühlt. Man gibt dann bei 0 °C mit Hilfe einer Injektionsspritze 3,53 g Di-tert.-butyldicarbonat (0,0162 Mol) zu, rührt die Reaktionsmischung während 30 Minuten bei 0 °C und dann während einer Stunde bei 20 °C, gibt 30 cm³ Ethylacetat zu und kühlt die Mischung auf 0 °C ab. Man behandelt sie dann mit wäßriger verdünnter KHSO₄ bis zum Erreichen eines pH-Werts von 2, wobei sich ein Niederschlag bildet. Man filtriert ihn ab, wäscht ihn mit Ether, trocknet ihn im Vakuum und erhält das gewünschte Produkt.

[0188] NMR (DMSO-d₆, ppm): 6,9 (1H, d, NH); 4,2 (2H, m, α -CH Alanin und Prolin); 3,5 (2H, m, Methylen); 2,1 (1H, m, CH₂: Prolin); 1,9 (3H, m, CH₂: Prolin); 1,3 (9H, s, Methyl); 1,1 (3H, d, Methyl).

[0189] [Die Verbindung wurde insbesondere von E. Wuensch et al., Int. J. Pept. Protein Res., 32 (1988), 368 beschrieben].

g/ Herstellung von N-(tert.-Butoxycarbonyl)-L-alanyl-L-prolyl-L-borovalin-pinandiolester: Verbindung XX

[0190] Man löst 3,17 g der gemäß f/ erhaltenen Verbindung unter Rühren und unter Stickstoff in 30 cm³ Tetrahydrofuran und kühlt dann auf -20 °C ab. Man gibt dann bei -20 °C 2,27 g N-Ethylmorpholin (0,0190 Mol) und dann 1,59 g Chlorameisensäureisobutylester (0,0116 Mol) zu, wobei sich ein Niederschlag bildet. Man rührt die Reaktionsmischung während 30 Minuten bei -20 °C und gibt dann eine Mischung aus 4,05 g der Verbindung XVIII in Form des Trifluoressigsäureesters (0,0110 Mol), wie man sie gemäß e/ erhalten hat, in 20 cm³ Tetrahydrofuran zu. Man rührt die Mischung während 30 Minuten bei -20 °C, läßt dann auf 20 °C erwärmen und hält während 30 Minuten bei dieser Temperatur. Dann gibt man 30 cm³ Wasser zu und extrahiert mit Ethylacetat (3 × 50 cm³), trocknet die vereinigten organischen Phasen und engt sie ein. Man reinigt das verbleibende Öl chro-

matographisch über Siliciumdioxid unter Elution mit einer Chloroform/Methanol-Mischung (9/1). Durch Trocknen des verbleibenden Öls im Vakuum erhält man die gewünschte Verbindung in Form eines weißen Feststoffs.

¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 7,0 (1H, d, NH); 5,4 (1H, d, NH); 4,65 (1H, d, α-CH); 4,45 (1H, t, α-CH); 4,30 (1H, d, O-CH); 3,5 (2H, m, Methin); 3,1 (1H, t, α-CH: Borovalin); 2,5 – 1,5 (11H, m, Methin und Methylenprolin und Pinan); 1,4 (9H, s, Methyl und tert.-Butyl); 1,35 (3H, s, Methyl); 1,3 (3H, dd, Methylalanin); 0,9 (6H, dd, Methyl); 0,75 (3H, s, Methyl).

h/ Herstellung der Titelverbindung in Form des Trifluoracetats

[0191] Man löst 0,5 g der gemäß g/ erhaltenen Verbindung (0,000962 Mol) in 2 cm³ Dichlormethan und kühlt die Mischung unter Stickstoff auf 0 °C ab. Dann gibt man unter Stickstoff bei 0 °C 3,7 g Trifluoressigsäure (0,0324 Mol) zu und rührt die Mischung während 30 Minuten. Man entfernt die überschüssige Säure unter vermindertem Druck und dann im Vakuum. Man reinigt das erhaltene Öl durch präparative HPLC mit Hilfe einer Kromasil-Säule, die mit einem 215 nm-Detektor ausgerüstet ist, unter Elution mit einer Mischung aus 0,1 %-iger wässriger CF₃COOH/0,1 %-iger methanolischer CF₃COOH (3/7) und erhält einen farblosen Feststoff mit einer Retentionszeit von 9,7 Minuten.

Schmelzpunkt = 124 – 125 °C

IR-Spektrum (KBr, cm⁻¹): 3475 (NH₂), 1671 (C = O Amid), 1614 (C = O Amid).

¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 7,9 (1H, s, NH); 4,5 (breites s, NH₂ und α-CH Alanin); 4,2 (1H, d, B-O-H); 3,95 (1H, m, α-CH Prolin); 3,45 (2H, m, CH₂ Prolin); 2,4 – 1,6 (11H, m, Methylen und Methin); 1,4 (3H, d, CH₃ Alanin); 1,3 (3H, s, Methyl); 1,2 (4H, s, Methyl und Methin); 0,8 (6H, dd, Methyl); 0,7 (3H, s, Methyl).

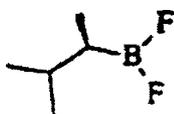
Elementaranalyse: C₂₂H₃₈BN₃O₄·2CF₃COOH

Gefunden: C = 47,8 %; H = 6,50 %; N = 6,31 %;

Berechnet: C = 48,2 %; H = 6,23 %; N = 6,49 %;

Beispiel 10: Herstellung des Hydroborats von L-Alanyl-L-prolyl-difluor-L-borovalin; Herstellungsweg 6

[0192] R₁ = CH₃; R₂ = H; n = 0 oder 1 und m = 0 oder 1, wobei n von m verschieden ist; R = R' = H; R₃ = -(CH₂)₂-; R₄ = CO-NH-R₅; R₅ =



[0193] Man kühlt eine Lösung von 0,20 g 1M BCl₃ in CH₂Cl₂ (0,000384 Mol) auf -50 °C ab und gibt dann mit Hilfe einer Injektionsspritze unter einer Stickstoffatmosphäre und unter Rühren eine Lösung von 0,20 g der in Beispiel 9 erhaltenen Verbindung (0,000384 Mol) in 1 cm³ CH₂Cl₂ zu. Man rührt die in dieser Weise erhaltene Reaktionsmischung während 15 Minuten und setzt dann das Rühren während einer Stunde bei 0 °C fort. Man gibt dann 1 cm³ Wasser und dann 5 cm³ Ethylacetat zu, trennt die wässrige Phase ab und dampft bei 20 °C zur Trockne ein. Man löst den verbleibenden weißen Feststoff in 2 cm³ Wasser und 1 cm³ Aceton und behandelt mit wässriger 0,5M Fluorwasserstoffsäure (5 cm³) während 15 Minuten. Man entfernt das Lösungsmittel bei 20 °C im Hochvakuum, rührt den verbleibenden Feststoff in Methanol, entfernt den unlöslichen Rückstand durch Filtration und dampft das Filtrat ein. Man erhält einen weißen Feststoff, den man aus einer Aceton/Wasser/Ether-Mischung kristallisiert. Man erhält die gewünschte Verbindung in Form des Hydroborats.

Schmelzpunkt = 207 – 208 °C

IR-Spektrum (KBr, cm⁻¹): 3439 (NH), 3190 (NH₃), 1652 (C = O Amid), 1629 (C = O Amid), 727 (B-F).

¹H-NMR (D₂O, ppm): 4,8 (1H, m α-CH Prolin); 4,5 (1H, m, α-CH Alanin); 3,8 (2H, m, CH₂ Prolin); 2,31 (1H, m, αCH Valin); 2,0 (4H, m, CH₂ Prolin); 1,7 (1H, m, CH Valin); 1,55 (3H, d, CH₃ Alanin); 0,88 (6H, dd, Methyl).

Elementaranalyse: C₁₂H₂₂BF₂N₃O₂·0,95 H₃BO₃

Gefunden: C = 41,51%; H = 6,86%; N = 11,72%;

Berechnet: C = 41,43%; H = 7,20%; N = 12,08%;

Beispiel 11: Herstellung von 1-(2(S)-Aminobutyryl)-(4(S)-fluor)-L-prolin-n-butylamid; Herstellungsweg 3

[0194] R₁ = CH₂CH₃; R₂ = H; n = 0 oder 1 und m = 0 oder 1, wobei n von m verschieden ist; R = R' = H; R₃ = -CH₂-CH(cis.F)-; R₄ = CO-NH-R₅; R₅ = n-C₄H₉;

a/ Herstellung des Methylesters von N-Benzoyloxycarbonyl-4(S)-fluor-L-prolin

[0195] Man löst 4,83 g (17,29 mMol) des Methylesters von N-Benzoyloxycarbonyl-4(R)-hydroxy-L-prolin (im Handel vertrieben von der Firma ALDRICH, SIGMA) unter Stickstoff in Dichlormethan (90 ml) und kühlt auf -70°C und behandelt diese Mischung tropfenweise mit 3 ml (22,71 mMol) Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST). Man erhitzt die erhaltene Mischung während einer weiteren Stunde und rührt während 18 Stunden. Man gießt die Reaktionsmischung dann in eine Mischung aus Wasser und Eis, die NaHCO_3 enthält, extrahiert mit Dichlormethan, trocknet den Extrakt (MgSO_4) und engt unter vermindertem Druck ein. Man reinigt das erhaltene gelbe Öl chromatographisch über Siliciumdioxid unter Elution mit einer Petroether/Ethylacetat-Mischung (40/60 und dann 50/50). Nach dem Eindampfen im Vakuum erhält man ein Öl; $R_f = 0,5$ (Petroether/Ethylacetat 50/50). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 7,40 – 7,27 (5H, m, ArH); 5,22 (1H, dt, $-\text{CHF}-$, $J_{\text{HF}} = 52,4$ Hz, $J = 3,7$ Hz); 5,14 – 5,06 (2H, m, CH_2 : Benzyl); 4,58 (dd, αH , $J = 30,1$ Hz, $J = 9,5$ Hz); 3,96 – 3,62 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{N}-$); 3,64, 3,75 (3H, OCH_3); 2,59 – 2,47 (1H, m, $-\text{CH}_2-$); 2,47 – 2,24 (1H, m, $-\text{CH}_2-$).
Massenspektrum (EI): m/e (% Intensität) = 281 (M^+ , 1,36); 261 ($\text{M}^+ - \text{HF}$, 0,01); 91 (Ph-CH_2^+ , 100).

b/ Herstellung von N-Benzoyloxycarbonyl-4(S)-fluor-L-prolin

[0196] Man löst 3,29 g (11,70 mMol) der gemäß a/ hergestellten Verbindung in Methanol (30 ml) und gibt dann tropfenweise bei -5°C 7 ml (14 mMol) 2M Natriumhydroxidlösung zu. Man läßt die Mischung dann während 17 Stunden bei Raumtemperatur stehen, gibt dann Wasser (100 ml) zu, entfernt das Methanol im Vakuum und wäscht die wäßrige Lösung 2-mal mit Dichlormethan. Dann säuert man diese Lösung mit Citronensäure (20 %) auf einen pH-Wert von 3 an und extrahiert mit Dichlormethan ($3 \times 50 \text{ cm}^3$). Man trocknet die Extrakte (MgSO_4), filtriert, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum (wobei man gegen Ende Ether zusetzt) und erhält in dieser Weise einen weißen Feststoff.

Schmelzpunkt = $123 - 124^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 7,38 – 7,26 (5H, m, ArH); 5,32 – 5,15 (3H, m, $-\text{CHF}-$, $J_{\text{HF}} = 52,16$ Hz, CH_2 Benzyl); 4,61 (1H, dd, αH , $J = 27,6$ Hz, $J = 9,6$ Hz); 3,98 – 3,60 (2H, m, CH_2N); 2,78 – 2,54 (1H, m, $-\text{CH}_2-$); 2,52 – 2,24 (1H, m, $-\text{CH}_2-$).

Dünnschichtchromatogramm (Ethylacetat): $R_f = 0,04$

Massenspektrum (EI): m/e (% Intensität) = 267 (M^+ , 1,82); 247 ($\text{M}^+ - \text{HF}$, 0,02); 91 (PhCH_2^+ , 100).

c/ Herstellung von N-Benzoyloxycarbonyl-4(S)-fluor-L-prolin-n-butylamid

[0197] Man löst 1,40 g (5,24 mMol) der gemäß b/ erhaltenen Verbindung unter Argon in trockenem Tetrahydrofuran (40 ml) und gibt bei 0°C 0,66 ml (5,24 mMol) 4-Ethylmorpholin und dann bei -5°C 0,685 ml (5,24 mMol) Chlorameisensäureisobutylester zu. Es bildet sich ein weißer Niederschlag aus 4-Ethylmorpholin-Hydrochlorid. Nach dem Rühren während 20 Minuten bei -5°C gibt man 0,54 ml (5,46 mMol) n-Butylamin zu und rührt die Reaktionsmischung während 40 Minuten bei 0°C und dann während einer Stunde bei Raumtemperatur. Man entfernt den Feststoff durch Filtration, wäscht ihn mit trockenem Tetrahydrofuran und dampft die erhaltene Lösung im Vakuum ein. Man behandelt den farblosen Rückstand dann mit 50 ml einer 5 %-igen Citronensäurelösung und 120 ml Ethylacetat. Nach dem heftigen Schütteln trennt man die Phasen, wäscht die organische Phase mit 50 ml 10 % KHCO_3 und dann mit 50 ml Salzlösung. Nach dem Trocknen (MgSO_4) und dem Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man einen weißen Feststoff, den man mit Petroether wäscht und im Vakuum über P_2O_5 trocknet. Man erhält das gewünschte Produkt in Form eines weißen Feststoffs.

Schmelzpunkt = $79 - 80^{\circ}\text{C}$

Dünnschichtchromatogramm (Ethylacetat/Petroether 50/50): 0,5

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 7,34 (5H, breites s, ArH); 6,50 – 6,00 (1H, breites d, $-\text{NH}-$); 5,21 (1H, dt, $-\text{CHF}-$, $J_{\text{HF}} = 51,9$ Hz, $J = 3,4$ Hz); 5,20 – 5,00 (2H, m, CH_2 : Benzyl); 4,48 (1H, d, αH , $J = 1,4$ Hz); 4,02 – 3,38 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{N}$ Prolin); 3,32 – 3,02 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{-NH-}$ NH: Butyl); 2,90 – 2,52 (1H, m, $-\text{CH}_2-$ Prolin); 2,48 – 2,08 (1H, m, $-\text{CH}_2-$ Prolin); 1,54 – 1,16 (4H, m, $-\text{CH}_2-$ NH: Butyl); 0,87 (3H, breites s, CH_3 NH Butyl).

d/ Herstellung von 4(S)-Fluor-L-prolin-n-butylamid

[0198] Man löst 1,48 g (4,59 mMol) der gemäß c/ erhaltenen Verbindung in 40 ml Methanol und gibt 0,56 g freuchtes Palladium-auf-Aktivkohle (10 %) zu. Man hydriert die Reaktionsmischung während 3 Stunden bei 60 psi, filtriert dann die Lösung und engt sie im Vakuum ein. Man erhält ein Öl, welches nach dem Trocknen im Vakuum über P_2O_5 während 18 Stunden kristallisiert und das gewünschte Produkt ergibt.

Schmelzpunkt = 30°C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 7,53 (breites s, 1H, $-\text{NH}-$); 5,16 (1H, dt, $-\text{CHF}-$, $J_1 = 53,1$ Hz, $J_2 = 3,7$ Hz); 3,82

(1H, dd, α H, $J_1 = 10,3$ Hz, $J_2 = 3,3$ Hz); 3,40 – 3,10 (4H, m, $-\text{CH}_2\text{-N-}$ und $-\text{CO-N-CH}_2\text{-}$); 2,48 – 2,20 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{-Prolin}$); 2,12 (1H, breites s, $-\text{NH-}$); 1,42 – 1,52 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{-NH: Butyl}$); 1,37 – 1,28 (2H, m, $-\text{C-H}_2\text{-NH: Butyl}$); 0,91 (3H, t, $J = 7,34$ Hz, $-\text{CH}_3$).

e/ Herstellung von 1-(N-tert.-Butoxycarbonyl)-2(S)-aminobutyryl)-(4(S)-fluor)-L-prolin-n-butylamid

[0199] Man verfährt wie in der Stufe c/ ausgehend von 0,81 g (3,98 mMol) der gemäß Beispiel 2 a/ hergestellten N-(tert.-Butoxycarbonyl)-2(S)-aminobuttersäure, wobei man anstelle von n-Butylamin die gemäß d/ erhaltene Verbindung verwendet. Das erhaltene rohe Produkt liefert beim Dünnschichtchromatogramm zwei Flecken mit ähnlichen R_f -Werten. Man trennt diese beiden Produkte durch Chromatographie über Kieselgel unter Elution mit einem Ethylacetat/Petrolether-Gradienten von 20/80 bis 60/40. Man erhält das reine Amid (zweites Produkt), welches nach dem Trocknen während 5 Tagen im Vakuum über P_2O_5 kristallisiert.

Schmelzpunkt = 67 – 68 °C

(trans-Isomeres: T und cis-Isomeres: C)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 7,52 (0,37 H, breites s, $-\text{NH- C}$); 6,55 (0,63H, breites s, $-\text{NH- T}$); 5,31 (0,37H, dt, $-\text{CHF- T}$ $J_1 = 52,3$ Hz, $J_2 = 4,0$ Hz); 5,23 (0,63H, dt, $-\text{CHF-C}$ $J_1 = 50,1$ Hz, $J_2 = 3,2$ Hz); 5,19 (0,63H, breites d, $-\text{NH- T}$, $J = 8,3$ Hz); 5,19 (0,37H, breites d, $-\text{NH- C}$ $J = 6,7$ Hz); 4,76 (0,63H, d, $\alpha\text{H T}$, $J = \text{Hz}$); 4,43 (0,37H, d, $\alpha\text{H C}$, $J = 9,2$ Hz); 4,33 (0,63H, q, $\alpha\text{H T}$ $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 6,7$ Hz); 4,09 – 3,76 (2,37H, m, $-\text{CH}_2\text{-N-Prolin}$ und $\alpha\text{H C}$); 3,46 – 2,85 (3H, m, $-\text{CO-N-CH}_2$ und $-\text{CH}_2\text{: Aminobutyryl}$); 2,34 – 2,07 (1H, m, $-\text{CH}_2$ Aminobutyryl); 1,89 – 1,20 (15H, m, tert.- C_4H_9 und $-\text{CH}_2\text{-Prolin}$ und NH: Butyl); 1,00 (1,89H, t, $\text{CH}_3\text{: Aminobutyryl T}$, $J = 7,3$ Hz); 1,00 (1,11H, t, $\text{CH}_3\text{: Aminobutyryl C}$ $J = 7,5$ Hz); 0,89 (3H, t, $\text{CH}_3\text{NH: Butyl}$, $J = 7,3$ Hz).

Massenspektrum (FAB): gefunden: $\text{MH}^+ = 374$ (11,7); 58 (100,0); berechnet $M = 373$

f/ Herstellung der Titelverbindung in Form des Trifluoracetats

[0200] Man kühlt eine Lösung von $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50/50) auf 0 °C und gibt 0,20 g (0,547 mMol) der gemäß e/ hergestellten Verbindung zu. Man rührt während einer Stunde und 15 Minuten bei Raumtemperatur und entfernt dann die Säure und das Lösungsmittel im Vakuum unter Bildung eines gelben Öls. Man gibt anschließend 2×6 ml CH_2Cl_2 zu und dampft im Vakuum ein zur Entfernung der überschüssigen Säure. Man wäscht das erhaltene rohe Produkt mit 3×20 ml wasserfreiem Diethylether und erhält einen weißen Feststoff, den man während 48 Stunden bei Raumtemperatur unter 0,25 mmHg trocknet. Man erhält das gewünschte Produkt, Schmelzpunkt = 60 – 63 °C

(T: trans-Isomeres und C: cis-Isomeres)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , ppm): 5,34 (0,73H, dm, $-\text{CHF-T}$); 5,27 (0,27H, dm, $-\text{CHF- C}$); 4,65 (1H, dd, $\alpha\text{-H: Aminobutyryl}$); 4,13 (0,73H, dd, $\alpha\text{-H: Prolin T}$); 4,05 – 3,63 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-N: Prolin}$ und 0,27H, $\alpha\text{-H: Prolin C}$); 3,28 – 3,08 (2H, m, $-\text{N-CH}_2\text{-NH: Butyl}$); 2,68 – 2,25 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{: Aminobutyryl}$); 2,10 – 1,75 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{: Prolin}$); 1,54 – 1,42 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$); 1,40 – 1,29 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$); 1,11 (2,19H, t, $\text{CH}_3\text{: Aminobutyryl T}$); 1,01 (0,81H, t, $\text{CH}_3\text{: Aminobutyryl C}$); 0,94 (0,81H, t, $\text{CH}_3\text{NH: Butyl C}$); 0,92 (2,19H, t, $\text{CH}_3\text{NH: Butyl T}$).

Massenspektrum (FAB): MH^+ gefunden = 274 (100 %);

berechnet = 273

IR-Spektrum (KBr-Preßling , cm^{-1}): 3438 (m, Amid); 3073 (m, NH_3^+); 1668 (S, C = O).

Mikroelementaranalyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_3\text{F}\cdot 1,1\text{CF}_3\text{COOH}$

Gefunden: C = 45,90 %; H = 6,30 %; N = 10,48 %

Berechnet: C = 45,78 %; H = 6,34 %; N = 10,54 %;

Beispiel 12: Herstellung von 1-(2(S)-Aminobutyryl)-(4(S)-benzyl)-Uprolin-n-butylamid; Herstellungsweg 4

[0201] $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $\text{R}_2 = \text{H}$; n = 0 oder 1 und m = 0 oder 1, wobei n von m verschieden ist; $\text{R} = \text{R}' = \text{H}$; $\text{R}_3 = -\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-$; $\text{R}_4 = \text{CO-NH-R}_5$; $\text{R}_5 = n\text{-C}_4\text{H}_9$;

a/ Herstellung des Methylesters von N-Benzyloxycarbonyl-4-keto-L-prolin

[0202] Man löst 5,0 g (17,90 mMol) des Methylesters von N-Benzyloxycarbonyl-4-hydroxy-L-prolin (im Handel vertrieben von ALDRICH, SIGMA) in 300 ml Aceton (Reagenzqualität). Man rührt diese Lösung mit Hilfe eines Magnetrührers und gibt im Verlaufe von etwa 3 Minuten 15 ml Chromsäure in etwa 8N Schwefelsäure zu. Man setzt das Rühren während einer Stunde fort und zerstört dann das überschüssige Oxidationsmittel durch Zugabe von 5 ml Isopropanol im Verlaufe von 20 Minuten. Man entfernt das Lösungsmittel und löst den Rückstand dann in Ether und filtriert zur Entfernung der Chromsalze über Fluorisil. Man reinigt das erhaltene rohe Produkt nach dem Verdampfen durch Flashchromatographie über Siliciumdioxid unter Elution mit einem Ethylacetat/Petrolether-Gradienten (Siedepunkt des Petrolethers < 40 °C) (15/85 bis 40/60). Nach dem Trocknen

unter vermindertem Druck über Nacht erhält man ein farbloses Öl.

$R_f = 0,85$ (Ethylacetat)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , ppm): 7,30 (5H, breites s, ArH); 5,20 – 5,00 (2H, m, CH_2 : Benzyl); 4,85 (1H, t, $\alpha\text{-H}$); 3,95 (2H, breites s, $-\text{CH}_2\text{-N}$: Prolin); 3,70 – 3,60 (3H, d, $-\text{OCH}_3$); 3,05 – 2,80 (1H, m, $-\text{CH}_2$: Prolin); 3,65 – 3,50 (1H, m, CH_2 : Prolin).

Massenspektrum (FAB): m/e (% Intensität) = 300 ($(\text{M} + \text{Na})^+$, 100,0); 278 (MH^+ , 13,0); 154 (43,5); 136 (12); 107 (12,5); 91 (100).

b/ Herstellung des Methylesters von N-Benzyloxycarbonyl-4-benzyliden-L-prolin

[0203] Man suspendiert 3,68 g (9,46 mMol) Benzyltriphenylphosphoniumchlorid in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran und gibt diese Mischung dann unter Stickstoff zu einer Lösung von 0,22 g (9,65 mMol) Natriumhydrid (95 %) in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran. Anschließend gibt man 25 ml trockenes DMSO zu und erhitzt die Mischung auf 70 °C, bis sie homogen ist (4 Stunden). Nach dem Abkühlen der Lösung auf 50 °C gibt man im Verlaufe von 5 Minuten eine Mischung aus 2,00 g (7,90 mMol) des gemäß a/ erhaltenen Esters und 10 ml trockenem Tetrahydrofuran zu. Man erhitzt die Reaktionsmischung dann während 16 Stunden auf 70 °C und gießt sie dann in 200 ml Wasser/Eis, welches 1,4 g KHCO_3 enthält. Dann gibt man 150 ml Dichlormethan zu, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wäßrige Phase einmal mit 100 ml Dichlormethan. Nach dem Trocknen der organischen Phase (MgSO_4) und dem Eindampfen im Vakuum reinigt man das erhaltene rohe Produkt durch Flashchromatographie über Siliciumdioxid unter Elution mit einer Ethylacetat/Petrolether-Mischung (15/85 und dann 35/65). Nach dem Trocknen im Vakuum über Nacht über P_2O_5 erhält man ein farbloses Öl.

$R_f = 0,90$ (Ethylacetat)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 7,50 – 7,05 (10H, m, ArH); 6,53 – 6,13 (1H, m, H: vinylisch); 5,30 – 5,00 (2H, m, H Benzyl); 4,73 – 4,30 (3H, m, $\alpha\text{-H}$ und N-CH_2 : Prolin); 3,80 – 3,50 (3H, dd, OCH_3); 3,33 – 3,10 (1H, m, $-\text{CH}_2$: Prolin); 3,05 – 2,67 (1H, m, $-\text{CH}_2$: Prolin);

Massenspektrum (FAB, (MNOBA Matrix + Na)): m/e (% Intensität) = 300 ($\text{MH}^+ + \text{Na}$, 97); 278 (MH^+ , 13); 154 (44); 91 (C_7H_7^+ , 100).

c/ Herstellung des Methylesters von 4(S)-Benzyl-L-prolin

[0204] Man gibt 0,95 g Palladium-auf-Aktivkohle (feucht, 10 %) zu einer Lösung von 2,10 g (5,97 mMol) des gemäß b/ erhaltenen Esters in 250 ml Methanol und hydriert diese Reaktionsmischung während 2 Stunden und 30 Minuten bei 60 psi. Nach dem Filtrieren der Lösung, dem Einengen im Vakuum und dem Trocknen über Nacht über P_2O_5 erhält man das gewünschte Produkt.

[0205] Das NMR-Spektrum zeigt die Anwesenheit von zwei Diastereoisomeren mit einem cis/trans-Verhältnis von 90/10.

(T = trans-isomeres und C = cis-Isomeres)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, ppm): 7,32 – 7,12 (5H, m, ArH); 3,82 (1H, t, $\alpha\text{-H}$, $J = 8,0$ Hz); 3,74 (3H, s, OCH_3); 3,08 – 3,02 (1H, m, $-\text{CH}_2\text{-N}$: Prolin); 2,80 – 2,73 (1H, m, $-\text{CH}_2\text{N}$ Prolin); 2,72 – 2,58 (2H, m, H: Benzyl); 1,60 – 1,70 (0,1H, m, $\text{PhCH}_2\text{CH T}$); 1,50 – 1,59 (0,9H, m, $\text{PhCH}_2\text{CH C}$).

d/ Herstellung des Methylesters von 1-(N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-aminobutyryl)(4(S)-benzyl)-L-prolin

[0206] Man gibt 0,66 g (4,01 mMol) 3-Hydroxy-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-on und 0,83 g (4,01 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) bei 0 °C zu einer Lösung von 0,815 g (3,43 mMol) N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-aminobuttersäure, die man gemäß Beispiel 3 a/ hergestellt hat, in einer Mischung aus 5 ml Dimethylformamid und 5 ml Methylenchlorid. Nach einer Stunde und 15 Minuten gibt man eine Mischung aus 0,88 g (4,01 mMol) des gemäß c/ erhaltenen Esters in 5 ml CH_2Cl_2 zu und rührt während 15 Minuten bei 0 °C und dann während zwei Tagen bei Raumtemperatur. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum nimmt man den Rückstand mit Ethylacetat auf, entfernt den Dicyclohexylharnstoff durch Filtration, wäscht das Filtrat nacheinander mit 4 % NaHCO_3 , 10 % Citronensäure und dampft dann im Vakuum ein. Man reinigt das in dieser Weise erhaltene rohe Produkt durch Flashchromatographie über Siliciumdioxid unter Elution mit einem Ethylacetat/Petrolether-Gradienten (15/85 bis 35/65). Nach dem Eindampfen erhält man eine gelbe Paste.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , ppm): 7,50 – 6,95 (10H, m, ArH); 5,60 (1H, d, $-\text{NH}-$); 5,05 (2H, m, PhCH_2O); 4,50 – 4,35 (2H, m, $\alpha\text{-H}$); 3,95 – 3,60 (4H, m, OCH_3 und $-\text{CH}_2\text{-N}$: Prolin); 3,35 – 3,20 (1H, m, $-\text{CH}_2\text{-N}$: Prolin); 2,80 – 2,10 (4H, m, PhCH_2C und $-\text{CH}_2$: Prolin); 1,95 – 1,50 (3H, m, $-\text{CH}_2$: Aminobutyryl und H Prolin); 0,95 (3H, t, CH_3 : Aminobutyryl).

$R_f = 0,61$ (Ethylacetat)

e/ Herstellung von 1-(N-Benzyloxycarbonyl)-2(S)-aminobutyryl)-(4(S)-benzyl-L-prolin

[0207] Man verseift 1,30 g (2,96 mMol) des gemäß d/ erhaltenen Esters mit 1,75 ml (3,50 mMol) 2M NaOH in 30 ml Methanol während 20 Stunden bei Raumtemperatur. Nach dem Eindampfen im Vakuum, der Aufnahme mit 100 ml destilliertem Wasser, dem zweimaligen Waschen mit Ether und dem Ansäuern mit wäßriger 5N HCl bis zu einem pH-Wert von 1 extrahiert man dreimal mit 150 ml Ethylether, trocknet die organischen Phasen (über $MgSO_4$), filtriert und dampft im Vakuum ein, wobei man das gewünschte Produkt in Form eines weißen Feststoffs erhält.

Schmelzpunkt = 56 – 57 °C

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$, ppm): 7,5 – 7,0 (10H, m, ArH); 5,7 (1H, d, -NH-); 5,05 (2H, breites s, $PhCH_2O$); 4,50 – 4,25 (2H, m, α -H); 4,00 – 3,80 (1H, m, -N- CH_2 : Prolin); 3,30 – 3,10 (1H, m, -N- CH_2 : Prolin); 2,80 – 2,10 (4H, m, $PhCH_2C$ und - CH_2 : Prolin); 1,90 – 1,40 (3H, m, - CH_2 : Aminobutyryl und H: Prolin); 0,90 (3H, t, CH_3 : Aminobutyryl).

f/ Herstellung von 1-(N-Benzyloxycarbonyl)-2(S)-aminobutyryl)-(4(S)-benzyl)-L-prolin-n-butylamid

[0208] Man verfährt nach der in Beispiel 11 c/ beschriebenen Verfahrensweise ausgehend von der oben gemäß c/ hergestellten Verbindung. Man reinigt das erhaltene rohe Produkt flashchromatographisch über Siliciumdioxid unter Elution mit einem Ethylacetat/Petrolether-Gradienten (15/85 bis 50/50). Man erhält zwei Proben des gewünschten Produkts.

g/ Herstellung der Titelverbindung in Form des Oxalat-Hydrats

[0209] Man hydriert eine Lösung von 0,75 g der oben gemäß f/ erhaltenen Verbindung in Methanol während 2 Stunden und 30 Minuten bei 60 psi unter Verwendung von 0,30 g 10 % Palladium-auf-Kohlenstoff (feucht). Nach dem Entfernen des Katalysators durch Filtration und des Lösungsmittels im Vakuum reinigt man das erhaltene rohe Produkt durch Flashchromatographie unter Verwendung einer Ethylacetat/Petrolether-Mischung (50/50) als erstes Elutionsmittel und einer Ethylacetat/Methanol-Mischung (50/50) als zweites Elutionsmittel. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels nimmt man das verbleibende Öl mit Isopropanol auf, filtriert zur Entfernung des Siliciumdioxids und erhält 350 mg (1,01 mMol) der freien Base. Man gibt 0,12 g (1,32 mMol) Oxalsäure in Ethanol zu, setzt Ether zu und erhält nach der Kristallisation das gewünschte Produkt.

Schmelzpunkt = 89 – 93 °C (offene Kapillare)

1H -NMR (400 MHz, CD_3OD , ppm): 7,32 – 7,15 (5H, m, ArH); 4,48 – 4,28 (1H, m, α -H); 4,22 – 4,10 (1H, m, α -H); 3,87 – 3,68 (1H, m, - CH_2 -N: Prolin); 3,42 – 3,06 (3H, m, - CH_2 N: Prolin und - CH_2 -N NH_2 : Butyl); 2,84 – 2,44 (3H, m, - CH_2 Ph und CH_2 : Prolin); 2,36 – 2,10 (1H, m, - CH_2 : Prolin); 2,02 – 1,76 (2H, m, - CH_2 : Aminobutyryl); 1,67 – 1,26 (5H, m, - CH_2CH_2 NH_2 : Butyl und H: Prolin); 1,12 – 0,86 (6H, m, - CH_3 : Aminobutyryl und - CH_3 NH_2 : Butyl).

Mikroelementaranalyse: $C_{20}H_{31}N_3O_2 \cdot 1,05(COOH)_2 \cdot 0,9H_2O$

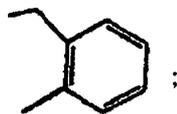
Gefunden: C = 58,19 %; H = 7,24 %; N = 8,95 %

Berechnet: C = 58,18 %; H = 7,71 %; N = 9,21 %;

Massenspektrum (FAB): m/e (% Intensität) = 368 (M^+ + Na, 14); 346 (M^+ , 100) 261 (68); 160⁺(47); 91 ($C_7H_7^+$, 7).

Beispiel 13: Herstellung von 2(2(S)-Aminobutyryl)-1,2,3,4-tetrahydro-3(S)-isochinolincarbonsäure-n-butylamid; Herstellungsweg 3

[0210] $R_1 = CH_2CH_3$; $R_2 = H$; $n = 0$ und $m = 1$; $R = R' = H$; $R_3 =$



$R_4 = CO-NH-R_5$; $R_5 = n-C_4H_9$

a/ Herstellung der 1,2,3,4-Tetrahydro-3(S)-isochinolincarbonsäure

[0211] Man löst 5,0 g (30,72 mMol) L-Phenylalanin in 50 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure und gibt 4,0 g Paraformaldehyd und 1 ml konzentrierter Schwefelsäure zu. Man erhitzt diese Lösung während zwei Tagen zum Sieden am Rückfluß, kühlt ab, filtriert, löst den verbleibenden Feststoff in einer warmen Wasser/Ethanol-Mischung (1/1, V/V) und gibt wäßriges NH_4OH (30 %) zu, bis ein pH-Wert von 7,0 erreicht ist. Man gewinnt die nach dem Abkühlen der Lösung ausgefallenen Kristalle durch Filtration, wäscht sie mit Ethanol und trocknet sie. Man erhält in dieser Weise das gewünschte Produkt.

Schmelzpunkt = 315 °C (Lit.)²³

Massenspektrum (FAB): m/e (% Intensität) = 178 (MH⁺, 23); 154 (100).

b/ Herstellung der N-Benzyloxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-3(S)-isochinolincarbonsäure

[0212] Man kühlt eine Lösung von 2,50 g (14,11 mMol) der gemäß a/ hergestellten Säure in 2N NaOH (8 ml) und rührt heftig mit Hilfe eines Magnetrührers. Alternativ gibt man 2,21 ml (15,52 mMol) Chlorameisensäurebenzylester und 8 ml 2N NaOH in etwa 10 Portionen zu. Man hält die Tempertur der Reaktionsmischung zwischen 0 und 5 °C, indem man die Zugabegeschwindigkeit der Reaktionsteilnehmer entsprechend steuert. Man gibt 9 ml 2N NaOH zu und hält die Mischung während 30 Minuten bei Raumtemperatur. Dann wäscht man die alkalische Lösung mit Ether (4 × 50 ml) und säuert dann mit 5N HCl an (pH < 2). Anschließend extrahiert man mit Methylchlorid, trocknet über MgSO₄, filtriert, dampft ein und erhält nach dem Trocknen des gebildeten Feststoffs über P₂O₅ das gewünschte Produkt.

Schmelzpunkt = 52 – 55 °C

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): 7,55 – 7,00 (9H, m, Ar-H); 5,10 (2H, d, H benzylich); 5,00 – 4,50 (3H, m, α-H und -CH₂-N: Tetrahydroisochinolin); 3,20 – 3,00 (2H, m, -CH₂: Tetrahydroisochinolin).

Massenspektrum (FAB): m/e (% Intensität) = 334 ((M + Na)⁺, 0,1); 312 (MH⁺, 3,5); 91 (C₇H₇⁺, 100).

c/ Herstellung von N-Benzyloxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-3(S)-isochinolincarbonsäure-n-butylamid

[0213] Man verfährt wie in Beispiel 11 c/ beschrieben ausgehend von der gemäß b/ erhaltenen Säure. Man rührt die Reaktionsmischung während 40 Minuten bei 0 °C und dann über Nacht bei Raumtemperatur. Anschließend gibt man 100 ml Methylchlorid zu und wäscht die Lösung mit 3 × 50 ml 10 %-iger Citronensäure. Man trennt die Phasen, nachdem man sie heftig geschüttelt hat, und wäscht dann die organische Phase mit 2 × 50 ml 5 % NaHCO₃. Nach dem Trocknen über MgSO₄ reinigt man das erhaltene rohe Produkt flashchromatographisch unter Elution mit einer Ethylacetat/Petrolether-Mischung (70/30, V/V. Nach dem Eindampfen im Vakuum trocknet man das erhaltene Produkt über Nacht über P₂O₅ und erhält in dieser Weise das reine Amid in Form eines Öls.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): 7,45 – 7,05 (9H, m, Ar-H); 5,80 (1H, d, -NH-) 5,25 – 5,06 (2H, m, -CH₂-Ph); 4,90 – 4,40 (3H, m, α-H und -NH-CH₂: Tetrahydroisochinolin); 3,42 – 2,78 (4H, m, -NH-CH₂ NH₂: Butyl und -CH₂: Tetrahydroisochinolin); 3,60 – 3,40 (2H, m, -CH₂: Tetrahydroisochinolin); 1,18 – 0,66 (7H, m, -CH₂CH₂CH₃ NH: Butyl).

R_f (Ethylacetat) = 0,60

Massenspektrum (FAB): m/e (% Intensität) = 367 (MH⁺, 13,9); 91 (C₆H₅⁺, 100).

d/ Herstellung von 1,2,3,4-Tetrahydro-3(S)-isochinolincarbonsäure-n-butylamid

[0214] Man bewirkt eine Hydrierung der gemäß c/ erhaltenen Verbindung bei den Bedingungen von Beispiel 11 d/ und erhält das gewünschte Produkt.

Schmelzpunkt = 58 – 60 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): 7,26 – 7,02 (5H, m, Ar-H und -NH: Amide); 4,08 – 3,98 (2H, m, α-H und -CH₂N: Tetrahydroisochinolin); 3,51 – 3,58 (1H, m, -CH₂-NH: Tetrahydroisochinolin); 3,32 – 3,20 (3H, m, -CH₂: Amid und 1H -CH₂: Tetrahydroisochinolin); 2,76 – 2,88 (1H, m, -CH₂: Tetrahydroisochinolin); 1,81 (1H, breites s, -NH: Tetrahydroisochinolin); 1,55 – 1,46 (2H, m, -NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃); 1,40 – 1,29 (2H, m, -NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃); 0,93 (3H, t, CH₃: Amid J = 7,3 Hz).

e/ Herstellung von 2-(N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-aminobutyl)-1,2,3,4-tetrahydro-3(S)-isochinolincarbonsäure-n-butylamid

[0215] Man verfährt wie in der Stufe c/ ausgehend von der gemäß Beispiel 3 a/ hergestellten N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-aminobuttersäure und ausgehend von der gemäß d/ erhaltenen Verbindung. Man läßt die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur stehen und gibt dann 40 ml Methylchlorid zu und wäscht diese Lösung mit 3 × 50 ml 10 %-iger Citronensäure. Nach dem heftigen Schütteln trennt man die Phasen und wäscht die organische Phase mit 2 × 50 ml 5 %-iger NaHCO₃. Nach dem Trocknen über MgSO₄ und dem Eindampfen im Vakuum reinigt man das erhaltene rohe Produkt flashchromatographisch über Siliciumdioxid unter Elution mit einer Ethylacetat/Ether-Mischung (15/85 und dann 35/65). Man erhält das gewünschte Produkt in Form eines Öls, welches man über Nacht im Vakuum über P₂O₅ trocknet.

Massenspektrum (FAB): m/e (% Intensität) = 474 ((M + Na)⁺, 0,1); 452 (M⁺, 2,5); 91 (C₇H₇⁺, 100).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): 7,42 – 7,08 (9H, m, ArH); 6,03 (1H, breites s, -NH: Amid); 5,68 und 5,39 (1H, d, -NH: Amid); 5,20 – 4,88 (3H, m, H; Benzyl und α-H); 4,86 – 4,38 (3H, m, -CH₂N: Tetrahydroisochinolin und

α -H); 3,68 – 2,90 (4H, m, $-\text{CH}_2\text{N NH}_2$: Butyl und $-\text{CH}_2$: Tetrahydroisochinolin); 2,00 – 1,60 (2H, m, $-\text{CH}_2$: Aminobutyryl); 1,44 – 1,16 (2H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 1,16 – 0,96 (2H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 0,36 und 0,78 (3H, t, CH_3 : Aminobutyryl).

f/ Herstellung der Titelverbindung in Form des Oxalats

[0216] Man bewirkt eine Hydrierung der gemäß e/ erhaltenen Verbindung bei den Bedingungen der Stufe d/. Man gibt anschließend 0,16 g (1,78 mMol) Oxalsäure zu der filtrierten Lösung und engt diese Lösung im Vakuum ein. Man gibt dann Ethanol und schließlich Ether (Verhältnis 1/50) zu, was zu einem kristallinen Produkt führt. Nach dem Abfiltrieren und dem Waschen mit Diethylether trocknet man den Feststoff während 24 Stunden bei 30 °C im Vakuum über P_2O_5 und erhält die gewünschte Verbindung.

Schmelzpunkt = 105 – 110 °C (offene Kapillare)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , ppm): 7,34 – 7,15 (4H, m, Ar-H); 4,86 – 4,54 (4H, m, 2 α -H und $-\text{CH}_2\text{N}$: Tetrahydroisochinolin); 3,43 – 2,88 (4H, m, $-\text{CH}_2$: Tetrahydroisochinolin und $-\text{NH}-\text{CH}_2$ NH: Butyl); 2,14–1,80 (2H, m, $-\text{CH}_2$: Aminobutyryl); 1,48 – 1,18 (4H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -NH: Butyl); 1,0 – 1,2 (3H, t, CH_3 : Aminobutyryl); 0,7 – 0,95 (3H, t, CH_3 -NH: Butyl).

Massenspektrum (FAB): m/e (% Intensität) = 318 (MH^+ , 96,1); 245 (30,9); 233 (40,3); 149 (100,0); 132 (65,4); 71 (38,8); 58 (53,7); 57 (73,0).

IR-Spektrum (KBr-Preßling, cm^{-1}): 3072 (m, NH); 2956 (s, CH); 1652 (s, C = O).

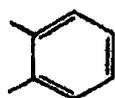
Mikroanalyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1,05(\text{COOH})_2 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$

Gefunden: C = 57,63%; H = 7,08%; N = 9,53%;

Berechnet: C = 57,35 %; H = 7,21 %; N = 9,98 %;

Beispiel 14: Herstellung von 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(S)-indolincarbonsäure-n-butylamid; Herstellungsweg 3

[0217] $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $\text{R}_2 = \text{H}$; $n = 0$ und $m = 1$; $\text{R}_3 =$



($\text{R}_6 = \text{H}$), $\text{R} = \text{R}' = \text{H}$;

$\text{R}_4 = \text{CO-NH-R}_5$; $\text{R}_5 = n\text{-C}_4\text{H}_9$

a/ Herstellung von N-Benzylloxycarbonyl-2(S)-indolincarbonsäure-n-butylamid

[0218] Man löst 7,699 g (25,9 mMol) der gemäß Beispiel 16 a/ hergestellten N-Benzylloxycarbonyl-2(S)-indolincarbonsäure unter Stickstoff in Tetrahydrofuran (150 ml). Dann gibt man bei 0 °C 2,986 g (25,9 mMol) N-Ethylmorpholin und anschließend 3,54 g (25,9 mMol) Chlorameisensäureisobutylester zu. Nach 45 Minuten gibt man 1,903 g (25,9 mMol) n-Butylamin zu und rührt die Suspension über Nacht. Man gibt Methylenchlorid (300 ml) zu und wäscht die organische Phase mit 10 %-iger Citronensäure (3 \times 100 ml) und dann mit NaHCO_3 (3 \times 100 ml). Nach dem Trocknen und dem Eindampfen erhält man einen weißen Feststoff, den man aus Methanol umkristallisiert.

Schmelzpunkt = 164 – 165 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 6,9 – 7,8 (9H, m, Ar-H); 5,2 (2H, m, CH_2 : Benzylloxycarbonyl); 4,9 (1H, m, αH); 2,9 – 3,8 (4H, m, CH_2 -Ring CH_2N); 1,0 – 1,5 (4H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 0,8–1,0 (3H, m, CH_3).

b/ Herstellung von 2(S)-Indolincarbonsäure-n-butylamid

[0219] Man löst die gemäß a/ hergestellte Verbindung in Methanol und gibt Palladium-auf-Kohlenstoff (10 %, feucht, 10 Gew.-%) zu und hydriert die Mischung während 4 Stunden bei 40 psi in einer Parr-Vorrichtung. Nach der Entfernung des Katalysators und dem Verdampfen des Methanols erhält man Kristalle, die ohne weitere Umkristallisation ausreichend rein sind.

Schmelzpunkt = 110 – 111 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 6,8 – 7,1 (4H, m, Ar-H); 4,3 (1H, m, αH); 2,9 – 3,5 (4H, m, CH_2 : Ring CH_2N); 1,0 – 1,9 (4H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 0,9 (3H, t, CH_3).

c/ Herstellung von 1-(N-Benzylloxycarbonyl-2(S)-aminobutyryl)-2(S)-indolincarbonsäure-n-butylamid

[0220] Man verfährt wie in Beispiel 15 c/ beschrieben unter Verwendung von 0,646 g (2,73 mMol) der gemäß Beispiel 3 a/ hergestellten N-Benzylloxycarbonyl-2(S)-aminobuttersäure und von 0,595 g (2,73 mMol) des ge-

mäß Stufe b/ hergestellten Amids und erhält ein Öl, welches man aus CCl_4 umkristallisiert.

Schmelzpunkt = 178 – 179 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 7,0 – 7,2 (9H, m, Ar-H); 4,9 – 5,3 (4H, m, $2 \times \alpha\text{H CH}_2$: Benzyloxycarbonyl); 3,5 (2H, m, CH_2 : Ring); 3,1 (2H, m, CH_2N); 1,0 – 2,0 (9H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N CH}_2$: Aminobutyryl CH_3 Aminobutyryl); 0,9 (3H, m, CH_3 Butyl).

d/ Herstellung der Titelverbindung in Form des Oxalat-Hydrats

[0221] Man hydriert die gemäß c/ erhaltene Verbindung nach der Verfahrensweise des Beispiels 5 c/ für N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-aminobutyryl-L-prolin-[2(S)-methyl]-n-butylamid beschriebene und isolierte Titelverbindung in Form des Oxalatsalzes, welches ohne weitere Umkristallisation ausreichend rein ist.

Schmelzpunkt = 142 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , ppm): 8,25 (1H, m, NH); 7,25 (4H, m, Ar-H); 5,1 (2H, m, $2 \times \alpha\text{H}$ (durch das Lösungsmittel verdeckt)); 3,8 (2H, m, CH_2Ar); 3,5 (2H, m, CH_2 : Ring); 3,2 (2H, m, CH_2N); 2,0 (2H, m, CH_2 : Aminobutyryl); 0,9 – 1,8 (10H, m, CH_3 Aminobutyryl $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$).

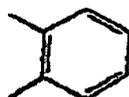
Analyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 0,75 \text{H}_2\text{O}$

Gefunden: C = 56,25 %; H = 6,99 %; N = 9,84 %;

Berechnet: C = 56,08 % H = 7,06 % N = 10,33 %;

Beispiel 15: Herstellung von 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(S)-indolincarbonsäure-n-propylamid; Herstellungsweg 3

[0222] $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $\text{R}_2 = \text{H}$; $n = 0$ und $m = 1$; $\text{R}_3 =$



($\text{R}_6 = \text{H}$); $\text{R} = \text{R}' = \text{H}$; $\text{R}_4 = \text{CO-NH-R}_5$; $\text{R}_5 = n\text{-C}_3\text{H}_7$

a/ Herstellung von N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-indolincarbonsäure-n-propylamid

[0223] Man verfährt wie in Beispiel 14 a/ beschrieben, ausgehend von der gemäß Beispiel 16 a/ hergestellten N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-indolincarbonsäure und von n-Propylamin. Man erhält einen weißen Feststoff, den man aus CCl_4 umkristallisiert.

Schmelzpunkt = 185 – 186 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 7,0–7,25 (9H, m, Ar-CH); 5,20 (2H, s, Ph- CH_2); 4,90 (1H, m, NCHCO); 3,90 (2H, m, CH_2 : Indolin); 3,0 – 3,5 (NCH $_2$: Propyl); 0,9 – 1,8 (5H, m, CH_3CH_2).

b/ Herstellung von 2(S)-Indolincarbonsäure-n-propylamid

[0224] Man bewirkt eine Hydrierung der gemäß Stufe a/ hergestellten Verbindung unter Anwendung von Bedingungen, die analog jenen seines n-Butylamids von Beispiel 14 b/ sind. Nach dem Verdampfen des Methanols erhält man einen weißen Feststoff, der ohne weitere Umkristallisation ausreichend rein ist.

^1H (CDCl_3 , ppm): 6,85 – 7,2 (4H, ArCH); 4,3 (1H, m, NCHCO); 2,9 – 3,8 (4H, m, NCH $_2$, CH_2 : Indolin); 1,5 (2H, m, NCH $_2\text{CH}_2$); 0,9 (3H, t, CH_3).

c/ Herstellung von 1-(N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-aminobutyryl)-2(S)-indolincarbonsäure-n-propylamid

[0225] Man löst 0,439 g (1,85 mMol) gemäß Beispiel 3 a/ hergestellte N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-aminobuttersäure unter Stickstoff in Tetrahydrofuran (50 ml) und kühlt in einem Eis/Wasser-Bad. Dann gibt man 0,213 g (1,85 mMol) N-Ethylmorpholin und dann- 0,253 g (1,85 mMol) Chlorameisensäureisobutylester zu. Nach 45 Minuten setzt man 0,378 g (1,85 mMol) der gemäß Stufe b/ erhaltenen Verbindung zu und setzt das Rühren während 12 Stunden fort. Man gießt die Suspension in CH_2Cl_2 (100 ml) und wäscht mit 10 %-iger Citronensäure (3×100 ml) und dann mit 5 % NaHCO_3 (3×100 ml). Nach dem Trocknen und Eindampfen erhält man einen weißen Feststoff, der in CCl_4 kristallisiert.

Schmelzpunkt = 176 – 177 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 7,0 – 7,25 (9H, m, H-Ar); 5,0 (2H, s, CH_2 : Benzyloxycarbonyl); 4,8 (1H, m, αH); 4,1 (1H, αH); 3,3 (2H, m, CH_2 : Ring); 3,0 (2H, m, CH_2N); 1,0 – 2,0 (4H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N CH}_2$: Aminobutyryl); 0,70 – 1,00 (CH_3 : Aminobutyryl CH_3 : Propyl).

d/ Herstellung der Titelverbindung in Form des Oxalat-Hydrats

[0226] Man bewirkt eine Hydrierung der in der Stufe c/ erhaltenen Verbindung bei den Bedingungen des Beispiels 5 c/ für N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-aminobutyryl-L-prolin-[2(S)-methyl]-n-butylamid und erhält die gewünschte Verbindung in Form des Oxalatsalzes, welches ohne Umkristallisation ausreichend rein ist.

Schmelzpunkt = 130 – 131 °C

¹H-NMR (CD₃OD, ppm): 7,70 (1H, m, NH); 6,55 – 6,90 (4H, m, H-Ar); 4,20 – 4,60 (2H, m, 2 × αH); 2,90 – 3,40 (2H, m, CH₂ Ring); 2,50 – 2,80 (CH₂N); 1,40 – 1,80 (2H, m, CH₂CH₃: Propyl); 1,00 (2H, m, CH₂: Aminobutyryl); 0,40 – 0,70 (6H, m, CH₃: Aminobutyryl CH₃: Propyl).

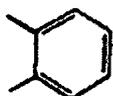
Mikroelementaranalyse: C₁₆H₂₃N₃O₂·(COOH)₂·1,25H₂O

Gefunden: C = 53,84 %; H = 6,68 %; N = 10,62 %;

Berechnet: C = 53,79 %; H = 6,90 %; N = 10,45 %;

Beispiel 16: Herstellung von 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(S)-indolincarbonsäure-methylamid; Herstellungsweg 3

[0227] R₁ = CH₂CH₃; R₂ = H; n = 0 und m = 1; R = R' = H; R₃ =



(R₆ = H); R₄ = CO-NH-R₅; R₅ = CH₃;

a/ Herstellung der N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-indolincarbonsäure

[0228] Man kühlt eine Lösung von 20 g (122,56 mMol) 2-(S)-Indolincarbonsäure in 2N NaOH (62 ml) in einem Eis-Wasser-Bad und rührt mit einem starken Magnetrührer. Alternativ gibt man 20,0 ml (140,09 mMol) Chlorameisensäurebenzylester und 68 ml 2N NaOH im Verlaufe von 60 Minuten in etwa 10 Portionen zu. Man hält die Temperatur der Reaktionsmischung zwischen 0 ° und 5 °C, indem man die Zugabegeschwindigkeit der Reaktionsteilnehmer entsprechend steuert. Anschließend gibt man 50 ml NaOH zu und hält die Mischung während 30 Minuten bei Raumtemperatur. Dann wäscht man die alkalische Lösung mit Ether (4 × 150 ml) und säuert dann durch Zugabe von 5N HCl (80 ml, pH < 2) an. Über Nacht bei Raumtemperatur fällt eine kristalline Masse aus, die man abfiltriert und mit destilliertem Wasser (500 ml) wäscht. Nach dem Trocknen über P₂O₅ erhält man das gewünschte Produkt.

Schmelzpunkt = 117 – 118 °C

¹H-NMR 400 MHz, CDCl₃, ppm): 8,30 – 6,90 (10H, m, ArH und COOH); 5,45 – 5,14 (2H, m, CH₂-Ph); 5,08 – 4,92 (1H, m, α-H); 3,65 – 3,46 (1H, m, CH₂: Indolin) 3,30 – 3,15 (1H, m, CH₂: Indolin).

Massenspektrum (FAB): m/e (% Intensität) = 342 ((M-H + 2Na)⁺, 0,2); 320 ((M + Na)⁺, 4,3); 298 (MH⁺, 5,7); 297 (M⁺; 9,3); 91 (C₇H₇⁺, 100).

b/ Herstellung von N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-indolincarbonsäure-methylamid

[0229] Man löst 4,00 g (13,45 mMol) der gemäß a/ erhaltenen Säure in 90 ml trockenem Tetrahydrofuran und gibt bei 0 °C 1,71 ml (13,45 mMol) 4-Ethylmorpholin zu. Man kühlt die Lösung auf –5 °C und gibt tropfenweise 0,62 ml (4,78 mMol) Chlorameisensäureisobutylester zu. Nach 30 Minuten bei –5 °C sättigt man die Lösung mit (gasförmigem) Methylamin. Man läßt die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur stehen und gibt dann 150 ml Dichlormethan zu und wäscht diese Lösung mit 3 × 150 ml 10 %-iger Citronensäure. Nach dem heftigen Schütteln trennt man die Phasen, wäscht die organische Phase mit 2 × 150 ml 5 % NaHCO₃. Nach dem Trocknen über MgSO₄ reinigt man das rohe Produkt durch Waschen mit warmem CCl₄. Man erhält einen weißen Feststoff, der dem reinen Amid entspricht.

Schmelzpunkt = 210 – 211 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): 7,75 (1H, breites s, COOH); 7,45 – 6,95 (9H, m, Ar-H); 5,90 (1H, breites s, NH); 5,37 – 5,10 (2H, m, CH₂-Ph); 4,93 (1H, dd, α-H); 3,62 – 3,16 (2H, m, CH₂: Indolin); 2,71 (3H, s, CH₃).

Massenspektrum (FAB): m/e (% Intensität): 311 (MH⁺, 11,3); 310 (M⁺, 11,4); 91 (C₇H₇⁺, 100).

c/ Herstellung von N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-indolincarbonsäure-methylamid

[0230] Man hydriert eine Lösung von 2,91 g (9,8 mMol) der in der Stufe b/ erhaltenen Verbindung während 3 Stunden bei 60 psi in 120 ml Methanol und in Gegenwart von 1,20 g 10 % Palladium-auf-Aktivkohle (feucht). Nach der Filtration und dem Einengen im Vakuum kristallisiert das gebildete Öl nach dem Trocknen über Nacht über P₂O₅.

Schmelzpunkt = 125 – 130 °C

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): 7,22 – 7,03 (3H, m, NH: Amid und 2 ArH); 6,82 (1H, t, J = 7,4 Hz, ArH); 6,73 (1H, d, J = 7,8 Hz, ArH); 4,42 (1H, t, α-H J = 9,4 Hz); 4,14 (1H, breites s, NH); 3,65 – 3,55 (1H, m, CH₂); 3,14 – 3,02 (1H, m, CH₂); 2,84 (3H, d, J = 15,0 Hz, CH₃).

Massenspektrum (FAB): m/e = 177 (MH⁺, 42,4); 176 (M⁺, 33,2); 118 (100,0).

d/ Herstellung von 1-(N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-aminobutyryl)-2(S)-indolincarbonsäure-methylamid

[0231] Man löst 1,73 g (8,51 mMol) der gemäß Beispiel 2 a/ hergestellten N-(tert.-Butoxycarbonyl)-2(S)-aminobuttersäure unter Argon in 40 ml trockenem Tetrahydrofuran und gibt dann bei 0 °C 1,07 ml (8,51 mMol) 4-Ethylmorpholin und dann bei –5 °C 1,11 ml (8,51 mMol) Chlorameisensäureisobutylester zu, wobei sich ein weißer Niederschlag bildet. Nach dem Rühren während 30 Minuten bei –5 °C gibt man 1,50 g (8,51 mMol) der gemäß der Stufe c/ erhaltenen Verbindung zu. Man rührt die Mischung dann während 40 Minuten bei 0 °C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Dann gibt man 100 ml Dichlormethan zu dieser Lösung und wäscht mit 3 × 50 ml 10 %-iger Citronensäure. Nach dem heftigen Schütteln trennt man die Phasen, wäscht die organische Phase mit 2 × 50 ml 5 % NaHCO₃. Nach dem Trocknen über MgSO₄ entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum und reinigt das erhaltene rohe Produkt durch Umkristallisation aus CCl₄.

Schmelzpunkt = 196 – 197 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): 8,12 (1H, d, NH); 7,45 – 6,95 (9H, m, ArH); 5,30 (1H, d, NH); 5,25 – 5,0 (2H, m, CH₂Ph); 4,82 (1H, t, α-H); 4,14 (1H, m, α-H) 3,60 – 3,45 (2H, m, CH₂: Indolin); 2,80 (3H, d, CH₃: Methylamid); 2,0 – 1,55 (2H, m, CH₂: Aminobutyryl); 1,03 (1H, t, CH₃: Aminobutyryl).

Massenspektrum (FAB): m/e (% Intensität) = 396 (MH⁺, 9,9); 91 (C₆H₅⁺, 100).

e/ Herstellung der Titelverbindung in Form des Oxalat-Hydrats

[0232] Man löst 2,15 g (5,44 mMol) der in der Stufe d/ erhaltenen Verbindung in 200 ml Methanol und gibt 0,85 g 10 % Palladium-auf-Aktivkohle (feucht) zu. Man hydriert die Reaktionsmischung während 3 Stunden bei 60 psi, filtriert dann die Lösung, gibt 1,3 Äquivalente (0,64 g) Oxalsäure (7,07 mMol) zu und engt die Lösung im Vakuum ein. Man gibt Ethanol und dann Ether zu (Verhältnis 1: 50) und erhält ein kristallines Produkt. Nach dem Filtrieren und dem Waschen mit Diethylether trocknet man den Feststoff während 24 Stunden bei 35 °C im Vakuum über P₂O₅ und erhält das gewünschte Produkt.

Schmelzpunkt = 138 – 139 °C

¹H-NMR 400 MHz, CD₃OD, ppm): 8,20 und 8,02 (1H, d, ArH); 7,36 – 7,05 (3H, m, ArH); 5,18–5,02 und 4,70 – 4,62 (1H, m, αH: Indolin); 5,01 – 4,94 und 4,28 – 4,22 (1H, m, αH: Aminobutyryl); 3,92 – 3,00 (2H, m, CH₂: Indolin); 2,78 und 2,73 und 2,33 (3H, s, CH₃: Amid); 2,26 – 2,12 und 2,12 – 2,86 (2H, m, CH₂: Aminobutyryl); 1,16 und 1,07 und 1,04 (3H, t, CH₃: Aminobutyryl).

Massenspektrum (FAB): m/e (% Intensität): 262 (MH⁺, 43,0); 154 (100); 137 (65,1); 136 (81,6).

IR-Spektrum (KBr-Preßling, cm⁻¹): 3440 (unscharf, NH); 3289 (m, NH); 2969 (m, CH); 2935 (m, CH); 1668 (s, C = O).

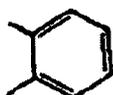
Mikroelementaranalyse: C₁₄H₁₉N₃O₂·(COOH)₂·1,25 H₂O

Gefunden: C = 51,55%; H = 6,05%; N = 11,28%;

Berechnet: C = 51,40%; H = 6,34%; N = 11,24%;

Beispiel 17: Herstellung von 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(S)-indolincarbonsäure-ethylamid; Herstellungsweg 3

[0233] R₁ = CH₂CH₃; R₂ = H; n = 0 und m = 1; R₃ =



(R₆ = H); R = R' = H; R₄ = CO-NH-R₅; R₅ = CH₂CH₃;

a/ Herstellung von N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-indolincarbonsäure-ethylamid

[0234] Man verfährt wie in Beispiel 16 b/ beschrieben unter Verwendung von (gasförmigem) Ethylamin. Man reinigt das erhaltene rohe Produkt durch Umkristallisation aus CCl₄. Durch Filtration erhält man das reine Amid in Form eines weißen Feststoffs.

Schmelzpunkt = 201,0 – 201,5 °C

R_f = 0,58 (Ethylacetat)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): 7,70 (1H, breites s, COOH); 7,45 – 6,98 (9H, m, ArH); 5,90 (1H, breites s,

NH); 5,35 – 5,18 (2H, m, CH₂: Benzyl); 4,90 (1H, dd, α-H); 3,64 – 3,04 (4H, m, CH₂: Indolinyll und NH-CH₂); 0,99 (3H, breites s, CH₃).

b/ Herstellung von 2(S)-Indolincarbonsäure-ethylamid

[0235] Man verfährt wie in Beispiel 16 c/ beschrieben ausgehend von der in der Stufe a/ erhaltenen Verbindung. Das erhaltene Öl kristallisiert nach dem Trocknen über Nacht über P₂O₅ und liefert das gewünschte Produkt.

Schmelzpunkt = 92 – 95 °C

R_f = 0,28 (Ethylacetat)

¹H-NMR (400 MHz, ppm): 7,22 – 7,00 (3H, m, NH: Amid und ArH); 6,82 (1H, t, ArH); 6,73 (1H, d, ArH); 4,42 (1H, t, α-H); 4,14 (1H, breites s, NH); 3,65 – 3,50 (1H, m, CH₂: Indolin); 3,45 – 3,20 (2H, m, CH₂CH₃); 3,14 – 3,02 (1H, m, CH₂: Indolin); 1,15 (3H, t, CH₃).

c/ Herstellung von 1-(N-Benzyloxycarbonyl)-2(S)-aminobutyryl)-2(S)-indolincarbonsäure-ethylamid

[0236] Man verfährt wie in Beispiel 16 d/ beschrieben unter Verwendung der gemäß Beispiel 3 a/ hergestellten N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-aminobuttersäure und der Verbindung der Stufe b/. Man erhält das reine Amid in Form eines weißen Feststoffs.

Schmelzpunkt = 184,5 – 185 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): 8,15 (1H, d, H aromatisch J = 7,9 Hz); 7,44 – 7,08 (8H, m, ArH); 7,04 (breites s, NH: Amid); 5,37 (1H, d, NH: Amid); 5,0 – 5,2 (2H, m, PhCH₂); 4,84 (1H, m, α-H); 4,18 (1H, m, α-H); 3,62 – 3,48 (2H, m, CH₂: Indolin); 3,34 – 3,14 (2H, m, CH₂: Ethylamid); 2,10 – 1,60 (2H, m, CH₂: Aminobutyryl); 1,20 – 0,98 (3H, m, CH₃).

d/ Herstellung der Titelverbindung

[0237] Man verfährt wie in Beispiel 16 c/ beschrieben unter Verwendung der Verbindung der Stufe c/. Nach dem Trocknen des Feststoffs während 24 Stunden bei 35 °C über P₂O₅ erhält man das gewünschte Produkt.

Schmelzpunkt = 115 – 120 °C

¹H-NMR (400 MHz, D₂O, ppm): 7,06 – 8,08 (4H, m, ArCH); 5,12 (1H, m, αH); 3,91 (1H, m, αH); 3,78 – 3,50 (1H, m, CH₂N: Indolin); 3,25 – 2,96 (3H, m, CH₂N: Indolin und NH-CH₂); 2,25 – 1,90 (2H, m, CH₂: Aminobutyryl); 1,28 – 0,98 (m, CH₃: Aminobutyryl und CH₃: Ethylamid).

Massenspektrum (FAB): m/e (% Intensität): 276 (MH⁺, 49,9); 191 (80,8); 118 (100); 89 (16,0); 77 (37,2); 58 (74,1); 51 (21,3); 50 (22,7); 46 (19,9); 39 (28,2); 31 (29,5).

IR-Spektrum (KBr-Preßling, cm⁻¹): 3395 (m, Amid); 3057 (m, NH₃⁺); 1718 und 1669 (s, C = O).

Mikroelementaranalyse: C₁₅H₂₁N₃O₂·(COOH)₂·H₂O

Gefunden: C = 53,09 %; H = 6,54 %; N = 10,84 %;

Berechnet: C = 53,26 %; H = 6,57 %; N = 10,96 %;

Beispiel 18: Herstellung von 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(R/S)-(5-methoxy)-indolincarbonsäure-n-butylamid; Herstellungsweg 7

[0238] R₁ = CH₂CH₃; R₂ = H; n = 0 und m = 1; R₃ =



R₆ = OCH₃; R = R' = H; R₄ = CO-NH-R₅; R₅ = n-C₄H₉

a/ Herstellung des Ethylesters der 5-Methoxy-2-indolcarbonsäure: Verbindung XXXXII

[0239] Man behandelt p-Anisidin (61,5 g, 499 mMol) in 500 ml 15 % HCl, die 500 g Eis enthält, mit einer Lösung von Natriumnitrit (37,5 g, 543 mMol) in Wasser (100 ml), welche man im Verlaufe von 5 Minuten tropfenweise zusetzt. Man gibt 3 g Aktivkohle zu und rührt die Mischung während 10 Minuten. Nach der Filtration wird das Filtrat schnell zu 2-Methylacetessigsäureethylester (80 g, 554 mMol) und wasserfreiem Natriumacetat (410 g, 4,998 Mol) in Ethanol (500 ml), welches 500 g Eis enthält, zugegeben. Man rührt die Mischung während 2 Stunden und extrahiert dann mit Toluol (3 × 500 ml). Man trocknet die Extrakte (Na₂SO₄) und vertreibt das Lösungsmittel unter Erhalt des reinen 1-(p-Methoxyphenylazo)-1-methyl-acetessigsäureethylester in Form eines Öls. Man gibt dieses Öl zu einer gekühlten Lösung von HCl in Ethanol (38 – 40 Gew.-%) zu und erhitzt die

Mischung während 40 Minuten zum Sieden am Rückfluß. Man rührt die Mischung während 2 Stunden bei Raumtemperatur, setzt Wasser zu (150 ml) und kühlt. Das Produkt trennt sich in Form von orangefarbenen Kristallen ab, welche gewonnen und mit kaltem Ethanol und dann mit Wasser gewaschen werden.

¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 9,03 (1H, breites s, NH); 7,31 (1H, dd, ArCH); 7,14 (1H, t, ArCH); 7,07 (1H, d, ArCH); 6,99 (1H, dd, ArCH); 4,40 (2H, q, CH₂); 3,84 (3H, s, CH₃O); 1,43 (3H, t, CH₃CH₂).

b/ Herstellung von 5-Methoxy-2(R/S)-indolincarbonsäure-n-butylamid: Verbindung XXXXIV

[0240] Man löst das Produkt der Stufe a/ (10 g, 53 mMol) in Methanol (100 ml) und behandelt es mit Magnesium (3,6 g, 150 mMol). Man hält die Reaktionstemperatur durch äußere Kühlung bei 15 – 20 °C und rührt die Mischung über Nacht. Anschließend verdünnt man sie mit 300 ml Wasser und extrahiert mit Methylenchlorid (4 × 100 ml). Man trocknet die Extrakte (Na₂SO₄) und entfernt das Lösungsmittel unter Erhalt des Methylesters der 5-Methoxy-2(R/S)-indolincarbonsäure (Verbindung XXXXIII). Man löst ihn in Butylamin (40 ml) und erhitzt ihn unter Stickstoff während 3 Stunden zum Sieden am Rückfluß. Man entfernt das überschüssige Amin und kristallisiert den Rückstand aus Ether unter Erhalt der Verbindung XXXXIV.

Schmelzpunkt = 119 – 121 °C

¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 7,2 (1H, s, NHCO); 6,6 – 6,7 (3H, m, ArCH); 4,37 (1H, t, NHCHCO); 3,90 (1H, s, NH Indolin); 3,73 (3H, s, OCH₃); 3,54 (1H, dd, ArC(H)H) 3,27 (2H, m, NHCH₂); 3,05 (1H, dd, Ar-C(H)H); 1,2–1,5 (4H, m, CH₃(CH₂)₂), 0,89 (3H, t, CH₃(CH₂)₂).

c/ Herstellung von 1-(N-Benzyloxycarbonyl)-2(S)-aminobutyryl)-2(R/S)-(5-methoxy)-indolincarbonsäure-n-butylamid: Verbindung XXXXV

[0241] Man löst 2,37 g (10 mMol) der gemäß Beispiel 3 a/ erhaltenen N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-aminobuttersäure und die in der Stufe b/ erhaltene Verbindung (2,48 g, 10 mMol) in wasserfreiem Methylenchlorid und kühlt auf 0 °C. Man behandelt die Mischung mit Triethylamin (2,03 g, 20 mMol) und dann mit Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinchlorid (2,8 g, 10 mMol). Man rührt die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur, wäscht dann mit einer 10 %-igen Citronensäurelösung (3 × 100 ml) und schließlich mit 5 %-iger Natriumbicarbonatlösung (3 × 100 ml), trocknet dann (Na₂SO₄) und entfernt das Lösungsmittel. Man reinigt das Produkt chromatographisch über Kieselgel, wobei man mit Ethylacetat/Petrolether (1/2) eluiert.

¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 8,0 (0,5H, m, NH); 7,2 – 7,3 (5H, m, Ph); 6,6 – 7,1 (3,5H, m, NH und ArCH Indolin); 4,7 – 5,7 (4H, m, PhCH₂, NH, NCHCO von Buttersäure); 4,0 – 4,3 (1H, m, NCHCO Indolin); 3,78 (3H, s, OCH₃); 3,45 (1H, m, ArCH(H) Indolin); 3,0 – 3,2 (3H, m, NHCH₂, ArCH(H) Indolin); 0,7 – 2,0 (12H, 3 × CH₂, 2 × CH₃).
Massenspektrum (FAB): m/e = 468 (M⁺ + 1).

d/ Herstellung der Titelverbindung in Form des Oxalatsalzes

[0242] Man löst die Verbindung der Stufe c/ (2,8 g, 6 mMol) in 100 ml Methanol, welches Palladium-auf-Kohlenstoff (10 %, 0,8 g, 50 % Feuchtigkeit) enthält und hydriert die Mischung während 2,5 Stunden bei 40 psi. Man entfernt den Katalysator durch Filtration und vertreibt das Lösungsmittel. Man behandelt den Rückstand mit Oxalsäure (0,85 g, 9,4 mMol) in Ethanol (10 ml) und fällt dann das Produkt mit Ether (500 ml) aus.

Mikroelementaranalyse: C₁₈H₂₇N₃O₃·(COOH)₂·0,25H₂O

Gefunden: C = 56,14%; H = 6,98%; N = 9,57%;

Berechnet: C = 56,13%; H = 6,95%; N = 9,82%;

Massenspektrum (FAB): m/e = 333 (M⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm): 8,3 – 9,1 (ArCH maskiert); 7,97 (1H, dd, CONH); 6,7 – 7,0 (2H, m, ArCH); 4,9 – 5,3 (1H, m, NCHCO Indolin); 3,2 – 3,9 (5H, m, CH₃O, NCHCO Butyl, ArCH(H)); 2,7 – 3,2 (3H, m, CONHCH₂, ArCH(H)); 1,0 – 2,0 (6H, m, CH₃CH₂, CH₃(CH₂)₂); 0,7 – 1,0 (2 × CH₃CH₂).

e/ Optische Trennung von 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(R/S)-(5-methoxy)-indolincarbonsäure-n-butylamid

[0243] Man trennt 1-(N-Benzyloxycarbonyl)-2(S)-aminobutyryl)-2(R/S)-(5-methoxy)-indolincarbonsäure-n-butylamid (Verbindung XXXXV) durch Säulenchromatographie über Kieselgel und unter Verwendung einer Methylenchlorid/Diethylether-Mischung (10/1) in seine Diastereoisomeren auf.

[0244] Das Isomere (S,S) wird als erstes eluiert. Es wird aufgefangen und aus Methanol umkristallisiert, wonach die Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe durch Hydrieren in Gegenwart von Palladium-auf-Kohlenstoff in Methanol während 2 Stunden und 30 Minuten bei einem Wasserstoffdruck von 60 psi entfernt wird, wie es oben beschrieben worden ist. Man entfernt den Katalysator durch Filtration und behandelt den Rückstand mit Oxalsäure in Methanol und anschließend mit Ether zur Bildung des Oxalatsalzes.

Schmelzpunkt = 185 – 190 °C

Mikroelementaranalyse: $C_{18}H_{27}N_3O_3 \cdot 1,4C_2H_2O_4 \cdot 0,5H_2O$

Gefunden: C = 53,3%; H = 6,81%; N = 9,05 %;

Berechnet: C = 53,3%; H = 6,63%; N = 8,97%;

Das Isomere (S,R) wird an zweiter Stelle eluiert. Es wird in ähnlicher Weise wie das Isomere (S,S) behandelt, um das Oxalatsalz zu bilden.

Schmelzpunkt = 95 – 105 °C

Mikroelementaranalyse: $C_{18}H_{27}N_3O_3 \cdot 1,35C_2H_2O_4$

Gefunden: C = 54,4%; H = 6,55%; N = 9,45%;

Berechnet: C = 54,1 %; H = 6,58 %; N = 9,24 %;

Beispiel 19: Herstellung von 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(R/S)-(6-methoxy)-indolincarbonsäure-n-butylamid; Herstellungsweg 7

[0245] $R_1 = CH_2CH_3$; $R_2 = H$; $n = 0$ und $m = 1$; $R_3 =$



$R_6 = OCH_3$; $R = R' = H$; $R_4 = CO-NH-R_5$; $R_5 = n-C_4H_9$

[0246] Man verfährt wie in Beispiel 18 beschrieben und erhält die Titelverbindung in Form des Oxalatsalzes.

Mikroelementaranalyse: $C_{18}H_{27}N_3O_3 \cdot (COOH)_2 \cdot H_2O$:

Gefunden: C = 54,54%; H = 7,08%; N = 9,52%;

Berechnet: C = 54,41 %; H = 7,08 %; N = 9,52 %;

1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 8,5 (1H, b, NH); 7,3 – 8,2 (6H, m, NH_3^+ , ArCH, H_2O); 7,0 – 7,2 (1H, m, ArCH); 6,5 – 6,7 (1H, m, ArCH); 5,05 (1H, dd, NCHCO: Indolin); 3,2 – 4,1 (5H, m, CH_3O , ArCH(H), NCHCO Butyryl); 2,7 – 3,2 (3H, m, NCH_2 , ArCH(H)); 1,5 – 2,0 (2H, m, CH_2); 1,0 – 1,5 (4H, m, $2 \times CH_2$); 0,7 – 1,0 (6H, m, $2 \times CH_3$).

Beispiel 20: Herstellung von 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(R/S)-(5-fluor)-indolincarbonsäure-n-butylamid; Herstellungsweg 7

[0247] $R_1 = CH_2CH_3$; $R_2 = H$; $n = 0$ und $m = 1$; $R_3 =$



$R_6 = F$; $R = R' = H$; $R_4 = CO-NH-R_5$; $R_5 = n-C_4H_9$

a/ Herstellung des Ethylesters der (5-Fluor)-2-indolcarbonsäure: Verbindung XXXXII

[0248] Man verfährt wie in Beispiel 18 a/ zur Herstellung von 1-(p-Fluorphenylazo)-1-methyl-acetessigsäure-ethylester ausgehend von p-Fluoranilin und 2-Methylacetessigsäureethylester. Man löst die Verbindung in 270 ml Essigsäure, die 15 ml Schwefelsäure enthält und erhitzt die Mischung dann während 15 Minuten zum Sieden am Rückfluß. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur gibt man 500 ml Wasser zu und extrahiert die Mischung mit Ether (500 ml) und mit Methylenchlorid (500 ml). Man wäscht die vermischten Extrakte mit Wasser (1000 ml) und mit einer 10 %-igen Kaliumcarbonatlösung (300 ml), trocknet und vertreibt das Lösungsmittel. Man erhält das Produkt dann durch Kristallisation aus Ethanol.

1H -NMR ($CDCl_3$, ppm): 7,0 – 7,4 (4H, m, ArCH); 4,41 (2H, q, CH_2); 1,40 (3H, t, CH_3).

b/ Herstellung von 5-Fluor-2(R/S)-indolincarbonsäure-n-butylamid: Verbindung XXXXIV

[0249] Man verfährt wie in Beispiel 18 b/ beschrieben.

Schmelzpunkt = 93 – 5 °C

1H -NMR ($CDCl_3$, ppm): 7,12 (1H, b, NH); 6,6 – 6,9 (3H, m, ArCH); 4,42 (1H, t, $NHCHCO$); 4,03 (1H, b, NH); 3,56 (1H, dd, ArCH(H)); 3,27 (2H, m, CH_2NH); 3,05 (1H, m, ArCH(H)); 1,2 – 1,7 ($CH_3(CH_2)_2$); 0,90 (3H, t, CH_3).

Massenspektrum (FAB): $m/e = 237$ ($M^+ + 1$).

c/ Herstellung von 1-(N-(Benzyloxycarbonyl)-2(S)-aminobutyryl)-2(R/S)-(5-fluor)-indolincarbonsäure-n-butylamid: Verbindung XXXXV

[0250] Man verfährt wie in Beispiel 18 c/ beschrieben und reinigt das Produkt dann durch Chromatographie über Kieselgel (Elutionsmittel: Ethylacetat/Petrolether 1/1).

Schmelzpunkt = 192 – 3 °C

¹H-NMR(CDCl₃, ppm): 8,05 (1H, b, NH); 7,2 – 7,4 (5H, m, Ph); 6,8 – 7,1 (4H, m, NH, ArCH Indolin); 4,7 – 5,4 (4H, m, PhCH₂, 2 × NCHCO); 3,5 (2H, m, ArCH₂ Indolin); 3,2 (2H, m, CH₂NHCO); 0,7 – 2,0 (12H, m, CH₃CH₂ und CH₃(CH₂)₂).

d/ Herstellung der Titelverbindung in Form des Oxalatsalzes

[0251] Man verfährt wie in Beispiel 18 d/ beschrieben.

Mikroelementaranalyse: C₁₇H₂₄FN₃O₂·(COOH)₂·0,75H₂O:

Gefunden: C = 53,58 %; H = 6,60 %; N = 10,25 %;

Berechnet: C = 53,70%; H = 6,52%; N = 9,89%;

¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm): 8,60 (1H, b, NH); 7,8 – 8,1 (1H, m, ArCH); 7,2 – 7,8 (4H, b, NH₃⁺ und H₂O); 6,8 – 7,2 (2H, m, ArCH); 5,0 – 5,2 (1H, m, NHCHCO Indolin); 2,6 – 3,8 (5H, m, NCHCO Butyryl, ArCH₂, CH₂NHCO); 1,5 – 2,0 (2H, m, CH₂); 1,0 – 1,5 (4H, m, 2 × CH₂); 0,6 – 1,0 (6H, m, 2 × CH₃).

Massenspektrum (FAB): m/e = 322 (M⁺+1).

e/ Optische Trennung von 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(R/S)-(5-fluor)-indolincarbonsäure-n-butylamid

[0252] Man trennt die 1-(N-(Benzyloxycarbonyl)-2(S)-aminobutyryl)-2(R/S)-(5-fluor)-indolincarbonsäure durch Säulenchromatographie über Kieselgel unter Verwendung einer Mischung aus Petroether (Siedebereich = 60 – 80 °C)/Ethansäureethylester (2/1) in seine Diastereoisomeren auf.

[0253] Das Isomere (S,R) wird als erstes eluiert und wird aus einer Petrolether/Diethylether-Mischung umkristallisiert und dann durch Hydrierung wie in Beispiel 18 e/ beschrieben von der Schutzgruppe befreit. Man erhält das Isomere (S,R) in Form des Oxalatsalzes.

Schmelzpunkt = 173 – 177 °C

Analyse: C₁₇H₂₄FN₃O₂·C₂H₂O₄·H₂O

Gefunden: C = 52,9%; H = 6,37%; N = 9,52%;

Berechnet: C = 53,14%; H = 6,57%; N = 9,78%;

[0254] Das Isomere (S,S) wird als zweites eluiert und zu seiner Reinigung und der Abspaltung der Schutzgruppe in analoger Weise wie das erste Isomere behandelt. Man erhält das Isomere (S,S) ebenfalls in Form des Oxalatsalzes.

Schmelzpunkt = 105 – 110 °C

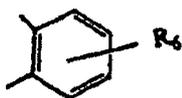
Mikroelementaranalyse: C₁₇H₂₄FN₃O₂·C₂H₂O₄·H₂O

Gefunden: C = 52,9%; H = 6,37%; N = 9,70%;

Berechnet: C = 53,14%; H = 6,57%; N = 9,78%;

Beispiel 21: Herstellung von 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(R/S)-(5-benzyloxy)-indolincarbonsäure-n-butylamid; Herstellungsweg 7

[0255] R₁ = CH₂CH₃; R₂ = H; n = 0 und m = 1; R₃ =



R₆ = OCH₂Ph; R = R' = H; R₄ = CO-NH-R₅; R₅ = n-C₄H₉

[0256] Man verfährt wie in Beispiel 18 beschrieben.

[0257] Man löst 1-(N-(tert.-Butoxycarbonyl)-2(S)-aminobutyryl)-2(R/S)-(5-benzyloxy)-indolincarbonsäure-n-butylamid (3,56 g, 7 mMol) in Ethylacetat (20 ml) und behandelt dann in Ethylacetat mit HCl (3 M, 25 ml). Man rührt die Mischung während 1 Stunde bei Raumtemperatur, gewinnt dann den gebildeten Feststoff, wäscht ihn und trocknet ihn. Man isoliert die Titelverbindung in Form des Hydrochlorids.

Mikroelementaranalyse: C₂₄H₃₁N₃O₃·HCl·H₂O

Gefunden: C = 63,28 %; H = 6,92 %; N = 9,20 %;

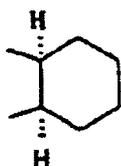
Berechnet: C = 63,36 %; H = 7,31 %; N = 9,24 %;

¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm): 8,7 (0,9H, breites s, NH des einen Diastereoisomeren); 8,5 (breites s, NH₃⁺ und H₂O); 8,07 (0,1H, NH des zweiten Diastereoisomeren); 7,93 (1H, d, ArCH); 7,2 – 7,5 (5H, m, ArCH); 6,93 (1H, s, ArCH); 6,84 (1H, dd, ArCH); 5,35 (0,9H, dd, NCHCO Indolin des einen Diastereoisomeren); 4,9 – 5,2 (2,1H, PhCH₂, NCHCO Indolin des zweiten Diastereoisomeren); 4,7 (0,1H, m, NCHCO Butyryl des einen Diastereoisomeren); 3,92 (0,9H, m, NCHCO Butyryl des zweiten Diastereoisomeren); 3,4 – 3,7 (1H, m, ArCH(H) Indolin); 2,8 – 3,1 (3H, m, ArCH(H) Indolin, NCH₂); 1,5 – 2,0 (2H, m, CH₂); 1,05 – 1,5 (4H, m, 2 × CH₂); 0,7–1,0 (6H, m, 2 × CH₃).

Massenspektrum (FAB): m/e = 410 (M⁺+1).

Beispiel 22: Herstellung von 1-(2(5)-Aminobutyryl)-2(S)-[(3aS,7aS)-perhydro]-indolincarbonsäure-n-butylamid; Herstellungsweg 3

[0258] R₁ = CH₂CH₃; R₂ = H; n = 0 und m = 1; R₃ =



R = R' = H; R₄ = CO-NH-R₅; R₅ = n-C₄H₉

a/ Herstellung der 2(S)-[(3aS,7aS)-Perhydro]-indolincarbonsäure in Form des N-Acetatsalzes.

[0259] Man hydriert eine Lösung von 2(S)-Indolincarbonsäure (2,5 g, 15,32 mMol) in Essigsäure, die PtO₂ (1 g) enthält, während 2 Stunden bei 55 °C und 60 psi. Man entfernt den Katalysator durch Filtration, beseitigt das Lösungsmittel im Vakuum und erhält einen rohen Rückstand, den man aus Diethylether kristallisiert, so daß man nach dem Filtrieren und dem Waschen mit Ether einen weißen Feststoff erhält.

Schmelzpunkt = 247 – 248 °C

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD, ppm): 4,05 – 3,90 (1H, m, H-Brücke); 3,70 – 3,55 (1H, m, αH); 2,45 – 2,20 (2H, m, CH₂-COOH); 2,15 – 1,25 (12H, m, CH₂: Cyclohexyl, H-Brücke und CH₃ AcOH).

b/ Herstellung der N-(Benzyloxycarbonyl)-2(S)-[(3aS,7aS)-perhydro]-indolincarbonsäure

[0260] Man kühlt eine Lösung der in der Stufe a/ erhaltenen Verbindung (1,28 g, 5,58 mMol) in 2N NaOH (30 ml) mit einem Wasser-Eis-Bad und rührt heftig. Dann gibt man Chlorameisensäurebenzylester (0,95 ml, 6,65 mMol) und 2N Natriumhydroxidlösung (30 ml) (etwa 10 Portionen) zu. Man hält die Temperatur der Reaktionsmischung durch Einstellung der Zugabegeschwindigkeit der Reaktionsteilnehmer zwischen 5 und 10 °C. Man gibt dann 40 ml 2N Natriumhydroxidlösung zu und hält die Mischung während 30 Minuten bei Raumtemperatur. Man wäscht die alkalische Lösung mit Ether (4 × 50 ml) und säuert dann durch Zugabe von 5N HCl auf einen pH-Wert von < 2 an. Man extrahiert die Lösung mit CH₂Cl₂ und trocknet die Extrakte über MgO₄, filtriert sie und dampft im Vakuum ein. Man trocknet das erhaltene Öl im Vakuum über P₂O₅ und erhält das gewünschte Produkt.

¹H (200 MHz, CDCl₃, ppm): 7,14 (5H, breites s, ArCH); 5,05 (2H, breites s, H Benzyl); 4,20 – 4,10 (1H, m, H-Brücke); 4,00 – 3,75 (1H, m, αH); 2,20 – 1,00 (11H, m, CH₂ Cyclohexyl, H-Brücke, CH₂COOH).

c/ Herstellung von N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-[(3aS,7aS)-perhydro]-indolincarbonsäure-n-butylamid

[0261] Man verfährt wie in Beispiel 11, Stufe c/ beschrieben unter Verwendung des in Beispiel 22, Stufe b/ erhaltenen Produkts.

[0262] Man löst 1,40 g des Produkts der vorhergehenden Stufe (4,61 mMol) in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran und gibt bei einer Temperatur von 0 °C 4-Ethylmorpholin (4,61 mMol) zu. Man kühlt die Lösung auf –5 °C und gibt tropfenweise Chlorameisensäureisobutylester (4,61 mMol) zu. Nach 30 Minuten bei –5 °C gibt man 0,46 ml Butylamin (4,61 mMol) zu der Lösung und beläßt die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur. Man gibt dann 70 ml Dichlormethan zu und wäscht diese Lösung mit 3 × 50 ml 10 %-iger Citronensäure. Nach dem heftigen Rühren trennt man die Phasen, wäscht die organische Phase mit 2 × 50 ml 5 % NaHCO₃. Nach dem Trocknen über MgSO₄ dampft man die Lösung im Vakuum ein und erhält das rohe Amid, welches ohne weitere Reinigung verwendet wird.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): 7,30 (5H, breites s, ArCH); 5,05 (2H, breites s, H Benzyl); 4,20 (1H, m, αH); 4,00 – 3,80 (1H, m, H-Brücke); 3,80 – 3,60 (1H, m, NH); 3,20 – 3,00 (2H, m, CH₂-NH Butylamid); 2,30 – 1,00 (15H, m, CH₂ Cyclohexyl, CH₂-CH₂-BuNH, H-Brücke, CH₂-COOH); 1,00 – 0,80 (6H, m, CH₃ Butylamid).

d/ Herstellung von 2-[(2S,3aS,7aS)-perhydro]-indolincarbonsäure-n-butylamid

[0263] Man hydriert eine Lösung des Produkts der Stufe c/ (1,70 g, 4,54 mMol) in 200 ml Methanol während 2 Stunden und 30 Minuten bei 60 psi unter Verwendung von 0,6 g Pd/C (10 %, feucht) als Katalysator. Das Amid wird in Form eines Öls isoliert.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): 7,80 (1H, breites s, NH); 3,90 – 3,80 (1H, m, αH); 3,50 – 3,00 (3H, m, -CH₂-NH-Bu-NH-, H-Brücke); 3,00 – 1,05 (15H, m, -CH₂-Cyclohexyl, H-Brücke, -CH₂- Butylamid); 0,95 (3H, t, CH₃ Butylamid).

e/ Herstellung von 1-(N-Benzyloxycarbonyl)-2(S)-aminobutyryl)-2(S)-[(3aS,7aS)-perhydro]-indolincarbonsäure-n-butylamid

[0264] Man löst die gemäß Beispiel 3 a/ erhaltene N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-aminobuttersäure (0,95 g, 4 mMol) in 45 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran und gibt 0,51 ml 4-Ethylmorpholin (4,01 mMol) bei 0 °C zu. Man kühlt diese Lösung auf -5 °C und behandelt sie tropfenweise mit Chlorameisensäureisobutylester (0,52 ml, 4,01 mMol). Nach 30 Minuten bei -5 °C gibt man die Verbindung der Stufe d/ (0,90 g, 4,01 mMol) in Lösung in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zu der Mischung und läßt die in dieser Weise erhaltene Mischung über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Man gibt dann 50 ml Dichlormethan zu, wäscht die Mischung mit 3 × 50 ml einer 10 %-igen Citronensäurelösung, wäscht die organische Phase mit 2 × 50 ml 5 % NaHCO₃, tocknet über MgSO₄, dampft die Lösung im Hochvakuum ein und erhält ein rohes Produkt, welches man durch Flashchromatographie über Siliciumdioxid unter Elution mit einer Ethylacetat/Ether-Mischung (15/85 und dann 35/65) reinigt. In dieser Weise erhält man das gewünschte Produkt in Form eines Öls, welches man über Nacht unter vermindertem Druck über P₂O₅ trocknet.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): 7,20 (5H, breites s, ArCH); 6,90 (1H, breites s, -NH-); 5,45 (1H, d, -NH-); 5,10 – 4,95 (2H, m, H Benzyl); 4,50 – 4,30 (2H, m, H-Brücke und αH); 4,10 – 4,00 (1H, m, αH); 3,20 – 3,00 (2H, m, -CH₂- Butylamid) 2,65 – 1,00 (17H, m, -CH₂- Cyclohexyl, H-Brücke, -CH₂- Aminobutyryl, -CH₂- Butylamid); 1,00 – 0,90 (6H, m, CH₃ Aminobutyryl und CH₃ Butylamid).

Massenspektrum (FAB): m/e (% Intensität): 444 (MH⁺, 13,5); 225 (56); 124 (100); 91 (91).

f/ Herstellung der Titelverbindung

[0265] Man hydriert eine Lösung der in der Stufe e/ erhaltenen Verbindung (0,66 g, 1,49 mMol) in 100 ml Methanol während 3 Stunden bei 60 psi unter Verwendung eines Pd/C-Katalysators (0,25 g, 10 %, feucht). Man entfernt den Katalysator durch Filtration und verdampft das Lösungsmittel im Vakuum. Man gibt 0,18 g Oxalsäure (1,98 mMol) zu dem in dieser Weise erhaltenen rohen Öl in Ethanol zu, gibt Ether zu, kristallisiert, filtriert und trocknet im Vakuum unter Erhalt des gewünschten Produkts.

Schmelzpunkt = 168 – 9 °C (offene Kapillare)

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm): 4,30 – 4,25 (1H, m, αH); 4,05 – 3,85 und 3,40 – 3,35 (2H, m, αH und 7aH); 3,15 – 2,98 (2H, m, -CH₂-NH-BuNH₂); 2,33 – 2,15 (1H, m, 3aH); 2,05 – 1,50 (9H, m, -CH₂- Aminobutyryl, -CH₂- Perhydroindolin); 1,45 – 1,05 (7H, m, -CH₂-CH₂-BuNH₂ und H Prolin); 0,95 – 0,75 (6H, m, -CH₃ Aminobutyryl und -CH₃ BuNH₂).

Massenspektrum (FAB): m/e (% Intensität) = 332 (MH + Na)⁺, 1); 310 (MH⁺, 100); 225 (75); 124 (66); 59 (C₇H₇⁺, 43).

IR-Spektrum (KBr-Preßling, cm⁻¹): 3342 (NH₃⁺, unscharf); 3049 (NH, unscharf); 2937 (CH, s); 2857 (CH, s); 1745 (C = O, s); 1682 (s); 1652 (s).

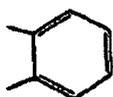
Mikroelementaranalyse: C₁₇H₃₁N₂O₂·1,0C₂H₂O₄·0,3H₂O

Gefunden: C = 56,34 %; H = 8,37 %; N = 10,33 %;

Berechnet: C = 56,36 %; H = 8,36 %; N = 10,38 %;

Beispiel 23: Herstellung von 2-(2(S)-Aminobutyryl)-1-(R/S)-isoindolincarbonsäure-n-butylamid; Herstellungsweg 5

[0266] R₁ = CH₂CH₃; R₂ = H; n = 1 und m = 0; R₃ =



[0267] $R = R' = H$; $R_4 = CO-NH-R_5$; $R_5 = n-C_4H_9$

a/ Herstellung der o-(Brommethyl)-phenylessigsäure

[0268] Man löst o-Tolylessigsäure (40 g, 266 mMol), N-Bromsuccinimid (52,147 g, 293 mMol) und Benzylperoxid (0,174 g, katalytisch) in 300 ml CCl_4 . Man erhitzt die Suspension zum Sieden am Rückfluß und hält sie während 12 Stunden am Rückfluß. Nach dem Abkühlen trennt man die festen Teilchen durch Filtration ab, verdampft das CCl_4 im Vakuum und erhält einen weißen Feststoff, der ohne Umkristallisation ausreichend rein ist. 1H -NMR ($CDCl_3$, ppm): 7,25 (4H, m, ArH); 4,3 (2H, s, CH_2COOH); 3,7 (2H, s, CH_2Br).

b/ Herstellung des Methylesters der o-(Brommethyl)-phenylbromessigsäure

[0269] Man löst die in der Stufe a/ erhaltene Säure in 44 ml $SOCl_2$ und erhitzt während 3 Stunden auf 55 °C. Dann entfernt man das $SOCl_2$ im Vakuum und behandelt das erhaltene braune Öl mit 26 ml Br_2 unter Bestrahlung mit einer UV-Lampe mit 450 W während 2 Stunden. Nach der Addition wird das Brom durch Destillation im Vakuum entfernt und der schwarze Rückstand in 305 ml Methanol gegossen. Anschließend entfernt man das Methanol und es verbleibt ein schwarzes Öl, welches bei einem Druck von 0,1 mmHg destilliert wird. Man gewinnt die Destillatfraktionen zwischen 120 und 130 °C. 1H -NMR ($CDCl_3$, ppm): 7,0 – 7,50 (4H, m, ArH); 5,7 (1H, s, CH); 4,3 (2H, d, CH_2Br); 3,7 (3H, s, CH_3).

c/ Herstellung des Methylesters der N-Benzyl-1(R/S)-isoindolincarbonsäure in Form des Hydrochlorids

[0270] Man löst den in der Stufe b/ erhaltenen Methylester (46,4 g, 144 mMol) unter Stickstoff in wasserfreiem Toluol (288 ml). Man gibt 46,35 g Benzylamin (864 ml) unter Verwendung einer Eis/Salz-Mischung zu und rührt die Mischung während 72 Stunden. Anschließend entfernt man das Hydrobromid durch Filtration und zieht das Toluol im Vakuum ab. Man löst das erhaltene gelbe Öl in Ether und leitet zur Bildung des Hydrochlorids HCl ein. Schmelzpunkt = 160 – 161 °C. 1H -NMR (D_2O , ppm): 7,00 (9H, m, ArH); 5,20 (1H, s, αH); 4,10 (2H, d, CH_2 Ring); 4,00 (2H, d, CH_2Bn); 3,10 (3H, s, CH_3).

d/ Herstellung des Methylesters der 1(R/S)-Isoindolincarbonsäure in Form des Hydrochlorids

[0271] Man löst das Produkt der Stufe c/ (5 g, 16 mMol) in 100 ml Ethanol und gibt Pd/C (10 %, feucht) zu. Man rührt die Suspension während 8 Stunden bei 50 °C und unter einem Wasserstoffdruck von 40 psi. Man extrahiert den Katalysator durch Filtration und engt das Ethanol auf ein geringes Volumen ein. Durch Zugabe von Ether bildet man weiße Kristalle, deren Reinheitsgrad ausreicht und keine Umkristallisation erforderlich macht. Schmelzpunkt = 159 – 161 °C. 1H -NMR (CD_3OD , ppm): 7,25 – 7,30 (4H, m, ArH); 5,50 (1H, s, αH); 4,50 (2H, d, CH_2 Ring); 3,8 (3H, s, CH_3).

e/ Herstellung des Methylesters der 2-(N-(Benzyloxycarbonyl)-2(S)-aminobutyryl)-1(R/S)-isoindolincarbonsäure

[0272] Man löst die N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-aminobuttersäure (Verbindung des Beispiel 3, Stufe a/) (2,62 g, 11,04 mMol) unter Stickstoff in 100 ml Tetrahydrofuran und kühlt mit einer Eis/Salz-Mischung. Man gibt N-Ethylmorpholin (1,27 g, 11,04 mMol) und dann Chlorameisensäureisobutylester (1,51 g, 11,04 mMol) zu. Nach 30 Minuten gibt man die in der Stufe d/ erhaltene Verbindung (2,347 g, 11,04 mMol) zu und setzt das Rühren über Nacht fort. Man gießt die Mischung dann in 200 ml CH_2Cl_2 , wäscht mit 3 × 100 ml Citronensäure (10 %) und dann mit 3 × 100 ml $NaHCO_3$ (5 %), trocknet, dampft ein und erhält ein helles Öl. 1H -NMR ($CDCl_3$, ppm): 7,25 (9H, m, ArH); 5,75 (1H, m, αH); 5,10 (2H, s, CH_2 Benzyloxycarbonyl); 4,60 – 5,00 (3H, m, αH , CH_2 Ring); 3,8 (3H, s, OCH_3); 1,60 – 2,00 (2H, m, CH_2 Aminobutyryl); 1,0 (3H, m, CH_3 Aminobutyryl).

f/ Herstellung der 2-(N-Benzyloxycarbonyl)-2(S)-aminobutyryl)-1(R/S)-isoindolincarbonsäure

[0273] Man löst die Verbindung der Stufe e/ (3,422 g, 8,6 mMol) in 69 ml Methanol, gibt 8,6 ml 2N NaOH zu

und rührt die Lösung während 24 Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend gibt man 172 ml Wasser zu und zieht das Methanol im Vakuum ab. Man säuert die Lösung mit konzentrierter HCl bis zu einem pH-Wert von 2 an und extrahiert die dabei gebildete Suspension mit CH_2Cl_2 . Nach dem Trocknen zieht man das CH_2Cl_2 ab und erhält ein 61.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 7,00 – 7,30 (9H, m, ArH); 5,75 (2H, m, CH_2 Ring); 4,8 – 5,2 (3H, m, αH , CH_2 Benzyloxycarbonyl); 4,60 (1H, m, αH); 1,90 (2H, m, CH_2 Aminobutyryl); 1,0 (3H, m, CH_3 Aminobutyryl).

g/ Herstellung von 2-(N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-aminobutyryl)-1(R/S)-isoindolincarbonsäure-n-butylamid

[0274] Man löst die Verbindung der Stufe f/ (2,70 g, 7,07 mMol) unter Stickstoff in 100 ml Tetrahydrofuran und kühlt mit einer Eis/Salz-Mischung. Anschließend gibt man N-Ethylmorpholin (0,814 g, 7,07 mMol) und dann Chlorameisensäureisobutylester (0,966 g, 7,07 mMol) zu. Nach 30 Minuten gibt man n-Butylamin (0,517 g, 7,07 mMol) zu und setzt das Rühren über Nacht fort. Man gießt die Mischung dann in 200 ml CH_2Cl_2 , wäscht mit 3×100 ml Citronensäure (10 %) und dann mit 3×100 ml NaHCO_3 (5 %), trocknet und dampft ein unter Erhalt eines hellen Öls.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 7,25 (9H, m, ArH); 5,20 – 5,30 (2H, m, CH_2 Ring); 4,80 – 5,10 (3H, m, αH , CH_2 Benzyloxycarbonyl); 4,00 – 4,25 (1H, m, αH); 3,0 (2H, m, CH_2N); 1,00 – 1,90 (6H, m, CH_2 Aminobutyryl, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); 0,8 – 1,5 (6H, m, CH_3 Aminobutyryl, CH_3 Butyl).

h/ Herstellung der Titelverbindung in Form des Oxalatsalzes

[0275] Man hydriert die Verbindung der Stufe g/ in gleicher Weise wie in Beispiel 5, Stufe c/ beschrieben und isoliert das Produkt in Form des Oxalatsalzes.

Schmelzpunkt = 90 – 92 °C

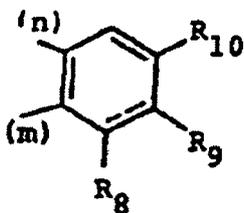
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , ppm): 7,00 – 7,25 (4H, m, ArH); 5,30 (1H, m, NCHCO); 4,8 – 5,0 (2H, m, CH_2 Isoindolin); 3,25 (1H, m, NCHCO); 2,90 – 3,00 (2H, m, CH_2N); 1,50 – 2,00 (2H, m, CH_2 Aminobutyryl); 0,8 – 1,2 (10H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ Aminobutyryl).

Mikroelementaranalyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 1,25\text{H}_2\text{O}$

Gefunden: C = 54,98 %; H = 7,30 %; N = 10,66 %;

Berechnet: C = 54,86 %; H = 7,15 %; N = 10,10 %;

[0276] Die Verbindungen der Beispiele 24 bis 36 entsprechen den Verbindungen der Formel (I), in der: $\text{R}_2 = \text{H}$, $n = 0$ und $m = 1$, R_3 steht für den Rest



$\text{R}_4 = \text{CONHR}_5$ und $\text{R}_5 = \text{n-Butyl}$,

R_1 , R , R' , R_8 , R_9 und R_{10} besitzen die in jedem Beispiel angegebenen Bedeutungen.

Beispiel 25: Herstellungsweg 8

Herstellung von 1-(N-Benzyloxycarbonyl-L-valyl)-5-methospindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid

[0277] Man gibt zu einer gekühlten Lösung (0 °C) von 5-Methoxyindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid (1,000 g, 4,03 mMol) und N-Benzyloxycarbonyl-L-valin (1,135 g, 4,50 mMol) in Dichlormethan (50 ml) unter Stickstoff Triethylamin (2,25 ml, 16 mMol) und Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinchlorid (1,539 g, 6,054 mMol). Man rührt die Mischung während 22 Stunden bei Raumtemperatur, wäscht dann mit 10 %-iger Citronensäure (3×50 ml), 5 % NaHCO_3 (3×50 ml) und Wasser (50 ml). Man trocknet die organische Phase, engt ein und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel unter Elution mit einer Mischung aus Petrolether und Ethylacetat (3/2) als Elutionsmittel. Man erhält einen weißen Feststoff.

Schmelzpunkt: 124 – 126 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)) 8,03 (1H, m, CONH), 7,24 – 7,47 (5H, m, ArH), 6,71 – 6,89 (3H, m, ArH), 4,86 – 5,65 (4H, m, COCHNH von Valin, PhCH_2), 3,75 – 4,15 (4H, m, COCHN von Indolin, OCHS), 3,46 – 3,51 (1H, m, CH(H) von Indolin), 3,09 – 3,21 (3H, m, CH(H) von Indolin, CONCH_2), 1,85 – 2,12 (1H, m, CHMe_2), 0,78 – 1,42 (13H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ von Butyl, $2 \times \text{CH}_3$ von Valin).

Herstellung des Oxalats von 1-(L-Valyl)-5-methoxyindolin-2(R/S)-carbonsäurebutylamid: $R_1 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R = R' = R_8 = R_{10} = \text{H}$, $R_9 = \text{OCH}_3$;

[0278] Man gibt zu einer Lösung von 1-(N-Benzyloxycarbonyl-L-valyl)-5-methoxyindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid (0,502 g, 1,04 mMol) in Methanol (20 ml) Palladium-auf-Aktivkohle (0,2 g, 10 % Feuchtigkeit). Man hydriert die Mischung während zweieinhalb Stunden bei Raumtemperatur. Nach dem Entfernen des Katalysators durch Filtration gibt man Oxalsäure (0,130 g, 1,44 mMol) zu dem Filtrat, entfernt das Lösungsmittel, kristallisiert den Rückstand aus einer Mischung aus Methanol und Diethylether und erhält einen weißen Feststoff.

Schmelzpunkt: 112 – 120 °C

$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 1,25 (\text{COOH})_2$,

berechnet: C 56,14 %, H 6,90 %, N 9,13 %,

gefunden: C 56,01 %, H 6,93 %, N 9,30 %.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm) 8,46 – 8,53 (1H, m, CONH), 7,91 – 8,06 (1H, d, ArH), 6,77 – 6,94 (2H, m, ArH), 4,95 – 5,30 (1H, m, COCHN von Indolin), 2,94 – 3,91 (8H, m, COCHN von Valin, CH_3O , CH_2 von Indolin, CONHCH_2), 2,05 – 2,24 (1H, m, CHMe_2), 0,81 – 1,46 (13H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $2 \times \text{CH}_3$ von Valin).

BEISPIEL 25: Herstellungsweg 8

Herstellung von 1-(N-Benzyloxycarbonyl-L-alanyl)-L-methoxyindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid

[0279] Man gibt zu einer gekühlten Lösung (0 °C) von 5-Methoxyindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid (0,500 g, 2,01 mMol) und N-Benzyloxycarbonyl-L-alanin (0,4956 g, 2,22 mMol) gelöst in Dichlormethan (25 ml) unter Stickstoff Triethylamin (1,12 ml, 8 mMol) und Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinchlorid (0,815 g, 3,2 mMol). Man rührt die Mischung während 22 Stunden bei Raumtemperatur, wäscht sie anschließend mit 10 %-iger Citronensäure (3 \times 30 ml), 5 % NaHCO_3 (3 \times 30 ml) und Wasser (30 ml). Man trocknet die organische Phase, engt ein und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel unter Verwendung einer Petrolether/Ethylacetat-Mischung (1/1) als Elutionsmittel. Man erhält einen weißen Feststoff.

Schmelzpunkt: 106 – 109 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) 8,00 – 8,07 (1H, m, CONH), 7,30 – 7,36 (5H, m, ArH), 6,72 – 7,02 (3H, m, ArH), 5,35 – 6,0 (1H, m, NH von Alanin), 4,95 – 5,20 (3H, m, PhCH_2 , COCHN von Alanin), 4,20 – 4,80 (1H, m, COCHN von Indolin), 3,76 (3H, s, OCH_3), 3,40 – 3,60 (1H, m, CH(H) von Indolin), 3,09 – 3,30 (3H, m, CH(H) von Indolin, CONCH_2), 1,10 – 1,50 (7H, m, CH_2CH_2 , CH_3 von Alanin), 0,78 – 0,87 (3H, m, CH_3 von Butyl).

Herstellung des Osalats von 1-(L-Alanyl)-5-methoxyindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid $R_1 = \text{CH}_3$, $R = R' = R_8 = R_{10} = \text{H}$, $R_9 = \text{OCH}_3$;

[0280] Man gibt zu einer Lösung von 1-(N-Benzyloxycarbonyl-L-alanyl)-5-methoxyindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid (0,130 g, 0,28 mMol) in Methanol (6 ml) Palladium-auf-Aktivkohle (0,04 g, 10 % Feuchtigkeit). Man hydriert die Mischung während zweieinhalb Stunden bei Raumtemperatur. Dann entfernt man den Katalysator durch Filtration und gibt Oxalsäure (0,028 g, 0,31 mMol) zu dem Filtrat und engt ein. Man gibt Diethylether zu zur Ausfällung des Produkts, welches in Form eines weißen Feststoffs anfällt.

Schmelzpunkt: 112 – 118 °C

$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 1,14 (\text{COOH})_2 \cdot 0,9 \text{H}_2\text{O}$,

berechnet: C 51,51 %, H 6,46 %, N 9,10 %,

gefunden: C 51,37 %, H 6,28 %, N 9,40 %.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm) 8,44 – 8,47 (1H, m, CONH), 7,97 – 8,04 (1H, m, ArH), 6,78 – 6,92 (2H, m, ArH), 4,75 – 5,25 (1H, m, COCHN von Indolin), 3,35 – 4,10 (5H, m, COCHN von Alanin, CH(H) Indolin, CH_3O), 2,99 – 3,13 (3H, m, CH(H) von Indolin, CONCH_2), 1,23 – 1,50 (7H, m, CH_2CH_2 , CH_3 von Alanin), 0,87 (3H, t, CH_3 von Butyl).

BEISPIEL 26: Herstellungsweg 8

Herstellung von 1-(N-Benzyloxycarbonyl-L-alanyl)-5-methoxyindolin-2(S)-carbonsäure-butylamid

[0281] Man bereitet 1-(N-Benzyloxycarbonyl-L-alanyl)-5-methoxyindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid in der oben beschriebenen Weise. Durch vorsichtige Säulenchromatographie über Kieselgel unter Verwendung einer Petrolether/Ethylacetat-Mischung (1/1) als Elutionsmittel erhält man zwei Diastereoisomere. Das zuerst eluierte ist das Isomere (R,S), während dann das Isomere (S,S) eluiert wird. Analysenwerte des Isomeren (S,S):

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) 8,02 – 8,05 (1H, m, CONH), 7,30 – 7,38 (5H, m, ArH), 6,73 – 7,00 (3H, m, ArH), 4,77 – 5,63 (4H, m, NH von Alanin, PhCH_2 , COCHN von Alanin), 4,24 – 4,28 (1H, m, COCHN von Indolin), 3,78 (s, 3H, OCH_3), 3,49 – 3,54, 3,17 – 3,22 (m, 4H, CH_2 von Indolin, CONCH_2), 1,16 – 1,55 (m, 7H, CH_2CH_2 , CH_3 von Alanin), 0,79 – 0,89 (m, 3H, CH_3 von Butyl).

Herstellung des Oxalats von 1-(L-Alanyl)-5-methoxyindolin-2(S)-carbonsäurebutylamid: $\text{R}_1 = \text{CH}_3$, $\text{R} = \text{R}' = \text{R}_8 = \text{R}_{10} = \text{H}$, $\text{R}_9 = \text{OCH}_3$;

[0282] Man gibt zu einer Lösung von 1-(N-Benzyloxycarbonyl)-L-alanyl)-5-methoxyindolin-2(5)-carbonsäure-butylamid (0,110 g, 0,243 mMol) in Methanol (6 ml) Palladium-auf-Aktivkohle (0,04 g, 10 % Feuchtigkeit). Man hydriert die Mischung während zweieinhalb Stunden bei Raumtemperatur. Dann entfernt man den Katalysator durch Filtration und gibt Oxalsäure (0,0219 g, 0,25 mMol) zu dem Filtrat, welches eingeeengt wird. Durch Zugabe von Diethylether fällt man das Produkt aus, welches in Form eines weißen Feststoffs anfällt.

Schmelzpunkt: 141 – 143 °C

$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ 1,75(COOH) $_2$ 0,25(H_2O),

berechnet: C 51,14 %, H 6,07 %, N 8,73 %,

gefunden: C 51,00 %, H 5,98 %, N 8,88 %.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm) 8,48 – 8,51 (1H, m, CONH), 8,01 (1H, d, ArH), 6,89 (1H, s, ArH), 6,79 (1H, d, ArH), 5,00 – 5,03 (1H, m, COCHN von Indolin), 3,61 – 3,73 (5H, m, CH_3O , COCHN von Alanin, $\text{CH}(\text{H})$ von Indolin), 3,04 – 3,10 (3H, m, $\text{CH}(\text{H})$ von Indolin, CONCH_2), 1,25 – 1,51 (7H, m, CH_2CH_2 von Butyl, CH_3 von Alanin), 0,87 (3H, t, CH_3 Butyl).

BEISPIEL 27: Herstellungsweg 9

Herstellung von Azidoessigsäureethylester

[0283] Man behandelt eine Lösung von Bromessigsäureethylester (150 g, 0,901 Mol) in trockenem Acetonitril (800 ml) unter Stickstoff mit Natriumazid (58,57 g, 0,901 Mol) und erhitzt die Mischung während 20 Stunden zum Sieden am Rückfluß. Nach dem Abkühlen gibt man Wasser (50 ml) zu und rührt die Mischung während einer halben Stunde, wonach man die obere Schicht abtrennt und die untere Schicht mit Salz behandelt und mit Diethylether extrahiert. Man vereinigt die organischen Phasen, zieht das Lösungsmittel bei einer Temperatur von nicht mehr als 50 °C ab und erhält ein gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) 4,24 (2H, q, OCH_2), 3,84 (2H, s, N_3CH_2), 1,29 (3H, t, CH_3).

Herstellung von 2-Azido-3-(2-methoxyphenyl)-propensäureethylester:

[0284] Man gibt Natriumstückchen (3,678 g, 160 mMol) portionsweise im Verlaufe von 30 Minuten zu Ethanol (200 ml). Man kühlt die erhaltene Lösung auf –18 °C ab und gibt anschließend im Verlaufe einer Stunde eine Mischung aus 2-Methoxybenzaldehyd (4,832 g, 40 mMol) und Azidessigsäureethylester (160 mMol) mit einer solchen Geschwindigkeit zu, daß die Temperatur bei unterhalb –15 °C bleibt. Nach 3 Stunden hält man die Mischung während zwei Tagen bei 5 °C unter Bildung eines kristallinen Produkts, welches durch Filtration abgetrennt und mit kaltem Hexan gewaschen wird.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) 8,19 – 8,20 (1H, m, ArCH-), 7,22 – 7,40 (2H, m, ArH), 6,84 – 7,04 (2H, m, ArH), 4,35 (2H, q, OCH_2), 3,84 (3H, s, OCH_3), 1,36 (3H, t, CH_3).

Herstellung von 4-Methoxyindol-2-carbonsäureethylester:

[0285] Man suspendiert 2-Azido-3-(2-methoxyphenyl)-propensäureethylester (3,566 g, 144 mMol) in Toluol (800 ml) und erhitzt die Mischung während 3 Stunden zum Sieden am Rückfluß, kühlt ab und rührt über Nacht. Es bildet sich der 4-Methoxyindol-2-carbonsäureethylester in Form eines gelben Feststoffs, welcher gewonnen wird.

Schmelzpunkt: 168 – 170 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) 8,92 (1H, m, NH), 7,34 – 7,35 (1H, m, ArH), 7,23 – 7,27 (1H, m, ArH), 6,99 – 7,03 (1H, dd, ArH), 6,48 – 6,52 (1H, d, ArH), 4,39 (2H, q, OCH_2 -), 3,95 (3H, s, CH_3O), 1,39 (3H, t, $-\text{CH}_3$).

Herstellung von 4-Methoxyindolin-2(R/S)-carbonsäuremethylester:

[0286] Man löst 4-Methoxyindol-2-carbonsäureethylester (0,95 g, 4,33 mMol) in Methanol (10 ml) und gibt dann unter Rühren bei Raumtemperatur und unter einer Stickstoffatmosphäre Magnesiumspäne (0,471 g, 19,37 mMol) zu. Nach dem Auslösen der Reaktion verwendet man ein Wasserbad, um die Temperatur der Re-

aktion zwischen 15 – 20 °C zu halten. Man rührt die Mischung bis zum nächsten Tag. Nach Beendigung der Reaktion gibt man Dichlormethan (200 ml) und dann eine Ammoniumchloridlösung (200 ml) zu der Mischung. Man trennt die organische Phase ab, extrahiert die wäßrige Phase mit Dichlormethan (3 × 50 ml), trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat, zieht das Lösungsmittel ab und erhält ein kastanienfarbenes Öl.

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) 6,99 – 7,06 (1H, m, ArH), 6,29 – 6,40 (2H, dd, ArH), 4,43 (2H, m, H-N, COCHN von Indolin), 3,79 (3H, s, H₃COO), 3,77 (3H, s, H₃CO), 3,28 – 3,32 (2H, m, CH₂ von Indolin).

Herstellung von 4-Methoxyindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid:

[0287] Man löst 4-Methoxyindolin-2(R/S)-carbonsäuremethylester (0,89 g, 4,3 mMol) unter Stickstoff in Butylamin (40 ml) und rührt die Lösung dann während drei Stunden am Rückfluß. Nach dem Abkühlen der Mischung zieht man das restliche Butylamin im Vakuum ab, kristallisiert das rohe Produkt aus Diethylether um und erhält einen schmutzig-weißen Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) 7,01 – 7,09 (2H, m, CONH, ArH), 6,35 – 6,36 (2H, dd, ArH), 4,35 – 4,45 (1H, m, COCHN von Indolin), 4,13 – 4,16 (1H, m, NH von Indolin), 3,79 (3H, s, OCH₃), 3,49 – 3,63 (1H, m, CH(H) von Indolin), 3,21 – 3,31 (2H, m, CONCH₂), 2,89 – 3,01 (1H, m, CH(H) von Indolin), 1,26 – 1,55 (4H, m, CH₂CH₂), 0,90 (3H, t, CH₃).

Herstellung von 1-(Benzploxycarbonpl-2(S)-aminobutyryl)-4-methoxyindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid:

[0288] Man löst 4-Methoxyindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid (0,935 g, 3,77 mMol) und N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-aminobuttersäure (1,422 g, 6,00 mMol) in trockenem Methylenchlorid (50 ml). Man kühlt die Lösung auf 0 °C ab und gibt dann Triethylamin (1,67 ml, 12 mMol) und Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinchlorid (1,527 g, 6,00 mMol) zu. Man rührt die Mischung während 22 Stunden bei Raumtemperatur, wäscht mit 3N Chlorwasserstoffsäure (3 × 50 ml), 5 % Natriumbicarbonat (3 × 50 ml) und Wasser (50 ml) und trocknet über Natriumsulfat. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels reinigt man den Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel unter Verwendung einer Dichlormethan/Ethylacetat-Mischung (3/2) als Elutionsmittel und erhält einen schmutzig-weißen Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) 7,73 – 7,75 (1H, m, CONH), 7,18 – 7,33 (6H, m, ArH), 6,62 – 6,73 (2H, m, ArH), 4,82 – 5,66, 4,18 – 4,19 (5H, m, PhCH₂, NH von Abu, 2 × COCHN), 3,81 (3H, s, CH₃O), 3,16 – 3,49 (4H, m, CONCH₂, CH₂ von Indolin), 0,79 – 1,83 (12H, m, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₃). (Abu = Aminobutyryl).

Herstellung des Oxalats von 1-(2(S)-Aminobutyryl)-4-methoxyindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid: R₁ = CH₂CH₃, R = R' = R₉ = R₁₀ = H, R₈ = OCH₃;

[0289] Man löst 1-(Benzyloxycarbonyl-2(S)-aminobutyryl)-4-methoxyindolin-2(R/S)-carbonsäure (0,100 g, 0,21 mMol) in trockenem Methanol (20 ml) und gibt dann Palladium-auf-Aktivkohle (0,04 g) zu. Man hydriert die Mischung während 2,5 Stunden bei Raumtemperatur, entfernt den Katalysator und gibt Oxalsäure (0,020 g, 0,22 mMol) zu der eingeeengten Lösung. Man setzt Ether zu und erhält einen schmutzig-weißen Feststoff.

Schmelzpunkt: 117 – 119 °C

C₁₈H₂₇N₃O₃ 1,0(COOH)₂ 1,0 (H₂O)

berechnet: C 54,41 %, H 7,08 %, N 9,52 %, gefunden: C 54,48 %, H 6,87 %, N 9,50 %.

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm) 6,5 – 10,0 (CONHBu, saure Wasserstoffatome), 7,6 – 7,85, 7,15 – 7,35, 6,65 – 6,90 (m, ArH), 4,6 – 5,5 (1H, m, COCHN von Indolin), 2,5 – 4,1 (8H, m, CH₃O, CH₂ von Indolin, CONCH₂-, COCHN von Abu), 0,7 – 2,2 (12H, m, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₃ von Abu).

BEISPIEL 28: Herstellungsweg 11

Herstellung von 2-Oxo-3-methyl-butansäureethylester:

[0290] Man gibt zu einer Lösung von Oxalsäurediethylester (29,23 g, 20,0 mMol) in trockenem Diethylether (100 ml) bei –70 °C im Verlaufe einer Stunde Isopropylmagnesiumchlorid (2,0 M in Ether, 200 mMol). Man rührt die Mischung während einer zusätzlichen halben Stunde bei –70 °C, bevor man sie sofort in einer heftig gerührten Suspension von Eis (80 g), Diethylether (100 ml) und konzentrierter HCl (18 ml) gießt. Man trennt die wäßrige Phase ab, wäscht die organische Phase mit Wasser (100 ml), trocknet (MgSO₄) und zieht das Lösungsmittel ab unter Erhalt des gewünschten Produkts in Form eines farblosen Öls.

¹H (CDCl₃), δ (ppm) 4,28 (2H, q, OCH₂), 3,18 – 3,25 (1H, m, COCH), 1,31 (3H, t, CH₃ von Ethoxy), 1,16 (6H,

d, 2 × CH₃ von Propyl).

Herstellung des Phenylhydrazons von 2-Oxo-3-methylbutansäureethylester:

[0291] Man erhitzt eine Mischung aus 2-Oxo-3-methyl-butansäureethylester (23,76 g) und Phenylhydrazin (25 ml) während einer Stunde in Toluol auf 60 °C unter Anwendung eines schwachen Vakuums zur Entfernung des Wassers. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels chromatographiert man den Rückstand über Kieselgel unter Verwendung eines Petrolether/Ethylacetat-Mischung (4/1) als Elutionsmittel unter Erhalt des gewünschten Produkts in Form eines gelben Öls.

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) 7,10 – 7,33 (4H, m, ArH), 6,86 – 6,98 (1H, m, ArH), 4,28 (2H, q, OCH₂), 2,88 – 3,06 (1H, m, N = CCH), 1,36 (3H, t, CH₃ von Ethoxy), 1,06 (6H, d, 2 × CH₃ von Propyl).

Herstellung von 3,3-Dimethyl-3H-indol-2-carbonsäureethylester:

[0292] Man bereitet mit Chlorwasserstoffsäure gesättigtes Ethanol (320 ml, etwa 34 %). Anschließend gibt man das Phenylhydrazon von 2-Oxo-3-methylbutansäureethylester (Verbindung 65) (20 g, 85,4 mMol) zu dieser Lösung. Man erhitzt die erhaltene gelbe Lösung während zehn Minuten zum Sieden am Rückflug, kühlt ab und zieht das Methanol ab. Man gibt Ether (100 ml) zu dem Rückstand und behandelt mit 5 %-igem Natriumcarbonat, bis das Schäumen aufhört. Man trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase mit Ether (3 × 50 ml). Man wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser (3 × 100 ml) bis zur Neutralität und trocknet sie (MgSO₄). Man entfernt das Lösungsmittel unter Bildung von Kristallen, die aus Petrolether bei –30 °C umkristallisiert werden und cremefarbene Kristalle ergeben.

Schmelzpunkt: 76 – 77 °C

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) 7,70 – 7,80 (1H, m, ArH), 7,34 – 7,36 (3H, m, ArH), 4,43 (2H, q, OCH₂), 1,49 (6H, s, 2 × CH₃ von Indol), 1,42 (3H, t, CH₃ von Ethoxy).

Herstellung von 3,3-Dimethylindolin-2(R/S)-carbonsäureethylester:

[0293] Man löst 3,3-Dimethyl-3H-indol-2-carbonsäureethylester (4,00 g, 18,4 mMol) in Ethanol (20 ml) und gibt dann Palladium-auf-Aktivkohle (0,5 g) zu dieser Lösung. Man hydriert diese Mischung während fünf Stunden. Nach dem Filtrieren zum Entfernen des Katalysators trocknet man das Filtrat (MgSO₄), zieht das Lösungsmittel ab und erhält ein kastanienfarbenes Öl.

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) 6,94 – 7,08 (2H, m, ArH), 6,62 – 6,80 (2H, m, ArH), 4,06 – 4,34 (4H, m, NH von Indolin, COCHN von Indolin, CH₂ von Ethoxy), 1,44 (3H, s, 1 × CH₃ von Indolin), 1,24 (3H, t, CH₃ von Ethoxy), 1,07 (3H, s, 1 × CH₃ von Indolin).

Herstellung von 3,3-Dimethylindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid:

[0294] Man kühlt Butylamin (15 ml) in Toluol (40 ml) auf –78 °C ab und gibt tropfenweise eine Lösung 2M Lösung von Butyllithium in Hexan (12,91 ml, 31,5 mMol) zu. Nach einer halben Stunde gibt man 3,3-Dimethylindolin-2(R/S)-carbonsäure-ethylester (4,600 g, 21 mMol) zu der Lösung und rührt diese Mischung während drei Stunden unter Stickstoff. Anschließend gießt man die Mischung in eine Mischung aus Wasser und Eis (50 ml), extrahiert mit Ethylacetat, trocknet die Extrakte über Magnesiumsulfat, zieht das Lösungsmittel ab und erhält ein kastanienfarbenes Öl. Dieses wird säulenchromatographisch über Kieselgel unter Verwendung einer Petrolether/Ethylacetat-Mischung (7/3) als Elutionsmittel gereinigt unter Erhalt eines gelben Feststoffs.

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) 7,02 – 7,08 (3H, m, 2ArH, CONH), 6,84 (1H, t, ArH), 6,70 (1H, d, ArH), 3,96 – 4,68 (2H, m, NH von Indolin, COCHN von Indolin), 3,20 – 3,38 (2H, m, CONCH₂), 1,31 – 1,68 (7H, m, CH₂CH₂ von Butyl, 1 × CH₃ von Indolin), 1,08 (3H, s, 1 × CH₃ von Indolin), 0,90 (3H, t, CH₃ von Butyl).

Herstellung von 1-(N-Benzylogycarbonpl-2(S)-aminobutryl)-3,3-dimethylindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid:

[0295] Man löst 3,3-Dimethylindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid (1,000 g, 4,08 mMol) und N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-aminobuttersäure (1,451 g, 6,12 mMol) in trockenem Tetrahydrofuran (25 ml). Man kühlt die Lösung auf 0 °C ab und gibt Triethylamin (2,44 ml, 13,78 mMol) und Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinchlorid (2,338 g, 9,183 mMol) zu. Man rührt die Mischung während 22 Stunden bei Raumtemperatur, gibt Ethylacetat (40 ml) zu und wäscht die Mischung mit 3N Chlorwasserstoffsäure (3 × 50 ml), 5 % Natriumbicarbonat (3 × 50 ml) und Wasser (50 ml) und trocknet über Natriumsulfat. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels und mehrfaches dünnschichtchromatographisches Reinigen über Kieselgel erhält man das Produkt in Form eines schmutzig-weißen Feststoffs.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) 8,08 – 8,2 (1H, m, CONH), 7,02 – 7,5 (9H, m, ArH), 4,04 – 5,82 (5H, m, CH_2 von Benzyl, CH, NH von Abu, COCHN von Indolin), 3,00 – 3,30 (2H, m, CONCH_2), 0,70 – 1,98 (18H, m, CH_2CH_3 von Abu, $2 \times \text{CH}_3$ von Indolin, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ von Butyl).

Herstellung des Osalatas von 1-(2(S)-Aminobutyryl)-3,3-dimethylindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid: $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R} = \text{R}' = \text{CH}_3$, $\text{R}_8 = \text{R}_9 = \text{R}_{10} = \text{H}$;

[0296] Man löst 1-(N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-aminobutyryl)-3,3-dimethyl-2(R/S)-carbonsäure-butylamid (0,0660 g, 0,142 mMol) in trockenem Methanol (6 ml) und gibt dann Palladium-auf-Aktivkohle (0,022 g) zu. Man hydriert diese Mischung während 2,5 Stunden bei Raumtemperatur bei 60 psi Wasserstoff. Nach der Filtration zur Entfernung des Katalysators gibt man Oxalsäure (0,013 g, 0,14 mMol) zu der Lösung. Man entfernt die Hauptmenge des Methanols durch Verdampfen, gibt Ether zu, wodurch ein schmutzig-weißer Feststoff ausfällt, welcher gewonnen und trocknet wird.

Schmelzpunkt: 127 – 133 °C

$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1,0(\text{COOH})_2 \cdot 1,0 \text{H}_2\text{O}$,

berechnet: C 57,39 %, H 7,57 %, N 9,56 %,

gefunden: C 57,25 %, H 7,52 %, N 9,70 %.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm) 8,45 – 8,75 (1H, m, CONH), 7,99 – 8,23 (1H, m, ArH), 7,07 – 7,29 (3H, m, ArH), 4,63 – 4,83, 3,61 – 4,00 (2H, m, CH von Abu, COCHN von Indolin), 3,00 – 3,16 (2H, m, CONCH_2), 0,85 – 1,88 (18H, m, CH_2CH_3 von Abu, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ von Butyl, $2 \times \text{CH}_3$ von Indolin).

BEISPIEL 29: Herstellungsweg 10

Herstellung von 3-Methylindol-2-carbonsäure-ethylester:

[0297] Man vermischt Phenylhydrazin (14, 87 g, 0,137 Mol) mit 2-Ketobuttersäure (14 g, 0,137 Mol) und gibt kurz danach eine Lösung von Schwefelsäure (14 g, 0,142 Mol) in absolutem Ethanol zu. Das rohe Hydrazon löst sich und man erhitzt die kastanienfarbene Lösung während fünf Stunden zum mäßigen Sieden. Man hält die Mischung über Nacht bei 4 °C, wobei ein Feststoff ausfällt, welcher gewonnen und mit Wasser (30 ml) und Alkohol (10 ml) gewaschen wird unter Bildung eines schmutzig-weißen Feststoffs.

^1H (CDCl_3), δ (ppm) 8,66 – 8,80 (1H, m, NH), 7,67 (1H, dd, ArH), 7,14 – 7,36 (3H, m, ArH), 4,42 (2H, q, OCH_2), 2,61 (3H, s, CH_3 von Indol), 1,43 (3H, t, CH_3 des Esters).

Herstellung von 3-(R/S)-Methylindol-2(R/S)-carbonsäuremethylester:

[0298] Man löst 3-Methylindol-2-carbonsäureethylester (4,06 g, 20 mMol) in Methanol (50 ml) und gibt dann unter Rühren bei Raumtemperatur und unter einer Stickstoffatmosphäre Magnesiumspäne (2,431 g, 100 mMol) zu. Nachdem die Reaktion in Gang gekommen ist, verwendet man ein Wasserbad, um die Temperatur der Reaktion zwischen 15 – 20 °C zu halten. Nach Beendigung der Reaktion gibt man Dichlormethan (200 ml) und dann eine NH_4Cl -Lösung (200 ml) zu der Mischung. Man trennt die organische Phase ab, extrahiert die wäßrige Phase mit Dichlormethan (3×50 ml), trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat, vertreibt das Lösungsmittel und erhält ein kastanienfarbiges Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) 7,03 – 7,22 (2H, m, ArH), 6,73 – 6,78 (2H, m, ArH), 4,48 – 4,82 (1H, m, H-N), 4,00, 4,50 (1H, dd, COCHN von Indolin), 3,78, 3,77 (3H, s, H_3COOC), 3,47 – 3,70 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)$ von Indolin), 1,44, 1,22 (3H, dd, CH_3 von Indolin).

Herstellung von 3-(R/S)-Methylindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid:

[0299] Man löst 3-(R/S)-Methylindolin-2(R/S)-carbonsäuremethylester (3,60 g, 18,8 mMol) unter Stickstoff in Butylamin (100 ml) und rührt die Lösung während 3 Stunden am Rückfluß. Nach dem Abkühlen der Mischung vertreibt man das überschüssige Butylamin im Vakuum und reinigt das rohe Produkt säulenchromatographisch über Kieselgel unter Verwendung einer Petroether/Ethylacetat-Mischung (7/3, dann 5/5) als Elutionsmittel, wobei man zwei Hauptfraktionen gewinnt.

[0300] Die erste enthält einen weißen Feststoff, welcher das trans-Isomere ist.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) 7,01 – 7,24 (3H, m, 2ArH, CONH), 6,83 (1H, t, ArH), 6,71 (1H, d, ArH), 4,05 – 4,07 (1H, m, NH von Indolin), 3,89 – 3,92 (1H, m, COCHN von Indolin), 3,23 – 3,27 (3H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)$ von Indolin, CONCH_2), 1,43 – 1,63 (5H, m, CH_3 von Indolin, CH_2 von Butyl), 1,29 – 1,37 (2H, m, CH_2 von Butyl), 0,90 (3H, t, CH_3 von Butyl).

[0301] Die zweite enthält einen schmutzig-weißen Feststoff, welcher das cis-Isomere ist.

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) 7,04 – 7,09 (3H, m, 2ArH, CONH), 6,79 – 6,83 (1H, m, ArH), 6,69 (1H, d, ArH), 4,43 – 4,47 (1H, dd, COCHN von Indolin), 4,02 – 4,03 (1H, m, NH von Indolin), 3,67 – 3,71 (1H, m, CH(CH₃) von Indolin), 3,18 – 3,39 (2H, m, CONCH₂), 1,43 – 1,63 (2H, m, CH₂ von Butyl), 1,29 – 1,37 (2H, m, CH₂ von Butyl), 1,12 (3H, d, CH₃ von Indolin), 0,90 (3H, t, CH₃ von Butyl).

Herstellung von 1-(N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-aminobutyryl)-3(R)-methylindolin-2(R)-carbonsäure-butylamid und 1-(N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-aminobutyryl)-3(S)-methylindolin-2(S)-carbonsäure-butylamid:

[0302] Man löst trans-3-Methylindolin-2-carbonsäure-butylamid (0,530 g, 2,284 mMol) und N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-aminobuttersäure (0,65 g, 2,74 mMol) in trockenem Dichlormethan (5 ml). Dann gibt man zu dieser Lösung Triethylamin (1,15 ml, 8,224 mMol) und Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinchlorid (1,047 g, 4,112 mMol) und rührt die Mischung während 22 Stunden, wonach man sie mit 3N Chlorwasserstoffsäure (3 × 50 ml), 5 % Natriumbicarbonat (3 × 50 ml) und Wasser (50 ml) wäscht und über Natriumsulfat trocknet. Nach dem Vertreiben des Lösungsmittels ergibt eine Säulenchromatographie über Kieselgel unter Verwendung einer Petrolether/Ethylacetat-Mischung (3/2) das Produkt in Form eines schmutzig-weißen Feststoffs.

¹H (CDCl₃), δ (ppm) 8,08 – 8,20 (1H, m, CONH), 6,60 – 7,55 (9H, m, ArH), 4,60 – 5,70 (4H, m, CH₂ von Benzyl, COCHNH von Abu), 4,04 – 4,44 (1H, m, COCHN von Indolin), 2,96 – 3,78 (3H, m, CH(CH₃) von Indolin, CONCH₂), 0,70 – 1,84 (15H, m, CH₂CH₃ von Abu, CH₃ von Indolin, CH₂CH₂CH₃ von Butyl).

Herstellung des Oxalats von 1-(2(S)-Aminobutyryl)-3(R)-methylindolin-2(R)-carbonsäure-butylamid und des Oxalats von 1-(2(S)-Aminobutyryl)-3(S)-methylindolin-2(S)-carbonsäure-butylamid: R₁ = CH₂CH₃, R oder R' = CH₃ und R' oder R = H, R₈ = R₉ = R₁₀ = H;

[0303] Man löst 1-(N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-aminobutyryl)-3(R)-methylindolin-2(R)-carbonsäure-butylamid und 1-(N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-aminobutyryl)-3(S)-methylindolin-2(S)-carbonsäure-butylamid (140 mg, 0,310 mMol) in trockenem Methanol (6 ml) und gibt dann Palladium-auf-Aktivkohle (0,040 g) zu. Man hydriert diese Mischung während 2,5 Stunden bei Raumtemperatur. Nach dem Filtrieren gibt man Oxalsäure (0,028 g, 0,320 mMol) zu der Lösung, entfernt die Hauptmenge des Methanols durch Verdampfen, gibt Ether zu und erhält einen weißen Feststoff.

Schmelzpunkt: 120,8 – 125,9 °C

C₁₈H₂₇N₃O₂ 0,75(COOH)₂ 1,1H₂O,

berechnet: C 57,86 %, H 7,64 %, N 10,36 %,

gefunden: C 57,59 %, H 7,40 %, N 10,21 %.

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm) 8,53 – 8,57 (1H, m, CONH), 8,03 – 8,11 (1H, m, ArH), 7,00 – 7,40 (3H, m, ArH), 4,59 – 4,81, 3,59 – 3,88, 2,99 – 3,38 (5H, m, COCHN von Abu, 2 × CH von Indolin, CONCH₂), 1,58 – 1,85, 1,21 – 1,45, 0,81 – 1,08 (15H, m, CH₂CH₃ von Abu, CH₂CH₂CH₃ von Butyl, CH₃ von Indolin).

BEISPIEL 30: Herstellungsweg 10

Herstellung von 1-(N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-aminobutyryl)-3(R)-methylindolin-2(S)-carbonsäure-butylamid und 1-(2(S)-N-Benzylozycarbonyl-2(S)-aminobutyryl)-3(S)-methylindolin-2(R)-carbonsäure-butylamid:

[0304] Man löst cis-3-Methylindolin-2-carbonsäure-butylamid (0,220 g, 0,948 mMol) und N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-aminobuttersäure (0,355 g, 1,50 mMol) in trockenem Dichlormethan (5 ml). Man gibt zu dieser Lösung Triethylamin (0,455 ml, 4,5 mMol) und Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinchlorid (0,573 g, 2,25 mMol) zu und rührt die Mischung während 22 Stunden bei Raumtemperatur, wonach man mit 3N Chlorwasserstoffsäure (3 × 50 ml), 5 % Natriumbicarbonat (3 × 50 ml) und Wasser (50 ml) wäscht und dann über Natriumsulfat trocknet. Nach dem Vertreiben des Lösungsmittels reinigt man den Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel unter Verwendung einer Petrolether/Ethylacetat-Mischung (3/2) als Elutionsmittel. Die Hauptfraktionen werden in Diethylether umkristallisiert unter Erhalt eines schmutzig-weißen Produkts.

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) 8,08 – 8,16 (H, m, CONH), 7,0 – 7,40 (9H, m, ArH), 4,76 – 5,98 (4H, m, CH₂ von Benzyl, CH, NH von Abu), 4,18 – 4,44 (1H, m, COCHN von Indolin), 2,96 – 3,98 (3H, m, CH(CH₃) von Indolin, CONCH₂), 0,70 – 1,94 (15H, m, CH₂CH₃ von Abu, CH₃ von Indolin, CH₂CH₂CH₃ von Butyl).

Herstellung vdes Oxalats von 1-(2(S)-Aminobutyryl)-3(R)-methylindolin-2(S)-carbonsäure-butylamid und des Oxalats von 1-(2(S)-Aminobutyryl)-3(S)-methylindolin-2(R)-carbonsäure-butylamid: R₁ = CH₂CH₃, R oder R' = CH₃ und R' oder R = H, R₈ = R₉ = R₁₀ = H;

[0305] Man löst 1-(N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-aminobutyryl)-3(R)-methylindolin-2(S)-carbonsäure-butylamid

und 1-(N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-aminobutyryl)-3(S)-methyloindolin-2(R)-carbonsäure-butylamid (60 mg, 0,133 mMol) in trockenem Methanol (6 ml) und gibt dann Palladium-auf-Aktivkohle (0,020 g) zu. Man hydriert diese Mischung während 2,5 Stunden bei Raumtemperatur, filtriert und gibt Oxalsäure (0,013 g, 0,140 mMol) zu der Lösung. Nach dem Vertreiben der Hauptmenge des Methanols durch Verdampfen gibt man Ether zu und erhält einen weißen Feststoff.

Schmelzpunkt: 158,7 – 162 °C

$C_{18}H_{27}N_3O_2 \cdot 1,4 (COOH)_2 \cdot 0,7 H_2O$,

berechnet: C 54,76 %, H 6,90 %, N 9,22 %, gefunden: C 54,45 %, H 6,70 %, N 9,54 %.

1H -NMR (DMSO- d_6), δ (ppm) 8,59 – 8,60 (1H, m, CONH), 8,06 – 8,08 (1H, m, ArH), 7,07 – 7,23 (3H, m, ArH),

5,00 (1H, d, COCHN von Indolin), 3,87 – 3,91 (1H, m, COCHN von Abu), 3,60 – 3,58 (1H, m, CH(CH₃) von Indolin), 3,04 – 3,16 (2H, m, CONCH₂), 1,79 – 1,95 (2H, m, CH₂ von Butyl), 1,21 – 1,44 (m, 7H, CH₂ von Butyl, Abu und CH₃ von Indolin), 0,98 (3H, t, CH₃ von Abu), 0,870 (3H, t, CH₃ von Butyl).

BEISPIEL 31: Herstellungsweg 9

Herstellung von 2-Azido-3-(2-ethoxyphenyl)-propensäureethylester:

[0306] Man gibt im Verlaufe von 30 Minuten Natriumstückchen (3,678 g, 160 mMol) zu Ethanol (200 ml) und kühlt die erhaltene Lösung auf –18 °C ab, wonach man eine Mischung aus 2-Ethoxybenzaldehyd (6,007 g, 40 mMol) und Azidessigsäureethylester (160 mMol) im Verlaufe von einer Stunde mit einer solchen Geschwindigkeit zugibt, daß die Temperatur unterhalb –15 °C bleibt. Nach Ablauf von drei Stunden hält man die Lösung während zwei Tagen bei 5 °C unter Bildung eines kristallinen Produkts, welches gewonnen und mit kaltem Hexan gewaschen wird unter Erhalt eines schmutzig-weißen Feststoffs.

1H (CDCl₃), δ (ppm) 8,20 – 8,16 (1H, dd, ArH), 7,44 (1H, s, CH), 7,24 – 7,33 (1H, m, ArH), 6,84 – 7,00 (2H, m, ArH), 4,36 (2H, q, OCH₂), 4,07 (2H, q, COOCH₂), 1,44 (3H, t, CH₃ des Ethers), 1,39 (3H, t, CH₃ des Esters).

[0307] Der Feststoff wurde aus Methanol umkristallisiert unter Bildung des Methylesters.

Herstellung von 4-Ethoxyindol-2-carbonsäuremethylester:

[0308] Man suspendiert 2-Azido-3-(2-ethoxyphenyl)-propensäuremethylester (2,061 g, 10 mMol) in Toluol (500 ml) und erhitzt diese Mischung während drei Stunden zum Sieden am Rückfluß und hält sie dann über Nacht bei Raumtemperatur. Man gewinnt den Feststoff durch Filtration und erhält das gewünschte Produkt in Form eines gelben Feststoffs.

1H (CDCl₃), δ (ppm) 8,92 (1H, m, NH), 7,37 – 7,38 (1H, m, ArH), 7,18 – 7,26 (1H, m, ArH), 6,94 (1H, d, ArH), 6,49 (1H, d, ArH), 4,18 (2H, q, OCH₂), 3,93 (3H, s, CH₃O), 1,49 (3H, t, CH₃ von Ethoxy).

Herstellung von 4-Ethoxyindolin-2(R/S)-carbonsäuremethylester:

[0309] Man löst 4-Ethoxyindol-2-carbonsäuremethylester (1,02 g, 4,568 mMol) in Methanol (20 ml) und gibt dann unter Rühren bei Raumtemperatur und unter Stickstoff Magnesiumspäne (0,55 g, 22,6 mMol) zu. Nachdem die Reaktion in Gang gekommen ist, verwendet man ein Wasserbad, um die Reaktionstemperatur zwischen 14 – 20 °C zu halten. Nach Beendigung der Reaktion gibt man Dichlormethan (200 ml) und dann eine NH₄Cl-Lösung (200 ml) zu der Mischung. Man trennt die organische Phase ab, extrahiert die wäßrige Phase mit Dichlormethan (3 × 50 ml), trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat, vertreibt das Lösungsmittel und erhält ein kastanienfarbiges Öl.

1H -NMR (CDCl₃), δ (ppm) 6,96 – 7,03 (1H, m, ArH), 6,28 – 6,39 (2H, m, ArH), 4,32 – 4,44 (2H, m, COCHNH von Indolin), 4,03 (2H, q, OCH₂), 3,75 (3H, s, H₃COOC), 3,29 – 3,33 (2H, m, CH₂ von Indolin), 1,38 (3H, t, CH₃ von Ethoxy).

Herstellung von 4-Ethoxyindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid:

[0310] Man löst 4-Ethoxyindolin-2(R/S)-carbonsäuremethylester (0,84 g, 3,8 mMol) unter Stickstoff in Butylamin (40 ml) und erhitzt die Lösung anschließend während drei Stunden zum Sieden am Rückfluß. Nach dem Abkühlen der Mischung vertreibt man das überschüssige Butylamin im Vakuum und reinigt das rohe Produkt säulenchromatographisch über Kieselgel unter Verwendung einer Petrolether/Ethylacetat-Mischung (5/5) als Elutionsmittel. Man erhält einen gelben Feststoff.

1H -NMR (CDCl₃), δ (ppm) 6,99 – 7,05 (2H, m, CONH, ArH), 6,33 – 6,36 (2H, dd, ArH), 4,36 – 4,41 (1H, m, COCHN von Indolin), 3,98 – 4,11 (3H, m, NH, OCH₂), 3,52 – 3,59 (1H, m, CH(H) von Indolin), 3,25 (2H, q,

CONCH₂), 2,92 – 2,98 (1H, m, CH(H) von Indolin), 1,27 – 1,50 (7H, m, CH₂CH₂ von Butyl, CH₃ von Ether), 0,89 (3H, t, CH₃ von Butyl).

Herstellung von 1-(N-Benzyloxycarbonyl)-2(S)-aminobutyryl)-4-ethoxyindolin-2(S)-carbonsäure-butylamid:

[0311] Man löst 4-Ethoxyindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid (0,720 g, 2,748 mMol) und N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-aminobuttersäure (0,787 g, 4,982 mMol) in getrocknetem Methylenchlorid (5 ml). Man kühlt die Lösung auf 0 °C ab und gibt Triethylamin (1,39 ml, 9,947 mMol) und Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinchlorid (1,268 g, 4,982 mMol) zu. Man rührt die Mischung während 22 Stunden bei Raumtemperatur, wäscht dann mit 3N Chlorwasserstoffsäure (3 × 50 ml), 5 % Natriumbicarbonat (3 × 50 ml) und Wasser (50 ml) und trocknet über Natriumsulfat. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels reinigt man das Produkt säulenchromatographisch über Kieselgel unter Verwendung einer Petrolether/Ethylacetat-Mischung (3/2) als Elutionsmittel. Man erhält ein schmutzig-weißes Produkt, welches aus Diethylether umkristallisiert wird.

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) 7,71 – 7,73 (1H, m, CONH), 7,15 – 7,37 (6H, m, ArH), 6,59 – 6,76 (2H, m, ArH), 4,82 – 5,77 (4H, m, NH von Abu, CH₂Ph, COCHN von Indolin), 3,99 – 4,21 (3H, m, OCH₂, COCHN von Abu), 3,12 – 3,49 (4H, m, CH₂ von Indolin, CONCH₂), 0,79 – 2,06 (15H, m, CH₂CH₂CH₃ von Butyl, CH₃ von Ethoxy, CH₂CH₃ von Abu).

Herstellung des Oxalats von 1-(2(S)-Aminobutyryl)-4-ethoxyindolin-2(S)-carbonsäure-butylamid: R₁ = CH₂CH₃, R = R' = R₉ = R₁₀ = H, R₈ = OC₂H₅;

[0312] Man löst 1-(N-Benzyloxycarbonyl)-2(S)-aminobutyryl)-4-ethoxyindolin-2(S)-carbonsäure-butylamid (0,135 g, 28,1 mMol) in trockenem Methanol und gibt dann Palladium-auf-Aktivkohle (0,040 g) zu. Man hydriert diese Mischung während 2,5 Stunden bei Raumtemperatur, filtriert und gibt Oxalsäure (0,0290 g, 32,2 mMol) zu der Lösung. Man entfernt die größte Menge des Methanols durch Verdampfen, setzt Ether zu und erhält einen weissen Feststoff.

Schmelzpunkt: 144,7 – 146,2 °C

C₁₉H₂₉N₃O₃ 1,0 (COOH)₂ 1,0 H₂O,

berechnet: C 55,37 %, H 7,30 %, N 9,22 %,

gefunden: C 55,11 %, H 7,09 %, N 9,19 %.

¹H-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm) 8,50 – 8,53 (1H, m, CONHBU), 7,72 (1H, d, ArH), 7,18 (1H, d, ArH), 6,72 (1H, d, ArH), 5,04 – 5,06 (1H, m, COCHN von Indolin), 4,03 – 4,06 (2H, m, CH₂O), 2,96 – 3,96 (5H, m, COCHN von Abu, CH₂ von Indolin, CONCH₂), 1,75 – 1,92 (2H, m, CH₂ von Butyl), 0,84 – 1,41 (10H, m, CH₂CH₃ von Abu, Butyl).

BEISPIEL 32: Herstellungsweg 9

Herstellung von 2-Azido-3-(2,3-dimethoxyphenyl)-propensäureethylester:

[0313] Man gibt Natriumstückchen (3,678 g, 160 mMol) im Verlaufe von 30 Minuten zu Ethanol (200 ml). Man kühlt die erhaltene Lösung auf –18 °C und gibt anschließend im Verlaufe von einer Stunde eine Mischung aus 2,3-Dimethoxybenzaldehyd (4,832 g, 40 mMol) und Azidessigsäureethylester (20,64 g, 160 mMol) mit einer solchen Geschwindigkeit zu, daß die Temperatur unterhalb –15 °C bleibt. Nach drei Stunden hält man die Lösung während zwei Tagen bei 5 °C unter Bildung eines kristallinen Produkts, welches gewonnen und mit kaltem Hexan gewaschen wird unter Erhalt des reinen Produkts in Form eines gelben Öls.

¹H (CDCl₃), δ (ppm) 7,78 – 7,82 (1H, dd, ArH), 7,32 (1H, s, ArCH), 7,04 – 7,12 (1H, t, ArH), 6,89 – 6,93 (1H, m, ArH), 4,37 (2H, q, OCH₂), 3,86 (3H, s, OCH₃), 3,83 (3H, s, OCH₃), 1,39 (3H, t, CH₃).

Herstellung von 4,5-Dimethoxyindol-2-carbonsäureethylester:

[0314] Man suspendiert 2-Azido-3-(2,3-dimethoxyphenyl)-propensäureethylester (4,0 g, 144 mMol) in Toluol (120 ml) und erhitzt diese Mischung während drei Stunden zum Sieden am Rückfluß, wonach man abkühlt und das Material über Nacht bei Raumtemperatur rührt. Man gewinnt die Feststoffe durch Filtration unter Erhalt des Produkts in Form eines gelben Feststoffs.

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) 8,76 – 8,96 (1H, m, NH), 7,30 (1H, dd, ArH), 7,04 – 7,12 (2H, m, ArH), 4,36 (2H, q, O-CH₂-), 4,06 (3H, s, CH₃O), 3,86 (3H, s, CH₃O), 1,37 (3H, t, -CH₃).

Herstellung von 4,5-Dimethoxyindolin-2(R/S)-carbonsäuremethylester:

[0315] Man löst 4,5-Dimethoxyindol-2-carbonsäureethylester (0,500 g, 2 mMol) in Methanol (10 ml) und gibt

anschließend unter Rühren bei Raumtemperatur und unter einer Stickstoffatmosphäre Magnesiumspäne (0,2431 g, 10 mMol) zu. Nachdem die Reaktion in Gang gekommen ist, verwendet man ein Wasserbad, um die Reaktionstemperatur zwischen 5 – 15 °C zu halten. Nach Beendigung der Reaktion gibt man Dichlormethan (200 ml) und dann eine NH₄Cl-Lösung (200 ml) zu der Mischung. Man trennt die organische Phase ab, extrahiert die wäßrige Phase mit Dichlormethan (3 × 50 ml), trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat, vertreibt das Lösungsmittel und erhält ein kastanienfarbiges Öl.

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) 6,64 (1H, d, ArH), 6,38 (1H, d, ArH), 4,28 – 4,36 (2H, m, NH, COCHN von Indolin), 3,85 (3H, s, H₃CO), 3,77, 3,75 (6H, s, H₃CO, H₃COO), 3,37 – 3,41 (2H, m, CH₂).

Herstellung von 4,5-Dimethoxyindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid:

[0316] Man löst 4,5-Dimethoxyindolin-2(R/S)-carbonsäuremethylester (0,447 g, 1,89 mMol) unter Stickstoff in Butylamin (35 ml) und rührt die Lösung anschließend während drei Stunden am Rückfluß. Nach dem Abkühlen der Mischung vertreibt man das überschüssige Butylamin im Vakuum, kristallisiert das rohe Produkt aus Diethylether um und erhält einen schmutzig-weißen Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) 7,06 – 7,18 (1H, m, CONH), 6,66 (1H, d, ArH), 6,39 (1H, d, ArH), 4,28 – 4,44 (1H, m, COCHN von Indolin), 3,59 – 3,98 (2H, m, NH, CH(H) von Indolin), 3,84 (3H, s, OCH₃), 3,79 (3H, s, OCH₃), 3,11 – 3,28 (3H, m, CH(H) von Indolin, CONCH₂), 1,30 – 1,52 (4H, m, CH₂CH₂), 0,90 (3H, t, CH₃).

Herstellung von 1-(N-Benzoyloxycarbonyl)-2(S)-aminobutyryl)-4,5-dimethoxyindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid:

[0317] Man löst 4,5-Dimethoxyindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid (0,300 g, 1,079 mMol) und N-Benzoyloxycarbonyl-2(S)-aminobuttersäure (0,3422 g, 1,444 mMol) in getrocknetem Methylenchlorid (10 ml). Man kühlt die Lösung auf 0 °C ab und gibt Triethylamin (0,49 ml, 3,46 mMol) und Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinchlorid (0,4409 g, 1,732 mMol) zu und rührt die Mischung während 22 Stunden bei Raumtemperatur, wonach man mit 3N Chlorwasserstoffsäure (3 × 20 ml), 5 % Natriumbicarbonat (3 × 20 ml) und Wasser (20 ml) wäscht und über Natriumsulfat trocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels reinigt man den Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel unter Verwendung einer Dichlormethan/Ethylacetat-Mischung (3/2) als Elutionsmittel und erhält ein schmutzigweißes Produkt.

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) 7,75 – 7,86 (1H, m, CONH), 7,10 – 7,35 (5H, m, ArH), 6,73 – 6,80 (2H, m, ArH), 4,82 – 5,36 (4H, m, PhCH₂, NH von Abu, COCHN von Indolin), 3,14 – 4,8 (11H, m, COCHN von Abu, CH₂ von Indolin, 2 × CH₃O, CONCH₂), 0,78 – 1,80 (12H, m, CH₂CH₂CH₃ von Butyl, CH₂CH₃ von Abu).

Herstellung des Oxalats von 1-(2(S)-Aminobutyryl)-4,5-dimethoxyindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid: R₁ = CH₂CH₄, R = R' = R₁₀ = H. R₈ = R₉ = OCH₃;

[0318] Man löst 1-(Benzoyloxycarbonyl)-2(S)-aminobutyryl)-4,5-dimethoxyindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid (0,100 g, 0,20 mMol) in trockenem Methanol (10 ml) und gibt dann Palladium-auf-Aktivkohle (0,038 g) zu. Man hydriert diese Mischung während 2,5 Stunden bei Raumtemperatur, filtriert und gibt Oxalsäure (0,020 g, 0,22 mMol) zu der Lösung. Man vertreibt die Hauptmenge des Methanols durch Verdampfen, gibt Ether zu und erhält einen schmutzig-weißen Feststoff.

Schmelzpunkt: 196,1 – 197,5 °C.

C₁₉H₂₉N₃O₄ 1,0 (COOH)₂ 1,0 H₂O,

berechnet: C 53,49 %, H 7,05 %, N 8,91 %,

gefunden: C 53,46 %, H 6,89 %, N 8,80 %.

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm) 8,48 – 8,52 (1H, m, CONHBu), 7,79 (1H, d, ArH), 6,90 (1H, d, ArH), 5,03 – 5,06 (1H, m, COCHN des Indolins), 3,57 – 3,77 (8H, m, 2 × CH₃O, CH(H) des Indolins, COCHN des Abu), 3,08 – 3,12 (3H, m, CONCH₂, CH(H) des Indolins), 1,77 – 1,93 (2H, m, CH₂ des Abu), 1,25 – 1,42 (4H, m, CH₂CH₂ des Butyls), 0,85 – 1,04 (6H, m, CH₃ des Abu, CH₃ des Butyls).

BEISPIEL 33: Herstellungsweg 12

Herstellung von 1-(N-Benzoyloxycarbonyl)-2(S)-aminobutyryl)-5-benzoyloxyindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid:

[0319] Man löst 5-Benzoyloxyindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid (0,648 g, 2 mMol), N-Benzoyloxycarbonyl-2(S)-aminobuttersäure (0,521 g, 2,2 mMol) und Dicyclohexylcarbodiimid (2,2 mMol) in Dichlormethan (70 ml) und rührt während 18 Stunden. Man wäscht die Mischung mit einer NaHCO₃-Lösung, extrahiert die Waschwässer mit Ethylacetat und trocknet die vereinigten organischen Anteile (Na₂SO₄). Man entfernt das Lösungs-

mittel unter Erhalt eines Feststoffs, welcher säulenchromatographisch über Kieselgel unter Verwendung einer Ethylacetat/Petrolether-Mischung (1/1) gereinigt wird unter Erhalt lediglich des Diastereoisomeren (S,S) und einer Mischung der Diastereoisomeren (S/S und S/R).

NMR δ = 8,00 – 8,03 (1H, m, NH), 7,24 – 7,40 (10H, m, 2 × Ph), 6,78 – 6,90 (3H, m, ArH), 4,78 – 5,34 (6H, m, 2 × PhCH₂, NCHCO des Abu, NH), 4,3 – 4,18 (1H, m, NCHCO des Indolins), 3,43 – 3,49 (2H, m, CH₂ des Indolins), 3,14 – 3,18 (2H, m, CONHCH₂), 0,77 – 1,93 (12H, m, 2 × CH₃, 3 × CH₂).

Herstellung des Oxalats von 1-(2(S)-Aminobutyryl)-5-hydroxyindolin-2(S)-carbonsäure-butylamid: R₁ = CH₂CH₃, R = R' = R₈ = R₁₀ = H, R₉ = OH;

[0320] Man löst N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-aminobutyryl-5-benzyloxyindolin-2(S)-carbonsäure-butylamid (200 mg, 0,36 mMol) in Methanol (20 ml) und behandelt mit Palladium-auf-Aktivkohle (80 mg). Man hydriert die Mischung während 2,5 Stunden bei 80 psi, entfernt den Katalysator durch Filtration und dampft das Lösungsmittel ein. Man gibt Oxalsäure (36 mg) und dann Ether zu zur Bildung des Produkts in Form eines weißen Feststoffs.

Schmelzpunkt: 156,5 – 158 °C

C₁₇H₂₅N₃O₃ 1,1 (COOH)₂ 0,3 H₂O 0,5(C₂H₅)₂O,

berechnet: C 55,23 %, H 7,19 %, N 9,12 %

gefunden: C 54,99 %, H 7,29 %, N 9,08 %.

NMR δ = 8,42 – 8,43 (1H, m, NH), 7,91 (1H, d, ArH), 6,57 – 6,70 (2H, m, ArH), 5,59 – 4,87 (1H, m, NCHCO des Abu), 3,55 – 3,59 (1H, m, NCHCO des 1-Indolins), 3,33 – 3,44 (2H, m, CONCH₂), 3,00 – 3,16 (2H, m, CH₂ des Indolins), 0,84 – 1,87 (12H, m, 3 × CH₂, 2 × CH₃).

BEISPIEL 34: Herstellungsweg 12

Herstellung des Oxalats von 1-2(S)-Aminobutyryl-5-hydroxyindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid: R₁ = CH₂CH₃, R = R' = R₈ = R₁₀ = H, R₉ = OH;

[0321] Man wendet die obigen Verfahrensweise auf N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-aminobutyryl-5-benzyloxyindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid (100 mg, 0,18 mMol) an und erhält das gewünschte Produkt.

Schmelzpunkt: 129 – 130 °C.

C₁₇H₂₅N₃O₃ 0,9(COOH)₂ 0,5H₂O 0,3(C₂H₅)₂O,

berechnet: C 55,63 %, H 7,20 %, N 9,74 %,

gefunden: C 55,44 %, H 7,31 %, N 9,73 %.

NMR δ = 8,43 – 8,44 (1H, m, CONH), 7,86 – 7,94 (1H, d, ArCH), 6,58 – 6,67 (2H, m, ArCH), 4,93 – 5,20 (1H, m, NCHCO des Abu), 3,36 – 3,81 (2H, m, NCHCO des Indolins, CH(H) des Indolins), 2,90 – 3,11 (3H, m, CH(H) des Indolins, CONHCH₂), 0,84 – 1,74 (12H, m, 3 × CH₂, 2 × CH₃).

BEISPIEL 35: Herstellungsweg 8

Herstellung von 5-Methylindol-2-carbonsäuremethylester:

[0322] Man löst 5-Methylindol-2-carbonsäure (0,9 g, 5,13 mMol) in Methanol (25 ml) und behandelt die Mischung mit Schwefelsäure (0,5 ml). Man erhitzt die Mischung während 4 Stunden zum Sieden am Rückfluß, verringert das Lösungsmittelvolumen und behandelt den Rückstand mit einer Lösung von Natriumhydrogencarbonat, extrahiert mit Ethylacetat, trocknet die organischen Anteile und engt sie ein unter Erhalt des gewünschten Esters.

Herstellung von 5-Methylindolin-2(R/S)-carbonsäuremethylester:

[0323] Man suspendiert 5-Methylindol-2-carbonsäuremethylester (0,95 g, 5 mMol) und Magnesiumspäne (0,62 g, 25 mMol) in Methanol (25 ml) und rührt diese Mischung während 2 Stunden bei 15 °C. Man filtriert die Mischung, verdünnt mit Methylenchlorid (100 ml) und wäscht mit einer NH₄Cl-Lösung. Man trocknet die organische Phase (Na₂SO₄), zieht das Lösungsmittel ab und erhält das rohe Produkt, welches säulenchromatographisch über Kieselgel unter Verwendung einer Petrolether/Ethylacetat-Mischung (7/3) als Elutionsmittel gereinigt wird.

NMR δ = 6,63 – 6,93 (3H, m, ArCH), 4,33 – 4,41 (1H, m, NCHCO), 3,75 (3H, s, CH₃O), 3,29 – 3,36 (2H, m, CH₂), 2,24 (3H, s, CH₃Ar).

Herstellung von 5-Methylindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid:

[0324] Man löst 5-Methylindolin-2(R/S)-carbonsäuremethylester (0,3 g, 4,18 mMol) in Butylamin (20 ml) und hält die Mischung während 4 Stunden unter Stickstoff am Rückfluß. Man zieht das überschüssige Amin im Vakuum ab und erhält einen Feststoff, der aus Ether umkristallisiert wird und das Produkt ergibt.

NMR δ = 6,60 – 6,90 (3H, m, ArCH), 4,21 – 4,33 (2H, m, CONH, NCHCO), 3,43 – 3,48 (1H, m, CH(H) des Indolins), 3,22 – 3,28 (2H, m, NCH₂), 3,02 – 3,18 (1H, m, CH(H) des Indolins), 2,24 (3H, s, CH₃Ar), 1,29 – 1,50 (4H, m, 2 × CH₂), 0,86 – 0,93 (3H, m, CH₃).

Herstellung von 1-N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-aminobutyryl-5-methylindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid:

[0325] Man gibt eine Lösung von 5-Methylindolincarbonsäure-butylamid (0,46 g, 2 mMol) und von N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-aminobuttersäure in Dichlormethan (10 ml) unter Stickstoff zu Triethylamin (0,84 ml) und Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinchlorid (0,76 g). Man rührt die Mischung während 20 Stunden bei Raumtemperatur, wäscht die Lösung mit einer gesättigten NH₄Cl-Lösung und mit Wasser, extrahiert die vereinigten wäßrigen Fraktionen mit Methylenchlorid, trocknet die vereinigten organischen Fraktionen, zieht das Lösungsmittel ab und erhält ein gelbes Öl, welches säulenchromatographisch über Kieselgel unter Verwendung einer Ether/Petrolether-Mischung (7/3) als Elutionsmittel gereinigt wird. Man erhält das gewünschte Produkt in Form eines schmutzig-weißen Feststoffs.

NMR δ = 7,97 – 8,00 (1H, m, NH), 7,24 – 7,38 (5H, m, ArCH), 6,89 – 7,07 (3H, m, ArCH), 4,79 – 5,31 (4H, m, PhCH₂, NH, NCHCO des Abu), 4,00 – 4,40 (1H, m, NCHCO des Indolins), 3,42 – 3,57 (2H, m, CONHCH₂), 3,09 – 3,22 (2H, m, CH₂ des Indolins), 2,29 (3H, s, CH₃Ar), 0,80 – 2,26 (12H, m, 3 × CH₂, 2 × CH₃).

Herstellung des Oxalats von 1-2(S)-Aminobutyryl-5-methylindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid: R₁ = CH₂CH₃, R = R' = R₈ = R₁₀ = H, R₉ = CH₃;

[0326] Man löst 1-N-Benzyloxycarbonyl-2(S)-aminobutyryl-5-methylindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid (130 mg) in Methanol (12 ml) und behandelt mit Palladium-auf-Aktivkohle (40 mg). Man hydriert die Mischung während 2,5 Stunden bei 60 psi, entfernt den Katalysator durch Filtration und verringert das Volumen des Lösungsmittels. Man behandelt die Mischung mit Oxalsäure (28,8 mg) und Ether zur Bildung des gewünschten Produkts.

Schmelzpunkt: 110 – 2 °C.

C₁₈H₂₇N₃O₂ (COOH)₂ 0,1 H₂O,

berechnet: C 58,70 %, H 7,19 %, N 10,27 %, N 10,27 %, N 10,27 %, N 10,27 %,

gefunden: C 58,83 %, H 7,20 %, N 9,88 %.

NMR δ = 8,45 – 8,46 (1H, m, CONH), 7,90 – 7,99 (1H, m, ArCH), 7,33 – 7,35 (2H, m, ArCH), 7,00 – 7,06 (1H, m, NH), 4,97 – 5,02 (2H, m, NCHCO des Abu, NH), 3,55 – 3,90 (5H, m, CONHCH₂, NCHCO und CH₂ des Indolins), 2,23, 2,25 (3H, s, CH₃-Ar), 0,8 – 2,0 (12H, m, 3 × CH₂, 2 × CH₃).

BEISPIEL 36: Herstellungsweg 13

Herstellung von 5-Chlorindol-2-carbonsäuremethylester:

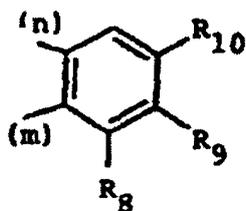
[0327] Man löst 5-Chlorindol-2-carbonsäure (0,95 g, 4,65 mMol) in Methanol (35 ml) und behandelt mit Schwefelsäure (0,5 ml). Man hält die Mischung während 5 Stunden am Rückfluß, kühlt ab, zieht das Lösungsmittel ab und kristallisiert das Produkt zweimal aus Methanol um unter Bildung des Produkts.

Herstellung von 5-Chlorindolin-2(R/S)-carbonsäuremethylester:

[0328] Man suspendiert 5-Chlorindol-2-carbonsäuremethylester (0,6 g, 2,87 mMol) und Magnesiumspäne (0,34 g, 14,3 mMol) in Methanol (40 ml) und rührt die Mischung während 8 Stunden. Man filtriert die Mischung, behandelt mit Methylenchlorid (100 ml) und wäscht mit einer NH₄Cl-Lösung. Man trocknet den organischen Anteil (Na₂SO₄), zieht das Lösungsmittel ab und erhält einen Feststoff, der säulenchromatographisch über Kieselgel unter Verwendung einer Petrolether/Ethylacetat-Mischung (7/3) als Elutionsmittel gereinigt wird. Man isoliert das Produkt in Form eines gelben Feststoffs.

Herstellung von 5-Chlorindol-2-(R/S)-carbonsäure-butylamid:

[0329] Man löst 5-Chlorindolin-2(R/S)-carbonsäuremethylester (0,63 g, 3 mMol) in Butylamin (25 ml) und erhitzt während 4 Stunden zum Sieden am Rückfluß. Man zieht das überschüssige Amin ab und kristallisiert den



R₄ = CONHR₅, R₅ = (CH₂)₃OH

[0336] Man löst 1-(N-tert.-Butoxycarbonyl)-2(S)-aminobutyryl)-indolin-2(S)-carbonsäure-(3-hydroxy)-propylamid (0,12 g) in Methylenchlorid (1 ml) und behandelt mit Trifluoressigsäure (1 ml). Man rührt die Lösung während 20 Minuten bei Raumtemperatur, zieht die Lösungsmittel ab und erhält ein Öl. Durch Zugabe von Ether und Filtration erhält man das Produkt in Form eines Feststoffs.

Schmelzpunkt: 86 – 88 °C.

C₁₆H₂₃N₃O₃ 1,5 CF₃COOH,

berechnet: C 47,97 %, H 5,11 %, N 8,67 %,

gefunden: C 47,90 %, H 5,18 %, N 8,82 %.

NMR δ = 8,11 (1H, d, ArH), 7,05 – 7,29 (3H, m, ArH), 5,02 – 5,04 (NCHCO des Abu) 4,37 – 4,65 (NCHCO des Indolins, OH), 3,62 – 3,68 (2H, m, CH₂OH), 3,34 – 3,42 (1H, m, CH(H) des Indolins), 3,09 – 3,21 (3H, m, CH(H) des Indolins, CONHCH₂), 1,56 – 1,94 (4H, m, CH₂CH₂OH, CH₂CH₃), 0,94 – 1,1 (3H, m, CH₃).

MESSUNG DER MEMBRAN-TRIPePTIDYLPEPTIDASE-AKTIVITÄT

[0337] Nach der Isolierung und Charakterisierung der genannten Membran-Tripeptidylpeptidase haben die Erfinder die nachfolgend beschriebene Messung ihrer Aktivität durchgeführt.

[0338] Man gewinnt Membranen aus dem Rattengehirn durch Zentrifugation (200 000 g/min) eines Homogenisats, welches man in 10 Volumen eines 50 mM Kaliumphosphatpuffers, pH 7,4, hergestellt hat.

[0339] Man nimmt den gut gewaschenen Zentrifugenrückstand mit dem Puffer auf, der 10 % Glycerol und 0,1 % Brij 35 enthält, unter Erzeugung einer Konzentration von 25 mg Protein/ml.

[0340] Nach einer Vorinkubation von 25 Minuten führt man die Inkubationen während 15 Minuten bei 37 °C in einem Volumen von 0,1 ml des Puffers aus, der 0,1 % Brij 35, 100 mM Bestatin, 25 µg Membranen und 50 µM des Substrats (A-AP-Amc) enthält. Man bestimmt die Freisetzung von Amc fluorometrisch.

BEWERTUNG DER INHIBITOREN

[0341] Die Wirkung der in den obigen Beispielen beschriebenen erfindungsgemäßen Verbindungen wurde durch Messung der Membran-Tripeptidylpeptidase II-Aktivität bestimmt. Die inhibierende Wirkung dieser Verbindungen wurde als ihre scheinbare Dissoziationskonstante (K_i) angegeben, die ausgehend von den Werten der inhibierenden Konzentration 50 % und der K_M des Substrats (23 µM) berechnet worden ist.

[0342] Die nachfolgende Tabelle II faßt eine Reihe von charakteristischen Werten der erfindungsgemäßen Verbindungen zusammen.

TABELLE II

INHIBIERUNG DER GEHIRNMEMBRAN-AMINOTRIPEPTIDYLPEPTIDASE-AKTIVITÄT

Beispiel Nr.	Ki μM
1	0,9
2	0,3
3	0,270
4	0,10
5	0,5
6	0,080
7	0,320
8	0,57
9	0,00030
10	0,00030
11	0,320
12	0,140
13	0,040
14	0,0052
15	0,0060
16	0,340
17	0,012
18	0,008
19	0,077
20	0,012
21	1,0

	22	0,560
	23	0,143
2(S)-Aminobutyryl-L-prolinamid*	bekannt	0,57
Isomeres (S,S)	20	0,003
Isomeres (S,R)	20	0,233
Isomeres (S,S)	18	0,006
Isomeres (S,R)	18	0,241
	24	0,146
	25	0,026
	26	0,0075
	27	0,014
	28	0,864
	29	0,593
	30	0,032
	31	0,029
	32	0,0096
	33	0,0066
	34	0,0104
	35	0,0226
	36	0,0025
	37	0,0124

* $R_1 = CH(CH_3)_2$; $R_2 = H$; $n = 0$ oder 1 und $m = 0$ oder 1 , wobei n von m verschieden ist; $R = R' = H$; $R_3 = -(CH_2)_2-$;
 $R_4 = CO-NH-R_5$; $R_5 = H$

[0343] Die bemerkenswerten Wirkungen der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden insbesondere für die Verbindungen gezeigt, die ein Indolinskelett aufweisen. Es ist zu bemerken, daß beispielsweise die Verbindung des Beispiels 22 an einem Schnitt des Gehirnkortex von der depolarisierten Ratte nach der Methode von Rose et al. (Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 85 (1988), 8326) eine Schutzwirkung für endogenes CCK-8 aufweist. Bei einer Konzentration von $1 \mu M$ vervielfacht es die Wiedergewinnung von freigesetztem CCK-8 um den Faktor 4 (durch Radioimmunbestimmung gemessen).

[0344] Die anorexigene Wirkung (pro-gesättigt) dieser gleichen Verbindung wurde an Nagern, nämlich der Maus bestimmt, in einer Dosis von 10 mg/kg (bei intravenöser Verabreichung). Diese Verbindung verringert die spontane Aufnahme von fester Nahrung ("UAR"-Pellett) um 45% , gemessen während einer Zeitdauer von 30 bis 90 Minuten nach dem freien Zugang zu diesem Futter (welcher Periode eine Nacht ohne Zufuhr von Futter und die Verabreichung von $0,2 \text{ ml}$ eines halbfesten Futters aus oralem Wege vorausgegangen ist).

[0345] Diese Untersuchung wird durch eine Bewertung der inhibierenden Wirkung auf TPP II "ex vivo" ergänzt, die darin besteht, eine erfindungsgemäße Verbindung an einen Nager zu verabreichen, um die an den Gehirnmembranen oder einem peripheren Organ verbliebende restliche katalytische Aktivität zu messen.

[0346] Beispielsweise wird die an Mäusen 90 Minuten nach der Verabreichung von 10 mg/kg der Verbindung des Beispiels 9 auf oralem Wege gemessene Leberaktivität von TPP II um etwa $90 - 100 \%$ inhibiert.

SEQUENZLISTE

[0342]

SEQ ID1

cgccccctcggtccgcgcgctgcctggcagtttacctcttccacgtccggtcctccagcttgc	60
gtcc ATG GCC ACC GCT GCG ACC GAG GAG CCT TTC CCT TTC CAT GGT	106
M A T A A T E E P F P F H G	14
CTT CTA CCA AAG AAA GAG ACT GGG GCC TCC TCC TTC CTG TGC CGC	151
L L P K K E T G A S S F L C R	29
TAC CCG GAG TAT GAC GGA CGC GGG GTG CTC ATC GCC GTC CTG GAC	196
Y P E Y D G R G V L I A V L D	44
ACA GGG GTT GAT CCC GGG GCC CCG GGC ATG CAG GTC ACG ACT GAT	241
T G V D P G A P G M Q V T T D	59
GGG AAA CCA AAA ATC ATT GAT ATC ATT GAT ACA ACA GGA AGT GGT	286
G K P K I I D I I D T T G S G	74
GAT GTG AAT ACT GCT ACA GAA GTA GAA CCA AAA GAT GGC GAA ATC	331
D V N T A T E V E P K D G E I	89
ACT GGT CTT TCT GGA AGA GTG CTT AAG ATT CCT GCA AAC TGG ACA	376
T G L S G R V L K I P A N W T	104
AAT CCT TCA GGA AAA TAT CAT ATT GGC ATT AAA AAT GGT TAT GAC	421
N P S G K Y H I G I K N G Y D	119
TTC TAT CCA AAG GCT CTC AAG GAA AGG ATA CAG AAA GAA CGG AAG	466
F Y P K A L K E R I Q K E R K	134
GAA AAA ATC TGG GAT CCA ATT CAC AGA GTT GCG CTT GCA GAA GCT	511
E K I W D P I H R V A L A E A	149
TGT AGA AAA CAA GAA GAA TTT GAT ATT GCC AAT AAT GGC TCT TCC	556
C R K Q E E F D I A N N G S S	164
CAA GCC AAT AAA CTA ATC AAG GAA GAG TTG CAG AGT CAA GTG GAA	601
Q A N K L I K E E L Q S Q V E	179

DE 696 34 955 T2 2006.05.24

TTA CTT AAT TCT TTT GAG AAA AAG TAT AGT GAT CCA GGC CCT GTG	646
L L N S F E K K Y S D P G P V	194
TAT GAC TGC TTG GTG TGG CAT GAT GGT GAG ACC TGG AGA GCC TGT	691
Y D C L V W H D G E T W R A C	209
GTT GAT TCG AAT GAA AAT GGG GAC TTG GGT AAA TCT ACT GTA TTG	736
V D S N E N G D L G K S T V L	224
AGA AAC TAC AAA GAG GCT CAA GAA TAT GGT TCT TTT GGC ACA GCT	781
R N Y K E A Q E Y G S F G T A	239
GAG ATG CTG AAT TAC TCT GTT AAT ATT TAT GAT GAT GGA AAC CTG	826
E M L N Y S V N I Y D D G N L	254
CTC TCC ATT GTG ACC AGT GGA GGA GCT CAT GGA ACC CAT GTA GCG	871
L S I V T S G G A H G T H V A	269
AGT ATA GCT GCT GGG CAT TTT CCA GAA GAG CCT GAA CGG AAT GGA	916
S I A A G H F P E E P E R N G	284
GTT GCT CCT GGT GCT CAA ATT CTA TCC ATT AAG ATT GGT GAT ACA	961
V A P G A Q I L S I K I G D T	299
AGG CTA AGC ACC ATG GAA ACA GGC ACA GGC CTC ATC AGA GCT ATG	1006
R L S T M E T G T G L I R A M	314

ATA GAA GTT ATA AAT CAT AAG TGT GAT CTT GTC AAC TAC AGT TAT	1051
I E V I N H K C D L V N Y S Y	329
GGA GAA GCA ACT CAT TGG CCA AAT TCT GGG AGA ATT TGT GAA GTA	1096
G E A T H W P N S G R I C E V	344
ATT AAT GAA GCA GTA TGG AAA CAT AAT ACA ATT TAT GTT TCA AGT	1141
I N E A V W K H N T I Y V S S	359
GCT GGA AAT AAT GGT CCA TGC CTT TCT ACA GTG GGT TGT CCA GGA	1186
A G N N G P C L S T V G C P G	374
GGA ACT ACT TCC AGC GTG ATA GGT GTT GGA GCT TAT GTT TCT CCT	1231
G T T S S V I G V G A Y V S P	389
GAT ATG ATG GTT GCA GAG TAT TCA CTG AGA GAG AAA CTA CCT GCA	1276
D M M V A E Y S L R E K L P A	404
AAT CAA TAT ACA TGG TCT TCT AGA GGC CCA AGT GCT GAT GGG GCC	1321
N Q Y T W S S R G P S A D G A	419
CTT GGT GTG AGC ATC AGT GCA CCA GGA GGT GCT ATT GCT TCT GTG	1366
L G V S I S A P G G A I A S V	434
CCT AAC TGG ACA TTG AGG GGG ACT CAG CTA ATG AAT GGG ACA TCA	1411
P N W T L R G T Q L M N G T S	449
ATG TCT TCC CCC AAT GCC TGT GGT GGC ATT GCC CTG GTA CTT TCA	1456
M S S P N A C G G I A L V L S	464
GGG CTG AAA GCA AAT AAT GTT GAC TAT ACT GTT CAC TCA GTC AGA	1501
G L K A N N V D Y T V H S V R	479
AGA GCT CTA GAA AAC ACT GCA ATA AAA GCT GAC AAT ATA GAA GTA	1546
R A L E N T A I K A D N I E V	494
TTT GCC CAA GGA CAT GGA ATT ATT CAG GTT GAC AAA GCT TAT GAC	1591
F A Q C H G I I Q V D K A Y D	509

DE 696 34 955 T2 2006.05.24

TAC	CTC	ATT	CAG	AAT	ACA	TCA	TTT	GCT	AAC	AGA	TTA	GGT	TTT	ACA	1636
Y	L	I	Q	N	T	S	F	A	N	R	L	G	F	T	524
GTT	ACA	GTT	GGA	AAT	AAC	CGT	GGC	ATC	TAC	CTC	CGA	GAT	CCT	GTT	1681
V	T	V	G	N	N	R	G	I	Y	L	R	D	P	V	539
CAG	GTG	GCT	GCT	CCT	TCA	GAT	CAT	GGT	GTT	GGC	ATT	GAG	CCT	GTA	1726
Q	V	A	A	P	S	D	H	G	V	G	I	E	P	V	554
TTT	CCA	GAG	AAC	ACA	GAA	AAC	TCT	GAA	AAA	ATA	TCC	TTC	CAG	CTT	1771
F	P	E	N	T	E	N	S	E	K	I	S	F	Q	L	569
CAT	TTA	GCT	TTA	ACT	TCA	AAT	TCA	TCT	TGG	GTT	CAA	TGT	CCC	AGC	1816
H	L	A	L	T	S	N	S	S	W	V	Q	C	P	S	584
CAT	TTG	GAA	CTC	ATG	AAT	CAA	TGT	CGG	CAC	ATA	AAC	ATA	CGT	GTG	1861
H	L	E	L	M	N	Q	C	R	H	I	N	I	R	V	599
GAC	CCC	AGG	GGC	TTA	AGA	GAA	GGG	TTA	CAT	TAT	ACA	GAG	GTA	TGT	1906
D	P	R	G	L	R	E	G	L	H	Y	T	E	V	C	614
GGG	TAT	GAT	ATA	GCA	TCC	CCC	AAT	GCA	GGT	CCT	TTA	TTC	AGA	GTT	1951
G	Y	D	I	A	S	P	N	A	G	P	L	F	R	V	629
CCA	ATC	ACT	GCA	GTT	ATA	GCA	GCA	AAA	GTA	AAT	GAA	TCA	TCA	CAT	1996
P	I	T	A	V	I	A	A	K	V	N	E	S	S	H	644

DE 696 34 955 T2 2006.05.24

TAT GAT CTA GCC TTT ACA GAT GTA CAT TTT AAA CCT GGT CAG ATT	2041
Y D L A F T D V H F K P G Q I	659
CGA AGA CAT TTT GTT GAG GTT CCT GAG GGG GCA ACT TGG GCT GAA	2086
R R H F V E V P E G A T W A E	674
GTT ACC GTG TGT TCG TGT TCT TCT GAG GTA TCA GCA AAA TTT GTT	2131
V T V C S C S S E V S A K F V	689
CTT CAT GCA GTA CAG CTT GTG AAG CAG AGA GCA TAT CGA AGT CAT	2176
L H A V Q L V K Q R A Y R S H	704
GAA TTT TAT AAG TTT TGT TCC CTT CCA GAA AAA GGA ACA CTC ATT	2221
E F Y K F C S L P E K G T L I	719
GAA GCC TTT CCT GTT CTG GGT GGG AAA GCA ATT GAA TTT TGT ATT	2266
E A F P V L G G K A I E F C I	734
GCT CGT TGG TGG GCA AGT CTC AGT GAT GTC AAT ATT GAT TAT ACC	2311
A R W W A S L S D V N I D Y T	749
ATA TCA TTC CAT GGC ATA GTG TGT ACT GCA CCA CAG TTA AAC ATT	2356
I S F H G I V C T A P Q L N I	764
CAT GCA TCT GAA GGA ATC AAT CGT TTT GAT GTC CAG TCC TCT TTA	2401
H A S E G I N R F D V Q S S L	779
AAA TAT GAA GAT CTG GCT CCT TGC ATA ACT TTG AAG AGC TGG GTG	2446
K Y E D L A P C I T L K S W V	794
CAA ACA CTA CGC CCA GTA AAT GCA AAA ACC AGA CCT TTA GGA TCA	2491
Q T L R P V N A K T R P L G S	809
AGA GAT GTT TTG CCA AAT AAT CGC CAG CTT TAT GAG ATG GTC CTG	2536
R D V L P N N R Q L Y E M V L	824
ACA TAC AGC TTT CAT CAG CCC AAG AGC GGA GAA GTA ACA CCT AGT	2581
T Y S F H Q P K S G E V T P S	839

DE 696 34 955 T2 2006.05.24

TGT CCA CTC CTT TGT GAA TTA TTA TAT GAG TCA GAA TTT GAC AGT	2626
C P L L C E L L Y E S E F D S	854
CAG TTG TGG ATT ATT TTT GAC CAG AAC AAA AGA CAG ATG GGC TCA	2671
Q L W I I F D Q N K R Q M G S	869
GGC GAT GCC TAT CCA CAT CAG TAT TCT TTG AAA TTG GAG AAA GGA	2716
G D A Y P H Q Y S L K L E K G	884
GAT TAT ACG ATT CGA TTA CAG ATT CGT CAT GAG CAA ATC AGT GAT	2761
D Y T I R L Q I R H E Q I S D	899
TTG GAT CGT CTC AAA GAT CTT CCG TTT ATT GTT TCG CAT AGG TTG	2806
L D R L K D L P F I V S H R L	914
TCT AAT ACC TTG AGC TTA GAT ATT CAT GAA AAT CAT AGC CTT GCA	2851
S N T L S L D I H E N H S L A	929
CTT CTA GGA AAG AAG AAA TCA AGC AGT TTG ACA TTA CCA CCC AAA	2896
L L G K K K S S S L T L P P K	944
TAT AAT CAG CCA TTC TTT GTT ACT TCC TTA CCT GAT GAT AAA ATA	2941
Y N Q P F F V T S L P D D K I	959
CCT AAG GGG GCA GGA CCC GGA TGC TAC CTT GCA GGC TCC TTG ACA	2986
P K G A G P G C Y L A G S L T	974

TTG TCA AAG ACT GAG CTT GGA AAG AAA GCT GAT GTG ATC CCT GTT	3031
L S K T E L G K K A D V I P V	989
CAT TAC TAT CTA ATA CCT CCA CCA ACA AAG ACT AAG AAT GGC AGC	3076
H Y Y L I P P P T K T K N G S	1004
AAA GAT AAA GAA AAG GAT TCA GAA AAA GAG AAA GAT TTG AAA GAA	3121
K D K E K D S E K E K D L K E	1019
GAG TTT ACT GAA GCT TTA CGA GAT CTT AAA ATT CAG TGG ATG ACC	3166
E F T E A L R D L K I Q W M T	1034
AAG CTG GAT TCT ACT GAC ATT TAC AAT GAA TTG AAA GAA ACA TAT	3211
K L D S T D I Y N E L K E T Y	1049
CCT GCT TAC CTT CCT TTG TAT GTT GCA CGT CTT CAT CAA TTA GAT	3256
P A Y L P L Y V A R L H Q L D	1064
GCT GAA AAG GAG CGG ATG AAA AGA CTT AAT GAA ATT GTT GAT GCT	3301
A E K E R M K R L N E I V D A	1079
GCC AAT GCT GTT ATT TCT CAC ATC GAT CAG ACC GCT CTC GCT GTT	3346
A N A V I S H I D Q T A L A V	1094
TAC ATT GCC ATG AAG ACT GAC CCC AGG CCT GAT GCA GCT ACT ATA	3391
Y I A M K T D P R P D A A T I	1109
AAA AAT GAT ATG GAC AAG CAG AAA TCT ACC CTG GTA GAT GCC CTC	3436
K N D M D K Q K S T L V D A L	1124
TGC AGG AAA GGA TGT GCT CTG GCA GAC CAC CTT CTT CAT GCA CAG	3481
C R K G C A L A D H L L H A Q	1139
CCC CAC GAT GGG GCA GCA GCT GGA GAT GCA GAA GCA AAA GAA GAG	3526
P H D G A A A G D A E A K E E	1154
GAA GGA GAA AGT ACC TTG GAA TCT CTA TCA GAA ACC TAT TGG GAA	3571
E G E S T L E S L S E T Y W E	1169

ACT ACA AAG TGG ACA GAT CTT TTT GAC ACT AAG GTT TTG ACA TTT 3616
 T T K W T D L F D T K V L T F 1184

GCA TAC AAG CAT GCA TTA GTA AAT AAG ATG TAC GGG AGA GGC CTT 3661
 A Y K H A L V N K M Y G R G L 1199

AAG TTT GCA ACC AAA CTC GTA GAA GAA AAA CCA ACA AAA GAA AAC 3706
 K F A T K L V E E K P T K E N 1214

TGG AAA AAT TGT ATT CAA CTG ATG AAA TTA CTC GGA TGG ACC CAT 3751
 W K N C I Q L M K L L G W T H 1229

TGT GCG TCT TTT ACT GAA AAC TGG CTC CCC ATC ATG TAT CCT CCT 3796
 C A S F T E N W L P I M Y P P 1244

GAT TAT TGT GTA TTC TAA aatgggaacccaaaacggttaaatttcgaaagcagaa 3849
 D Y C V F * 1250

aatTTTTatagtgaacaaatatatgaacaaatgtgtggcatttctagtctaactaatgcat 3909
 gtcttcatccactatcgaatactgatcattaaaactctatgtatttatcagagaactcaa 3969
 tgggtgtgtggcttcatacatgtaatgtagacagacctctgacatcatgctgctttcctgc 4029
 tgcctcccacacttggctagggagggcagagcctgctgccagcccaacctgggtggat 4089
 gcagctgctcactgcaggagaggttttcatctcttaatttttaactgtaaaacgtcatcc 4149

agTTTTatTTTTataaatcaaaaagggttaaaacatgctaaattttccaattatatagag 4209
 gccttaaaaatgctacattgggtgtagctaaattatttatttgactaaaaattacgagaa 4269
 cataatttccagacttctaaaaataaattcaattaatgggtatggtggggaggtataaat 4329
 acatggcaactgggaaaagaaacgtgttaatgtaatcttccactccggagtcacaacaagc 4389
 aagttgtTTTTacagcatcctcaagtacacagcatcagaataagttaaaatttcatgtgt 4449
 tgggtgccagacagttgaatctatctgggtttgtaaagatatacacagtatgtttataaca 4509
 ttgaaatcatgtaaaatacatgaataaatgtgcaaaacaacaggcacagcacacccatag 4569
 cactctgatacctgtTTTTataaataaaagtaaatattgaagctaaa 4617

SEQ ID2

ataatttg	tttg	tttcactg	ctgag	taccatg	ctatg	atttct	acactat	ctgctt	att	60
aaactgt	ttctact	gtttgga	actg	tatcta	acag	tatttca	aaaagc	attag	ggcac	120
agttcct	gtgcct	gtgtgc	agatgt	ttccag	gatgt	ataacc	agaa	tggatt	gctgag	180
cagggag	attcag	gtttact	aggtcat	gtgta	acag	ctttttc	attgag	ctggc	cttgaa	240
ctcttct	gatatt	cctgc	ctccac	ctcccag	ctgct	gtgatt	atgg	atat	attcc	300
gcctgg	ccaact	gttaact	tcttttt	taatttt	tattttt	tttta	agatt	tttatt	ttt	360
attgtat	gag	gcact	gtag	ctgc	cttcag	acacacc	agaag	agggc	attgg	420
acagat	gg	gtg	gacc	catgt	gg	ttg	ctg	ggatt	tgaact	480
cactc	gg	gtc	ttaacc	actg	agcc	atctct	ccag	cccc	aactgt	540
tttga	attttc	agac	ctgt	ttttta	attttc	ttag	gaa	aatat	cagt	598
TTT	GAT	TTG	CAT	TTT	TAT	AGT	GAA	ATC	AGT	643
F	D	L	H	F	Y	S	E	I	S	15
Y	F	S	N	R						
TTT	AGG	CTT	TTG	GGT	CCT	CTC	ATA	GTG	CTA	688
F	R	L	L	G	P	L	I	V	L	30
L	K	F	F	Y						
TTT	TTC	ATT	TTC	TGT	TTT	TTT	TTT	TTT	TTT	733
F	F	I	F	C	F	F	F	F	F	45
N	T	T	K	L						
TCA	ATT	GCT	TTT	TTT	TTT	TTT	CCG	GAG	CTG	778
S	I	A	F	F	F	F	P	E	L	60
G	I	E	P	R						
GCC	TTG	CGC	TTG	CTA	GGC	AAG	CGC	TCT	ACC	823
A	L	R	L	L	G	K	R	S	T	75
A	E	L	N	L						
CAA	CCC	CTG	TCA	ATT	GCT	TTT	TCA	CTG	ATT	
Q	P	L	S	I	A	F	S	L	I	
P	A	N	W	T						

AAT CCT TCA GGA AAA TAT CAT ATT GGC ATT AAA AAT GGT TAT GAC
 N P S G K Y H I G I K N G Y D

TTC TAT CCA AAG GCT CTC AAG GAA AGG ATA CAG AAA GAA CGG AAG
 F Y P K A L K E R I Q K E R K

GAA AAA ATC TGG GAT CCA ATT CAC AGA GTT GCG CTT GCA GAA GCT
 E K I W D P I H R V A L A E A

TGT AGA AAA CAA GAA GAA TTT GAT ATT GCC AAT AAT GGC TCT TCC
 C R K Q E E F D I A N N G S S

CAA GCC AAT AAA CTA ATC AAG GAA GAG TTG CAG AGT CAA GTG GAA
 Q A N K L I K E E L Q S Q V E

TTA CTT AAT TCT TTT GAG AAA AAG TAT AGT GAT CCA GGC CCT GTG
 L L N S F E K K Y S D P G P V

TAT GAC TGC TTG GTG TGG CAT GAT GGT GAG ACC TGG AGA GCC TGT
 Y D C L V W H D G E T W R A C

GTT GAT TCG AAT GAA AAT GGG GAC TTG GGT AAA TCT ACT GTA TTG
 V D S N E N G D L G K S T V L

AGA AAC TAC AAA GAG GCT CAA GAA TAT GGT TCT TTT GGC ACA GCT
 R N Y K E A Q E Y G S F G T A

GAG ATG CTG AAT TAC TCT GTT AAT ATT TAT GAT GAT GGA AAC CTG
 E M L N Y S V N I Y D D G N L

CTC TCC ATT GTG ACC AGT GGA GGA GCT CAT GGA ACC CAT GTA GCG
 L S I V T S G G A H G T H V A

AGT ATA GCT GCT GGG CAT TTT CCA GAA GAG CCT GAA CGG AAT GGA
 S I A A G H F P E E P E R N G

GTT GCT CCT GGT GCT CAA ATT CTA TCC ATT AAG ATT GGT GAT ACA
 V A P G A Q I L S I K I G D T

AGG CTA AGC ACC ATG GAA ACA GGC ACA GGC CTC ATC AGA GCT ATG
 R L S T M E T G T G L I R A M

ATA GAA GTT ATA AAT CAT AAG TGT GAT CTT GTC AAC TAC AGT TAT
 I E V I N H K C D L V N Y S Y

 GGA GAA GCA ACT CAT TGG CCA AAT TCT GGG AGA ATT TGT GAA GTA
 G E A T H W P N S G R I C E V

 ATT AAT GAA GCA GTA TGG AAA CAT AAT ACA ATT TAT GTT TCA AGT
 I N E A V W K H N T I Y V S S

 GCT GGA AAT AAT GGT CCA TGC CTT TCT ACA GTG GGT TGT CCA GGA
 A G N N G P C L S T V G C P G

 GGA ACT ACT TCC AGC GTG ATA GGT GTT GGA GCT TAT GTT TCT CCT
 G T T S S V I G V G A Y V S P

 GAT ATG ATG GTT GCA GAG TAT TCA CTG AGA GAG AAA CTA CCT GCA
 D M M V A E Y S L R E K L P A

 AAT CAA TAT ACA TGG TCT TCT AGA GGC CCA AGT GCT GAT GGG GCC
 N Q Y T W S S R G P S A D G A

 CTT GGT GTG AGC ATC AGT GCA CCA GGA GGT GCT ATT GCT TCT GTG
 L G V S I S A P G G A I A S V

 CCT AAC TGG ACA TTG AGG GGG ACT CAG CTA ATG AAT GGG ACA TCA
 P N W T L R G T Q L M N G T S

 ATG TCT TCC CCC AAT GCC TGT GGT GGC ATT GCC CTG GTA CTT TCA
 M S S P N A C G G I A L V L S

 GGG CTG AAA GCA AAT AAT GTT GAC TAT ACT GTT CAC TCA GTC AGA
 G L K A N N V D Y T V H S V R

 AGA GCT CTA GAA AAC ACT GCA ATA AAA GCT GAC AAT ATA GAA GTA
 R A L E N T A I K A D N I E V

 TTT GCC CAA GGA CAT GGA ATT ATT CAG GTT GAC AAA GCT TAT GAC
 F A Q G H G I I Q V D K A Y D

TAC CTC ATT CAG AAT ACA TCA TTT GCT AAC AGA TTA GGT TTT ACA
 Y L I Q N T S F A N R L G F T

GTT ACA GTT GGA AAT AAC CGT GGC ATC TAC CTC CGA GAT CCT GTT
 V T V G N N R G I Y L R D P V

CAG GTG GCT GCT CCT TCA GAT CAT GGT GTT GGC ATT GAG CCT GTA
 Q V A A P S D H G V G I E P V

TTT CCA GAG AAC ACA GAA AAC TCT GAA AAA ATA TCC TTC CAG CTT
 F P E N T E N S E K I S F Q L

CAT TTA GCT TTA ACT TCA AAT TCA TCT TGG GTT CAA TGT CCC AGC
 H L A L T S N S S W V Q C P S

CAT TTG GAA CTC ATG AAT CAA TGT CGG CAC ATA AAC ATA CGT GTG
 H L E L M N Q C R H I N I R V

GAC CCC AGG GGC TTA AGA GAA GGG TTA CAT TAT ACA GAG GTA TGT
 D P R G L R E G L H Y T E V C

GGG TAT GAT ATA GCA TCC CCC AAT GCA GGT CCT TTA TTC AGA GTT
 G Y D I A S P N A G P L F R V

CCA ATC ACT GCA GTT ATA GCA GCA AAA GTA AAT GAA TCA TCA CAT
 P I T A V I A A K V N E S S H

TAT GAT CTA GCC TTT ACA GAT GTA CAT TTT AAA CCT GGT CAG ATT
 Y D L A F T D V H F K P G Q I

CGA AGA CAT TTT GTT GAG GTT CCT GAG GGG GCA ACT TGG GCT GAA
 R R H F V E V P E G A T W A E

GTT ACC GTG TGT TCG TGT TCT TCT GAG GTA TCA GCA AAA TTT GTT
 V T V C S C S S E V S A K F V

CTT CAT GCA GTA CAG CTT GTG AAG CAG AGA GCA TAT CGA AGT CAT
 L H A V Q L V K Q R A Y R S H

GAA TTT TAT AAG TTT TGT TCC CTT CCA GAA AAA GGA ACA CTC ATT
 E F Y K F C S L P E K G T L I

GAA GCC TTT CCT GTT CTG GGT GGG AAA GCA ATT GAA TTT TGT ATT
 E A F P V L G G K A I E F C I

GCT CGT TGG TGG GCA AGT CTC AGT GAT GTC AAT ATT GAT TAT ACC
 A R W W A S L S D V N I D Y T

ATA TCA TTC CAT GGC ATA GTG TGT ACT GCA CCA CAG TTA AAC ATT
 I S F H G I V C T A P Q L N I

CAT GCA TCT GAA GGA ATC AAT CGT TTT GAT GTC CAG TCC TCT TTA
 H A S E G I N R F D V Q S S L

AAA TAT GAA GAT CTG GCT CCT TGC ATA ACT TTG AAG AGC TGG GTG
 K Y E D L A P C I T L K S W V

CAA ACA CTA CGC CCA GTA AAT GCA AAA ACC AGA CCT TTA GGA TCA
 Q T L R P V N A K T R P L G S

AGA GAT GTT TTG CCA AAT AAT CGC CAG CTT TAT GAG ATG GTC CTG
 R D V L P N N R Q L Y E M V L

ACA TAC AGC TTT CAT CAG CCC AAG AGC GGA GAA GTA ACA CCT AGT
 T Y S F H Q P K S G E V T P S

TGT CCA CTC CTT TGT GAA TTA TTA TAT GAG TCA GAA TTT GAC AGT
 C P L L C E L L Y E S E F D S

 CAG TTG TGG ATT ATT TTT GAC CAG AAC AAA AGA CAG ATG GGC TCA
 Q L W I I F D Q N K R Q M G S

 GGC GAT GCC TAT CCA CAT CAG TAT TCT TTG AAA TTG GAG AAA GGA
 G D A Y P H Q Y S L K L E K G

 GAT TAT ACG ATT CGA TTA CAG ATT CGT CAT GAG CAA ATC AGT GAT
 D Y T I R L Q I R H E Q I S D

 TTG GAT CGT CTC AAA GAT CTT CCG TTT ATT GTT TCG CAT AGG TTG
 L D R L K D L P F I V S H R L

 TCT AAT ACC TTG AGC TTA GAT ATT CAT GAA AAT CAT AGC CTT GCA
 S N T L S L D I H E N H S L A

 CTT CTA GGA AAG AAG AAA TCA AGC AGT TTG ACA TTA CCA CCC AAA
 L L G K K K S S S L T L P P K

 TAT AAT CAG CCA TTC TTT GTT ACT TCC TTA CCT GAT GAT AAA ATA
 Y N Q P F F V T S L P D D K I

 CCT AAG GGG GCA GGA CCC GGA TGC TAC CTT GCA GGC TCC TTG ACA
 P K G A G P G C Y L A G S L T

TTG TCA AAG ACT GAG CTT GGA AAG AAA GCT GAT GTG ATC CCT GTT
 L S K T E L G K K A D V I P V

 CAT TAC TAT CTA ATA CCT CCA CCA ACA AAG ACT AAG AAT GGC AGC
 H Y Y L I P P P T K T K N G S

 AAA GAT AAA GAA AAG GAT TCA GAA AAA GAG AAA GAT TTG AAA GAA
 K D K E K D S E K E K D L K E

 GAG TTT ACT GAA GCT TTA CGA GAT CTT AAA ATT CAG TGG ATG ACC
 E F T E A L R D L K I Q W M T

 AAG CTG GAT TCT ACT GAC ATT TAC AAT GAA TTG AAA GAA ACA TAT
 K L D S T D I Y N E L K E T Y

 CCT GCT TAC CTT CCT TTG TAT GTT GCA CGT CTT CAT CAA TTA GAT
 P A Y L P L Y V A R L H Q L D

 GCT GAA AAG GAG CGG ATG AAA AGA CTT AAT GAA ATT GTT GAT GCT
 A E K E R M K R L N E I V D A

 GCC AAT GCT GTT ATT TCT CAC ATC GAT CAG ACC GCT CTC GCT GTT
 A N A V I S H I D Q T A L A V

 TAC ATT GCC ATG AAG ACT GAC CCC AGG CCT GAT GCA GCT ACT ATA
 Y I A M K T D P R P D A A T I

 AAA AAT GAT ATG GAC AAG CAG AAA TCT ACC CTG GTA GAT GCC CTC
 K N D M D K Q K S T L V D A L

 TGC AGG AAA GGA TGT GCT CTG GCA GAC CAC CTT CTT CAT GCA CAG
 C R K G C A L A D H L L H A Q

 CCC CAC GAT GGG GCA GCA GCT GGA GAT GCA GAA GCA AAA GAA GAG
 P H D G A A A G D A E A K E E

 GAA GGA GAA AGT ACC TTG GAA TCT CTA TCA GAA ACC TAT TGG GAA
 E G E S T L E S L S E T Y W E

ACT ACA AAG TGG ACA GAT CTT TTT GAC ACT AAG GTT TTG ACA TTT
 T T K W T D L F D T K V L T F

GCA TAC AAG CAT GCA TTA GTA AAT AAG ATG TAC GGG AGA GGC CTT
 A Y K H A L V N K M Y G R G L

AAG TTT GCA ACC AAA CTC GTA GAA GAA AAA CCA ACA AAA GAA AAC
 K F A T K L V E E K P T K E N

TGG AAA AAT TGT ATT CAA CTG ATG AAA TTA CTC GGA TGG ACC CAT
 W K N C I Q L M K L L G W T H

TGT GCG TCT TTT ACT GAA AAC TGG CTC CCC ATC ATG TAT CCT CCT
 C A S F T E N W L P I M Y P P

GAT TAT TGT GTA TTC TAA aatgggaacaaaacgttaaatttcgaaagcagaa
 D Y C V F *

aatattatagtgaaacaaatataatgaacaaatgtgtggcatttctagtctaactaatgcat
 gtcttcatccactatcgaatactgatcattaaaactctatgtatattatcagagaactcaa
 tgggtgtgtggcttcatacatgtaatgtagacagacctctgacatcatgctgctttcctgc
 tgccctccacacttggttagggagggcagagcctgcctgccagcccaacctgggtggat
 gcagctgctcactgcaggagaggttttcatctcttaatttttaactgtaaaacgtcatcc

agtttttattttataaatcaaaaagggttaaaacatgctaaattttccaattatatagag
 gccttaaaaatgctacattgggtgtagctaaattatttatttgactaaaaattacgagaa
 cataatttccagacttctaaaaataaattcaattaatgggtatggtggggaggtataaat
 acatggcaactgggaaaagaacgtgttaatgtaatcttcactccggagtcacaacaagc
 aagttgtttttacagcatcctcaagtacacagcatcagaataagttaaaatttcatgtgt
 tgggtgccagacagttgaatctatctggttttgtaaagatatcacagtatgtttataaca
 ttgaaatcatgtaaaatacatgaataaatgtgcaaaacaacaggcacagcacaccatag
 cactctgatacctgttttttataaataaaaagtaaatattgaagctaaa

Patentansprüche

1. Verfahren zum Sichten von Arzneimitteln, die bestimmt sind für die Behandlung von Störungen oder Erkrankungen von Menschen oder Tieren, welche verknüpft sind mit der Inaktivierung oder dem übermäßigen Abbau oder welche behandelt werden können durch Verzögern des physiologischen Abbaus von endogenen Neuropeptiden, **dadurch gekennzeichnet**, daß es darin besteht, ein Kandidaten-Molekül mit einer Membran-Tripeptidylpeptidase in Kontakt zu bringen und die Aktivität dieses Enzyms zu messen, wobei diese Membran-Tripeptidylpeptidase durch die Nucleotidsequenz codiert wird, welche durch die Identifikatoren SEQ ID N°1 und SEQ ID N°2 gegeben ist.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Tripeptidylpeptidase dem Identifikator der Sequenz ID N°1 des beigefügten Sequenzprotokolls entspricht.

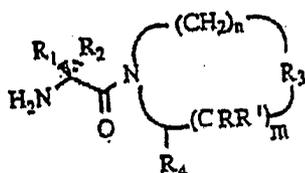
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Tripeptidylpeptidase dem Identifi-

kator der Sequenz ID N°2 des beigefügten Sequenzprotokolls entspricht.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es darin besteht, Membranen des Gehirns, beispielsweise von Ratten, die durch Zentrifugieren eines Homogenisats hergestellt worden sind, in Gegenwart eines Substrats für Aminotripeptidylpeptidase und eines Kandidaten-Moleküls, welches einen potentiellen Inhibitor der enzymatischen Aktivität darstellt, zu inkubieren.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Störungen oder Erkrankungen mit der Inaktivierung von Cholecystokinin (CCK) verknüpft sind.

6. Verbindung der folgenden allgemeinen Formel (I):

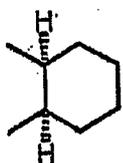
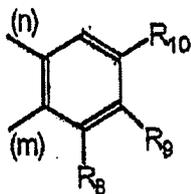


in der:

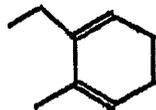
- R₁ Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₄-Alkylgruppe bedeutet;
- R₂ Wasserstoff oder eine C₁-C₂-Alkylgruppe bedeutet;
- wobei mindestens einer der Reste R₁ und R₂ Wasserstoff bedeutet;
- n = 0 oder 1 und m = 0 oder 1 mit der Maßgabe bedeuten, daß n von m verschieden ist;
- R und R' jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine C₁-C₂-Alkylgruppe bedeuten;
- R₃ einen zweiwertigen Rest bedeutet, welcher gebildet ist durch eine Alkylkette -(CH₂)₂-, -CH₂-CH(cis.F)-, -CH₂-CH(CH₂Ph)-, oder einen Rest



worin R₆ H, F, OCH₃ oder OCH₂Ph darstellt,

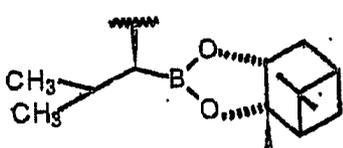


oder

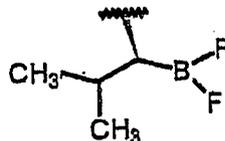


worin R₈, R₉ und R₁₀ jeweils ein Wasserstoffatom oder Halogenatom, eine Gruppe O(C₁-C₄-Alkyl), OCH₂Ph, OH oder C₁-C₄-Alkyl einschließlich R₆ bedeuten und (m) und (n) die Richtung der Bindung zu der Gruppe (CH₂)_n (oder N, wenn n = 0 bedeutet) beziehungsweise zu der Gruppe (CRR')_m (oder CHR₄, wenn m = 0 bedeutet) angeben,

- R₄ eine Amidgruppe CO-NH-R₅ bedeutet, worin R₅ Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₆-Alkylgruppe oder eine Gruppe -(CH₂)₃-SCH₃, -CH₂Ph, -CH₂C₆H₁₁, (CH₂)₃OH,



oder



darstellt,

sowie deren entsprechende Salze oder Hydrate,

mit der Maßgabe, daß:

i) wenn R₂ = R' = R = H; R₃ = -CH₂-CH₂-; n + m = 1; R₄ = -CO-NH-R₅; und R₅ = H bedeuten,

dann

R₁ verschieden ist von -CH₃; -CH₂-CH₃; -(CH₂)₂-CH₃; -(CH₂)₃-CH₃; -CH(CH₃)₂; -CH₂CH(CH₃)₂; und -CH(CH₃)CH₂-CH₃;

ii) wenn

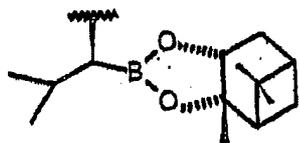
R₂ = R' = R = H; R₃ = -CH₂-CH₂-; n + m = 1; R₄ = -CO-NH-R₅; und R₅ = -CH₂-CH₃ bedeuten;

dann

R_1 verschieden ist von $-\text{CH}_3$; und $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;

iii) wenn

$R_2 = R' = R = \text{H}$; $R_3 = -\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; $n + m = 1$; $R_4 = -\text{CO}-\text{NH}-R_5$; und $R_5 = -(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CH_3 oder den Rest:

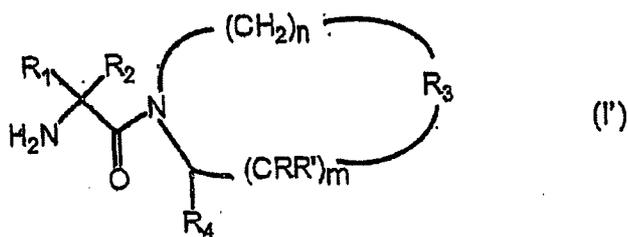


bedeuten,

dann

R_1 verschieden ist von $-\text{CH}_3$.

7. Verbindung nach Anspruch 6 der folgenden allgemeinen Formel (I'):



in der

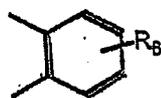
– R_1 Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_4 -Alkylgruppe bedeutet;

– R_2 Wasserstoff oder eine C_1 - C_2 -Alkylgruppe bedeutet;

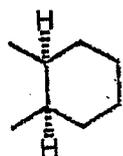
wobei mindestens einer der Reste R_1 und R_2 Wasserstoff bedeutet;

– $n = 0$ oder 1 und $m = 0$ oder 1 bedeuten, wobei n von m verschieden ist;

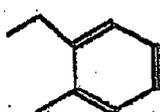
– R_3 einen zweiwertigen Rest bedeutet, welcher gebildet ist durch eine Alkylkette $-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{cis.F})-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-$, einen Rest



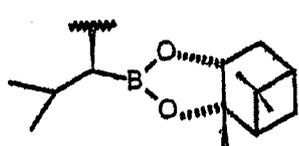
worin R_6 H, F, OCH_3 oder OCH_2Ph darstellt,



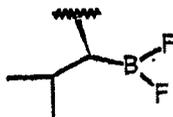
oder



– R_4 eine Amidgruppe $\text{CO}-\text{NH}-R_5$ bedeutet, worin R_5 Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_6 -Alkylgruppe, $-(\text{CH}_2)_3-\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_{11}$,



oder



darstellt.

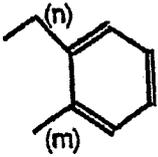
8. Verbindung nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß R_3 $-(\text{CH}_2)_2-$ bedeutet.

9. Verbindung nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß R_3 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{cis.F})-$ bedeutet.

10. Verbindung nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß R_3 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-$ bedeutet.

11. Verbindung nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß $n = 0$ und $m = 1$ bedeuten.

12. Verbindung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß R_3



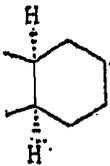
bedeutet.

13. Verbindung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß R und R' Wasserstoff und R_3



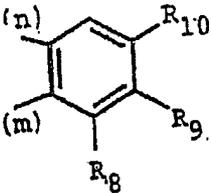
bedeuten.

14. Verbindung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß R_3



bedeutet.

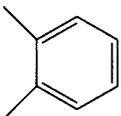
15. Verbindung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß R_3 den Rest



bedeutet.

16. Verbindung nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß $n = 1$ und $m = 0$ bedeuten.

17. Verbindung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß R_3



bedeutet.

18. Verbindung nach einem der Ansprüche 6 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß R_5 die n-Butylgruppe bedeutet.

19. Verbindung nach einem der Ansprüche 6 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß R_2 Wasserstoff bedeutet.

20. Verbindung nach einem der Ansprüche 6 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 Wasserstoff bedeutet.

21. Verbindung nach einem der Ansprüche 6 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß sie ausgewählt ist aus der Gruppe, welche:

- L-Valyl-L-prolin-n-hexylamid;
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-L-prolin-3-(methylthio)-propylamid;

- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-L-prolin-n-pentylamid;
 - 1-(2(S)-Aminobutyryl)-L-prolin-n-butylamid;
 - 1-(2(S)-Aminobutyryl)-L-prolin-[2(S)-methyl]-butylamid;
 - 1-(2(S)-Aminobutyryl)-L-prolin-n-propylamid;
 - 1-(2(S)-Aminobutyryl)-L-prolin-isobutylamid;
 - L-Valyl-L-prolin-n-butylamid;
 - L-Alanyl-L-prolyl-difluor-L-borvalin-Hydroborat;
 - 1-(2(S)-Aminobutyryl)-(4(S)-fluor)-L-prolin-n-butylamid;
 - 1-(2(S)-Aminobutyryl)-(4(S)-benzyl-L-prolin-n-butylamid;
 - 2-(2(S)-Aminobutyryl)-1,2,3,4-tetrahydro-3(S)-isochinolincarbonsäure-n-butylamid;
 - 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(S)-indolincarbonsäure-n-butylamid;
 - 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(S)-indolincarbonsäure-n-propylamid;
 - 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(S)-indolincarbonsäure-methylamid;
 - 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(S)-indolincarbonsäure-ethylamid;
 - 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(R/S)-(5-methoxy)-indolincarbonsäure-n-butylamid;
 - 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(R/S)-(6-methoxy)-indolincarbonsäure-n-butylamid;
 - 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(R/S)-(5-fluor)-indolincarbonsäure-n-butylamid;
 - 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(R/S)-(5-benzyloxy)-indolincarbonsäure-n-butylamid;
 - 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(S)-[(3aS,7aS)-perhydro]-indolincarbonsäure-n-butylamid;
 - 2-(2(S)-Aminobutyryl)-1(R/S)-isoindolincarbonsäure-n-butylamid;
- sowie deren entsprechende Salze und Hydrate umfaßt.

22. Verbindung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus der Gruppe ausgewählt ist, die:

- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(S)-indolincarbonsäure-n-butylamid;
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(S)-indolincarbonsäure-n-propylamid;
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(S)-indolincarbonsäure-ethylamid;
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(R/S)-(5-methoxy)-indolincarbonsäure-n-butylamid;
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(R/S)-(5-fluor)-indolincarbonsäure-n-butylamid; sowie deren entsprechende Salze und Hydrate umfaßt.

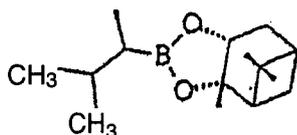
23. Verbindung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus der Gruppe ausgewählt ist, die:

- 1-(L-Valyl)-5-methoxyindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid;
- 1-(L-Alanyl)-5-methoxyindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid;
- 1-(L-Alanyl)-5-methoxyindolin-2(S)-carbonsäure-butylamid;
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-4-methoxy-indolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid;
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-3,3-dimethylindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid;
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-3(R)-methylindolin-2(R)-carbonsäure-butylamid und 1-(2(S)-Aminobutyryl)-2(S)-methylindolin-2(S)-carbonsäure-butylamid;
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-3(R)-methylindolin-2(S)-carbonsäure-butylamid und 1-(2(S)-Aminobutyryl)-3(S)-methylindolin-2(R)-carbonsäure-butylamid;
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-4-ethoxyindolin-2(S)-carbonsäure-butylamid;
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-4,5-dimethoxyindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid;
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-5-hydroxyindolin-2(S)-carbonsäure-butylamid;
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-5-hydroxyindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid;
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-5-methylindolin-2(R/S)-carbonsäure-butylamid;
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-5-chlorindolin-2(S)-carbonsäure-butylamid;
- 1-(2(S)-Aminobutyryl)-indolin-2(S)-carbonsäure-(3-hydroxy)-propylamid; sowie deren entsprechende Salze und Hydrate umfaßt.

24. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel (I), in der:

- R₁ eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₄-Alkylgruppe bedeutet;
 - R₂ Wasserstoff bedeutet;
 - n = 0 oder 1 und m = 0 oder 1 bedeuten, wobei n von m verschieden ist und R₃ -(CH₂)₂- bedeutet; und
 - R und R' Wasserstoff bedeuten,
 - R₄ CO-NH-R₅ bedeutet,
- worin R₅ Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₆-Alkylgruppe, -(CH₂)₃-S-CH₃, -CH₂Ph bedeutet;
- mit der Maßgabe, daß R₁ von CH₂CH₃, (CH₂)₂CH₃, (CH₂)₃CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃ verschieden ist, wenn R₅ Wasserstoff bedeutet, R₁ von CH₂CH(CH₃)₂ verschieden ist, wenn R₅ die Gruppe CH₂CH₃ bedeutet und R₁ von CH₃ verschieden ist, wenn R₅ die Gruppe -(CH₂)₄-CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₃, -CH₃

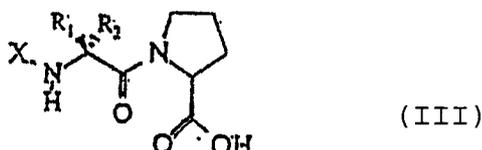
oder ein Wasserstoffatom oder den Rest



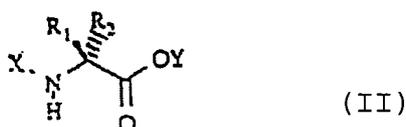
bedeutet,

dadurch gekennzeichnet, daß es umfaßt:

i) die Bildung einer Verbindung der Formel (III)



in der R_1 und R_2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und X eine Schutzgruppe darstellt, ausgehend von einer Verbindung der Formel (II)



welche an ihrer Säurefunktion durch eine Gruppe Y verestert ist und in der X, R_1 und R_2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, durch Reaktion mit L-Prolin;

ii) die Amidierung der Säurefunktion der Verbindung (III) mit dem geeigneten Amin R_5NH_2 , worin R_5 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, zur Bildung des Derivats (IV)



welche an ihrer primären Aminfunktion durch die Gruppe X geschützt ist;

iii) die Eliminierung der Gruppe X des Derivats (IV) zur Bildung der gewünschten Verbindung (I).

25. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel (I), in der:

- R_1 eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_4 -Alkylgruppe bedeutet;
- R_2 Wasserstoff oder eine Methylgruppe bedeutet;
- $n = 0$ oder 1 und $m = 0$ oder 1 mit der Maßgabe bedeuten, daß n von m verschieden ist und R_3 eine Gruppe $-(CH_2)_2-$ bedeutet; und
- R und R' Wasserstoff bedeuten
- R_4 eine Gruppe $CO-NH-R_5$ darstellt, worin R_5 Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_6 -Alkylgruppe bedeutet;

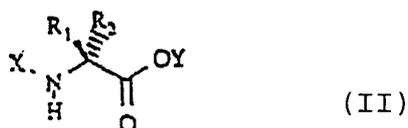
mit der Maßgabe, daß R_2 Wasserstoff bedeutet, dann R_1 von CH_2CH_3 , $(CH_2)_2CH_3$, $(CH_2)_3CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$ verschieden ist, wenn R_5 Wasserstoff bedeutet, R_1 von $CH_2CH(CH_3)_2$ verschieden ist, wenn R_5 die Gruppe CH_2CH_3 bedeutet, und R_1 von CH_3 verschieden ist, wenn R_5 die Gruppe $-(CH_2)_4-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_3$, $-CH_3$ oder ein Wasserstoffatom bedeutet,

dadurch gekennzeichnet, daß es umfaßt:

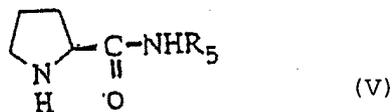
i) die Bildung einer Verbindung der Formel (IV):



in der R_1 , R_2 und R_5 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und X eine Schutzgruppe darstellt, ausgehend von einer Verbindung der Formel (II)



welche an ihrer Säurefunktion mit einer Gruppe Y verestert ist und in der R_1 , R_2 und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, durch Reaktion mit einem Prolinamid der Formel (V)

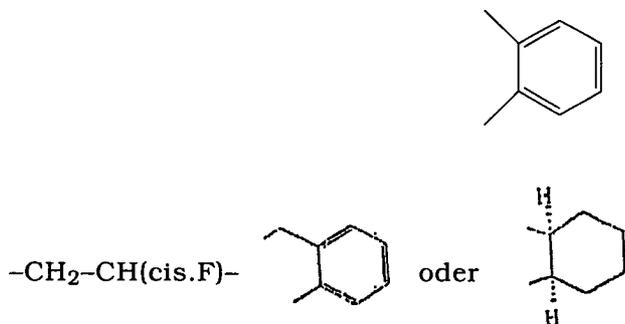


in der R_5 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt;

ii) die Eliminierung der Schutzgruppe X der Verbindung (IV) zur Bildung der gewünschten Verbindung (I).

26. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel (I), in der:

- R_1 eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_4 -Alkylgruppe bedeutet;
- R_2 Wasserstoff bedeutet;
- $n = 0$ und $m = 1$ und R_3 eine Gruppe

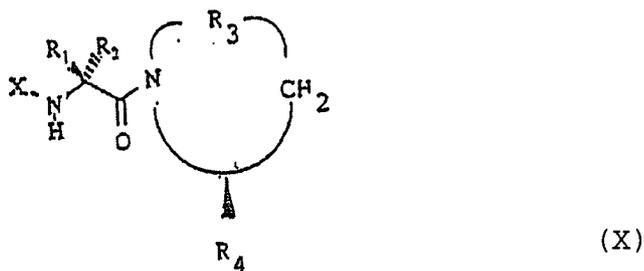


bedeuten,

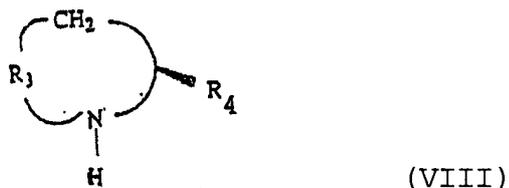
- R und R' Wasserstoff bedeuten;
- R_4 eine Gruppe CO-NH- R_5 darstellt, worin R_5 Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_6 -Alkylgruppe darstellt;

dadurch gekennzeichnet, daß es umfaßt:

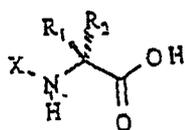
i) die Herstellung einer Verbindung der Formel (X)



in der R_1 , R_2 , R_3 und R_4 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und X eine Schutzgruppe darstellt, durch Reaktion einer Verbindung der Formel (VIII)



mit einer Verbindung der Formel (IX)



(IX)

in denen R_1 , R_2 , R_4 und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen;

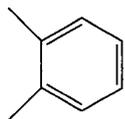
ii) die Eliminierung der Gruppe X der Verbindung (X) zur Bildung der gewünschten Verbindung (I).

27. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel (I), in der:

– R_1 eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_4 -Alkylgruppe bedeutet;

– R_2 Wasserstoff bedeutet;

– $n = 1$ und $m = 0$ und R_3 eine Gruppe $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{CH}_2-$; oder

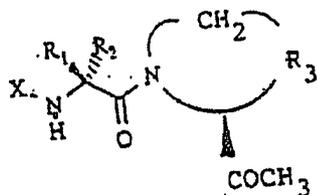


bedeuten;

– R_4 eine Gruppe $\text{CO}-\text{NH}-R_5$ bedeutet, worin R_5 Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_6 -Alkylgruppe darstellt;

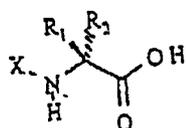
dadurch gekennzeichnet, daß es umfaßt:

i) die Bildung einer Verbindung der Formel (XII)



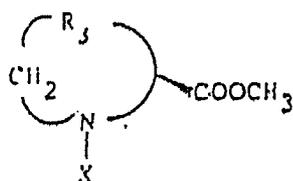
(XII)

welche an der primären Aminfunktion durch eine Schutzgruppe X geschützt ist und in der R_1 , R_2 und R_3 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, durch Reaktion der Verbindung der Formel (IX)



(IX)

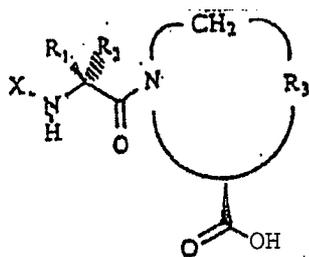
mit der Verbindung der Formel (XI)



(XI)

in denen R_1 , R_2 und R_3 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und X eine Schutzgruppe darstellt;

ii) die Hydrolyse der Esterfunktion der in dieser Weise erhaltenen Verbindung (XII) zur Bildung der Verbindung der Formel (XIII)

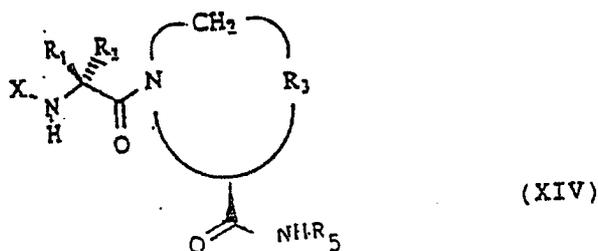


(XIII)

in der R_1 , R_2 , R_3 und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen;

iii) die Amidierung der Säurefunktion der Verbindung (XIII) mit Hilfe des geeigneten Amins $R_5\text{NH}_2$ zur Bildung

des Derivats der Formel (XIV)



in der R_1 , R_2 , R_3 , R_5 und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen;

iv) die Eliminierung der Schutzgruppe X der Verbindung (XIV) zur Bildung der gewünschten Verbindung (I).

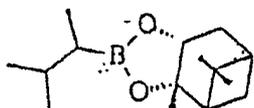
28. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel (I), in der:

- R_1 eine Methylgruppe bedeutet;
- R_2 Wasserstoff bedeutet;
- $n = 0$ oder 1 und $m = 0$ oder 1 , worin n von m verschieden ist, und R_3 eine Gruppe $-(CH_2)_2-$ bedeutet; und
- R und R' Wasserstoff bedeuten;

- R_4 eine Gruppe $CO-NH-R_5$ bedeutet, worin R_5 $(CH_3)_2-CH-BF_2$ darstellt;

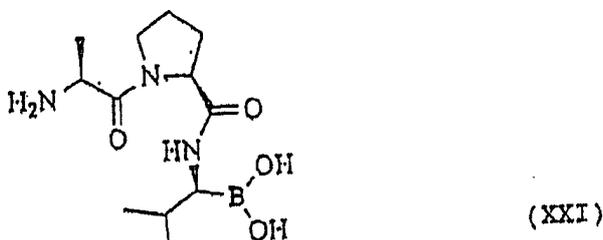
dadurch gekennzeichnet, daß es umfaßt:

i) die Eliminierung des Pinan-Rests der Verbindung der Formel (I), in der R_1 , R_2 , n , m , R_3 und R_4 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und R_5



darstellt,

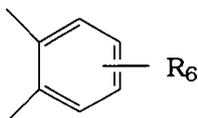
durch Einwirkung von Bortrichlorid in Methylchlorid, gefolgt von einer Hydrolyse zur Bildung des Derivats (XXI)



ii) die Umsetzung der Verbindung (XXI) mit Fluorwasserstoffsäure zur Bildung der gewünschten Verbindung (I).

29. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel (I), in der:

- R_1 eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_4 -Alkylgruppe bedeutet;
- R_2 Wasserstoff bedeutet;
- $n = 0$ und $m = 1$ und R_3 den Rest



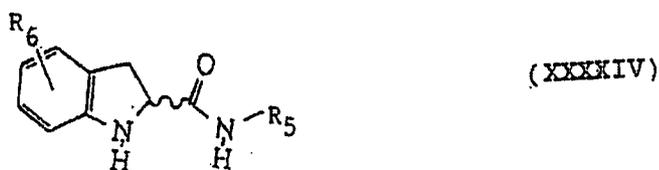
bedeuten, worin R_6 eine Gruppe OCH_3 , OCH_2Ph und F darstellt; und

- R und R' Wasserstoff bedeuten; und

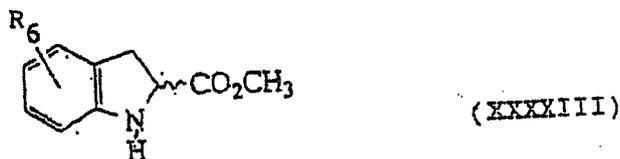
- R_4 eine Gruppe $CO-NH-R_5$ bedeutet, worin R_5 eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_6 -Alkylgruppe darstellt;

dadurch gekennzeichnet, daß es umfaßt:

i) die Bildung des Amids der Formel (XXXXIV)



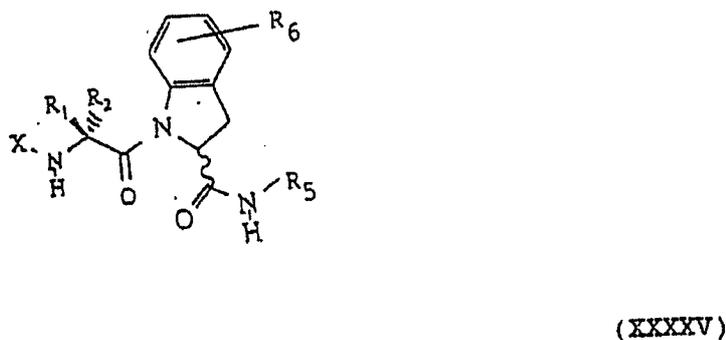
ausgehend von dem Ester der Formel (XXXIII)



in denen R_6 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, durch Reaktion mit dem geeigneten Amin R_5NH_2 ;
ii) die Umsetzung der Verbindung (XXXIV) mit der Verbindung der Formel (IX)



in der R_1 und R_2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und X eine Schutzgruppe darstellt, zur Bildung der Verbindung der Formel (XXXV)



in der R_1 , R_2 , R_5 , R_6 und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen;
iii) die Eliminierung der Gruppe X zur Bildung der gewünschten Verbindung (I)

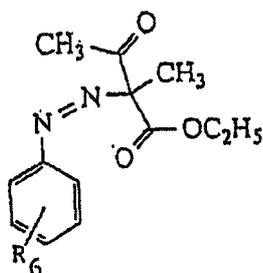
30. Verfahren nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß man den Methylester (XXXIII) herstellt
i) durch Einwirkung von Natriumnitrit in Gegenwart von Chlorwasserstoffsäure auf die Verbindung der Formel (XXXIX)



zur Bildung der Verbindung der Formel (XXXX)



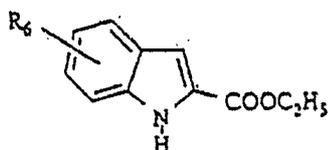
in denen R_6 die oben angegebene Bedeutung besitzt,
ii) durch Addition von 2-Methylacetoessigsäureethylester an die in dieser Weise erhaltene Verbindung (XXXX) in Gegenwart von Natriumnitrit in Ethanol zur Bildung der Verbindung der Formel (XXXXI)



(XXXXI)

in der R_6 die oben angegebene Bedeutung besitzt;

iii) durch Cyclisieren in saurem Medium zur Bildung des Ethylesters (XXXXII)



(XXXXII) ;

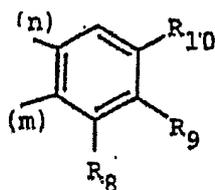
iv) durch Austausch ausgehend von dem in dieser Weise erhaltenen Ethylester (XXXXII) in Gegenwart von Magnesium in Methanol.

31. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel (I), in der:

– R_1 eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_4 -Alkylgruppe bedeutet;

– R_2 , R und R' jeweils Wasserstoff bedeuten;

– $n = 0$ und $m = 1$ und R_3 den Rest

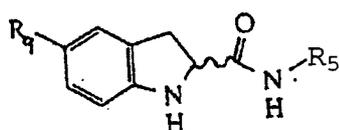


bedeuten, worin R_8 und R_{10} Wasserstoff und R_9 eine Gruppe $O(C_1$ - C_4 -Alkyl) oder eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe bedeuten und

– R_4 eine Amidgruppe $CO-NH-R_5$ bedeutet, worin R_5 eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_6 -Alkylgruppe darstellt;

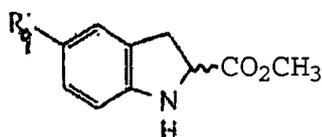
dadurch gekennzeichnet, daß es umfaßt:

i) die Bildung des Amids der Formel (49)



(49)

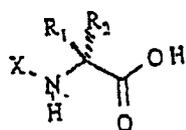
ausgehend von dem Ester der Formel (48)



(48)

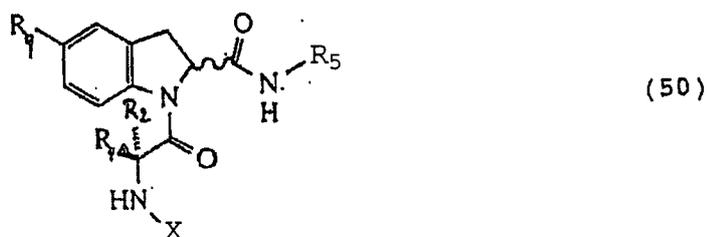
in denen R_9 und R_5 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, durch Umsetzen mit dem geeigneten Amin R_5NH_2 ;

ii) die Reaktion der Verbindung (49) mit der Verbindung der Formel (IX)



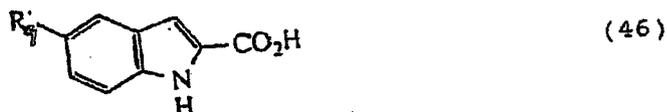
(IX)

in der R_1 und R_2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und X eine Schutzgruppe darstellt, zur Bildung der Verbindung der Formel (50)

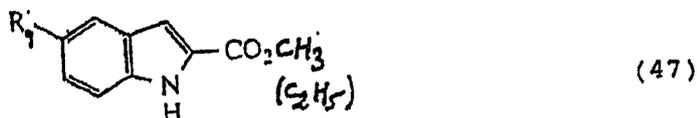


in der R_1 , R_2 , R_9 und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen;
 iii) die Eliminierung der Gruppe X zur Bildung der gewünschten Verbindung (I).

32. Verfahren nach Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, daß man den Methylester (48) erhält ausgehend von der entsprechenden Säure (46)



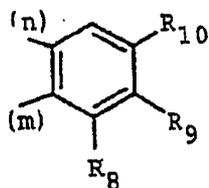
in der R_9 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt,
 i) durch Behandeln mit konzentrierter Schwefelsäure in Ethanol oder Methanol zur Bildung des entsprechenden Esters (47)



in der R_9 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt,
 ii) Behandeln der Verbindung (47) mit Magnesium in Methanol.

33. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der obigen allgemeinen Formel (I), in der:

- R_1 eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_4 -Alkylgruppe bedeutet;
- R_2 , R und R' jeweils Wasserstoff bedeuten;
- $n = 0$ und $m = 1$ und R_3 den Rest

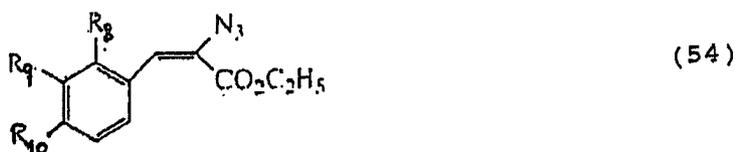


bedeuten, worin R_8 und R_9 Wasserstoff oder eine Gruppe $O(C_1-C_4)$ -Alkyl), wobei R_8 und R_9 nicht gleichzeitig Wasserstoff darstellen, und R_{10} Wasserstoff bedeuten, und

- R_4 eine Amidgruppe $CONHR_5$ bedeutet, worin R_5 eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_6 -Alkylgruppe darstellt,

dadurch gekennzeichnet, daß es umfaßt:

i) die Bildung der Verbindung (54)

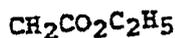


durch Umsetzen des entsprechenden Aldehyds (53)



worin R_8 , R_9 und R_{10} die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit dem Azidoessigsäureethylester (52)

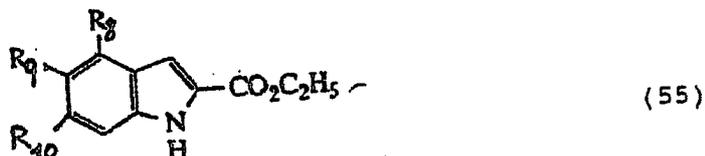
(52)



|

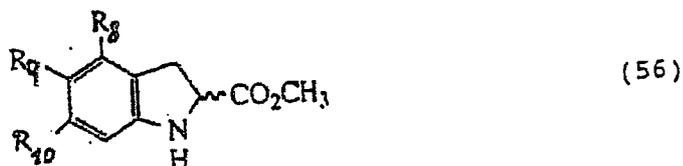
N₃

ii) die Cyclisierung der Verbindung (54) zur Bildung der Verbindung (55)



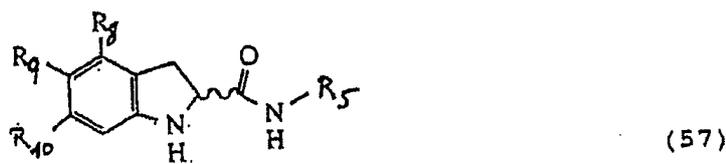
worin R₈, R₉ und R₁₀ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen;

iii) die Bildung des Methylesters (56)



worin R₈, R₉ und R₁₀ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,
ausgehend von der Verbindung (55) in Gegenwart von Magnesium in Methanol;

iv) die Reaktion des erhaltenen Esters (56) mit dem geeigneten Amin R₅NH₂ zur Bildung des Amids (57)

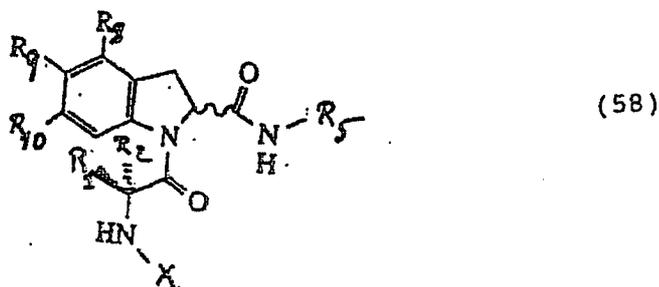


worin R₈, R₉ und R₁₀ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen;

v) die Umsetzung der Verbindung (57) mit der Verbindung der Formel (IX)



in der R₁ und R₂ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und X eine Schutzgruppe darstellt, zur Bildung der Verbindung (58)

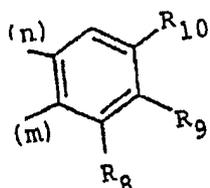


in der R₁, R₂, R₅, R₈, R₉, R₁₀ und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen;

vi) die Eliminierung der Gruppe X zur Bildung der gewünschten Verbindung (I).

34. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der oben angegebenen Formel (I), in der:

- R₁ eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₄-Alkylgruppe bedeutet;
- R₂ Wasserstoff bedeutet;
- einer der Substituenten R und R' Wasserstoff und der andere eine C₁-C₂-Alkylgruppe bedeuten;
- n = 0 und m = 1 und R₃ den Rest

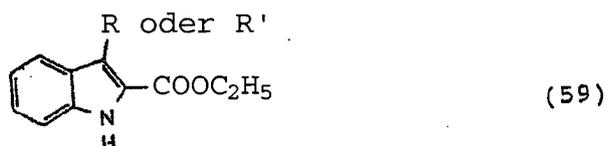


bedeuten, worin R_8 , R_9 und R_{10} Wasserstoff darstellen;

– R_4 eine Amidgruppe CONHR_5 bedeutet, worin R_5 eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_6 -Alkylgruppe darstellt,

dadurch gekennzeichnet, daß es umfaßt:

i) die Bildung der Verbindung (59)



worin R und R' die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,

durch Umsetzen von Phenylhydrazin mit 2-Ketobuttersäure in saurem Medium;

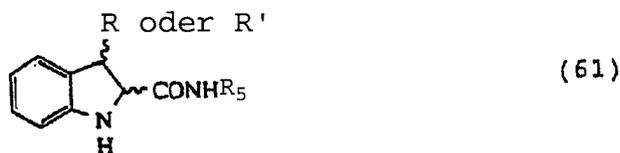
ii) die Bildung der Verbindung (60) ausgehend von der erhaltenen Verbindung (59)



worin R und R' die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,

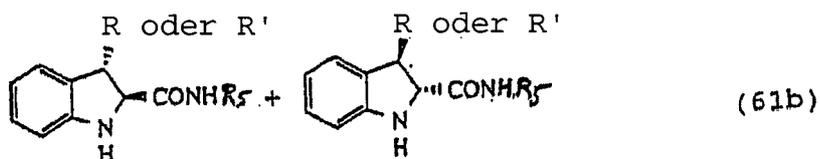
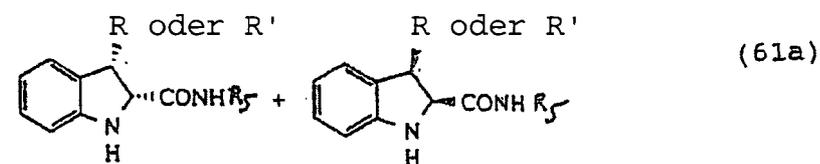
in Gegenwart von Magnesium in Methanol,

iii) die Bildung des der Verbindung (60) entsprechenden Amids (61) durch Umsetzen mit dem geeigneten Amin R_5NH_2



worin R und R' die oben angegebenen Bedeutungen besitzen;

iv) die Trennung der cis-Isomeren (61a) einerseits und der trans-Isomeren (61b) andererseits der Verbindung (61)

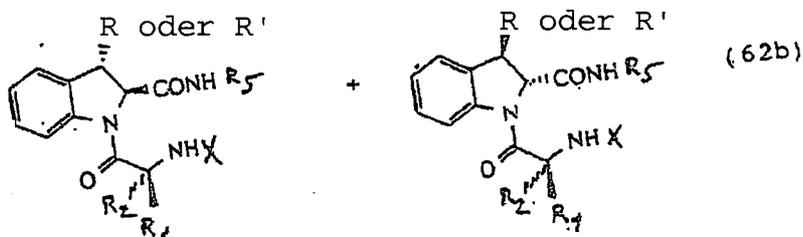
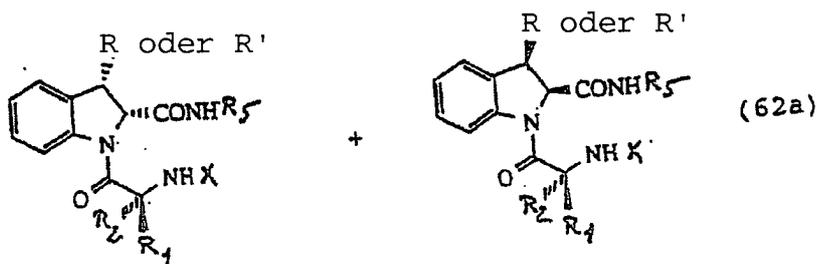


v) die Umsetzung der Verbindungen (61a) und (61b) mit der Verbindung (IX)



in der R_1 und R_2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und X eine Schutzgruppe darstellt, zur Bildung

der Mischungen (62a) und (62b)

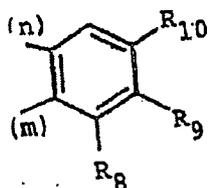


in denen R_1 , R_2 , R , R' und R_5 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen;

vi) die Eliminierung der Schutzgruppe X unter Bildung der gewünschten Verbindung (I) in Form der cis-Paare (63a) bzw. trans-Paare (63b).

35. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der oben angegebenen Formel (I), in der:

- R_1 eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_4 -Alkylgruppe bedeutet;
- R_2 Wasserstoff bedeutet;
- R und R' jeweils gleichartige oder verschiedene C_1 - C_2 -Alkylgruppen bedeuten;
- $n = 0$ und $m = 1$ und R_3 den Rest



bedeuten, worin R_8 , R_9 und R_{10} jeweils Wasserstoff darstellen; und

- R_4 eine Amidgruppe $CONHR_5$ darstellt, worin R_5 eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_6 -Alkylgruppe bedeutet;

dadurch gekennzeichnet, daß es umfaßt:

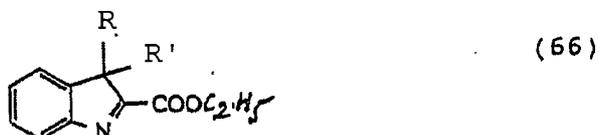
i) die Bildung der Verbindung (65) der folgenden Formel:



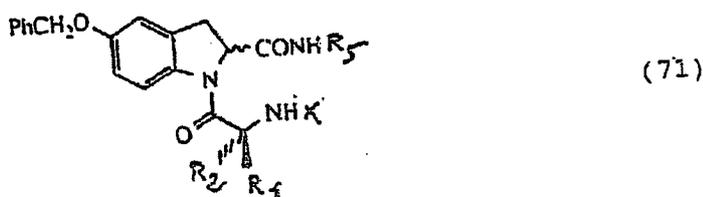
durch Umsetzen von Phenylhydrazin mit einer Verbindung



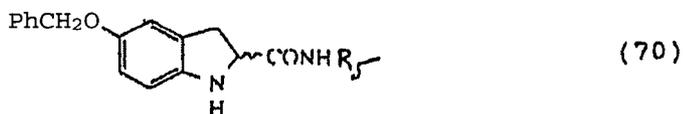
ii) die Cyclisierung der Verbindung (65) in saurem Medium zur Bildung der folgenden Verbindung (66):



in der R und R' die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,



in der R_9 eine Gruppe OCH_2Ph bedeutet, R_5 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt und X eine Schutzgruppe darstellt, durch Umsetzen der Verbindung (70)



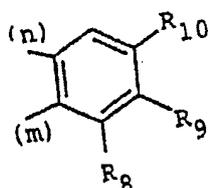
in der R_5 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, mit einer Verbindung (IX)



in der R_1 und R_2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und X eine Schutzgruppe darstellt;
ii) die Eliminierung der Gruppen CH_2Ph und X der Verbindung (71) zur Bildung der gewünschten Verbindung (I).

37. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der oben angegebenen Formel (I), in der:

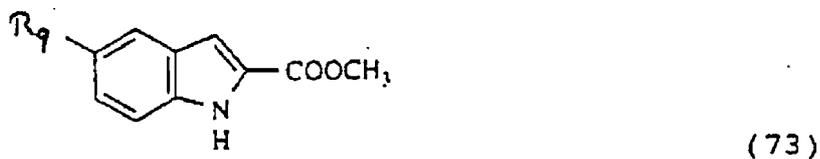
- R_1 eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_4 -Alkylgruppe bedeutet;
- R_2 , R und R' jeweils Wasserstoff bedeuten;
- $n = 0$ und $m = 1$ und R_3 den Rest



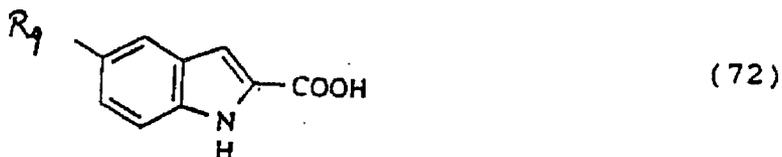
bedeuten, worin R_9 ein Halogenatom darstellt und R_8 und R_{10} jeweils Wasserstoff bedeuten; und
- R_4 eine Amidgruppe $CONHR_5$ darstellt, worin R_5 eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_6 -Alkylgruppe bedeutet;

dadurch gekennzeichnet, daß es umfaßt:

i) die Bildung des Methylesters (73)



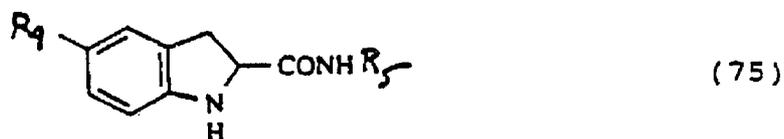
ausgehend von der entsprechenden Säure (72)



in der R_9 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt,
mit konzentrierter Schwefelsäure in Methanol;
ii) die Bildung der Verbindung (74)



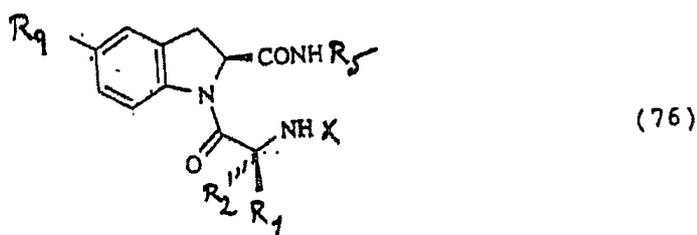
in der R_9 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt,
ausgehend von der Verbindung (73) mit Magnesium in Methanol;
iii) die Bildung des entsprechenden Amids (75) durch Umsetzen mit dem geeigneten Amin R_5NH_2



in der R_5 und R_9 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen;
iv) die Umsetzung der Verbindung (75) mit einer Verbindung (IX)



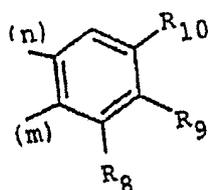
in der R_1 und R_2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und X eine Schutzgruppe darstellt, zur Bildung der Verbindung (76)



in der R_1 , R_2 , R_5 , R_9 und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen;
v) die Eliminierung der Gruppe X zur Bildung der gewünschten Verbindung (I).

38. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der oben angegebenen Formel (I), in der:

- R_1 eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_4 -Alkylgruppe bedeutet;
- R_2 , R und R' jeweils Wasserstoff bedeuten;
- $n = 0$ und $m = 1$ und R_3 den Rest

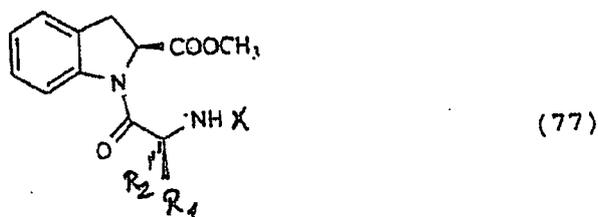


bedeuten, worin R_8 , R_9 und R_{10} jeweils Wasserstoff bedeuten; und
- R_4 eine Amidgruppe $CONHR_5$ bedeutet, worin R_5 eine Gruppe $(CH_2)_3OH$ darstellt, dadurch gekennzeichnet, daß es umfaßt:

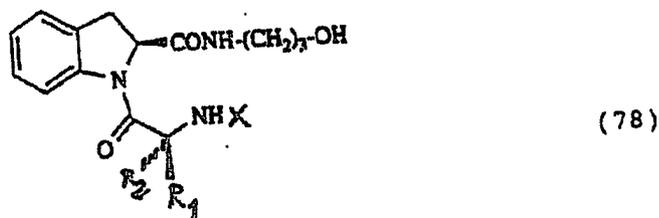
i) die Reaktion des Methylesters der Indolin-2S-carbonsäure mit einer Verbindung der Formel (IX)



in der R_1 und R_2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und X eine Schutzgruppe darstellt, zur Bildung der folgenden Verbindung (77)



in der R_1 , R_2 und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen;
ii) die Bildung des Amids (78)



worin R_1 und R_2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,
ausgehend von der Verbindung (77) durch Einwirkung von 3-Hydroxypropylamin in Methanol; und
iii) die Eliminierung der Gruppe X zur Bildung der gewünschten Verbindung (I).

39. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 6 bis 23 für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Störungen oder Erkrankungen von Menschen oder Tieren, welche verknüpft sind mit der Inaktivierung oder dem übermäßigen Abbau oder welche behandelt werden können durch Verzögern des physiologischen Abbaus von endogenen Neuropeptiden, welche durch die in Anspruch 1 definierte Membran-Tripeptidylpeptidase desaktiviert werden können.

40. Verwendung nach Anspruch 39, dadurch gekennzeichnet, daß die Störungen oder Erkrankungen mit der Inaktivierung von Cholecystokinin (CCK) verknüpft sind.

41. Verwendung nach Anspruch 40, dadurch gekennzeichnet, daß die Störungen oder Erkrankungen Störungen sind der Nahrungsaufnahme, des Gemüts, kognitive oder motorische Störungen, insbesondere Anorexie, Schizophrenie, der Parkinsonschen Krankheit und Depressionen sowie Störungen des Magen-Darm-Durchgangs, wie des Reizdarmsyndroms, der Bulimie oder von pathologischen Fettsuchtszuständen.

42. Verwendung nach Anspruch 41, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der allgemeinen Formel (I) eine in einem der Ansprüche 7 bis 23 definierte ist.

43. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, dadurch gekennzeichnet, daß die Störungen oder Erkrankungen mit der Inaktivierung von Cholecystokinin (CCK) verknüpft sind.

44. Verwendung nach Anspruch 43, dadurch gekennzeichnet, daß die Störungen oder Erkrankungen Störungen sind der Nahrungsaufnahme, des Gemüts, kognitive oder motorische Störungen, insbesondere Anorexie, Schizophrenie, der Parkinsonschen Krankheit und Depressionen sowie Störungen des Magen-Darm-Durchgangs, wie des Reizdarmsyndroms, der Bulimie oder von pathologischen Fettsuchtszuständen.

45. Pharmazeutische Zubereitung umfassend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 6 bis 23 in einem pharmazeutisch annehmbaren Trägermaterial.

46. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 45, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Verbindung nach Anspruch 21, 22 oder 23 umfaßt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen