



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 19 580 T2** 2005.09.01

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 140 837 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 19 580.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP99/10000**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 964 583.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/37444**

(86) PCT-Anmeldetag: **16.12.1999**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **29.06.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **10.10.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **18.08.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **01.09.2005**

(51) Int Cl.7: **C07D 211/58**

**C07D 295/20, C07D 307/91, C07D 405/12,
C07D 307/66, C07C 271/40, C07K 5/06,
C07K 17/08, C07K 1/04, A61K 31/325,
A61K 31/445, A61K 31/496**

(30) Unionspriorität:

9828074 18.12.1998 GB

(73) Patentinhaber:

Glaxo Group Ltd., Greenford, Middlesex, GB

(74) Vertreter:

HOFFMANN & EITLE, 81925 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**ARMOUR, Robert, Duncan, Sandwich, Kent CT13
9NJ, GB; BROWN, David, Welwyn Garden City,
Herts AL7 3AY, GB; CONGREAVE, S., Miles,
Cambridge CB2 1EW, GB; GORE, Martin, Paul,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY, GB; GREEN,
Victor, Darren, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY,
GB; HOLMAN, Stuart, Stevenage, Hertfordshire
SG1 2NY, GB; JACK, Iain, Torquill, Stevenage,
Hertfordshire SG1 2NY, GB; KEELING, Philip,,
Steven, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY, GB;
MASON, McMurtrie,, Andrew, Stevenage,
Hertfordshire SG1 2NY, GB; MORRISS, Karen,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY, GB;
RAMSDEN, Grahame,, Nigel, Stevenage,
Hertfordshire SG1 2NY, GB; WARD, Peter,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY, GB**

(54) Bezeichnung: **VERBINDUNGEN ZUR ANWENDUNG BEI DER BEHANDLUNG ENTZÜNDLICHER ERKRANKUN-
GEN**

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] Diese Erfindung betrifft neue chemische Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltende pharmazeutische Formulierungen und ihre Verwendung in der Therapie.

[0002] Eine Entzündung ist eine primäre Reaktion auf Gewebeverletzung oder mikrobielle Invasion und ist durch Leukozytenadhäsion an das Endothel, Diapedese und Aktivierung im Gewebe gekennzeichnet. Die Leukozytenaktivierung kann zur Erzeugung von toxischen Sauerstoffspezies (wie das Superoxidanion) und zur Freisetzung von Granulaprodukten (wie Peroxidasen und Proteasen) führen. Leukozyten im Blutkreislauf schließen Neutrophile, Eosinophile, Basophile, Monozyten und Lymphozyten ein. Unterschiedliche Formen der Entzündung beinhalten unterschiedliche Typen der eindringenden Leukozyten, wobei das besondere Profil durch das Profil des Adhäsionsmoleküls, des Cytokins und der Expression des chemotaktischen Faktors im Gewebe reguliert wird.

[0003] Die primäre Funktion von Leukozyten liegt in der Verteidigung des Wirtes gegen einfallende Organismen, wie Bakterien und Parasiten. Sobald ein Gewebe verletzt oder infiziert wird, tritt eine Reihe von Ereignissen auf, die die lokale Rekrutierung von Leukozyten aus dem Blutkreislauf in das betroffene Gewebe verursacht. Die Leukozytenrekrutierung wird gesteuert, um die geordnete Zerstörung und Phagozytose von fremden oder toten Zellen zu erlauben, gefolgt von Gewebereparatur und Auflösung des inflammatorischen Infiltrats. Jedoch ist die Rekrutierung bei chronischen Entzündungszuständen häufig nicht angemessen, die Auflösung ist nicht adäquat gesteuert, und die inflammatorische Reaktion verursacht eine Gewebeerstörung.

[0004] Integrine sind heterodimere Zelloberflächenproteine, die α - und β -Ketten umfassen und am inflammatorischen Prozeß beteiligt sind. Die $\alpha 4$ -Integrine, die $\alpha 4\beta 1$ (ebenfalls bekannt als sehr spätes Antigen-4 (VLA-4) oder CD49d/CD29) und $\alpha 4\beta 7$ einschließen, werden hauptsächlich an anderen Leukozyten als Neutrophilen exprimiert (z.B. an Eosinophilen, T- und B-Lymphozyten, Basophilen und Mastzellen). Die Adhäsionsmolekülliganden für $\alpha 4$ -Integrine schließen ein: (i) das vaskuläre Zelladhäsionsmolekül (VCAM-1; CD106), (ii) eine Sequenz innerhalb des alternativ gespleißten verbindenden Segment-1 (CS-1) in Fibronectin (ein extrazelluläres Matrixprotein) und (iii) einen Ort auf dem mukosalen Addressin-Zelladhäsionsmolekül (MAdCAM). Unter normalen Bedingungen wird VCAM-1 minimal im Gefäßsystem exprimiert, jedoch erfolgt eine Aufregulation von VCAM-1 auf Endothelzellen in der Nähe von Entzündungsorten. VCAM-1 wurde ebenfalls auf einer Reihe von nichtvaskulären Zellen identifiziert, einschließlich dendritischen Zellen, Knochenmarks-Stromazellen, Synoviozyten, Astrozyten und einigen kortikalen Neuronen. Die MAdCAM-Expression ist überwiegend mit Darmgewebe verbunden, das in den hohen Endothelvenen des Darm-assoziierten Lymphoidgewebes, peripheren Lymphknoten und Peyer-Haufen exprimiert wird.

[0005] Sowohl $\alpha 4\beta 1$ (VLA-4) als auch $\alpha 4\beta 7$ kann mit VCAM-1, CS-1 in Fibronectin und MAdCAM wechselwirken. Die $\alpha 4$ -Integrin/VCAM-1-Wechselwirkung ermöglicht die Adhäsion und anschließende Transmigration von Leukozyten durch die Wand von post-kapillären Venulen zu Orten der Gewebeentzündung. Eine solche Wechselwirkung kann in ähnlicher Weise ein costimulatorisches Signal für die T-Zell-Aktivierung bereitstellen, während angenommen wird, daß die $\alpha 4$ -Integrin/Fibronectin-Wechselwirkung eine stimulatorische Rolle in der Degranulation von Mastzellen, Basophilen und Eosinophilen spielt. Deshalb können $\alpha 4$ -Integrin-Antagonisten auf zwei Ebenen intervenieren, um eine Abschwächung von inflammatorischen Prozessen zu bewirken, die wesentlich in der Pathophysiologie vieler chronischer Krankheiten sind. Diese schließen ein: (i) Inhibierung der Rekrutierung von Leukozyten zu Orten der Gewebeentzündung und (ii) Inhibierung der Aktivierung von Leukozyten und der Freisetzung inflammatorischer Mediatoren.

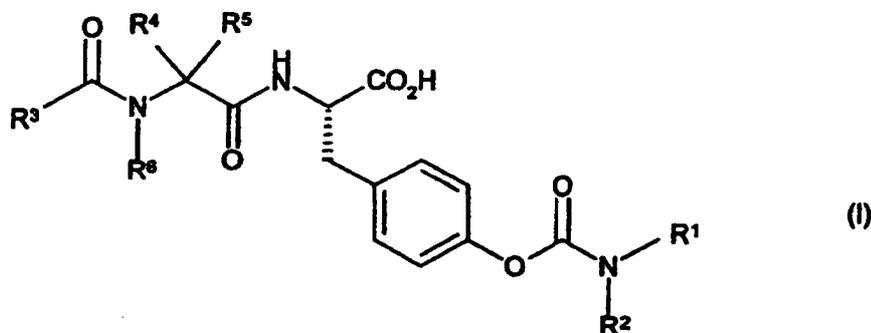
[0006] Die Zelladhäsion und Signalübertragung, die durch $\alpha 4$ -Integrine vermittelt werden, sind wesentlich in zahlreichen physiologischen und pathophysiologischen Prozessen. Das therapeutische Potential von $\alpha 4$ -Integrin-blockierenden Mitteln wurde zuvor untersucht, indem spezifische $\alpha 4$ -Integrin-blockierende monoklonale Antikörper (Anti- α -mAbs) in experimentellen Krankheitsmodellen in vitro und in vivo getestet wurden (Lobb und Hemler, 1994). Anti- $\alpha 4$ -mAbs haben vorteilhafte Wirkungen in Tiermodellen der allergischen Lungenentzündung gezeigt, die relevant für Asthma sind, einschließlich Meerschweinchen-, Ratten-, Kaninchen- und Schaf-Modelle. Zusätzlich haben sich Anti- $\alpha 4$ -mAbs ebenfalls als wirksam gezeigt in: (i) Ratten- und Mäuse-Modellen der experimentellen allergischen Enzephalomyelitis (die als ein Modell für die T-Zell-abhängige Autoimmunkrankheit, multiple Sklerose, betrachtet wird), (ii) Mäuse-Modellen der Kontakthypersensitivität, (iii) Kolitis des Liszt-Äffchens, relevant für inflammatorische Darmkrankheit (Podolsky et al., 1993), und (iv) Insulinabhängigem Diabetes mellitus in der nicht-fettsüchtigen diabetischen Maus (Baron et al., 1994). Fibronectin-abgeleitete Peptide, von denen angenommen wird, daß sie die $\alpha 4$ -Integrin-Funktion blockieren, haben Wirksamkeit in der Kontakt-Hypersensitivität der Maus (Ferguson et al., 1991) und der Adjuvans-Arthritis der

Ratte (Wahl et al., 1994) gezeigt.

[0007] Die internationalen Patentanmeldungen WO 98/53814, WO 98/53817 und WO 98/53818 (Merck) beschreiben die Verwendung von heterocyclischen Amid-Verbindungen, Biarylalkansäuren bzw. Sulfonamid-Verbindungen als VLA-4 und/oder $\alpha 4/\beta 7$ -Antagonisten. WO 98/54207 (Celltech) beschreibt die Verwendung von Tyrosin-Derivaten zur Inhibierung der Bindung von $\alpha 4$ -Integrinen an ihre Liganden zur Behandlung und Prophylaxe von Immun- oder antiinflammatorischen Störungen. WO 97/03094 (Biogen) beschreibt eine Auswahl von semipeptidischen Verbindungen, die die Bindung von Liganden an den VLA-4-Rezeptor inhibieren können.

[0008] Wir haben jetzt eine neue Gruppe von $\alpha 4$ -Integrin-Antagonistenverbindungen gefunden, die sowohl $\alpha 4\beta 1$ - als auch $\alpha 4\beta 7$ -Integrinen entgegenwirken, mit dem Potential zur Blockierung von Leukozyten-Adhäsion und -Aktivierung, wodurch sie entsprechend antinflammatorische Eigenschaften bewirken. Diese Verbindungen sind deshalb von potentiell therapeutischem Nutzen, speziell in der Bereitstellung von Schutz vor Leukozyten-induzierter Gewebeschädigung bei Krankheiten, bei denen Leukozyten am Ort der Entzündung beteiligt sind. Antagonisten von sowohl $\alpha 4\beta 1$ - als auch $\alpha 4\beta 7$ -Integrinen können Vorteile gegenüber selektiven Antagonist von $\alpha 4\beta 1$ oder $\alpha 4\beta 7$ haben, weil von beiden Integrinen angenommen wird, daß sie eine Rolle in der Entzündung spielen.

[0009] Somit stellen wir gemäß einem Aspekt der Erfindung Verbindungen der Formel (I) bereit:



worin R^1 und R^2 unabhängig darstellen:

- (i) $-C_{1-6}$ -Alkyl, $-C_{3-8}$ -Cycloalkyl oder $-C_{1-3}$ -Alkyl- C_{3-8} -cycloalkyl oder eine solche Gruppe, in der Alkyl oder Cycloalkyl mit einem oder mehreren aus Halogen, $-CN$, Nitro, Hydroxy oder $-OC_{1-6}$ -Alkyl substituiert ist;
- (ii) $-(CH_2)_e Ar^1$ oder $-(CH_2)_e OAr^1$; oder $NR^1 R^2$ zusammen Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Thiomorpholinyl, Morpholinyl oder Azepinyl darstellen oder eine solche Gruppe, die an einen Benzolring kondensiert ist, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren aus $-(CO)_n(CH_2)_t Ar^1$, $-(CO)_n C_{1-6}$ -Alkyl $Ar^1 Ar^2$, $-(CO)_n C_{1-6}$ -Alkyl, $-(CH_2)_f OH$, $-(CH_2)_f O(CH_2)_p OH$, $-(CH_2)_f OC_{1-6}$ -Alkyl, $-O(CH_2)_t Ar^1$, $-(CH_2)_f SO_2 Ar^1$, Piperidin-1-yl, $-(CH_2)_t CONR^8 R^9$, $-NR^{10}(CO)_n(CH_2)_t Ar^1$, $-NR^{10}(CO)_n C_{1-3}$ -Alkyl- C_{3-6} -cycloalkyl, $-NR^{10}(CO)_n C_{1-6}$ -Alkyldi- C_{3-6} -cycloalkyl, $-CONR^{10}(CH_2)_t Ar^1$, Halogen, $-NHSO_2 C_{1-6}$ -Alkyl, $-SO_2 NR^{10} R^{11}$, $SO_2 C_{1-6}$ -Alkyl oder $-SO_2 Ar^2$; R^3 $-C_{1-6}$ -Alkyl $NHC(=NH)NH_2$, $-C_{2-6}$ -Alkenyl $NHC(=NH)NH_2$, $-C_{2-6}$ -Alkyl $NHC(=NH)NH_2$, $-C_{1-6}$ -Alkyl $NR^{14} R^{18}$, $-(CH_2)_h CONR^{14} R^{18}$, $-(CH_2)_h CO C_{1-6}$ -Alkyl, $-(CH_2)_d CHNR^{18} CONR^{20} R^{21}$, $-(CH_2)_m NR^{18} CONR^{14} R^{18}$, $-(CH_2)_d NR^{18} Ar^3$, $-(CH_2)_d CONR^{18} Ar^3$, $-(CH_2)_h COOR^{18}$, $-(CH_2)_c Ar^3$, $-O(CH_2)_c Ar^3$, $-(CH_2)_d CO(CH_2)_s Ar^3$ oder $-(CH_2)_d OAr^3$ darstellt;
- oder R^3 $-(CH_2)_c$ -2,4-Imidazolidindion, $-(CH_2)_c$ (Piperidin-4-yl), $-(CH_2)_c$ (Piperidin-3-yl), $-(CH_2)_c$ (Piperidin-2-yl), $-(CH_2)_c$ (Morpholin-3-yl) oder $-(CH_2)_c$ (Morpholin-2-yl) darstellt, gegebenenfalls substituiert am Stickstoff mit $-(CO)_f C_{1-6}$ -Alkyl, $-(CO)_f(CH_2)_c Ar^2$ oder $-C(=NH)NH_2$;
- oder R^3 $-(CH_2)_z$ -Dibenzofuran darstellt, gegebenenfalls substituiert mit $-C_{1-6}$ -Alkyl oder Halogen;
- oder R^3 $-(CH_2)_c$ -Thioxanthen-9-on darstellt;
- R^4 Wasserstoff, $-C_{1-6}$ -Alkyl, $-C_{1-3}$ -Alkyl- C_{3-6} -cycloalkyl, $-(CH_2)_g Ar^2$, $-C_{1-4}$ -Alkyl- $X-R^7$, $-C_{1-4}$ -Alkyl $SO_2 C_{1-4}$ -alkyl, $-C_{1-6}$ -Alkyl $NR^{12} R^{13}$ oder $-C_{1-6}$ -Alkyl $NR^{12} CO C_{1-6}$ -alkyl darstellt;
- R^5 Wasserstoff darstellt oder $R^4 R^5$ zusammen mit dem Kohlenstoff, an den sie gebunden sind, einen C_{5-7} -Cycloalkylring bilden;
- R^6 Wasserstoff oder $-C_{1-6}$ -Alkyl darstellt;
- R^7 Wasserstoff, $-(CH_2)_w NR^{12} R^{13}$, $-(CH_2)_u Ar^2$ oder $-(CH_2)_w NR^{12} CO C_{1-6}$ -alkyl darstellt;
- R^8 , R^9 , R^{16} und R^{17} unabhängig Wasserstoff, $-C_{1-6}$ -Alkyl, $-C_{3-6}$ -Cycloalkyl, $-C_{1-3}$ -Alkyl- C_{3-6} -cycloalkyl oder $-C_{2-6}$ -Alkenyl darstellen oder $NR^8 R^9$ oder $NR^{16} R^{17}$ zusammen Morpholinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl oder Piperazinyl, das mit $-C_{1-6}$ -Alkyl, $-CO$ -Phenyl oder $-SO_2$ -Methyl substituiert ist, darstellen;
- R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{15} , R^{18} , R^{20} und R^{21} unabhängig Wasserstoff oder $-C_{1-6}$ -Alkyl darstellen;
- R^{14} , R^{19} und R^{22} unabhängig Wasserstoff, $-C_{1-6}$ -Alkyl, $-C_{3-6}$ -Cycloalkyl oder $-(CH_2)_x Ar^4$ darstellen oder

NR¹⁴R¹⁸ oder NR¹⁵R²² zusammen Morpholinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl oder N-C₁₋₆-Alkylpiperazinyl darstellen;

Ar¹ Phenyl oder einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen Ring darstellt, der 1 bis 3 Heteroatome enthält, ausgewählt aus O, N und S, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren aus Halogen, C₁₋₆-Alkyl, Hydroxy, -OC₁₋₆-Alkyl, CF₃, Nitro, -Ar² oder -OAr²;

Ar² Phenyl darstellt, das gegebenenfalls substituiert ist mit einem oder mehreren aus Halogen, -C₁₋₆-Alkyl, Hydroxy, -OC₁₋₆-Alkyl, -CF₃ oder Nitro;

Ar³ Phenyl, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen Ring, der 1 bis 3 Heteroatome enthält, ausgewählt aus O, N oder S, oder eine solche Gruppe darstellt, die an einen Benzolring kondensiert ist, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren aus -CO(CH₂)_gAr⁴, -(CH₂)_yAr⁴, -(CH₂)_yCOAr⁴, -(CO)_aC₁₋₆-Alkyl, -(CO)_aC₂₋₆-Alkenyl, -(CO)_aC₂₋₆-Alkynyl, -(CO)_aC₃₋₈-Cycloalkyl, -(CO)_aC₁₋₆-Halogenalkyl, Halogen, -COCH₂CN, -(CH₂)_bNR¹⁶R¹⁷, -(CH₂)_bNHC(=NH)NH₂, -CYNR¹⁶(CO)_aR¹⁷, -(CH₂)_bNR¹⁵COR¹⁹, -(CH₂)_bCONR¹⁵R²², -(CH₂)_bNR¹⁵CONR¹⁵R²², -(CH₂)_bCONR¹⁵(CH₂)_iNR¹⁵R²², -(CH₂)_bSO₂NR¹⁵R²², -(CH₂)_bSO₂NR¹⁵COAr², -(CH₂)_bNR¹⁵SO₂R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -SOR¹⁹, -(CH₂)_zOH, -COOR¹⁵, -CHO, -OC₁₋₁₀-Alkyl, -O(CH₂)_jNR¹⁵R²², -O(CH₂)_jNHC(=NH)NH₂, -O(CH₂)_bCONR¹⁶R¹⁷, -O(CH₂)_kCOOR¹⁵, -O(CH₂)_lOAr², -O(CH₂)_bAr², 3-Phenyl-2-pyrazolin-5-on oder 4,5-Dihydro-3(2H)-pyridazinon;

Ar⁴ Phenyl oder einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen Ring darstellt, der 1 bis 3 Heteroatome enthält, ausgewählt aus O, N und S, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren aus Halogen, -C₁₋₆-Alkyl, Hydroxy, -OC₁₋₆-Alkyl, -CF₃, Nitro oder -CONH₂;

X und Y unabhängig O oder S darstellen;

a, f, k, s und n unabhängig 0 oder 1 darstellen;

b, c, r, x, y und z unabhängig eine ganze Zahl von 0 bis 2 darstellen;

d, g und u unabhängig 1 oder 2 darstellen;

e, h, q und w unabhängig eine ganze Zahl von 1 bis 3 darstellen;

j und p unabhängig eine ganze Zahl von 2 bis 4 darstellen;

m unabhängig eine ganze Zahl von 0 bis 4 darstellt;

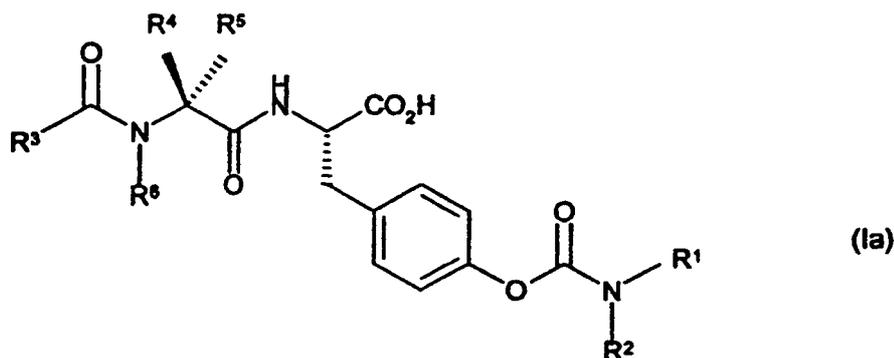
t unabhängig eine ganze Zahl von 0 bis 3 darstellt;

und Salze und Solvate davon.

[0010] Beispiele für 5- oder 6-gliedrige heterocyclische aromatische Ringe, die Ar¹, Ar³ und Ar⁴ darstellen können, schließen Pyrimidin, Pyridin, Furan, Imidazol, Thiophen, Pyrrol, Thiazol, Oxazol, Isoxazol, 1,3,4-Thiadiazol, 1,2,3-Thiadiazol, 1,2,4-Thiadiazol, 1,2,4-Oxadiazol und Pyrazol ein. Spezifische Beispiele für 5- oder 6-gliedrige heterocyclische aromatische Ringe, die Ar¹ darstellen kann, schließen Pyrimidin, Pyridin, Furan, 1,2,4-Thiadiazol und Pyrrol ein. Spezifische Beispiele für 5- oder 6-gliedrige heterocyclische aromatische Ringe, die Ar³ darstellen kann, schließen Thiazol und Pyridin ein. Phenyl, das einen Benzolring kondensiert ist, stellt Naphthyl dar. Ein Beispiel für einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen Ring, der an einen Benzolring kondensiert ist, der Ar³ darstellen kann, schließt Benzofuran ein. Spezifische Beispiele für 5- oder 6-gliedrige heterocyclische aromatische Ringe, die Ar⁴ darstellen kann, schließen 1,3,4-Thiadiazol, 1,2,3-Thiadiazol, 1,2,4-Oxadiazol und Pyrazol ein.

[0011] Wir bevorzugen, daß R¹ und R² so definiert sind, daß NR¹R² zusammen Piperidinyl, Piperazinyl, Thiomorpholinyl, Morpholinyl oder 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin darstellt, gegebenenfalls substituiert mit -(CO)_n(CH₂)_rAr¹, -(CO)_nC₁₋₆-Alkyl, -(CH₂)_tCONR⁸R⁹, -NR¹⁰(CO)_n(CH₂)_rAr¹, -NR¹⁰(CO)_nC₁₋₃-Alkyl-C₃₋₆-cycloalkyl, -NR¹⁰(CO)_nC₁₋₆-Alkyldi-C₃₋₆-cycloalkyl, -(CH₂)_rOC₁₋₆-Alkyl, -(CH₂)_rO(CH₂)_pOH, Piperidin-1-yl, -(CH₂)_rOH oder -CONR¹⁰(CH₂)_rAr¹. Wir bevorzugen insbesondere, daß R¹ und R² so definiert sind, daß NR¹R² zusammen Morpholinyl oder Piperazinyl, gegebenenfalls N-substituiert mit -(CO)_nC₁₋₆-Alkyl (speziell -COCH₃), Piperazinyl, N-substituiert mit -(CO)_n(CH₂)_rAr¹ (speziell -COPhenyl und -(CO)₂-Furanyl), Piperidinyl, substituiert mit -NR¹⁰(CO)_n(CH₂)_rAr¹ (speziell -NHCOCH₂Phenyl), oder Piperidinyl, substituiert mit -(CH₂)_tCONR⁸R⁹ (speziell -CONH₂), darstellt. Wir bevorzugen, daß R³ -(CH₂)_c-2,4-Imidazolidindion-3-yl, -(CH₂)_c-Thioxanthen-9-on-3-yl, -(CH₂)_cAr³, -O(CH₂)_cAr³, -(CH₂)_dOAr³ oder -(CH₂)_zDibenzofuran darstellt, insbesondere -OCH₂Ar³, -CH₂OAr³ oder Dibenzofuran, speziell -CH₂OAr³ oder Dibenzofuran. wenn R³ -(CH₂)_zDibenzofuran darstellt (insbesondere Dibenzofuran), bevorzugen wird, daß es -(CH₂)_z-2-Dibenzofuran darstellt (insbesondere 2-Dibenzofuran). Wenn R² -(CH₂)₂-2,4-Imidazolidindion darstellt, bevorzugen wir, daß es -(CH₂)_c-(2,4-Imidazolidindion-3-yl) darstellt (insbesondere -CH₂-2,4-Imidazolidindion-3-yl). Wenn R³ -(CH₂)_c-Thioxanthen-9-on darstellt, bevorzugen wird, daß es -(CH₂)_c-(Thioxanthen-9-on-3-yl) darstellt (insbesondere -CH₂-Thioxanthen-9-on-3-yl). Wir bevorzugen höchst speziell, daß R³ -CH₂OAr³ darstellt. Wir bevorzugen, daß R⁴ -C₁₋₆-Alkyl darstellt, daß R⁵ Wasserstoff darstellt oder daß R⁴R⁵ zusammen mit dem Kohlenstoff, an den sie gebunden sind, einen Cyclohexylring bilden, und daß R⁶ Wasserstoff oder Methyl darstellt (insbesondere Wasserstoff). Wir bevorzugen insbesondere, daß R⁴ -C₁₋₆-Alkyl darstellt, und daß R⁵ und R⁶ Wasserstoff darstellen. Wir bevorzugen speziell, daß R⁴ -CH₂CHMe₂ darstellt, und daß R⁵ und R⁶ Wasserstoff darstellen. Wir bevorzugen insbesondere, daß R⁴ und R⁵

die in Formel (Ia) gezeigte stereochemische Orientierung haben:



[0012] Wir bevorzugen, daß R^7 $-(CH_2)_u$ - Ar^2 oder $-(CH_2)_w$ - $NR^{12}COC_{1-6}$ -Alkyl darstellt. Wir bevorzugen speziell, daß R^8 und R^9 jeweils Wasserstoff darstellen, oder daß NR^8R^9 zusammen Piperidinyll oder Pyrrolidinyll darstellt, insbesondere Piperidinyll. Wir bevorzugen, daß R^{10} Wasserstoff oder Methyl darstellt, insbesondere Wasserstoff. Wir bevorzugen, daß R^{11} Wasserstoff oder Methyl darstellt, insbesondere Wasserstoff. Wir bevorzugen, daß R^{12} Wasserstoff oder Methyl darstellt, insbesondere Wasserstoff. Wir bevorzugen, daß R^{13} Wasserstoff oder Methyl darstellt, insbesondere Wasserstoff. Wir bevorzugen, daß R^{14} Wasserstoff oder Methyl darstellt, insbesondere Wasserstoff. Wir bevorzugen, daß R^{15} Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl darstellt, insbesondere Wasserstoff. Wir bevorzugen, daß R^{16} Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl oder $-C_{2-4}$ -Alkenyl darstellt, insbesondere Wasserstoff oder Propenyl. Wir bevorzugen, daß R^{17} Wasserstoff, $-C_{1-4}$ -Alkyl oder $-C_{2-4}$ -Alkenyl darstellt, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder Propenyl. Wir bevorzugen, daß R^{18} Wasserstoff oder Methyl darstellt, insbesondere Wasserstoff. Wir bevorzugen, daß R^{19} Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl darstellt, insbesondere $-C_{1-6}$ -Alkyl, speziell Methyl. Wir bevorzugen, daß R^{20} Wasserstoff oder Methyl darstellt, insbesondere Wasserstoff. Wir bevorzugen, daß R^{21} Wasserstoff oder Methyl darstellt, insbesondere Wasserstoff. Wir bevorzugen, daß R^{22} Wasserstoff, $-C_{1-4}$ -Alkyl oder $-(CH_2)_x$ - Ar^4 darstellt, oder daß $NR^{15}R^{22}$ zusammen Piperidinyll, Pyrrolidinyll oder Morpholinyll darstellt. Wir bevorzugen speziell, daß R^{15} und R^{22} so definiert sind, daß $NR^{15}R^{22}$ zusammen Piperidinyll darstellt. Wir bevorzugen, daß Ar^1 Furan, Pyrimidin oder Phenyl darstellt, gegebenenfalls substituiert mit Halogen (z.B. Chlor oder Fluor) oder $-OC_{1-6}$ -Alkyl. Wir bevorzugen, daß Ar^2 unsubstituiertes Phenyl darstellt. Wir bevorzugen, daß Ar^3 Phenyl, Naphthyl oder Benzofuran darstellt, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren aus $-(CH_2)_y$ - $COAr^4$, $-COOR^{15}$, $-(CH_2)_b$ - $SO_2NR^{15}R^{22}$, $-(CH_2)_b$ - $NR^{15}SO_2R^{19}$, $-SO_2R^{19}$, $(CO)_a$ - C_{2-6} -Alkenyl, $-(CO)_a$ - C_{1-6} -Alkyl, $-(CO)_a$ - C_{3-8} -Cycloalkyl, Halogen, $-(CH_2)_b$ - $CONR^{15}R^{22}$, 3-Phenyl-2-pyrazolin-5-on-2-yl und 4,5-Dihydro-3(2H)-pyridazinon-6-yl. Wir bevorzugen insbesondere, daß Ar^3 Phenyl oder Naphthyl darstellt, gegebenenfalls substituiert mit $-(CO)_a$ - C_{1-6} -Alkyl, $-(CO)_a$ - C_{3-8} -Cycloalkyl, Halogen, $-(CH_2)_y$ - $COAr^4$ oder $-(CH_2)_b$ - $CONR^{15}R^{22}$. Wir bevorzugen höchst besonders, daß Ar^3 Phenyl, das mit n-Propyl, tert-Butyl, Cyclohexyl, Iod, $-CO$ -Phenyl oder CO -Piperidin-1-yl substituiert ist, oder Naphthyl, das mit CO -Piperidin 1-yl substituiert ist, darstellt. Wir bevorzugen, daß Ar^4 Phenyl oder Furan darstellt, gegebenenfalls substituiert mit Halogen, speziell unsubstituiertes Phenyl oder Furan. Wir bevorzugen, daß e 1 oder 2 darstellt. Wir bevorzugen, daß n 0 oder 1 darstellt. Wir bevorzugen, daß r 0 oder 1 darstellt, insbesondere 1. Wir bevorzugen, daß p 2 darstellt. Wir bevorzugen, daß t 0, 1 oder 3 darstellt, insbesondere 0 oder 1, speziell 0. Wir bevorzugen, daß h 1 oder 2 darstellt, insbesondere 2. Wir bevorzugen, daß d 1 darstellt. Wir bevorzugen, daß m 0 oder 1 darstellt, insbesondere 1. Wir bevorzugen, daß c 0 oder 1 darstellt, insbesondere 1. Wir bevorzugen, daß f 1 darstellt. Wir bevorzugen, daß q 1 oder 2 darstellt, insbesondere 1. Wir bevorzugen, daß u 1 darstellt. Wir bevorzugen, daß w 1 oder 2 darstellt, insbesondere 1. Wir bevorzugen, daß x 0 oder 1 darstellt, insbesondere 1. Wir bevorzugen, daß a 0 darstellt. Wir bevorzugen, daß y 0 oder 1 darstellt, insbesondere 0. Wir bevorzugen, daß b 0 oder 1 darstellt, insbesondere 0. Wir bevorzugen, daß j 2 oder 3 darstellt, insbesondere 2. Wir bevorzugen, daß z 0 oder 1 darstellt, insbesondere 0. Wir bevorzugen, daß k 1 darstellt. Wir bevorzugen, daß s 0 darstellt. Wir bevorzugen, daß g 1 darstellt. Wir bevorzugen, daß X Sauerstoff darstellt. Wir bevorzugen, daß Y Sauerstoff darstellt.

[0013] Die am meisten bevorzugten Verbindungen der Formel (I) sind:

(2S)-2-[[[(2S)-2-[[2-(2-Iodphenoxy)acetyl]amino]-4-methylpentanoyl]-amino]-3-{4-[(4-morpholinylcarbonyl)oxy]phenyl}propansäure;

(2S)-2-[[[(2S)-2-[[2-[2-(tert-Butyl)phenoxy]acetyl]amino]-4-methylpentanoyl]amino]-3-{4-[(4-morpholinylcarbonyl)oxy]phenyl}propansäure;

(2S)-3-{4-[[[(4-Acetyl-1-piperazinyl)carbonyl]oxy]phenyl]-2-[[[(2S)-2-[[2-[2-(tert-butyl)phenoxy]acetyl]amino]-4-methylpentanoyl]amino]-propansäure;

(2S)-2-[[[(2S)-2-[[2-(2-Cyclohexylphenoxy)acetyl]amino]-4-methylpentanoyl]amino]-3-{4-[(4-morpholinylcarbonyl)oxy]phenyl}propansäure;

(2S)-2-(((2S)-4-Methyl-2-[[2-(2-methylphenoxy)acetyl]amino]-pentanoyl)amino)-3-[4-[(4-morpholinylcarbonyl)oxy]phenyl]propansäure;
 (2S)-2-(((2S)-2-[[2-[2-(tert-Butyl)phenoxy]acetyl]amino]-4-methylpentanoyl]amino)-3-[4-[[4-[(2-phenylacetyl)amino]-1-piperidinyl]-carbonyl]oxy]phenyl]propansäure;
 (2S)-3-[4-[[4-Acetyl-1-piperazinyl]carbonyl]oxy]phenyl]-2-(((2S)-4-methyl-2-[[2-(2-methylphenoxy)acetyl]amino]pentanoyl)amino]propansäure;
 (2S)-3-[4-[[4-Benzoyl-1-piperazinyl]carbonyl]oxy]phenyl]-2-(((2S)-2-[[2-[2-(tert-butyl)phenoxy]acetyl]amino]-4-methylpentanoyl]amino)-propansäure;
 (2S)-3-[4-[[4-Acetyl-1-piperazinyl]carbonyl]oxy]phenyl]-2-(((2S)-2-[(dibenzo[b,d]furan-4-ylcarbonyl)amino]-4-methylpentanoyl]amino)-propansäure;
 (2S)-2-(((2S)-2-[[2-[2-(tert-Butyl)phenoxy]acetyl]amino]-4-methylpentanoyl]amino)-3-[4-[[4-(2-furoyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-oxy]phenyl]propansäure;
 (2S)-2-(((2S)-2-[(Dibenzo[b,d]furan-4-ylcarbonyl)amino]-4-methylpentanoyl]amino)-3-[4-[[4-(2-furoyl)-1-piperazinyl]carbonyl]oxy]-phenyl]propansäure;
 (2S)-3-[4-[[4-Benzoyl-1-piperazinyl]carbonyl]oxy]phenyl]-2-(((2S)-4-methyl-2-[[2-(2-methylphenoxy)acetyl]amino]pentanoyl)amino]propansäure;
 (2S)-3-[4-[[4-(Aminocarbonyl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]phenyl]-2-(((2S)-4-methyl-2-[[2-(2-methylphenoxy)acetyl]amino]pentanoyl)amino)-propansäure;
 (2S)-3-[4-[[4-Benzoyl-1-piperazinyl]carbonyl]oxy]phenyl]-2-(((2S)-2-[(dibenzo[b,d]furan-4-ylcarbonyl)amino]-4-methylpentanoyl]amino)-propansäure;
 (2S)-3-[4-[[4-(Aminocarbonyl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]phenyl]-2-(((2S)-2-[(dibenzo[b,d]furan-4-ylcarbonyl)amino]-4-methylpentanoyl]amino)-propansäure
 und Salze und Solvate davon ist.

[0014] Die folgenden Verbindungen sind ebenfalls besonders bevorzugt:

(S)-3-[4-[[4-(Aminocarbonyl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]phenyl]-2-(((2S)-2-[[2-(2-benzoylphenoxy)acetyl]amino]-4-methylpentanoyl)amino)-propansäure;
 (2S)-2-(((2S)-2-[[2-[4-(Aminocarbonyl)phenoxy]acetyl]amino]-4-methylpentanoyl]amino)-3-[4-[[4-(aminocarbonyl)-1-piperidinyl]carbonyl]-oxy]phenyl]propansäure;
 (2S)-3-[4-[[4-(Aminocarbonyl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]phenyl]-2-(((2S)-2-[[2-[2-(tert-butyl)phenoxy]acetyl]amino]-4-methylpentanoyl]amino)-propansäure;
 und Salze und Solvate davon.

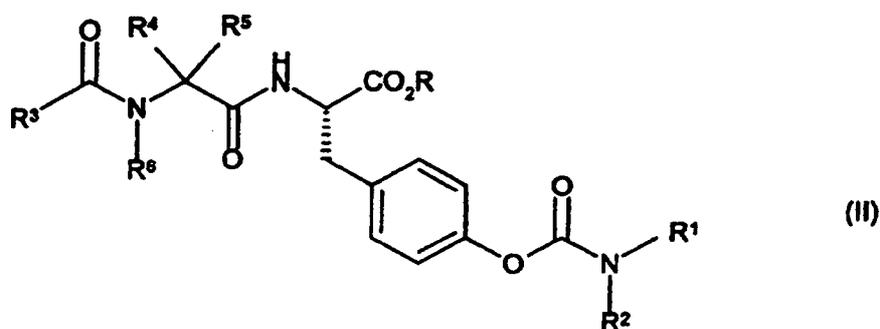
[0015] Die obigen bevorzugten Verbindungen sind durch eine niedrige orale Bioverfügbarkeit gekennzeichnet, was eine vorteilhafte Eigenschaft für ein inhaliertes Medikament ist, um potentielle Nebenwirkungen zu minimieren.

[0016] Geeignete Salze der Verbindung der Formel (I) schließen physiologisch akzeptable Salze ein, wie Alkalimetallsalze, z.B. Calcium-, Natrium- und Kaliumsalze, und Salze mit (Trishydroxymethyl)aminomethan. Andere Salze der Verbindungen der Formel (I) schließen Salze ein, die nicht physiologisch akzeptabel sein mögen, aber nützlich in der Herstellung von Verbindungen der Formel (I) und physiologisch akzeptablen Salzen davon sein können. Nach Bedarf können Säureadditionssalze aus anorganischen oder organischen Säuren abgeleitet werden, z.B. Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Phosphate, Acetate, Benzoate, Citrate, Succinate, Lactate, Tartrate, Fumarate, Maleate, 1-Hydroxynaphthoat und Methansulfonat. Beispiele für Solvate schließen Hydrate ein.

[0017] Wenn Seitenketten von Verbindungen der Formel (I) chirale Zentren enthalten, erstreckt sich die Erfindung auf Mischungen von Enantiomeren (einschließlich racemischer Mischungen) und Diastereomeren sowie auf individuelle Enantiomere. Allgemein ist es bevorzugt, eine Verbindung der Formel (I) in Form eines gereinigten einzelnen Enantiomers zu verwenden.

[0018] Die Verbindungen der Formel (I) und Salze und Solvate davon können durch die nachfolgend beschriebene Methodik hergestellt werden, die einen weiteren Aspekt dieser Erfindung darstellt. Ein erfindungsgemäßes Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) umfaßt:

(a) Hydrolyse eines Carbonsäureesters der Formel (II):



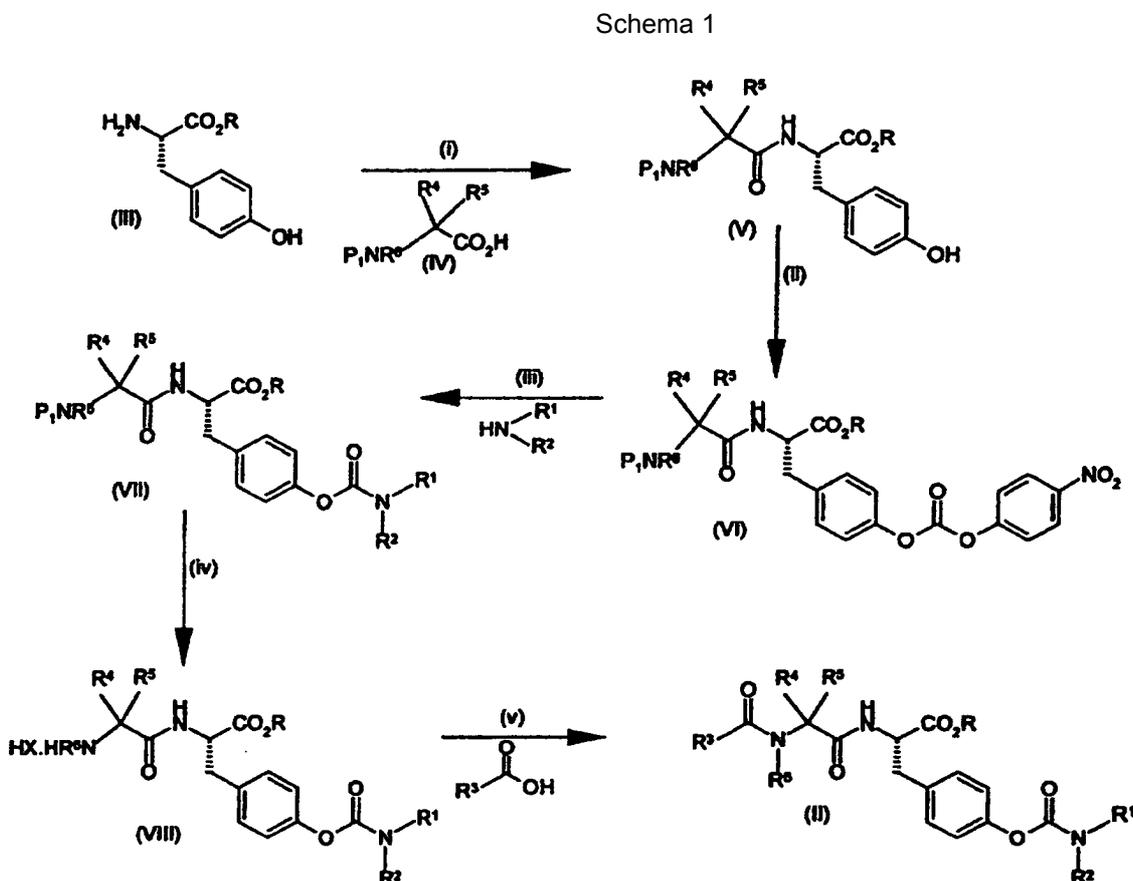
worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 wie oben definiert sind und R eine zur Bildung eines Carbonsäureesters fähige Gruppe ist; oder

(b) Entschützen einer Verbindung der Formel (I), die geschützt ist.

[0019] In Verfahren (a) ist ein Beispiel für eine geeignete R-Gruppe eine C_{1-6} -Alkyl-Gruppe, wie Methyl oder t-Butyl. Die Hydrolyse kann entweder über ein azidisches Verfahren erfolgen, das z.B. Trifluoressigsäure und Wasser beinhaltet, oder über einen alkalischen Weg, der z.B. Natriumhydroxid und Methanol verwendet. In einer alternativen Festphasenreaktion kann R einen festen Träger darstellen, der mit verfügbaren Hydroxy-Gruppen funktionalisiert ist. Beispiele für feste Träger schließen Harze ein, wie Polystyrolharze, worin Phenylringe mit Hydroxy-Gruppen über Linker versehen sind. Ein Beispiel für einen Hydroxy-funktionalisierten Linker ist $-CH_2O(4\text{-Hydroxymethyl-phenyl})$ (Wang-Harz) oder ein N-Fmoc-Aminosäureacylester von 3-Methoxy-4-oxymethyl-phenoxymethyliertem, mit 1 % Divinylbenzol vernetztem Polystyrol (Sasrin-Harz).

[0020] In Verfahren (b) können Beispiele für Schutzgruppen und die Mittel zu ihrer Entfernung in T.W. Greene gefunden werden, "Protective Groups in Organic Synthesis" (J. Wiley and Sons, 1991). Geeignete Amin-Schutzgruppen schließen Sulfonyl (z.B. Tosyl), Acyl (z.B. Benzyloxycarbonyl oder t-Butoxycarbonyl) und Arylalkyl (z.B. Benzyl) ein, die durch Hydrolyse oder Hydrogenolyse nach Bedarf entfernt werden können.

[0021] Verbindungen der Formel (II) können unter Befolgen von Schema 1 hergestellt werden:



[0022] Schritt (i): In diesem Schema bevorzugen wir, daß R Methyl darstellt. Verbindungen der Formel (III)

und (IV) können unter herkömmlichen Bedingungen zur Herstellung eines Amids umgesetzt werden. Wünschenswert wird ein Kuppler, z.B. WSCDI, mit oder ohne HOBT in einem inerten Lösungsmittel, wie MeCN oder DMF, verwendet. P_1 ist eine Amin-Schutzgruppe, wie eine zuvor unter Verfahren (b) beschriebene. In diesem Schema bevorzugen wir, daß P_1 Boc darstellt.

[0023] Schritt (ii): Die Umwandlung von Formel (V) zu (VI) wird geeignet mit p-Nitrophenylchlorformiat unter herkömmlichen Bedingungen durchgeführt, z.B. in Gegenwart einer organischen Base, z.B. Pyridin, und in einem inerten organischen Lösungsmittel wie DCM.

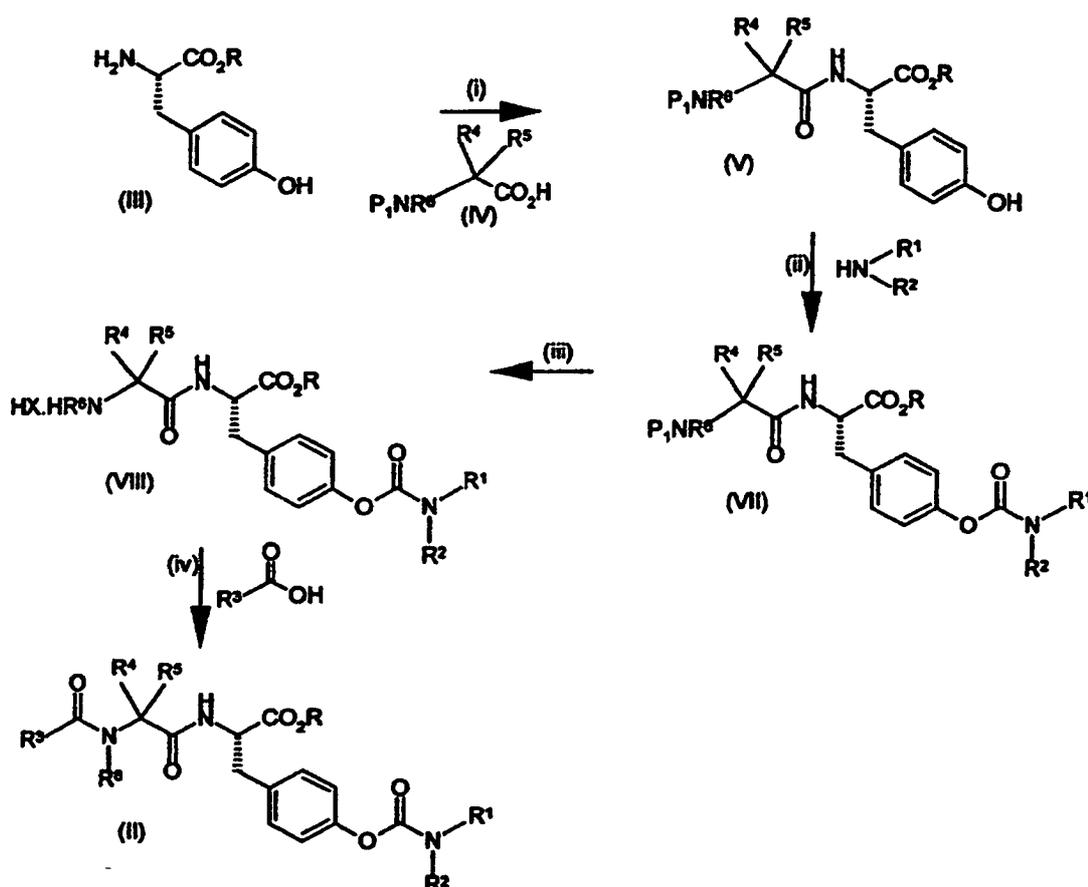
[0024] Schritt (iii): Diese Reaktion kann durch Kombination der Reagenzien in einem geeigneten Lösungsmittel wie DCM in Gegenwart einer organischen Base wie DIPEA durchgeführt werden.

[0025] Schritt (iv): Dieser Entschützungs-schritt kann unter herkömmlichen Bedingungen durchgeführt werden. Wenn P_1 Boc darstellt, kann es durch Behandlung mit Säure entfernt werden, z.B. mit einer Hydrohalogensäure (HX) wie HCl.

[0026] Schritt (v): Eine Kondensationsreaktion der Formel (VIII) mit der Verbindung der Formel R^3CO_2H kann unter Bedingungen durchgeführt werden, die ähnlich denjenigen sind, die oben für Schritt (i) beschrieben wurden.

[0027] Ein alternatives Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (II) wird nachfolgend in Schema 2 angegeben:

Schema 2



[0028] Schritt (i): In diesem Schema bevorzugen wir, daß R t-Bu darstellt. Die Reaktionsbedingungen für diesen Schritt sind analog zu denjenigen für Schema 1, Schritt (i). In Verbindungen der Formel (IV) in diesem Schema bevorzugen wir, daß P_1 Cbz darstellt.

[0029] Schritt (ii): Dieses Verfahren umfaßt eine zweistufige Reaktion, die aus (a) der Behandlung mit einem Carboxyl-Donor wie $(Cl_3CO)_2CO$, typischerweise in Gegenwart einer organischen Base wie DIPEA und in einem geeigneten Lösungsmittel, wie THF oder DCM, gefolgt von (b) der Umwandlung zum Carbamat durch Be-

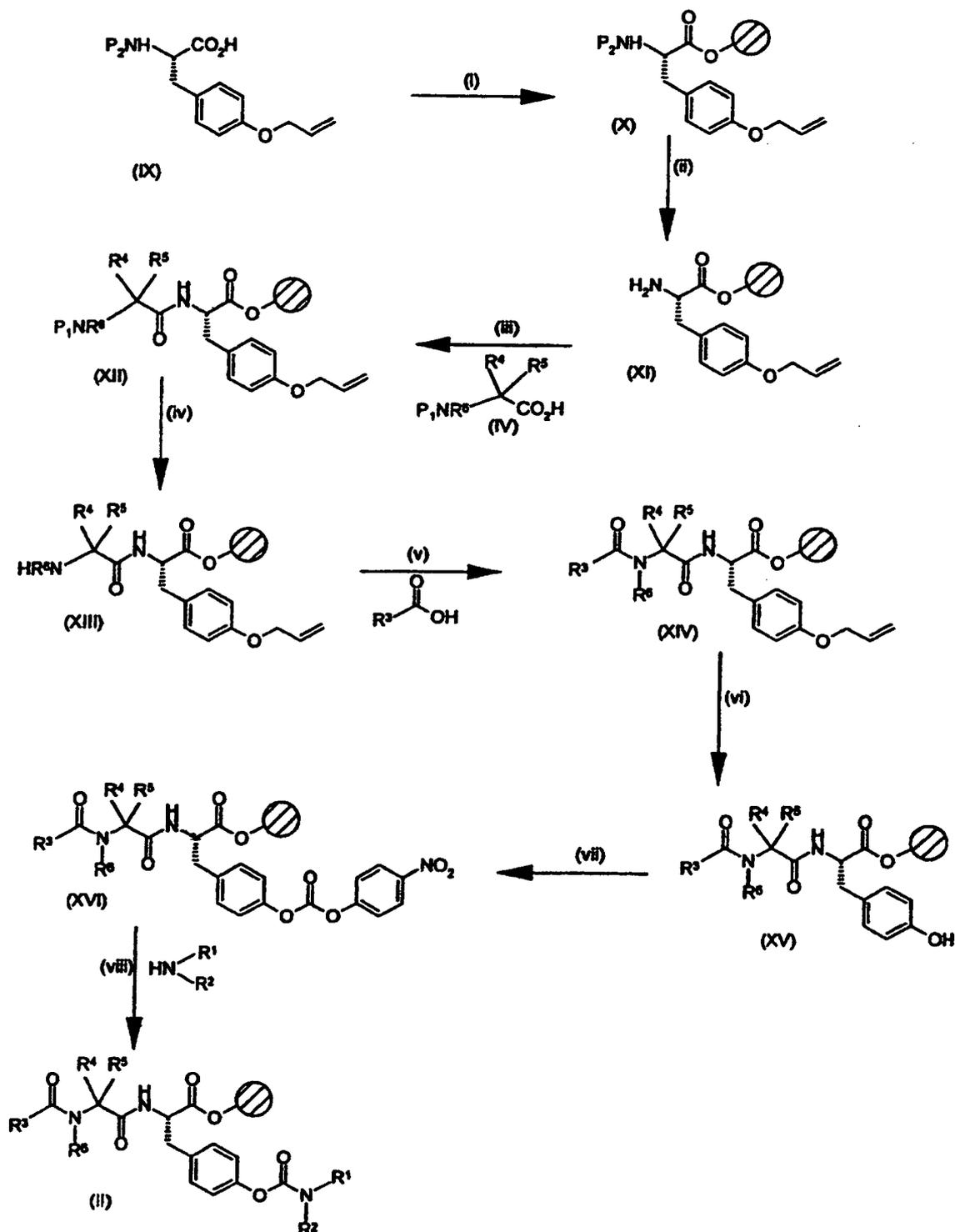
handlung mit R^1R^2NH in einem Verfahren besteht, das analog zu dem zuvor in Schema 1, Schritt (iii) beschriebenen ist.

[0030] Schritt (iii): Diese Entschützungsreaktion kann unter herkömmlichen Bedingungen durchgeführt werden. Wenn P_1 Cbz darstellt, kann das Entschützen durch Hydrogenolyse erreicht werden, z.B. durch Behandlung mit Ammoniumformiat in Gegenwart von Pd/C in einem Lösungsmittel wie Ethanol. Die Reaktion kann mit Säure, wie mit einer Halogenwasserstoffsäure, aufgearbeitet werden, um das Produkt als Hydrohalogensäuresalz (z.B. das HCl-Salz) zu ergeben.

[0031] Schritt (iv): Dieses Verfahren ist analog zu Schema 1, Schritt (v).

[0032] Ein alternatives Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (II) wird nachfolgend in Schema 3 angegeben:

Schema 3



[0033] Schritt (i): P_2 ist eine Amin-Schutzgruppe, wie eine zuvor beschriebene, und in diesem Schema bevorzugen wir, daß P_2 Fmoc darstellt. Besonders bevorzugt wird P_2 Boc sein. Eine Verbindung der Formel (IX) kann an einer geeigneten festen Phase, wie an einem Hydroxy-funktionalisierten Polystyrolharz (z.B. Wang- oder Sasrin-Harz), in Gegenwart von 2,6-Dichlorbenzoylchlorid, Pyridin und einem geeigneten Lösungsmittel, wie DMF, umgesetzt werden.

[0034] Schritt (ii): Die Entfernung der N-Schutzgruppe P_2 kann unter herkömmlichen Bedingungen erreicht werden; z.B. wenn P_2 Fmoc darstellt durch Behandlung mit einer organischen Base, wie Piperidin, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie DMF, oder z.B. wenn P_2 Boc darstellt durch Behandlung mit Chlortrimethylsilan und Phenol in einem geeigneten Lösung, wie DCM.

[0035] Schritt (iii): In diesem Schema kann P_1 geeignet Fmoc darstellen. Alternativ kann es geeignet Boc darstellen. Die Reaktion einer Verbindung der Formel (XI) mit der Verbindung der vorzugsweise (IV) zur Herstellung eines Amids kann in Gegenwart eines Kupplers, wie PyBop, einer organischen Base, wie DIPEA, und eines geeigneten Lösungsmittels, wie DMF, durchgeführt werden.

[0036] Schritt (iv): Diese Entschützungsreaktion kann unter herkömmlichen Bedingungen durchgeführt werden, z.B. dann, wenn P_1 Fmoc oder Boc darstellt, unter Bedingungen, die analog zu den oben für Schritt (ii) beschriebenen sind.

[0037] Schritt (v): Eine Kondensationsreaktion der Formel (XIII) mit der Verbindung der Formel R^3CO_2H kann in Gegenwart eines geeigneten Kupplers, wie PyBop, einer organischen Base, wie DIPEA, und eines geeigneten Lösungsmittels, wie DMF, durchgeführt werden.

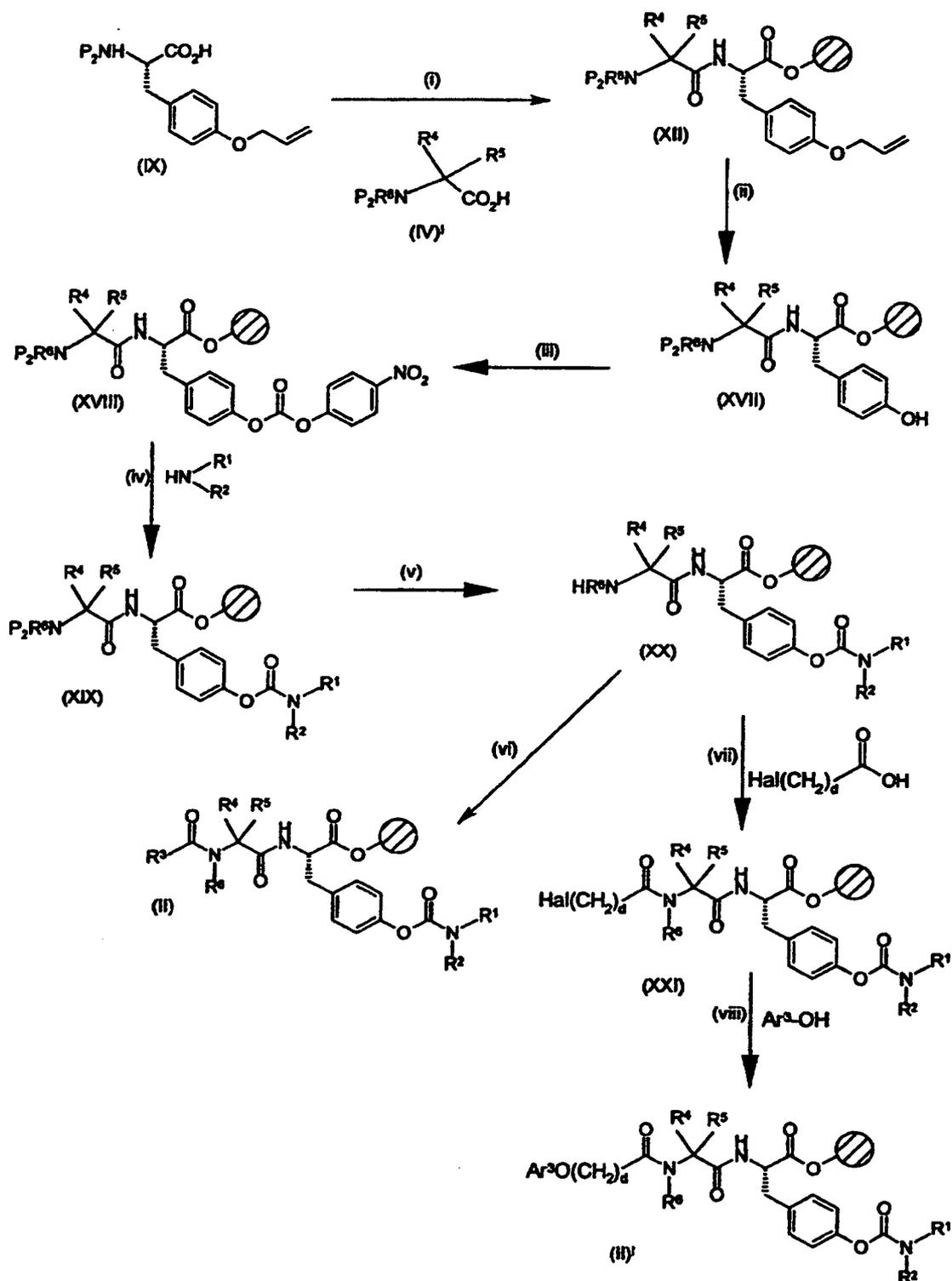
[0038] Schritt (vi): Dieser Schritt umfaßt eine Alkenyl-Kettenspaltungsreaktion an der Verbindung der Formel (XIV) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (XV), z.B. durch Behandlung mit $Pd(PH_3)_4$ und $PhSiH_3$ (oder Morpholin) in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels wie DCM.

[0039] Schritt (vii): Die Umwandlung einer Verbindung der Formel (XV) zu einer Verbindung der Formel (XVI) wird geeignet durch Behandlung mit p-Nitrophenylchlorformiat unter herkömmlichen Bedingungen in Gegenwart einer organischen Base, wie DIPEA, und eines inerten organischen Lösungsmittels, wie THF und/oder DCM, durchgeführt.

[0040] Schritt (viii): Diese Reaktion kann durch Kombination der Reagenzien in Gegenwart einer organischen Base, wie DIPEA, und geeigneter Lösungsmittel, wie DCM und/oder THF, durchgeführt werden.

[0041] Ein alternatives Verfahren zur Herstellung bestimmter Verbindungen der Formel (II) wird nachfolgend in Schema 4 angegeben.

Schema 4



[0042] Schritt (i): In diesem Schema bevorzugen wir, daß P_2 Fmoc darstellt. Diese Umwandlung kann unter Befolgen von Verfahren erreicht werden, die analog zu denjenigen in Schema 3, Schritte (i) bis (iii) sind.

[0043] Schritt (ii): Eine Alkenyl-Kettenspaltungsreaktion kann durch ein Verfahren durchgeführt werden, das analog zu Schema 3, Schritt (vi) ist.

[0044] Schritt (iii): Eine p-Nitrophenylcarbonat-Bildungsreaktion kann mit Reaktionsbedingungen durchgeführt werden, die analog zu Schema 3, Schritt (vii) sind.

[0045] Schritt (iv): Die Umwandlung der Formel (XVIII) zu (XIX) kann durch eine Reaktion analog zu Schema

3, Schritt (viii) durchgeführt werden. Schritt (v): Diese Entschützungsreaktion kann unter Verwendung eines analogen Verfahrens zu Schema 3, Schritt (ii) durchgeführt werden. Schritt (vi): Die Umwandlung der Formel (XX) zu (II) kann durch eine Kondensationsreaktion in Gegenwart einer geeigneten Säure unter Einsatz eines geeigneten Kupplers, wie PyBop, einer organischen Base, wie DIPEA, und eines Lösungsmittels, wie DMF, durchgeführt werden. Verbindungen der Formel (II), in denen $R^3 - (CH_2)_d OAr^3$ darstellt, können alternativ aus Verbindungen der Formel (XX) unter Befolgen der Schritte (vii) und (viii) hergestellt werden:

[0046] Schritt (vii): Die Umwandlung der Formel (XX) zu (XXI) kann durch eine Kondensationsreaktion in Gegenwart einer Halogenalkansäure (wie das Brom-Derivat, d.h. Hal stellt Brom dar) unter Einsatz eines geeigneten Kupplers, wie DIC, und eines Lösungsmittels, wie DMF, durchgeführt werden.

[0047] Schritt (viii): In diesem Schritt kann die Reaktion einer Verbindung der Formel (XXI) mit einer Verbindung der Formel Ar^3-OH in Gegenwart von Kaliumcarbonat, Natriumiodid und einem geeigneten Lösungsmittel, wie DMF, unternommen werden.

[0048] Verbindungen der Formel (III), (IV), (IV'), HNR^1R^2 , R^3COOH , (IX), $Hal(CH_2)_dCOOH$ und Ar^3-OH sind entweder bekannt oder können durch bekannte Verfahren hergestellt werden.

[0049] Verbindungen der Erfindung können auf ihre biologische Aktivität in vitro und in vivo gemäß den folgenden Tests untersucht werden.

(1) Jurkat J6/VCAM-1-Adhäsionstest

[0050] Dieser Test wurde verwendet, um die Wechselwirkung des Integrins VLA-4, exprimiert an der Jurkat J6- (humane Lymphoblasten-Zelllinie)-Zellmembran, mit VCAM-1 zu untersuchen. Mikrotiterplatten aus Polystyrol mit 96 Vertiefungen wurden mit Humanimmunglobulin G (IgG; Sigma Chemicals, UK, Produktnummer I4506) mit einer Konzentration von 0,05 mg/ml in Bicarbonatpuffer (36 mM $NaHCO_3$ und 22 mM Na_2CO_3 , hergestellt in phosphatgepufferter Kochsalzlösung (Dulbecco) bei pH 9,8 (PBS); Sigma Chemicals, UK, Produktnummer 14190-094) für 2 Stunden bei 37°C beschichtet. Diese Lösung wurde dann abgesaugt, und die Platten wurden zweimal mit PBS gewaschen.

[0051] VCAM-1 wurde durch Klonieren seiner konstituierenden sieben Domänen in ein Drosophila-Expressionssystem mit einem zz-(Protein A)-Tag hergestellt. Dieses zzVCAM-1 wurde dann aus einer Drosophila melanogaster S2-Zellkultur, induziert mit Kupfer, exprimiert. Proteaseinhibitoren wurden hinzugegeben, und der Kulturüberstand wurde entweder durch Filtration durch ein 0,2 µm-Filter oder durch Zentrifugieren geklärt. Das zzVCAM-1 wurde dann aus diesem geklärten Medium unter Verwendung einer IgG-Agarosesäule, die mit entweder 20 mM Natriumphosphat pH 7,2 allein oder in Gegenwart von 0,5M Natriumchlorid äquilibriert worden war, gereinigt. Elution von zzVCAM-1 aus der Säule wurde unter Verwendung von 3M Ammoniumthiocyanat vermittelt, das anschließend unter Verwendung einer G25-Entsalzungssäule entfernt wurde, die mit 20 mM Natriumphosphat pH 7,2 äquilibriert worden war. Das gereinigte zzVCAM-1 wurde dann zu einem kleinen Volumen aufkonzentriert (gerührte Amicon-Zellkonzentratoren), bis eine Konzentration von 62,5 ng/ml erhalten wurde, berechnet unter Verwendung des Wertes des Extinktionskoeffizienten.

[0052] Diese Lösung von zzVCAM-1 wurde dann über Nacht bei 4°C in den IgG-beschichteten Mikrotiterplatten mit 3 % Rinderserumalbumin (BSA) in PBS inkubiert, gefolgt von Absaugen und zwei weiteren Spülungen mit PBS. Eine Konzentration der Jurkat J6-Zellen (6×10^6 Zellen/ml), gezüchtet in Zellmedium RPMI 1640 (HyClone Ltd., Produktnummer B-9106-L), ergänzt mit 10 % hitzeinaktiviertem fötalem Kälberserum (FCS; Gibco BRL, Produktnummer 10099-075) und 2 mM L-Glutamin, wurde mit 10 µM des Fluoreszenzfarbstoffs 2',7'-Bis(2-carboxyethyl)-5-(e6)-carboxyfluoresceinacetoxymethylester (BCECF-AM; Molecular Probes Inc., Produktnummer B-1150) bei 37°C für 10 Minuten markiert. Der überschüssige Farbstoff wurde dann durch Zentrifugieren mit $500 \times g$ für 5 Minuten entfernt, und die Zellen wurden mit einer Konzentration von $1,2 \times 10^7$ Zellen/ml in balancierter Hank-Salzlösung (HBSS; Gibco BRL, Produktnummer 14190-094) resuspendiert.

[0053] Gleiche Volumina von Verbindungen (gelöst in einem geeigneten Lösungsmittel und verdünnt in HBSS, das 1 mM $MnCl_2$ enthielt) und der markierten Jurkat J6-Zellen wurden zu den VCAM-1-beschichteten Platten gegeben, und man ließ die Adhäsion für 30 Minuten bei 37°C fortschreiten. Nicht gebundene oder locker gebundene Zellen wurden durch Umdrehen der Platte und Abtupfeln mit Zellstoffpapier entfernt. Zwei Spülungen mit PBS und weiteres Abtupfeln wurden dann vor der Zugabe von 2 % Tensid (Triton-X®; Sigma Chemicals UK, Produktnummer X100) durchgeführt. Die Zählung wurde in einem Wallac Viktor™-Fluorimeter vorgenommen, worin niedrige Fluoreszenzwerte indikativ für Verbindungen waren, die die Adhäsion inhibiert

hatten. Alle Proben wurden einfach getestet, und die folgende Kurvenanpassung mit vier Parametern, gezeigt durch Gleichung (I), wurde angewendet:

Gleichung (I):

$$y = \frac{a - d}{1 + \left(\frac{x}{c}\right)^b} + d$$

worin a das Minimum ist, b die Hill-Steigung ist, c der IC₅₀-Wert ist und d das Maximum ist (maximale und minimale Werte sind diejenigen im Vergleich mit der Adhäsion in Abwesenheit von Verbindung und in Gegenwart des Dikaliumsalzes von 2 mM EDTA; Sigma Chemicals, UK, Produktnummer ED2P). Die Daten sind als pIC₅₀-Werte mit dem Standardfehler des Mittelwertes von n Experimenten dargestellt.

(2) CD3/VCAM-1-Costimulation der T-Lymphozytenproliferation

[0054] CD4⁺-T-Zellen wurden aus peripheren mononukleären Blutkörperchen durch negative Selektion mit Anti-CD14-, -CD19-, -CD16- und -HLA.DR-Antikörpern und Dynal-Perlen gereinigt. Flachbödiige Gewebekulturplatten mit 96 Vertiefungen wurden mit 1 µg/ml Anti-CD3-Antikörper (OKT3) beschichtet, gewaschen und mit humanem IgG und zzVCAM-1-Fusionsproteinen inkubiert. Die CD4⁺-T-Zellen (hergestellt in RPMI-1640-Medium, ergänzt mit 10 % FCS, Penicillin oder Streptomycin und L-Glutamin) wurden zu den beschichteten Platten gegeben (1 × 10⁵ Zellen/Vertiefung) und in Gegenwart oder Abwesenheit verschiedener Dosen von Verbindung oder blockierenden Antikörpern für 4 Tage inkubiert. Radiomarkiertes [³H]-Thymidin wurde für die letzten 6 Stunden der Inkubation hinzugegeben, und die Zellen wurden dann unter Verwendung eines Skatron-Plattenernters geerntet. Die Aufnahme der [³H]-Markierung wurde als Indikator der T-Zell-Proliferation unter Verwendung eines β-Plattenzählgeräts gemessen. Die Verbindungen wurden dreifach getestet, und die Daten wurden in einem Verfahren gesammelt, das analog zu dem für Test (1) beschriebenen war.

(3) Inhibierung der Eosinophilinfiltration und Hyperreaktivität im Meerschweinchen

[0055] In einem Verfahren auf Basis des von Danahay et al. (1997) beschriebenen wurden Ovalbumin-sensibilisierte Meerschweinchen mit Mepyramin (30 mg/kg i.p.) dosiert, um sie gegen anaphylaktischen Bronchospasmus zu schützen. Testverbindungen, gelöst in 0,9%iger Kochsalzlösung, wurden auf dem Inhalationsweg (30 Minuten Einatmen eines Aerosols der Verbindung) oder auf dem intratrachealen Weg 30 Minuten und 6 Stunden nach der Ovalbuminexposition (10 Minuten Einatmen eines Aerosols, das aus einer 0,5%igen Lösung von Ovalbumin erzeugt wurde) verabreicht. Die Hyperreaktivität der Atemwege gegen das Thromboxanmimetikum U46619 wurde 24 Stunden nach der Ovalbuminexposition in nicht-unterdrückten Tieren unter Verwendung eines Ganzkörper-Plethysmographen (Buxco Ltd., USA) gemessen. Die Meerschweinchen wurden dann getötet und die Lungen gewaschen. Gesamt- und differentielle Leukozytenzählungen wurden dann aus der bronchoalveolaren Waschflüssigkeit erhalten und die prozentuale Reduktion der Eosinophilanreicherung bestimmt (Sanjar et al., 1992). Dexamethason (200 µg/kg i.t.) wurde als Positivkontrolle verwendet. Die Daten wurden als inhibitorische Wirkung der angegebenen Dosis dargestellt, ausgedrückt als Prozentwert der Träger-Kontrollreaktion.

(4) RPMI 8866/MAdCAM-1-Adhäsionstest

[0056] Dieser Test wurde zu Untersuchung der Wechselwirkung des Integrins α4β7, exprimiert an der RPMI 8866- (humane B-Lymphoid-Zelllinie)-Zellmembran, mit MAdCAM-1 verwendet. Mikrotiterplatten aus Polystyrol mit 96 Vertiefungen wurden mit Humanimmunglobulin G (IgG; Sigma Chemicals, UK, Produktnummer I4506) mit einer Konzentration von 0,05 mg/ml in Bicarbonatpuffer (36 mM NaHCO₃ und 22 mM Na₂CO₃, hergestellt in phosphatgepufferter Kochsalzlösung (Dulbecco) bei pH 9,8 (PBS); Sigma Chemical, UK, Produktnummer 14190-094) für 2 Stunden bei 37°C beschichtet. Diese Lösung wurde dann abgesaugt, und die Platten wurden zweimal mit PBS gewaschen.

[0057] MAdCAM-1 wurde durch Klonieren seiner konstituierenden Domänen unter der Kontrolle eines Polyhedrinpromotors in ein Baculovirus-Expressionssystem mit einem zz-(Protein A)-Tag hergestellt. Das amplifizierte Baculovirus, das zzMAdCAM-1 enthielt, wurde zur Infektion von *Spodoptera frugiperda*-Zellen verwendet, die in Suspension in SF900II-Medium wuchsen, ergänzt mit 5 % fötalem Kälberserum. Die Zellen wurden mit einer Multiplizität der Infektion von 1 infiziert und 48 Stunden später durch Zentrifugieren geerntet. Proteaseinhibitoren wurden hinzugegeben, und der Zellüberstand wurde entweder durch Filtration durch ein 0,2 µm-Filter oder durch Zentrifugieren geklärt. Das zzMAdCAM-1 wurde dann aus diesem geklärten Medium unter Verwendung einer IgG-Agarosesäule gereinigt, die mit entweder 20 mM Natriumphosphat pH 7,2 allein oder

in Gegenwart von 0,5 M Natriumchlorid äquilibriert worden war. Elution des zzMAdCAM-1 aus der Säule wurde unter Verwendung von 3M Ammoniumthiocyanat vermittelt. Die Probe wurde dann sorgfältig unter Verwendung von 20 mM Natriumphosphat pH 7,2 dialysiert, um das Ammoniumthiocyanat zu entfernen. Das gereinigte zzMAdCAM-1 wurde dann zu einem kleinen Volumen aufkonzentriert (gerührte Amicon-Zellkonzentratoren), bis eine Konzentration von 0,5 mg/ml erhalten wurde, berechnet unter Verwendung des Wertes des Extinktionskoeffizienten.

[0058] Diese Lösung von zzMAdCAM-1 wurde 1:2500 verdünnt und dann über Nacht bei 4°C in mit IgG beschichteten Mikrotiterplatten mit 3 % Rinderserumalbumin (BSA) in PBS inkubiert, gefolgt von Absaugen und zwei weiteren Spülungen mit PBS. Eine Konzentration der RPMI 8866-Zellen (3×10^6 Zellen/ml), gezüchtet in Zellmedium RPMI 1640 (HyClone Ltd., Produktnummer B-9106-L), ergänzt mit 10 % hitzeinaktiviertem fötalem Kälberserum (FCS; Gibco BRL, Produktnummer 10099-075) und 2 mM L-Glutamin, wurde mit 10 µM des Fluoreszenzfarbstoffs 2',7'-Bis(2-carboxyethyl)-5-(e6)-carboxyfluoresceinacetoxymethylester (BCECF-AM; Molecular Probs Inc., Produktnummer B-1150) bei 37°C für 10 Minuten markiert. Der überschüssige Farbstoff wurde dann durch Zentrifugieren mit $500 \times g$ für 5 Minuten entfernt, und die Zellen wurden mit einer Konzentration von 6×10^6 Zellen/ml in balancierter Hank-Salzlösung (HBSS; Gibco BRL, Produktnummer 14190-094) resuspendiert.

[0059] Gleiche Volumina von Verbindungen (gelöst in geeignetem Lösungsmittel und verdünnt in HBSS, das 1 mM $MnCl_2$ enthielt) und der markierten RPMI 8866-Zellen wurden zu den MAdCAM-1-beschichteten Platten gegeben, und man ließ die Adhäsion für 30 Minuten bei 37°C fortschreiten. Nicht anhaftende oder lose anhaftende Zellen wurden durch Umdrehen der Platte und Abtupfen mit Zellstoffpapier entfernt. Zwei Spülungen mit PBS und ein weiteres Abtupfen wurden vor der Zugabe von 2 % Tensid (Triton-X[®]; Sigma Chemicals UK, Produktnummer X100) durchgeführt. Die Auszählung wurde in einem Wallac Victor[™]-Fluorimeter durchgeführt, wobei niedrige Fluoreszenzwerte indikativ für Verbindungen waren, die die Adhäsion inhibiert hatten. Alle Proben wurden einfach getestet, und die folgende Anpassungskurve mit vier Parametern, gezeigt durch Gleichung (I) (siehe oben), wurde angewendet, worin die maximalen und minimalen Werte diejenigen im Vergleich zur Adhäsion in Abwesenheit von Verbindung und in Gegenwart des Dikaliumsalzes von 2 mM EDTA sind; Sigma Chemicals, UK, Produktnummer ED2P. Die Daten sind als mittlerer pIC_{50} -Wert mit dem Standardfehler des Mittelwertes von n Experimenten dargestellt.

[0060] Beispiele für Krankheitszustände, in denen die Verbindungen der Erfindung potentiell vorteilhafte antiinflammatorische Wirkungen aufweisen, schließen Krankheiten der Atemwege ein, wie Bronchitis (einschließlich chronischer Bronchitis), Asthma (einschließlich Allergen-induzierter asthmatischer Reaktionen), chronisch-obstruktive Lungenkrankheit (COPD) und Rhinitis. Andere relevante Krankheitszustände schließen Krankheiten des Magen-Darm-Traktes ein, wie intestinale inflammatorische Krankheiten, einschließlich inflammatorischer Darmkrankheit (z.B. Morbus Crohn oder ulzeröse Kolitis), und intestinale inflammatorische Krankheiten als Folge von Strahlungskontakt oder Allergenkontakt. Außerdem können die Verbindungen der Erfindung zur Behandlung von Nephritis, Hautkrankheiten, wie Psoriasis, allergische Dermatitis und Hypersensitivitätsreaktionen, und von Krankheiten des zentralen Nervensystems verwendet werden, die eine inflammatorische Komponente aufweisen, z.B. Alzheimer-Krankheit, Meningitis, multiple Sklerose und AIDS-Demenz.

[0061] Weitere Beispiele für Krankheitszustände, in denen Verbindungen der Erfindung potentiell vorteilhafte Wirkungen haben, schließen kardiovaskuläre Zustände ein, wie Atherosklerose, periphere vaskuläre Krankheit und idiopathisches hypereosinophiles Syndrom. Verbindungen der Erfindung können nützlich als Immunsuppressiva sein und besitzen somit Verwendung in der Behandlung von Autoimmunkrankheiten, wie Allotransplantat-Gewebeabstoßung nach Transplantation, rheumatoider Arthritis und Diabetes. Verbindungen der Erfindung können ebenfalls nützlich in der Inhibierung von Metastase sein. Krankheiten von prinzipiellem Interesse schließen Asthma, COPD und inflammatorische Krankheiten der oberen Atemwege ein, die saisonale und das Jahr hindurchgehende Rhinitis beinhalten.

[0062] Die Fachleute werden einsehen, daß sich ein Verweis auf die Behandlung hier auf die Prophylaxe sowie auf die Behandlung etablierter Zustände erstreckt. Wie oben erwähnt, sind Verbindungen der Formel (I) nützlich als Pharmazeutika, insbesondere als antiinflammatorische Mittel.

[0063] Somit wird als ein weiterer Aspekt der Erfindung eine Verbindung der Formel (I) oder ein physiologisch akzeptables Salz oder Solvat davon zur Verwendung als Pharmazeutika bereitgestellt, insbesondere in der Behandlung von Patienten mit inflammatorischen Zuständen.

[0064] Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung wird die Verwendung einer Verbindung der Formel (I)

oder eines physiologisch akzeptablen Salzes oder Solvats davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Patienten mit inflammatorischen Zuständen bereitgestellt.

[0065] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zur Verabreichung in jeder zweckmäßigen Weise formuliert werden, und die Erfindung schließt deshalb in ihrem Umfang ebenfalls pharmazeutische Zusammensetzungen zur Verwendung in der antiinflammatorischen Therapie ein, umfassend eine Verbindung der Formel (I) oder ein physiologisch akzeptables Salz oder Solvat davon, falls gewünscht zusammen mit einem oder mehrere physiologisch akzeptablen Verdünnungsmitteln oder Trägern. Es wird ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung einer solchen pharmazeutischen Formulierung bereitgestellt, welches das Vermischen der Bestandteile umfaßt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können z.B. zur oralen, bukkalen, parenteralen, topischen oder rektalen Verabreichung formuliert werden, vorzugsweise zur topischen Verabreichung in die Lunge, z.B. durch ein Aerosol oder als Trockenpulverzusammensetzung.

[0066] Tabletten und Kapseln zur oralen Verabreichung können herkömmliche Exzipienten enthalten, wie Bindemittel, z.B. Sirup, Gummi arabicum, Gelatine, Sorbit, Tragant-Gummi, Schleim von Stärke, Cellulose oder Polyvinylpyrrolidon; Füllstoffe, z.B. Lactose, mikrokristalline Cellulose, Zucker, Maisstärke, Calciumphosphat oder Sorbit; Schmiermittel, z.B. Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum, Polyethylenglykol oder Kieselerde; Sprengmittel, z.B. Kartoffelstärke, Croscarmellose-Natrium oder Natriumstärkeglykolat; oder Benetzungsmittel, wie Natriumlaurylsulfat. Die Tabletten können gemäß allgemein fachbekannten Verfahren überzogen werden. Orale flüssige Zubereitungen können in Form von z.B. wäßrigen oder öligen Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirupen oder Elixieren sein oder können als trockenes Produkt zur Herrichtung mit Wasser oder einem anderen geeigneten Träger vor der Verwendung angeboten werden. Solche flüssigen Zubereitungen können herkömmliche Additive enthalten, wie Suspendiermittel, z.B. Sorbitsirup, Methylcellulose, Glucose/Zuckersirup, Gelatine, Hydroxymethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Aluminiumstearatgel oder hydrierte eßbare Fette; Emulgatoren, z.B. Lecithin, Sorbitanmonooleat oder Gummi arabicum; nicht-wäßrige Träger (die eßbare Öle einschließen können), z.B. Mandelöl, fraktioniertes Kokosnußöl, ölige Ester, Propylenglykol oder Ethylalkohol; oder Konservierungsmittel, z.B. Methyl- oder Propyl-p-hydroxybenzoate oder Sorbinsäure. Die Zubereitungen können ebenfalls Puffersalze, Geschmacksstoffe, Farbstoffe und/oder Süßungsmittel (z.B. Mannit) nach Bedarf enthalten.

[0067] Zur bukkalen Verabreichung können die Zusammensetzungen die Form von Tabletten oder Lutschtabletten annehmen, die in herkömmlicher Weise formuliert werden. Die Verbindungen können ebenfalls als Suppositorien formuliert werden, die z.B. herkömmliche Suppositorienbasen, wie Kakaobutter oder andere Glyceride, enthalten.

[0068] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können ebenfalls zur parenteralen Verabreichung durch Bolusinjektion oder kontinuierliche Infusion formuliert werden und können in Einheitsdosisform angeboten werden, z.B. als Ampullen, Phiolen, kleinvolumige Infusionen oder vorgefüllte Spritzen, oder in Mehrfachdosisbehältern mit einem hinzugegebenen Konservierungsmittel. Die Zusammensetzungen können solche Formen wie Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen in wäßrigen oder nicht-wäßrigen Trägern annehmen und können Formulierungsmittel enthalten, wie Antioxidantien, Puffer, antimikrobielle Mittel und/oder Mittel zur Einstellung der Tonizität. Alternativ kann der aktive Bestandteil in Pulverform zur Herrichtung mit einem geeigneten Träger, z.B. sterilem, pyrogenfreiem Wasser, vor der Verwendung sein. Die trockene feste Darreichung kann durch aseptisches Einfüllen eines sterilen Pulvers in individuelle sterile Behälter oder durch aseptisches Einfüllen einer sterilen Lösung in jeden Behälter und Gefriertrocknen hergestellt werden.

[0069] Mit topischer Verabreichung, wie hier verwendet, schließen wir die Verabreichung durch Insufflation und Inhalation ein. Beispiele für verschiedene Typen der Zubereitung für die topische Verabreichung schließen Salben, Cremes, Lotionen, Pulver, Pessare, Sprays, Aerosole, Kapseln oder Kartuschen zur Verwendung in einem Inhalator oder Insufflator, Lösungen für die Vernebelung oder Tropfen (z.B. Augen- oder Nasentropfen) ein.

[0070] Salben und Cremes können z.B. mit einer wäßrigen oder öligen Basis unter Zugabe geeigneter Verdickungs- und/oder Gelierungsmittel und/oder Lösungsmittel formuliert werden. Solche Basen können z.B. Wasser und/oder ein Öl, wie flüssiges Paraffin oder ein Pflanzenöl wie Erdnußöl oder Rizinusöl, oder ein Lösungsmittel, wie Polyethylenglykol, einschließen. Verdickungsmittel, die verwendet werden können, schließen weiches Paraffin, Aluminiumstearat, Cetostearylalkohol, Polyethylenglykole, mikrokristallines Wachs und Bienenwachs ein. Lotionen können mit einer wäßrigen oder öligen Grundlage formuliert werden und werden allgemein ebenfalls einen oder mehrere Emulgatoren, Stabilisierungsmittel, Dispergiermittel, Suspendiermittel oder Verdickungsmittel enthalten.

[0071] Puder zur äußeren Anwendung können mit Hilfe einer geeigneten Puderbasis gebildet werden, z.B. Talkum, Lactose oder Stärke. Tropfen können mit einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Basis formuliert werden, die ebenfalls ein oder mehrere Dispergiermittel, Solubilisierungsmittel oder Suspendiermittel umfaßt. Pulverzusammensetzungen zur Inhalation werden bevorzugt Lactose enthalten. Sprayzusammensetzungen können z.B. als wäßrige Lösungen oder Suspensionen oder als Aerosole formuliert werden, die aus Druckpackungen unter Verwendung eines geeigneten Treibmittels abgegeben werden, z.B. Dichlordifluormethan, Trichlorfluormethan, Dichlortetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan, 1,1,1,2-Tetrafluorethan, Kohlendioxid oder ein anderes geeignetes Gas.

[0072] Intranasale Sprays können mit wäßrigen oder nicht-wäßrigen Trägern unter Zugabe von Mitteln wie Verdickungsmitteln, Puffersalzen oder Säure oder Alkali zur Einstellung des pH, Mitteln zur Einstellung der Isotonizität oder Antioxidantien formuliert werden.

[0073] Kapseln und Kartuschen aus z.B. Gelatine oder Durchdrückpackungen aus z.B. laminiertes Aluminiumfolie zur Verwendung in einem Inhalator oder Insufflator können formuliert werden, die eine Pulvermischung einer Verbindung der Erfindung und eine geeignete Pulverbasis, wie Lactose oder Stärke, enthalten.

[0074] Lösungen zur Inhalation durch Vernebelung können mit einem wäßrigen Träger unter Zugabe von Mitteln wie Säure oder Alkali, Puffersalzen, Mitteln zur Einstellung der Isotonizität oder antimikrobiellen Mitteln formuliert werden. Sie können durch Filtration oder Erhitzen in einem Autoklaven sterilisiert oder als nicht-steriles Produkt angeboten werden.

[0075] Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können ebenfalls in Kombination mit anderen Therapeutika verwendet werden, z.B. mit entzündungshemmenden Mitteln (wie Kortikosteroiden (z.B. Fluticasonpropionat, Beclomethasonpropionat, Mometasonfuroat, Triamcinolonacetonid oder Budesonid) oder NSAIDs (z.B. Natriumcromoglycat, Neodocromil-Natrium, PDE-4-Inhibitoren, Leukotrien-Antagonisten, iNOS-Inhibitoren, Tryptase- und Elastase-Inhibitoren, beta-2-Integrin-Antagonisten und Adenosin-2a-Agonisten)) oder beta-adrenergen Mitteln (wie Salmeterol, Salbutamol, Formoterol, Fenoterol oder Terbutalin und Salze davon) oder infektionsverhindernden Mitteln (z.B. Antibiotika und antivirale Mittel).

[0076] Die Erfindung stellt somit in einem weiteren Aspekt eine Kombination bereit, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein physiologisch akzeptables Salz oder Solvat davon zusammen mit einem anderen therapeutisch aktiven Mittel umfaßt, z.B. mit einem entzündungshemmenden Mittel, wie mit einem Kortikosteroid, NSAID, beta-adrenergen Mittel oder einem infektionsverhindernden Mittel. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein physiologisch akzeptables Salz oder Solvat davon in Kombination zusammen mit einem langwirkenden β_2 -adrenergen Rezeptor-Agonisten (z.B. Salmeterol oder ein Salz oder Solvat davon, wie Salmeterolxinafoat) umfaßt, ist von besonderem Interesse.

[0077] Die oben bezeichnete Kombination kann zweckmäßig zur Verwendung in Form einer pharmazeutischen Formulierung angeboten werden, und somit stellen pharmazeutische Formulierungen, die eine Kombination wie oben definiert zusammen mit einem physiologisch akzeptablen Verdünnungsmittel oder Träger dafür umfassen, einen weiteren Aspekt der Erfindung dar.

[0078] Die individuellen Komponenten solcher Kombinationen können entweder sequentiell oder gleichzeitig in separaten oder kombinierten pharmazeutischen Formulierungen verabreicht werden. Angemessene Dosen bekannter Therapeutika werden den Fachleuten leicht einsichtig sein.

[0079] Verbindungen der Erfindung können zweckmäßig in Mengen von z.B. 0,001 bis 500 mg/kg Körpergewicht, bevorzugt 0,01 bis 500 mg/kg Körpergewicht, besonders bevorzugt 0,01 bis 100 mg/kg Körpergewicht, 1- bis 4-mal täglich verabreicht werden. Die genaue Dosis wird natürlich vom Alter und Zustand des Patienten und dem besonderen gewählten Verabreichungsweg abhängen.

[0080] Die Verbindungen der Erfindung besitzen den Vorteil, daß sie wirksamer sein können, eine größere Selektivität zeigen können (z.B. indem sie selektiv α_4 -Integrinen relativ zu β_2 -Integrinen entgegenwirken, wie LFA-1 oder VLA-5 ($\alpha v \beta 1$)), weniger Nebenwirkungen haben können, eine längere Wirkungsdauer haben können, weniger bioverfügbar sein können oder weniger systemische Aktivität zeigen können bei Verabreichung durch Inhalation, eine einfache und wirtschaftliche Synthese aufweisen können oder andere wünschenswertere Eigenschaften als ähnliche bekannte Verbindungen aufweisen können.

[0081] Bestimmte Zwischenstufen sind neu und stellen einen weiteren Aspekt der Erfindung dar. Die Erfin-

ung kann durch Verweis auf die folgenden Beispiele veranschaulicht werden:

Beispiele

Allgemeine experimentelle Einzelheiten

[0082] Wenn Verbindungen durch "Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel" gereinigt wurden, bezeichnet dies die Verwendung von Kieselgel, 0,040 bis 0,063 mm Maschenweite (z.B. Merck Art. 9385), wobei die Säulenelution durch einen angelegten Stickstoffdruck von bis zu 5 p.s.i. beschleunigt wird. Wenn Dünnschichtchromatographie (DC) verwendet wurde, bezeichnet dies Kieselgel-DC unter Verwendung von 5 × 10 cm Kieselgelplatten (z.B. Polygram SIL G/UV₂₅₄).

Massenspektroskopie

[0083] Massenspektrometrie (MS) wurde unter Verwendung eines HP5989A Engine Mass Spectrometer, das mit einem Flußinjektionssystem verbunden war (0,05 M wäßriges Ammoniumacetat/Methanol (35:65) bei einer Fließgeschwindigkeit von 0,7 ml/min), mit positiver Thermospray-Ionisation durchgeführt.

NMR

[0084] NMR-Spektren wurden an einem 400 MHz Spektrometer Bruker DPX400 durchgeführt.

LC/MS-System

[0085] Das verwendete Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie-(LCMS)-System war wie folgt: Eine 3 µm-ABZ+PLUS-Säule, 3,3 cm × 4,6 mm Innendurchmesser, die mit den folgenden Lösungsmitteln eluiert wurde: A – 0,01M wäßriges Ammoniumacetat + 0,1 % V/V Ameisensäure und B – 95,5 Acetonitril/Wasser + 0,05 % V/V Ameisensäure mit einer Fließgeschwindigkeit von 3 ml/min. Das folgende Gradientenprotokoll wurde verwendet: 100 % A für 0,7 min; A+B-Mischungen, Gradientenprofil 0–100 % B über 3,7 min; Halten bei 100 % B für 0,9 min; Zurückkehren auf 0 % B über 0,2 min. Positive und negative Elektrospray-Ionisation wurde eingesetzt.

Schutzmessung

[0086] Das Verfahren zur Messung der Substitution von Fmoc-Aminosäure-Harzen war wie folgt: Zu 10 mg Harz wurden 20 % Piperidin in DMF (1 ml) gegeben. Nach Schütteln für 30 min bei 20°C wurde das Harz filtriert. Zu 50 µl des Filtrats wurden 20 % Piperidin in DMF (0,95 ml) gegeben, und die Extinktion der Lösung wurde bei 302 nm unter Verwendung eines UV-Spektrophotometers gemessen. Die Substitution wurde unter Verwendung der folgenden Gleichung berechnet: Substitution (mmol/g) = (Extinktion × 2 × 10⁴) / (Extinktionskoeffizient × Masse in mg).

Zwischenstufen

Zwischenstufe 1: Methyl-(2S)-2-((2S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-methylpentanoyl)amino)-3-(4-hydroxyphenyl)propanoat

[0087] Zu einer Lösung aus N-(tert-Butoxycarbonyl)-L-leucin (7 g) in Acetonitril (100 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wurden 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (5,9 g) und 1-Hydroxybenzotriazol (4,2 g) gegeben. Nach Rühren für 30 min bei 20°C wurde L-Tyrosinmethylester (5,5 g) hinzugegeben, und das Rühren wurde für 18 h fortgesetzt. Die Mischung wurde im Vakuum auf ca. 10 ml aufkonzentriert, und der Rückstand wurde zwischen 1M Salzsäure (200 ml) und Ethylacetat (100 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt, und die wäßrige Phase wurde weiter mit Ethylacetat (100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat (100 ml), Wasser (2 × 100 ml) und Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Chloroform coveredampft, um die Titelverbindung als weißen Schaum zu ergeben (11,3 g, 98 %).

LCMS: R_t 3,11 min; m/z 409 (MH⁺).

Zwischenstufe 2: 2-Methyl-(2S)-2-(((2S)-2-amino-4-methylpentanoyl)amino)-3-(4-hydroxyphenyl)propanoat-hydrochlorid

[0088] Zu einer Lösung aus Zwischenstufe 1 (3,1 g) in 1,4-Dioxan (10 ml) wurde 4M Hydrogenchlorid in 1,4-Dioxan (20 ml) gegeben. Die Lösung wurde für 2 h bei 20°C gerührt und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Toluol (2 × 20 ml) und Ether (2 × 20 ml) coverdampft, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (2,6 g, 98 %).
LCMS: R_t 1,98 min; m/z 309 (MH⁺).

Zwischenstufe 3:

Methyl-(2S)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-(((2S)-4-methyl-2-((2-((3-(1-piperidinylcarbonyl)-2-naphthyl)oxy)acetyl)amino)pentanoyl)-amino)propanoat

[0089] Zu einer Suspension aus Zwischenstufe 44 (0,45 g) in Acetonitril (20 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wurden 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (0,31 g) und 1-Hydroxybenzotriazol (0,22 g) gegeben. Nach Rühren für 30 min bei 20°C wurde Zwischenstufe 2 (0,5 g) hinzugegeben, gefolgt von Diisopropylethylamin (0,28 ml), und das Rühren wurde für 18 h fortgesetzt. Die Mischung wurde im Vakuum aufkonzentriert, und der Rückstand wurde zwischen 2M Salzsäure (50 ml) und Ethylacetat (30 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde weiter mit Ethylacetat (30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (30 ml), Wasser (2 × 30 ml) und Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Ethylacetat/Petrolether (2:1) gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Schaum zu ergeben (0,6 g, 69 %).
LCMS: R_t 3,42 min; m/z 604 (MH⁺).

Zwischenstufe 4: Methyl-(2S)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-(((2S)-2-((2-(2-iodphenoxy)acetyl)amino)-4-methylpentanoyl)amino)propanoat

[0090] Diese wurde in ähnlicher Weise aus Zwischenstufe 43 (0,81 g) und Zwischenstufe 2 (1,02 g) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Ethylacetat/Cyclohexan (1:1) gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Schaum zu ergeben (1,2 g, 74 %).
LCMS: R_t 3,40 min; m/z 569 (MH⁺).

Zwischenstufe 5: Methyl-(2S)-2-(((2S)-2-((dibenzo[b,d]furan-4-ylcarbonyl)amino)-4-methylpentanoyl)amino)-3-(4-hydroxyphenyl)propanoat

[0091] Diese wurde in einer ähnlichen Weise aus Zwischenstufe 45 (0,29 g) und Zwischenstufe 2 (0,5 g) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Ethylacetat/Cyclohexan (1:1) gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Schaum zu ergeben (0,66 g, 97 %).
LCMS: R_t 3,55 min; m/z 503 (MH⁺).

Zwischenstufe 6:

Methyl-(2S)-2-(((2S)-2-((dibenzo[b,d]furan-4-ylcarbonyl)amino)-4-methylpentanoyl)amino)-3-(4-((4-nitrophenoxy)-carbonyl)oxy)phenyl)propanoat

[0092] Zu einer Lösung aus Zwischenstufe 5 (0,59 g) in Dichlormethan (5 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wurde 4-Dimethylaminopyridin (0,18 g) gegeben. Die Mischung wurde auf 0–5°C abgekühlt und mit 4-Nitrophenylchlorformiat (0,3 g) versetzt. Das Rühren wurde für 18 h fortgesetzt, wobei man die Reaktion auf 20°C erwärmen ließ. Die Lösung wurde mit Chloroform (60 ml) verdünnt und mit 1M Salzsäure (2 × 40 ml) und Wasser (40 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Cyclohexan/Ethylacetat (3:2) gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Schaum zu ergeben (0,36 g, 46 %).
LCMS: R_t 3,98 min; m/z 668 (MH⁺).

Zwischenstufe 7:

4-(((2S)-2-(((2S)-2-((tert-Butoxycarbonyl)amino)-4-methylpentanoyl)amino)-3-methoxy-3-oxopropyl)phenyl)-4-((2-phenylacetyl)amino)-1-piperidincarboxylat

[0093] Zu einer Lösung aus Triphosgen (0,59 g) in wasserfreiem Dichlormethan (40 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wurde eine Lösung aus Zwischenstufe 1 (1,87 g) in wasserfreiem Dichlormethan (10 ml) gefolgt

von Diisopropylethylamin (1,2 ml) gegeben. Nach Rühren für 3 h bei 20°C wurde Zwischenstufe 59 (1 g) hinzugegeben, gefolgt von Diisopropylethylamin (0,8 ml). Das Rühren wurde für 18 h fortgesetzt, dann wurde die Mischung im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Ethylacetat/Cyclohexan (1:1, umgeschaltet auf 5:1) gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (1,76 g, 59 %).

LCMS: R_t 3,42 min; m/z 651 [M-H]⁻.

Zwischenstufe 8:

4-((2S)-2-(((2S)-2-Amino-4-methylpentanoyl)amino)-3-methoxy-3-oxopropyl)phenyl-4-[(2-phenylacetyl)amino]-1-piperidincarboxylathydrochlorid

[0094] Zu einer Lösung aus Zwischenstufe 7 (1,76 g) in 1,4-Dioxan (10 ml) wurde 4M Hydrogenchlorid in 1,4-Dioxan (8 ml) gegeben. Nach Rühren für 3 h bei 20°C wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, und der Rückstand wurde mit Ether verrieben, um die Titelverbindung als cremefarbenen Feststoff zu ergeben (1,59 g, 100 %).

LCMS: R_t 2,50 min; m/z 553 (MH⁺).

Zwischenstufe 9:

Methyl-(2S)-2-(((2S)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-4-methylpentanoyl)amino)-3-(4-[[[4-nitrophenoxy]carbonyl]oxy]phenyl)propanoat

[0095] Zu einer Lösung aus Zwischenstufe 1 (0,41 g) in Dichlormethan (3 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wurde Pyridin (1 ml) gegeben. Die Mischung wurde auf 0–5°C abgekühlt und mit 4-Nitrophenylchlorformiat (0,22 g) versetzt. Das Rühren wurde für 18 h fortgesetzt, wobei man die Reaktion auf 20°C erwärmen ließ. Die Lösung wurde mit Dichlormethan (40 ml) verdünnt und mit 1M Salzsäure (50 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wurde weiter mit Dichlormethan (40 ml) extrahiert, und die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Petrolether/Ethylacetat (3:1, umgeschaltet auf 3:2) gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (0,29 g, 50 %).

LCMS: R_t 3,39 min; m/z 574 (MH⁺).

Zwischenstufe 10:

4-((2S)-2-(((2S)-2-Amino-4-methylpentanoyl)amino)-3-methoxy-3-oxopropyl)phenyl-4-[(2,2-dicyclohexylacetyl)amino]-1-piperidincarboxylat-hydrochlorid

[0096] Zu einer Lösung aus Zwischenstufe 9 (0,22 g) in wasserfreiem Dichlormethan (4 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wurde Zwischenstufe 58 (0,14 g) gefolgt von Diisopropylethylamin (0,08 ml) gegeben. Nach Rühren für 4 h bei 20°C wurde die Mischung mit Dichlormethan (50 ml) verdünnt, mit gesättigtem wässrigem Kaliumcarbonat (3 × 25 ml) und 1M Salzsäure (40 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, um einen cremefarbenen Feststoff zu ergeben. Dazu wurde 4M Hydrogenchlorid in 1,4-Dioxan (3 ml) gegeben und die Mischung für 3 h bei 20°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft, und der Rückstand wurde mit Ether verrieben, um die Titelverbindung als cremefarbenen Feststoff zu ergeben (0,24 g, 95 %).

LCMS: R_t 3,05 min; m/z 641 (MH⁺).

Zwischenstufe 11: tert-Butyl-(2S)-2-(((2S)-2-[[[benzyloxy]carbonyl]amino]-4-methylpentanoyl)amino)-3-(4-hydroxyphenyl)propanoat

[0097] Zu einer Lösung aus N-Carbobenzyloxy-L-leucin (8,6 g) in Acetonitril (150 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wurden 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (6,83 g) und 1-Hydroxybenzotriazol (4,81 g) gegeben. Nach Rühren für 30 min bei 20°C wurde L-Tyrosin-tert-butylester (7,7 g) hinzugegeben und das Rühren für 18 h fortgesetzt. Die Mischung wurde im Vakuum auf ca. 10 ml aufkonzentriert und der Rückstand zwischen 1M Salzsäure (300 ml) und Ethylacetat (150 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde weiter mit Ethylacetat (150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (150 ml), Wasser (2 × 150 ml) und Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Chloroform verdampft, um die Titelverbindung als weißen Schaum zu ergeben (15 g, 96 %).

LCMS: R_t 3,56 min; m/z 485 (MH⁺).

Zwischenstufe 12:

tert-Butyl-(2S)-2-(((2S)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-methylpentanoyl)amino)-3-(4-(((4-nitrophenoxy)carbonyloxy)-phenyl)propanoat

[0098] Zu einer Lösung aus Zwischenstufe 11 (1,36 g) in Dichlormethan (15 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wurden 4-Nitrophenylchlorformiat (0,75 g) und 4-Dimethylaminopyridin (0,47 g) gegeben. Die Mischung wurde für 18 h bei 20°C gerührt, dann mit Chloroform (50 ml) verdünnt, mit 1M Salzsäure (2 × 30 ml) und Wasser (30 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Petrolether/Ethylacetat (4:1, umschaltend auf 1:1) gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (1,34 g, 74 %).

LCMS: R_t 3,89 min; m/z 650 (MH⁺).

Zwischenstufe 13:

4-((2S)-2-(((2S)-2-(((Benzyloxy)carbonyl)amino)-4-methylpentanoyl)amino)-3-(tert-butoxy)-3-oxopropyl)phenyl-4-morpholincarboxylat

[0099] Zu einer Lösung aus Zwischenstufe 12 (0,34 g) in Dichlormethan (8 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wurden Morpholin (0,06 ml) und Diisopropylethylamin (0,15 ml) gegeben. Die Mischung wurde für 18 h bei 20°C gerührt, dann mit Chloroform (30 ml) verdünnt, mit gesättigtem wässrigem Kaliumcarbonat (3 × 40 ml), 2M Salzsäure (40 ml) und Wasser (30 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Ethylacetat/Petrolether (3:2) gereinigt, um die Titelverbindung als farbloses Gummi zu ergeben (0,31 g, 99 %).

LCMS: R_t 3,60 min; m/z 598 (MH⁺).

Zwischenstufe 13 (alternatives Verfahren):

4-((2S)-2-(((2S)-2-(((Benzyloxy)carbonyl)amino)-4-methylpentanoyl)amino)-3-(tert-butoxy)-3-oxopropyl)phenyl-4-morpholincarboxylat

[0100] Zu einer Lösung aus Triphosgen (2,24 g) in wasserfreiem Dichlormethan (50 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wurde eine Lösung aus Zwischenstufe 11 (10 g) in wasserfreiem THF (50 ml) gefolgt von Diisopropylethylamin (3,94 ml) gegeben. Nach Rühren für 4 h bei 20°C wurde Morpholin (2 ml) gefolgt von Diisopropylethylamin (3,94 ml) hinzugegeben. Das Rühren wurde für 18 h fortgesetzt, und dann wurde die Mischung zwischen 1M Salzsäure (100 ml) und Ethylacetat (75 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde weiter mit Ethylacetat (75 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (50 ml), Wasser (50 ml) und Kochsalzlösung (30 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Cyclohexan/Ethylacetat (3:1, umschaltend auf 1:1) gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (6,8 g, 58 %).

Zwischenstufe 14:

4-((2S)-2-(((2S)-2-(((Benzyloxy)carbonyl)amino)-4-methylpentanoyl)amino)-3-(tert-butoxy)-3-oxopropyl)phenyl-4-(aminocarbonyl)-1-piperidincarboxylat

[0101] Diese wurde in ähnlicher Weise aus Zwischenstufe 11 (9 g) und Isonipecotamid (5,2 g) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Ethylacetat gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (3,52 g, 30 %).

Zwischenstufe 14 (alternatives Verfahren):

4-((2S)-2-(((2S)-2-(((Benzyloxy)carbonyl)amino)-4-methylpentanoyl)amino)-3-(tert-butoxy)-3-oxopropyl)phenyl-4-(aminocarbonyl)-1-piperidincarboxylat

[0102] Zu einer Lösung aus Zwischenstufe 12 (1 g) in Dichlormethan (20 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wurden Isonipecotamid (0,23 g) und Diisopropylethylamin (0,43 ml) gegeben. Die Mischung wurde für 18 h bei 20°C gerührt, dann mit Chloroform (80 ml) verdünnt, mit gesättigtem wässrigem Kaliumcarbonat (3 × 50 ml), 2M Salzsäure (50 ml) und Wasser (50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Petrolether/Ethylacetat (3:2), umschaltend auf Ethylacetat/Methanol (4:1), gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (0,46 g, 47 %).

LCMS: R_t 3,47 min; m/z 639 (MH⁺).

Zwischenstufe 15: 4-[(2S)-2-[[[(2S)-2-Amino-4-methylpentanoyl]amino]-3-(tert-butoxy)-3-oxopropyl]phenyl-4-morpholinocarboxylat

[0103] Zu 10 % Palladium auf Kohlenstoff, Degussa Typ E101 (0,09 g), unter einer Stickstoffatmosphäre wurde eine Lösung aus Zwischenstufe 13 (0,3 g) in Ethanol (20 ml) gefolgt von Ammoniumformiat (0,17 g) gegeben. Nach Rühren für 4 h bei 20°C wurde die Mischung durch ein Kissen aus Harborlite J2 Filterhilfe filtriert, und das Kissen wurde mit Ethanol (10 ml) gewaschen. Das vereinigte Filtrat und die Waschlösungen wurden im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wurde zwischen Dichlormethan (50 ml) und 1M Natriumhydroxid (15 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt, und die organische Phase wurde weiter mit 1M Natriumhydroxid (15 ml) und Wasser (15 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, um die Titelverbindung als graues Gummi zu ergeben (0,1 g, 41 %).
LCMS: R_t 2,43 min; m/z 464 (MH⁺).

Zwischenstufe 16: 4-[(2S)-2-[[[(2S)-2-Amino-4-methylpentanoyl]amino]-3-(tert-butoxy)-3-oxopropyl]phenyl-4-(aminocarbonyl)-1-piperidincarboxylat

[0104] Diese wurde in ähnlicher Weise aus Zwischenstufe 14 (0,46 g) hergestellt. Die Titelverbindung wurde als blaßgelbes Gummi erhalten (0,36 g, 99 %).
LCMS: R_t 2,33 min; m/z 505 (MH⁺).

Zwischenstufe 17:

4-[(2S)-2-[[[(2S)-2-[[[Benzyloxy]carbonyl]amino]-4-methylpentanoyl]amino]-3-(tert-butoxy)-3-oxopropyl]phenyl-4-acetyl-1-piperazincarboxylat

[0105] Zu einer Lösung aus Triphosgen (0,24 g) in wasserfreiem Dichlormethan (5 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wurde eine Lösung aus Zwischenstufe 11 (1 g) in wasserfreiem THF (10 ml) gefolgt von Diisopropylethylamin (0,43 ml) gegeben. Nach Rühren für 4 h bei 20°C wurde 1-Acetylpiperazin (0,32 g) gefolgt von Diisopropylethylamin (0,43 ml) hinzugegeben. Das Rühren wurde für 18 h fortgesetzt, und dann wurde die Mischung zwischen 1M Salzsäure (100 ml) und Ethylacetat (75 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt, und die wäßrige Phase wurde weiter mit Ethylacetat (75 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat (50 ml), Wasser (50 ml) und Kochsalzlösung (30 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Ethylacetat, umschaltend auf Ethylacetat/Ethanol (9:1), gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Schaum zu ergeben (1,3 g, 99 %).
LCMS: R_t 3,44 min; m/z 639 (MH⁺).

Zwischenstufe 18:

4-[(2S)-2-[[[(2S)-2-[[[Benzyloxy]carbonyl]amino]-4-methylpentanoyl]amino]-3-(tert-butoxy)-3-oxopropyl]phenyl-4-benzoyl-1-piperazincarboxylat

[0106] Zu einer Lösung aus Triphosgen (0,24 g) in wasserfreiem Dichlormethan (5 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wurde eine Lösung aus Zwischenstufe 11 (1 g) in wasserfreiem THF gefolgt von Diisopropylethylamin (0,43 ml) gegeben. Nach Rühren für 4 h bei 20°C wurde Zwischenstufe 56 (0,78 g) gefolgt von Diisopropylethylamin (1,15 ml) hinzugegeben. Das Rühren wurde für 18 h fortgesetzt, dann wurde die Mischung zwischen 1M Salzsäure (100 ml) und Ethylacetat (75 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt, und die wäßrige Phase wurde weiter mit Ethylacetat (75 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat (50 ml), Wasser (50 ml) und Kochsalzlösung (30 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Ethylacetat/Petrolether (1:1, umschaltend auf 2:1) gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Schaum zu ergeben (1,02 g, 71 %).
LCMS: R_t 3,71 min; m/z 701 (MH⁺).

Zwischenstufe 19:

4-[(2S)-2-[[[(2S)-2-[[[Benzyloxy]carbonyl]amino]-4-methylpentanoyl]amino]-3-(tert-butoxy)-3-oxopropyl]phenyl-4-(1-piperidinylcarbonyl)-1-piperidincarboxylat

[0107] Diese wurde in ähnlicher Weise aus Zwischenstufe 11 (1,81 g) und Zwischenstufe 55 (0,91 g) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Dichlormethan/Methanol (20:1) gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Schaum zu ergeben (1,24 g, 47 %).
LCMS: R_t 3,63 min; m/z 707 (MH⁺).

Zwischenstufe 20:

4-[(2S)-2-[[[(2S)-2-Amino-4-methylpentanoyl]amino]-3-(tert-butoxy)-3-oxopropyl]phenyl-4-(1-piperidinylcarbonyl)-1-piperidincarboxylat

[0108] Zu 10 % Palladium-auf-Kohlenstoff, Degussa Typ E101 (0,27 g), unter einer Stickstoffatmosphäre wurde eine Lösung aus Zwischenstufe 19 (1,24 g) in Ethanol (20 ml) gefolgt von Ammoniumformiat (0,77 g) gegeben. Nach Rühren für 4 h bei 20°C wurde die Mischung durch ein Kissen aus Harborlite J2 Filterhilfe filtriert, und das Kissen wurde mit Ethanol (20 ml) gewaschen. Das kombinierte Filtrat und die Waschlösungen wurden im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wurde zwischen Dichlormethan (50 ml) und 1M Natriumhydroxid (15 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt, und die organische Phase wurde weiter mit 1M Natriumhydroxid (15 ml) und Wasser (15 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, um die Titelverbindung als weißen Schaum zu ergeben (0,55 g, 54 %).
LCMS: R_t 2,63 min; m/z 573 (MH⁺).

Zwischenstufe 21: 4-[(2S)-2-[[[(2S)-2-Amino-4-methylpentanoyl]amino]-3-(tert-butoxy)-3-oxopropyl]phenyl-4-acetyl-1-piperazincarboxylathydrochlorid

[0109] Zu 10 % Palladium-auf-Kohlenstoff, Degussa Typ E101 (0,4 g), unter einer Stickstoffatmosphäre wurde eine Lösung aus Zwischenstufe 17 (1,28 g) in Ethanol (30 ml) gefolgt von Ammoniumformiat (0,38 g) gegeben. Nach Rühren für 6 h bei 20°C wurde die Mischung durch ein Kissen aus Harborlite J2 Filterhilfe filtriert, und das Kissen wurde mit Ethanol (20 ml) gewaschen. Das kombinierte Filtrat und die Waschlösungen wurden im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wurde zwischen Dichlormethan (70 ml) und 1M Natriumhydroxid (30 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt, und die wäßrige Phase wurde weiter mit Dichlormethan (2 × 50 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde mit 4M Hydrogenchlorid in 1,4-Dioxan (0,55 ml) behandelt und im Vakuum eingedampft, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (1,02 g, 94 %).
LCMS: R_t 2,46 min; m/z 505 (MH⁺).

Zwischenstufe 22:

4-[(2S)-2-[[[(2S)-2-Amino-4-methylpentanoyl]amino]-3-(tert-butoxy)-3-oxopropyl]phenyl-4-benzoyl-1-piperazin carboxylathydrochlorid

[0110] Zu 10 % Palladium-auf-Kohlenstoff, Degussa Typ E101 (0,3 g), unter einer Stickstoffatmosphäre wurde eine Lösung aus Zwischenstufe 18 (1 g) in Ethanol (30 ml) gefolgt von Ammoniumformiat (0,27 g) gegeben. Nach Rühren für 6 h bei 20°C wurde die Mischung durch ein Kissen aus Harborlite J2 Filterhilfe filtriert, und das Kissen wurde mit Ethanol (20 ml) gewaschen. Das kombinierte Filtrat und die Waschlösungen wurden im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wurde zwischen Dichlormethan (70 ml) und 1M Natriumhydroxid (30 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt, und die wäßrige Phase wurde weiter mit Dichlormethan (2 × 50 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde mit 4M Hydrogenchlorid in 1,4-Dioxan (0,4 ml) behandelt und im Vakuum eingedampft, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (0,8 g, 100 %).
LCMS: R_t 2,72 min; m/z 567 (MH⁺).

Zwischenstufe 23: 4-[(2S)-2-[[[(2S)-2-Amino-4-methylpentanoyl]amino]-3-(tert-butoxy)-3-oxopropyl]phenyl-4-morpholincarboxylat-hydrochlorid

[0111] Zu 10 % Palladium-auf-Kohlenstoff, Degussa Typ E101 (2,1 g), unter einer Stickstoffatmosphäre wurde eine Lösung aus Zwischenstufe 13 (6,8 g) in Ethanol (500 ml) gefolgt von Ammoniumformiat (4,1 g) gegeben. Nach Rühren für 17 h bei 20°C wurde die Mischung durch ein Kissen aus Harborlite J2 Filterhilfe filtriert, und das Kissen wurde mit Ethanol (50 ml) gewaschen. Das kombinierte Filtrat und die Waschlösungen wurden im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wurde zwischen Dichlormethan (150 ml) und 1M Natriumhydroxid (75 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt, und die wäßrige Phase wurde weiter mit Dichlormethan (2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde mit 1 M Hydrogenchlorid in Ether (13 ml) behandelt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Ether verrieben, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (4,8 g, 87 %).
LCMS: R_t 2,50 min; m/z 464 (MH⁺).

Zwischenstufe 24:

4-[(2S)-2-[(2S)-2-Amino-4-methylpentanoyl]amino]-3-(tert-butoxy)-3-oxopropyl]phenyl-4-(aminocarbonyl)-1-piperidincarboxylhydrochlorid

[0112] Zu 10 % Palladium-auf-Kohlenstoff, Degussa Typ E101 (1,1 g), unter einer Stickstoffatmosphäre wurde eine Lösung aus Zwischenstufe 14 (3,41 g) in Ethanol (80 ml) gefolgt von Ammoniumformiat (2,1 g) gegeben. Nach Rühren für 3 h bei 20°C wurde die Mischung durch ein Kissen aus Harborlite J2 Filterhilfe filtriert, und das Kissen wurde mit Ethanol (40 ml) gewaschen. Das kombinierte Filtrat und die Waschlösungen wurden im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wurde zwischen Chloroform (500 ml) und gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (200 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde weiter mit Chloroform (2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (3 × 100 ml) und Wasser (2 × 100 ml) gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde mit 4M Hydrogenchlorid in 1,4-Dioxan (1,5 ml) behandelt und im Vakuum eingedampft. Die Rückstand wurde mit Toluol (2 × 50 ml) azeotrop destilliert, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (2,88 g, 100 %).

LCMS: R_t 2,36 min; m/z 505 (MH⁺).

Zwischenstufe 25: tert-Butyl-(2S)-2-[(2S)-2-({2-[2-(tert-butyl)phenoxy]acetyl}amino)-4-methylpentanoyl]amino-3-(4-hydroxyphenyl)-propanoat

[0113] Zu 10 % Palladium-auf-Kohlenstoff, Degussa Typ E101 (0,63 g), unter einer Stickstoffatmosphäre wurde eine Lösung aus Zwischenstufe 11 (2 g) in Ethanol (20 ml) gefolgt von Ammoniumformiat (1,8 g) gegeben. Nach Rühren für 2 h bei 20°C wurde die Mischung durch ein Kissen aus Harborlite J2 Filterhilfe filtriert, und das Kissen wurde mit Ethanol (50 ml) gewaschen. Das kombinierte Filtrat und die Waschlösungen wurden im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wurde zwischen Dichlormethan (100 ml) und gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (50 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt, und die organische Phase wurde weiter mit gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (50 ml) und Wasser (50 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, um einen weißen Feststoff zu ergeben. Eine Lösung daraus in DMF (5 ml) wurde zu einer vorgemischten Lösung aus Zwischenstufe 46 (0,879 g), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (0,809 g) und 1-Hydroxybenzotriazol (0,578 g) in Acetonitril (10 ml) gegeben, die unter einer Stickstoffatmosphäre für 30 Minuten bei 20°C gerührt worden war. Das Rühren wurde für 18 h fortgesetzt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat (200 ml) verdünnt, mit 1M Salzsäure (3 × 50 ml), gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (3 × 50 ml) und Kochsalzlösung (50 ml) verdünnt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, um die Titelverbindung als weißen Schaum zu ergeben (2,1 g, 94 %).

LCMS: R_t 3,83 min; m/z 541 (MH⁺).

Zwischenstufe 26:

tert-Butyl-(2S)-2-[(2S)-2-({2-[2-(tert-butyl)-phenoxy]acetyl}amino)-4-methylpentanoyl]amino-3-(4-[(4-nitrophenoxy)-carbonyl]oxy)phenyl)propanoat

[0114] Zu einer Lösung aus Zwischenstufe 25 (2,1 g) in Dichlormethan (20 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wurden 4-Nitrophenylchlorformiat (1,1 g) und 4-Dimethylaminopyridin (0,69 g) gegeben. Die Mischung wurde für 18 h bei 20°C gerührt, dann mit Chloroform (80 ml) verdünnt, mit 1M Salzsäure (2 × 50 ml) und Wasser (10 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Cyclohexan/Ethylacetat (2:1) gereinigt, um die Titelverbindung als klares Öl zu ergeben (2,65 g, 97 %).

LCMS: R_t 4,17 min; m/z 706 (MH⁺).

Zwischenstufe 27: 4-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2-Bromacetyl)amino]-4-methylpentanoyl]amino)-3-(tert-butoxy)-3-oxopropyl]phenyl-4-morpholincarboxylat

[0115] Eine Lösung aus Zwischenstufe 23 (0,5 g) und Diisopropylethylamin (0,19 ml) in Dichlormethan (10 ml) wurde auf 0–5°C abgekühlt. Dazu wurde Bromacetylchlorid (0,09 ml) gefolgt von Diisopropylethylamin (0,19 ml) gegeben, und das Rühren wurde für 2 h fortgesetzt. Die Mischung wurde mit Dichlormethan (50 ml) verdünnt, mit 2M Salzsäure (50 ml), gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (50 ml) und Kochsalzlösung (30 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, um die Titelverbindung als weißen Schaum zu ergeben (0,52 g, 89 %).

LCMS: R_t 3,28 min; m/z 584 (MH⁺).

Zwischenstufe 28:

4-[(2S)-2-((2S)-2-[(2-Bromacetyl)amino]-2-methylpentanoyl)amino]-3-methoxy-3-oxopropyl]phenyl-4-[(2-phenylacetyl)-amino]-1-piperidincarboxylat

[0116] Zu einer Lösung aus Zwischenstufe 8 (0,48 g) in wasserfreiem Dichlormethan (4 ml) wurde Diisopropylethylamin (0,142 ml) gegeben. Die Mischung wurde auf 0–5°C abgekühlt, und Bromacetylchlorid (0,07 ml) wurde hinzugegeben. Das Rühren wurde für 1 h fortgesetzt, wobei man die Reaktion auf 20°C erwärmen ließ. Die Mischung wurde mit Dichlormethan (5 ml) verdünnt und mit gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (5 ml), Wasser (10 ml) und Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (0,464 g, 85 %).

LCMS: R_t 3,20 min; m/z 672 [M-H]⁻

Zwischenstufe 29: (2S)-3-[4-(Allyloxy)phenyl]-2-[[9H-fluoren-9-ylmethoxy]carbonyl]amino}propansäure, gebunden an Wang-Harz über Säure

[0117] Zu Wang-Harz (100–200 mesh, 10 g) wurde einer Lösung aus (2S)-3-[4-(Allyloxy)phenyl]-2-[[9H-fluoren-9-ylmethoxy]carbonyl]amino}propansäure (8,5 g) in DMF (45 ml) gegeben. Nach 15 min wurde Pyridin (2,4 ml) gefolgt von 2,6-Dichlorbenzoylchlorid (2,75 ml) hinzugegeben. Die Mischung wurde für 18 h bei 20°C geschüttelt. Das Harz wurde abfiltriert und mit DMF (5 × 40 ml), Dichlormethan (5 × 40 ml) und Ether (5 × 40 ml) gewaschen und dann im Vakuum getrocknet. Die am Harz substituierte Menge von (2S)-3-[4-(Allyloxy)phenyl]-2-[[9H-fluoren-9-ylmethoxy]carbonyl]amino}propansäure wurde zu 0,52 mmol/g berechnet.

Zwischenstufe 30: (2S)-3-[4-(Allyloxy)phenyl]-2-[(2S)-2-[[9H-fluoren-9-ylmethoxy]carbonyl]amino]-4-methylpentanoyl]amino}propansäure, gebunden an Wang-Harz über Säure

[0118] Zwischenstufe 29 (2,5 mmol) wurde mit 20 % Piperidin in DMF (15 ml) behandelt und für 1 h 30 min bei 20°C geschüttelt. Das Harz wurde abfiltriert und mit DMF (5 × 20 ml) gewaschen. Eine Lösung aus Fmoc-Leucin (2,8 g) in DMF (10 ml) wurde hinzugegeben, gefolgt von einer Lösung aus Benzotriazol-1-yl-oxy-trispyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat (4,1 g) in DMF (5 ml) und Diisopropylethylamin (2,8 ml). Die Mischung wurde für 18 h bei 20°C geschüttelt. Das Harz wurde filtriert und mit DMF (5 × 20 ml), Dichlormethan (5 × 20 ml) und Ether (5 × 20 ml) gewaschen und dann im Vakuum getrocknet. Eine 5 mg-Probe wurde mit Trifluoressigsäure/Dichlormethan (1:1) (1 ml) für 0,5 h bei 20°C behandelt, das Harz wurde abfiltriert und das Filtrat durch LCMS analysiert: R_t 4,22 min; m/z 557 (MH⁺).

Zwischenstufe 31: (2S)-3-[4-(Allyloxy)phenyl]-2-[(2S)-2-({2-[2-(tert-butyl)phenoxy]acetyl}amino)-4-methylpentanoyl]amino}propansäure, gebunden an Wang-Harz über Säure

[0119] Zwischenstufe 30 (1 mmol) wurde mit 20 % Piperidin in DMF (10 ml) behandelt und für 1 h bei 20°C geschüttelt. Das Harz wurde filtriert und mit DMF (5 × 10 ml) gewaschen. Eine Lösung aus Zwischenstufe 46 (0,314 g) in DMF (10 ml) wurde hinzugegeben, gefolgt von einer Lösung aus Benzotriazol-1-yl-oxy-trispyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat (0,78 g) in DMF (5 ml) und Diisopropylethylamin (0,68 ml). Die Mischung wurde für 18 h bei 20°C geschüttelt. Das Harz wurde filtriert und mit DMF (5 × 10 ml), Dichlormethan (5 × 10 ml) und Ether (5 × 10 ml) gewaschen und dann im Vakuum getrocknet. Eine 5 mg-Probe wurde mit Trifluoressigsäure/Dichlormethan (1:1) (1 ml) für 0,5 h bei 20°C behandelt, das Harz wurde filtriert und das Filtrat durch LCMS analysiert: R_t 4,27 min; m/z 525 (MH⁺).

Zwischenstufe 32: (2S)-3-[4-(Allyloxy)phenyl]-2-[(2S)-4-methyl-2-[[2-(2-methylphenoxy)acetyl]amino}pentanoyl]amino}propansäure, gebunden an Wang-Harz über Säure

[0120] Diese wurde in ähnlicher Weise aus Zwischenstufe 30 (0,97 mmol) und (2-Methylphenoxy)essigsäure (0,48 g) hergestellt.

LCMS: R_t 3,89 min; m/z 483 (MH⁺).

Zwischenstufe 33:

(2S)-2-[(2S)-2-({2-[2-(tert-Butyl)phenoxy]acetyl}amino)-4-methylpentanoyl]amino]-3-(4-[[4-nitrophenoxy]carbonyl]-oxy)phenyl]propansäure, gebunden an Wang-Harz über Säure

[0121] Zwischenstufe 31 (1 mmol) wurde mit einer Lösung aus Phenylsilan (1 ml) in Dichlormethan (9 ml) behandelt, gefolgt von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0,1 g). Die Mischung wurde für 40 min bei 20°C geschüttelt. Das Harz wurde filtriert und mit Dichlormethan (5 × 10 ml) gewaschen und dann erneut mit einer

Lösung aus Phenylsilan (1 ml) in Dichlormethan (9 ml) behandelt, gefolgt von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0,1 g). Nach Schütteln für 40 min bei 20°C wurde das Harz filtriert und mit Dichlormethan (5 × 10 ml) gewaschen und dann mit einer Lösung aus Diisopropylamin (1,74 ml) in 1:1-Dichlormethan/THF (16 ml) behandelt. 4-Nitrophenylchlorformiat (2 g) wurde portionsweise hinzugegeben, und die Mischung wurde für 18 h bei 20°C geschüttelt. Das Harz wurde filtriert und mit Dichlormethan (5 × 10 ml) und Ether (5 × 10 ml) gewaschen und dann im Vakuum getrocknet. Eine 5 mg-Probe wurde mit Trifluoressigsäure/Dichlormethan (1:1) (1 ml) für 0,5 h bei 20°C behandelt, das Harz wurde filtriert und das Filtrat durch LCMS analysiert: R_t 4,33 min; m/z 650 (MH⁺).

Zwischenstufe 34:

(2S)-2-(((2S)-4-Methyl-2-[[2-(2-methylphenoxy)-acetyl]amino]pentanoyl)amino)-3-(4-[[4-nitrophenoxy]carbonyloxy]phenyl)-propansäure, gebunden an Wang-Harz über Säure

[0122] Diese wurde in ähnlicher Weise aus Zwischenstufe 32 (0,97 mmol) hergestellt.
LCMS: R_t 3,31 min; m/z 443 (MH⁺).

Zwischenstufe 35:

(2S)-2-(((2S)-2-[[9H-Fluoren-9-ylmethoxy]-carbonyl]amino)-4-methylpentanoyl)amino)-3-(4-[[4-nitrophenoxy]carbonyl]oxy)phenyl)propansäure, gebunden an Wang-Harz über Säure

[0123] Diese wurde in ähnlicher Weise aus Zwischenstufe 30 (1,05 mmol) hergestellt.
LCMS: R_t 4,32 min; m/z 682 (MH⁺).

Zwischenstufe 36:

(2S)-2-(((2S)-2-[[9H-Fluoren-9-ylmethoxy]-carbonyl]amino)-4-methylpentanoyl)amino)-3-[4-[[4-(2-fluoryl)-1-piperazinyl]carbonyl]oxy]phenyl]propansäure, gebunden an Wang-Harz über Säure

[0124] Zwischenstufe 35 (1,05 mmol) wurde mit einer Lösung aus 1-(2-Furoyl)-piperazin (0,57 g) in 1:1 Dichlormethan/THF (9 ml) gefolgt von Diisopropylethylamin (1,1 ml) behandelt. Nach Schütteln für 4 h bei 20°C wurde das Harz filtriert und mit Dichlormethan (5 × 10 ml) und Ether (5 × 10 ml) gewaschen und dann im Vakuum getrocknet. Eine 5 mg-Probe wurde mit Trifluoressigsäure/Dichlormethan (1:1) (1 ml) für 0,5 h bei 20°C behandelt, das Harz wurde filtriert und das Filtrat durch LCMS analysiert: R_t 3,67 min; m/z 723 (MH⁺).

Zwischenstufe 37:

(2S)-3-(4-[[4-[[2-(4-Chlorphenyl)acetyl]amino]-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]phenyl)-2-(((2S)-2-[[9H-fluoren-9-ylmethoxy]-carbonyl]amino)-4-methylpentanoyl)amino]propansäure, gebunden an Wang-Harz über Säure

[0125] Diese wurde in ähnlicher Weise aus Zwischenstufe 35 (1,7 mmol) und Zwischenstufe 53 (1,02 g) hergestellt.
LCMS: R_t 4,03 min; m/z 795 (MH⁺).

Zwischenstufe 38:

(2S)-2-(((2S)-2-[[2-Bromacetyl]amino]-4-methylpentanoyl)amino)-3-[4-[[4-(2-furoyl)-1-piperazinyl]carbonyl]oxy]phenyl]propansäure, gebunden an Wang-Harz über Säure

[0126] Zwischenstufe 36 (1,05 mmol) wurde mit 20 % Piperidin in DMF (8 ml) behandelt und für 1 h 30 min bei 20°C geschüttelt. Das Harz wurde filtriert und mit DMF (5 × 10 ml) gewaschen. Eine Lösung aus Bromessigsäure (0,44 g) in DMF (8 ml) wurde hinzugegeben, gefolgt von 1,3-Diisopropylcarbodiimid (0,49 ml). Die Mischung wurde für 18 h bei 20°C geschüttelt. Das Harz wurde filtriert und mit DMF (5 × 10 ml), Dichlormethan (5 × 10 ml) und Ether (5 × 10 ml) gewaschen und dann im Vakuum getrocknet. Eine 5 mg-Probe wurde mit Trifluoressigsäure/Dichlormethan (1:1) (1 ml) für 0,5 h bei 20°C behandelt, das Harz wurde filtriert und das Filtrat durch LCMS analysiert: R_t 3,11 min; m/z 621 (MH⁺).

Zwischenstufe 39:

(2S)-2-(((2S)-2-[[2-Bromacetyl]amino]-4-methylpentanoyl)amino)-3-(4-[[4-[[2-(4-chlorophenyl)acetyl]amino]-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]phenyl)propansäure, gebunden an Wang-Harz über Säure

[0127] Diese wurde in ähnlicher Weise aus Zwischenstufe 37 (0,73 mmol) hergestellt.
LCMS: R_t 3,43 min; m/z 695 (MH⁺).

Zwischenstufe 40: (2S)-3-[4-(Allyloxy)phenyl]-2-(((2S)-2-[(2-bromacetyl)amino]-4-methylpentanoyl)amino)propansäure, gebunden an Wang-Harz über Säure

[0128] Zwischenstufe 30 (0,55 mmol) wurde mit 20 % Piperidin in DMF (6 ml) behandelt und für 1 h bei 20°C geschüttelt. Das Harz wurde filtriert und mit DMF (5 × 10 ml) gewaschen. Eine Lösung aus Bromessigsäure (0,23 g) in DMF (3 ml) wurde hinzugegeben, gefolgt von 1,3-Diisopropylcarbodiimid (0,26 ml). Die Mischung wurde für 18 h bei 20°C geschüttelt. Das Harz wurde filtriert und mit DMF (5 × 10 ml), Dichlormethan (5 × 10 ml) und Ether (5 × 10 ml) gewaschen und dann im Vakuum getrocknet. Eine 5 mg-Probe wurde mit Trifluoressigsäure/Dichlormethan (1:1) (1 ml) für 0,5 h bei 20°C behandelt, das Harz wurde filtriert und das Filtrat durch LCMS analysiert: R_t 3,47 min, m/z 455 (MH^+).

Zwischenstufe 41: (2S)-3-[4-(Allyloxy)phenyl]-2-(((2S)-2-[[2-(2-cyclohexylphenoxy)acetyl]amino]-4-methylpentanoyl)amino)propansäure, gebunden an Wang-Harz über Säure

[0129] Zwischenstufe 40 (0,55 mmol) wurde mit DMF (4 ml) behandelt. 2-Cyclohexylphenol (0,97 g), Kaliumcarbonat (0,76 g) und Natriumiodid (0,82 g) wurden hinzugegeben, und die Mischung wurde für 40 h bei 20°C geschüttelt. Das Harz wurde filtriert und mit Wasser (3 × 5 ml), DMF (5 × 5 ml), Dichlormethan (5 × 5 ml) und Ether (5 × 5 ml) gewaschen und dann im Vakuum getrocknet. Eine 5 mg-Probe wurde mit Trifluoressigsäure/Dichlormethan (1:1) (1 ml) für 0,5 h bei 20°C behandelt, das Harz wurde filtriert und das Filtrat durch LCMS analysiert: R_t 4,49 min; m/z 551 (MH^+).

Zwischenstufe 42:

(2S)-2-(((2S)-2-[[2-(2-Cyclohexylphenoxy)acetyl]amino]-4-methylpentanoyl)amino)-3-(4-[[4-nitrophenoxy]carbonyloxy]-phenyl)propansäure, gebunden an Wang-Harz über Säure

[0130] Zwischenstufe 41 (0,55 mmol) wurde mit einer Lösung aus Phenylsilan (1,35 ml) in Dichlormethan (10 ml) gefolgt von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0,063 g) behandelt. Die Mischung wurde für 40 min bei 20°C geschüttelt. Das Harz wurde filtriert und mit Dichlormethan (5 × 10 ml) gewaschen und dann mit einer Lösung aus Phenylsilan (1,35 ml) in Dichlormethan (10 ml) gefolgt von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0,063 g) erneut behandelt. Nach Schütteln für 40 min bei 20°C wurde das Harz filtriert und mit Dichlormethan (5 × 10 ml) gewaschen und dann mit einer Lösung aus Diisopropylethylamin (1,9 ml) in 1:1 Dichlormethan/THF (8 ml) behandelt. 4-Nitrophenylchlorformiat (2,2 g) wurde portionsweise hinzugegeben, und die Mischung wurde für 18 h bei 20°C geschüttelt. Das Harz wurde filtriert und mit Dichlormethan (5 × 10 ml) und Ether (5 × 10 ml) gewaschen und dann im Vakuum getrocknet. Eine 5 mg-Probe wurde mit Trifluoressigsäure/Dichlormethan (1:1) (1 ml) für 0,5 h bei 20°C behandelt, das Harz wurde filtriert und das Filtrat durch LCMS analysiert: R_t 4,54 min; m/z 676 (MH^+).

Zwischenstufe 43: (2-Iodphenoxy)essigsäure

[0131] tert-Butylbromacetat (4,0 ml) wurde zu einer Suspension gegeben, die 2-Iodphenol (4,98 g) und Kaliumcarbonat (6,3 g) in DMF (40 ml) enthielt. Die Mischung wurde für 1 h bei 20°C unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt und wurde dann zwischen Ethylacetat (150 ml) und Wasser (100 ml) aufgetrennt. Die wässrige Schicht wurde mit frischem Ethylacetat (2 × 80 ml) extrahiert, und die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, um eine klare Flüssigkeit (7,56 g) zu ergeben. Diese wurde in Dichlormethan (20 ml) und Trifluoressigsäure (8 ml) gelöst und die Lösung für 2 h bei 20°C gerührt. Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft und der Rückstand in einer Mischung aus Cyclohexan/Ethylacetat (5:1) verrieben, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (5,19 g, 82 %).
LCMS: R_t 3,02 min; m/z 277 [$M-H$].

Zwischenstufe 44: [[3-(1-Piperidinylcarbonyl)-2-naphthyl]oxy]-essigsäure

[0132] Diese wurde in ähnlicher Weise aus 3-(1-Piperidinylcarbonyl)-2-naphthol (Griffiths und Hawkins, 1977) hergestellt (4,98 g). Der intermediäre Ester wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Ethylacetat/Cyclohexan (1:1) gereinigt, und die Titelverbindung wurde als weißer Feststoff isoliert (3,2 g, 53 %).
LCMS: R_t 3,74 min; m/z 314 (MH^+).

Zwischenstufe 45: Dibenzo[b,d]furan-4-carbonsäure

[0133] Eine Lösung aus 1,6M n-Butyllithium in Hexan (18,5 ml) wurde zu einer gerührten Lösung aus Dibenzofuran (5,0 g) in wasserfreiem THF (25 ml) bei -78°C unter einer Stickstoffatmosphäre getropft. Die resultierende Suspension wurde auf 20°C erwärmen gelassen, wo sie für 3 h gerührt wurde. Sie wurde dann auf -78°C abgekühlt und zu einer Mischung von überschüssige_m festem Kohlendioxid in Diethylether (250 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre gegeben. Die resultierende weiße Suspension wurde für 1 h bei 20°C stehen gelassen und wurde dann mit 2M Natriumhydroxid (500 ml) verdünnt. Der wäßrige Extrakt wurde mit Ether (3×200 ml) gewaschen, auf pH 1 mit 6M Salzsäure angesäuert und mit Ethylacetat (3×200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (3,64 g, 58 %). LCMS: R_t 5,06 min; m/z 213 (MH^+).

Zwischenstufe 46: [2-(tert-Butyl)phenoxy]essigsäure

[0134] Methylbromacetat (3,0 ml) wurde zu einer Suspension gegeben, die 2-tert-Butylphenol (5,0 ml) und Kaliumcarbonat (10,6 g) in DMF (250 ml) enthielt. Die Mischung wurde für 20 h bei 20°C unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt und wurde dann im Vakuum zu einer Aufschlammung eingedampft, die zwischen Ether (100 ml) und 1M Salzsäure (100 ml) aufgetrennt wurde. Die wäßrige Schicht wurde mit weiterem Ether (100 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte mit Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das rohe Material wurde durch Flash-Säulen chromatographie an Kieselgel unter Elution mit Ethylacetat/Cyclohexan (1:9) gereinigt, um eine klare Flüssigkeit zu ergeben (6,64 g). Diese wurde in Methanol (100 ml) und 2M Natriumhydroxid (100 ml) gelöst, und die Lösung wurde für 0,5 h bei 20°C gerührt. Das Methanol wurde im Vakuum verdampft, und der wäßrige Rückstand wurde mit Diethylether (50 ml) gewaschen, auf pH 1 mit 6M Salzsäure angesäuert und mit Ethylacetat (2×100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, um die Titelverbindung als weiße kristalline Masse zu ergeben (5,86 g, 95 %). LCMS: R_t 3,78 min; m/z 207 [M-H]⁻.

Zwischenstufe 47: 4-(2-Methoxy-2-oxoethoxy)benzoesäure

[0135] Methylbromacetat (1,6 ml) wurde zu einer Suspension gegeben, die tert-Butyl-4-hydroxybenzoat (Shah et al., 1992) (3,03 g), Natriumiodid (2,55 g) und Kaliumcarbonat (4,2 g) in Acetonitril (60 ml) enthielt. Die Mischung wurde für 17 h bei 90°C unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt und dann auf 20°C abkühlen gelassen. Sie wurde dann zwischen Wasser (50 ml) und Ethylacetat (100 ml) aufgetrennt und der organische Extrakt mit Wasser (2×80 ml) und Kochsalzlösung (60 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das rohe Material wurde durch Flash-Säulen chromatographie an Kieselgel unter Elution mit einem Gradienten von Ethylacetat/Petrolether (1:9) zu Ethylacetat/Petrolether (1:2) gereinigt, um ein blaßrotes Gummi zu ergeben (3,85 g). Dieses wurde in Dichlormethan (50 ml) gelöst, und Trifluoressigsäure (15 ml) wurde hinzugegeben und die Lösung für 3 h bei 20°C gerührt. Lösungsmittel wurden im Vakuum verdampft, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (2,97 g, 91 %). LCMS: R_t 2,45 min; m/z 211 (MH^+).

Zwischenstufe 48: [4-(1-Piperidinylcarbonyl)phenoxy]essigsäure

[0136] Zu einer Suspension aus Zwischenstufe 47 (2,95 g) in Acetonitril (55 ml) wurde Diisopropylethylamin (3,5 ml) gefolgt von (1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (4,5 g) gegeben. Die resultierende Lösung wurde für 10 min bei 20°C unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt, und dann wurde Piperidin (1,4 ml) hinzugegeben und die Mischung für 18 h bei 20°C unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat (100 ml) und 8%igem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat (65 ml) aufgetrennt, und der organische Extrakt wurde mit 2M Salzsäure (50 ml) und Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, um ein orangefarbenes Öl zu ergeben (4,05 g). Dieses wurde in Methanol (100 ml) gelöst, und 1M Natriumhydroxid (30 ml) wurde hinzugegeben und die Mischung für 3 h bei 20°C gerührt. Sie wurde dann auf pH 1 mit 1M Salzsäure angesäuert und auf 5°C abgekühlt und die Ausfällung durch Filtration aufgefangen und im Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (3,03 g, 80 %). LCMS: R_t 4,17 min; m/z 264 (MH^+).

Zwischenstufe 49: (2-Benzoylphenoxy)essigsäure

[0137] Methylbromacetat (3,0 ml) wurde zu einer Suspension gegeben, die 2-Hydroxybenzophenon (2,3 g), Kaliumcarbonat (3,2 g) und Natriumiodid (2,33 g) in Acetonitril (35 ml) enthielt. Die Mischung wurde für 18 h bei 90°C unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt und dann auf 20°C abkühlen gelassen. Sie wurde dann zwischen Ethylacetat (80 ml) und Wasser (60 ml) aufgetrennt und der organische Extrakt mit Wasser (2 × 60 ml) und Kochsalzlösung (60 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das rohe Material wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Ethylacetat/Petrolether (1:1) gereinigt, um ein blaßgelbes Öl zu ergeben (3,05 g). Dieses wurde in Methanol (100 ml) und 1M Natriumhydroxid (35 ml) gelöst, und die Lösung wurde für 18 h bei 20°C gerührt. Die Lösung wurde auf pH 1 mit 2M Salzsäure angesäuert und mit Ethylacetat (2 × 80 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser (2 × 70 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit einem Gradienten von Ethylacetat/Petrolether (1:1) zu Ethylacetat/Methanol (4:1) gereinigt, um die Titelverbindung als blaßgelbes Gummi zu ergeben (1,62 g, 57 %).

LCMS: R_t 3,41 min; m/z 257 (MH⁺).

Zwischenstufe 50: [(1-Brom-2-naphthyl)oxy]essigsäure

[0138] Diese wurde in ähnlicher Weise aus 1-Brom-2-naphthol (10,55 g) hergestellt. Der intermediäre Ester wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Ethylacetat/Cyclohexan (1:3) gereinigt, und die Titelverbindung wurde als blaßbrauner Feststoff isoliert (11,36 g, 89 %).

LCMS: R_t 4,17 min; m/z 281 [M-H]⁻.

Zwischenstufe 51: [4-(Aminocarbonyl)phenoxy]essigsäure

[0139] Eine Lösung aus 4-Formylphenoxyessigsäure (1,86 g) und Hydroxylaminhydrochlorid (1,07 g) in 98%iger Ameisensäure (50 ml) wurde für 2 h refluxiert und dann in einem Eisbad abgekühlt. Die Ausfällung wurde durch Filtration aufgefangen, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet, um einen weißen Feststoff (1,1 g) zu ergeben. Eine Mischung daraus mit gepulvertem Kaliumhydroxid (2,3 g) in tert-Butanol (50 ml) wurde unter Rückfluß und unter einer Stickstoffatmosphäre für 4 h gerührt und dann abkühlen gelassen. Die Mischung wurde mit Wasser (100 ml) verdünnt, mit Ethylacetat (50 ml) gewaschen und auf pH 2 mit 6M Salzsäure angesäuert. Der Niederschlag wurde durch Filtration aufgefangen, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (1,06 g, 53 %).

LCMS: R_t 1,90 min; m/z 196 (MH⁺).

Zwischenstufe 52: tert-Butyl-4-amino-1-piperidincarboxylat

[0140] Natriumtriacetoxborhydrid (30,2 g) wurde portionsweise über 10 min zu einer eisgekühlten Mischung aus 2-(tert-Butoxycarbonyl)-4-piperidon (20,07 g), Dibenzylamin (19,7 g) und Essigsäure (5 ml) in Dichlormethan (500 ml) gegeben, und das Rühren wurde dann für 16 h bei 20°C fortgesetzt. Die Lösung wurde dann vorsichtig mit 2M Natriumhydroxid (400 ml) behandelt und die abgetrennte organische Schicht über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Hexan/Ether (2:1) (250 ml) verrieben, um einen weißen Feststoff zu ergeben (18,75 g). Dieser wurde in einer Mischung aus THF (50 ml), Ethanol (50 ml) und 2M Salzsäure (8 ml) gelöst und die Lösung zu einer Suspension aus 20 % Palladiumhydroxid auf Kohlenstoff (5,0 g) in Ethanol (100 ml) gegeben. Die Mischung wurde bei 20°C und 1 atm für 17 h hydriert und dann durch ein Kissen aus Harborlite J2 Filterhilfe filtriert und das Kissen mit Ethanol (100 ml) gewaschen. Das vereinigte Filtrat und die Waschlösungen wurden im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Wasser (50 ml) gelöst und auf pH 9 mit 2M Natriumhydroxid eingestellt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in einer Mischung aus Ethanol (30 ml) und Chloroform (70 ml) ausgelaugt und unlösliches Material durch Filtration entfernt. Die Mutterlaugen wurden im Vakuum eingedampft, um die Titelverbindung als farbloses Öl zu ergeben (10,04 g, 49 %).

LCMS: R_t 31,81 min; m/z 201 (MH⁺).

Zwischenstufe 53: 2-(4-Chlorphenyl)-N-(4-piperidinyl)acetamidhydrochlorid

[0141] Zu einer Lösung aus 4-Chlorphenylessigsäure (2,55 g) in Acetonitril (100 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wurden 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (3,16 g) und 1-Hydroxybenzotriazol (2,22 g) gegeben. Nach Rühren für 10 min bei 20°C wurde eine Lösung der Zwischenstufe 52 (3 g) in Acetonitril (20 ml) hinzugegeben und das Rühren für 18 h fortgesetzt. Die Mischung wurde im Vakuum einge-

dampft und der Rückstand zwischen Wasser (100 ml) und Ethylacetat (100 ml) aufgetrennt. Die organische Phase wurde mit gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (2 × 80 ml) und Wasser (50 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, um einen blaßgelben Feststoff zu ergeben. Dieser wurde mit Ether verrieben, um einen weißen Feststoff zu ergeben (4,15 g). Eine Portion davon (2,36 g) wurde in 1,4-Dioxan (100 ml) gelöst und mit 4M Hydrogenchlorid in 1,4-Dioxan (12 ml) versetzt. Die Lösung wurde für 18 h bei 20°C gerührt, und dann wurde eine weitere Portion von 4M Hydrogenchlorid in 1,4-Dioxan (8 ml) hinzugegeben. Das Rühren wurde für weitere 18 h bei 20°C fortgesetzt, und die Lösung wurde im Vakuum eingedampft, um einen weißen Feststoff zu ergeben. Dieser wurde in Ether verrieben, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (1,9 g, 77 %).

LCMS: R_t 1,89 min; m/z 253 (MH^+).

Zwischenstufe 54: N-(4-Fluorbenzyl)-4-piperidincarboxamidhydrochlorid

[0142] Zu einer Lösung aus 1-tert-Butoxycarbonylpiperidin-4-carbonsäure (3,61 g) in Acetonitril (25 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wurden 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (3,21 g) und 1-Hydroxybenzotriazol (2,29 g) gegeben. Nach Rühren für 20 min bei 20°C wurde 4-Fluorbenzylamin (2,0 ml) hinzugegeben und das Rühren für 3 h fortgesetzt. Die Mischung wurde im Vakuum aufkonzentriert, und der Rückstand wurde zwischen 1M Salzsäure (50 ml) und Ethylacetat (200 ml)

[0143] aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt, und die organische Phase wurde mit 1M Salzsäure (3 × 50 ml), gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (3 × 50 ml) und Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das rohe Material wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit einem Gradienten von Cyclohexan/Ethylacetat (1:1) zu verdünntem Ethylacetat gereinigt, um farblose Kristalle zu ergeben (5,02 g). Eine Portion davon (4,96 g) wurde in 1,4-Dioxan (20 ml) gelöst und mit 4M Hydrogenchlorid in 1,4-Dioxan (15 ml) versetzt. Die Mischung wurde für 2 h bei 20°C gerührt und der Niederschlag durch Filtration aufgefangen, mit 1,4-Dioxan und Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung als weißen hygroskopischen Feststoff zu ergeben (3,54 g, 83 %).

LCMS: R_t 1,52 min; m/z 237 (MH^+).

Zwischenstufe 55: 1-(4-Piperidinylcarbonyl)piperidin-hydrochlorid

[0144] Diese wurde in ähnlicher Weise aus 1-tert-Butoxycarbonylpiperidin-4-carbonsäure (3,68 g) und Piperidin (1,6 ml) hergestellt. Das intermediäre Amid wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Dichlormethan/Methanol (10:1) gereinigt, und die Titelverbindung wurde als weißer Feststoff isoliert (3,26 g, 93 %).

MS: m/z 197 (MH^+);

DC: R_f 0,1 [Dichlormethan/Ethanol/880 Ammoniak (50:8:1), Visualisierung mit Iodplatinssäure].

Zwischenstufe 56: 1-Benzoylpiperazin

[0145] Diese wurde in ähnlicher Weise aus Benzoesäure (5,02 g) und 1-(tert-Butoxycarbonyl)piperazin (7,66 g) hergestellt, und die Titelverbindung wurde als weißer Feststoff isoliert (7,7 g, 82 %).

LCMS: R_t 0,51 min; m/z 191 (MH^+).

Zwischenstufe 57: 2-Cyclohexyl-N-(4-piperidinyl)acetamid

[0146] Eine Lösung aus 4-Amino-1-benzylpiperidin (5,0 ml), Cyclohexanessigsäure (3,79 g) und (1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (8,35 g) in Acetonitril (60 ml) wurde für 18 h bei 20°C unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt und dann im Vakuum zu einem Sirup eingedampft. Dieser wurde zwischen Ethylacetat (200 ml) und gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (200 ml) aufgetrennt. Der organische Extrakt wurde mit gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (2 × 100 ml) und Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, um einen cremefarbenen Feststoff zu ergeben. Dieser wurde aus Cyclohexan kristallisiert, um cremefarbene Kristalle zu ergeben (6,24 g). Eine Portion davon (3,8 g) wurde in Ethanol (100 ml) gelöst und mit 10 % Palladium-auf-Kohlenstoff, Degussa Typ E101 (1,2 g), und Ammoniumformiat (2,24 g) behandelt. Die Mischung wurde für 2,5 h bei 20°C unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt und dann durch ein Kissen aus Harborlite J2 Filterhilfe filtriert und das Kissen mit Ethanol (100 ml) gewaschen. Das kombinierte Filtrat und die Waschlösungen wurden im Vakuum eingedampft und der Rückstand zwischen Chloroform (100 ml) und 0,5M Kaliumhydroxid (10 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt und die wässrige Phase mit frischem Chloroform (2 × 100 ml) extrahiert und die

vereinigten organischen Extrakte über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, um einen weißen Feststoff zu ergeben. Dieser wurde mit Ether verrieben, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (2,01 g, 60 %).

LCMS: R_t 1,93 min; m/z 225 (MH^+).

Zwischenstufe 58: 2,2-Dicyclohexyl-N-(4-piperidiny)acetamid

[0147] Eine Lösung, die Dicyclohexylessigsäure (4,75 g), Diisopropylethylamin (7,5 ml) und Benzotriazol-1-yl-oxy-trispyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat (11 g) in DMF (250 ml) enthielt, wurde für 10 min bei 20°C gerührt, und dann wurde 4-Amino-1-benzylpiperidin (4,3 ml) über 10 min hinzugegeben. Die Mischung wurde für 18 h bei 20°C gerührt und dann mit Ethylacetat (200 ml) verdünnt, und der Niederschlag wurde durch Filtration aufgefangen, mit Ethylacetat (60 ml) und Wasser (50 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet, um einen weißen Feststoff zu ergeben (5,91 g). Ein Teil davon (3 g) wurde in Ethanol (300 ml) suspendiert und mit 10 % Palladium auf Kohlenstoff, Degussa Typ E101 (1,2 g) und Ammoniumformiat (2,68 g) behandelt. Die Mischung wurde für 4 h bei 20°C unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt und dann durch ein Kissen aus Harbolite J2 Filterhilfe filtriert und das Kissen mit Ethanol (50 ml) gewaschen. Das kombinierte Filtrat und die Waschlösungen wurden im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wurde zwischen Chloroform (200 ml) und 0,5M Natriumhydroxid (150 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt und die wäßrige Phase mit frischem Chloroform (100 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, um einen weißen Feststoff zu ergeben. Dieser wurde mit eiskaltem Ether verrieben, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (1,8 g, 78 %).

LCMS: R_t 2,69 min; m/z 307 (MH^+).

Zwischenstufe 59: 2-Phenyl-N-(4-piperidiny)acetamid

[0148] Zu einer Lösung aus Phenylessigsäure (3,4 g) in Acetonitril (100 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wurden 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (5,28 g) und 1-Hydroxybenzotriazol (3,72 g) gegeben. Nach Rühren für 30 min bei 20°C wurde 4-Amino-1-benzylpiperidin (5,1 ml) hinzugegeben und das Rühren für 18 h fortgesetzt. Die Mischung wurde im Vakuum aufkonzentriert und der Rückstand zwischen 2M Salzsäure (100 ml) und Ethylacetat (75 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt, und die wäßrige Phase wurde mit weiterem Ethylacetat (75 ml) gewaschen, mit festem Kaliumcarbonat basisch gemacht und mit Dichlormethan (2 × 100 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden mit Wasser (2 × 100 ml) und Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, um einen weißen Feststoff zu ergeben (4,8 g). Eine Portion davon (4,7 g) wurde in Ethanol (150 ml) gelöst und mit 10 % Palladium-auf-Kohlenstoff, Degussa Typ E101 (1,5 g), und Ammoniumformiat (2,88 g) behandelt. Die Mischung wurde für 4 h bei 20°C unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt und dann durch ein Kissen aus Harbolite J2 Filterhilfe filtriert, und das Kissen wurde mit Ethanol (150 ml) gewaschen. Das kombinierte Filtrat und die Waschlösungen wurden im Vakuum eingedampft und der Rückstand zwischen Chloroform (100 ml) und 0,5M Natriumhydroxid (50 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt und die wäßrige Phase mit frischem Chloroform (2 × 100 ml) extrahiert und die kombinierten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (2,4 g, 5 %).

MS: m/z 219 (MH^+).

DC: R_f 0,16 [Dichlormethan/Methanol/880 Ammoniak (40:10:1), Visualisierung mit Iod].

Beispiele

Beispiel 1:

(2S)-2-[(2S)-2-[[2-(2-Benzoylphenoxy)acetyl]amino]-4-methylpentanoyl]amino]-3-[4-[[4-[(2-phenylacetyl)amino]-1-piperidiny]-carbonyloxy]phenyl]propansäure

[0149] Zu einer Lösung aus 2-Hydroxybenzophenon (0,134 g) in wasserfreiem DMF (0,5 ml) wurde wasserfreies Kaliumcarbonat (0,093 g) gefolgt von Zwischenstufe 28 (0,152 g) und Natriumiodid (0,1 g) gegeben. Nach Rühren für 18 h bei 20°C wurde die Mischung zwischen gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat (10 ml) und Ethylacetat (10 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt und die wäßrige Phase weiter mit Ethylacetat (3 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser (20 ml) und Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das rohe Material wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Dichlormethan/Methanol (10:1) gereinigt, um einen blaßgelben Feststoff zu ergeben. Zu einer Lösung davon in Methanol (0,5 ml) wurde 1M Natriumhydroxid (0,22 ml) gegeben. Nach Rühren für 1,5 h bei 20°C wurde die Mischung zwischen 2M Salzsäure (5 ml) und Dichlormethan (10 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt, und die wäßrige Phase

wurde weiter mit Dichlormethan (2 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser (20 ml) und Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, um die Titelverbindung als blaßgelben Schaum zu ergeben (0,123 g, 73 %).

LCMS: R_t 3,84 min; m/z 775 [M-H]⁻.

Beispiel 2:

(2S)-2-(((2S)-4-Methyl-2-((2-[[3-(1-piperidinylcarbonyl)-2-naphthyl]oxy]acetyl)amino]pentanoyl)amino)-3-{4-[[4-((2-phenylacetyl)-amino)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]phenyl}propansäure

[0150] Zu einer Lösung aus Triphosgen (0,04 g) in wasserfreiem Dichlormethan (1 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wurde eine Lösung aus Zwischenstufe 3 (0,2 g) in wasserfreiem THF (2 ml) gefolgt von Diisopropylethylamin (0,07 ml) gegeben. Nach Rühren für 3 h bei 20°C wurde Zwischenstufe 59 (0,09 g) hinzugegeben, gefolgt von Diisopropylethylamin (0,07 ml). Das Rühren wurde für 18 h fortgesetzt, und dann wurde die Mischung zwischen 2M Salzsäure (30 ml) und Ethylacetat (30 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt, und die wäßrige Phase wurde weiter mit Ethylacetat (20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat (20 ml), Wasser (20 ml) und Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das rohe Material wurde weiter durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Ethylacetat, umgeschaltet zu Ethylacetat/Ethanol (9:1), gereinigt, um einen weißen Schaum zu ergeben (0,19 g). Zu einer Lösung davon (0,15 g) in Methanol (2 ml) wurde 2M Natriumhydroxid (0,18 ml) gegeben. Nach Rühren für 1 h bei 20°C wurde die Mischung zwischen 2M Salzsäure (40 ml) und Ethylacetat (30 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt, und die wäßrige Phase wurde weiter mit Ethylacetat (30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Chloroform/Methanol/Essigsäure (95:5:1) gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (0,12 g, 54 % aus Zwischenstufe 3).

LCMS: R_t 3,73 min; m/z 834 (MH⁺).

Beispiel 3:

(2S)-3-{4-[[4-[[2,2-Dicyclohexylacetyl]amino]-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]phenyl}-2-(((2S)-4-methyl-2-((2-[[4-(1-piperidinylcarbonyl)phenoxy]acetyl]-amino]pentanoyl)amino}propansäure

[0151] Zu einer Lösung aus Zwischenstufe 48 (0,05 g) in wasserfreiem DMF (3 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wurden 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (0,04 g) und 1-Hydroxybenzotriazol (0,03 g) gegeben. Nach Rühren für 30 min bei 20°C wurde Zwischenstufe 10 (0,13 g) gefolgt von Diisopropylethylamin (0,08 ml) hinzugegeben, und das Rühren wurde für 18 h fortgesetzt. Die Mischung wurde zwischen 2M Salzsäure (40 ml) und Ethylacetat (30 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt, und die wäßrige Phase wurde weiter mit Ethylacetat (30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat (30 ml), Wasser (2 × 30 ml) und Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, um einen cremefarbenen Feststoff zu ergeben (0,16 g). Zu einer Lösung davon (0,15 g) in Methanol (2 ml) wurde 2M Natriumhydroxid (0,18 ml) gegeben. Nach Rühren für 1 h bei 20°C wurde die Mischung zwischen 2M Salzsäure (40 ml) und Ethylacetat (30 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt, und die wäßrige Phase wurde weiter mit Ethylacetat (30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Chloroform/Methanol/Essigsäure (95:5:1) gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (0,12 g, 62 % aus Zwischenstufe 10).

LCMS: R_t 4,26 min; m/z 872 (MH⁺).

Beispiel 4:

(2S)-2-(((2S)-4-Methyl-2-((2-[[4-(1-piperidinylcarbonyl)-phenoxy]acetyl]amino)pentanoyl]amino)-3-{4-[[4-morpholinylcarbonyl]-oxy]phenyl}propansäure

[0152] Zu einer Lösung aus Zwischenstufe 48 (0,06 g) in Acetonitril (5 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wurde 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (0,06 g) und 1-Hydroxybenzotriazol (0,04 g) gegeben. Nach Rühren für 30 min bei 20°C wurde Zwischenstufe 15 (0,1 g) hinzugegeben und das Rühren für 18 h fortgesetzt. Die Mischung wurde zwischen Wasser (20 ml) und Ethylacetat (25 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt, und die wäßrige Phase wurde weiter mit Ethylacetat (20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser (20 ml) und Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das rohe Material wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Dichlormethan/Ethanol/880 Ammoniak (250:8:1) gereinigt, um einen weißen

klebrigen Feststoff zu ergeben (0,1 g). Dazu wurden Trifluoressigsäure (3 ml) und Wasser (3 Tropfen) gegeben. Nach Rühren für 4 h bei 20°C wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, und der Rückstand wurde mit Ether verrieben, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (0,06 g, 50 %).

LCMS: R_t 3,21 min; m/z 653 (MH⁺).

Beispiel 5:

(2S)-3-[4-({[4-(Aminocarbonyl)-1-piperidinyl]-carbonyl}oxy)phenyl]-2-(((2S)-4-methyl-2-({2-[4-(1-piperidinylcarbonyl)-phenoxy]acetyl)amino}pentanoyl)amino)propansäure

[0153] Diese wurde in ähnlicher Weise aus Zwischenstufe 48 (0,06 g) und Zwischenstufe 16 (0,12 g) hergestellt. Die rohen intermediären Ester wurden durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Dichlormethan/Ethanol/880 Ammoniak (500:8:1, umschaltend über 250:8:1 auf 100:8:1) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als weißer Feststoff erhalten (0,09 g, 59 %).

LCMS: R_t 2,84 min; m/z 694 (MH⁺).

Beispiel 6:

(2S)-3-[4-({[4-(Aminocarbonyl)-1-piperidinyl]-carbonyl}oxy)phenyl]-2-(((2S)-2-({2-(2-benzoylphenoxy)acetyl)amino}-4-methylpentanoyl)amino)propansäure.

[0154] Diese wurde in ähnlicher Weise aus Zwischenstufe 49 (0,07 g) und Zwischenstufe 16 (0,11 g) hergestellt. Der rohe intermediäre Ester wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Dichlormethan/Ethanol/880 Ammoniak (500:8:1, umschaltend über 250:8:1 auf 100:8:1) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als weißer Feststoff erhalten (0,08 g, 42 %).

LCMS: R_t 3,16 min; m/z 687 (MH⁺).

Beispiel 7:

(2S)-2-(((2S)-2-({2-[4-Aminocarbonyl]phenoxy]acetyl)-amino}-4-methylpentanoyl)amino)-3-[4-({[4-(aminocarbonyl)-1-piperidinyl]-carbonyl}oxy)phenyl]propansäure

[0155] Diese wurde in ähnlicher Weise aus Zwischenstufe 51 (0,06 g) und Zwischenstufe 16 (0,11 g) hergestellt. Der rohe intermediäre Ester wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Dichlormethan/Ethanol/880 Ammoniak (500:8:1, umschaltend über 250:8:1 und 100:8:1 auf 75:8:1) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als weißer Feststoff erhalten (0,07 g, 55 %).

LCMS: R_t 2,65 min; m/z 626 (MH⁺).

Beispiel 8:

(2S)-3-[4-({[4-({2-Cyclohexylacetyl)amino]-1-piperidinyl}carbonyl}oxy)phenyl]-2-(((2S)-2-({2-(2-iodphenoxy)acetyl)amino}-4-methylpentanoyl)amino)propansäure

[0156] Zu einer Lösung aus Triphosgen (0,058 g) in wasserfreiem Dichlormethan (2 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wurde eine Lösung aus Zwischenstufe 4 (0,246 g) in wasserfreiem THF (2 ml) gefolgt von Diisopropylethylamin (0,11 ml) gegeben. Nach Rühren für 4 h bei 20°C wurde Zwischenstufe 57 (0,1 g) hinzugegeben, gefolgt von Diisopropylethylamin (0,07 ml). Das Rühren wurde für 18 h fortgesetzt, und dann wurde die Mischung zwischen 2M Salzsäure (50 ml) und Dichlormethan (50 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt, und der organische Extrakt wurde mit Wasser (20 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das rohe Material wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Ethylacetat/Cyclohexan (1.1) gereinigt, um einen weißen Schaum zu ergeben (0,13 g). Zu einer Lösung davon (0,12 g) in Methanol (3 ml) wurden 2M Natriumhydroxid (1 ml) und Wasser (2 ml) gegeben. Nach Rühren für 18 h bei 20°C wurde die Mischung zwischen 2M Salzsäure (30 ml) und Chloroform (30 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt, und die organische Phase wurde mit Wasser (20 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Chloroform/Methanol (4:1) gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (0,064 g, 20 %).

LCMS: R_t 4,12 min; m/z 805 (MH⁺).

Beispiel 9:

(2S)-3-[4-({[4-({2,2-Dicyclohexylacetyl)amino]-1-piperidinyl}carbonyl}oxy)phenyl]-2-(((2S)-2-({2-(2-iodphenoxy)acetyl)amino}-4-methylpentanoyl)amino)propansäure

[0157] Diese wurde in ähnlicher Weise aus Zwischenstufe 4 (0,203 g) und Zwischenstufe 58 (0,14 g) herge-

stellt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Chloroform/Methanol (9:1) gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Schaum zu ergeben (0,153 g, 52 %).
LCMS: R_t 4,45 min; m/z 887 (MH^+).

Beispiel 10:

(2S)-2-((2S)-2-[(Dibenzo[b,d]furan-4-ylcarbonyl)amino]-4-methylpentanoyl)amino)-3-[4-[(4-morpholinylcarbonyl)oxy]phenyl]propansäure

[0158] Zu einer Lösung aus Zwischenstufe 6 (0,165 g) in Dichlormethan (5 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wurden Morpholin (0,04 ml) und Diisopropylethylamin (0,05 ml) gegeben. Nach Rühren für 30 min bei 20°C wurde die Lösung mit Dichlormethan (50 ml) verdünnt und mit gesättigtem wässrigem Kaliumcarbonat (3 × 30 ml), 1M Salzsäure (2 × 40 ml) und Wasser (30 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, um einen weißen Schaum zu ergeben (0,143 g). Zu einer Lösung davon (0,14 g) in Methanol (2 ml) wurde 1M Natriumhydroxid (2 ml) gegeben, und die Mischung wurde für 30 min bei 20°C gerührt und dann zwischen 1M Salzsäure (40 ml) und Ethylacetat (50 ml) aufgetrennt. Der organische Extrakt wurde mit Kochsalzlösung (30 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Chloroform/Methanol (4:1) gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (0,1 g, 69 %).
LCMS: R_t 3,85 min; m/z 602 (MH^+).

Beispiel 11:

(2S)-2-((2S)-2-[(Dibenzo[b,d]furan-4-ylcarbonyl)amino]-4-methylpentanoyl)amino)-3-[4-[[4-(2-furoyl)-1-piperazinyl]carbonyl]oxy]-phenyl]propansäure

[0159] Zu einer Lösung aus Zwischenstufe 6 (0,13 g) in Dichlormethan (5 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wurden 1-(2-Furoyl)piperazin (0,04 g) und Diisopropylethylamin (0,04 ml) gegeben. Nach Rühren für 3 h bei 20°C wurde die Lösung mit Dichlormethan (20 ml) verdünnt und mit gesättigtem wässrigem Kaliumcarbonat (3 × 20 ml), 1M Salzsäure (2 × 20 ml) und Wasser (20 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, um einen weißen Schaum zu ergeben (0,153 g). Zu einer Lösung davon (0,15 g) in Methanol (2 ml) wurde 1M Natriumhydroxid (2 ml) gegeben, und die Mischung wurde für 30 min bei 20°C gerührt und dann zwischen 1M Salzsäure (20 ml) und Ethylacetat (20 ml) aufgetrennt. Der organische Extrakt wurde mit Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Chloroform/Methanol (4:1) gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (0,126 g, 92 %).
LCMS: R_t 3,85 min; m/z 695 (MH^+).

Beispiel 12:

(2S)-3-[4-[[4-Benzoyl-1-piperazinyl]carbonyl]oxy]-phenyl]-2-((2S)-2-[(dibenzo[b,d]furan-4-ylcarbonyl)amino]-4-methylpentanoyl)amino]propansäure

[0160] Zu einer Lösung aus Zwischenstufe 6 (0,172 g) in Dichlormethan (4 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wurden Zwischenstufe 56 (0,084 g) und Diisopropylethylamin (0,2 ml) gegeben. Nach Rühren für 3 h bei 20°C wurde die Lösung mit Dichlormethan (50 ml) verdünnt und mit gesättigtem wässrigem Kaliumcarbonat (3 × 50 ml), 1M Salzsäure (2 × 50 ml) und Wasser (50 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohmaterial wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Ethylacetat/Cyclohexan (4:1) gereinigt, um einen weißen Schaum zu ergeben. Zu einer Lösung davon in Methanol (2 ml) wurde 1M Natriumhydroxid (2 ml) gegeben, und die Mischung wurde für 1h bei 20°C gerührt und dann zwischen 1M Salzsäure (50 ml) und Ethylacetat (50 ml) aufgetrennt. Der organische Extrakt wurde mit Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Chloroform/Methanol (4:1) gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (0,041 g, 23 %).
LCMS: R_t 3,72 min; m/z 705 (MH^+).

Beispiel 13:

(2S)-2-((2S)-2-[(Dibenzo[b,d]furan-4-ylcarbonyl)amino]-4-methylpentanoyl)amino)-3-[4-[[4-[(2-phenylacetyl)amino]-1-piperidinyl]-carbonyl]oxy]phenyl]propansäure

[0161] Zu einer Lösung aus Zwischenstufe 45 (0,055 g) in Acetonitril (2 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wurden 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (0,052 g) und 1-Hydroxybenzotriazol (0,038 g) gegeben. Nach Rühren für 30 min bei 20°C wurde Zwischenstufe 8 (0,15 g) hinzugegeben, gefolgt

von Diisopropylethylamin (0,047 ml), und das Röhren wurde für 18 h fortgesetzt. Die Mischung wurde mit Chloroform (100 ml) verdünnt und mit 1M Salzsäure (3 × 50 ml), gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat (3 × 50 ml) und Wasser (50 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, um einen weißen Schaum zu ergeben (0,189 g). Zu einer Lösung davon (0,176 g) in Methanol (4 ml) wurde 1M Natriumhydroxid (1 ml) gegeben, und die Mischung wurde für 2 h bei 20°C gerührt und dann zwischen 1M Salzsäure (50 ml) und Ethylacetat (200 ml) aufgetrennt. Der organische Extrakt wurde mit Kochsalzlösung (30 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit einem Gradienten von Chloroform/Methanol (9.1) zu Chloroform/Methanol (4:1) gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (0,103 g, 79 %).

LCMS: R_t 4,00 min; m/z 733 (MH⁺).

Beispiel 14:

(2S)-2-(((2S)-2-[[2-(2-Iodphenoxy)acetyl]amino]-4-methylpentanoyl)amino)-3-(4-[[4-[(2-phenylacetyl)amino]-1-piperidinyl]-carbonyl]oxy]phenyl)propansäure

[0162] Diese wurde in ähnlicher Weise aus Zwischenstufe 43 (0,073 g) und Zwischenstufe 8 (0,15 g) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Chloroform/Methanol (6:1) gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (0,103 g, 53 %).

LCMS: R_t 3,84 min; m/z 799 (MH⁺).

Beispiel 15:

(2S)-3-(4-[[4-Acetyl-1-piperazinyl]carbonyl]oxy)-phenyl)-2-(((2S)-2-[[2-(2-iodphenoxy)acetyl]amino]-4-methylpentanoyl)amino]propansäure

[0163] Zu einer Lösung aus Zwischenstufe 43 (0,07 g) in Acetonitril (5 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wurden 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (0,05 g) und 1-Hydroxybenzotriazol (0,04 g) gegeben. Nach Röhren für 30 Minuten bei 20°C wurde Zwischenstufe 21 (0,135 g) hinzugegeben, gefolgt von Diisopropylethylamin (0,05 ml), und das Röhren wurde für 18 h fortgesetzt. Die Mischung wurde zwischen 1M Salzsäure (50 ml) und Ethylacetat (30 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt, und die wäßrige Phase wurde weiter mit Ethylacetat (30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat (40 ml) und Wasser (2 × 50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan verdampft, um einen weißen Schaum zu ergeben. Dazu wurden Trifluoressigsäure (2 ml) und Wasser (3 Tropfen) gegeben. Nach Röhren für 4 h bei 20°C wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, und der Rückstand wurde mit Ether verrieben, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (0,143 g, 83 %).

LCMS: R_t 3,12 min; m/z 709 (MH⁺).

Beispiel 16:

(2S)-3-(4-[[4-Acetyl-1-piperazinyl]carbonyl]oxy)-phenyl)-2-(((2S)-2-[[2-(2-(tert-butyl)phenoxy)acetyl]amino]-4-methylpentanoyl]amino]propansäure

[0164] Zu einer Lösung aus Zwischenstufe 46 (0,052 g) in Acetonitril (5 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wurden 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (0,05 g) und 1-Hydroxybenzotriazol (0,04 g) gegeben. Nach Röhren für 30 min bei 20°C wurde Zwischenstufe 21 (0,135 g) hinzugegeben, gefolgt von Diisopropylethylamin (0,05 ml), und das Röhren wurde für 18 h fortgesetzt. Die Mischung wurde zwischen 1M Salzsäure (50 ml) und Ethylacetat (30 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt, und die wäßrige Phase wurde weiter mit Ethylacetat (30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurde mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat (40 ml) und Wasser (2 × 50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan verdampft, um einen weißen Schaum zu ergeben. Dazu wurden Trifluoressigsäure (2 ml) und Wasser (3 Tropfen) gegeben. Nach Röhren für 4 h bei 20°C wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, und der Rückstand wurde mit Ether verrieben, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (0,115 g, 74 %).

LCMS: R_t 3,31 min; m/z 639 (MH⁺).

Beispiel 17:

(2S)-3-(4-[[4-Acetyl-1-piperazinyl]carbonyl]oxy)-phenyl)-2-(((2S)-4-methyl-2-[[2-(2-methylphenoxy)acetyl]amino]pentanoyl)amino]propansäure

[0165] Zu einer Lösung aus (2-Methylphenoxy)essigsäure (0,042 g) in Acetonitril (5 ml) unter einer Stickstoff-

atmosphäre wurden 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (0,05 g) und 1-Hydroxybenzotriazol (0,04 g) gegeben. Nach Rühren für 30 min bei 20°C wurde Zwischenstufe 21 (0,135 g) hinzugegeben, gefolgt von Diisopropylethylamin (0,05 ml), und das Rühren wurde für 18 h fortgesetzt. Die Mischung wurde zwischen 1M Salzsäure (50 ml) und Ethylacetat (30 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt, und die wäßrige Phase wurde weiter mit Ethylacetat (30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat (40 ml) und Wasser (2 × 50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan coverdampft, um einen weißen Schaum zu ergeben. Dazu wurden Trifluoressigsäure (2 ml) und Wasser (3 Tropfen) gegeben. Nach Rühren für 4 h bei 20°C wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft und der Rückstand mit Ether verrieben, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (0,124 g, 86 %).
LCMS: R_t 3,10 min; m/z 597 (MH⁺).

Beispiel 18:

(2S)-3-(4-[[[(4-Acetyl-1-piperazinyl)carbonyl]oxy]-phenyl]-2-[[[(2S)-2-[(dibenzo[b,d]furan-4-ylcarbonyl)amino]-4-methylpentanoyl]amino]propansäure

[0166] Zu einer Lösung aus Zwischenstufe 45 (0,053 g) in Acetonitril (5 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wurden 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (0,05 g) und 1-Hydroxybenzotriazol (0,04 g) gegeben. Nach Rühren für 30 min bei 20°C wurde Zwischenstufe 21 (0,135 g) hinzugegeben, gefolgt von Diisopropylethylamin (0,05 ml), und das Rühren wurde für 18 h fortgesetzt. Die Mischung wurde zwischen 1M Salzsäure (50 ml) und Ethylacetat (30 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt und die wäßrige Phase wurde weiter mit Ethylacetat (30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat (40 ml) und Wasser (2 × 50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan coverdampft, um einen weißen Schaum zu ergeben. Dazu wurden Trifluoressigsäure (2 ml) und Wasser (3 Tropfen) gegeben. Nach Rühren für 4 h bei 20°C wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, und der Rückstand wurde mit Ether verrieben, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (0,127 g, 83 %).
LCMS: R_t 3,33 min; m/z 643 (MH⁺).

Beispiel 19:

(2S)-3-(4-[[[(4-Benzoyl-1-piperazinyl)carbonyl]oxy]-phenyl]-2-[[[(2S)-2-[[2-(2-iodphenoxy)acetyl]amino]-4-methylpentanoyl]amino]propansäure

[0167] Diese wurde in ähnlicher Weise aus Zwischenstufe 43 (0,07 g) und Zwischenstufe 22 (0,151 g) hergestellt. Die Titelverbindung wurde als weißer Feststoff erhalten (0,152 g, 81 %).
LCMS: R_t 3,58 min; m/z 771 (MH⁺).

Beispiel 20:

(2S)-3-(4-[[[(4-Benzoyl-1-piperazinyl)carbonyl]oxy]-phenyl]-2-[[[(2S)-2-[[2-[2-(tert-butyl)phenoxy]acetyl]amino]-4-methylpentanoyl]amino]propansäure

[0168] Zu einer Lösung aus Zwischenstufe 46 (0,052 g) in Acetonitril (5 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wurden 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (0,05 g) und 1-Hydroxybenzotriazol (0,04 g) gegeben. Nach Rühren für 30 min bei 20°C wurde Zwischenstufe 22 (0,151 g) hinzugegeben, gefolgt von Diisopropylethylamin (0,05 ml), und das Rühren wurde für 18 h fortgesetzt. Die Mischung wurde zwischen 1M Salzsäure (50 ml) und Ethylacetat (30 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt, und die wäßrige Phase wurde weiter mit Ethylacetat (30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat (40 ml) und Wasser (2 × 50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan coverdampft, um einen weißen Schaum zu ergeben. Dazu wurden Trifluoressigsäure (2 ml) und Wasser (3 Tropfen) gegeben. Nach Rühren für 4 h bei 20°C wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, und der Rückstand wurde mit Ether verrieben, um die Titelverbindung als weißen Schaum zu ergeben (0,17 g, 90 %).
LCMS: R_t 3,61 min; m/z 701 (MH⁺).

Beispiel 21:

(2S)-3-(4-[[[(4-Benzoyl-1-piperazinyl)carbonyl]oxy]-phenyl]-2-[[[(2S)-4-methyl-2-[[2-(2-methylphenoxy)acetyl]amino]-pentanoyl]amino]propansäure

[0169] Zu einer Lösung aus (1-Methylphenoxy)essigsäure (0,472 g) in Acetonitril (30 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wurden 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (0,56 g) und 1-Hydroxy-

benzotriazol (0,4 g) gegeben. Nach Rühren für 30 min bei 20°C wurde eine Lösung aus Zwischenstufe 22 (1,5 g) in Acetonitril (25 ml) hinzugegeben und das Rühren für 18 h fortgesetzt. Die Mischung wurde zwischen 1M Salzsäure (50 ml) und Ethylacetat (75 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt, und die organische Phase wurde mit gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (40 ml) und Wasser (50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, um einen weißen Schaum zu ergeben. Zu einer Lösung davon in Chloroform (12 ml) wurde Trifluoressigsäure (6 ml) gegeben. Nach Rühren für 4 h bei 20°C wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, und der Rückstand wurde mit Chloroform und Ether verdampft, um die Titelverbindung als weißen Schaum zu ergeben (0,17 g, 90 %).
LCMS: R_t 3,44 min; m/z 659 (MH⁺).

Beispiel 22:

(2S)-3-(4-[[[(4-Benzoyl-1-piperazinyl)carbonyl]oxy]-phenyl]-2-[[[(2S)-2-[[2-(2,4-dichlorphenoxy)acetyl]amino]-4-methylpentanoyl]amino]propansäure

[0170] Diese wurde in ähnlicher Weise aus 2,4-Dichlorphenoxyessigsäure (0,055 g) und Zwischenstufe 22 (0,151 g) hergestellt. Die Titelverbindung wurde durch Verreiben mit Ether als weißer Feststoff erhalten (0,129 g, 75 %).

LCMS: R_t 3,52 min; m/z 713 (MH⁺).

Beispiel 23: (2S)-2-[[[(2S)-2-[[2-(2-Iodphenoxy)acetyl]amino]-4-methylpentanoyl]amino]-3-{4-[(4-morpholinylcarbonyl)oxy]phenyl}propansäure

[0171] Zu einer Lösung aus Zwischenstufe 43 (0,556 g) in Acetonitril (40 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wurde 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (0,383 g) und 1-Hydroxybenzotriazol (0,27 g) gegeben. Nach Rühren für 30 min bei 20°C wurde Zwischenstufe 23 (1 g) hinzugegeben, gefolgt von Diisopropylethylamin (0,35 ml), und das Rühren wurde für 18 h fortgesetzt. Die Mischung wurde zwischen 1M Salzsäure (50 ml) und Ethylacetat (75 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt, und die organische Phase wurde mit gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (40 ml) und Wasser (50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, um einen weißen Schaum zu ergeben. Zu einer Lösung davon in Dichlormethan (20 ml) wurden Trifluoressigsäure (20 ml) und Wasser (1 ml) gegeben. Nach Rühren für 4 h bei 20°C wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, und der Rückstand wurde mit Ether verrieben, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (1,15 g, 92 %).
LCMS: R_t 3,68 min; m/z 668 (MH⁺).

Beispiel 24:

(2S)-2-[[[(2S)-2-[[2-[2-(tert-Butyl)phenoxy]acetyl]amino]-4-methylpentanoyl]amino]-3-{4-[(4-morpholinylcarbonyl)oxy]phenyl}propansäure

[0172] Zu einer Lösung aus Zwischenstufe 46 (0,416 g) in Acetonitril (40 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wurden 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (0,383 g) und 1-Hydroxybenzotriazol (0,27 g) gegeben. Nach Rühren für 30 min bei 20°C wurde Zwischenstufe 23 (1 g) hinzugegeben, gefolgt von Diisopropylethylamin (0,35 ml), und das Rühren wurde für 18 h fortgesetzt. Die Mischung wurde zwischen 1M Salzsäure (50 ml) und Ethylacetat (75 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt, und die organische Phase wurde mit gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (40 ml) und Wasser (50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, um einen weißen Schaum zu ergeben. Zu einer Lösung davon in Dichlormethan (20 ml) wurden Trifluoressigsäure (20 ml) und Wasser (1 ml) gegeben. Nach Rühren für 4 h bei 20°C wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, und der Rückstand wurde mit Ether verrieben, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (0,63 g, 53 %).

LCMS: R_t 3,90 min; m/z 598 (MH⁺).

NMR (DMSO-d₆) δH: 12,74 (br s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,20 – 7,25 (m's, 3H), 7,14 (m, 1H), 6,99 (d, 2H), 6,90 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,50 (m's, 3H), 3,61 (m, 4H), 3,52 (br m, 2H), 3,30 – 3,40 (ausgedehntes 2H, verdeckt durch Wasser), 3,06 (dd, 1H), 2,90 (dd, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,38 – 1,50 (m's, 2H), 1,35 (s, 9H), 0,87 (d, 3H), 0,85 (d, 3H).

Beispiel 24 (alternatives Verfahren):

(2S)-2-[[[(2S)-2-[[2-[2-(tert-Butyl)phenoxy]acetyl]amino]-4-methylpentanoyl]amino]-3-{4-[(4-morpholinylcarbonyl)oxy]phenyl}propansäure

[0173] Zu Sasrin-Harz (125 g) wurde eine Lösung aus (2S)-3-[4-(Allyloxy)phenyl]-2-[[[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]amino]propansäure (300 g) in DMF (970 ml) gegeben. Nach 15 min wurde Pyridin (60 ml) hinzu-

gegeben, gefolgt von 2,6-Dichlorbenzoylchlorid (106,5 ml) tropfenweise. Die Mischung wurde für 18 h bei 20°C gerührt. Das Harz wurde filtriert und mit DMF (3 × 800 ml), Methanol (3 × 800 ml) und Dichlormethan (3 × 1 l) gewaschen. Das Harz wurde mit Essigsäureanhydrid (800 ml) und Pyridin (10 ml) behandelt, und die Mischung wurde für 3,5 h bei 45°C gerührt. Nach Abkühlen auf 20°C wurde das Harz filtriert und mit NMP (3 × 800 ml), Methanol (3 × 800 ml) und Dichlormethan (3 × 800 ml) gewaschen und dann im Vakuum getrocknet. 200 g des Harzes wurden mit 20 % Piperidin in DMF (1,2 l) behandelt und für 3 h bei 20°C gerührt. Das Harz wurde filtriert und mit DMF (3 × 1 l), Methanol (3 × 1 l) und Dichlormethan (3 × 1 l) gewaschen. Dazu wurde eine Lösung aus Fmoc-Leucin (233,3 g), 1,3-Diisopropylcarbodiimid (84,7 g) und 1-Hydroxybenzotriazol (89,3 g) in NMP (1,2 l) gegeben. Die Mischung wurde für 18 h bei 20°C gerührt. Das Harz wurde filtriert und mit NMP (3 × 1 l), Methanol (3 × 1 l) und Dichlormethan (3 × 1 l) gewaschen. Das Harz wurde mit 20 % Piperidin in DMF (1,2 l) behandelt und für 3 h bei 20°C gerührt. Das Harz wurde filtriert und mit DMF (3 × 1 l), Methanol (3 × 1 l) und Dichlormethan (3 × 1 l) gewaschen. Dazu wurde eine Lösung aus Zwischenstufe 46 (68,8 g), 1,3-Diisopropylcarbodiimid (42,3 g) und 1-Hydroxybenzotriazol (44,7 g) in NMP (1,2 l) gegeben. Die Mischung wurde für 18 h bei 20°C gerührt. Das Harz wurde filtriert und mit NMP (3 × 1 l), Methanol (3 × 1 l) und Dichlormethan (3 × 1 l) gewaschen. Zum Harz wurden Dichlormethan (500 ml), Phenylsilan (160 ml) und eine Aufschlammung aus Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (34 g) in Dichlormethan (500 ml) gegeben. Die Mischung wurde für 2 h bei 20°C gerührt. Das Harz wurde filtriert und mit Dichlormethan (3 × 1 l), Ether (3 × 1 l) und Dichlormethan (6 × 1 l) gewaschen. Eine Aufschlammung des Harzes in Dichlormethan (800 ml) wurde mit Diisopropylethylamin (120 ml), gefolgt von 4-Nitrophenylchlorformiat (131 g) in drei Portionen in 10-minütigen Intervallen behandelt. Die Mischung wurde für 2 h bei 20°C gerührt. Das Harz wurde filtriert und mit Dichlormethan (3 × 1 l), Ether (3 × 1 l) und DMF (3 × 1 l) gewaschen. Eine Aufschlammung des Harzes in DMF (800 ml) wurde mit einer Lösung aus Morpholin (56,5 ml) in DMF (200 ml) behandelt. Die Mischung wurde für 2 h bei 20°C gerührt. Das Harz wurde filtriert und mit DMF (3 × 1 l), Ether (3 × 1 l) und Dichlormethan (3 × 1 l) gewaschen. Eine Aufschlammung des Harzes in Dichlormethan (400 ml) wurde mit 10 % TFA in Dichlormethan (800 ml) behandelt. Nach Rühren für 30 min bei 20°C wurde das Harz filtriert und mit Dichlormethan (2 × 500 ml) gewaschen. Das kombinierte Filtrat und die Waschlösungen wurden im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Ether (750 ml) verrieben und der resultierende weiße Feststoff filtriert. Dazu wurde Acetonitril (500 ml) gegeben, und die Mischung wurde refluxiert. Die heiße Lösung wurde filtriert und das Filtrat auf 20°C abkühlen gelassen. Die Mischung wurde filtriert, um die Titelverbindung als weißen Feststoff (50,9 g) zu ergeben.

Beispiel 25: (2S)-2-[(2S)-4-Methyl-2-[[2-(2-methylphenoxy)acetyl]amino]pentanoyl]amino]-3-[4-[(4-morpholinylcarbonyl)oxy]phenyl]propansäure

[0174] Zu einer Lösung aus (2-Methylphenoxy)essigsäure (0,332 g) in Acetonitril (40 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wurden 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (0,383 g) und 1-Hydroxybenzotriazol (0,27 g) gegeben. Nach Rühren für 30 min bei 20°C wurde Zwischenstufe 23 (1 g) hinzugegeben, gefolgt von Diisopropylethylamin (0,35 ml), und das Rühren wurde für 18 h fortgesetzt. Die Mischung wurde zwischen 1M Salzsäure (50 ml) und Ethylacetat (75 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt, und die organische Phase wurde mit gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (40 ml) und Wasser (50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, um einen weißen Schaum zu ergeben. Zu einer Lösung davon in Dichlormethan (20 ml) wurden Trifluoressigsäure (20 ml) und Wasser (1 ml) gegeben. Nach Rühren für 4 h bei 20°C wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, und der Rückstand wurde mit Ether verrieben, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (0,895 g, 80 %).
LCMS: R_t 3,31 min; m/z 556 (MH⁺).

Beispiel 26:

(2S)-3-[4-[[4-(Aminocarbonyl)-1-piperidinyl]carbonyl]-oxy]phenyl]-2-[(2S)-2-[[2-(2-iodphenoxy)acetyl]amino]-4-methylpentanoyl]-amino]propansäure

[0175] Diese wurde in ähnlicher Weise aus Zwischenstufe 43 (0,06 g) und Zwischenstufe 24 (0,1 g) hergestellt. Die Titelverbindung wurde als weißer Feststoff erhalten (0,07 g, 56 %).
LCMS: R_t 3,33 min; m/z 709 (MH⁺).

Beispiel 27:

(2S)-3-[4-[[4-(Aminocarbonyl)-1-piperidinyl]carbonyl]-oxy]phenyl]-2-[(2S)-4-methyl-2-[[2-(2-methylphenoxy)acetyl]amino]pentanoyl]amino]propansäure

[0176] Zu einer Lösung aus (2-Methylphenoxy)essigsäure (0,345 g) in Acetonitril (50 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wurden 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (0,4 g) und 1-Hydroxybenzotriazol (0,3 g) gegeben. Nach Rühren für 30 min bei 20°C wurde Zwischenstufe 24 (1 g) hinzugegeben,

gefolgt von Diisopropylethylamin (0,35 ml), und das Rühren wurde für 18 h fortgesetzt. Die Mischung wurde im Vakuum aufkonzentriert, und der Rückstand wurde zwischen 1M Salzsäure (100 ml) und Ethylacetat (300 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt, und die organische Phase wurde mit 1M Salzsäure (2 × 100 ml), gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (3 × 100 ml) und Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, um einen weißen Feststoff zu ergeben. Zu einer Lösung davon in Chloroform (5 ml) wurden Trifluoressigsäure (5 ml) und Wasser (1 ml) gegeben. Nach Rühren für 3 h bei 20°C wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, und der Rückstand wurde azeotrop mit Toluol (2 × 20 ml) destilliert und dann mit Ether verrieben, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (1,06 g, 96 %).

LCMS: R_t 3,20 min; m/z 597 (MH⁺). Löslichkeit in Wasser: 0,01 mg/ml

NMR (DMSO-d₆) δH: 12,75 (br s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,32 (br s, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 6,98 (d, 2H), 6,79 – 6,89 (m's, 3H), 4,46 – 4,56 (AB-System, 2H), 4,39 – 4,46 (m's, 2H), 3,95 – 4,14 (m's, 2H), 2,80 – 3,10 (m's, 4H), 2,33 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,40 – 1,60 (m's, 5H), 0,82 – 0,87 (m's, 6H).

Beispiel 27 (alternatives Verfahren):

(2S)-3-[4-({[4-(Aminocarbonyl)-1-piperidinyl]carbonyl}oxy)phenyl]-2-(((2S)-4-methyl-2-[[2-(2-methylphenoxy)acetyl]amino]pentanoyl)amino]propansäure

[0177] Zu Wang-Harz (50 g) wurde eine Lösung aus (2S)-3-[4-(Allyloxy)-phenyl]-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]propansäure (115,8 g) und 1-Hydroxybenzotriazol (48,6 g) in DMF (475 ml) gegeben. Nach 15 Minuten wurde 1,3-Diisopropylcarbodiimid (56,5 ml) hinzugegeben, und die Mischung wurde für 24 h bei 45°C gerührt. Das Harz wurde filtriert und mit DMF (3 × 360 ml), Methanol (3 × 360 ml) und Dichlormethan (3 × 700 ml) gewaschen. Zu einer Aufschlammung des Harzes in Dichlormethan (644 ml) wurde Pyridin (14,7 ml) gegeben. Essigsäureanhydrid (26,9 ml) wurde hinzugegeben, und die Mischung wurde für 12 h bei 20°C gerührt. Das Harz wurde filtriert und mit Dichlormethan (3 × 550 ml), Methanol (3 × 370 ml) und Dichlormethan (3 × 550 ml) gewaschen. Eine Aufschlammung von 20 g des Harzes in Dichlormethan (100 ml) wurde auf 2–5°C abgekühlt und mit einer Lösung aus Phenol (20 g) in Dichlormethan (80 ml) behandelt. Chlortrimethylsilan (20 ml) wurde hinzugegeben, und die Mischung wurde für 6 h bei 2–5°C gerührt. Das Harz wurde filtriert und mit Dichlormethan (3 × 200 ml), Methanol (3 × 200 ml), 10 % Wasser in DMF (2 × 200 ml), 10 % Diisopropylethylamin in DMF (3 × 200 ml), DMF (200 ml), Methanol (3 × 200 ml) und Dichlormethan (3 × 200 ml) gewaschen. Eine Aufschlammung des Harzes in DMF (55 ml) wurde mit einer Lösung aus Fmoc-Leucin (32,7 g) und 1-Hydroxybenzotriazol (12,5 g) in DMF (85 ml) behandelt. Nach 5 Minuten wurde 1,3-Diisopropylcarbodiimid (19,3 ml) hinzugegeben, und die Mischung wurde für 15 h bei 20°C gerührt. Das Harz wurde filtriert und mit DMF (3 × 150 ml), Methanol (3 × 150 ml) und Dichlormethan (3 × 150 ml) gewaschen. Das Harz wurde mit 20 % Piperidin in DMF (180 ml) behandelt und für 1 h bei 20°C gerührt. Das Harz wurde filtriert und mit DMF (3 × 150 ml), Dichlormethan (3 × 150 ml), DMF (3 × 150 ml) und Dichlormethan (3 × 150 ml) gewaschen. Zu einer Aufschlammung davon in DMF (50 ml) wurde eine Lösung aus (2-Methylphenoxy)essigsäure (17,9 g) und 1-Hydroxybenzotriazol (14,6 g) in DMF (100 ml) gegeben. Nach 5 Minuten wurde 1,3-Diisopropylcarbodiimid (16,9 ml) hinzugegeben, und die Mischung wurde für 65 h bei 20°C gerührt. Das Harz wurde filtriert und mit DMF (2 × 150 ml), Methanol (3 × 150 ml) und Dichlormethan (3 × 150 ml) gewaschen. Eine Aufschlammung des Harzes in Dichlormethan (60 ml) wurde mit einer Lösung aus Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (5,21 g) in Dichlormethan (140 ml) gefolgt von Morpholin (13 ml) behandelt. Die Mischung wurde für 2 h bei 20°C gerührt, dann wurde das Harz filtriert und mit Dichlormethan (7 × 200 ml) gewaschen. Eine Aufschlammung des Harzes in Dichlormethan (160 ml) wurde mit Diisopropylethylamin (12,4 ml), gefolgt von 4-Nitrophenylchlorformiat (24,8 g) in drei Portionen in 5-minütigen Intervallen behandelt. Die Mischung wurde für 1 h bei 20°C gerührt. Das Harz wurde filtriert und mit Dichlormethan (3 × 200 ml) gewaschen. Das Harz wurde mit einer Lösung aus Isonipecotamid (15,8 g) in DMF (180 ml) behandelt, und die Mischung wurde für 1,5 h bei 20°C gerührt. Das Harz wurde filtriert und mit DMF (4 × 200 ml) und Dichlormethan (2 × 200 ml) gewaschen. Das Harz wurde mit 50 % TFA in Dichlormethan (200 ml) behandelt. Nach Rühren für 1 h bei 20°C wurde das Harz filtriert und mit Dichlormethan (5 × 200 ml) gewaschen. Das kombinierte Filtrat und die Waschlösungen wurden im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde azeotrop mit Toluol (2 × 100 ml) destilliert, dann mit Ether (50 ml) verrieben und der resultierende weiße Feststoff filtriert. Dazu wurde Acetonitril (150 ml) gegeben, und die Mischung wurde refluxiert. Die resultierende Suspension wurde auf 20°C abgekühlt und für 18 h gerührt. Die Mischung wurde filtriert, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (4,9 g).

Beispiel 27A:

(2S)-3-[4-({[4-(Aminocarbonyl)-1-piperidinyl]carbonyl}oxy)phenyl]-2-(((2S)-4-methyl-2-[[2-(2-methylphenoxy)acetyl]amino]pentanoyl)amino)propansäure-Kaliumsalz

[0178] Eine Suspension aus Beispiel 27 (10 g) in Methanol (150 ml) wurde zum Rückfluß erwärmt, um eine klare Lösung zu erhalten. Dazu wurde eine Lösung aus Kaliumcarbonat (1,16 g) in Wasser (7,5 ml) gegeben. Nach Erwärmen unter Rückfluß für 2 Minuten wurden die Lösungsmittel mit Vakuum verdampft, um einen festen Schaum zu ergeben. Dazu wurde Acetonitril (100 ml) gegeben, und die Mischung wurde zum Rückfluß erwärmt, währenddessen der Schaum kollabierte und zu kristallisieren begann. Nach 10 Minuten wurde die Mischung auf 20°C abkühlen gelassen, dann unter reduziertem Druck filtriert und mit Acetonitril (25 ml) und Ether (50 ml) gewaschen, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (10,65 g, 100 %). Es wird angenommen, daß das Produkt in Form seines Monohydrats isoliert wird. Löslichkeit in Wasser: > 250 mg/ml. NMR (DMSO-d₆) δH: 8,27 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,04 – 7,16 (m's, 4H), 6,78 – 6,88 (m's, 5H), 4,44 – 4,59 (AB-System, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,95 – 4,12 (br m's, 2H), 3,87 (m, 1H), 2,80 – 3,10 (m's, 4H), 2,34 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,41 – 1,60 (m's, 5H), 0,86 (d, 3H), 0,80 (d, 3H).

Beispiel 28:

(2S)-3-[4-({[4-(Aminocarbonyl)-1-piperidinyl]carbonyl}oxy)phenyl]-2-(((2S)-2-[(dibenzo[b,d]furan-4-ylcarbonyl)amino]-4-methylpentanoyl)amino)propansäure

[0179] Zu einer Lösung aus Zwischenstufe 45 (0,438 g) in Acetonitril (50 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wurden 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (0,4 g) und 1-Hydroxybenzotriazol (0,29 g) gegeben. Nach Rühren für 30 min bei 20°C wurde Zwischenstufe 24 (1 g) hinzugegeben, gefolgt von Diisopropylethylamin (0,35 ml), und das Rühren wurde für 18 h fortgesetzt. Die Mischung wurde im Vakuum aufkonzentriert, und der Rückstand wurde zwischen 1M Salzsäure (100 ml) und Ethylacetat (300 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt, und die organische Phase wurde mit 1M Salzsäure (2 × 100 ml), gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat (3 × 100 ml) und Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, um einen weißen Feststoff zu ergeben. Zu einer Lösung davon in Chloroform (5 ml) wurden Trifluoressigsäure (5 ml) und Wasser (1 ml) gegeben. Nach Rühren für 3 h bei 20°C wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, und der Rückstand wurde mit Toluol (2 × 20 ml) azeotrop destilliert und dann mit Ether verrieben, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (0,95 g, 80 %). LCMS: R_t 3,48 min; m/z 643 (MH⁺).

Beispiel 29:

(2S)-2-(((2S)-2-((2-[2-(tert-Butyl)phenoxy]acetyl)-amino)-4-methylpentanoyl)amino)-3-[4-({[4-(1-piperidinylcarbonyl)-1-piperidinyl]carbonyl}oxy)phenyl]propansäure

[0180] Zu einer Lösung aus Zwischenstufe 46 (0,1 g) in Acetonitril (5 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wurden 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (0,09 g) und 1-Hydroxybenzotriazol (0,063 g) gegeben. Nach Rühren für 30 min bei 20°C wurde Zwischenstufe 20 (0,18 g) hinzugegeben, und das Rühren wurde für 18 h fortgesetzt. Die Mischung wurde zwischen Wasser (20 ml) und Ethylacetat (20 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt, und die organische Phase wurde mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat (2 × 30 ml), Wasser (30 ml) und Kochsalzlösung (30 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das rohe Material wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Dichlormethan/Methanol (20:1) gereinigt, um ein klares Öl zu ergeben. Zu einer Lösung davon in Dichlormethan (8 ml) wurde Trifluoressigsäure (2 ml) gegeben. Nach Rühren für 2 h bei 20°C wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft und das Rohprodukt durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Dichlormethan/Methanol/Essigsäure/Wasser (240:15:3:2) gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Schaum zu ergeben (0,08 g, 36 %). LCMS: R_t 4,07 min; m/z 707 (MH⁺).

Beispiel 30:

(2S)-2-(((2S)-4-Methyl-2-[[2-(2-methylphenoxy)acetyl]amino]pentanoyl)amino)-3-[4-({[4-(1-piperidinylcarbonyl)-1-piperidinyl]carbonyl}oxy)phenyl]propansäure

[0181] Diese wurde in ähnlicher Weise aus (2-Methylphenoxy)essigsäure (0,09 g) und Zwischenstufe 20 (0,3 g) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Dichlormethan/Methanol/Essigsäure/Wasser (240:15:3:2) gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Schaum zu ergeben (0,116 g, 34 %). LCMS: R_t 3,56 min; m/z 665 (MH⁺).

Beispiel 31:

(2S)-2-(((2S)-2-((Dibenzo[b,d]furan-4-ylcarbonyl)amino)-4-methylpentanoyl)amino)-3-[4-(((4-(1-piperidinylcarbonyl)-1-piperidinyl)-carbonyl)oxy)phenyl]propansäure

[0182] Diese wurde in ähnlicher Weise aus Zwischenstufe 45 (0,1 g) und Zwischenstufe 20 (0,176 g) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Dichlormethan/Methanol/Essigsäure/Wasser (180:15:3:2) gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Schaum zu ergeben (0,075 g, 35 %).

LCMS: R_t 4,09 min; m/z 711 (MH⁺).

Beispiel 32:

(2S)-2-(((2S)-2-((2-((1-Brom-2-naphthyl)oxy)-acetyl)amino)-4-methylpentanoyl)amino)-3-[4-(((4-(1-piperidinylcarbonyl)-1-piperidinyl)carbonyl)oxy)phenyl]propansäure

[0183] Diese wurde in ähnlicher Weise aus Zwischenstufe 50 (0,124 g) und Zwischenstufe 20 (0,168 g) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Dichlormethan/Methanol/Essigsäure/Wasser (200:15:3:2) gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Schaum zu ergeben (0,055 g, 24 %).

LCMS: R_t 4,19 min; m/z 779 (MH⁺).

Beispiel 33:

(2S)-3-[4-(((4-(Aminocarbonyl)-1-piperidinyl)carbonyl)-oxy)phenyl]-2-(((2S)-2-((2-((tert-butyl)phenoxy)acetyl)amino)-4-methylpentanoyl)amino)propansäure

[0184] Zu einer Lösung aus Zwischenstufe 26 (0,47 g) in Dichlormethan (8 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wurden Isonipecotamid (0,106 g) und Diisopropylethylamin (0,2 ml) gegeben. Die Mischung wurde für 18 h bei 20°C gerührt, dann mit Chloroform (100 ml) verdünnt, mit gesättigtem wässrigem Kaliumcarbonat (3 × 50 ml), 1 M Salzsäure (3 × 50 ml) und Wasser (50 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, um einen weißen Schaum zu ergeben. Zu einer Lösung davon in Chloroform (3 ml) wurde Trifluoressigsäure (3 ml) gegeben. Nach Rühren für 4 h bei 20°C wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, und der Rückstand wurde mit Ether verrieben, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (0,223 g, 52 %).

LCMS: R_t 3,35 min; m/z 639 (MH⁺).

Beispiel 34:

(2S)-2-(((2S)-2-((2-((tert-Butyl)phenoxy)-acetyl)amino)-4-methylpentanoyl)amino)-3-[4-(((4-((4-fluorbenzyl)amino)carbonyl)-1-piperidinyl)carbonyl)oxy)phenyl]propansäure

[0185] Diese wurde in ähnlicher Weise aus Zwischenstufe 26 (0,312 g) und Zwischenstufe 54 (0,181 g) hergestellt. Die Titelverbindung wurde als weißer Feststoff erhalten (0,187 g, 57 %).

LCMS: R_t 3,71 min; m/z 747 (MH⁺).

Beispiel 35:

(2S)-2-(((2S)-2-((2-((2,4-Dichlorphenoxy)acetyl)amino)-4-methylpentanoyl)amino)-3-[4-((4-morpholinylcarbonyl)oxy)phenyl]propansäure

[0186] Zu einer Suspension aus wasserfreiem Kaliumcarbonat (0,057 g) und Natriumiodid (0,051 g) in wasserfreiem DMF (1 ml) wurde 2,4-Dichlorphenol (0,166 g) gefolgt von Zwischenstufe 27 (0,2 g) gegeben. Die Mischung wurde für 18 h bei 20°C gerührt und dann zwischen gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (10 ml) und Ethylacetat (10 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt, und die organische Phase wurde weiter mit gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (10 ml) und Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohmaterial wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Ethylacetat/Cyclohexan (1:1) gereinigt, um einen weißen Schaum zu ergeben. Zu einer Lösung davon in Dichlormethan (2 ml) wurde Trifluoressigsäure (2 ml) gegeben. Nach Rühren für 2 h bei 20°C wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, und der Rückstand wurde mit Ether verrieben, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (0,146 g, 70 %).

LCMS: R_t 3,70 min; m/z 610 (MH⁺).

Beispiel 36:

(2S)-2-(((2S)-2-[[2-(2-Benzoylphenoxy)acetyl]amino]-4-methylpentanoyl)amino)-3-{4-[(4-morpholinylcarbonyl)oxy]phenyl}propansäure

[0187] Diese wurde in ähnlicher Weise aus 2-Hydroxybenzophenon (0,2 g) und Zwischenstufe 27 (0,2 g) hergestellt. Die Titelverbindung wurde als blaßgelber Schaum erhalten (0,057 g, 26 %).
LCMS: R_t 3,60 min; m/z 646 (MH⁺).

Beispiel 37:

(2S)-2-(((2S)-4-Methyl-2-[[2-(2-propylphenoxy)acetyl]amino]pentanoyl)amino)-3-{4-[(4-morpholinylcarbonyl)oxy]phenyl}propansäure

[0188] Diese wurde in ähnlicher Weise aus 2-Propylphenol (0,14 ml) und Zwischenstufe 27 (0,2 g) hergestellt. Die Titelverbindung wurde als weißer Feststoff erhalten (0,141 g, 70 %).
LCMS: R_t 3,71 min; m/z 584 (MH⁺).

Beispiel 38:

(2S)-2-(((2S)-2-({2-[(1-Brom-2-naphthyl)oxy]acetyl}amino)-4-methylpentanoyl)amino)-3-{4-[(4-morpholinylcarbonyl)oxy]phenyl}propansäure

[0189] Diese wurde in ähnlicher Weise aus 1-Brom-2-naphthol (0,23 g) und Zwischenstufe 27 (0,2 g) hergestellt. Die Titelverbindung wurde als weißer Feststoff erhalten (0,11 g, 48 %).
LCMS: R_t 3,91 min; m/z 670 (MH⁺).

Beispiel 39:

(2S)-2-(((2S)-2-[[2-(2-Cyclohexylphenoxy)acetyl]amino]-4-methylpentanoyl)amino)-3-{4-[(4-morpholinylcarbonyl)oxy]phenyl}propansäure

[0190] Zu einer Suspension aus wasserfreiem Kaliumcarbonat (0,1 g) und Natriumiodid (0,06 g) in wasserfreiem DMF (1 ml) wurde 2-Cyclohexylphenol (0,12 g) gefolgt von Zwischenstufe 27 (0,2 g) gegeben. Die Mischung wurde für 18 h bei 20°C gerührt und dann zwischen gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat (10 ml) und Ethylacetat (10 ml) aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt, und die organische Phase wurde weiter mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat (10 ml) und Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohmaterial wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Ethylacetat/Cyclohexan (1:1) gereinigt, um einen weißen Schaum zu ergeben. Zu einer Lösung davon in Dichlormethan (3 ml) wurde Trifluoressigsäure (3 ml) gegeben. Nach Rühren für 2 h bei 20°C wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, und der Rückstand wurde mit Toluol azeotrop destilliert und dann mit Ether verrieben, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (0,118 g, 55 %).
LCMS: R_t 4,16 min; m/z 624 (MH⁺).

Beispiel 40: (2S)-2-(((2S)-2-[[2-(Benzyloxy)carbonyl]amino]-4-methylpentanoyl)amino)-3-{4-[(4-morpholinylcarbonyl)oxy]phenyl}propansäure

[0191] Zu einer Lösung aus Zwischenstufe 13 (0,19 g) in Chloroform (2 ml) wurde Trifluoressigsäure (2 ml) gegeben. Nach Rühren für 4 h bei 20°C wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, und der Rückstand wurde mit Ether verrieben, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (0,156 g, 90 %).
LCMS: R_t 3,22 min; m/z 542 (MH⁺).

Beispiel 41:

(2S)-3-{4-({4-(2-Furoyl)-1-piperazinyl}carbonyl)-oxy}phenyl]-2-(((2S)-2-[[2-(2-iodphenoxy)acetyl]amino]-4-methylpentanoyl)-amino]propansäure

[0192] Zwischenstufe 38 (0,26 mmol) wurde mit DMF (4 ml) behandelt. 2-Iodphenol (0,57 g), Kaliumcarbonat (0,36 g) und Natriumiodid (0,39 g) wurden hinzugegeben, und die Mischung wurde für 16 h bei 20°C geschüttelt. Das Harz wurde filtriert und mit Wasser (2 × 5 ml), DMF (5 × 5 ml) und Dichlormethan (5 × 5 ml) gewaschen und dann mit 1:1 Trifluoressigsäure/Dichlormethan (4 ml) behandelt. Nach 30 min wurde das Harz filtriert, und das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Toluol (5 ml) azeotrop destilliert und dann mit Ether verrieben. Das Rohprodukt wurde aus Acetonitril kristallisiert, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (0,043 g).

LCMS: Rt 3,50 min; m/z 761 (MH⁺).

Beispiel 42:

(2S)-2-(((2S)-2-((2-[2-(tert-Butyl)phenoxy]acetyl)amino)-4-methylpentanoyl)amino)-3-[4-((4-(2-furoyl)-1-piperazinyl)carbonyl)oxy]phenyl]propansäure

[0193] Zwischenstufe 38 (0,26 mmol) wurde mit DMF (4 ml) behandelt. 2-tert-Butylphenol (0,4 ml), Kaliumcarbonat (0,36 g) und Natriumiodid (0,39 g) wurden hinzugegeben, und die Mischung wurde für 16 h bei 20°C geschüttelt. Das Harz wurde filtriert und mit Wasser (2 × 5 ml), DMF (5 × 5 ml) und Dichlormethan (5 × 5 ml) gewaschen und dann mit 1:1 Trifluoressigsäure/Dichlormethan (4 ml) behandelt. Nach 30 min wurde das Harz filtriert, und das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Toluol (5 ml) azeotrop destilliert und dann mit Ether verrieben. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Chloroform/Methanol/Essigsäure (95:5:1) gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (0,04 g).

LCMS: R_t 3,63 min; m/z 691 (MH⁺).

Beispiel 43:

(2S)-2-(((2S)-2-((2-(2-Cyclohexylphenoxy)acetyl)amino)-4-methylpentanoyl)amino)-3-[4-((4-(2-furoyl)-1-piperazinyl)carbonyl)oxy]phenyl]propansäure

[0194] Diese wurde in ähnlicher Weise aus Zwischenstufe 38 (0,26 mmol) und 2-Cyclohexylphenol (0,46 g) hergestellt. Das Rohprodukt wurde unter Verwendung einer Festphasenextraktionskartusche, die Umkehrphasen-Kieselgel enthielt, unter Elution mit einem Chloroform/Methanol-Gradienten (zunehmend von 98:2 auf 80:20) gereinigt, um die Titelverbindung als cremefarbenen Feststoff zu ergeben (0,037 g).

LCMS: R_t 3,83 min; m/z 717 (MH⁺).

Beispiel 44:

(2S)-2-(((2S)-2-((2-((1-Brom-2-naphthyl)oxy)acetyl)amino)-4-methylpentanoyl)amino)-3-[4-((4-(2-furoyl)-1-piperazinyl)carbonyl)oxy]phenyl]propansäure

[0195] Diese wurde in ähnlicher Weise aus Zwischenstufe 38 (0,26 mmol) und 1-Brom-2-naphthol (0,58 g) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus Acetonitril kristallisiert, um die Titelverbindung als cremefarbenen Feststoff zu ergeben (0,064 g).

LCMS: R_t 3,69 min; m/z 763 (MH⁺).

Beispiel 45:

(2S)-3-(4-(((4-((2-(4-Chlorphenyl)acetyl)amino)-1-piperidinyl)carbonyl)oxy)phenyl)-2-(((2S)-2-((2-(2-cyclohexylphenoxy)acetyl)amino)-4-methylpentanoyl)amino]propansäure

[0196] Diese wurde in ähnlicher Weise aus Zwischenstufe 39 (0,29 mmol) und 2-Cyclohexylphenol (0,48 g) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Chloroform/Methanol/Essigsäure (95:5:0,5) gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (0,073 g).

LCMS: R_t 4,13 min; m/z 789 (MH⁺).

Beispiel 46:

(2S)-2-(((2S)-2-((2-(2-Benzoylphenoxy)acetyl)amino)-4-methylpentanoyl)amino)-3-(4-(((4-((2-(4-chlorphenyl)acetyl)amino)-1-piperidinyl)carbonyl)oxy)phenyl]propansäure

[0197] Diese wurde in ähnlicher Weise aus Zwischenstufe 39 (0,29 mmol) und 2-Hydroxybenzophenon (0,55 g) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Chloroform/Methanol/Essigsäure (95:5:0,5) gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (0,065 g).

LCMS: R_t 3,75 min; m/z 811 (MH⁺).

Beispiel 47:

(2S)-3-(4-(((4-((2-(4-Chlorphenyl)acetyl)amino)-1-piperidinyl)carbonyl)oxy)phenyl)-2-(((2S)-2-((2-(2-iodphenoxy)acetyl)amino)-4-methylpentanoyl)amino]propansäure

[0198] Zwischenstufe 37 (0,27 mmol) wurde mit 20 % Piperidin in DMF (5 ml) behandelt und für 1 h bei 20°C

geschüttelt. Das Harz wurde filtriert und mit DMF (5 × 5 ml) gewaschen. Eine Lösung aus Zwischenstufe 43 (0,154 g) in DMF (3 ml) wurde hinzugegeben, gefolgt von einer Lösung aus Benzotriazol-1-yl-oxy-trispyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat (0,285 g) in DMF (2 ml) und Diisopropylethylamin (0,26 ml). Die Mischung wurde für 18 h bei 20°C geschüttelt. Das Harz wurde filtriert und mit DMF (5 × 5 ml) und Dichlormethan (5 × 5 ml) gewaschen und dann mit 1:1 Trifluoressigsäure/Dichlormethan (5 ml) behandelt. Nach 30 min wurde das Harz filtriert, und das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Chloroform/Methanol/Essigsäure (95:5:0,5) gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (0,083 g).

LCMS: R_t 3,76 min; m/z 833 (MH⁺).

Beispiel 48:

(2S)-2-(((2S)-2-((2-[2-tert-Butyl]phenoxy)acetyl)amino)-4-methylpentanoyl)amino)-3-(4-(((4-((2-(4-chlorophenyl)acetyl)amino)-1-piperidiny)carbonyl)oxy)phenyl)propansäure

[0199] Diese wurde in ähnlicher Weise aus Zwischenstufe 37 (0,27 mmol) und Zwischenstufe 46 (0,115 g) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Chloroform/Methanol/Essigsäure (95:5:0,5) gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (0,107 g).

LCMS: R_t 3,93 min; m/z 763 (MH⁺).

Beispiel 49:

(2S)-3-(4-(((4-((2-(4-Chlorphenyl)acetyl)amino)-1-piperidiny)carbonyl)oxy)phenyl)-2-(((2S)-2-((dibenzo[b,d]furan-4-ylcarbonyl)amino)-4-methylpentanoyl)amino)propansäure

[0200] Diese wurde in ähnlicher Weise aus Zwischenstufe 37 (0,27 mmol) und Zwischenstufe 45 (0,117 g) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Chloroform/Methanol/Essigsäure (95:5:0,5) gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (0,056 g).

LCMS: R_t 3,80 min; m/z 765 [M-H]⁻.

Beispiel 50:

(2S)-3-(4-(((4-((2-(4-Chlorphenyl)acetyl)amino)-1-piperidiny)carbonyl)oxy)phenyl)-2-(((2S)-4-methyl-2-((2-((3-(1-piperidiny)carbonyl)-2-naphthyl)oxy)acetyl)amino)pentanoyl)amino)propansäure

[0201] Diese wurde in ähnlicher Weise aus Zwischenstufe 37 (0,27 mmol) und Zwischenstufe 44 (0,173 g) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Chloroform/Methanol/Essigsäure (95:5:0,5) gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (0,062 g).

LCMS: R_t 3,71 min; m/z 868 (MH⁺).

Beispiel 51:

(2S)-2-(((2S)-2-((2-[2-(tert-Butyl)phenoxy]-acetyl)amino)-4-methylpentanoyl)amino)-3-(4-(((4-((2-phenylacetyl)amino)-1-piperidiny)carbonyl)oxy)phenyl)propansäure

[0202] Zwischenstufe 33 (0,23 mmol) wurde mit 1:1 Dichlormethan/THF (3 ml) behandelt. Zwischenstufe 59 (0,105 g) wurde hinzugegeben, gefolgt von Diisopropylethylamin (0,16 ml). Nach Schütteln für 18 h bei 20°C wurde das Harz filtriert, mit Dichlormethan (4 × 5 ml) und Ether (3 × 5 ml) gewaschen und dann im Vakuum getrocknet. LCMS zeigte, daß ein Teil des 4-Nitrophenylcarbonats zum Phenol hydrolysiert worden war, so daß das Harz mit 1:1 Dichlormethan/THF (3 ml), Diisopropylethylamin (0,2 ml) und 4-Nitrophenylchlorformiat (0,23 g) behandelt wurde. Nach Schütteln für 18 h bei 20°C wurde das Harz filtriert und mit Dichlormethan (4 × 5 ml) gewaschen und dann mit 1:1 Dichlormethan/THF (3 ml), Zwischenstufe 59 (0,07 g) und Diisopropylethylamin (0,12 ml) behandelt. Nach Schütteln für 18 h bei 20°C wurde das Harz filtriert und mit Dichlormethan (4 × 5 ml) gewaschen und dann mit 1:1 Trifluoressigsäure/Dichlormethan (3 ml) behandelt. Nach 30 min wurde das Harz filtriert, und das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan, gefolgt von Ether coverdampft, um die Titelverbindung als cremefarbenen Feststoff zu ergeben (0,083 g).

LCMS: R_t 3,99 min; m/z 729 (MH⁺).

Beispiel 52:

(2S)-2-(((2S)-2-((2-[2-(tert-Butyl)phenoxy]acetyl)amino)-4-methylpentanoyl)amino)-3-{4-[[4-[(2-cyclohexylacetyl)amino]-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]phenyl}propansäure

[0203] Diese wurde in ähnlicher Weise aus Zwischenstufe 33 (0,23 mmol) und Zwischenstufe 57 (0,106 g) hergestellt. Die Titelverbindung wurde als cremefarbener Feststoff erhalten (0,073 g).

LCMS: R_t 4,27 min; m/z 735 (MH⁺).

Beispiel 53:

(2S)-2-(((2S)-2-((2-[2-(tert-Butyl)phenoxy]acetyl)amino)-4-methylpentanoyl)amino)-3-{4-[[4-[(2,2-dicyclohexylacetyl)amino]-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]phenyl}propansäure

[0204] Diese wurde in ähnlicher Weise aus Zwischenstufe 33 (0,23 mmol) und Zwischenstufe 58 (0,144 g) hergestellt. Die Titelverbindung wurde als cremefarbener Feststoff erhalten (0,105 g).

LCMS: R_t 4,63 min; m/z 817 (MH⁺).

Beispiel 54:

(2S)-2-(((2S)-4-Methyl-2-((2-(2-methylphenoxy)acetyl)amino)pentanoyl)amino)-3-{4-[[4-[(2-phenylacetyl)amino]-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]phenyl}propansäure

[0205] Diese wurde in ähnlicher Weise aus Zwischenstufe 34 (0,3 mmol) und Zwischenstufe 59 (0,196 g) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Dichlormethan/Methanol/Essigsäure/Wasser (240:15:3:2) gereinigt, um die Titelverbindung als blaßgelben Schaum zu ergeben. (0,091 g).

LCMS: R_t 3,49 min; m/z 687 (MH⁺).

Beispiel 55:

(2S)-2-(((2S)-2-((2-(2-Cyclohexylphenoxy)acetyl)amino)-4-methylpentanoyl)amino)-3-{4-[[4-[(2-phenylacetyl)amino]-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]phenyl}propansäure

[0206] Zwischenstufe 42 (0,27 mmol) wurde mit einer Lösung aus Zwischenstufe 59 (0,178 g) in 1:1 Dichlormethan/THF (2 ml) gefolgt von Diisopropylethylamin (0,95 ml) behandelt. Nach Schütteln für 2 h bei 20°C wurde das Harz filtriert und mit Dichlormethan (5 × 5 ml) gewaschen und dann mit 1:1 Trifluoressigsäure/Dichlormethan (3 ml) behandelt. Nach 30 min wurde das Harz filtriert, und das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Ether verrieben, um die Titelverbindung als cremefarbenen Feststoff zu ergeben (0,074 g).

LCMS: R_t 4,04 min; m/z 755 (MH⁺).

Beispiel 56:

(2S)-3-{4-[[4-[(2-Cyclohexylacetyl)amino]-1-piperidinyl]carbonyl]oxy]phenyl}-2-(((2S)-2-((2-(2-cyclohexylphenoxy)acetyl)amino)-4-methylpentanoyl)amino)propansäure

[0207] Diese wurde in ähnlicher Weise aus Zwischenstufe 42 (0,27 mmol) und Zwischenstufe 57 (0,18 g) hergestellt. Die Titelverbindung wurde als cremefarbener Feststoff erhalten (0,102 g).

LCMS: R_t 4,22 min; m/z 761 (MH⁺).

Biologische Daten

[0208] Die Verbindungen der Beispiele wurde in Test (1), dem Jurkat-Adhäsionstest, untersucht, und die erhaltenen Ergebnisse waren wie folgt:

Beispiel	pIC ₅₀	SEM*	n*
1	7,88	0,18	6
2	8,03	0,24	4
3	7,38	0,12	4
4	7,78	0,08	4
5	8,11	0,03	4
6	8,25	0,06	4
7	8,58	0,03	4
8	7,37	0,15	4
9	7,58	0,10	5
10	8,08	0,05	9
11	8,08	0,12	10
12	7,96	0,06	8
13	7,59	0,11	4
14	7,78	0,07	4
15	8,57	0,04	8
16	8,49	0,10	8
17	8,59	0,09	8
18	8,43	0,38	5
19	8,12	0,06	5
20	7,83	0,03	6
21	8,41	0,07	9
22	7,65	0,17	4
23	8,35	0,02	10
24	8,22	0,08	10
25	8,50	0,08	10
26	8,53	0,03	4
27	8,55	0,10	7
28	8,46	0,05	10
29	7,79	0,08	6
30	8,24	0,03	4
31	7,59	0,04	4
32	7,62	0,13	6
33	8,46	0,03	9
34	7,57	0,14	4

Beispiel	pIC ₅₀	SEM*	n*
35	8,18	0,06	6
36	7,91	0,07	6
37	8,24	0,07	6
38	7,81	0,15	4
39	7,65	0,12	4
40	8,04	0,15	4
41	8,03	0,07	4
42	7,96	0,07	6
43	7,65	0,07	6
44	7,62	0,05	5
45	7,24	0,11	6
46	7,36	0,04	4
47	7,48	0,07	4
48	7,38	0,04	4
49	7,35	0,06	4
50	7,60	0,10	4
51	7,86	0,05	8
52	7,48	0,21	4
53	6,81	0,10	5
54	8,25	0,03	5
55	7,21	0,13	4
56	7,06	0,19	6

*SEM: Standardfehler des Mittelwerts von n Experimenten

[0209] Die Verbindungen der Beispiele 16, 17, 20, 21, 23, 24, 27 und 28 wurden in Test (2), dem Test der CD3/VCAM-1-Costimulation der T-Zell1-Proliferation, untersucht, und die Ergebnisse wurden wie folgt erhalten:

Beispiel	pIC ₅₀
16	7,4
17	7,5
20	6,9
21	6,9
23	6,9
24	7,1
27	7,5
28	6,8

[0210] Die Verbindungen der Beispiele 16, 17, 20, 21, 23, 24, 27 und 28 wurden ebenfalls in Test (3), der Inhibierung der Lungen-Eosinophilinfiltration und Hyperreaktivität im Meerschweinchen (intratracheale Dosis 0,5 Stunden vor und 6 Stunden nach der Antigenexposition gegeben), untersucht, und die Ergebnisse waren wie folgt:

Beispiel	Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}$ Körper- gewicht)	% Inhibierung	
		Eosinophil- anreicherung	Hyper- reaktivität
16	0,2	62	80
	2	78	95
17	0,2	68	58
	2	61	88
20	0,2	97	85
	2	79	100
21	0,2	49	82
	2	79	85
23	2	51	79
24	0,2	26	44
	2	77	85
27	0,2	58	88
	2	90	87
28	0,2	3	70
	2	62	47
Dexamethason (Positivkontrolle)	200	55	80

[0211] Die Verbindungen der Beispiele 16, 17, 20, 21, 23, 24, 27 und 28 wurden ebenfalls in Test (4), dem RPMI 8866/MAdCAM-1-Adhäsionstest, untersucht, und die Ergebnisse waren wie folgt:

Beispiel	pIC ₅₀	SEM*	n*
16	6,8	0,09	3
17	6,8	0,08	3
20	6,7	0,16	2
21	6,7	0,08	3
23	7,2	0,27	3
24	6,6	0,05	3
27	7,5	0,2	3
28	6,9	0,1	3

*SEM: Standardfehler des Mittelwerts von n Experimenten

Abkürzungen

WSCDI	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid
PyBop	Benzotriazol-1-yloxy-trispyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat
DIC	1,3-Diisopropylcarbodiimid
HOBT	1-Hydroxybenzotriazol
Boc	tert-Butoxycarbonyl

Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
Cbz	Carbobenzyloxy
DIPEA	Diisopropylethylamin
DCM	Dichlormethan
DMF	Dimethylformamid
THF	Tetrahydrofuran
NMP	1-Methyl-2-pyrrolidinon

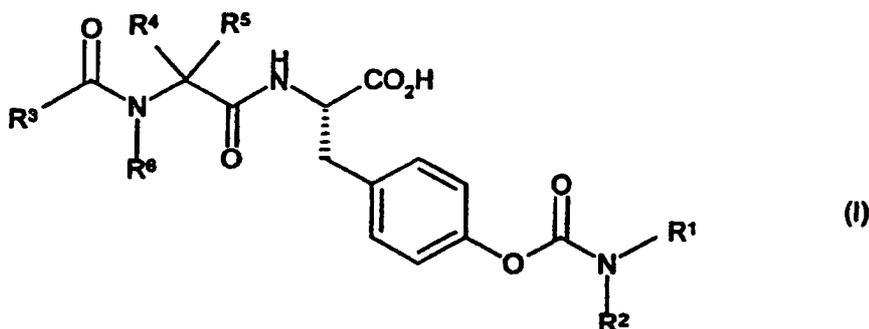
Literaturstellen:

Baron, J.L. et al. (1994), J. Clin. Invest. 93, 1700–1708 Danahay et al. (1997), Br. J. Pharmacol. 120(2), 28–297
 Ferguson, T.A. et al. (1991), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88, 8072–8076
 Griffiths, J. und Hawkins, C. (1977), J. Appl Chem. Biotechnol. 27(10), 558–564
 Lobb, R.R. und Hemler, M.E. (1994), J. Clin. Invest. 94, 1722–1728 Podolsky, D.K. et al. (1993), J. Clin. Invest. 92, 372–380 Sanjar, S., McCabe, P.J., Fattah, D., Humbles, A.A. und Pole, S.M. (1992), Am. Rev. Respir. Dis. 145, A40.
 Shah, S. et al. (1992), J. Med. Chem. 35(21), 3745–3754 Wahl, S.M. et al. (1994), J. Clin. Invest. 94, 655–662

[0212] Durchgehend in der Beschreibung und in den Ansprüchen, die folgen, versteht sich das Wort "umfassen" und Variationen wie "umfaßt" und "umfassend", wenn der Zusammenhang nicht anderes erfordert, derart, daß sie den Einschluß einer angegebenen ganzen Zahl oder eines angegebenen Schrittes oder einer angegebenen Gruppe von ganzen Zahlen implizieren, aber nicht den Ausschluß jeder anderen ganzen Zahl oder jedes anderen Schrittes oder jeder anderen Gruppe von ganzen Zahlen oder Schritten.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I):



worin R¹ und R² unabhängig darstellen:

- (i) -C₁₋₆-Alkyl, -C₃₋₈-Cycloalkyl oder -C₁₋₃-Alkyl-C₃₋₈-cycloalkyl oder eine solche Gruppe, in der Alkyl oder Cycloalkyl mit einem oder mehreren aus Halogen, -CN, Nitro, Hydroxy oder -OC₁₋₆-Alkyl substituiert ist;
- (ii) -(CH₂)_eAr¹ oder -(CH₂)_eOAr¹;
 oder NR¹R² zusammen Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Thiomorpholinyl, Morpholinyl oder Azepinyl darstellen oder eine solche Gruppe, die an einen Benzolring kondensiert ist, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren aus -(CO)_n(CH₂)_tAr¹, -(CO)_nC₁₋₆-AlkylAr¹Ar², -(CO)_nC₁₋₆-Alkyl, -(CH₂)_rOH, -(CH₂)_rO(CH₂)_pOH, -(CH₂)_rOC₁₋₆-Alkyl, -O(CH₂)_tAr¹, -(CH₂)_rSO₂Ar¹, Piperidin-1-yl, -(CH₂)_tCONR⁸R⁹, -NR¹⁰(CO)_n(CH₂)_tAr¹, -NR¹⁰(CO)_nC₁₋₃-Alkyl-C₃₋₆-cycloalkyl, -NR¹⁰(CO)_nC₁₋₆-Alkyldi-C₃₋₆-cycloalkyl, -CONR¹⁰(CH₂)_tAr¹, Halogen, -NHSO₂C₁₋₆-Alkyl, -SO₂NR¹⁰R¹¹, -SO₂C₁₋₆-Alkyl oder -SO₂Ar₂;
- R³ -C₁₋₆-AlkylNHC(=NH)NH₂, -C₂₋₆-AlkenylNHC(=NH)NH₂, -C₂₋₆-AlkylNHC(=NH)NH₂, -C₁₋₆-AlkylNR¹⁴R¹⁸, -(CH₂)_hCONR¹⁴R¹⁸, -(CH₂)_hCOC₁₋₆-Alkyl, -(CH₂)_dCHNR¹⁸CONR²⁰R²¹, -(CH₂)_mNR¹⁸CONR¹⁴R¹⁸, -(CH₂)_dNR¹⁸Ar³, -(CH₂)_dCONR¹⁸Ar³, -(CH₂)_hCOOR¹⁸, -(CH₂)_cAr³, -O(CH₂)_cAr³, -(CH₂)_dCO(CH₂)_sAr³ oder -(CH₂)_dOAr³ darstellt; oder R³ -(CH₂)_c-2,4-Imidazolidindion, -(CH₂)_c(Piperidin-4-yl), -(CH₂)_c(Piperidin-3-yl), -(CH₂)_c(Piperidin-2-yl), -(CH₂)_c(Morpholin-3-yl) oder -(CH₂)_c(Morpholin-2-yl) darstellt, gegebenenfalls substituiert am Stickstoff mit -(CO)_fC₁₋₆-Alkyl, -(CO)_f(CH₂)_cAr² oder -C(=NH)NH₂;
- oder R³ -(CH₂)_z-Dibenzofuran darstellt, gegebenenfalls substituiert mit -C₁₋₆-Alkyl oder Halogen; oder R³ -(CH₂)_c-Thioxanthen-9-on darstellt;
- R⁴ Wasserstoff, -C₁₋₆-Alkyl, -C₁₋₃-Alkyl-C₃₋₆-cycloalkyl, -(CH₂)_dAr², -C₁₋₄-Alkyl-X-R⁷, -C₁₋₄-AlkylSO₂C₁₋₄-alkyl, -C₁₋₆-AlkylNR¹²R¹³ oder -C₁₋₆-AlkylNR¹²COC₁₋₆-alkyl darstellt;

R⁵ Wasserstoff darstellt oder R⁴R⁵ zusammen mit dem Kohlenstoff, an den sie gebunden sind, einen C₅₋₇-Cycloalkyrling bilden;

R⁶ Wasserstoff oder -C₁₋₆-Alkyl darstellt;

R⁷ Wasserstoff, -(CH₂)_wNR¹²R¹³, -(CH₂)_uAr² oder -(CH₂)_wNR¹²COC₁₋₆-alkyl darstellt;

R⁸, R⁹, R¹⁶ und R¹⁷ unabhängig Wasserstoff, -C₁₋₆-Alkyl, -C₃₋₆-Cycloalkyl, -C₁₋₃-Alkyl-C₃₋₆-cycloalkyl oder -C₂₋₆-Alkenyl darstellen oder NR⁸R⁹ oder NR¹⁶R¹⁷ zusammen Morpholinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl oder Piperazinyl, das mit -C₁₋₆-Alkyl, -CO-Phenyl oder -SO₂-Methyl substituiert ist, darstellen;

R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁵, R¹⁸, R²⁰ und R²¹ unabhängig Wasserstoff oder -C₁₋₆-Alkyl darstellen;

R¹⁴, R¹⁹ und R²² unabhängig Wasserstoff, -C₁₋₆-Alkyl, -C₃₋₆-Cycloalkyl oder -(CH₂)_xAr⁴ darstellen oder NR¹⁴R¹⁸ oder NR¹⁵R²² zusammen Morpholinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl oder N-C₁₋₆-Alkylpiperazinyl darstellen;

Ar¹ Phenyl oder einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen Ring darstellt, der 1 bis 3 Heteroatome enthält, ausgewählt aus O, N und S, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren aus Halogen, C₁₋₆-Alkyl, Hydroxy, -OC₁₋₆-Alkyl, CF₃, Nitro, -Ar² oder -OAr₂;

Ar² Phenyl darstellt, das gegebenenfalls substituiert ist mit einem oder mehreren aus Halogen, -C₁₋₆-Alkyl, Hydroxy, -OC₁₋₆-Alkyl, -CF₃ oder Nitro;

Ar³ Phenyl, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen Ring, der 1 bis 3 Heteroatome enthält, ausgewählt aus O, N oder S, oder eine solche Gruppe darstellt, die an einen Benzolring kondensiert ist, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren aus -CO(CH₂)_gAr⁴, -(CH₂)_yAr⁴, -(CH₂)_yCOAr⁴, -(CO)_aC₁₋₆-Alkyl, -(CO)_aC₂₋₆-Alkenyl, -(CO)_aC₂₋₆-Alkyl, -(CO)_aC₃₋₈-Cycloalkyl, -(CO)_aC₁₋₆-Halogenalkyl, Halogen, -COCH₂CN, -(CH₂)_bNR¹⁶R¹⁷, -(CH₂)_bNHC(=NH)NH₂, -CYNR¹⁶(CO)_aR¹⁷, -(CH₂)_bNR¹⁵CO¹⁹, -(CH₂)_bCO¹⁵NR¹⁵R²², -(CH₂)_bNR¹⁵CO¹⁹NR¹⁵R²², -(CH₂)_bCO¹⁵NR¹⁵(CH₂)_jNR¹⁵R²², -(CH₂)_bSO₂NR¹⁵R²², -(CH₂)_bSO₂NR¹⁵COAr², -(CH₂)_bNR¹⁵SO₂R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -SOR¹⁹, -(CH₂)_zOH, -COOR¹⁵, -CHO, -OC₁₋₁₀-Alkyl, -O(CH₂)_jNR¹⁵R²², -O(CH₂)_jNHC(=NH)NH₂, -O(CH₂)_bCONR¹⁶R¹⁷, -O(CH₂)_kCOOR¹⁵, -O(CH₂)_jOAr², -O(CH₂)_bAr², 3-Phenyl-2-pyrazolin-5-on oder 4,5-Dihydro-3(2H)-pyridazinon;

Ar⁴ Phenyl oder einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen Ring darstellt, der 1 bis 3 Heteroatome enthält, ausgewählt aus O, N und S, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren aus Halogen, -C₁₋₆-Alkyl, Hydroxy, -OC₁₋₆-Alkyl, -CF₃, Nitro oder -CONH₂;

X und Y unabhängig O oder S darstellen;

a, f, k, s und n unabhängig 0 oder 1 darstellen;

b, c, r, x, y und z unabhängig eine ganze Zahl von 0 bis 2 darstellen;

d, g und u unabhängig 1 oder 2 darstellen;

e, h, q und w unabhängig eine ganze Zahl von 1 bis 3 darstellen;

j und p unabhängig eine ganze Zahl von 2 bis 4 darstellen;

m unabhängig eine ganze Zahl von 0 bis 4 darstellt;

t unabhängig eine ganze Zahl von 0 bis 3 darstellt;

und Salze und Solvate davon.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, worin R⁴ -C₁₋₆-Alkyl darstellt, R⁵ Wasserstoff darstellt oder R⁴R⁵ zusammen mit dem Kohlenstoff, an den sie gebunden sind, einen Cyclohexyrling bilden und R⁶ Wasserstoff oder Methyl darstellt.

3. Verbindung gemäß Anspruch 2, worin R⁴ -C₁₋₆-Alkyl darstellt und R⁴ und R⁶ Wasserstoff darstellen.

4. Verbindung gemäß Anspruch 3, worin R⁴ -CH₂CHMe₂ darstellt und R⁵ und R⁶ Wasserstoff darstellen.

5. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, worin NR¹R² zusammen Piperidinyl, Piperazinyl, Thiomorpholinyl, Morpholinyl oder 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin darstellen, gegebenenfalls substituiert mit -(CO)_n(CH₂)_rAr¹, -(CO)_nC₁₋₆-Alkyl, -(CH₂)_tCONR⁸R⁹, -NR¹⁰O(CO)_n(CH₂)_rAr¹, -NR¹⁰(CO)_nC₁₋₃-Alkyl-C₃₋₆-cycloalkyl, -NR¹⁰(CO)_nC₁₋₆-Alkyldi-C₃₋₆-cycloalkyl, -(CH₂)_rOC₁₋₆-Alkyl, -(CH₂)_rO(CH₂)_pOH, Piperidin-1-yl, -(CH₂)_rOH oder -CONR¹⁰(CH₂)_rAr¹.

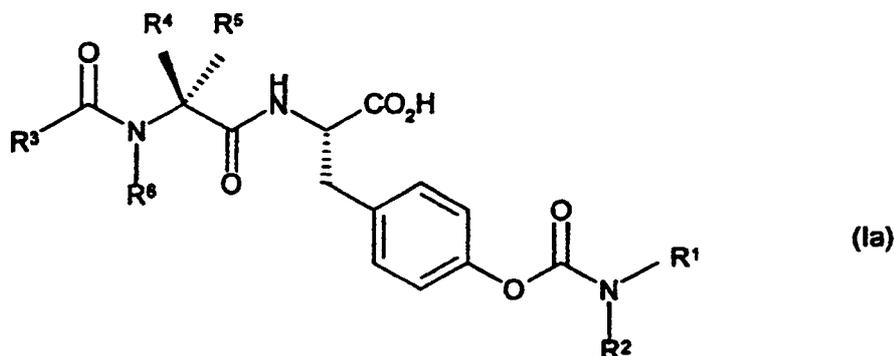
6. Verbindung gemäß Anspruch 5, worin NR¹R² zusammen Morpholinyl oder Piperazinyl, das gegebenenfalls mit -(CO)_nC₁₋₆-Alkyl N-substituiert ist, Piperazinyl, das mit -(CO)_n(CH₂)_rAr¹ substituiert ist, Piperidinyl, das mit -NR¹⁰(CO)_n(CH₂)_rAr¹ substituiert ist, oder Piperidinyl, das mit -(CH₂)_tCONR⁸R⁹ substituiert ist, darstellen.

7. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, worin R³ -(CH₂)_c-2,4-Imidazolidindion-3-yl, -(CH₂)_c-Thioxanthen-9-on-3-yl, -(CH₂)_cAr³, -O(CH₂)_cAr³, -(CH₂)_dOAr³ oder -(CH₂)_zDibenzofuran darstellt.

8. Verbindung gemäß Anspruch 7, worin R³ -OCH₂Ar³, -CH₂OAr³ oder Dibenzofuran darstellt.

9. Verbindung gemäß Anspruch 8, worin R^3 $-CH_2OAr^3$ darstellt.

10. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, worin R^4 und R^5 die in Formel (Ia) gezeigte stereochemische Orientierung haben:



11. Verbindung der Formel (I), die:

- (2S)-2-(((2S)-2-[[2-(2-Benzoylphenoxy)acetyl]amino]-4-methylpentanoyl)amino)-3-{4-[[4-[(2-phenylacetyl)amino]-1-piperidinyl]-carbonyl]oxy}phenyl}propansäure;
 (2S)-2-(((2S)-4-Methyl-2-[[2-[[3-(1-piperidinylcarbonyl)-2-naphthyl]oxy]acetyl]amino]pentanoyl)amino)-3-{4-[[4-[(2-phenylacetyl)-amino]-1-piperidinyl]carbonyl]oxy}phenyl}propansäure;
 (2S)-3-{4-[[4-[(2,2-Dicyclohexylacetyl)amino]-1-piperidinyl]-carbonyl]oxy}phenyl}-2-[[2-(2S)-4-methyl-2-[[2-[(4-(1-piperidinylcarbonyl)-phenoxy]acetyl)-amino]pentanoyl]amino]propansäure;
 (2S)-2-(((2S)-4-Methyl-2-[[2-[(4-(1-piperidinylcarbonyl)-phenoxy]acetyl]amino]pentanoyl)-amino)-3-{4-[(4-morpholinylcarbonyl)-oxy]phenyl}propansäure;
 (2S)-3-{4-[[4-(Aminocarbonyl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy}-phenyl}-2-[[2-(2S)-4-methyl-2-[[2-[(4-(1-piperidinylcarbonyl)phenoxy]-acetyl]amino]pentanoyl]amino]propansäure;
 (2S)-3-{4-[[4-[(2-Cyclohexylacetyl)amino]-1-piperidinyl]-carbonyl]oxy}phenyl}-2-[[2-(2S)-2-[[2-(2-iodphenoxy)acetyl]amino]-4-methylpentanoyl]amino]propansäure;
 (2S)-3-{4-[[4-[(2-Dicyclohexylacetyl)amino]-1-piperidinyl]-carbonyl]oxy}phenyl}-2-[[2-(2S)-2-[[2-(2-iodphenoxy)acetyl]amino]-4-methylpentanoyl]amino]propansäure;
 (2S)-2-(((2S)-2-[(Dibenzo[b,d]furan-4-ylcarbonyl)amino]-4-methylpentanoyl)amino)-3-{4-[(4-morpholinylcarbonyl)oxy]phenyl}propansäure;
 (2S)-2-(((2S)-2-[(Dibenzo[b,d]furan-4-ylcarbonyl)amino]-4-methylpentanoyl)amino)-3-{4-[[4-[(2-phenylacetyl)amino]-1-piperidinyl]-carbonyl]oxy}phenyl}propansäure;
 (2S)-2-(((2S)-2-[[2-(2-Iodphenoxy)acetyl]amino]-4-methylpentanoyl)amino)-3-{4-[[4-[(2-phenylacetyl)amino]-1-piperidinyl]carbonyl]-oxy}phenyl}propansäure;
 (2S)-3-{4-[[4-Acetyl-1-piperazinyl]carbonyl]oxy}phenyl}-2-[[2-(2S)-2-[[2-(2-iodphenoxy)acetyl]amino]-4-methylpentanoyl]amino]-propansäure;
 (2S)-3-{4-[[4-Benzoyl-1-piperazinyl]carbonyl]oxy}phenyl}-2-[[2-(2S)-2-[[2-(2-iodphenoxy)acetyl]amino]-4-methylpentanoyl]amino]propansäure;
 (2S)-3-{4-[[4-Benzoyl-1-piperazinyl]carbonyl]oxy}phenyl}-2-[[2-(2S)-2-[[2-(2,4-dichlorphenoxy)acetyl]amino]-4-methylpentanoyl]amino]-propansäure;
 (2S)-3-{4-[[4-(Aminocarbonyl)-1-piperidinyl]carbonyl]oxy}-phenyl}-2-[[2-(2S)-2-[[2-(2-iodphenoxy)acetyl]amino]-4-methylpentanoyl]-amino]propansäure;
 (2S)-2-(((2S)-2-[[2-[(2-tert-Butyl)phenoxy]acetyl]amino]-4-methylpentanoyl]amino)-3-{4-[[4-(1-piperidinylcarbonyl)-1-piperidinyl]-carbonyl]oxy}phenyl}propansäure;
 (2S)-2-(((2S)-4-Methyl-2-[[2-(2-methylphenoxy)acetyl]amino]-pentanoyl)amino)-3-{4-[[4-(1-piperidinylcarbonyl)-1-piperidinyl]carbonyl]-oxy}phenyl}propansäure;
 (2S)-2-(((2S)-2-[(Dibenzo[b,d]furan-4-ylcarbonyl)amino]-4-methylpentanoyl)amino)-3-{4-[[4-(1-piperidinylcarbonyl)-1-piperidinyl]-carbonyl]oxy}phenyl}propansäure;
 (2S)-2-(((2S)-2-[[2-[(1-Brom-2-naphthyl)oxy]acetyl]amino]-4-methylpentanoyl]amino)-3-{4-[[4-(1-piperidinylcarbonyl)-1-piperidinyl]-carbonyl]oxy}phenyl}propansäure;
 (2S)-2-(((2S)-2-[[2-[(2-tert-Butyl)phenoxy]acetyl]amino]-4-methylpentanoyl]amino)-3-{4-[[4-[(4-fluorbenzyl)amino]carbonyl]-1-piperidinyl]carbonyl]oxy}phenyl}propansäure;
 (2S)-2-(((2S)-2-[[2-(2,4-Dichlorphenoxy)acetyl]amino]-4-methylpentanoyl)amino)-3-{4-[(4-morpholinylcarbonyl)oxy]phenyl}propansäure;
 (2S)-2-(((2S)-2-[[2-(2-Benzoylphenoxy)acetyl]amino]-4-methylpentanoyl)amino)-3-{4-[(4-morpholinylcarbonyl)oxy]phenyl}propansäure;
 (2S)-2-(((2S)-4-Methyl-2-[[2-(2-propylphenoxy)acetyl]amino]-pentanoyl)amino)-3-{4-[(4-morpholinylcarbonyl)

oxy]phenyl}propansäure;

(2S)-2-(((2S)-2-((2-((1-Brom-2-naphthyl)oxy)acetyl)amino)-4-methylpentanoyl)amino)-3-{4-[(4-morpholinylcarbonyl)oxy]phenyl}propansäure;

(2S)-2-(((2S)-2-(((Benzyloxy)carbonyl)amino)-4-methylpentanoyl)amino)-3-{4-[(4-morpholinylcarbonyl)oxy]phenyl}propansäure;

(2S)-3-{4-[[4-(2-Furoyl)-1-piperazinyl]carbonyl]oxy}phenyl]-2-(((2S)-2-[[2-(2-iodphenoxy)acetyl]amino]-4-methylpentanoyl)amino)-propansäure;

(2S)-2-(((2S)-2-[[2-(2-Cyclohexylphenoxy)acetyl]amino]-4-methylpentanoyl)amino)-3-{4-[[4-(2-furoyl)-1-piperazinyl]carbonyl]oxy}-phenyl}propansäure;

(2S)-2-(((2S)-2-((2-((1-Brom-2-naphthyl)oxy)acetyl)amino)-4-methylpentanoyl)amino)-3-{4-[[4-(2-furoyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-oxy}phenyl}propansäure;

(2S)-3-(4-[[4-[[2-(4-Chlorphenyl)acetyl]amino]-1-piperidiny]-carbonyl]oxy}phenyl)-2-(((2S)-2-[[2-(2-cyclohexylphenoxy)acetyl]amino]-4-methylpentanoyl)amino)propansäure;

(2S)-2-(((2S)-2-[[2-(2-Benzoylphenoxy)acetyl]amino]-4-methylpentanoyl)amino)-3-(4-[[4-[[2-(4-chlorphenyl)acetyl]amino]-1-piperidiny]carbonyl]oxy}phenyl)propansäure;

(2S)-3-(4-[[4-[[2-(4-Chlorphenyl)acetyl]amino]-1-piperidiny]-carbonyl]oxy}phenyl)-2-(((2S)-2-[[2-(2-iodphenoxy)acetyl]amino]-4-methylpentanoyl)amino)propansäure;

(2S)-2-(((2S)-2-((2-[[2-tert-Butyl]phenoxy]acetyl)amino)-4-methylpentanoyl)amino)-3-(4-[[4-[[2-(4-chlorphenyl)acetyl]amino]-1-piperidiny]carbonyl]oxy}phenyl)propansäure;

(2S)-3-(4-[[4-[[2-(4-Chlorphenyl)acetyl]amino]-1-piperidiny]-carbonyl]oxy}phenyl)-2-(((2S)-2-[(dibenzo[b,d]furan-4-ylcarbonyl)amino]-4-methylpentanoyl)amino)propansäure;

(2S)-3-(4-[[4-[[2-(4-Chlorphenyl)acetyl]amino]-1-piperidiny]-carbonyl]oxy}phenyl)-2-(((2S)-4-methyl-2-[[2-[[3-(1-piperidiny]carbonyl)-2-naphthyl]oxy]acetyl]amino]pentanoyl)amino)propansäure;

(2S)-2-(((2S)-2-((2-[[2-(tert-Butyl)phenoxy]acetyl]amino)-4-methylpentanoyl)amino)-3-{4-[[4-[[2-(cyclohexylacetyl)amino]-1-piperidiny]carbonyl]oxy}phenyl}propansäure;

(2S)-2-(((2S)-2-((2-[[2-(tert-Butyl)phenoxy]acetyl]amino)-4-methylpentanoyl)amino)-3-{4-[[4-[[2,2-dicyclohexylacetyl]amino]-1-piperidiny]carbonyl]oxy}phenyl}propansäure;

(2S)-2-(((2S)-4-Methyl-2-[[2-(2-methylphenoxy)acetyl]amino]-pentanoyl)amino)-3-{4-[[4-[[2-phenylacetyl]amino]-1-piperidiny]carbonyl]-oxy}phenyl}propansäure;

(2S)-2-(((2S)-2-[[2-(2-Cyclohexylphenoxy)acetyl]amino]-4-methylpentanoyl)amino)-3-{4-[[4-[[2-phenylacetyl]amino]-1-piperidiny]-carbonyl]oxy}phenyl}propansäure;

(2S)-3-{4-[[4-[[2-(2-Cyclohexylacetyl)amino]-1-piperidiny]-carbonyl]oxy}phenyl}-2-(((2S)-2-[[2-(2-cyclohexylphenoxy)acetyl]amino]-4-methylpentanoyl)amino)propansäure;

und Salze and Solvate davon ist.

12. Verbindung der Formel (I), die:

(2S)-2-(((2S)-2-[[2-(2-Iodphenoxy)acetyl]amino]-4-methylpentanoyl)amino)-3-{4-[(4-morpholinylcarbonyl)oxy]phenyl}propansäure;

(2S)-2-(((2S)-2-((2-[[2-(tert-Butyl)phenoxy]acetyl]amino)-4-methylpentanoyl)amino)-3-{4-[(4-morpholinylcarbonyl)oxy]phenyl}propansäure;

(2S)-3-(4-[[4-(4-Acetyl-1-piperazinyl)carbonyl]oxy}phenyl)-2-(((2S)-2-((2-[[2-(tert-butyl)phenoxy]acetyl]amino)-4-methylpentanoyl)-amino)propansäure;

(2S)-2-(((2S)-2-[[2-(2-Cyclohexylphenoxy)acetyl]amino]-4-methylpentanoyl)amino)-3-{4-[(4-morpholinylcarbonyl)oxy]phenyl}propansäure;

(2S)-2-(((2S)-2-((2-[[2-(tert-Butyl)phenoxy]acetyl]amino)-4-methylpentanoyl)amino)-3-{4-[[4-[[2-phenylacetyl]amino]-1-piperidiny]-carbonyl]oxy}phenyl}propansäure;

(2S)-3-(4-[[4-(4-Benzoyl-1-piperazinyl)carbonyl]oxy}phenyl)-2-(((2S)-2-((2-[[2-(tert-butyl)phenoxy]acetyl]amino)-4-methylpentanoyl)-amino)propansäure;

(2S)-3-(4-[[4-(4-Acetyl-1-piperazinyl)carbonyl]oxy}phenyl)-2-(((2S)-2-[(dibenzo[b,d]furan-4-ylcarbonyl)amino]-4-methylpentanoyl)amino)-propansäure;

(2S)-2-(((2S)-2-((2-[[2-(tert-Butyl)phenoxy]acetyl]amino)-4-methylpentanoyl)amino)-3-{4-[[4-(2-furoyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-oxy}phenyl}propansäure;

(2S)-2-(((2S)-2-[(Dibenzo[b,d]furan-4-ylcarbonyl)amino]-4-methylpentanoyl)amino)-3-{4-[[4-(2-furoyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-oxy}phenyl}propansäure;

(2S)-3-(4-[[4-(4-Benzoyl-1-piperazinyl)carbonyl]oxy}phenyl)-2-(((2S)-4-methyl-2-[[2-(2-methylphenoxy)acetyl]amino]pentanoyl)amino)-propansäure;

(2S)-3-(4-[[4-(4-Benzoyl-1-piperazinyl)carbonyl]oxy}phenyl)-2-(((2S)-2-[(dibenzo[b,d]furan-4-ylcarbonyl)amino]-4-methylpentanoyl)amino)-propansäure;

und Salze und Solvate davon ist.

13. Verbindung der Formel (I), die:

(2S)-3-(4-[[4-Acetyl-1-piperazinyl]carbonyloxy]phenyl)-2-(((2S)-4-methyl-2-[[2-(2-methylphenoxy)acetyl]amino]pentanoyl)amino)-propansäure;
 (2S)-3-[4-({[4-(Aminocarbonyl)-1-piperidinyl]carbonyloxy}-phenyl)-2-(((2S)-2-[(dibenzo[b,d]furan-4-ylcarbonyl)amino]-4-methylpentanoyl)amino)propansäure;
 (2S)-3-[4-({[4-(Aminocarbonyl)-1-piperidinyl]carbonyloxy}-phenyl)-2-(((2S)-2-({2-[2-(tert-butyl)phenoxy]acetyl]amino)-4-methylpentanoyl)amino)propansäure;
 (2S)-2-(((2S)-4-Methyl-2-[[2-(2-methylphenoxy)acetyl]amino]-pentanoyl)amino)-3-[4-((4-morpholinylcarbonyl)oxy]phenyl]propansäure;
 (2S)-3-[4-({[4-(Aminocarbonyl)-1-piperidinyl]carbonyloxy}-phenyl)-2-(((2S)-2-[[2-(2-benzoylphenoxy)acetyl]amino]-4-methylpentanoyl)-amino)propansäure;
 (2S)-2-(((2S)-2-({2-[4-(Aminocarbonyl)phenoxy]acetyl]amino)-4-methylpentanoyl)amino)-3-[4-({[4-(aminocarbonyl)-1-piperidinyl]carbonyl}-oxy)phenyl]propansäure;
 und Salze und Solvate davon ist.

14. Verbindung der Formel (I), die:

(2S)-3-[4-({[4-(Aminocarbonyl)-1-piperidinyl]carbonyl}-oxy)phenyl]-2-(((2S)-4-methyl-2-[[2-(2-methylphenoxy)acetyl]amino]-pentanoyl)amino)propansäure oder ein Salz oder Solvat davon ist.

15. Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 14, die:

(2S)-3-[4-({[4-(Aminocarbonyl)-1-piperidinyl]carbonyloxy}-phenyl)-2-(((2S)-4-methyl-2-[[2-(2-methylphenoxy)acetyl]amino]pentanoyl)-amino)propansäure-Kaliumsalz oder ein Solvat davon ist.

16. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (I) wie in einem der Ansprüche 1 bis 15 definiert oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz oder Solvat davon im Gemisch mit einem oder mehreren pharmazeutisch akzeptablen Verdünnungsmitteln oder Trägern umfaßt.

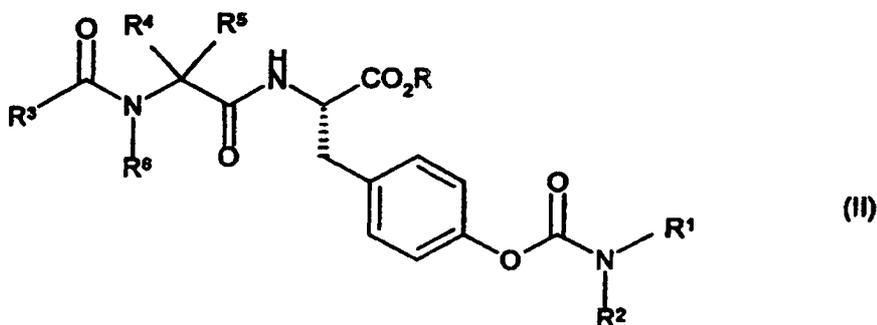
17. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15 oder ein physiologisch akzeptables Salz oder Solvat davon in Kombination zusammen mit einem langwirkenden β_2 -adrenergen Rezeptoragonisten umfaßt.

18. Verbindung der Formel (I) wie in einem der Ansprüche 1 bis 15 definiert oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz oder Solvat davon zur Verwendung als Pharmazeutikum.

19. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) wie in einem der Ansprüche 1 bis 15 definiert oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes oder Solvats davon in der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von inflammatorischen Krankheiten.

20. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) wie in einem der Ansprüche 1 bis 19 definiert, welches umfaßt:

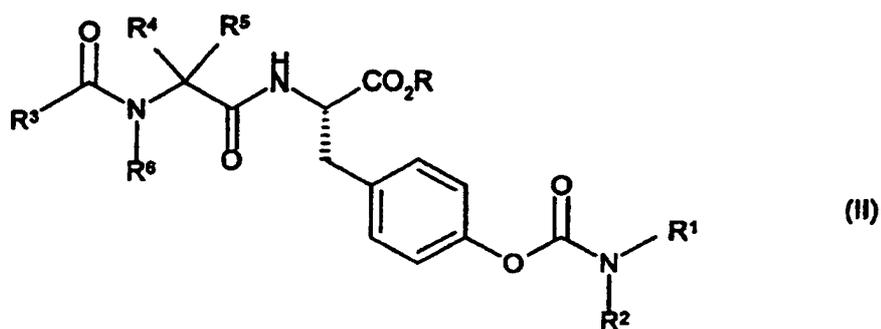
(a) Hydrolyse eines Carbonsäureesters der Formel (II):



worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ wie in den Ansprüchen 1 bis 10 definiert sind und R eine zur Bildung eines Carbonsäureesters fähige Gruppe ist; oder

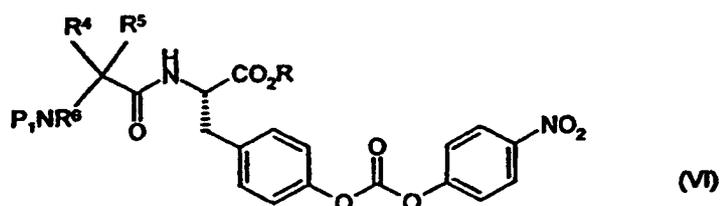
(b) Entschützen einer Verbindung der Formel (I), die geschützt ist.

21. Verbindung der Formel (II):



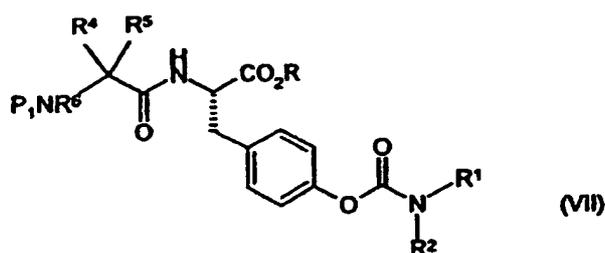
worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ wie in den Ansprüchen 1 bis 10 definiert sind und R C₁₋₆-Alkyl ist.

22. Verbindung der Formel (VI):



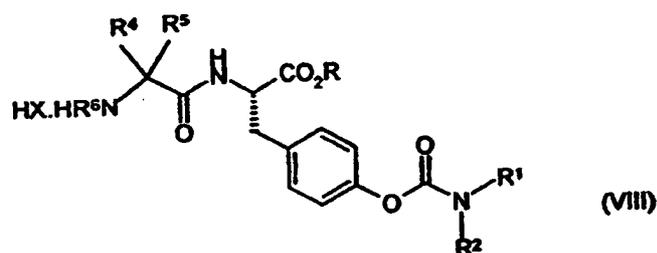
worin P₁ Boc darstellt, R⁴, R⁵ und R⁶ wie in den Ansprüchen 1 bis 4 und 10 definiert sind und R C₁₋₆-Alkyl darstellt.

23. Verbindung der Formel (VII):



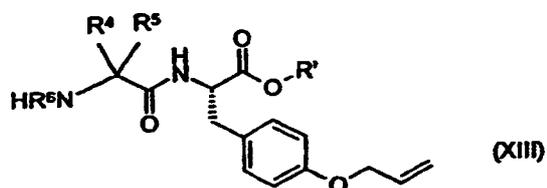
worin P₁ Boc darstellt, R¹, R², R⁴, R⁵ und R⁶ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 und 10 definiert sind und R C₁₋₆-Alkyl darstellt.

24. Verbindung der Formel (VIII):



worin R¹, R², R⁴, R⁵ und R⁶ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 und 10 definiert sind, HX eine Halogenwasserstoffsäure ist und R C₁₋₆-Alkyl darstellt.

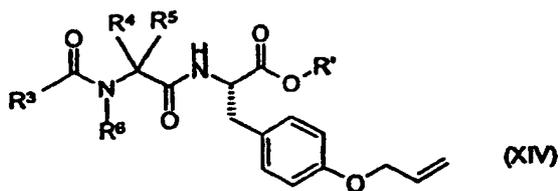
25. Verbindung der Formel (XIII):



worin R⁴, R⁵ und R⁶ wie in den Ansprüchen 1 bis 4 und 10 definiert sind und R' ein Hydroxy-funktionalisiertes

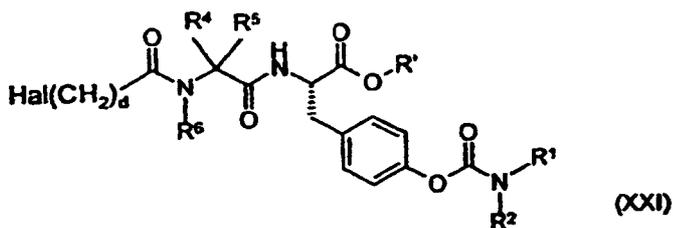
Polystyrolharz darstellt.

26. Verbindung der Formel (XIV):



worin R³, R⁴, R⁵ und R⁶ wie in den Ansprüchen 1 bis 4 und 7 bis 10 definiert sind und R¹ ein Hydroxy-funktionalisiertes Polystyrolharz darstellt.

27. Verbindung der Formel (XXI):



worin R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶ und d wie in den Ansprüchen 1 bis 6 und 10 definiert sind, R¹ ein Hydroxy-funktionalisiertes Polystyrolharz darstellt und Hal Halogen darstellt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen