

⑫ **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

⑳ Anmeldenummer: **78100523.6**

⑤① Int. Cl.<sup>2</sup>: **C 07 D 209/28, A 61 K 31/405**

㉔ Anmeldetag: **27.07.78**

③① Priorität: **06.08.77 DE 2735537**

④③ Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**21.02.79 Patentblatt 79/4**

⑥④ Benannte Vertragsstaaten:  
**BE CH DE FR GB NL**

⑦① Anmelder: **Troponwerke GmbH & Co. KG**  
**Berliner Strasse 156**  
**D-5000 Köln 80(DE)**

⑦② Erfinder: **Boltze, Karl-Heinz, Dr.**  
**Am Burgtor 23**  
**D-5060 Berg. Gladbach 3(DE)**

⑦② Erfinder: **Dell, Hans-Dieter, Dr.**  
**Kalmuentener Strasse 5**  
**D-5060 Berg. Gladbach 2(DE)**

⑦② Erfinder: **Jacobi, Haireddin, Dr.**  
**Finkenweg 2**  
**D-5653 Leichlingen(DE)**

⑦② Erfinder: **Opitz, Wolfgang, Dr.**  
**Silesiusstrasse 80**  
**D-5000 Köln 80(DE)**

⑦② Erfinder: **Schöllnhammer, Günter**  
**Hackberg 21**  
**D-5060 Berg. Gladbach 1(DE)**

⑦② Erfinder: **Vollbrecht, Dieter, Dr.**  
**Katterbachstrasse 105**  
**D-5060 Berg. Gladbach 2(DE)**

⑦④ Vertreter: **Dill, Erwin, Dr. et al,**  
**c/o BAYER AG Zentralbereich Patente Marken und**  
**Lizenzen Bayerwerk**  
**D-5090 Leverkusen 1(DE)**

**EP 0 000 741 A2**

⑤④ **Indolacetoxyacetylaminosäurederivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel.**

⑤⑦ Die vorliegende Erfindung betrifft neue Indolacetoxyacetylaminosäurederivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Entzündungshemmer und Antirheumatika.

Troponwerke GmbH &amp; Co. KG

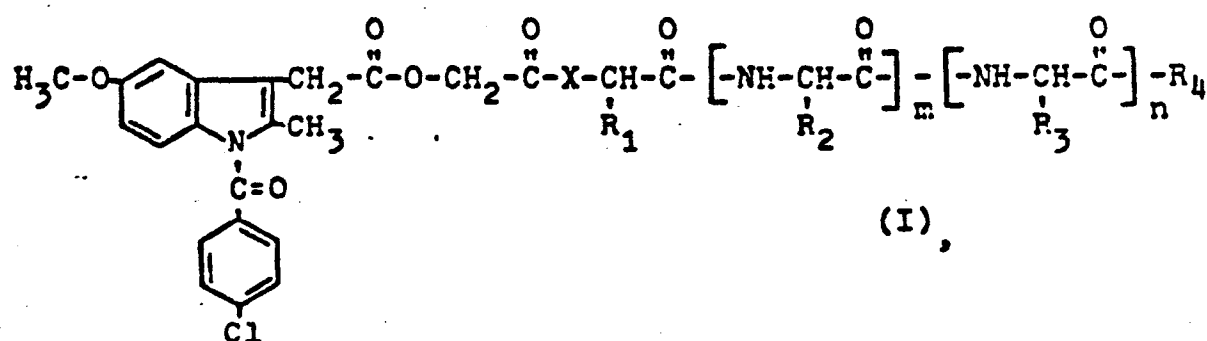
5000 Koeln 80

ks/bc

Indolacetoxyacetylaminosäurederivate, Verfahren zu  
ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Indolacetoxyacetylaminosäurederivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Entzündungshemmer und Antirheumatika.

- 5 Die Erfindung betrifft neue Indolylacetoxyacetylaminosäurederivate der allgemeinen Formel



in welcher

m und n für die Ziffern 0 oder 1 stehen,

X für eine -NH- oder -OCH<sub>2</sub>-Gruppe steht,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> gleich oder verschieden sein können und für

5 ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls substituierte Alkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Aralkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Heterocyclusmethylgruppe mit 1 oder 2  
10 Ringen und mit je 5, 6 oder 7 Ringgliedern, in denen 1 oder 2 Glieder durch Heteroatome ersetzt sein können, und für den Fall, daß m und n für die Ziffer 0 stehen,

R<sub>1</sub> für eine Aminogruppe, eine Alkoxy-carbonylgruppe  
15 oder eine Aralkoxy-carbonylgruppe steht,

R<sub>4</sub> für eine Hydroxygruppe oder für eine gegebenenfalls  
substituierte Alkoxygruppe, eine gegebenenfalls substituierte Aralkoxygruppe, eine Aminogruppe oder  
20 eine gegebenenfalls substituierte Alkylaminogruppe, eine gegebenenfalls substituierte Aralkylaminogruppe, eine gegebenenfalls substituierte Arylaminogruppe steht,

sowie deren gegebenenfalls mit Säuren und Basen gebildeten physiologisch verträglichen Salze.

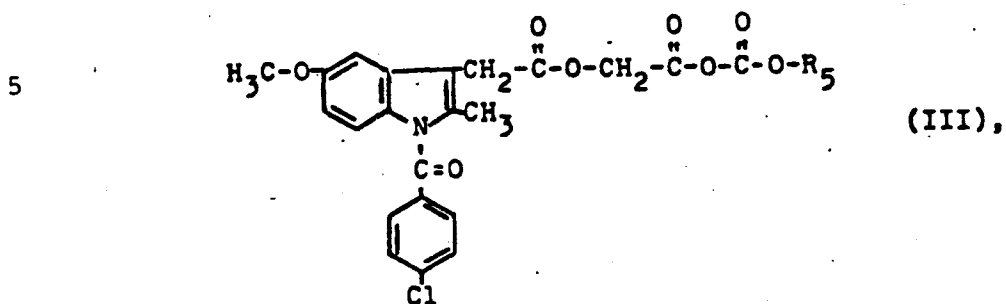
25 Es wurde gefunden, daß man die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher X, m, n und R<sub>1</sub> bis R<sub>4</sub> die oben angeführte Bedeutung haben, erhält, wenn man

a) 1-(4-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-3-indolylacetox-  
30 essigsäure (nachfolgend als ACE-OH bezeichnet) mit Chlor-  
ameisensäureestern der allgemeinen Formel

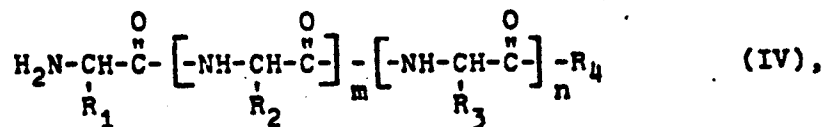
- 3 -



in welcher  
 $\text{R}_5$  für eine Alkylgruppe steht,  
 zu gemischten Anhydriden der allgemeinen Formel



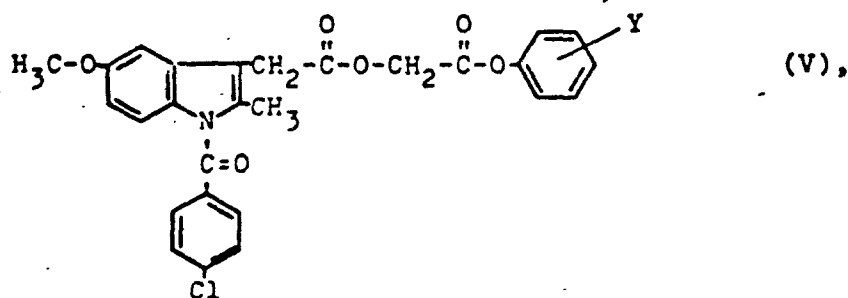
in welcher  
 $\text{R}_5$  die oben angegebene Bedeutung hat,  
 umsetzt und diese mit Verbindungen der allgemeinen Formel



10 in welcher  
 $m, n, \text{R}_1$  bis  $\text{R}_4$  die oben angeführte Bedeutung haben,  
 zur Reaktion bringt  
 oder

b) die Verbindung ACE-OH mit einem entsprechend substituier-  
 ten Phenol zu einem aktivierten Ester der allgemeinen  
 15 Formel

- 4 -



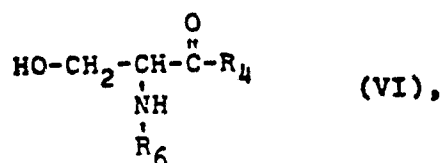
in welcher

Y für 2 bis 5 Halogenatome, 1 bis 2 Nitrogruppen  
oder für mehrere andere Elektronen-anziehende  
Gruppen steht,

5

kondensiert und mit Verbindungen der allgemeinen Formel  
(IV), in welcher m, n, R<sub>1</sub> bis R<sub>4</sub> die oben angeführte Be-  
deutung haben, umgesetzt  
oder

- 10 c) für den Fall, daß Hydroxylgruppen enthaltende Aminosäure-  
derivate esterartig verknüpft werden sollen, die Verbin-  
dung ACE-OH mit Verbindungen der allgemeinen Formel



in welcher

15

R<sub>4</sub> die oben angeführte Bedeutung hat und  
R<sub>6</sub> für eine in der Peptidchemie übliche Aminoschutz-  
gruppe, beispielsweise für eine Alkoxycarbonyl-  
oder eine Aralkoxycarbonylgruppe steht, umgesetzt  
und anschließend den Rest R<sub>4</sub> in bekannter Weise  
abspaltet

20

und gegebenenfalls die so erhaltenen Verbindungen der  
allgemeinen Formel (I) mit Säuren und Basen in die physi-  
ologisch verträglichen Salze verwandelt.

In der allgemeinen Formel (I) bedeutet eine gegebenenfalls substituierte Alkylgruppe für  $R_1$  bis  $R_3$  vorzugsweise eine gerade- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit bis zu 5 C-Atomen. Beispielfhaft seien genannt die Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl- und Isobutylgruppen, insbesondere die Methyl-, Äthyl- und Isobutylgruppe. Sie ist vorzugsweise substituiert durch Halogenatome, insbesondere durch Chlor, Brom, Fluor, Hydroxy-, Mercapto-, Alkoxy- bzw. Alkylthiogruppen, Aminogruppen, Acylaminogruppen, Carboxylgruppen und Nitrogruppen, wobei die genannten Alkyl-, Alkoxy- und Acylgruppen bis zu 4 C-Atome enthalten, insbesondere Hydroxy-, Amino-, Mercapto-, Methoxy- und Methylmercaptogruppen.

Eine gegebenenfalls substituierte Aralkylgruppe für  $R_1$  bis  $R_3$  bedeutet vorzugsweise die Benzylgruppe, Phenyläthylgruppe oder Phenylisopropylgruppe, insbesondere die Benzylgruppe; sie kann substituiert sein durch 1 bis 2 Hydroxygruppen, niedere Alkoxygruppen mit 1 bis 4 C-Atomen, Nitrogruppen, Halogenatome, vorzugsweise durch eine Hydroxygruppe.

Eine gegebenenfalls substituierte Heterocyclusmethylgruppe für  $R_1$  bis  $R_3$  bedeutet vorzugsweise eine Thienyl-, Pyrrolmethyl-, Pyrrolidinylmethyl-, Piperidinmethyl-, Indolmethyl-, Imidazolmethyl-, Chinolinmethylgruppe, insbesondere die Indolylmethylgruppe und Imidazolmethylgruppe; sie kann substituiert sein vorzugsweise durch Halogenatome, niedere Alkyl- bzw. Alkoxygruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Nitrogruppen.

Eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe für  $R_1$  bedeutet vorzugsweise eine Acylaminogruppe, insbesondere

eine niedere Alkoxy-carbonylgruppe mit bis zu 5 C-Atomen oder eine Benzyloxy-carbonylgruppe.

5 Eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe für  $R_1$  bis  $R_3$  bedeutet vorzugsweise eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die gegebenenfalls durch Halogenatome, Hydroxylgruppen, Alkoxygruppen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Nitrogruppen, Trifluormethylgruppen und/oder niedere Alkylgruppen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen ein- bis dreifach substituiert ist.

10 Eine gegebenenfalls substituierte Alkoxygruppe für  $R_4$  steht vorzugsweise für eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 C-Atomen, insbesondere für eine Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, sekundäre Butyl- oder tertiäre Butyl-oxygruppe, welche ihrerseits durch Halogenatome, Hydroxy-  
15 gruppen und/oder Alkoxygruppen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen ein- bis dreifach substituiert sein können.

Eine gegebenenfalls substituierte Aralkoxygruppe für  $R_4$  bedeutet insbesondere die Benzyl-, Phenyläthyl-, Phenylpropyl-, Phenylisopropoxygruppe, vorzugsweise die Benzyloxygruppe; sie kann substituiert sein durch 1 bis 2  
20 Halogenatome oder Alkoxygruppen mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen.

Eine gegebenenfalls substituierte Arylaminogruppe für  $R_4$  bedeutet vorzugsweise die Phenylaminogruppe, welche durch  
25 Halogenatome, Alkyl- bzw. Alkoxygruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder durch eine Trifluormethylgruppe substituiert sein kann.

- 7 -

Eine gegebenenfalls substituierte Aralkylaminogruppe für  $R_4$  steht insbesondere für eine Benzyl-, Phenyläthyl-, Phenylpropyl- oder Phenylisopropylaminogruppe, welche ebenfalls wie vorstehend für die Arylaminogruppe beschrieben substituiert sein kann.

Für den Fall, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) eine freie Säuregruppe enthalten ( $R_4 = OH$ ), können mit organischen und anorganischen Basen physiologisch verträgliche Additionssalze gebildet werden.

10 Als Beispiele solcher Salze seien vorzugsweise genannt Natriumsalze, Kalium-, Magnesium-, Ammonium-, Methyllummonium-, Dimethylammoniumsalze oder auch das 2-Hydroxyäthylammoniumsalz.

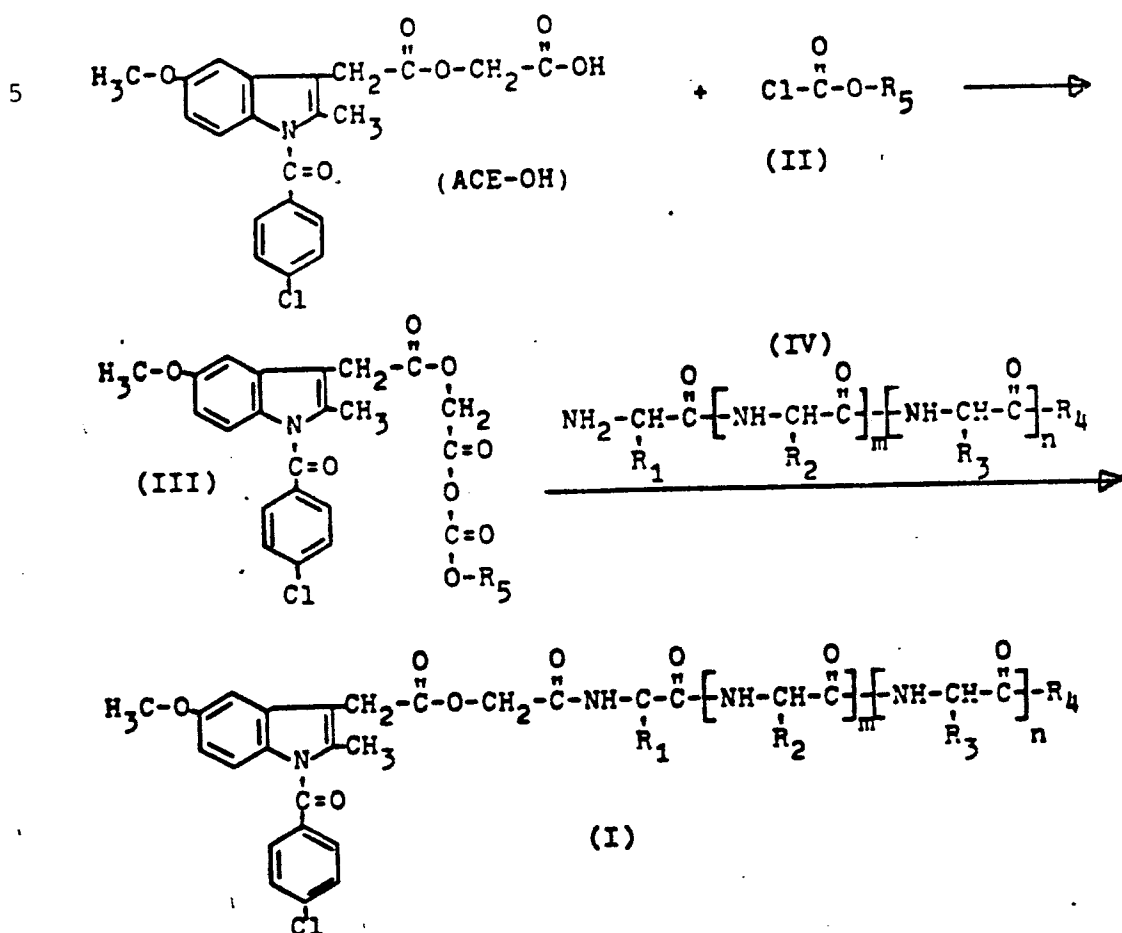
15 Für den Fall, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) eine freie Aminogruppe aufweisen, können ebenfalls mit Säuren physiologisch verträgliche Additionssalze gebildet werden.

Als Beispiele solcher Salze seien genannt Halogenide, vorzugsweise Chloride, Sulfate, Citrate, Tartrate, Maleinate und Sulfonate.

Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) eine vorteilhaftere Wirksamkeit als die aus dem Stand der Technik bekannten Indometacinserinderivate der DOS 2 413 125.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen somit eine Bereicherung der Pharmazie dar.

Verwendet man ACE-OH und Chlorameisensäureester als Ausgangsverbindungen, so kann der Reaktionsablauf der Variante a) durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:



Die als Ausgangsverbindungen verwendbaren Chlorameisensäureester der allgemeinen Formel (II) sind bekannt und die als Ausgangsverbindung verwendete ACE-OH ist ebenfalls bekannt (DOS 2 234 651).

- 9 -

Die als Zwischenprodukt gebildeten gemischten Anhydride der allgemeinen Formel (III) sind neu, können aber nicht indentifiziert werden, da sie sich - wie auch der überwiegende Teil der literaturbekannten gemischten Anhydride - bei der Aufarbeitung zersetzen (vgl. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4. Auflage, Band 15/2, Seite 17, 3. Absatz).

Die als Ausgangsverbindungen verwendbaren Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) sind weitgehend literaturbekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden (vgl. u. a. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, Bd 15/1 u 2).

Die Reaktion erfolgt zweckmäßig in Gegenwart von Verdünnungsmitteln. Als Verdünnungsmittel kommen inerte organische Lösungsmittel in Frage, insbesondere solche, die polar aprotisch sind. Beispielhaft seien genannt Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid.

Die Reaktion erfolgt zweckmäßig in Gegenwart von Säurebindern. Als Säurebinder können alle üblichen Mittel verwendet werden, welche den freiwerdenden Chlorwasserstoff zu binden vermögen. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalihydroxyde und -carbonate oder organische Basen wie Pyridin und Triäthylamin.

Die Reaktionstemperaturen liegen zweckmäßigerweise unterhalb von 0° C, da andernfalls Racemisierungen auftreten; sie können in einem gewissen Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen zwischen 0° bis -25° C, vorzugsweise zwischen -10° und -20° C.

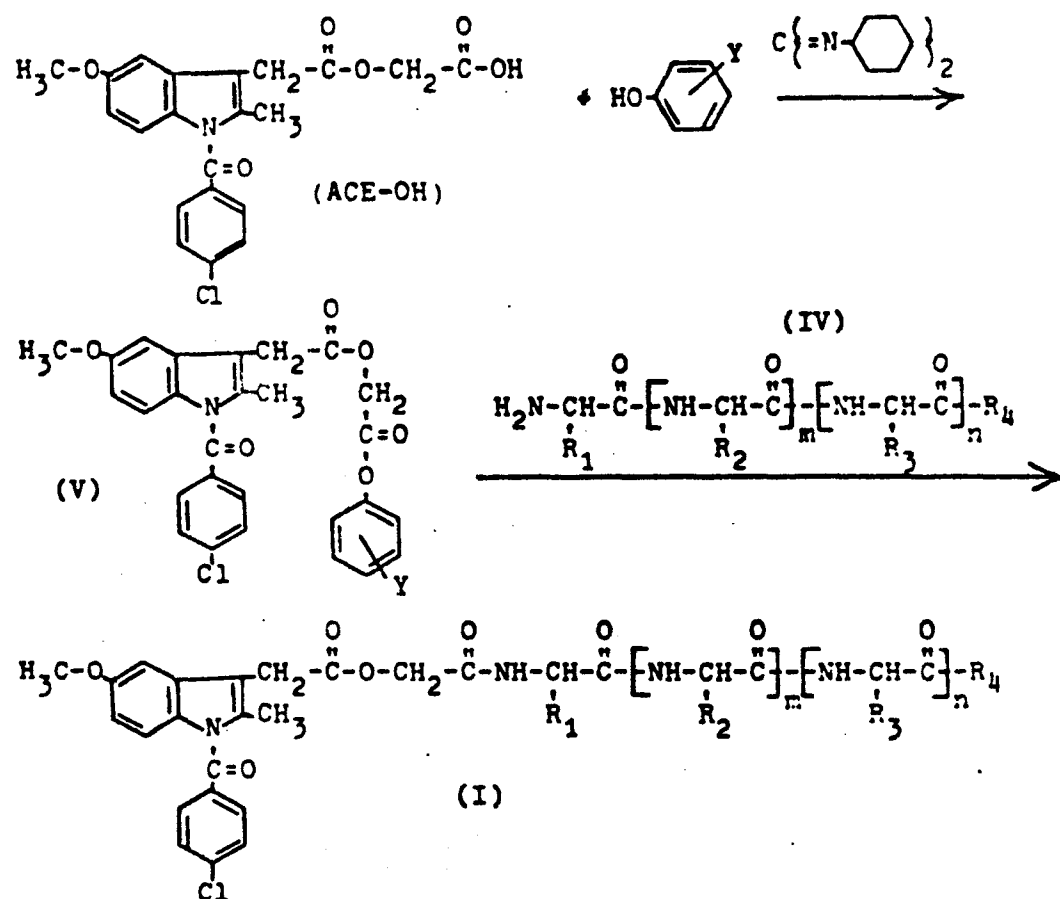
Die Umsetzung erfolgt üblicherweise bei Normaldruck.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt man vorzugsweise auf 1 Mol ACE-OH, 1 Mol Chloraneisensäure-ester, 1 Mol des Aminosäurederivates sowie 1 Mol des Säurebinders ein.

Die Reaktionszeit liegt zwischen 6 und 24 Stunden, vorzugsweise bei 14 bis 20 Stunden.

Die Aufarbeitung erfolgt vorzugsweise durch Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in eins der üblichen organischen Lösungsmittel, Neutralwaschen, gegebenenfalls Reinigen an Kieselgel und Rekristallisation.

Verwendet man für die Reaktion anstelle eines gemischten Anhydrids von ACE-OH einen aktivierten Ester der allgemeinen Formel (V), so kann die Reaktion der Variante b) durch das folgende Reaktionsschema wiedergegeben werden:



Die als Reaktionspartner verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel (V) sind bisher nicht bekannt, können aber in an sich bekannter Weise durch Umsetzung von 1 Mol ACE-OH und 1 Mol des entsprechend substituierten Phenols in einem polar aprotischen organischen Lösungsmittel, wie z.B. Tetrahydrofuran, in Gegenwart von 1 Mol eines Carbodiimids, wie z.B. Dicyclohexylcarbodiimid oder Carbonyldiimidazol in etwa 1 1/2-stündiger Reaktionszeit bei Raumtemperatur erhalten werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren (V)  $\longrightarrow$  (I) erfolgt zweckmäßig in Gegenwart von Verdünnungsmitteln. Als Verdünnungsmittel kommen die für diese Reaktion literaturbekannten organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Dimethylformamid, Dioxan, Pyridin oder deren Gemische mit Wasser in Frage.

Soweit Additionssalze von (IV) zu Reaktionen verwendet werden, erfolgt das Verfahren zweckmäßig in Gegenwart von Säurebindern. Beispielhaft seien genannt Alkalihydroxyde, -carbonate oder starke organische Amine, vorzugsweise Triäthylamin.

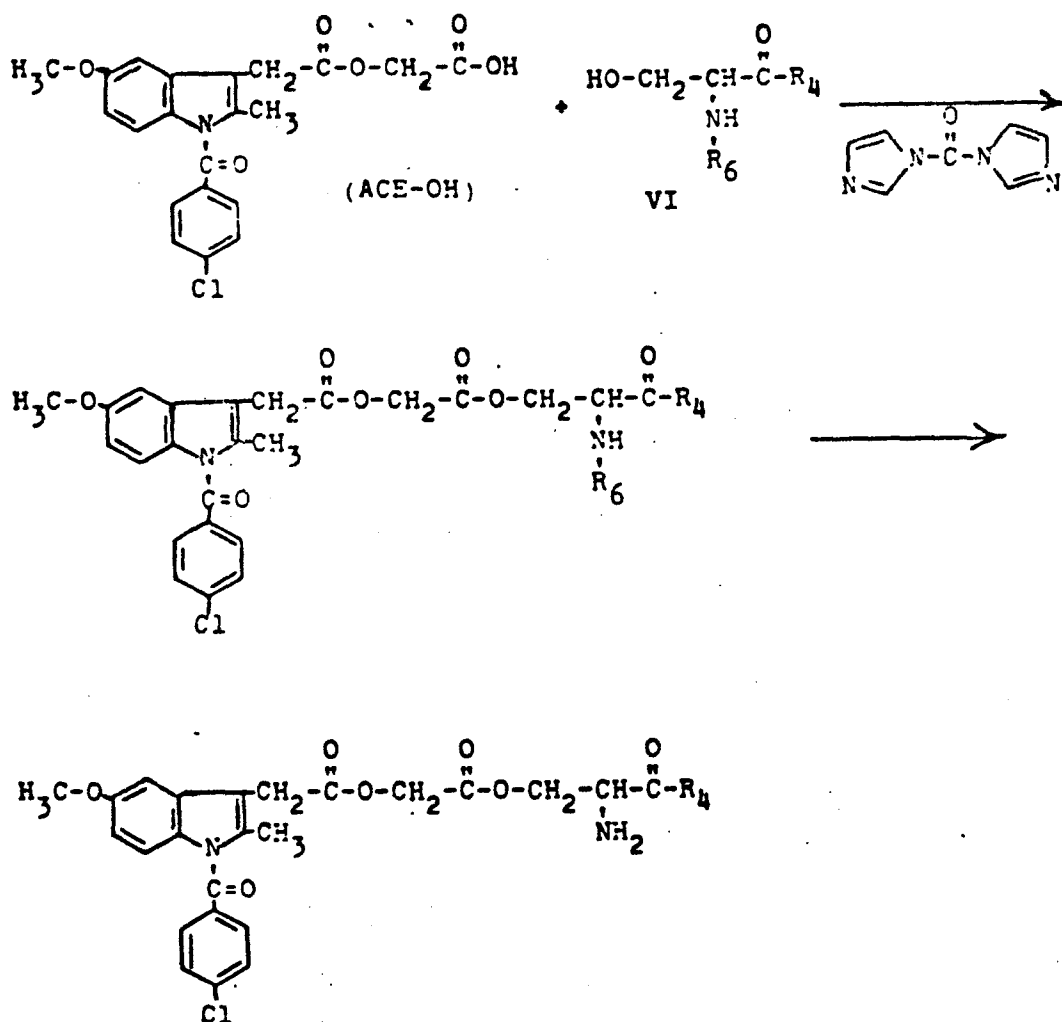
Die Reaktionstemperaturen können in einem gewissen Bereich variiert werden. Normalerweise arbeitet man bei 15-25° C, da bei niedrigeren Temperaturen die Reaktionszeiten unverhältnismäßig verlängert werden, bei höheren Temperaturen jedoch die Racematbildung gefördert wird. Eine gewisse Racematbildung ist auch bei der Reaktion bei Raumtemperatur nicht auszuschließen.

Das Verfahren wird üblicherweise bei Normaldruck durchgeführt.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird vorzugsweise pro Mol des aktivierten Esters (V) 1 Mol des Aminosäurederivates (IV) eingesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt zweckmäßigerweise durch Verdünnen des Ansatzes mit Wasser, Aufnehmen in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, Neutralisieren, Eindampfen und Rekristallisieren aus geeigneten Lösungsmitteln.

Für den Fall, daß die Aminosäurederivate der allgemeinen Formel (VI) esterartig mit ACE-OH verknüpft werden sollen, kann die Reaktion der Variante c) durch das nachfolgende Reaktionsschema wiedergegeben werden:

- 13 -



- Die als Ausgangsverbindungen verwendeten Serinderivate der allgemeinen Formel (VI) sind bekannt. Die Reaktion erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Verdünnungsmitteln. Als Verdünnungsmittel können polar aprotische organische Lösungsmittel verwendet werden. Beispielhaft seien genannt Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid.
- 10 Die erfindungsgemäße Reaktion erfolgt vorzugsweise in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels. Beispielhaft seien genannt Dicyclohexylcarbodiimid oder Carbonyldiimidazol in Gegenwart katalytischer Mengen eines basischen Katalysators, vorzugsweise Natriumhydrid.

- 14 -

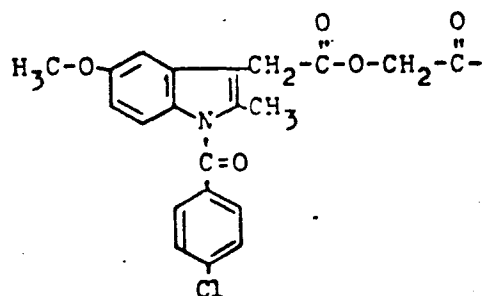
Die Reaktionstemperaturen können in größerer Breite variiert werden; üblicherweise arbeitet man zwischen 10 und 40°C, vorzugsweise zwischen 15 und 25°C.

- Zweckmäßigerweise bringt man zunächst 1 Mol der ACE-OH mit  
 5 1 Mol Carbonyldiimidazol zur Reaktion und fügt 1 Mol des Aminosäurederivates erst nach beendeter CO<sub>2</sub>-Entwicklung hinzu. Die Aufarbeitung erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise durch Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in einen geeigneten Lösungsmittel und Reinigen an Kieselgel. Die  
 10 Abspaltung der Aminoschutzgruppe R<sub>6</sub> erfolgt nach den in der Peptidchemie üblichen literaturbekannten Methoden.

Als neue Wirkstoffe seien beispielhaft genannt:

- N-ACE-Serinmethylester, N-ACE-Serin, N-ACE-Methionin,  
 N-ACE-Tyrosin, N-ACE-Tryptophan, N-ACE-DL-Threonin,  
 15 N-ACE-Phenylalanin, N-ACE-Serin-N'-methyramid,  
 N-ACE-Histidinmethylester, N-ACE-Serinbenzylester,  
 O-ACE-Serinmethylester, O-ACE-Serinäthylester,  
 N-ACE-Phenylalanyltyrosinmethylester,  
 N-ACE-Glycylalanylphenylalaninmethylester,  
 20 N-ACE-NY-benzyloxycarbonyldiaminobutyrylphenylalanylphenylalaninmethylester.

Als ACE sei hier und im weiteren Verlauf der Rest



verstanden.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die übli-  
5 chen Formulierungen überführt werden wie Tabletten, Kapseln,  
Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen,  
Suspensionen, Lösungen, Salben, Gele, Cremes, Gallerten,  
unter Verwendung inerter, nichttoxischer, pharmazeutisch ge-  
eigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die  
10 therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentra-  
tion von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden  
sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebe-  
nen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch  
15 Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Träger-  
stoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln  
und/oder Dispergierrmitteln, wobei z.B. im Falle der Benutzung  
von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische  
Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

- 16 -

Als Hilfsstoffe seien beispielhaft aufgeführt:

- Wasser, nichttoxische organische Lösungsmittel wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), pflanzliche Öle (z.B. Erdnuß-/Sesamöl), Alkohole (z.B. Äthylalkohol, Glycerin), Glykole (z.B. Propylenglykol, Polyäthylenglykol); feste Trägerstoffe wie
- 5 z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide), synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure, Silikate), Zucker (z.B. Roh-, Milch- und Traubenzucker); Emulgiermittel wie nichtionogene und anionische Emulgatoren
- 10 (z.B. Polyoxyäthylen-Fettsäureester, Polyoxyäthylen-Fettalkohol-Äther, Alkylsulfonate und Arylsulfonate), Dispergiermittel (z.B. Lignin, Sulfitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat).
- 15 Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral oder parenteral, lokal, intramuskulär oder intravenös.

- Im Falle der oralen Anwendung können Tabletten, selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze wie
- 20 Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat, zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten.

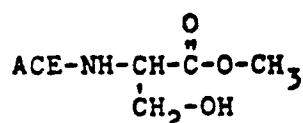
Weiterhin können Gleitmittel wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden.

- 25 Im Falle wäßriger Suspensionen und/oder Elixiere, die für orale Anwendungen gedacht sind, können die Wirkstoffe außer mit den genannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbessern oder Farbstoffen versetzt werden.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

- 5 Für den Fall der lokalen Anwendung kommen vorzugsweise Lösungen, Emulsionen, Salben, Gele, Cremes, Aerosole oder Gellerten mit geeigneten vorgenannten Hilfsstoffen in Betracht.

- 10 Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei oraler Applikation Mengen von etwa 1 bis 100 mg, insbesondere 10 bis 40 mg pro Dosis bei 2- bis 3-maliger täglicher Verabreichung zur Erzielung wirksamer Ergebnisse einzusetzen, bei rektaler Applikation beträgt die Dosierung etwa 10 bis 200, insbesondere 30 bis 80 mg pro Dosis.

Beispiel 1N-ACE-Serinmethylester

- 5 g (0,012 Mol) ACE-OH werden in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst, mit 1,8 ml (0,0131 Mol) Triäthylamin versetzt, auf  $-10^{\circ}\text{C}$  gekühlt und während einer halben Stunde tropfenweise mit 1,7 ml (0,0131 Mol) Chlorameisensäure-n-butylester versetzt. Das so gebildete gemischte Anhydrid ACE-O-COO-n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> kann nicht isoliert werden, da es sich bereits bei Raumtemperatur zersetzt. Es wird - wie auch in den weiteren Beispielen - in Lösung weiterverarbeitet, indem man 2,05 g (0,0131 Mol) L-Serinmethylester, gelöst in 20 ml Dimethylformamid und weitere 1,8 ml Triäthylamin bei  $-10^{\circ}\text{C}$  in obige Lösung eintröpfelt. Nach einstündigem Rühren bei  $-10^{\circ}\text{C}$  und weiterem 12stündigem Stehen bei  $-18^{\circ}\text{C}$  wird der Ansatz bei 3 Torr und  $30^{\circ}\text{C}$  eingedampft, der Rückstand in Chloroform gelöst, mit 2 nHCl und dann mit Wasser neutralgewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingedampft. Nach Reinigen an Kieselgel mit einem Gemisch aus Chloroform/Methanol, Eindampfen, Aufnehmen des Rückstandes in 50 ml Äthanol und Zufügen von Wasser bis zur beginnenden Kristallisation werden 5,05 g ACE-Serinmethylester (= 82,1 % d.Th.) vom Fp.  $88^{\circ}\text{C}$  erhalten.
- $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2,6$  (c = 0,5; Dimethylformamid).

Für  $C_{25}H_{25}ClN_2O_8$

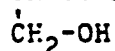
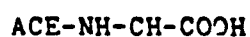
berechnet: C 58,09 %, H 4,87 %, Cl 6,86 %, N 5,42 %;

gefunden: C 58,05 %, H 4,94 %, Cl 6,75 %, N 5,43 %.

In gleicher Weise können hergestellt werden:

5 Beispiel 2

N-ACE-Serin



mit L-Serin; Fp.  $133^\circ C$ , Ausbeute 70,8 % der Theorie.

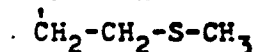
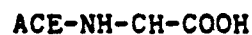
Für  $C_{24}H_{23}ClN_2O_8$   $[\alpha]_D^{20} = +6,8$  (c = 0,5; Dimethylformamid)

10 berechnet: C 57,32 %, H 4,61 %, Cl 7,05 %, N 5,57 %;

gefunden: C 57,22 %, H 4,59 %, Cl 7,22 %, N 5,51 %.

Beispiel 3

N-ACE-Methionin



Fp.  $165^\circ C$ , Ausbeute 70,1 % der Theorie.  $[\alpha]_D^{20} = -0,8$  (c = 0,5; Dimethylformamid)

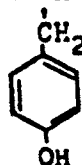
15 Für  $C_{26}H_{27}ClN_2O_7S$

berechnet: C 57,09 %, H 4,97 %, Cl 6,48 %, N 5,12 %, S 5,86 %;

gefunden: C 57,26 %, H 5,01 %, Cl 6,74 %, N 5,24 %, S 5,97 %.

Beispiel 4

N-ACE-Tyrosin



20

Fp.  $111^\circ C$ , Ausbeute 34,7 % der Theorie.

$[\alpha]_D^{20} = +7,3$  (c = 0,5; Dimethylformamid)

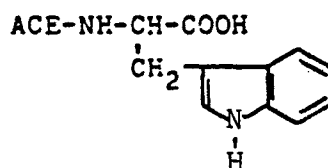
Für  $C_{30}H_{27}ClN_2O_8$

berechnet: C 62,23 %, H 4,70 %, Cl 6,12 %, N 4,84 %;

gefunden: C 62,33 %, H 4,70 %, Cl 6,00 %, N 4,78 %.

### Beispiel 5

#### 5 N-ACE-Tryptophan



sintert bei 120-150°C, Ausbeute 65,3 % der Theorie.

Für  $C_{32}H_{28}ClN_3O_7$

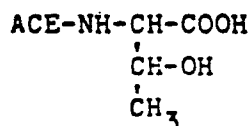
$[\alpha]_D^{20} = +9,4$  (c = 0,5; Dimethylformamid)

berechnet: C 63,84 %, H 4,69 %, Cl 5,89 %, N 6,98 %;

10 gefunden: C 63,76 %, H 4,72 %, Cl 5,82 %, N 6,94 %.

### Beispiel 6

#### N-ACE-DL-Threonin



Fp. 119°C, Ausbeute 47 % der Theorie.  $[\alpha]_D^{20} = -0,8$  (c = 0,5; Dimethylformamid)

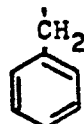
15 Für  $C_{25}H_{25}ClN_2O_8$

berechnet: C 58,09 %, H 4,87 %, Cl 6,86 %, N 5,42 %;

gefunden: C 57,96 %, H 4,84 %, Cl 6,77 %, N 5,56 %.

### Beispiel 7

#### N-ACE-Phenylalanin



20 Fp. 174°C, Ausbeute 57,8 % der Theorie.

$[\alpha]_D^{20} = +4,9$  (c = 0,5; Dimethylformamid)

Für  $C_{30}H_{27}Cl N_2O_7$

berechnet: C 64,00 %, H 4,83 %, Cl 6,30 %, N 4,98 %;

gefunden: C 64,14 %, H 4,83 %, Cl 6,28 %, N 5,06 %.

### Beispiel 8

#### 5 N-ACE-Alanin

ACE-NH-CH-COOH



Fp. 140°C, Ausbeute 48 % der Theorie.  $[\alpha]_D^{20} = -4,6$  (c = 0,5; Dimethylformamid)

Für  $C_{24}H_{23}Cl N_2O_7$

berechnet: C 59,20 %, H 4,76 %, Cl 7,28 %, N 5,76 %;

10 gefunden: C 59,32 %, H 4,83 %, Cl 7,15 %, N 5,73 %.

### Beispiel 9

#### N-ACE-Phenylglycin

ACE-NH-CH-COOH



Fp. 179-182°C, Ausbeute 57,6 % der Theorie.  $[\alpha]_D^{20} = +61,8$

15 Für  $C_{29}H_{25}ClN_2O_7$  (c = 0,5; Dimethylformamid)

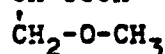
berechnet: C 63,45 %, H 4,59 %, Cl 6,46 %, N 5,10 %;

gefunden: C 63,61 %, H 4,57 %, Cl 6,44 %, N 5,03 %.

### Beispiel 10

#### N-ACE-DL-O-Methylserin

ACE-NH-CH-COOH



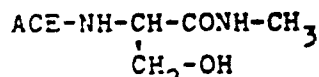
20

Fp. 96°C, Ausbeute 39 % der Theorie.  $[\alpha]_D^{20} = 0$  (c = 0,5; Dimethylformamid)

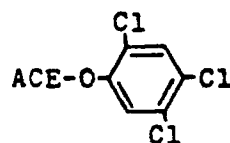
Für  $C_{25}H_{25}ClN_2O_8$

berechnet: C 58,09 %, H 4,87 %, Cl 6,86 %, N 5,42 %;

gefunden: C 57,89 %, H 4,91 %, Cl 6,74 %, N 5,46 %.

Beispiel 11N-ACE-DL-Serinmethylanid

- 5 Fp. 141°C, Ausbeute 42,3 % der Theorie.  $[\alpha]_D^{20} = +3,2$  (c = 0,5; Dimethylformamid)  
 Für  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_7$   
 berechnet: C 58,20 %, H 5,08 %, Cl 6,87 %, N 8,14 %;  
 gefunden: C 58,19 %, H 5,16 %, Cl 6,85 %, N 8,13 %.

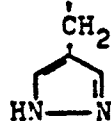
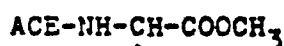
Beispiel 1210 ACE-2,4,5-Trichlorphenylester

- 2 g (0,0048 Mol) ACE-OH und 1 g (0,0051 Mol) 2,4,5-Trichlorphenol werden in 25 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 1 g (0,0048 Mol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 1 1/2 Std.  
 15 bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der ausgefallene Dicyclohexylharnstoff abgesaugt, die Lösung eingedampft und mit 20 ml Äthanol verrieben. Nach beendeter Kristallisation wird abgesaugt und der Kristallbrei mit Äthanol und Petroläther gewaschen.  
 20 Fp. 132-134°C, Ausbeute 2,3 g = 80,4 % der Theorie.

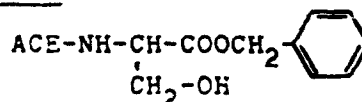
Es handelt sich um ein Zwischenprodukt für die Herstellung der folgenden Verbindungen.

Beispiel 13N-ACE-Histidinmethylester

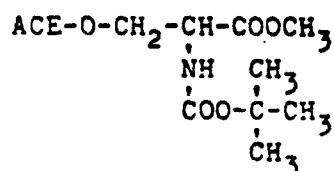
25



- 4,86 g (0,02 Mol) L-Histidinmethylesterdihydrochlorid und 8,3 ml (0,06 Mol) Triäthylamin werden in 100 ml Dimethylformamid gelöst und bei  $-10^{\circ}\text{C}$  mit 5,67 g (0,02 Mol) der im Beispiel 12 beschriebenen Verbindung versetzt. Nach mehrstündigem Rühren und Stehen bei Raumtemperatur wird der Ansatz mit Wasser verdünnt und mehrfach mit Äthylenchlorid extrahiert. Die Äthylenchloridlösung wird mit  $\text{HCl}$  ausgeschüttelt und mit Wasser neutralgewaschen. Die organische Phase wird anschließend über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird in Chloroform/Methanol (9:1) an Kieselgel gereinigt. Fp.  $119^{\circ}\text{C}$ , Ausbeute 3,7 g = 34 % der Theorie. . . . .
- 10 Für  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_7$   $[\alpha]_D^{20} = +3,5$  ( $c = 3,5$ ; Dimethylformamid)  
berechnet: C 59,31 %, H 4,80 %, Cl 6,25 %, N 9,88 %;  
gefunden: C 59,37 %, H 5,01 %, Cl 6,18 %, N 9,82 %.

15 Beispiel 14N-ACE-Serinbenzylester

- analog Beispiel 13 unter Verwendung von L-Serinbenzylester.  
Fp.  $158\text{-}159^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} = 10,9^{\circ}$  ( $c = 0,5$ ; Dimethylformamid)
- 20 Ausbeute 67 % der Theorie.  
Für  $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_8$   
berechnet: C 62,78 %, H 4,93 %, Cl 5,98 %, N 4,72 %;  
gefunden: C 62,93 %, H 5,01 %, Cl 6,15 %, N 4,72 %.

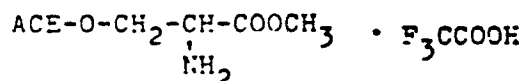
25 Beispiel 15O-ACE-N-Boc-Serinmethylester

- 4,15 g (0,01 Mol) ACE-OH werden in 15 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 1,78 g (0,011 Mol) 1,1'-Carbodiimidazol versetzt
- 30 und bis zur Beendigung der  $\text{CO}_2$ -Entwicklung gerührt.

- In dieser Lösung wird eine Lösung von 2,25 g (0,01 Mol) N-Boc-Serinmethylester in 10 ml Tetrahydrofuran in Gegenwart katalytischer Mengen von Natriumhydrid hinzugegügt und 7 Stunden bei 35°C gerührt. Anschließend wird die
- 5 Lösung bei 3 Torr eingedampft, der Rückstand wird in Äthylacetat aufgenommen und an Kieselgel gereinigt. Die Verbindung ist ein Öl. Ausbeute 5,1 g (= 82 % der Theorie).

#### Beispiel 16

- 10 O-ACE-Serinmethylestertrifluoracetat



Die Verbindung entsteht in bekannter Weise durch Versetzen der Verbindung aus Beispiel 15 mit Trifluoressigsäure.

Fp. 69-70°C, Ausbeute 65 % der Theorie.

- 15  $[\alpha]_D^{20} = +0,8$  (c = 0,5; Dimethylformamid)

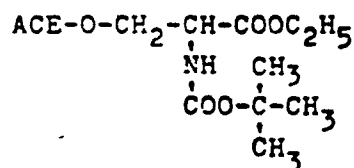
Für C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>8</sub> · C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

berechnet: C 51,40 %, H 4,15 %, Cl 5,62 %, F 9,03 %, N 4,44 %;

gefunden: C 51,52 %, H 4,22 %, Cl 5,52 %, F 8,8 %, N 4,54 %.

- 20 Beispiel 17

#### O-ACE-N-Boc-Serinäthylester

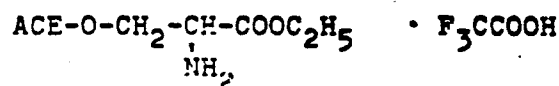


analog Beispiel 15 aus 10,15 g ACE-OH und 5,7 g Boc-Serinäthylester.

- 25 Fp. 99-100°C, Ausbeute 6,2 g. (Rohprodukt)

#### Beispiel 18

#### O-ACE-Serinäthylestertrifluoracetat



- 25 -

Analog Beispiel 16 aus der in Beispiel 17 beschriebenen Verbindung.

Fp. 56-58°C,  $[\alpha]_D^{20} = -2,4$  (c = 0,5; Dimethylformamid);  
Ausbeute 77 % der Theorie.

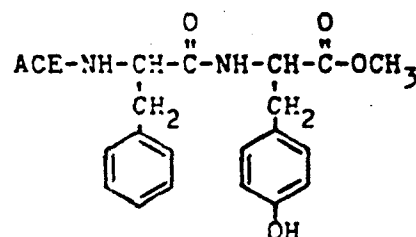
5 Für  $C_{26}H_{27}ClN_2O_8 \cdot C_2HF_3O_2$

berechnet: 52,14 %, H 4,38 %, Cl 5,50 %, F 8,84 %, N 4,34 %;

gefunden: 52,21 %, H 4,36 %, Cl 6,30 %, F 8,68 %, N 4,37 %.

### Beispiel 19

#### 10 N-ACE-Phenylalanyltyrosinmethylester



Eine Suspension von 0,005 Mol Phenylalanyltyrosinmethylester-trifluoracetat in 15 ml absolutem Dimethylformamid wird unter Rühren bei 0°C zunächst mit 0,005 Mol Triäthylamin und nach  
15 10 Minuten mit 0,005 Mol ACE-2,4,5-trichlorphenylester versetzt. Nach zweistündigem Rühren, zuletzt bei Raumtemperatur, wird das Reaktionsgemisch mit 150 ml Wasser versetzt, dreimal mit Äthylacetat extrahiert und die organische Phase dreimal mit nHCl-Lösung ausgeschüttelt. Anschließend wird die  
20 Lösung mit Wasser neutralgewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft. Nach Rekristallisation aus Aceton/Petroläther werden 84 % der Theorie an N-ACE-Phenylalanyltyrosinmethylester vom Fp. 131-132°C erhalten.

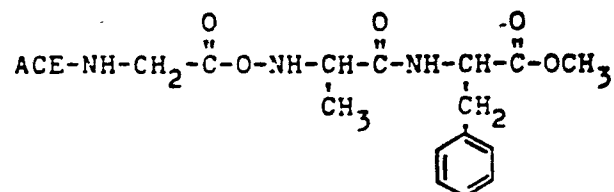
$[\alpha]_D^{20} = -5,2^\circ$  (c = 0,5; Dimethylformamid).

25 Für  $C_{40}H_{38}ClN_3O_9$

berechnet: C 64,90 %, H 5,17 %, Cl 4,79 %, N 5,68 %;

gefunden: C 64,87 %, H 5,36 %, Cl 5,20 %, N 5,63 %.

- 26 -

Beispiel 20ACE-Glycylalanylphenylalaninmethylester

5 analog Beispiel 19 mit Glycylalanylphenylalaninmethylester=  
hydrochlorid,; Fp. 145-147°C (aus Isopropanol);

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7,2^{\circ} \quad (c = 0,5; \quad \text{Dimethylformamid});$$

Ausbeute 83 % der Theorie.

Für  $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{ClN}_4\text{O}_9$

10 berechnet: C 61,32 %, H 5,29 %, Cl 5,03 %, N 7,95 %;  
gefunden: C 60,82 %, H 5,38 %, Cl 5,19 %, N 8,32 %.

Beispiel 21

a) N<sup>ε</sup>-Formyl-N<sup>γ</sup>-benzyloxycarbonyldiaminobutyrylphenyl-  
alaninhydrazid

15 53 g (0,12 Mol) N<sup>ε</sup>-Formyl-N<sup>γ</sup>-benzyloxycarbonyldiaminobutyryl-  
phenylalaninmethylester werden bei 40°C in 400 ml Methanol ge-  
löst und mit 10 g (ca. 0,16 Mol) 80 %igem Hydrazinhydrat  
versetzt. Nach 24-stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird  
der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, die Mutterlauge auf  
20 50 ml eingeeengt und erneut zur Kristallisation gebracht.  
Fp. 205-207°C (aus wäßrigem Dimethylformamid);  
Ausbeute 50 g = 94 % der Theorie;

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -11,5^{\circ} \quad (c = 2; \quad \text{Dimethylformamid}).$$

Für  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5$

25 berechnet: C 62,57 %, H 6,17 %, N 9,52 %;  
gefunden: C 62,46 %, H 6,15 %, N 9,65 %.

b) N<sup>C</sup>-Formyl-N<sup>Y</sup>-benzyloxycarbonyldiaminobutyrylphenylalanyl=  
phenylalaninmethylester

88,3 g (0,2 Mol) der vorstehend unter a) beschriebenen Verbindung werden unter Erwärmen in 1000 ml Dimethylformamid gelöst  
 5 und mit 20 ml Eisessig und 400 ml nHCl vermischt. Nach Abkühlen auf -10°C werden zunächst langsam 14,4 g (0,208 Mol) Natriumnitrit in 60 ml Wasser und anschließend eine vorgekühlte Lösung von 35,8 g (0,02 Mol) L-Phenylalaninmethylesterhydrochlorid, gelöst in 200 ml Dimethylformamid, hinzugefügt.  
 10 Die Reaktionslösung wird mit etwa 54 g Triäthylamin neutralgestellt und 24 Std. im Kühlschrank aufbewahrt. Nach Aufschlämmen mit doppelter Menge Wasser wird der ausgefallene Niederschlag abfiltriert, mit n Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und aus Methanol rekristallisiert.  
 15 Fp. 179-181°C,  $[\alpha]_D^{20} = -22,5^\circ$  (c = 2; Dimethylformamid); Ausbeute 106 g = 92 % der Theorie.

Für C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>

berechnet: C 65,29 %, H 6,16 %, N 9,52 %;

20 gefunden: C 65,26 %, H 6,33 %, N 9,61 %.

c) N<sup>Y</sup>-Benzyloxycarbonyldiaminobutyrylphenylalanylphenyl=  
alaninmethylesterhydrochlorid

52 g (0,0885 Mol) der vorstehend unter b) beschriebenen Verbindung werden in 150 ml Methanol und 35 ml n methanolischer  
 25 HCl suspendiert und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die nunmehr klare Lösung wird eingedampft und der Rückstand aus Methanol/Äther rekristallisiert.

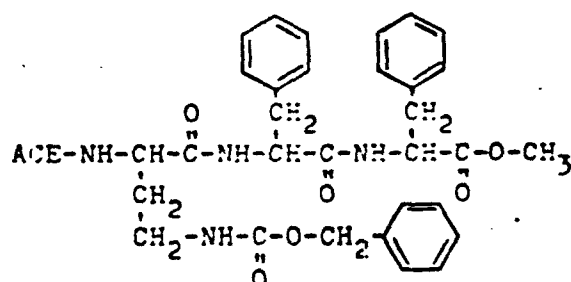
Fp. 220-222°C, Ausbeute 29 g (= 54 % der Theorie).  
 30  $[\alpha]_D^{20} = +1,65$  (c = 2; Dimethylformamid)

Für C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> · 1/2 H<sub>2</sub>O

berechnet: C 61,43 %, H 6,32 %, Cl 5,85 %, N 9,32 %;

gefunden: C 61,26 %, H 6,60 %, Cl 5,53 %, N 9,27 %.

d) N<sup>ε</sup>-ACE-N<sup>γ</sup>-Benzylloxycarbonyldiaminobutyrylphenylalanyl=  
phenylalaninrethylester



analog Beispiel 19 aus vorstehend unter c) beschriebener  
 5 Verbindung und ACE-2,4,5-Trichlorphenylester.

Fp. 224-227°C (aus Dioxan/Äther 2:1); Ausbeute 69 % d.Th.

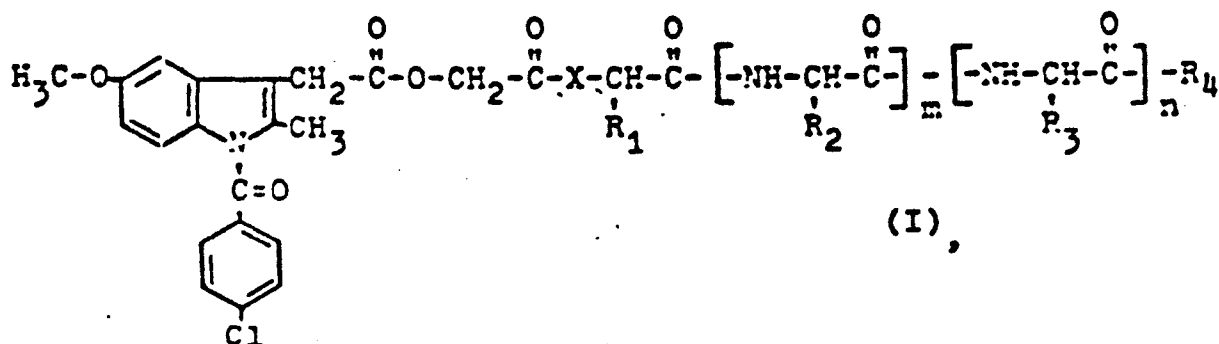
$[\alpha]_D^{20} = -20,6$  (c = 0,5; Dimethylformamid)

Für C<sub>52</sub>H<sub>52</sub>Cl<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O<sub>11</sub>

10 berechnet: C 65,16 %, H 5,47 %, Cl 3,70 %, N 7,31 %;  
 gefunden: C 64,72 %, H 5,63 %, Cl 3,96 %, N 7,17 %.

Patentansprüche

## 1) Indolylacetoxyacetylaminooessigsäure-Derivate der allgemeinen Formel



5 in welcher

m und n für die Ziffern 0 oder 1 stehen,

X für eine -NH- oder -OCH<sub>2</sub>-Gruppe steht,

10 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> gleich oder verschieden sein können und für  
 ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls substi-  
 tuierte Alkylgruppe, eine gegebenenfalls substi-  
 tuierte Arylgruppe, eine gegebenenfalls substi-  
 tuierte Aralkylgruppe, eine gegebenenfalls substi-  
 tuierte Heterocyclusmethylgruppe mit 1 oder 2  
 15 Ringen und mit je 5, 6 oder 7 Ringgliedern, in  
 denen 1 oder 2 Glieder durch Heteroatome ersetzt  
 sein können, und für den Fall, daß m und n für  
 die Ziffer 0 stehen,

20 R<sub>1</sub> für eine Aminogruppe, eine Alkoxycarbonylgruppe

oder eine Aralkoxycarbonylgruppe steht,  
 $R_4$  für eine Hydroxygruppe oder für eine gegebenenfalls  
 substituierte Alkoxygruppe, eine gegebenenfalls sub-  
 5 stituierte Aralkoxygruppe, eine Aminogruppe oder  
 eine gegebenenfalls substituierte Alkylaminogruppe,  
 eine gegebenenfalls substituierte Aralkylamino-  
 gruppe, eine gegebenenfalls substituierte Arylamino-  
 gruppe steht,  
 10 sowie deren gegebenenfalls mit Säuren und Basen  
 gebildeten physiologisch verträglichen Salze.

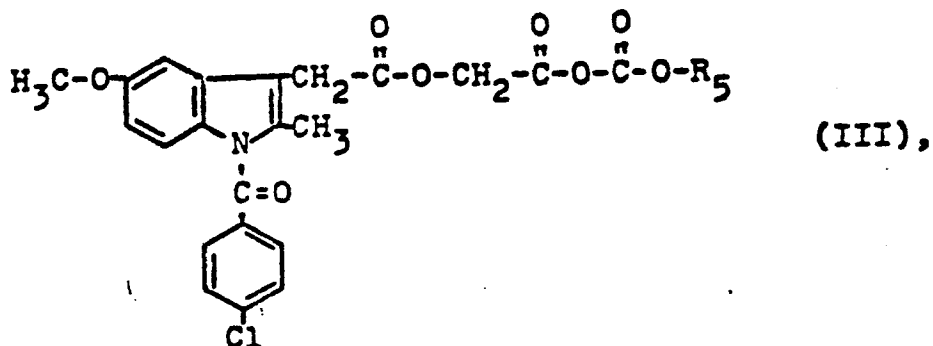
2) Verfahren zur Herstellung von Indolylacetoxyacetylamo-  
 essigsäure-Derivaten gemäß Anspruch 1, dadurch gekenn-  
 zeichnet, daß man

15 a) [I-(4-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-3-indolyl]acetoxy-  
 essigsäure (nachfolgend als ACE-OH bezeichnet) mit Chlor-  
 ameisensäureestern der allgemeinen Formel



in welcher

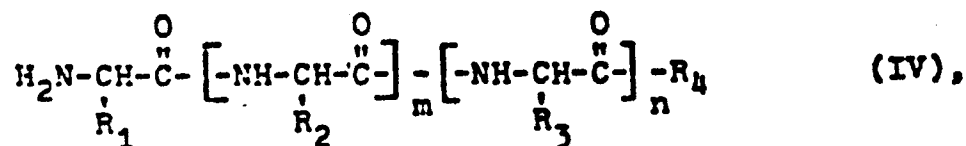
20  $R_5$  für eine Alkylgruppe steht,  
 zu gemischten Anhydriden der allgemeinen Formel



in welcher

$R_5$  die oben angegebene Bedeutung hat,

umsetzt und diese mit Verbindungen der allgemeinen Formel



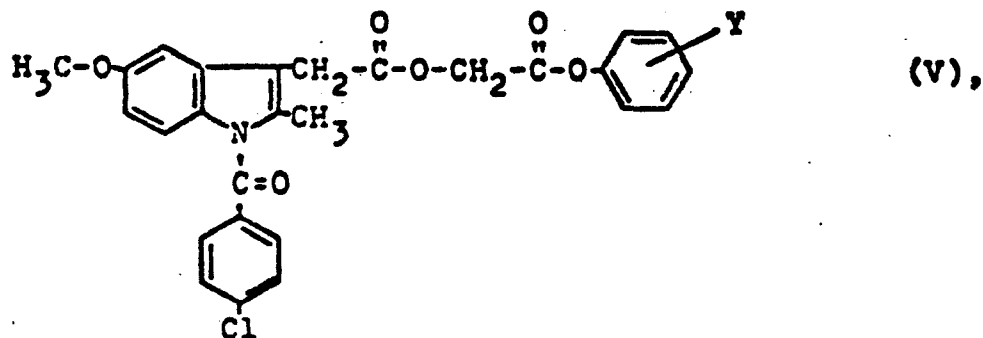
5 in welcher

$m$ ,  $n$ ,  $R_1$  bis  $R_4$  die oben angeführte Bedeutung haben,

zur Reaktion bringt

oder

- 10 b) die Verbindung ACE-OH mit einem entsprechend substituierten Phenol zu einem aktivierten Ester der allgemeinen Formel



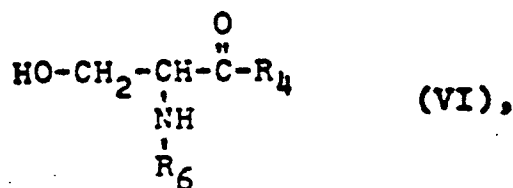
in welcher

- 15  $Y$  für 2 bis 5 Halogenatome, 1 bis 2 Nitrogruppen oder für mehrere andere Elektronen-anziehende Gruppen steht,

kondensiert und mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IV), in welcher  $m$ ,  $n$ ,  $R_1$  bis  $R_4$  die oben angeführte Bedeutung haben, umsetzt

20 oder

- c) für den Fall, daß Hydroxylgruppen enthaltende Aminosäure-derivate esterartig verknüpft werden sollen, die Verbindung ACE-OH mit Verbindungen der allgemeinen Formel



- 5 in welcher  
 $\text{R}_4$  die oben angeführte Bedeutung hat und  
 $\text{R}_6$  für eine in der Peptidchemie übliche Aminoschutz-  
 10 gruppe, beispielsweise für eine Alkoxycarbonyl-  
 oder eine Aralkoxycarbonylgruppe steht, umgesetzt  
 und anschließend den Rest  $\text{R}_4$  in bekannter Weise  
 abspaltet

und gegebenenfalls die so erhaltenen Verbindungen der  
 allgemeinen Formel (I) mit Säuren und Basen in die physi-  
 15 ologisch verträglichen Salze verwandelt.

- 3) Arzneimittel enthaltend mindestens ein Indolylacetoxycetyl-  
 aminoessigsäure-Derivat gemäß Anspruch 1.
- 4) Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, dadurch ge-  
 kennzeichnet, daß man Indolylacetoxycetylaminooessigsäu-  
 20 re-Derivate gemäß Anspruch 1 mit inerten nicht toxischen,  
 pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen vermischt.
- 5) Verwendung von Indolylacetoxycetylaminooessigsäure-Deri-  
 vaten zur Behandlung von Entzündungen und rheumatischen  
 Erkrankungen.