(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 04 564 T2** 2004.06.24

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 242 427 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 04 564.1**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/SE00/02580**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 989 102.9**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/046200**
(86) PCT-Anmeldetag: **18.12.2000**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **28.06.2001**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **25.09.2002**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **13.08.2003**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **24.06.2004**

(51) Int Cl.[7]: **C07D 513/04**
C07D 495/04, C07D 241/04, C07D 473/34, C07D 519/00, C07D 403/04, A61K 31/496, A61K 31/495, A61P 31/00, A61P 37/06

(30) Unionspriorität:
9904738 22.12.1999 SE

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(73) Patentinhaber:
AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(74) Vertreter:
derzeit kein Vertreter bestellt

(72) Erfinder:
MEGHANI, Premji, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, GB; BENNION, Colin, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, GB

(54) Bezeichnung: **NEUE PIPERIDIN UND PIPERAZIN-DERIVATE ALS P2X7-REZEPTOR ANTAGONISTEN**

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

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

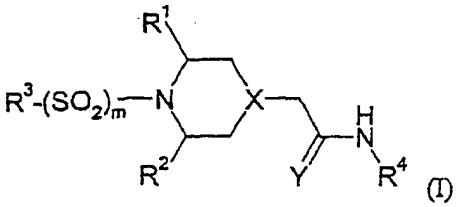
Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Piperidin- und Piperazinderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, ein Verfahren zur Herstellung der pharmazeutischen Zusammensetzungen und ihre Verwendung bei der Therapie.

[0002] Der $P2X_7$-Rezeptor (früher unter der Bezeichnung P2Z-Rezeptor bekannt), bei dem es sich um einen ligandengesteuerten Innenkanal handelt, ist auf verschiedenen Zelltypen, größtenteils denjenigen, die bekanntlich am Entzündungs-/Immunprozeß beteiligt sind, im einzelnen Makrophagen, Mastzellen und Lymphozyten (T und B), anzutreffen. Die Aktivierung des $P2X_7$-Rezeptors durch extrazelluläre Nukleotide, insbesondere Adenosintriphosphat, führt zur Freigabe von Interleukin-1β (IL-1β) und Riesenzellenbildung (Makrophagen/Mikrogliazellen), Degranulation (Mastzellen) und L-Selectin-Abspaltung (Lymphozyten). $P2X_7$-Rezeptoren befinden sich auch auf antigenpresentierenden Zellen (APC), Keratinozyten, speichelproduzierenden Acinuszellen (Parotiszellen), Hepatozyten, Erythrozyten, Erythroleukämiezellen, Monozyten, Fibroblasten, Knochenmarkzellen, Neuronen und renalen Mesangialzellen.

[0003] Wünschenswert wäre die Herstellung von Verbindungen, die als $P2X_7$-Rezeptorantagonisten wirksam sind, zur Verwendung bei der Behandlung von Entzündungs-, Immun- oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen, bei deren Ätiologie der $P2X_7$-Rezeptor eine Rolle spielen kann.

[0004] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher eine Verbindung der allgemeinen Formel



(I)

worin

X für ein Stickstoffatom oder eine $C(R^5)$-Gruppe steht;

Y für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine NR^6-Gruppe und vorzugsweise für ein Sauerstoffatom steht;

R^1 und R^2 jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine C_1–C_4-Alkylgruppe, aber nicht beide gleichzeitig für ein Wasserstoffatom stehen, oder R^1 und R^2 gemeinsam für eine $-CH_2ZCH_2$-Gruppe stehen;

Z für eine Bindung, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine CH_2- oder NR^7-Gruppe und vorzugsweise für eine Bindung steht;

m für 0 oder 1 steht;

R^3 für ein 5- bis 10-gliedriges ungesättigtes Ringsystem steht, das 1 bis 4, unabhängig voneinander unter Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählte Ringheteroatome enthalten kann und gegebenenfalls durch einen oder mehrere, unabhängig voneinander unter Halogen, Nitro, Cyano, NR^8R^9, C_1–C_4-Alkyl-C(O)NH-, $NHR^{12}C(O)$-, C_1–C_4-Alkyl-SO_2-, C_1–C_4-Alkyl-SO_2NH-, C_1–C_4-Alkyl-$NHSO_2$-, C_1–C_4-Alkoxy und gegebenenfalls durch ein oder mehrere Fluoratome substituiertes C_1–C_4-Alkyl ausgewählte Substituenten substituiert ist;

R^4 für eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe steht, die jeweils in ortho-Stellung mit einem unter Halogen, C_1–C_4-Alkoxy, C_1–C_4-Alkylthio und gegebenenfalls durch ein oder mehrere Fluoratome substituiertes C_1–C_4-Alkyl ausgewählten Substituenten substituiert ist und gegebenenfalls weiterhin durch einen oder mehrere, unabhängig voneinander unter Halogen, Cyano, Hydroxyl, C_1–C_4-Alkylthio, C_1–C_4-Alkyl-NH-, NHR^{13}-C_1–C_4-Alkyl-, C_1–C_4-Alkyl-SO_2-, C_1–C_4-Alkyl-SO_2NH-, C_1–C_4-Alkyl-$NHSO_2$-, C_1–C_4-Alkyl-C(O)NH-, C_1–C_4-Alkyl-NHC(O)-, -D-G, gegebenenfalls durch $-NR^{14}R^{15}$ oder R^{16} substituiertes C_1–C_4-Alkoxy und gegebenenfalls durch ein oder mehrere Fluoratome oder eine oder mehrere Hydroxylgruppen substituiertes C_1–C_4-Alkyl ausgewählte Substituenten substituiert ist;

oder R^4 für ein 9- oder 10-gliedriges ungesättigtes bicyclisches Ringsystem steht, das 1 bis 4, unabhängig voneinander unter Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählte Ringheteroatome enthalten kann und gegebenenfalls durch einen oder mehrere, unabhängig voneinander unter Halogen, Oxo, C_1–C_4-Alkyl, C_1–C_4-Alkoxy, C_1–C_4-Alkylthio und $-NR^{10}R^{11}$ ausgewählte Substituenten substituiert ist;

D für ein Sauerstoffatom oder eine $(CH_2)_n$- oder CH_2NH-Gruppe steht;

n für 1, 2 oder 3 steht;

G für eine Piperazinyl-, Morpholinyl- oder 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptylgruppe oder eine gegebenenfalls durch Amino($-NH_2$) substituierte Piperidinylgruppe steht;

R^5 für ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxyl- oder C_1–C_4-Alkoxygruppe steht;

R^6 für ein Wasserstoffatom oder eine Cyano-, Nitro-, Hydroxyl-, C_1–C_4-Alkyl- oder C_1–C_4-Alkoxygruppe steht;

R^7, R^8 und R^9 jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine C_1–C_4-Alkylgruppe stehen;

R^{10} und R^{11} jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine C_1–C_4-Alkylgruppe stehen oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten hetero-

cyclischen Ring mit einem oder zwei Ringstickstoffatomen bilden;
R^{12} für ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch Amino(-NH_2) substituierte C_1–C_4-Alkylgruppe steht;
R^{13} für ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch Hydroxyl substituierte C_1–C_4-Alkylgruppe steht;
R^{14} und R^{15} jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch Hydroxyl substituierte C_1–C_4-Alkylgruppe stehen oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring mit einem oder zwei Ringstickstoffatomen bilden; und
R^{16} für eine 1-(C_1–C_4-Alkyl)piperidinylgruppe steht; mit der Maßgabe, daß R^4 nicht für gegebenenfalls substituiertes 2-Benzothiazolyl steht, wenn m für 0, X für N und Y für O steht;
oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder Solvat davon.

[0005] Verbindungen der Formel (I), worin m für 0, X für N, Y für O und R^4 für gegebenenfalls substituiertes 2-Benzothiazolyl steht, sind bereits in der WO-99/31096 beschrieben.

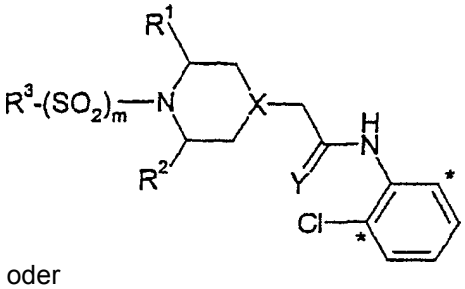
[0006] Im Rahmen der vorliegenden Beschreibung kann ein Alkylsubstituent oder ein Alkylteil in einer Substituentengruppe linear oder verzweigt sein, sofern nicht anders vermerkt. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann eine Alkylgruppe oder ein Alkylteil bis zu 4 Kohlenstoffe enthalten, beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl und t-Butyl.

[0007] Wenn es sich bei der Substituentengruppe um NHR^{13}-C_1–C_4-Alkyl- handelt, so versteht es sich, daß die NHR^{13}-Gruppierung an ein endständiges oder innenständiges Kohlenstoffatom des Alkylteils gebunden sein kann, und wenn es sich bei der Substituentengruppe um durch -$NR^{14}R^{15}$ substituiertes Alkoxy handelt, enthält die Alkoxygruppe mindestens 2 Kohlenstoffatome und die Gruppe -$NR^{14}R^{15}$ ist nicht an das gleiche Kohlenstoffatom gebunden, an das das Sauerstoffatom gebunden ist.

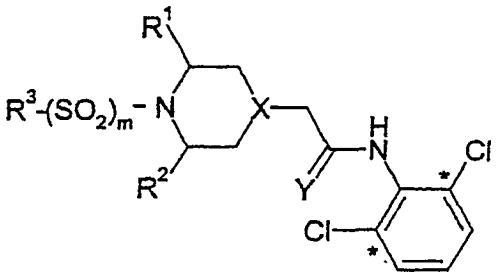
[0008] R^3 steht für ein 5- bis 10-gliedriges ungesättigtes Ringsystem, das 1, 2, 3 oder 4, unabhängig voneinander unter Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählte Ringheteroatome enthalten kann und gegebenenfalls durch einen oder mehrere (d. h. mindestens einen), z. B. einen, zwei oder drei, unabhängig voneinander unter Halogen (z. B. Fluor, Chlor, Brom oder Iod), Nitro, Cyano, NR^8R^9, C_1–C_4-Alkyl-C(-O)NH- (z. B. $CH_3C(O)NH$-) , $NHR^{12}C(O)$- (z. B. $NH_2C(O)$-, $NH(CH_3)C(-O)$-, $(CH_3)_2NC(O)$-, $NH_2CH_2CH_2NHC(O)$-) , C_1–C_4-Alkyl-SO_2- (z. B. CH_3SO_2-), C_1–C_4-Alkyl-SO_2NH- (z. B. CH_3SO_2NH-), C_1–C_4-Alkyl-$NHSO_2$- (z. B. CH_3NHSO_2-) , C_1–C_4-Alkoxy, vorzugsweise C_1–C_2-Alkoxy, und gegebenenfalls durch ein oder mehrere (d.h. mindestens ein), z. B. ein, zwei, drei oder vier, Fluoratome substituiertes C_1–C_4-Alkyl, vorzugsweise C_1–C_2-Alkyl (z. B. Trifluormethyl) ausgewählte Substituenten substituiert ist. Als Substituenten seien im einzelnen genannt: Methyl, Amino (-NH_2), Cyano, Methoxy, Chlor, Nitro, $NH_2C(O)$-, $CH_3C(O)NH$-, CH_3SO_2-, CH_3SO_2NH- und $NH_2CH_2CH_2NHC(O)$-.

[0009] Das Ringsystem kann monocyclisch oder polycyclisch sein. Im Fall eines polycyclischen, z. B. bicyclischen Ringsystems können die beiden Ringe aneinander anelliert oder über eine Bindung verknüpft sein. Im Fall eines bicyclischen Ringsystems sind die Ringe vorzugsweise aneinander anelliert. Beispiele für Ringsysteme, die verwendet werden können, sind Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Naphthyl, Furanyl, Pyrryl, Thienyl, Isothiazolyl, Imidazolyl, Benzimidazolyl, Tetrazolyl, Pyrazinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Benzofuranyl, Isobenzofuranyl, Benzothienyl, Pyrazolyl, Indolyl, Isoindolyl, Purinyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Triazinyl, Benzothiazolyl, Benzooxazolyl, Imidazopyrazinyl, Triazolopyrazinyl, Naphthyridinyl, Foropyridinyl, Thiopyranopyrimidinyl, Pyridazinyl, Chinozolinyl, Pteridinyl, Triazolopyrimidinyl, Triazolopyrazinyl, Thiapurinyl, Oxapurinyl, Deazapurinyl, Thiazolopyrimidinyl, Indolinyl, Benzooxadiazolyl, Benzothiadiazolyl, Tetrahydroisochinilinyl, 2-(Isoxazol-3-yl)thienyl und Thienopyrimidinyl. Bevorzugte Ringsysteme sind Phenyl, Thienopyrimidinyl, Purinyl, Pyrimidinyl, Thiazolopyrimidinyl, Chinazolinyl, Benzooxadiazolyl, Benzothiadiazolyl, Thienyl, Imidazolyl, Tetrahydroisochinilinyl, Isochinolinyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, 2-(Isoxazol-3-yl)thienyl und Pyridinyl.

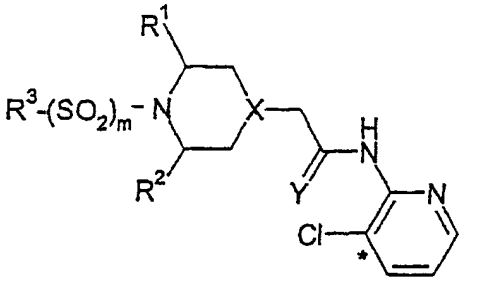
[0010] R^4 kann für eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe stehen, die jeweils in ortho-Stellung (*) in Bezug auf den Verknüpfungspunkt von R^4 mit dem Rest des Moleküls, beispielsweise wie nachstehend dargestellt, mit mindestens einem, unter Halogen (z. B. Fluor, Chlor, Brom oder Iod) , C_1–C_4-Alkoxy, vorzugsweise C_1–C_2-Alkoxy, C_1–C_4-Alkylthio, vorzugsweise C_1–C_2-Alkylthio, oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere (d. h. mindestens ein) Fluoratome substituiertes C_1–C_4-Alkyl, vorzugsweise C_1–C_2-Alkyl (z. B. Trifluormethyl), ausgewählten Substituenten substituiert ist. Beispiele für bevorzugte ortho-Substituenten sind Chlor, Methyl und Trifluormethyl.



oder



oder



[0011] Die Phenyl- oder Pyridinylgruppe kann gegebenenfalls weiterhin durch einen oder mehrere (d.h. mindestens einen) (z. B. einen, zwei, drei oder vier), unabhängig voneinander unter Halogen (z. B. Fluor, Chlor, Brom oder Iod) , Cyano, Hydroxyl, C_1–C_4-Alkylthio- (z. B. Methylthio oder Ethylthio), C_1–C_4-Alkyl-NH- (z. B. Methylamino oder Ethylamino), NHR^{13}-C_1–C_4-Alkyl-, C_1–C_4-Alkyl-SO_2-, vorzugsweise C_1–C_2-Alkyl-SO_2-, C_1–C_4-Alkyl-SO_2NH-, vorzugsweise C_1–C_2-Alkyl-SO_2NH-, C_1–C_4-Alkyl-NHSO2-, vorzugsweise C_1–C_2-Alkyl-$NHSO_2$-, C_1–C_4-Alkyl-C(O)NH-, vorzugsweise C_1–C_2-Alkyl-C(O)NH-, C_1–C_4-Alkyl-NHC(O)-, vorzugsweise C_1–C_2-Alkyl-NHC(O)-, -D-G, gegebenenfalls durch $-NR^{14}R^{15}$ oder R^{16} substituiertes C_1–C_4-Alkoxy und C_1–C_4-Alkyl, vorzugsweise C_1–C_2-Alkyl, das gegebenenfalls durch ein oder mehrere (d. h. mindestens ein) Fluoratome (z. B. Trifluormethyl) oder eine oder mehrere (d. h. mindestens eine) Hydroxylgruppen (z. B. Hydroxymethyl) substituiert ist, ausgewählte Substituenten substituiert sein.

[0012] Alternativ dazu kann R^4 für ein 9- oder 10-gliedriges ungesättigtes anelliertes bicyclisches Ringsystem stehen, das 1, 2, 3 oder 4, unabhängig voneinander unter Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählte Ringheteroatome enthalten kann und gegebenenfalls durch einen oder mehrere (d.h. mindestens einen) (z. B. einen, zwei, drei oder vier), unabhängig voneinander unter Halogen (z. B. Fluor, Chlor, Brom oder Iod) , Oxo, C_1–C_4-Alkyl, vorzugsweise C_1–C_2-Alkyl, C_1–C_4-Alkoxy, vorzugsweise C_1–C_2-Alkoxy, C_1–C_4-Alkylthio, vorzugsweise C_1–C_2-Alkylthio, und $NR^{10}R^{11}$ ausgewählte Substituenten substituiert ist. Beispiele für geeignete bicyclische Ringsysteme sind Naphthyl, Benzimidazolyl, Chinolinyl, Indolinyl, Isochinolinyl, Benzofuranyl, Isobenzofuranyl, Benzothienyl, Indolyl, Isoindolyl, Benzthiazolyl, Benzoxazolyl und Chinazolinyl. Ein Beispiel für ein ungesättigtes anelliertes bicyclisches Ringsystem, das durch eine Oxogruppe substituiert ist, ist Oxindolyl.

[0013] D steht für ein Sauerstoffatom oder eine (CH_2)n-Gruppe oder CH_2NH-Gruppe (in dieser Orientierung), wobei n für 1, 2 oder 3 steht.

[0014] G steht für eine Piperazinyl-, Morpholinyl- oder 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]Heptylgruppe oder eine gegebenenfalls durch mindestens eine Aminogruppe substituierte Piperidinylgruppe (z. B. 1-Piperadinyl, 4-Piperidinyl, 1-Piperazinyl, 1-Morpholinyl oder 4-Amino-1-piperidinyl).

[0015] R^5 steht für ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxyl- oder C_1–C_4-Alkoxygruppe. Nach einer bevorzugten Ausführungsform steht R^5 für ein Wasserstoffatom.

[0016] R^6 steht für ein Wasserstoffatom oder eine Cyanogruppe, Nitrogruppe, Hydroxylgruppe, C_1–C_4-Alkylgruppe, vorzugsweise C_1–C_2-Alkylgruppe, oder C_1–C_4-Alkoxygruppe, vorzugsweise C_1–C_2-Alkoxygruppe.

[0017] R^7, R^8 und R^9 stehen jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine C_1–C_4-Alkylgruppe, vorzugsweise C_1–C_2-Alkylgruppe.

[0018] R^{10} und R^{11} stehen jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine C_1–C_4-Alkylgruppe, vorzugsweise C_1–C_2-Alkylgruppe, oder bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring mit einem oder zwei Ringstickstoffatomen (z. B. Pyrrolidinyl, Piperidinyl oder Piperazinyl).

[0019] R^{12} steht für ein Wasserstoffatom oder eine C_1–C_4-Alkylgruppe, vorzugsweise C_1–C_2-Alkylgruppe, die gegebenenfalls durch mindestens eine Aminogruppe ($-NH_2$) substituiert ist.

[0020] R^{13} steht für ein Wasserstoffatom oder eine C_1–C_4-Alkylgruppe, vorzugsweise C_1–C_2-Alkylgruppe, die gegebenenfalls durch mindestens eine Hydroxylgruppe substituiert ist.

[0021] R^{14} und R^{15} stehen jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine C_1–C_4-Alkyl-

gruppe, vorzugsweise C_1–C_2-Alkylgruppe, die gegebenenfalls durch mindestens eine Hydroxylgruppe substituiert ist, oder bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring mit einem oder zwei Stickstoffatomen (z. B. Pyrrolidinyl, Piperidinyl oder Piperazinyl).

[0022] R^{16} steht für eine 1-(C_1–C_4-Alkyl)piperidinylgruppe, z. B. 1-Methylpiperidinyl, speziell 1-Methylpiperidin-3-yl.

[0023] Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind u. a.:

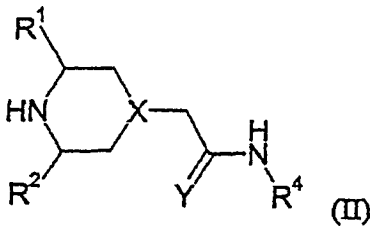
(±)-N-(2,6-Dimethylphenyl)-2-(3-methyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)acetamid,
cis-[2-(3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)]-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamid,
(±)-2-[3-Methyl-4-(4-methylphenyl)piperazin-1-yl]-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamid,
cis-N-[3-Hydroxymethyl-2-methylphenyl]-2-(3,5-dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)acetamid,
(R)-2-[4-(1-Methylimidazol-4-sulfonyl-4-yl)-3-ethylpiperazin-1-yl]-N-(chinolin-5-yl)acetamid,
cis-2-[3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
cis-N-(2-Chlorphenyl)-2-[3,5-dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl]acetamid,
cis-N-(2-Chlorphenyl)-2-[3,5-dimethyl-4-(9-methyl-9H-purin-6-yl)piperazin-1-yl]acetamid,
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-N-(isochinolin-5-yl)acetamid,
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-N-(chinolin-5-yl)acetamid,
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-N-(2-methyl-5-methylsulfonamidophenyl)acetamid,
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl]-N-(2-trifluormethylphenyl)acetamid,
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-N-(3-methylpyridin-2-yl)acetamid,
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-N-(isochinolin-1-yl)acetamid,
cis-4-(4-Amino-5-cyanopyrimidin-2-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-N-(2-chlorphenyl)acetamid,
cis-2-(4-Benzolsulfonyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-N-(2-chlorphenyl)acetamid,
(±)-N-(2,6-Dimethylphenyl)-2-[(3-methyl-4-thiazolo(5,4-d)pyrimidin-7-yl)piperazin-1-yl]acetamid,
cis-N-(2-Chlorphenyl)-2-[(3,5-dimethyl-4-chinazolin-4-yl)piperazin-1-yl]acetamid,
N-(2-Chlorphenyl)-2-[(8-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid,
N-(2-Methylphenyl)-2-[8-(9-methyl-9H-purin-6-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid,
2-[8-(9-Methyl-9H-purin-6-yl)-3,8-diazabicyclo-[3.2.1]oct-3-yl]-N-(chinolin-5-yl)acetamid,
N-(Chinolin-5-yl)-2-[8-thiazolo[5,4-d]pyrimidin-7-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid,
N-(2-Methylphenyl)-2-[(8-thiazolo[5,4-d]pyrimidin-7-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid,
N-(2-Methyl-5-(methylsulfonyl)amidophenyl)-2-[8-(9-methyl-9H-purin-6-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]-oct-3-yl]acetamid,
N-[2-Methyl-5-(methylsulfonyl)amidophenyl]-2-[(8-thiazolo[5,4-d]pyrimidin-7-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid,
N-[2-Methyl-5-(methylsulfonyl)amidophenyl]-2-[4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid,
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-N-(2-methyl-5-(1-piperazinylmethyl)phenyl)acetamid-Hydrochloridsalz,
N-(2-Methylphenyl)-2-[(8-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid,
N-[5-(Methansulfonylamido-2-methylphenyl)-2-[8-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid,
N-(2-Methyl-5-(1-piperazinylmethyl)phenyl)-2-[(8-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid,
cis-N-(5-(2-Aminoethoxy)-2-methylphenyl)-2-(3,5-dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)acetamid-Hydrochloridsalz,
cis-N-(5-(2-(N-Methylamino)ethoxy)-2-methylphenyl)-2-(3,5-dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)acetamid-Hydrochloridsalz,
cis-N-(5-(2-(N-Methylamino)ethoxy)-2-methylphenyl)-2-(4-benzolsulfonyl)-3,5-dimethyl)piperazin-1-yl)acetamid,
cis-N-[5-(2-Aminoethoxy)-2-methylphenyl)-2-(4-benzolsulfonyl-3,5-dimethyl)piperazin-1-yl]acetamid-Hydrochloridsalz,
N-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl)-2-(8-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)acetamid,
N-(3-Fluor-2-methylphenyl)-2-((8-chinazolin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)acetamid,
N-(2-Methylphenyl)-2-[8-(benzolsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid,
N-(3-Fluor-2-methylphenyl)-2-[8-(benzolsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid,
cis-N-(3-Fluor-2-methylphenyl)-2-(4-benzolsulfonyl)-3,5-dimethyl)piperazin-1-yl)acetamid,
N-(2-Methylphenyl)-2-[8-(3-cyanobenzolsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid,
2-[8-(3-Methoxybenzolsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,

2-[8-(Benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
2-[8-(Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-sulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
2-[8-(5-Chlorthieno-2-yl)sulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
2-[8-(2-Chlorbenzolsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
2-[8-(5-Chlor-2-methoxybenzolsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
2-[8-(4-Acetylaminomethoxybenzolsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
N-(2-Methylphenyl)-2-[(8-(3-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid,
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-N-(1-methyl-1H-benzoimidazol-2-yl)acetamid,
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-N-(2-methyl-5-(4-piperidinyloxy)phenyl)acetamid-Hydrochloridsalz,
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-benzolsulfonyl)piperazin-1-yl)-N-(2-methyl-5-(4-piperidinyloxy)phenyl)acetamid,
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(chinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)-N-(2-methyl-5-(4-piperidinyloxy)phenyl)acetamid,
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(4-chinazolinyl)piperazin-1-yl)-N-(2-methyl-5-(piperazin-4-ylmethyl)phenyl)acetamid,
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(4-chinazolinyl)piperazin-1-yl)-N-(2-methyl-5-(2-(N-methylamino)ethoxy)phenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
cis-N-(2-Methylphenyl)-2-[4-(3-nitrobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]acetamid,
cis-2-[4-(3-Aminobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(3-cyanobenzolsulfonyl)piperazin-1-yl)-N-(chinolin-5-yl)acetamid,
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(4-cyanobenzolsulfonyl)piperazin-1-yl)-N-(chinolin-5-yl)acetamid,
cis-2-(4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-N-(3-fluor-2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-(4-(4-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-N-(3-fluor-2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Acetylaminobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Aminocarbonylbenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Methansulfonylaminobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(2-Methansulfonylbenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(3-methoxy-2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(2-Methansulfonylbenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(3-fluor-2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(1-Methylimidazol-4-sulfonyl-4-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(chinolin-5-yl)acetamid,
cis-2-[4-(1-Methylimidazol-4-sulfonyl-4-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(3-methoxy-2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(1-Methylimidazol-4-sulfonyl-4-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(3-fluor-2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Methansulfonylbenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-trifluormethylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(2-Aminoethylaminocarbonylbenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(1,1,2,2-Tetrahydroisochinilin-7-sulfonyl-7-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(4-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(2-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamid-Hydrochloridsalz,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-chlorphenyl)acetamid,
2-[8-(Isochinolin-1-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(4-Acetamidobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-trifluormethylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-5-methansulfonamidophenyl)acetamid,
2-[8-(4-Benzolsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
2-[8-(2-Benzolsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(1,2-Dimethylimidazol-4-sulfonyl-4-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(chinolin-5-yl)acetamid,
cis-2-[4-(5-Chlor-1,3-dimethylpyrazol-4-sulfonyl-4-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(3-methoxy-2-methylphenyl)acetamid,
2-[8-(2-(Isoxazol-3-yl)thiophen-5-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
2-[8-(1,1,2,2-Tetrahydroisochinilin-7-sulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(5-Chlor-l,3-dimethylpyrazol-4-sulfonyl-4-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3,5-Dimethylisoxazol-4-sulfonyl-4-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(2-Methansulfonylbenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(3-methoxy-2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(4-Methansulfonylbenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(5-cyano-2-methylphenyl)acetamid,

cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(5-acetamido-2-methylphenyl)acetamid,
(R)-2-[4-(4-Cyanobenzolsulfonyl)-3-methylpiperazin-1-yl]-N-(chinolin-5-yl)acetamid,
(S)-2-[4-(4-Cyanobenzolsulfonyl)-3-methylpiperazin-1-yl]-N-(chinolin-5-yl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-5-methansulfonylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-5-(4-amino-1piperidinyl)methyl)phenyl]acetamid,
(R)-2-[4-(4-Methansulfonylbenzolsulfonyl)-3-methylpiperazin-1-yl]-N-(chinolin-5-yl)acetamid,
(R)-2-[4-(4-Acetamidobenzolsulfonyl)-3-methylpiperazin-1-yl]-N-(chinolin-5-yl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-5-(1-piperazinylmethyl)phenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-5-(4-piperidinylamino)methyl)phenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-5-(1-morpholinyl)methyl)phenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-5-(2-hydroxyethylamino)methyl)phenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-5-(S,S)-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)methyl)phenyl)acetamid,
(R)-2-[4-(2-Pyridinsulfonyl)-3-methylpiperazin-1-yl]-N-(chinolin-5-yl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-3-(4-amino-1-piperidinyl)methyl)phenyl]acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-3-(4-piperidinylamino)methyl)phenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-3-(1-piperazinylmethyl)phenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-3-(S,S)-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)methyl)phenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-((2-methyl-3-(1-morpholinyl)methyl)phenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-((2-methyl-3-(2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy)phenyl)acetamid,
(±)-cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-((2-methyl-3-(1-methylpiperidin-3-yl)methoxy)phenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-((2-methyl-4-(2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy)phenyl)acetamid,
(±)-cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-((2-methyl-4-(1-methylpiperidin-3-yl)methoxy)phenyl)acetamid,
(±)-cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-((2-methyl-5-(1-methylpiperidin-3-yl)methoxy)phenyl)acetamid,
(±)-cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-((2-methyl-6-(1-methylpiperidin-3-yl)methoxy)phenyl)acetamid und
cis-2-[4-(1-Methylimidazol-4-sulfonyl-4-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-((2-methyl-3-(2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy)phenyl)acetamid,
und pharmazeutisch unbedenkliche Salze oder Solvate davon.

[0024] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) gemäß obiger Definition, bei dem man:

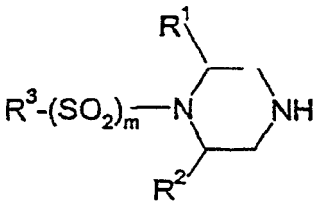
(a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



(II)

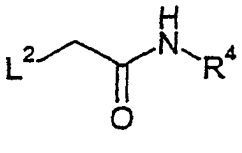
worin X, Y, R^1, R^2 und R^4 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III) , R^3- $(SO_2)_m$-L^l, worin L^1 für eine Abgangsgruppe (z. B. ein Halogenatom oder Triflat) steht und m und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, umsetzt; oder

(b) wenn X für ein Stickstoffatom und Y für ein Sauerstoffatom steht, eine Verbindung der allgemeinen Formel



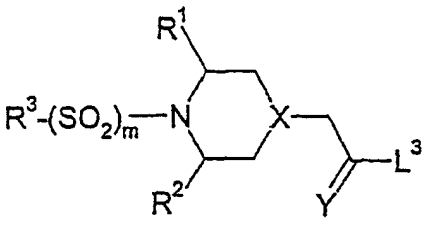
(IV)

worin m, R^1, R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



(V)

worin L^2 für eine Abgangsgruppe, wie z. B. ein Halogenatom, steht und R^4 die unter Formel (I) angegeben Bedeutung besitzt, umsetzt; oder
(c) eine Verbindung der allgemeinen Formel



(VI)

worin L^3 für eine Abgangsgruppe, wie z. B. ein Halogenatom oder eine Hydroxylgruppe, steht und m, X, Y, R^1, R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (VII), HN_2-R^4, worin R^4 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt;
und gegebenenfalls nach (a), (b) oder (c) die erhaltene Verbindung der Formel (I) in ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder Solvat davon umwandelt.

[0025] Die Verfahren (a) und (b) werden zweckmäßigerweise in Gegenwart einer Base, z. B. eines Metallcarbonats, wie Kalium- oder Cäsiumcarbonat, oder eines Trialkylamins, wie Triethylamin, vorzugsweise N,N-Diisopropylethylamin, und in Gegenwart eines polaren Lösungsmittels (z. B. 1-Methyl-2-pyrrolidinon, Dimethylformamid, Ethanol, Tetrahydrofuran oder 1,4-Dioxan) durchgeführt.
[0026] Das Verfahren (c) wird zweckmäßigerweise in Gegenwart einer Base und eines polaren Lösungsmittels wie oben für die Verfahren (a) und (b) beschrieben durchgeführt. Zusätzlich verwendet man zweckmäßigerweise ein Kupplungsmittel, beispielsweise 1,1'-Carbonyldiimidazol, 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid oder Brom-tris-oxytripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat.
[0027] Die Verbindungen der Formeln (II), (III), (IV), (V), (VI) und (VII) sind im Handel erhältlich, in der Literatur gut bekannt oder nach bekannten Methoden leicht zugänglich.
[0028] Wie für den Fachmann leicht ersichtlich ist, müssen bei den erfindungsgemäßen Verfahren bestimmte funktionelle Gruppen, wie Hydroxyl-, Carboxyl- oder Aminogruppen, in den Ausgangsreagenzien oder Zwischenverbindungen möglicherweise durch Schutzgruppen geschützt werden. Somit kann die Herstellung der Verbindungen der Formel (I) in einer bestimmten Stufe die Abspaltung einer oder mehrerer Schutzgruppen umfassen.
[0029] Die Schätzung und Entschützung funktioneller Gruppen wird in „Protective Groups in organic Chemistry", Herausgeber J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973), und „Protective Groups in Organic Synthesis", 2. Auflage, T.W. Greene und P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991), beschrieben.
[0030] Es versteht sich, daß bestimmte Verbindungen der Formel (I) nach an sich bekannten Methoden, wie z. B. Alkylierung, Hydrolyse, Ausbildung von Amidbindungen, Veresterung oder reduktive Aminierung, in weitere Verbindungen der Formel (I) umgewandelt werden können.
[0031] Die Verbindungen der obigen Formel (I) können in ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder Solvat davon, vorzugsweise ein Säureadditionssalz, wie ein Hydrochlorid, Hydrobromid, Phosphat, Acetat, Fumarat, Maleat, Tartrat, Citrat, Oxalat, Methansulfonat oder p-Toluolsulfonat, oder ein Alkalimetallsalz, wie ein Natrium- oder Kaliumsalz, umgewandelt werden.
[0032] Bestimmte Verbindungen der Formel (I) können in stereoisomeren Formen existieren. Die Erfindung umfaßt selbstverständlich alle geometrischen und optischen Isomere der Verbindungen der Formel (I) und Ge-

mische davon einschließlich Racemate. Tautomere und Gemische davon bilden ebenfalls einen Aspekt der vorliegenden Erfindung.

[0033] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind insofern vorteilhaft, als sie pharmakologisch wirksam sind und zur Verwendung als Modulatoren der $P2X_7$-Rezeptoraktivität verwendet werden können. Sie sind daher als Pharmazeutika zur Verwendung bei der Behandlung oder Prävention von rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis, Psoriasis, allergischer Dermatitis, Asthma, Hyperreaktivität der Atemwege, chronischobstruktiver Lungenerkrankung (COPD), Bronchitis, septischem Schock, Glomerulonephritis, Reizkolon, Crohn-Krankheit, Colitis Ulcerosa, Atherosklerose, Wachstum- und Metastasenmalignazellen, Myoblastenleukämie, Diabetes, neurodegenerativen Krankheiten, Alzheimer-Krankheit, Meningitis, Osteoporose, Brandverletzungen, ischämischer Herzkrankheit, Schlaganfall, peripherer Gefäßkrankheit und Krampfadern indiziert.

[0034] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demgemäß eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder Solvat davon gemäß obiger Definition zur Verwendung bei der Therapie.

[0035] Einen weiteren Gegenstand der Erfindung bildet die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes oder Solvats davon gemäß obiger Definition bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Therapie.

[0036] Im Rahmen der vorliegenden Beschreibung schließt der Begriff "Therapie" auch „Prophylaxe" ein, sofern nicht anders vermerkt. Der Begriff "therapeutisch" ist entsprechend aufzufassen.

[0037] Es wird erwartet, daß die Prophylaxe für die Behandlung von Personen, bei denen die entsprechende Krankheit bzw. das entsprechende Leiden bereits einmal aufgetreten ist oder bei denen sonst ein erhöhtes Risiko der entsprechenden Krankheit bzw. des entsprechenden Leidens angenommen wird, besonders relevant ist. Zu den Patienten, bei denen das Risiko des Auftretens einer bestimmten Krankheit bzw. eines bestimmten Leidens besteht, gehören im allgemeinen diejenigen, bei denen die Krankheit bzw. das Leiden bereits in der Familie aufgetreten ist, oder diejenigen, die gemäß genetischen Tests oder genetischem Screening für die Krankheit bzw. das Leiden besonders anfällig sind.

[0038] Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Erzielung von Immunsuppression (z. B. bei der Behandlung von rheumatoider Arthritis, Reizkolon, Atherosklerose, Psoriasis, Lungenkrankheiten, z. B. COPD oder Bronchitis, oder Erkrankungen des Zentralnervensystems, z. B. Alzheimer-Krankheit oder Schlaganfall), bei dem man einem Patienten eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes oder Solvats davon gemäß obiger Definition verabreicht.

[0039] Für die obigen therapeutischen Anwendungen variiert die verabreichte Dosierung natürlich mit der eingesetzten Verbindung, der Verabreichungsart, der gewünschten Behandlung und der indizierten Krankheit bzw. dem indizierten Leiden. Zur Erzielung von Immunsuppression liegt die Tagesdosis der Verbindung der Formel (I) in der Regel im Bereich von 0,001 mg/kg bis 30 mg/kg.

[0040] Die Verbindungen der Formel (I) und pharmazeutisch unbedenkliche Salze und Solvate davon können für sich alleine verwendet werden, werden aber im allgemeinen in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung verabreicht, in der die Verbindung der Formel (I) bzw. das Salz bzw. das Solvat (Wirkstoff) zusammen mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger vorliegt. Je nach dem Verabreichungsweg enthält die pharmazeutische Zusammensetzung vorzugsweise 0,05 bis 99 Gew.-% (Gewichtsprozent) und besonders bevorzugt 0,10 bis 70 Gew.-% Wirkstoff und 1 bis 99,95 Gew.-% und besonders bevorzugt 30 bis 99,90 Gew.-% eines pharmazeutisch unbedenklichen Hilfsstoffs, Verdünnungsmittels oder Trägers, wobei sich alle Gewichtsprozentangaben auf die Gesamtzusammensetzung beziehen.

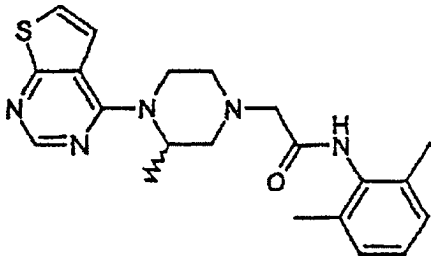
[0041] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder Solvat davon gemäß obiger Definition zusammen mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger.

[0042] Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung, bei dem man eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder Solvat davon gemäß obiger Definition mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger vermischt.

[0043] Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann topisch (z. B. in die Lungen und/oder die Atemwege oder auf die Haut) in Form von Lösungen, Suspension, Heptafluoralkan-Aerosolen und Trockenpulverformulierungen, oder systemisch, z. B. durch orale Verabreichung in Form von Tabletten, Kapseln, Sirupen, Pulvern oder Granulaten, oder durch parenterale Verabreichung in Form von Lösungen oder Suspensionen, oder durch subkutane Verabreichung oder durch rektale Verabreichung in Form von Suppositorien oder transdermal verabreicht werden.

[0044] Die vorliegende Erfindung wird nun unter Bezugnahme auf die folgenden Ausführungsbeispiele näher erläutert.

Beispiel 1
(±)-N-(2,6-Dimethylphenyl)-2-(3-methyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)acetamid



i) (±)-3-Methyl-4-(thieno[2,3-d] pyrimidin-4-yl)piperazin-1-carbonsäure-1,1-dimethylethylester

[0045] Eine Lösung von 4-Chlorthieno[2,3-d]pyrimidin (0,2 g) und (±)-3-Methylpiperazin-1-carbonsäure-1,1-dimethylethylester (J. Med. Chem. 1993, 36, 690–698) (0,23 g) in Ethanol (50 ml) wurde 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde mittels Flash-Säulenchromatographie unter Verwendung von Essigsäureethylester/Isohexan (3 : 7) als Elutionsmittel gereinigt, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form einer gelben gummiartigen Substanz ergab.
Ausbeute 0, 33 g.
MS: APCI(+ve) 335 (M + 1, 100%)

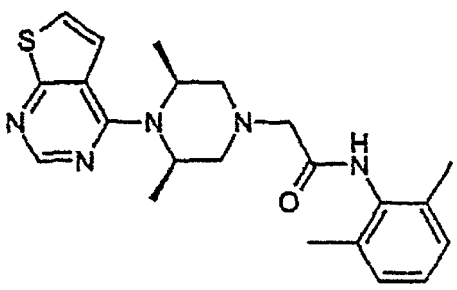
ii)(±)-2-Methyl-1-(thieno(2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-trifluoressigsäuresalz

[0046] Eine Mischung aus dem Produkt aus Schritt (i) (0,33 g) und Trifluoressigsäure (4 ml) in Dichlormethan (5 ml) wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Der Rückstand wurde mit Toluol (20 ml) versetzt, welches dann unter vermindertem Druck abgezogen wurde, was die rohe im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form einer gummiartigen Substanz ergab. Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet.
MS: APCI (+ve) 235 (M + 1, 100%)

iii) (±)-N-(2,6-Dimethylphenyl)-2-(3-methyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)acetamid

[0047] Eine Mischung aus dem Produkt aus Schritt (ii) (0,23 g), N,N-Diisopropylethylamin (0,65 g) und 2-Chlor-N(2,6-dimethylphenyl)acetamid (0,2 g) in Dimethylformamid (4 ml) wurde 18 Stunden auf 80°C erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung abgekühlt und mit Essigsäureethylester verdünnt. Die organische Lösung wurde mit etwas Wasser gewaschen und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung von Essigsäureethylester/Isohexan (6 : 4) als Elutionsmittel gereinigt, was das Produkt in Form einer gummiartigen Substanz ergab. Diese wurde durch Umkehrphasen-Hochdruckflüssigkeitschromatographie (Methanol/0,1%iges wäßriges Ammoniumacetat, Gradientenelution mit 15% bis 85% organischer Phase) weiter gereinigt, was nach Gefriertrocknen das Titelprodukt in Form eines beigen Feststoffs ergab.
Ausbeute 0,095 g.
MS: APCI (+ve) 396 (M + 1, 100%
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 8,5(2H, s); 7,32(2H, q); 7,13(3H, m); 4,98(1H, bs); 4,60(1H, bd); 3,59(1H, dt); 3,25(2H, q); 3,12 (1H, bd); 2,98 1H, d); 2,72(1H, dd); 2,55(1H, dt); 2,28(6H, s); 1,53(3H,d).
Fp.: 184–185°C

Beispiel 2
cis-[2-(3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamid



i) cis-3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-carbonsäure-1,1-dimethylethylester

[0048] Eine Lösung von 4-Chlorthieno[2,3-d]pyrimidin (4,0 g), cis-3,5-Dimethylpiperazin-1-carbonsäure-1,1-dimethylethylester (J. Med. Chem., 1999, 4(7), 1123–1114) (12 g) und N,N-Diisopropylethylamin (10 ml) in 1-Methyl-2-Pyrrolidinon (30 ml) wurde unter Stickstoff 5 Tage auf 120°C erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung abgekühlt und mit Essigsäureethylester verdünnt. Die organische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde mittels Flash-Säulenchromatographie unter Verwendung von Essigsäureethylester/Isohexan (2 : 8) als Elutionsmittel gereinigt, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines beigen Feststoffs ergab.
Ausbeute 5,5 g.
MS: APCI (+ve) 349 (M + 1, 100%)

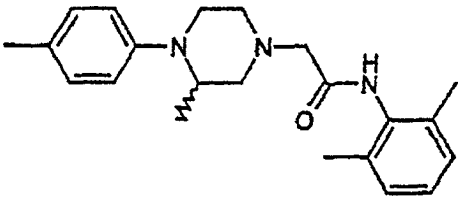
ii) cis-2,6-Dimethyl-1-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-trifluoressigsäuresalz

[0049] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde aus dem Produkt aus Schritt (i) (0,15 g) in Analogie zu Beispiel 1 Schritt (ii) in Form einer gummiartigen Substanz hergestellt. Diese wurde ohne Reinigung im nächsten Schritt verwendet.
MS: APCI (+ve) 249 (M + 1, 100%)

iii) cis-[2-(3,5-Dimethyl-4(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)]-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamid

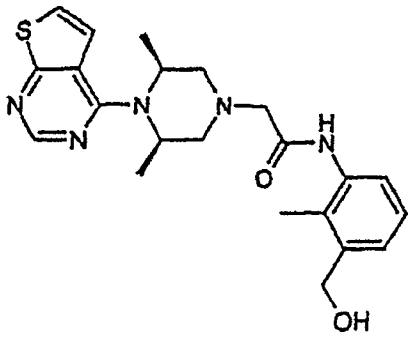
[0050] Eine Mischung aus dem Produkt aus Schritt (ii), N,N-Diisopropylethylamin (0,37 ml) und 2-Chlor-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamid (0,08 g) in 1-Methyl-2-pyrrolidinon (5 ml) wurde 24 Stunden auf 100°C erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung abgekühlt und mit Essigsäureethylester verdünnt. Die organische Lösung wurde mit etwas Wasser gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das verbleibende rote Öl wurde mittels Umkehrphasen-Hochdruckflüssigkeitschromatographie (Acetonitril/0,1%iges wäßriges Ammoniumacetat, Gradientenelution mit 20% bis 80% organischer Phase) gereinigt, was nach Gefriertrocknen das Titelprodukt in Form eines cremefarbenen Feststoffs ergab.
Ausbeute : 0,05 g.
^{1}H-NMR: δ($CDCl_3$) 8,5 (2H, s); 7,38(1H, d); 7,26 1H, d); 7,14(3H,m); 5,10(2H, bs); 3,29(2H, s); 3,01(2H, d); 2,65(2H, dd); 2,30(6H, s); 1,56(6H, d).
MS: APCI (+ve) 410 (M + 1, 100%)
Fp: 186–189°C

Beispiel 3
(±)-2-[3-Methyl-4-(4-methylphenyl)piperazin-1-yl]-N(2,6-dimethylphenyl)acetamid



[0051] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 Schritt (iii) aus (±)-3-Methyl-4-(4-methylphenyl)piperazin (0,1 g) und 2-Chlor-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamid (0,1 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt. Ausbeute 0,056 g.
MS: APCI (+ve) 352 (M + 1, 100%)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 8,63(1H, s); 7,09(5H, m); 6,87(2H, d); 3,78(1H, bm); 3,24 2H, d); 3,17(2H, m); 2,95(1H, m); 2,88(1H, dd); 2,72(2H, m); 2,29(3H, s); 2,26(6H, s); 1,08(3H, d).

Beispiel 4
cis-N-[3-Hydroxymethyl-2-methylphenyl]-2-(3,5-dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)acetamid



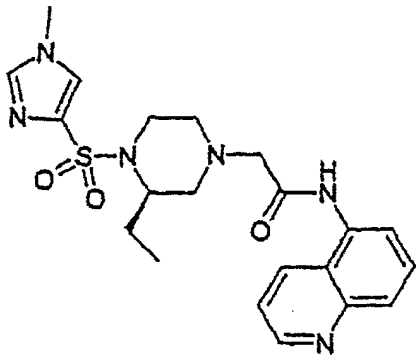
i)
cis-N-[3-((1,1-Dimethyl)-1-dimethylethyl)silyloxymethyl-2-methylphenyl]-2-(3,5-dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)acetamid

[0052] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 2 Schritt (iii) aus N-(3-((1,1-Dimethyl-1-dimethylethyl)silyloxymethyl)-2-methylphenyl)-2-chloracetamid (Chem. Abs., 1997, 765311) (0,1 g) und dem Produkt aus Beispiel 2 Schritt (ii) (0,1 g) in Form eines roten Öls hergestellt. Dieses wurde ohne weitere Reinigung direkt im nächsten Schritt verwendet.

ii) cis-N-[3-Hydroxymethyl-2-methylphenyl]-2-(3,5-dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1yl)acetamid

[0053] Das Untertitelprodukt aus Schritt (i)(0,15 g) wurde in wasserfreiem Tetrahydrofuran mit einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran (0,31 ml) behandelt, wonach die Mischung 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt wurde. Der nach Abziehen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck verbleibende Rückstand wurde mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (Acetonitril/0,1%iges wäßriges Ammoniumacetat, Gradientenelution mit 20% bis 80% organischer Phase) gereinigt, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.
Ausbeute 0,025 g.
MS: APCI (+ve) 426 (M + 1, 100%)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$/DMSO) 8,97 (1H, s); 8,49 (1H, s); 7,89 (1H, d); 7,32(1H, d); 7,26(3H, m); 5,09(2H, bs); 4,74(2H, s); 3,27(2H, s); 2,96(2H, d); 2,63(2H, dd); 2,36(3H, s); 1,58(6H, bs).
Fp: 203–204°C.

Beispiel 5
(R)-2-[4-(1-Methylimidazol-4-sulfonyl-4-yl)-3-ethylpiperazin-1-yl]-N-(chinolin-5-yl)acetamid



i) (R)-3-Ethyl-1-(phenylmethyl)-2,5-piperazindion

[0054] Eine gerührte Lösung von (R)-N-BOC-2-aminobuttersäure (3,36 g) und N-Benzylglycinethylester (4,52 g) in Dichlormethan (50 ml) wurde bei 15°C mit Dicyclohexylcarbodiimid (3,59 g) versetzt. Die Temperatur wurde noch 2h bei 10–15°C gehalten, wonach weitere 16 Stunden bei Umgebungstemperatur rühren gelassen wurde. Dann wurde die Mischung filtriert und die Mutterlauge isoliert und unter vermindertem Druck vom Lö-

sungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (20 ml) wieder gelöst, wonach 20 Minuten Chlorwasserstoffgas durch die Mischung geleitet wurde. Dann wurde die Mischung mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gequencht und mit Essigsäureethylester extrahiert, isoliert, getrocknet ($MgSO_4$) und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das verbleibende farblose Öl wurde durch Kristallisation aus Ether/Isohexan-Gemischen gereinigt, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.

Ausbeute: 1,35 g

^{1}H-NMR: δ (DMSO) 8,30(s, 1H); 7,24–7,39(m, 5H); 4,60(d, 1H); 4,44(d, 1H); 3,92(t, 1H); 3,78(d, 3H); 1,75(m, 2H); 0,84(t, 3H)

ii) (R)-3-Ethyl-1-phenylmethylpiperazin

[0055] Eine gerührte Lösung des Produkts aus Schritt (i) (6,0 g) in Tetrahydrofuran (250 ml) wurde bei 0°C mit Lithiumaluminiumhydrid (3,44 g) behandelt. Die Mischung wurde 24 h bei Umgebungstemperatur rühren gelassen und dann 4 h unter Rückfluß gesetzt. Dann wurde die Mischung vorsichtig mit l0%iger Natronlauge (10 ml) gequencht. Nach 30 Minuten Rühren wurde die Mischung filtriert und die Mutterlauge zwischen Essigsäureethylester und Kochsalzlösung verteilt. Die organische Schicht wurde isoliert, getrocknet ($MgSO_4$) und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines blaßgelben Öls ergab.

Ausbeute: 5,8 g

^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 7,32(s, 5H); 3,50(dd, 2H); 2,62–3,0(m, 5H); 2,00(m, 1H); 1,70(t, 1H); 1,57(s, 1H); 1,27(m, 2H); 0,90 (t, 3H)

iii)(R)-1-(1-Methylimidazol-4-sulfonyl-4-yl)-2-ethyl-4-phenylmethyl)piperazin

[0056] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 80 Schritt (i) aus dem Produkt aus Schritt (ii) (0,5 g) und 1-Methylimidazol-4-sulfonylchlorid (0,5 g) in Form eines blaßgelben Feststoffs hergestellt.

Ausbeute: 0,53 g

^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 7,46(s, 1H), 7,38(s, 1H), 7,29(m, 5H), 3,80(s, 2H), 3,47(d, 1H), 3,3(d + m, 2H), 2,64(d, 2H), 2,08(m, 2H), 1,79(m, 2H), 0,82(t, 3H)

iv)(R)-1-(1-Methylimidazol-4-sulfonyl-4-yl)-2-ethyl)piperazin

[0057] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 80 Schritt (ii) aus dem Produkt aus Schritt (iii)(0,49 g) in Form eines blaßgelben Feststoffs hergestellt.

Ausbeute: 0,32 g

^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 7,6(d, 2H), 7,5(m, 4H), 4,05(s, 1H), 3,73(s, 3H), 3,42(d, 1H), 3,04(d, 2H), 2,87(m, 1H), 2,32(m, 1H), 1,87(m, 2H), 0,91(t, 3H)

v)(R)-2-[4-(1-Methylimidazol-4-sulfonyl-4-yl)-3-ethylpiperazin-1-yl)-N-(chinolin-5-yl)acetamid

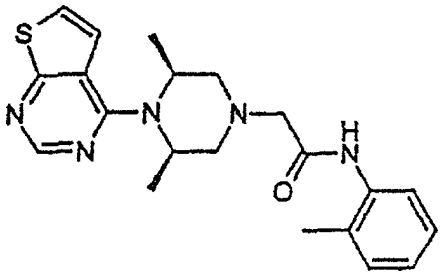
[0058] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 80 Schritt (iii) aus dem Produkt aus Schritt (iv) (0,23 g) und 2-Chlor-N-(chinolin-5-yl)acetamid (0,21 g) (J. Indian Chem. Soc., 1940, 17, 619–621) in Form eines cremefarbenen Feststoffs hergestellt.

Ausbeute: 21 mg

MS:APCI (+ve) 443 (M + 1)

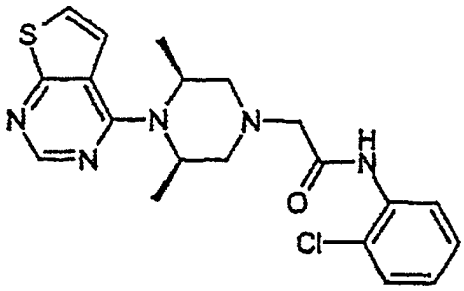
^{1}H-NMR: δ (CD_3OD) 9,16(d, 1H), 9,07(d, 1H), 8,10(s, 3H), 7,97(t, 1H), 7,81(d, 1H), 7,70(t, 1H), 7,50(dd, 1H), 4,29(m, 2H), 4,10(m, 2H), 3,81(s, 3H), 3,69(m, 2H), 3,32(m, 2H), 3,15(m, 2H), 1,84(m, 2H), 0,99(t, 3H)

Beispiel 6
cis-2-[3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid



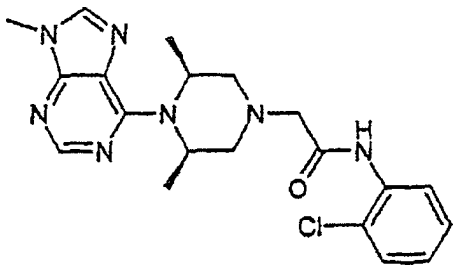
[0059] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 8 Schritt (v) aus dem Produkt aus Beispiel 9 Schritt (ii) (0,316 g) und 2-Methylanilin (0,09 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute 0,202 g
MS:APCI (+ve) 396 (M + 1, 100%)
^{1}H-NMR: δ (DMSO) 9,25(1H, s), 8,40(1H, d), 7,60–7,67(3H, m), 7,26(2H, m), 7,10(1H, m), 5,01(2H, bs), 3,23(2H, s), 2,96(2H, d), 2,45 (2H, m), 2,29(3H, s), 1,50(6H, m)
Fp: 174–175°C

Beispiel 7 cis-N-(2-Chlorphenyl)-2-[3,5-dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl]acetamid



[0060] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 Schritt (iii) aus dem Produkt aus Beispiel 8 Schritt (ii) (0,316 g) und 2-Chloranilin (0,107 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute 0,119 g.
MS:APCI (+ve) 416 (M + 1, 100%)
^{1}H-NMR: δ (DMSO) 9,70(1H, s), 8,55(1H, d), 7,27–7,42(3H, m), 7,26 2H, s), 7,08(1H, t), 5,08(2H, bs), 3,26(2H, s), 2,94(2H, d), 2,60(2H, m), 1,63(6H, d)
Fp: 206–207°C

Beispiel 8
cis-N-(2-Chlorphenyl)-2-[3,5-dimethyl-4-(9-methyl-9-Hpurin-6-yl)piperazin-1-yl]acetamid



i) cis-3,5-Dimethyl-4-(9-methyl-9H-purin-6-yl)piperazin-1-carbonsäure-1,1-dimethylethylester

[0061] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 2 Schritt (i) aus 6-Chlor-9-methyl-9H-purin (J. Org. Chem., 1983, 48(6), 850–5) (2 g) und cis-3,5-Dimethylpiperazin-1-carbonsäure-1,1-dimethylethylester (2,74 g) in Form eines beigen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute 0,2 g.
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 8,40(1H, S), 7,73(1H, S), 4,20–4,00(3H, BRM) , 3,30–3,00(3H, BRM) , 1,5(9H, 5), 1,40(6H, D)

ii) cis-2,6-Dimethyl-1-(9-methyl-9H-purin-6-yl)piperazin-Trifluoressigsäuresalz

[0062] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 Schritt (ii) aus dem Produkt aus Schritt (i) (0,2 g) in Form einer roten gummiartigen Substanz hergestellt. Diese wurde direkt im nächsten Schritt verwendet.
MS: APCI (+ve) 247 (M + 1, 100%

iii) cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(9-methyl-9H-purin-6-yl)piperazin-1-yl)essigsäure-1,1-dimethylethylester

[0063] Eine Mischung aus dem Produkt aus Schritt (ii) (0,34 g), Bromessigsäure-tert.-Butylester (0,13 g) und Natriumhydrogencarbonat (0,8 g) in Aceton wurde 18 Stunden auf 45°C erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Die verbleibende braune gummiartige Substanz wurde mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung von Essigsäureethylester/Isohexan/Triethylamin (7 : 2,5 : 0,5) gereinigt, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form einer blaßgelben gummiartigen Substanz ergab.
Ausbeute 0,12 g.
MS:APCI (+ve) 361 (M + 1, 100%

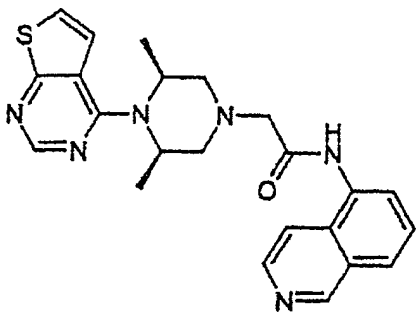
iv) cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(9-methyl-9H-purin-6-yl)piperazin-1-yl)essigsäure-Hydrochloridsalz

[0064] Das Produkt aus Schritt (iii) (0,12 g) wurde in Dichlormethan mit 1 M Chlorwasserstoff in Diethylether (12 ml) behandelt. Die Mischung wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit, was das Untertitelprodukt in Form eines blaßgelben Feststoffs ergab.
Ausbeute 0,15 g.
MS:APCI (+ve) 305 (M + 1, 100%

V) cis-N-(2-Chlorphenyl)-2-[3,5-dimethyl-4-(9-methyl-9H-purin-6-yl)piperazin-1-yl]acetamid

[0065] Eine gerührte Lösung des Produkts aus Schritt (iv) (0,14 g), 2-Chloranilin (0,05 g) und N,N-Diisopropylethylamin (0,3 g) in wasserfreiem Dimethylformamid (6 ml) wurde mit Brom-tris-oxytripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat (unter der Bezeichnung PyBroP bekannt) (0,18 g) versetzt. Nach 4 Stunden Rühren wurde weiteres 2-Chloranilin (0,1 ml) und PyBroP (0,18 g) zugegeben und die Mischung noch 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurde der Niederschlag abfiltriert, was das Rohprodukt in Form eines braunen Feststoffs (0,07 g) ergab. Dieser wurde mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (Acetonitril/0,1%iges wäßriges Ammoniumacetat, Gradientenelution mit 25% bis 75% organischer Phase) gereinigt, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 0,04 g.
MS:APCI (+ve) 414/416 (M + 1, 100%)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$/DMSO) 9,76(1H, s), 8,52(1H, dd), 8,39(1H, s), 7,78(1H, s), 7,40(1H, dd), 7,31(1H, dt), 7,07(1H, dt), 5,50(2H, bs), 3,83(3H, s), 3,26(2H, s), 2,94(2H, d), 2,59(2H, m), 1,58(6H, d)
Fp: 221–222°C

Beispiel 9
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-N-(isochinolin-5-yl)acetamid



i) cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl,)essigsäure-1,1-dimethylethylester

[0066] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 8 Schritt (iii) aus dem Produkt aus Beispiel 2 Schritt (ii) (3,0 g) und Bromessigsäure-tert.-butylester (1,15 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt. Ausbeute 1,0 g.
MS:APCI (+ve) 363 (M + 1, 100%)

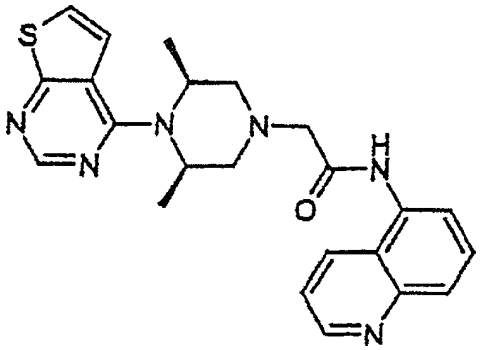
ii) cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)essigsäure-Hydrochloridsalz

[0067] Das Produkt aus Schritt (i) (1,0 g) wurde in 1,4-Dioxan mit 4 M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (40 ml) behandelt. Die Mischung wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute 1,9 g.
MS:APCI (+ve) 307 (M + 1, 100%)

iii) cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-N-(isochinolin-5-yl)acetamid

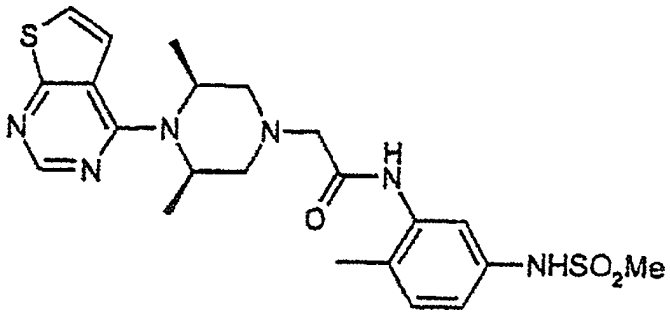
[0068] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 8 Schritt (v) aus dem Produkt aus Schritt (ii) (0,2 g) und 5-Aminoisochinolin (0,084 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt. Ausbeute 0,11 g.
MS:APCI (+ve) 433 (M + 1, 100%)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 9,62(1H, bs), 9,30(1H, s), 8,59 1H, d), 8,51(1H, s), 8,46(1H, d), 7,85(1H, d), 7,68(2H, m), 7,38(1H, d), 7,28(1H, m), 5,13(2H, bs), 3,38(2H, s), 3,03(2H, d), 2,70(2H, dd), 1,65(6H, d)
Fp: 213-216°C

Beispiel 10
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-N-(chinolin-5-yl)acetamid



[0069] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 8 Schritt (v) aus dem Produkt aus Beispiel 9 Schritt (ii) (0,207 g) und 5-Aminochinolin (0,072 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute 0,11 g.
MS:APCI (+ve) 433 (M + 1, 100%)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 9,53(1H, s), 8,97(1H, s), 8,51(1H, s), 8,28(1H, s), 8,00(1H, s), 7,77(1H, t), 7,47(1H, m), 7,42(1H, d), 7,37(1H, d), 5,13(2H, s), 3,38(2H, s), 3,03(2H, d), 2,71(2H, d), 2,29(3H, s), 1,63(6H, d),
Fp: 194–195°C
[0070]

Beispiel 11
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-N-(2-methyl-5-methylsulfonamidphenyl) acetamid



i) 2-Methyl-5-bis(methylsulfonyl)amido-1-nitrobenzol

[0071] Eine Mischung aus 5-Nitro-4-methylanilin (3,04 g) und N,N-diisopropylethylamin (5,2 ml) in Dichlormethan (40 ml) wurde über einen Zeitraum von 40 Min. zu einer Lösung von Methansulfonylchlorid (2,29 g) in Dichlormethan (10 ml) getropft. Nach 16 Stunden Rühren wurde die Mischung in 20%ige wäßrige HC1 gegossen.

Die organische Phase wurde isoliert und mit Kochsalzlösung weiter gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das verbleibende Rohprodukt wurde durch Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines blaßgelben Feststoffs ergab. Ausbeute 4,46 g. Dieses Produkt wurde direkt im nächsten Schritt verwendet.

ii) 2-Methyl-5-bis(methylsulfonyl)amido-1-anilin

[0072] Eine Mischung aus dem Produkt aus Schritt (i) (3,8 g), Ammomiumchlorid (3,8 g), reduziertem Eisenpulver (3,8 g) in Ethanol (30 ml) und Wasser (10 ml) wurde 5 Minuten bei 80°C gerührt. Dann wurde die Mischung über Celite filtriert und mit Ethanol und Dichlormethan weiter gewaschen. Das Filtrat wurde auf ein Viertel des Volumens eingeengt und dann mit Wasser versetzt, was einen braunen Niederschlag ergab. Dieser wurde abfiltriert, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines braunen Feststoffs ergab. Ausbeute 1,25 g. Die Mutterlauge wurde ferner zwischen Wasser und Essigsäureethylester verteilt. Die organische Phase wurde isoliert, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft, was eine zweite Charge der im Untertitel aufgeführten Verbindung in Form eines orangen Feststoffs ergab.
Ausbeute 1,1 g.
^{1}H-NMR: δ (DMSO) 6,98(1H, d), 6,65(1H, s), 6,56(1H, d), 2,50(6H, s), 2,06(3H, s)

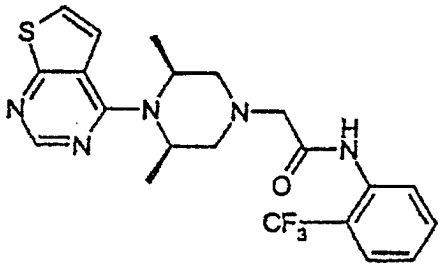
iii) cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-N-(2-methyl-5-bis(methylsulfonyl)amidophenyl)acetamid

[0073] Das Untertitelprodukt wurde in Analogie zu Beispiel 8 Schritt (v) aus dem Produkt aus Beispiel 9 Schritt (ii) (0,318 g) und dem Produkt aus Schritt (ii) (0, 172 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt. Ausbeute 0,21 g. Dieses Produkt wurde ohne weitere Reinigung direkt im nächsten Schritt verwendet.

iv) cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-N-(2-methyl-5-methylsulfonamidophenyl)acetamid

[0074] Eine Mischung aus dem Produkt aus Schritt (iii) (0,21 g) und Kaliumcarbonat (0,5 g) wurde in Methanol (20 ml) und Wasser (10 ml) 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das feste Produkt wurde abfiltriert und mittels Umkehrphasen-HPLC gereinigt, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.
Ausbeute 0,058 g.
MS:APCI (+ve) 489 (M + 1, 100%)
^{1}H-NMR: δ (DMSO) 9,66(1H, s), 9,23(1H, s), 8,40(1H, s), 7,60(3H, s), 7,17(1H,d), 6,94(1H, d), 4,50(2H, bs), 3,22(2H, s), 2,93(2H, s), 2,43(2H, m), 2,22(3H, s), 1,49(6H, d)

Beispiel 12
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-N-(2-trifluormethylphenyl)acetamid



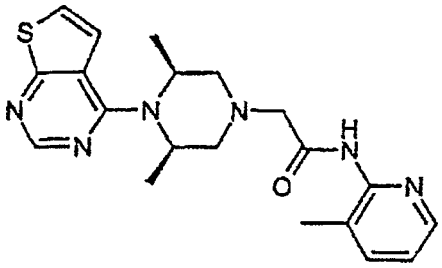
i) cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)acetylchlorid-Hydrochloridsalz

[0075] Eine Mischung aus dem Produkt aus Beispiel 9 Schritt (ii) (1,15 g) und Oxalylchlorid (1,2 ml) in Dichlormethan (100 ml) wurde mit 2 Tropfen Dimethylformamid behandelt. Nach 24 Stunden bei Raumtemperatur wurde weiteres Oxalylchlorid (3,6 ml) zugegeben und die Mischung 48 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Der Rückstand wurde mit Toluol versetzt, welches dann unter vermindertem Druck abgezogen wurde, was das Untertitelprodukt in Form eines gelben Öls (0,95 g) ergab.
MS: (Unter Zusatz von Methanol zur Bildung des Methylesters): APCI (+ve) 320 (M(Methylester)+1, 100%)

ii) cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl]-N-(2-trifluormethylphenyl)acetamid

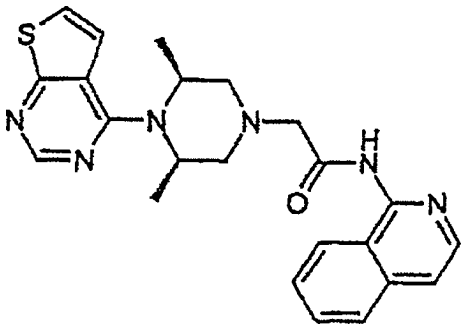
[0076] Eine Mischung aus dem Produkt aus Schritt (i) (0,2 g), 2-Trifluormethylanilin (0,11 g) und N,N-Diisopropylethylamin in 1,4-Dioxan (5 ml) wurde 18 Stunden auf 80°C erhitzt. Die LC-Massenspektrum-Analyse zeigte, daß cis-(3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl]essigsäure vorhanden war. Nach Zugabe von PyBroP (0,18 g) und 4-Dimethylaminopyridin (0,05 g) wurde die Mischung noch 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der nach Abziehen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck verbleibende Rückstand wurde mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (Acetonitril/0,1%iges wäßriges Ammoniumacetat, Gradientenelution mit 25% bis 75% organischer Phase) gereinigt, was das Titelprodukt in Form eines weißen Feststoffs ergab.
Ausbeute 0,08 g.
MS:APCI (+ve) 450 (M + 1, 100%)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 9,41(1H, bs), 8,49(1H, s), 8,34(1H, d), 7,65(1H, d), 7,60(1H, t), 7,37(1H, d), 7,27(2H, m), 5,06(2H, bs), 3,24(2H, s), 2,92(2H, d), 2,59 (2H, dd), 1,55(6H, d),
Fp: 154–155°C

Beispiel 13
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-N-(3-methylpyridin-2-yl)acetamid



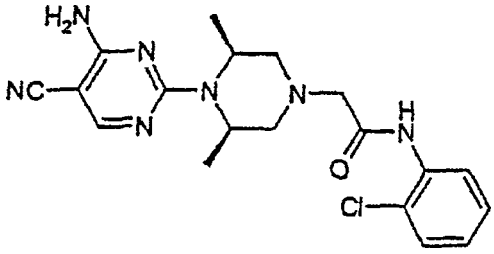
[0077] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 12 Schritt (ii) aus dem Produkt aus Beispiel 12 Schritt (i) (0,2 g) und 2-Amino-3-methylpyridin (0,076 g) in Form eines cremefarbenen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute 0,025 g.
MS:APCI (+ve) 397 (M + 1, 100%)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 9,13(1H, s), 8,47(1H, s), 8,31(1H, d), 7,60(1H, d), 7,40(1H, m), 7,27(1H, d), 7,13 (1H, m), 5,09 (2H, bs), 3,28(2H, s), 2,91(2H, d), 2,61(2H, m), 2,3(3H, s), 1,60(6H, d)
Fp: 157–159°C

Beispiel 14
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-N-(isochinolin-1-yl)acetamid



[0078] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 12 Schritt (ii) aus dem Produkt aus Beispiel 12 Schritt (i) (0,2 g) und Isochinolin-1-ylamin (0,1 g) in Form eines cremefarbenen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 0,055 g.
MS: APCI (+ve) 433 (M + 1, 100%)
^{1}H-NMR: δ($CDCl_3$) 9,65(1H, bs), 8,49(1H, s), 8,37(1H, bs), 8,05(1H, bd), 7,72(1H, t), 7,60(2H, t), 7,39(1H, d), 7,26(1H, m), 5,12(2H, bs), 3,39(2H, s), 3,07(2H, d), 2,67(2H, dd), 1,63(6H, d)
Fp: 206–207°C

Beispiel 15
cis-2-(4-(4-Amino-5-cyanopyrimidin-2-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-N-(chlorphenyl)acetamid



i) 2-Chlor-N-(2-chlorphenyl)acetamid

[0079] 2-Chloranilin (5 g) wurde in Dichlormethan (100 ml) gelöst und unter Stickstoffatmosphäre bei 0°C mit Chloracetylchlorid (3,11 ml) und N,N-Diisopropylethylamin (13,65 ml) versetzt. Die Mischung wurde 1 Stunde bei 0°C und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Wasser gequencht. Das Produkt wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und unter vermindertem Druck eingeengt, was das Untertitelprodukt in Form eines beigen Feststoffs ergab. Ausbeute 7,5 g. Dieses Produkt wurde ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet.
MS: ES (–ve) 203 (M – 1, 100%)

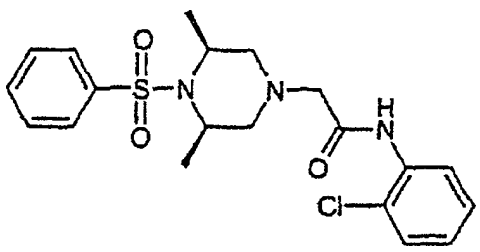
ii) Cis-N-(2-Chlorphenyl)-2-(3,5-dimethylpiperazin-1-yl)acetamid

[0080] Das Produkt aus Schritt (i)(5,9 g) wurde in Ethanol (50 ml) gelöst und unter Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur mit cis-2,6-Dimethylpiperazin (3 g) und Natriumhydrogencarbonat (6,63 g) versetzt. Die Mischung wurde 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt, wonach die abgekühlte Lösung filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft wurde. Der Rückstand wurde in 1 M HCl (22 ml) gelöst und mit Dichlormethan gewaschen. Die wäßrige Lösung wurde dann mit einer Lösung von Natriumhydroxid bis pH 13 basisch gestellt, wonach das Produkt mit Dichlormethan extrahiert wurde.
[0081] Die organische Schicht wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, isoliert, getrocknet ($MgSO_4$) und unter vermindertem Druck eingeengt, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines beigen Feststoffs ergab.
Ausbeute 4 g.
MS: ES (+ve) 282 (M + 1, 100%

iii) cis-2-(4-(4-Amino-5-cyanopyrimidin-2-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-N-(2-chlorphenyl)acetamid

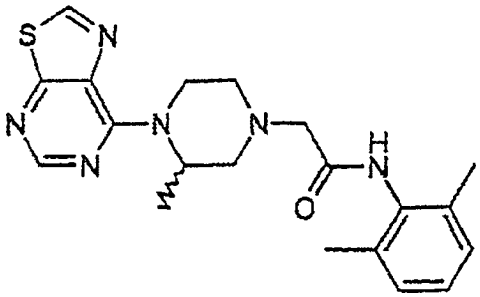
[0082] Eine Mischung aus dem Produkt aus Schritt (ii) (0,5 g), 4-Amino-2-chlor-5-cyanopyrimidin (0,275 g) und N,N-Diisopropylethylamin (1,55 ml) in 1-Methyl-2-Pyrrolidinon (5 ml) wurde unter Stickstoff 3 Tage auf 120°C erhitzt. Dann wurde die abgekühlte Mischung zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde isoliert, getrocknet ($MgSO_4$) und vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde mittels Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von 2% Essigsäureethylester in Isohexan als Elutionsmittel gereinigt, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.
Ausbeute 0,1 g.
MS: APCI (+ve) 400 (M + 1, 100%)
^{1}H-NMR: δ (DMSO) 9,67(1H, s), 8,32(1H, dd), 8,29(1H, s), 7,53(1H, dd), 7,37(1H, t), 7,23(2H, brs), 7,15(1H, t), 4,76-4, 72(2H,m), 3,23(2H, s), 2,86(2H, d), 2,38 (2H, dd), 1,36(6H, d)

Beispiel 16
cis-2-(4-Benzolsulfonyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-N-(2-chlorphenyl)acetamid



[0083] Eine Lösung des Produkts aus Beispiel 15 Schritt (ii) (0,2 g) in Pyridin (2 ml) wurde mit Benzolsulfonylchlorid (0,124 g) versetzt. Die Mischung wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von 1% EtOH, 1% Et_3N und 98% CH_2Cl_2 als Elutionsmittel und anschließendes Triturieren mit Essigsäureethylester gereinigt, was die Titelverbindung ergab.
Ausbeute 0,03 g.
MS: APCI (+ve) 422 (M + 1, 100%)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 9,49(brs, 1H), 8,48(dd, 1H), 7,82(dd, 2H), 7,60–7,50(m, 3H), 7,37(dd, 1H), 7,30(m, 1H), 7,05(dt, 1H), 4,17 (quin, 2H), 3,07(s, 2H), 2,65(d, 2H), 2,15(dd, 2H), 1,55 (s, 6H)
Fp: 182–3°C

Beispiel 17
(±)-N-(2,6-Dimethylphenyl)-2-[(3-methyl-4-thiazolo(5,4-d)pyrimidin-7-yl)piperazin-1-yl]acetamid



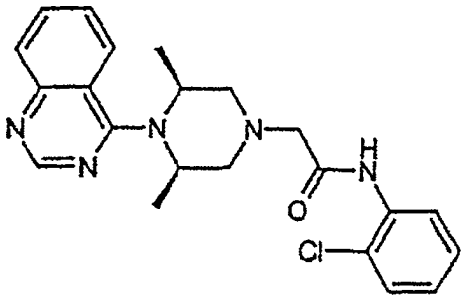
i)(±)-N-(2,6-Dimethylphenyl)-2-(3-methylpiperazin-l-yl)acetamid

[0084] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 15 Schritt (ii) aus 2-Chlor-N(2,6-dimethylphenyl)acetamid (7 g) und (+)-2-Methylpiperazin (3,55 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute 7 g.
MS: ES (+ve) 262 (M + 1, 100%)

ii)(±)-N-(2,6-Dimethylphenyl)-2-[(3-methyl-4-thiazolo(5,4-d)pyrimidin-7-yl)piperazin-1-yl]acetamid

[0085] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 15 Schritt (iii) aus dem Produkt aus Schritt (i) (0,381 g) und 7-Chlorthiazolo[5,4-d]pyrimidin (Chem. Pharm. Bull. 1968, 16(4), 750–755) (0,25 g) in Form eines beigen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute 0,01 g.
MS: ES (+ve) 397 (M + 1, 100%)
^{1}H-NMR: δ($CDCl_3$) 8,84(1H, s), 8,77(1H, s), 8,48(1H, s), 7,18–7,06(3H, m), 3,14(2H, s), 3,88–2,68(7H, brm), 2,26(6H, s), 1,25(3H, m)

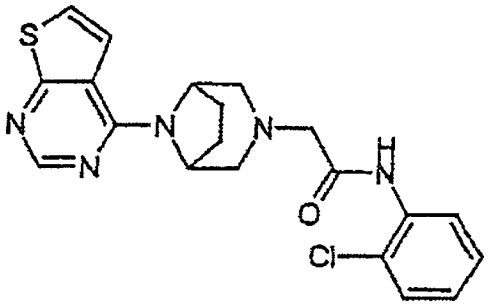
Beispiel 18
cis-N-(2-Chlorphenyl)-2-[(3,5-dimethyl-4-chinazolin-4-yl)piperazin-1-yl]acetamid



[0086] Eine Mischung aus dem Produkt aus Beispiel 15 Schritt (ii) (2,1 g), 4-Chlorchinazolin (1,23 g) (J. Chem. Soc., 1944, 619–623) und N,N-Diisopropylethylamin (6,15 ml) in 1-Methyl-2-pyrrolidinon (14 ml) wurde unter Stickstoff 4 Tage auf 120°C erhitzt. Dann wurde die abgekühlte Mischung zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die organische Schicht wurde mit Wasser und Kochsalzlösung weiter gewaschen, ge-

trocknet ($MgSO_4$) und unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von Essigsäureethylester/Isohexan (4 : 6) gereinigt, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.
Ausbeute 0,08 g.
MS: ES (+ve) 410 (M + 1, 100%), ES (–ve) 408 (M – 1, 100%)
^{1}H-NMR: δ (DMSO) 9,81(1H, s), 8,82(1H, brs), 8,30(1H, dd), 8,18(1H, d), 7,87(2H, d), 7,63–7,58(1H,m), 7,55 (1H, dd), 7,38(1H, t), 7,17(1H, t), 4,38(2H, brs), 3,26(2H, s), 2,69 (4H, brs), 1,30–1,15 (6H, m)

Beispiel 19
N-(2-Chlorphenyl)-2-[(8-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid



i) 3-[(2-Chlorphenylcarbamoyl)methyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure-1,1-dimethylethylester

[0087] Eine Mischung aus 3,8-Diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure-1,1-dimethylethylester (0,048 g) (J. Med. Chem., 1998, 41(5), 674–681), Natriumhydrogencarbonat (0,058 g), Kaliumiodid (0,003 g) und dem Produkt aus Beispiel 15 Schritt (i) (0,051 g) in Ethanol (0,5 ml) wurde 3 Stunden auf 70°C erhitzt. Dann wurde die abgekühlte Mischung zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt und die organische Phase mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung erfolgte mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von 2% EtOH, 1% Et_3N und 97% CH_2Cl_2 als Elutionsmittel.
Ausbeute 0,068 g.
MS: ES (+ve) 380 (M + 1, 100%)

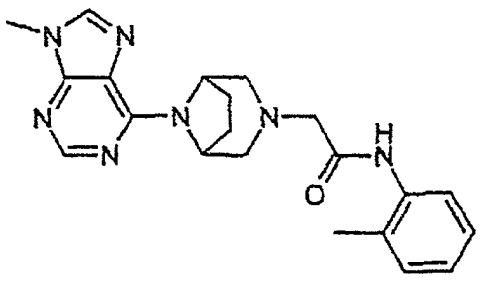
ii) N-(2-Chlorphenyl)-2-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)acetamid-Trifluoressigsäuresalz

[0088] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 Schritt (ii) aus dem Produkt aus Schritt (i) (0,068 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute 0,061 g.
MS: ES (+ve) 280 (M + 1, 100%)

iii) N-(2-Chlorphenyl)-2-[(8-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)acetamid

[0089] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel IS Schritt (iii), jedoch unter Erhitzen für nur 1 Stunde, aus dem Produkt aus Schritt (ii) (0,061 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt. Ausbeute 0,04 g.
MS: APCI (+ve) 414 (M + 1, 100%)
^{1}H-NMR: δ($CDCl_3$) 9,65(s, 1H), 8,53(dd, 1H), 8,49(s, 1H), 7,41(dd, 1H), 7,33–7,28(m, 3H), 7,07(t, 1H), 5,02(brs, 1H), 3,18(s, 2H), 2,95(d, 2H), 2,77(d, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,12 (m, 2H)
Fp: 164°C

Beispiel 20
N-(2-Methylphenyl)-2-[8-(9-methyl-9H-purin-6-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)acetamid



i) 3-Phenylmethyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-carbonsäure-1,1-dimethylethylester

[0090] 3-Phenylmethyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-Hydrochloridsalz (1,15 g) wurde in Dichlormethan (16 ml) und Wasser (16 ml) gelöst und mit Natriumhydrogencarbonat (1,61 g) versetzt. Die Mischung wurde 10 Minuten bei Raumtemperatur kräftig gerührt und dann portionsweise mit Di-tert.-butyldicarbonat (1,15 g) versetzt. Dann wurde die Mischung weitere 2 Stunden kräftig gerührt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt, was einen weißen kristallinen Feststoff ergab.
Ausbeute 1,45 g.
MS: ES (+ve) 303 (M + 1, 100%)

ii) 3,8-Diazabicyclo[3.2.1]oct-8-carbonsäure-1,1-dimethylethylester-Hydrochloridsalz

[0091] Eine Lösung des Produkts aus Schritt (i) (1,45 g) in Essigsäureethylester (12 ml) wurde unter Stickstoffatmosphäre aus –10°C abgekühlt. Dann wurde 1 M HCl in Diethylether (4,81 ml) zugetropft, wobei das Salz aus der Lösung ausfiel. Die Mischung wurde noch 1 Stunde gerührt, wonach das kristalline Produkt abfiltriert und in einem Vakuumofen getrocknet wurde. Dieser weiße Feststoff wurde in Methanol (18 ml) gelöst und unter Stickstoffatmosphäre mit 10% Palladium auf Kohle (0,1 g) versetzt. Dann wurde die Mischung unter Wasserstoffatmosphäre 12 Stunden kräftig gerührt. Nach vollständiger Umsetzung wurde die Mischung über Celite filtriert und die Mutterlauge eingeengt, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.
Ausbeute 1,18 g.
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 4,34(2H, brs), 3,16(4H, brs), 2,27–2,09(4H, m), 1,47(9H, s)

iii) 3-[(2-Methylphenylcarbamoyl)methyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure-1,1-dimethylethylester

[0092] Eine Mischung aus dem Produkt aus Schritt (ii) (0,16 g), 2-Chlor-N-(2-methyl)acetamid (Synthesis, 1982, (9), 795–796) (0,13 g), Natriumhydrogencarbonat (0,16 g) und Kaliumiodid (8 mg) in Ethanol (2 ml) wurde unter Stickstoffatmosphäre 4 Stunden auf 70°C erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die organische Schicht wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von 2% Ethanol/1% Triethylamin in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines beigen Feststoffs ergab. Ausbeute 0,23 g. MS: ES (+ve) 360 (M + 1, 100)

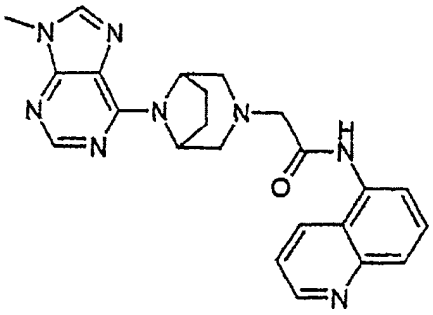
iv) N-(2-Methylphenyl)-2-[3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid-Trifluoressigsäuresalz

[0093] Eine Mischung aus dem Produkt aus Schritt (iii) (0,23 g) in Dichlormethan (30 ml) und Trifluoressigsäure (1,80 ml) wurde unter Stickstoff 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die nach Einengen der Mischung unter vermindertem Druck verbleibende braune gummiartige Substanz wurde ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet.
MS: ES (+ve) 260 (M+1, 100)

v) N-(2-Methylphenyl)-2-[8-(9-methyl-9H-purin-6-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid

[0094] Eine Mischung aus dem Produkt aus Schritt (iv) (0,12 g), 6-Chlor-9-methylpurin (0,06 g) (J. Org. Chem., 1983, 48(6), 850–855) und N,N-Diisopropylethylamin (1 ml) in 1,4-Dioxan (5 ml) wurden zusammen 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der nach Abziehen der flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck verbleibende Rückstand wurde mittels Umkehrphasen-HPLC unter Verwendung eines Gradienten von 5% Acetonitril in 1%igem wäßrigem Ammoniumacetat bis 75% über einen Zeitraum von 7 Min. als Elutionsmittel gereinigt. Durch Gefriertrocknen wurde das Titelprodukt in Form eines weißen Feststoffs erhalten.
Ausbeute: 0,027 g.
MS: APCI (+ve) 392 (M + 1, 100%)
^{1}H-NMR: δ (DMSO) 9,16(s, 1H), 8,27(s, 1H), 8,15(s, 1H), 7,75(d, 1H), 7,10(t, 1H), 7,08(t, 1H), 3,74(s, 3H), 5,70(bs, 1H), 5,00(bs, 1H), 3,74(s, 3H), 3,07(s, 2H), 2,90(m, 2H) , 2,50–1,80(m, 6H), 2,30(s, 3H)

Beispiel 21
2-[8-(9-Methyl-9H-purin-6-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(chinolin-5-yl)acetamid



i) 3-[(Chinolin-5-ylcarbamoyl)methyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure-1,1-dimethylethylester

[0095] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 20 Schritt (iii) aus dem Produkt aus Beispiel 20 Schritt (ii) (0,24 g) und 2-Chlor-N(chinolin-5-yl)acetamid (J. Indian Chem. Soc., 1940, 17, 619621) (0,234 g) in Form eines blaßgelben Feststoffs hergestellt.
Ausbeute 0,38 g.
MS: ES (+ve) 397 (M + 1, 100%)

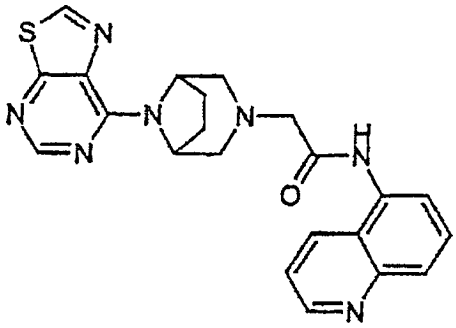
ii) 2-(3,8-Diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-N-(chinolin-5-yl)acetamid-Trifluoressigsäuresalz

[0096] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 20 Schritt (iv) aus dem Produkt aus Schritt (i) (0,38 g) in Form einer blaßgelben gummiartigen Substanz hergestellt. Diese wurde direkt im nächsten Schritt verwendet.
MS: ES (+ve) 297 (M + 1, 100%)

iii) 2-[8-(9-Methyl-9H-purin-6-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(chinolin-5-yl)acetamid

[0097] Eine Mischung aus dem Produkt aus Schritt (ii) (0,20 g), 6-Chlor-9-methylpyrin (0,1 g) (J. Org. Chem., 1983, 48(6), 850–855) und N,N-Diisopropylethylamin (1 ml) in 1,4-Dioxan (5 ml) wurden zusammen 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der nach Abziehen der flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck verbleibende Rückstand wurde mittels Umkehrphasen-HPLC unter Verwendung eines Gradienten von 5% Acetonitril in 1%igem wäßrigem Ammoniumacetat bis 75% über einen Zeitraum von 7 Min. als Elutionsmittel gereinigt. Durch Gefriertrocknen wurde die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs erhalten. Ausbeute: 0,047 g.
MS: APCI (+ve) 429 (M + 100%) , APCI (–ve) 427 (M – 1, 100%)
^{1}H-NMR: δ (DMSO) 9,9(bs, 1H), 8,90(m, 1H), 8,40(d, 1H), 8,30(s, 1H), 8,18(s, 1H), 7,90(d, 1H), 7,80(d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,60(m, 1H), 5,78(bs, 1H), 5,00 bs, 1H), 3,78(s, 3H), 3,30(s, 2H), 2,90(m, 2H), 2,70–1,80(m, 6H)

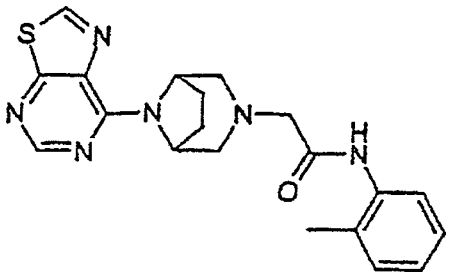
Beispiel 22
N-(Chinolin-5-yl)-2-[8-thiazolo[5,4-d]pyrimidin-7-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid



[0098] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 21 Schritt (iii) aus dem Produkt aus Beispiel 21 Schritt (ii) (0,1 g) und 7-Chlorthiazolo[5,4-d]pyrimidin (Chem. Pharm. Bull, 1968, 16(4), 750–755) (0,06 g) in Form eines blaßgelben Feststoffs hergestellt.
Ausbeute 0,1 g. MS: ES (+ve) 432 (M + 1, 100%)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 9,62(1H, s), 8,99–8,98 (1H, m), 8,77(1H, s), 8,50(1H, s), 8,26(1H, d), 8,16(1H, d), 7,99(1H, d), 7,75(1H, t), 7,52–7,49(1H, m), 6,04(1H, brs), 5,29(1H, brs), 3,27(2H, s), 3,03(2H, d), 2,83(2H, brs), 2,22(2H,

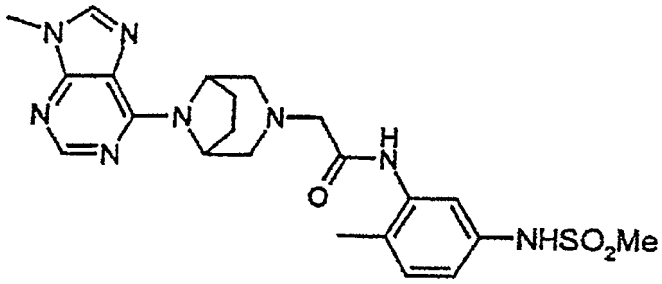
brs), 1,70(1H, brs), 1,45(1H, dd)

Beispiel 23
N-(2-Methylphenyl)-2-[(8-thiazolo[5,4-d]pyrimidin-7-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid



[0099] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 21 Schritt (iii) aus dem Produkt aus Beispiel 20 Schritt (iv) (0,1 g) und 7-Chlorthiazolo[5,4-d]pyrimidin (Chem.
[0100] Pharm. Bull, 1968, 16(4), 750–755) (0,06 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute 0,06 g.
MS: ES (+ve) 395 (M + 1, 100%)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 8,99(1H, s), 8,75(1H, s), 8,48(1H, s), 8,08(1H, d), 7,27–7,21(2H, m), 7,08(1H, t), 6,00(1H, brs), 5,29(1H, brs), 3,15(2H, s), 2,95(2H, d), 2,74(2H, brs), 2,38(3H, s), 2,27–2,07(4H, m)
[0101]

Beispiel 24
N-(2-Methyl-5-(methylsulfonyl)amidophenyl)-2-[8-(9-methyl-9H-purin-6-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid



i) 2-Chlor-N-(5-bis(methylsulfonyl)amido-2-methylphenyl)acetamid

[0102] Eine Mischung aus dem Produkt aus Schritt (ii) (0,62 g) und N,N-Diisopropylethylamin (1,04 ml) in Dichlormethan (40 ml) wurde bei 10°C tropfenweise mit Chloracetylchlorid (0,19 ml) behandelt. Nach 4 Stunden Rühren wurde die Mischung in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und die organische Phase isoliert und mit Kochsalzlösung weiter gewaschen, isoliert, getrocknet ($CaCl_2$) und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Die verbleibende gelbe gummiartige Substanz wurde mittels Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von 10% Diethylether in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, was das Untertitelprodukt in Form eines weißen Feststoffs ergab.
Ausbeute 0,71 g.
MS: APCI (–ve) 353 (M – 1, 100%)

ii)
3-[(5-Bis(methylsulfonyl)amido-2-methylphenylcarbamoyl)methyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure-1,1-dimethylethylester

[0103] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 20 Schritt (iii) aus dem Produkt aus Schritt (i) (0,266g) und dem Produkt aus Beispiel 20 Schritt (ii) (0,2 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute 0,45 g.
MS: ES (+ve) 531 (M + 1, 100%)

iii) 2-(3,8-Diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-N-[5-bis(methylsulfonyl)amido-2-methylphenyl]acetamid-Trifluoressigsäuresalz

[0104] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 20 Schritt (iv) aus dem Produkt aus Schritt (ii) (0,45 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute 0,42 g.
MS: ES (+ve) 431 (M + 1, 100%)

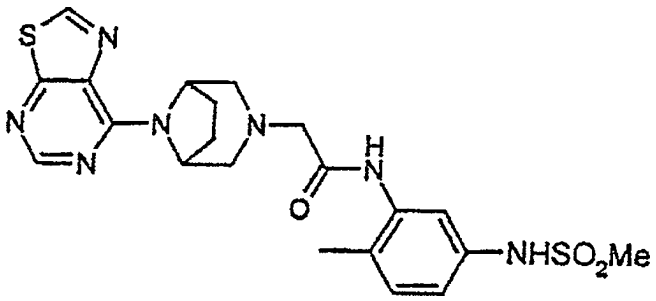
iv) N-[5-Bis(methylsulfonyl)amido-2-methylphenyl]-2-[8-(9-methyl-9H-purin-6-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid

[0105] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 20 Schritt (v) aus dem Produkt aus Schritt (iii) (0,2 g) und 6-Chlor-9-methylpurin (J. Org. Chem., 1983, 48(6), 850–855) (0,1 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute 0,1 g.
MS: ES (+ve) 563 (M + 1, 100%)

v) N-(2-Methyl-5-(methylsulfonyl)amidophenyl)-2-[8-(9-methyl-9H-purin-6-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid

[0106] Eine Mischung aus dem Produkt aus Schritt (iv) (0,1 g) und Natriumhydrogencarbonat (0,05 g) in nassem Ethanol (2 ml) wurde 1,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und filtriert. Die Reinigung erfolgte mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von 2,5% EtOH, 1% wäßrigem NH_3 und 96,5% CH_2Cl_2 und anschließendes Triturieren mit Essigsäureethylester, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.
Ausbeute 0,066 g.
MS: AP (+ve) 485 (M + 1, 100%)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 9,19(s, 1H), 8,40(s, 1H), 8,14(d, 1H), 7,74(s, 1H), 7,20(d, 1H), 7,12(dd, 1H), 7,08 (s, 1H), 3,84(s, 3H), 3,17(s, 2H), 2,97(s, 3H), 2,90(d, 2H), 2,75(d, 2H), 2,37(s, 3H), 2,15(brm, 4H)
Fp: 216–217°C

Beispiel 25
N-[2-Methyl-5-(methylsulfonyl)amidophenyl]-2-[(8-thiazolo[5,4-d]pyrimidin-7-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid



i) N-[5-Bis(methylsulfonyl)amido-2-methylphenyl]-2-[(8-thiazolo[5,4-d]pyrimidin-7-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid

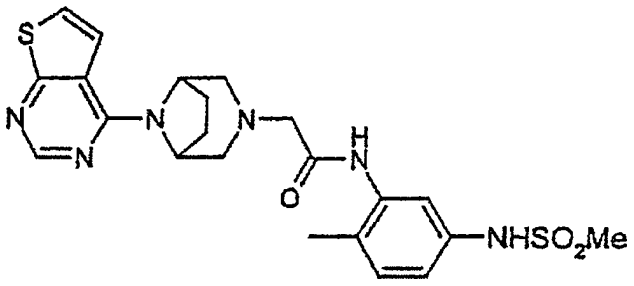
[0107] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 20 Schritt (v) aus dem Produkt aus Beispiel 24 (iii) (0,21 g) und 7-Chlorthiazolo[5,4-d]pyrimidin (Chem. Pharm. Bull, 1968, 16(4), 750–755) (0,069 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute 0,113 g.
MS: APCI (+ve) 566 (M + 1, 100%)

ii) N-[2-Methyl-5-(methylsulfonyl)amidophenyl)-2-[(8-thiazolo[5,4-d]pyrimidin-7-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid

[0108] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 24 Schritt (v) aus dem Produkt aus Schritt (i) (0,113 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute 0,085 g.

MS: APCI (+ve) 488 (M + 1, 100%)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 9,18(s, 1H), 8,76(s, 1H), 8,48(s, 1H), 8,17(d, 1H), 7,31(s, 1H), 7,20(d, 1H), 7,13(dd, 1H), 3,21(s, 2H), 2,95(s, 3H), 2,92(m, 2H), 2,76(m, 2H), 2,38(s, 3H), 2,17 brm, 4H)
Fp: 145–187°C

Beispiel 26
N-[2-Methyl-5-(methylsulfonyl)amidophenyl]-2-[4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]-oct-3-yl]acetamid



i) N-[(5-Bis(methylsulfonyl)amido-2-methylphenyl]-2-[4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid

[0109] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 20 Schritt (v) aus dem Produkt aus

Beispiel 24

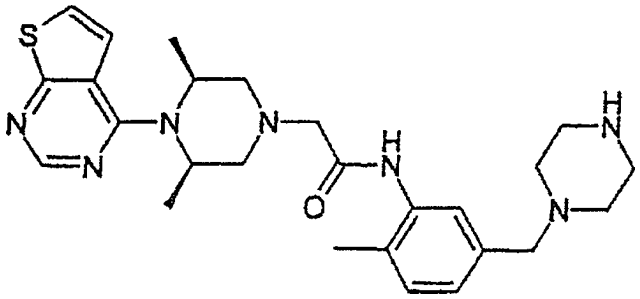
Schritt (iii)

[0110] (0,216 g) und 4-Chlorthieno[2,3-d]pyrimidin (0,056 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute 0,13 g.
MS: ESI (+ve) 565 (M + 1, 100%)

ii) N-[2-Methyl-5-(methylsulfonyl)amidophenyl]-2-[4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid

[0111] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 24 Schritt (v) aus dem Produkt aus Schritt (i) (0,130 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 0,025 g.
MS: APCI (+ve) 487 (M + 1, 100%) ^{1}H-NMR: δ (DMSO) 9,18(1H, s), 8,38(1H, s), 7,71–7,62 (3H, m), 7,17 (1H, d), 6,93(1H, dd), 5,04(2H, brs), 3,12(2H, s), 2,93(3H, s), 2,90(2H, d), 2,58(2H, d), 2,23(3H, s), 2,13(2H, d), 1,98–1,95(2H, m)

Beispiel 27
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-N-(2-methyl-5-(1-piperazinylmethyl)phenyl)acetamid-Hydrochloridsalz



i) 4-((4-Methyl-3-nitrophenyl)methyl)piperazin-1-carbonsäure-1,1-dimethylethylester

[0112] Eine Mischung aus 4-Methyl-3-nitrobenzylchlorid (5,55 g), Piperazin-1-carbonsäure-1,1-dimethylethylester (5,6 g), N,N-Diisopropylethylamin (5 ml) in N,N-Dimethylformamid (25 ml) wurde 3h auf 110°C erhitzt.

Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde die Mischung zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde isoliert, getrocknet ($MgSO_4$) und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit, wobei die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines blaßgelben Öls zurückblieb.
Ausbeute: 9,6 g.
MS: APCI (+ve) 336 (M + 1)

ii) 4-((3-Amino-5-methylphenyl)methyl)piperazin-1carbonsäure-1,1-dimethylethylester

[0113] Das Produkt aus Schritt (i) (9,6 g) und 10% Palladium auf Kohle (100 mg) wurden in Ethanol (100 ml) unter Wasserstoffgasatmosphäre 24h gerührt. Dann wurde der Katalysator über Celite filtriert und die Mutterlauge isoliert und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines blaßgelben Öls ergab.
Ausbeute: 9 g.
MS: APCI (+ve) 322 (M + 1)

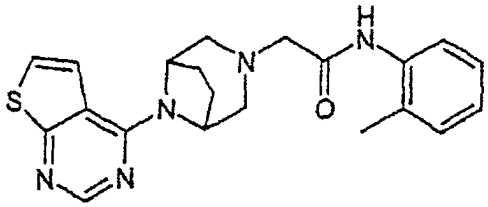
iii)
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl-N-(2-methyl-5-((4-(1,1-dimethylethyloxycarbonyl)piperazin-1-yl)methyl)phenyl)acetamid

[0114] Das Produkt aus Beispiel 9 Schritt (ii) (0,21 g), das Produkt aus Schritt (ii) (0,15 g), Benzotriazol-1-yl-oxy-tripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat (PyBrop) (0,24 g), N,N-Diisopropylethylamin (0,36 ml) in trockenem N,N-Dimethylformamid wurden zusammen 20h unter Stickstoff gerührt. Die Mischung wurde in Wasser gegossen, wonach der erhaltene Niederschlag in Form eines gebrochen weißen Feststoffs abfiltriert wurde. Die Reinigung erfolgte mittels Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von Essigsäureethylester als Elutionsmittel, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.
Ausbeute: 0,21 g.
MS: APCI (+ve) 594 (M + 1)

iv)
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-N-(2-methyl-5-(1-piperazinylmethyl)phenyl)acetamid-Hydrochloridsalz

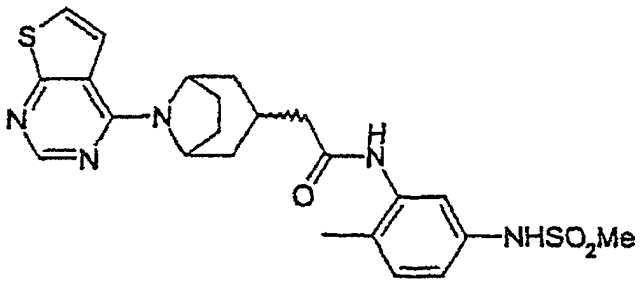
[0115] Das Produkt aus Schritt (iii) (0,17 mg) wurde in 4 M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (2 ml) gelöst. Nach 48 h wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen, wobei die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs zurückblieb.
Ausbeute: 0,16 g.
MS: APCI (+ve) 494 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ (DMSO) 8,50(s, 1H), 7,78(s, 1H), 7,65(d, 1H), 7,58(d, 1H), 7,39(d, 1H), 7,31(d, 1H), 5,25(m, 1H), 5,05(bs, 2H), 4,23(s, 2H), 3,77(bs, 2H), 3,43(s, 4H), 3,18(m, 6H), 3,04 (m, 2H), 2,71(s, 1H), 2,30(s, 3H), 1,47 (d, 6H)

Beispiel 28
N-(2-Methylphenyl)-2-[(8-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid



[0116] Die Titelverbindung wurde analog Beispiel 1 Schritt (i) aus dem Produkt des Beispiels 20 Schritt (iv) (0,45 g) und 4-Chlorthieno[2,3-d]pyrimidin hergestellt.
Ausbeute: 0,22 g.
MS: APCI (+ve) 394 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ (DMSO) 9,17(1H, brs), 8,39(1H, s), 7,62(3H, m), 7,25–7,15(2H, m), 7,07(1H, m), 5,05(2H, brs), 7,73–3,12(2H, s), 2,92(2H, d), 2,58(2H, d), 2,28(3H, s), 2,15(2H, m), 1,97(2H, m)

Beispiel 29
N-[5-(Methansulfonylamido-2-methylphenyl)-2-[8-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid



i) 2-(8-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)ethansäureethylester

[0117] 2-(8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)Ethansäureethylester (0,64 g) (Arch. Pharm., 1976, 309(6), 447. Arch. Pharm., 1975, 308(5), 365), 4-Chlorthieno[2,3-d]pyrimidin (0,55 g) und N,N-Diisopropylethylamin (1,7 ml) wurden in 1,4-Dioxan (10 ml) 4h auf 105°C erhitzt. Dann wurde der Niederschlag abfiltriert und die Mutterlauge isoliert und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit, wobei ein braunes Öl zurückblieb. Die Reinigung erfolgte mittels Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von Essigsäureethylester/Isohexan (3 : 7) als Elutionsmittel, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines farblosen Öls ergab.
Ausbeute 0,35 g.
MS: APCI (+ve) 332 (M + 1)

ii) 2-(8-(Thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]ethansäure

[0118] Das Produkt aus Schritt (i) (0,14 g) wurde in Ethanol (0,3 ml) bei Umgebungstemperatur 48h mit 1 N Natriumhydroxid (0,6 ml) behandelt. Dann wurde die Mischung mit 2 N Salzsäure bis pH4 angesäuert und unter vermindertem Druck von den Lösungsmitteln befreit. Der Rückstand wurde mit Ethanol (5 ml) behandelt, wonach anorganische Salze abfiltriert wurden. Die Mutterlauge wurde isoliert und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit, wobei ein gummiartiger Rückstand zurückblieb. Die Reinigung erfolgte durch Trituerieren mit Diethylether.
Ausbeute: 0,097 g.
MS: APCI (+ve) 304 (M + 1)

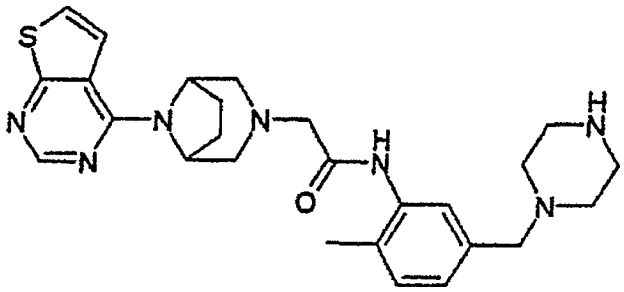
iii) N-[5-Bis((methansulfonyl)amido-2-methylphenyl)-2-[8-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid

[0119] Das Produkt aus Schritt (ii) (0,097 g), das Produkt aus Beispiel 11 Schritt (ii) (0,089 g), Benzotriazol-1-yl-oxy-tripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat (PyBrop) (0,16 g), 4-N,N-Dimethylaminopyridin (0,04 g) und N,N-Diisopropylethylamin (0,28 ml) wurden in Dichlormethan (10 ml) 48 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Dann wurde die Mischung zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt. Die organische Phase wurde isoliert, getrocknet ($MgSO_4$) und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung erfolgte mittels Umkehrphasen-HPLC unter Verwendung von l%igem wäßrigem Ammoniumacetat/Acetonitril (90% bis 50%) als Elutionsmittel, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.
Ausbeute: 0,1 g
MS: APCI (+ve) 564 (M + 1)

iv) N-[5-(Methansulfonylamido-2-methylphenyl)-2-[8-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid

[0120] Das Produkt aus Schritt (iii) (0,1 g), Kaliumcarbonat (0,14 g), Wasser (5 ml) und 1,4-Dioxan (5 ml) wurden 1h auf 110°C erhitzt. Dann wurde die Mischung mit Essigsäure (2 ml) behandelt und unter vermindertem Druck von Lösungsmitteln befreit. Die Reinigung erfolgte mittels Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von Essigsäureethylester als Elutionsmittel, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.
Ausbeute 0,011 g
MS: APCI (+ve) 486 (M + 1) ^{1}H-NMR: δ (DMSO) 9,33(bs, 1H), 9,16(bs, 1H), 8,38(2×s, 1H), 7,6(m, 3H), 7,30(m, 1H), 7,15(t, 1H), 6,90(m, 1H), 5,0(bm, 2H), 2,90(s, 3H), 2,30–1,89(bm, 4H), 2,10(s, 3H), 1,5–0,9(bm, 2H)

Beispiel 30
N-(2-Methyl-5-(1-piperazinylmethyl)phenyl)-2-[(8-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid



i) 2-(8-(1,1-Dimethyloxycarbonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)essigsäuremethylester

[0121] Eine Mischung aus 3,8-Diazabicyclo[3.2.1]oct-8-carbonsäure-1,1-dimethylethylester (0,35 g), Natriumhydrogencarbonat (84 mg), Kaliumiodid (20 mg) und Bromessigsäuremethylester (355 mg) in Ethanol (5 ml) wurde 6h auf 70°C erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde isoliert, getrocknet ($MgSO_4$) und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit, wobei die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines blaßgelben Feststoffs zurückblieb.
Ausbeute: 380 mg
^{1}H-NMR: δ (DMSO) 4,01(bs, 2H), 3,58(s, 2H), 3,29(s, 3H), 2,62–2,49(m, 4H), 1,82–1,64(m, 4H), 1,40(s, 9H)

ii) 2-(3,8-Diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)essigsäuremethylester-Trifluoressigsäuresalz

[0122] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 Schritt (ii) aus dem Produkt aus Schritt (i) (380 mg) hergestellt. Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung direkt im nächsten Schritt verwendet.

iii) 2-(8-(Thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)essigsäuremethylester

[0123] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde aus dem Produkt aus Schritt (ii) (400 mg) und 4-Chlorthieno[2,3-d]pyrimidin (288 mg), N,N-Diisopropylethylamin (232 µl) in 1,4-Dioxan 48h bei 100°C hergestellt. Dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Die Reinigung erfolgte mittels Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von 2% Ethanol in Dichlormethan als Elutionsmittel, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines beigen Feststoffs ergab.
Ausbeute: 170 mg.
MS: APCI (+ve) 319 (M + 1, 100%)

iv) 2-(8-(Thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-(3,8- diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)essigsäure

[0124] Das Produkt aus Schritt (iii) (170 mg) wurde in Ethanol (1 ml) gelöst und bei Raumumgebungstemperatur mit 1 N Natronlauge (0,8 ml) behandelt. Nach 3h wurde die Mischung mit 2 M Salzsäure bis pH4 angesäuert. Der nach Abziehen der Lösungsmittel unter vermindertem Druck verbleibende Rückstand wurde mit Ethanol behandelt und zur Abtrennung anorganischer Salze filtriert. Die Mutterlauge wurde isoliert und unter vermindertem Druck eingedampft, wobei die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines weißen Feststoffs zurückblieb.
Ausbeute: 160 mg.
MS: APCI (+ve) 305 (M + 1)

v)
N-(5-(4-(1,1-Dimethylethyloxycarbonyl)piperazin-1-ylmethyl)-2-methyl)phenyl)-2-[(8-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid

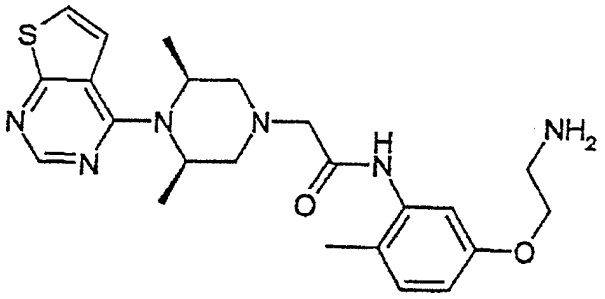
[0125] Das Produkt aus Schritt (iv) (83 mg), das Produkt aus Beispiel 27 Schritt (ii) (92 mg), Benzotriazol-1-yloxy-tripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat (PyBrop) (153 mg) und N,N-Diisopropylethylamin (95 µl) wurden in N,N-Dimethylformamid (5 ml) 12h bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Abziehen der Lösungsmittel unter vermindertem Druck wurde mittels Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von Iso-

hexan/Aceton (7 : 3) mit 1% Triethylamin gereinigt, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.
Ausbeute: 40 mg.
^{1}H-NMR: δ (DMSO) 9,15(s, 1H), 8,38(s, 1H), 7,67–7,66(m, 2H), 7,17(d, 1H), 7,00(d, 1H), 5,04(bs, 2H), 3,41(s, 2H), 3,29(s, 4H), 3,11(s, 2H), 2,90(d, 2H), 2,29(t, 4H), 2,24(s, 3H), 2,14(d, 2H), 2,00–1,93(m, 2H), 1,38 (s, 9H)

vi) N-(2-Methyl-5-(1-piperazinylmethyl)phenyl)-2-[(8-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)acetamid

[0126] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 8 Schritt (iv) aus dem Produkt aus Schritt (v) (35 mg) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 35 mg
MS: APCI (+ve) 492 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ (DMSO) 9,66(bs, 1H), 8,53(s, 1H), 7,75(s, 2H), 7,63(bs, 1H), 7,42(d, 1H), 7,33(d, 1H) , 5,21(bs, 2H), 4,33(bs,2H), 3,79–3,13(bm, l0H), 2,40–2,26(bm, 4H), 2,23(s, 3H), 2,20–2,10(bm, 4H)

Beispiel 31
cis-N-(5-(2-Aminoethoxy)-2-methylphenyl)-2-(3,5-dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)acetamid-Hydrochloridsalz



i) 2-(4-Methyl-3-nitrophenoxy)ethylamino-1-carbonsäure-1,1-dimethylethylester

[0127] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 50 Schritt (i) aus 4-Methyl-3-nitrophenol (2 g) und 2-Hydroxyethylamino-1-carbonsäure-1,1-dimethylethylester (2,5 g) in Form eines beigen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 3 g.
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 7,50(s, 1H), 7,22(d, 1H), 7,05(dd, 1H), 4,96(bs, 1H), 4,07(t, 2H), 3,56(q, 2H), 2,52(s, 3H), 1,46 (s, 9H)

ii) 2-(3-Amino-4-methylphenoxy)ethylamino-1-carbonsäure-1,1-dimethylethylester

[0128] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 50 Schritt (ii) aus dem Produkt aus Schritt (i) (1 g) in Form eines gebrochen weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 0,9 g.
MS: APCI (+ve) 267 (M + 1)

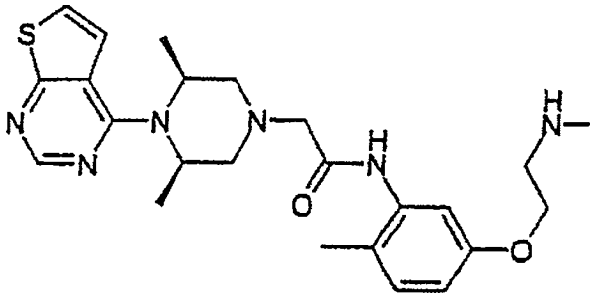
iii)
cis-N-(5-(2-(1,1-Dimethylethyloxycarbonylaminoethoxy))-2-methylphenyl)-2-(3,5-dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)acetamid

[0129] Das Produkt aus Beispiel 9 Schritt (ii) (0,54 g), das Produkt aus Schritt (ii) (0,35 g), Benzotriazol-1-yl-oxy-tripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat (PyBrop) (0,59 g) und N,N-Diisopropylethylamin (0,8 ml) wurden in trockenem N,N-Dimethylformamid (15 ml) unter Stickstoff 24 Stunden zusammen gerührt. Dann wurde die Mischung auf Wasser (50 ml) gegossen, wonach der erhaltene Niederschlag in Form eines blaßgelben Feststoffs abfiltriert wurde. Die Reinigung erfolgte mittels Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von Diethylether/Essigsäureethylester (9 : 1) als Elutionsmittel, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.
Ausbeute: 0,51 g.
MS: APCI (+ve) 555 (M + 1)

iv)
cis-N-(5-(2-Aminoethoxy)-2-methylphenyl)-2-(3,5-dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)acetamid-Hydrochloridsalz

[0130] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 27 Schritt (iv) aus dem Produkt aus Schritt (iii) (0,42 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 0,36 g
MS: APCI (+ve) 455 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ (DMSO) 9,57(bs, 1H), 8,50(s, 1H), 8,15(bs, 2H), 7,65(d, 1H), 7,57(d, 1H), 7,37(s, 1H), 7,15(d, 1H), 6,75(dd, 1H), 5,05(bs, 2H), 4,17(t, 2H), 3,77(bs, 2H), 3,27(d, 2H), 3,19(d, 2H), 3,00(bs, 2H), 2,22(s, 3H), 1,48(d, 6H)

Beispiel 32
cis-N-(5-(2-(N-Methylamino)ethoxy)-2-methylphenyl)-2-(3,5-dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)acetamid-Hydrochloridsalz



i) 2-(4-Methyl-3-nitrophenoxy)ethyl(N-methylamino)-1-carbonsäure-1,1-dimethylethylester

[0131] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 50 Schritt (i) aus 4-Methyl-3-nitrophenol (0,5 g) und 2-Hydroxyethyl-(N-methylamino)-1-carbonsäure-1,1-dimethylethylester (0,69 g) in Form eines beigen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 0,67 g
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 7,5(s, 1H), 7,24(d, 1H), 7,61(dd, 1H), 4,12(bs, 2H), 3,64(t, 2H), 2,98(s, 3H), 2,53(s, 3H), 1,46(s, 9H)

ii) 2-(3-Amino-4-methylphenoxy)ethyl(N-methylamino)-1-carbonsäure-1,1-dimethylethylester

[0132] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 50 Schritt (ii) aus dem Produkt aus Schritt (i) (1 g) in Form eines gebrochen weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 0,95 g
MS: APCI (+ve) 281 (M + 1)

iii)
N-(5-(2-(1,1-Dimethylethyloxycarbonyl(N-methylamino)ethoxy))-2-methylphenyl)-2-(3,5-dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)acetamid

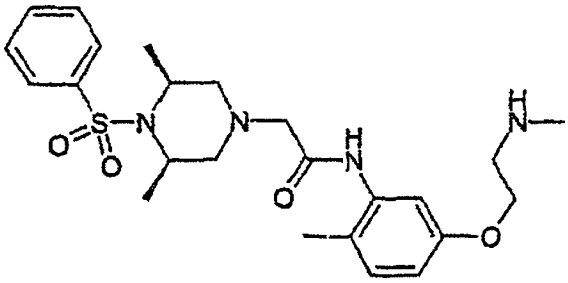
[0133] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 31 Schritt (iii) aus dem Produkt aus Beispiel 9 Schritt (ii) (0,26 g) und dem Produkt aus Schritt (ii) (0,175 g) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von Diethylether/Essigsäureethylester (9 : 1) als Elutionsmittel, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.
Ausbeute: 0,25 g
MS: APCI (+ve) 569 (M + 1)

iv)
cis-N-(5-(2-(N-Methylamino)ethoxy)-2-methylphenyl)-2-(3,5-dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)acetamid-Hydrochloridsalz

[0134] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 27 Schritt (iv) aus dem Produkt aus Schritt (iii) (0,189 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 0,077 g

MS: APCI (+ve) 469 (M + 1) ^{1}H-NMR: δ (DMSO) 9,50(bs, 1H), 9,00(bs, 1H), 8,49(s, 1H), 7,64(d, 1H), 7,57(d, 1H), 7,39(s, 1H), 7,17(d, 1H), 6,76(d, 1H), 5,05(bs, 2H), 4,24(s, 2H), 3,22-3,30(m, 4H), 2,95(bs, 2H), 2,62(s, 2H), 2,22(s, 3H), 1,48(d, 6H)

Beispiel 33
cis-N-(5-(2-(N-Methylamino)ethoxy)-2-methylphenyl)-2-(4-benzolsulfonyl)-3,5-dimethyl)piperazin-1-yl)acetamid



i) cis-(4-Benzolsulfonyl-3,5-dimethyl)piperazin-1-carbonsäure-1,1-dimethylethylester

[0135] Eine Lösung von cis-3,5-Dimethylpiperazin-1carbonsäure-1,1-dimethylester (5 g) in Pyridin (60 ml) wurde mit Benzolsulfonylchlorid (3 ml) behandelt. Nach 48h wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen und der Rückstand mittels Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von Essigsäureethylester mit 1% Triethylamin als Elutionsmittel gereinigt, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines gelben Feststoffs ergab.
Ausbeute: 5 g
MS: APCI (+ve) 255 (M-99)

ii) cis-1-Benzolsulfonyl-3,5-dimethylpiperazin-Trifluoressigsäuresalz

[0136] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 Schritt (ii) aus dem Produkt aus Schritt (i) (5 g) hergestellt. Die Reinigung erfolgte durch Umkristallisieren aus Ethanol.
Ausbeute: 2 g
MS: APCI(+ve)255(M + 1)

iii) cis-2-Chlor-N-[5-(2-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-N-methylamino)ethoxy)-2-methylphenyl]acetamid

[0137] Eine Lösung des Produkts aus Beispiel 32 Schritt (ii) (0,65 g) und N,N-Diisopropylethylamin (1 ml) in Dichlormethan (30 ml) wurde unter Stickstoff bei 0°C mit Chloracetylchlorid (202 µl) behandelt. Nach 2h wurde die Mischung mit Wasser verteilt und das Produkt mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde isoliert, getrocknet ($MgSO_4$) und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines beigen Schaums ergab.
Ausbeute: 0,9 g
MS: APCI (–ve) 355 (M – 1)

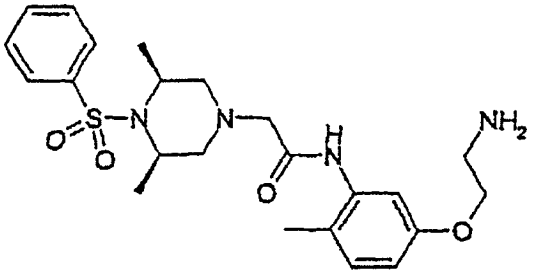
iv)
cis-N-(5-(2-((1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-N-methylamino)ethoxy)-2-methylphenyl)-2-(4-benzolsulfonyl)-3,5-dimethyl)piperazin-1-yl)acetamid

[0138] Das Produkt aus Schritt (ii) (100 mg), Natriumhydrogencarbonat (99 mg) und Kaliumiodid (5 mg) in Ethanol (6 ml) wurden bei 70°C 12h mit dem Produkt aus Schritt (iii) behandelt. Dann wurde die Mischung zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde isoliert, getrocknet ($MgSO_4$) und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung erfolgte mittels Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von Isohexan/Aceton (7 : 3) mit 1% Triethylamin als Elutionsmittel, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.
Ausbeute: 126 mg
MS: APCI (+ve) 575 (M + 1), APCI (–ve) 573 (M – 1)

v) cis-N-(5-(2-(N-Methylamino)ethoxy)-2-methylphenyl)-2-(4-benzolsulfonyl)-3,5-dimethyl)piperazin-1-yl)acetamid-Hydrochloridsalz

[0139] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 27 Schritt (ii) aus dem Produkt aus Schritt (iv) (120 mg) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 107 mg
MS: APCI (+ve) 475 (M + 1), APCI (–ve) 473 (M – 1) ^{1}H-NMR: δ (DMSO) 9,01(bs, 2H), 7,85(d, 2H), 7,69(t, 1H), 7, 62(t, 2H) , 7,30(bs, 1H), 7,15(d, 1H), 6,74(dd, 1H), 4,18(t, 4H), 4,01(bs, 2H), 3,56(s, 2H), 3,31-3,25(m, 2H), 2,61–2,58(m, 3H), 2,50(m, 2H), 2,15(s, 3H), 1,44(d, 6H)

Beispiel 34
cis-N-[5-(2-Aminoethoxy)-2-methylphenyl)-2-(4-benzolsulfonyl-3,5-dimethyl)piperazin-1-yl]acetamid-Hydrochloridsalz



i) cis-2-Chlor-N-[5-(2-(1,1-dimethylethyloxycarbonyl)amino)ethoxy-2-methylphenyl]acetamid

[0140] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wird in Analogie zu Beispiel 33 Schritt (iii) aus dem Produkt aus Beispiel 31 Schritt (ii) (650 mg) und Chloracetylchlorid (213 µl) in Form eines beigen Schaums hergestellt.
Ausbeute: 900 mg
MS: APCI (–ve) 341 (M – 1)

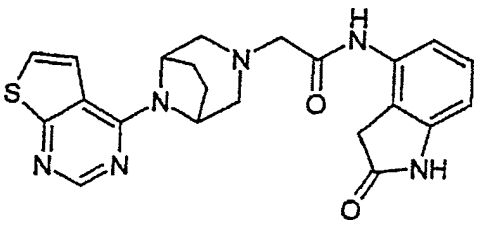
ii) cis-N-[5-(2-(1,1-Dimethylethyoxycarbonyl)amino)ethoxy-2-methylphenyl)-2-(4-benzolsulfonyl-3,5-dimethyl)piperazin-1-yl]acetamid

[0141] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 33 Schritt (iv) aus dem Produkt aus Schritt (i) (148 mg) und dem Produkt aus Beispiel 33 Schritt (ii) in Form eines blaßgelben Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 150 mg
MS: APCI (+ve) 561 (M + 1), APCI (–ve) 559 (M – 1)

iii) cis-N-[5-(2-(Aminoethoxy)-2-methylphenyl)-2-(4-benzolsulfonyl-3,5-dimethyl)piperazin-1-yl]acetamid-Hydrochloridsalz

[0142] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 27 Schritt (iv) aus dem Produkt aus Schritt (ii) (150 mg) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 150 mg
MS: APCI (+ve) 461 (M + 1), APCI (–ve) 459 (M – 1)
^{1}H-NMR: δ (DMSO) 8,13(bs, 2H), 7,85(d, 2H), 7,70–7,59(m, 3H), 7,32(bs, 1H), 7,14(d, 1H), 6,73(dd, 1H), 4,16(bs, 2H), 4,10(t, 2H), 3,56(s, 2H), 3,19(d, 2H), 3,10–3,03(m, 2H), 2,50(m, 2H), 2,15(s, 3H), 1,43(d, 6H)

Beispiel 35
N-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl)-2-(8-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)acetamid



i) 2-Chlor-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl)acetamid

[0143] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 15 Schritt (i) aus 4-Aminooxindol (0,19 g) (J. Org. Chem., 1983, 48 (15), 2468–72) und Chloracetylchlorid (0,1 ml) hergestellt.
Ausbeute: 0,25 g
MS: ES (–ve) 223 (M – 1)

ii) 3-[(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-ylcarbamoyl)methyl]-3,8-diazybicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure-1,1-dimethylethylester

[0144] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 19 Schritt (i) aus dem Produkt aus Schritt (i) (0,24 g) und 3,8-Diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure-1,1-dimethylethylester (0,26 g) hergestellt.
Ausbeute: 0,8 g
^{1}H-NMR: δ (DMSO) 10,45(1H, s), 9,26(1H, s), 7,39(1H, d), 7,15(1H, t), 6,62(1H, d), 4,06(2H, brs), 3,45(2H, s), 3,10(2H, s), 2,72(2H, d), 2,38(2H, d), 1,95(2H, d), 1,79(2H, m), 1,41(9H, s)

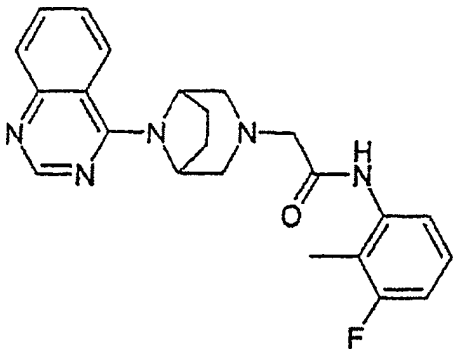
iii) 2-(3,8-Diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl)acetamid-Hydrochloridsalz

[0145] Das Produkt aus Schritt (ii) (0,8 g) wurde in 2 M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (10 ml), 1,4-Dioxan (10 ml) und Methanol (10 ml) gelöst, wonach die Reaktionsmischung 2 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt wurde. Dann wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck bis zur Trockne abgedampft.
Ausbeute: 0,8 g
MS: ES (+ve) 301 (M + 1)

iv) N-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl)-2-(8-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)acetamid

[0146] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 Schritt (i) aus dem Produkt aus Schritt (iii) (0,8 g) hergestellt.
Ausbeute: 0,1 g
MS: ES (+ve) 435 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ (DMSO) 10,43(1H, s), 9,27(1H, s), 8,39(1H, s), 7,66(1H, d), 7,62(1H, d), 7,40(1H, d), 7,15(1H, t), 6,62(1H, d), 5,04(2H, brs), 3,47(2H, s), 3,12(2H, s), 2,87(2H, d), 2,57(2H, d), 2,15(2H, m), 1,97(2H, m)
Fp: 265°C Zers.

Beispiel 36
N-(3-Fluor-2-methylphenyl)-2-((8-chinazolin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)acetamid



i) 2-Chlor-N-(3-fluor-2-methylphenyl)acetamid

[0147] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 33 Schritt (iii) aus 3-Fluor-2-methylanilin (0,232 g) und Chloracetylchlorid (0,164 ml) in Form eines beigen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 0,3 g
MS: APCI (–ve) 200 (M – 1)

ii) N-(3-Fluor-2-methylphenyl)2-(1,1-dimethylethyloxycarbonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)acetamid

[0148] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 33 Schritt (iv) aus dem Produkt

aus Schritt (i) (179 mg) und 3,8-Diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure-1,1-dimethylester (0,2 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 305 mg
MS: APCI (+ve) 378 (M + 1)

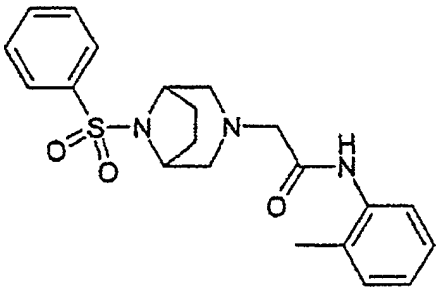
iii) N-(3-Fluor-2-methylphenyl)-2-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)acetamid-Hydrochloridsalz

[0149] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 27 Schritt (iv) aus dem Produkt aus Schritt (ii) (303 mg) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 305 mg
MS: APCI (+ve) 278 (M + 1), APCI (–ve) 276 (M – 1)

iv) N-(3-Fluor-2-methylphenyl)-2-((8-chinazolin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)acetamid

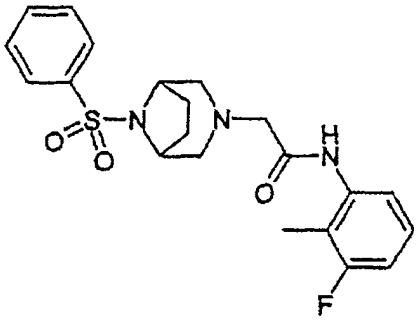
[0150] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 2 Schritt (i) aus dem Produkt aus Schritt (iii) (223 mg) und 4-Chlorchinazolin (133 mg) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 120 mg
MS: APCI (+ve) 406 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ (DMSO) 9,34(s, 1H), 8,57(s, 1H), 8,09(d, 1H), 7,84–7,77(m, 2H), 7,60–7,53(m, 2H), 7,22(q, 1H), 6,99(t, 1H), 4,87(bs, 2H), 3,24(s, 2H), 2,97(dd, 2H), 2,77(dd, 2H), 2,17(s, 3H), 2,12–2,04(m, 2H), 1,91–1,85(m, 2H)

Beispiel 37
N-(2-Methylphenyl)-2-[8-(benzolsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)acetamid



[0151] Das Trifluoracetatsalz aus Beispiel 20 Schritt (iv) wurde mit wäßriger 2 N NaOH-Lösung in die freie Base überführt, wonach mit Essigsäureethylester extrahiert wurde. Die Extrakte wurden getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und bis zur Trockne eingedampft, wobei ein Ö1 zurückblieb, das beim Stehen kristallisierte.
MS: ES (+ve) 260 (M + 1, 100%)
[0152] Die freie Aminbase (0,075 g) wurde in Aceton (15 ml) gerührt und mit einer Lösung von K_2CO_3 (0,08 g) in Wasser (0,5 ml) gefolgt von einer Lösung von Benzolsulfonylchlorid (0,047 g) in Aceton (5,0 ml) versetzt. Die Lösung wurde 1 Stunde gerührt und dann mit Wasser gequencht, wonach der weiße Feststoff abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet wurde, was die Titelverbindung ergab.
Ausbeute: 0,037 g.
MS: APCI (+ve) 487 (M + 1, 100%)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 1,55(s, H_2O), 1,70(2H, m), 1,85(2H, m), 2,26(3H, s), 2,67(2H, m), 2,85(2H, d von d), 3,18(2H, s), 7,05(2H, m), 7,2(2H, m), 7,52(2H, m), 7,6(1H, m), 7,9(2H, d)
Fp: 169–170°C

Beispiel 38
N-(3-Fluor-2-methylphenyl)-2-[8-(benzolsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)acetamid



i)(3,8-Diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)essigsäuremethylester-Hydrochloridsalz

[0153] Eine Mischung aus dem Produkt aus Beispiel 30 Schritt (i), 2 M HCl in 1,4-Dioxan (10 ml) und Methanol (10 ml) wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und bis zur Trockne eingedampft. Ausbeute: 0,54 g. Direkt im nächsten Schritt verwendet.

ii) (8-Benzolsulfonyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)essigsäuremethylester

[0154] Eine Mischung aus dem Produkt aus Schritt (i) (0,53 g), Kaliumcarbonat (0,66 g) und Benzolsulfonylchlorid (0,32 ml) in Aceton (10 ml) und 1,4-Dioxan (10 ml) wurde 4 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Dann wurde die Mischung zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser, gesättigtem Natriumhydrogencarbonat und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und eingedampft. Das Produkt wurde mittels Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von 0,5% Ethanol in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt.
Ausbeute: 0,29 g.
^{1}H-NMR: δ (DMSO) 7,86(2H, d), 7,69(1H, m), 7,59(2H, m), 4,13(2H, brs), 3,59(3H, s), 3,29(2H, s), 2,67(2H, dd), 2,57(2H, d), 1,59(2H, q), 1,13(2H, m).

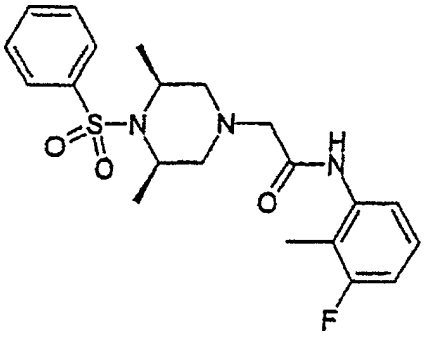
iii) (8-Benzolsulfonyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)essigsäure

[0155] Eine Lösung des Produkts aus Schritt (ii) (0,29 g) in Ethanol (5 ml) wurde mit 1 ml 1 N Natronlauge behandelt. Nach 1 Stunde bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktionsmischung mit 2 N Salzsäure bis pH4 angesäuert und zur Trockne eingedampft, was einen weißen Feststoff ergab. Dieser wurde im Vakuum 2 Stunden bei 40°C über Phosphorpentoxid getrocknet und direkt im nächsten Schritt verwendet.

iv) N-(3-Fluor-2-methylphenyl)-2-[8-(benzolsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid

[0156] Eine Mischung aus dem Produkt aus Schritt (iii) (0,45 mmol), 2-Fluor-2-methylanilin (60 µl), PyBroP (0,25 g), N,N-Dimethylaminopyridin (54 mg) und N,N-Diisopropylethylamin (0,23 ml) in N,N-Dimethylformamid (5 ml) wurde 16 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung von 1% Ethanol in Dichlormethan als Elutionsmittel und anschließender weiterer Chromatographie mit 20% Essigsäureethylester/Isohexan gereinigt, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.
Ausbeute: 30 mg.
MS: AP (+ve) 418 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ (DMSO) 9,20(1H, s), 7,88(2H, d), 7,70(1H, m), 7,60(2H, m), 7,49(1H, d), 7,20(1H, q), 6,97(1H, t), 4,17(2H, brs), 3,17(2H, s), 2,81(2H, dd), 2,50(2H, d), 2,09(3H, s), 1,78(2H, m), 1,20(2H, m).
Fp: 168–9°C.

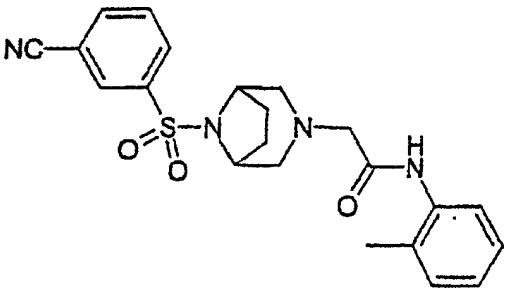
Beispiel 39
cis-N-(3-Fluor-2-methylphenyl)-2-(4-benzolsulfonyl)-3,5-dimethyl)piperazin-1-yl)acetamid



i) cis-N-(3-Fluor-2-methyl)-phenyl)-2-(4-(benzolsulfonyl)-3,5-dimethyl)piperazin-1-yl)acetamid

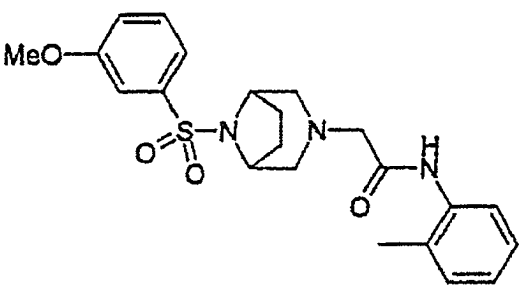
[0157] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 33 Schritt (iv) aus dem Produkt aus Beispiel 33 Schritt (ii) (152 mg) und dem Produkt aus Beispiel 36 Schritt (i) (132 mg) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von Isohexan/Aceton (7 : 3) als Elutionsmittel.
Ausbeute: 58 mg.
MS: APCI (+ve) 420 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ (DMSO) 9,23(s, 1H), 7,83(d, 2H), 7,69–7,58(m, 3H), 7,34(d, 1H), 7,20(q, 1H), 6,99(t, 1H), 4,06–3,99(m, 2H), 3,03(s, 2H), 2,64(d, 2H), 2,08(s, 3H), 1,90(dd, 2H), 1,42(d, 6H)

Beispiel 40
N-(2-Methylphenyl)-2-[8-(3-cyanobenzolsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)acetamid



[0158] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 37 aus dem Produkt aus Beispiel 20 Schritt (iv) und 3-Cyanobenzolsulfonylchlorid in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 0,101 g.
MS: APCI (+ve) 425 (M + 1, 100%)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 1,76(2H,m), 1,92 (2H,m), 2,27(3H, s), 2,64(2H, d), 2,85(2H, m), 3,20(2H, s), 4,26(2H, s), 7,06(1H, m), 7,20(2H, m), 7,68(1H, m), 7,87(1H, m), 8,02(1H, d), 8,13 1H, m), 8,18(1H, s), 8,68(1H, s)
Fp: 166–8°C.

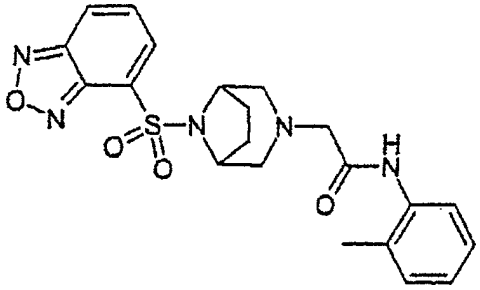
Beispiel 41
2-[8-(3-Methoxybenzolsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-N-(2-methylphenyl)acetamid



[0159] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 37 aus dem Produkt aus Beispiel 20 Schritt (iv) und

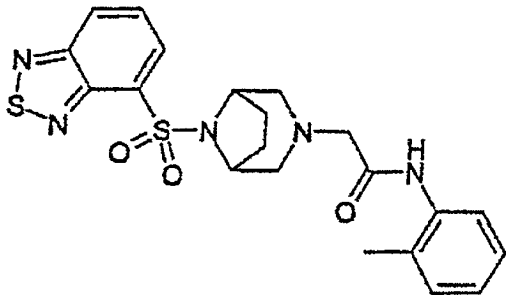
3-Methoxybenzolsulfonylchlorid in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 0,095 g.
MS: APCI (+ve) 430 (M + 1, 100%)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 1,75(2H, m), 1,82(2H, m), 2,26(3H, s), 2,65(2H, d), 2,82(2H, d von d), 3,18(2H, s), 3,86 (3H, s), 4,25(2H, brs), 7,02–7,25(4H, m), 7,40–7,50(3H, m), 8,02(1H, d), 8,75(1H, brs)
Fp: 163–5°C.

Beispiel 42
2-[8-(Benzo[1,2,5)oxadiazol-4-sulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid



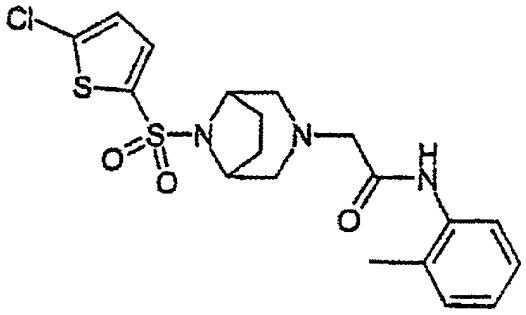
[0160] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 37 aus dem Produkt aus Beispiel 20 Schritt (iv) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 0,088 g.
MS: APCI (+ve) 442 (M + 1, 100%)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 1,90–2,02(4H, m), 2,28(3H, s), 2,65(2H, m), 2,90(2H, m), 3,16(2H, s), 4,55(2H, s), 7,06(1H, m), 7,19(2H, m), 7,54(1H, m), 8,08(3H, d), 8,75(1H, brs)
Fp: 167–8°C.

Beispiel 43
2-[8-(Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-sulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid



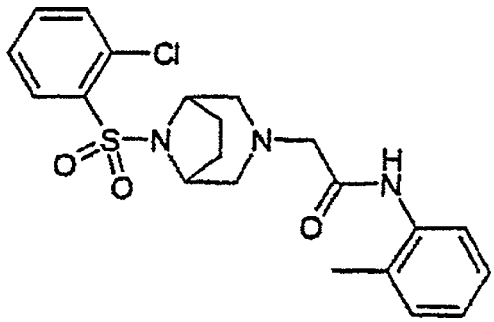
[0161] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 37 aus dem Produkt aus Beispiel 20 Schritt (iv) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 0,108 g.
MS: APCI (+ve) 458 (M + 1, 100%)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 1,75(2H, m), 1,93(2H, m), 2,27(3H, s), 2,62(2H, m), 2,85(2H, d von d), 3,14(2H, s), 4,61 (2H, brs), 7,05(1H, m), 7,20(2H, m), 7,70(1H, m), 8,02(1H, d), 8,26(2H, d von d), 8,77(1H, brs)
Fp: 169-70°C.

Beispiel 44
2-[8-(5-Chlorthieno-2-yl)sulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid



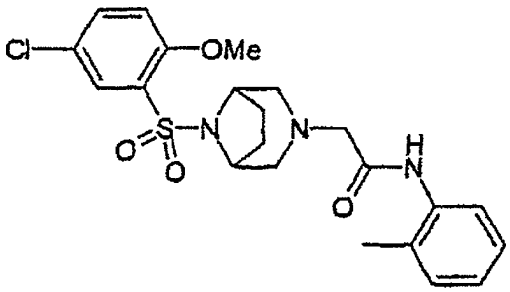
[0162] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 37 aus dem Produkt aus Beispiel 20 Schritt (iv) und 2-Chlor-5-chlorsulfonylthiophen in Form eines weißen Feststoffs hergestellt. Ausbeute: 0,108 g.
MS: APCI (+ve) 440 (M + 1, 100%)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 1,90(4H, m), 2,28(3H, s), 2,70(2H, d), 2,86(2H, m), 3,21(2H, s), 4,27(2H, brs), 6,94(1H, d), 7,05 1H, m) , 7,20(2H, m), 7,42(1H, d), 8,04(1H, d), 8,73(1H, brs)
Fp: 150–2°C

Beispiel 45
2-[8-(2-Chlorbenzolsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid



[0163] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 37 aus dem Produkt aus Beispiel 20 Schritt (iv) und 2-Chlorbenzolsulfonylchlorid in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 0,085 g.
MS: RPCI (+ve) 434 (M + 1, 100%)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 2,07(4H, m), 2,31(3H, s), 2,66(2H, d), 2,82(2H, m), 3,18(2H, s), 4,31(2H, brs), 7,05(1H, m), 7,22(2H, m), 7,40(1H, m), 7,53(2H, m), 8,05(1H, d), 8,12(1H, d von d), 8,80(1H, brs)
Fp: 170–1°C

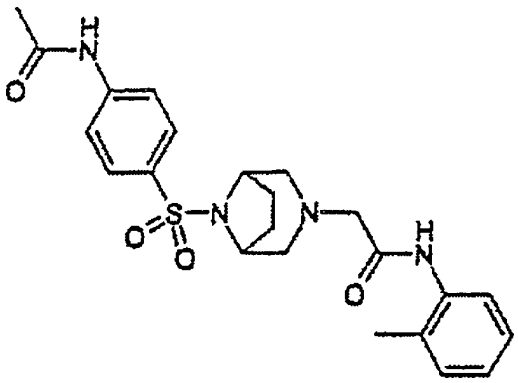
Beispiel 46 2-[8-(5-Chlor-2-methoxybenzolsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid



[0164] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 37 aus dem Produkt aus Beispiel 20 Schritt (iv) und 3-Chlor-6-methoxybenzolsulfonylchlorid in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 0,105 g.
MS: RPCI (+ve) 464 (M + 1, 100%)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 1,93(4H ,m), 2,30(3H, s), 2,62(2H, m), 2,85(2H, m), 3,17(2H, s), 3,95(3H, s), 4,35(2H, brs),

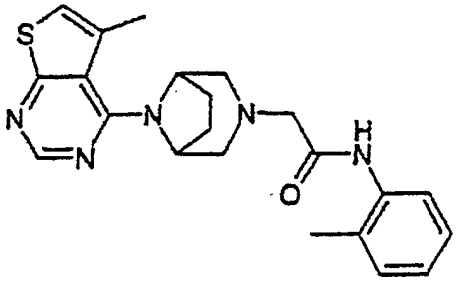
6,95(1H, d), 7,05(1H, m), 7,20(2H, m), 7,46(1H, d von d), 7,91(1H, d), 8,05(1H, d), 8,80(1H, brs)
Fp: 180-1°C

Beispiel 47
2-[8-(4-Acetylaminomethoxybenzolsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid



[0165] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 37 aus dem Produkt aus Beispiel 20 Schritt (iv) und 4-Acetylamidobenzolsulfonylchlorid in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 0,108 g.
MS: APCI (+ve) 457 (M + 1, 100%)
^{1}H-NMR: δ($CDCl_3$) 1,60(2H, m), 1,82(2H, m), 2,18(3H, s), 2,26(3H, s), 2,65(2H, d), 2,80(2H, d von d), 3,18(2H, s), 4,20(2H, brs), 7,05(1H, m), 7,18(2H, m), 7,78(4H, s), 8,00(1H, d), 8,77(1H, brs), 9,64(1H, s)
Fp: 205–6°C

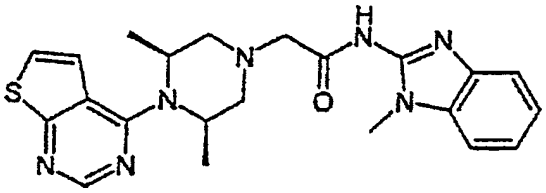
Beispiel 48 N-(2-Methylphenyl)-2-[(8-(3-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid



[0166] Das Trifluoracetatsalz aus Beispiel 20 Schritt (iv) wurde mit 2 N NaOH-Lösung in die freie Base überführt, wonach mit Essissäureethylester extrahiert wurde. Die Extrakte wurden getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und bis zur Trockne eingedampft, wobei ein Öl zurückblieb, das beim Stehen fest wurde.
MS: ES (+ve) 260 (M + 1, 100%)
[0167] Eine Mischung aus der freien Aminbase (0,13 g), N,N-Diisopropylethylamin (0,5 ml), 4-Dimethylaminopyrimidin (0,06 g) und 4-Chlor-3-methylthieno(2,3-d]pyrimidin wurde in N-Methylpyrrolidin-2-on (5,0 ml) 5 Stunden auf 100°C erhitzt. Der nach Abziehen des Lösungsmittels unter Hochvakuum verbleibende Rückstand wurde mit Wasser aufgeschwemmt, filtriert und getrocknet. Die Reinigung erfolgte mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan mit Ethanol (1%) als Elutionsmittel, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.
Ausbeute: 0,053 g.
MS: APCI (+ve) 408 (M + 1, 100%)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 1,98(4H, m), 2,35(3H, s), 2,62(3H, s), 2,95(4H, m), 3,26(2H, s), 4,46(2H, brs), 7,00(1H, s), 7,10(1H, m), 7,20(2H, m), 8,10(1H, d), 8,53(1H, s), 8,96(1H, brs)
Fp: 199–200°C

Beispiel 49

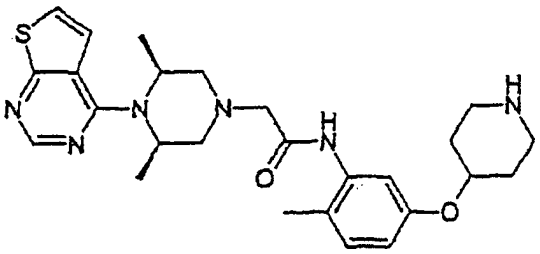
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-N-(1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)acetamid



[0168] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 38 Schritt (iv) aus dem Produkt aus Beispiel 9 Schritt (ii) (0,2 g) und 2-Amino-l-Methylbenzimidazol (0,14 g) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Kieselgel-Chromatographie und anschließendem Umkristallisieren aus Methanol.
Ausbeute: 45 mg.
MS: APCI (+ve) 436 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ($CDCl_3$) 8,47(1H, s), 7,91(1H, d), 7,26(3H, m), 5,01(2H, brs) , 3,68(3H, s), 3,40(2H, s) , 3,05(2H, d), 2,50(2H, d), 1,61(6H, s)
Fp: 200°C

Beispiel 50

cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-N-(2-methyl-5-(4-piperidinyloxy)phenyl)acetamid-Hydrochloridsalz



i) 4-(4-Methyl-3-nitro)phenoxypiperidin-1-carbonsäure-1,1-dimethylethylester

[0169] Eine Lösung von 4-Methyl-3-nitrophenol (2 g), 4-Hydroxypiperidin-1-carbonsäure-1,1-dimethylethylester (2,6 g) und Triphenylphosphin (4,11 g) in Tetrahydrofuran (40 ml) wurde unter Stickstoff bei 0°C über einen Zeitraum von 1 Minute mit Diethylazidodicarboxylat (2,3 ml) behandelt. Dann wurde das Kühlbad weggenommen und die Mischung 48 h bei Umgebungstemperatur rühren gelassen. Der nach Abziehen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck verbleibende Rückstand wurde mittels Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von Dichlormethan mit 1% Triethylamin als Elutionsmittel gereinigt, was das Untertitelprodukt in Form eines blaßgelben Öls ergab.
Ausbeute: 3,46 g
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 7,52(dd, 1H), 7,21(dd, 1H), 7,08(dd, 1H), 4,50(m, 1H), 3,70(m, 2H) , 3,55(m, 2H), 2,50(s, 3H), 2,0–1,6(m, 4H), 1,5(s, 9H)

ii) 4-(3-Amino-4-methyl)phenoxypiperidin-1-carbonsäure-1,1-dimethylethylester

[0170] Eine Lösung des Produkts aus Schritt (i) (2 g) und 10% Palladium auf Kohle (300 mg) wurde unter 1 bar Wasserstoffatmosphäre bei Umgebungstemperatur gerührt. Dann wurde die Mischung über Celite filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit, wobei das Untertitelprodukt in Form eines beigen Feststoffs zurückblieb.
Ausbeute: 1,88 g
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 6,9(d, 1H), 6,3(m, 2H), 4,4(m, 1H), 3,7(m, 2H), 3,6(bs, 2H), 3,3(m, 2H), 2,10(s, 3H), 1,9–1,6(m, 4H), 1,50(s, 9H)

iii) 2-Chlor-N-5-(1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-4-piperidinyloxy)-4-methyl-5-nitro)acetamid

[0171] Eine Lösung des Produkts aus Schritt (ii) (1,4 g) und N,N-Diisopropylethylamin (2 ml) in Dichlormethan (30 ml) wurde unter Stickstoff bei 0°C mit Chloracetylchlorid (0,4 ml) behandelt. Nach 4h wurde die Reaktionsmischung zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt. Die organische Phase wurde isoliert, getrocknet ($MgSO_4$) und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit, wobei die im Untertitel aufgeführte Verbin-

dung in Form eines braunen Öls zurückblieb. Ausbeute: 1,8 g. Diese Substanz wurde direkt im nächsten Schritt verwendet.

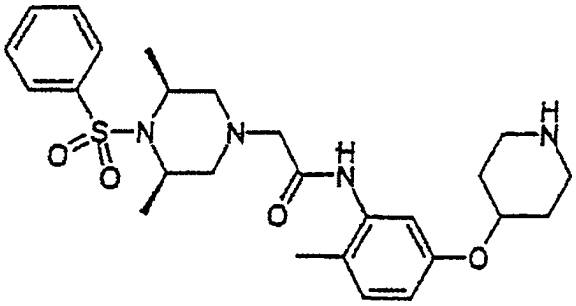
iv)
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-1)-N-(2-methyl-5-(1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-4-piperidinyloxy)phenyl)acetamid

[0172] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 33 Schritt (iv) aus dem Produkt aus Beispiel 2 Schritt (ii) (0,4 g) und dem Produkt aus Schritt (iii) (0,56 g) in Form einer blaßgelben gummiartigen Substanz hergestellt.
Ausbeute: 0,25 g
MS: APCI (+ve) 595 (M + 1), APCI (–ve) 593 (M – 1)

v)
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-N-(2-methyl-5-(4-piperidinyloxy)phenyl)acetamid-Hydrochloridsalz

[0173] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 27 Schritt (iv) aus dem Produkt aus Schritt (iv) (0,24 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Umkehrphasen-HPLC unter Verwendung von l%igem wäßrigem Ammoniumacetat/Acetonitril (95% bis 60%) als Elutionsmittel.
Ausbeute: 80 mg
MS: APCI (+ve) 495 (M + 1), APCI (–ve) 493 (M – 1)
^{1}H-NMR: δ (DMSO) 8,97(bs, 1H), 8,52(s, 1H), 7,7(d, 1H), 7,62(d, 1H), 7,26(s, 1H), 7,18(d, 1H), 6,84(d, 1H), 5,30 (bs, 2H), 4,60(bs, 1H), 3,30–3,00 (2×bs, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,15–1,80(m, 4H), 1,60(d, 6H)

Beispiel 51
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-benzolsulfonyl)piperazin-1-yl)-N-(2-methyl-5-(4-piperidinyloxy)phenyl)acetamid



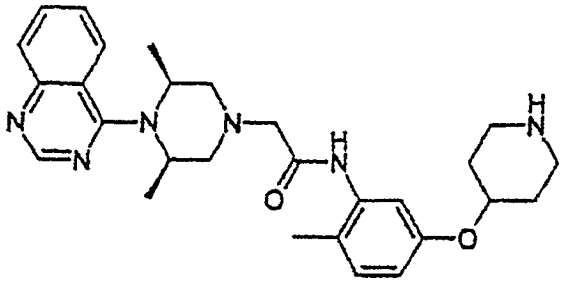
i)
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-benzolsulfonyl)piperazin-1-yl)-N-(2-methyl-5-(1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-4-piperidinyloxy)phenyl)acetamid

[0174] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 33 Schritt (iv) aus dem Produkt aus Beispiel 33 Schritt (ii) (0,42 g) und dem Produkt aus Beispiel 50 Schritt (iii) (0,55 g) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von Dichlormethan/Essigsäureethylester (95 : 5) als Elutionsmittel, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form einer farblosen gummiartigen Substanz ergab.
Ausbeute: 0,23 g.
MS: APCI (+ve) 601 (M + 1), APCI (–ve) 599 (M – 1)

ii) cis-2-(3,5-Dimethyl-4-benzolsulfonyl)piperazin-1-yl)-N-(2-methyl-5-(4-piperidinyloxy)phenyl)acetamid

[0175] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 27 (iv) aus dem Produkt aus Schritt (i) (0,2 g) hergestellt und wurde nach Reinigung mittels Umkehrphasen-HPLC unter Verwendung von 1%igem wäßrigem Ammoniumacetat/Acetonitril (95% bis 60%) als Elutionsmittel in Form eines weißen Feststoffs erhalten.
Ausbeute: 50 mg
MS: APCI (+ve) 501 (M + 1), APCI (–ve) 499 (M – 1)
^{1}H-NMR: δ (DMSO) 8,8(bs, 1H), 7,8(s, 2H), 7,7(m, 3H), 7,25(s, 1H), 7,15(d, 1H), 6,75(d, 1H), 4,60(m, 1H), 4,2–4,0(bs, 2H), 3,3–3,0(2×m, 4H), 2,2(s, 3H), 2,15–1,70(m, 4H), 1,5(d, 6H)

Beispiel 52
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(chinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)-N-(2-methyl-5-(4-piperidinyloxy)phenyl)acetamid



i) 4-(4-Chinazolinyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-carbonsäure-1,1-dimethylethylester

[0176] 4-Chlorchinazolin (6 g), cis-3,5-Dimethylpiperazin-1-carbonsäure-1,1-diethylethylester (7,8 g), N,N-Diisopropylethylamin (32 ml) wurden in 1-Methyl-2-pyrrolidinon (70 ml) unter Stickstoff 6 Tage auf 120°C erhitzt. Dann wurde die Mischung zwischen Essigsäureethylester und Kochsalzlösung verteilt. Die organische Phase wurde isoliert und mit Kochsalzlösung (×2) weiter gewaschen, isoliert, getrocknet ($MgSO_4$) und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit, wobei ein blaßbrauner Feststoff zurückblieb. Die Reinigung erfolgte mittels Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von Essigsäureethylester/Isohexan (3 : 7) als Elutionsmittel, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eins blaßgelben Öls ergab.
Ausbeute: 1,1 g
MS: APCI (+ve) 343 (M + 1)

ii) cis-4-(4-Chinazolinyl)-2,6-dimethylpiperazin-Hydrochloridsalz

[0177] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 27 Schritt (iv) aus dem Produkt aus Schritt (i) (1 g) in Form eines cremefarbenen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 1,8 g
MS: APCI (+ve) 243 (M + 1)

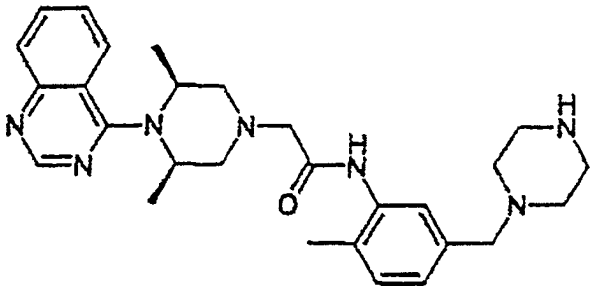
iii)
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(4-chinazolinyl)piperazin-1-yl)-N-(2-methyl-5-(1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-4-piperidinyloxy)phenyl)acetamid

[0178] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 33 Schritt (iv) aus dem Produkt aus Schritt (ii) (0,56 g) und dem Produkt aus Beispiel 50 Schritt (iii) (0,37 g) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von Essigsäureethylester/Isohexan (9 : 1) als Elutionsmittel, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.
Ausbeute: 0,18 g
MS: APCI (+ve) 589 (M + 1)

iv) cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(chinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)-N-(2-methyl-5-(4-piperidinyloxy)phenyl)acetamid

[0179] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 27 Schritt (iv) aus dem Produkt aus Schritt (iii) (0,18 g) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Umkehrphasen-HPLC unter Verwendung von 1%igem wäßrigem Ammoniumacetat/Acetonitril (99% bis 50%) als Elutionsmittel, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.
Ausbeute: 0,079 g
MS: APCI (+ve) 489 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 9,26(bs, 1H), 9,08(bs, 1H), 8,35(d, 1H), 8,00(d, 1H), 7,95(s, 1H), 7,90(t, 1H), 7,60(t, 1H), 7,10(d, 1H), 6,61(d, 1H), 4,57(m, 1H), 3,25(m + s, 4H), 3,05(m, 2H), 2,90(d, 2H), 2,60(m, 2H), 2,30(s, 3H), 2,10(m, 2H), 2,0(m, 2H), 1,0(d, 6H)

Beispiel 53
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(4-chinazolinyl)piperazin-1-yl)-N-(2-methyl-5-(piperazin-4-yl-methyl)phenyl)acetamid



i) 2-Chlor-N-5-((1-(1,1-dimethylethyloxycarbonyl)piperazin-4-yl)methyl)phenyl-2-methyl)acetamid

[0180] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 33 (iii) aus dem Produkt aus Beispiel 27 Schritt (ii) (0,1 g) in Form eines beigen Schaums hergestellt.
Ausbeute: 0,15 g
MS: APCI(+ve)382(M + 1)

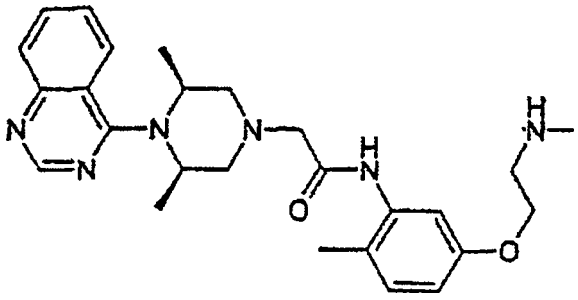
ii)
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(4-chinazolinyl)piperazin-1-yl)-N-(2-methyl-5-(1-(1,1-dimethylethyloxycarbonyl)piperazin-4-yl-methyl)phenyl)acetamid

[0181] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 33 Schritt (iv) aus dem Produkt aus Beispiel 52 Schritt (ii) (0,2 g) und dem Produkt aus Schritt (i) (0,21 g) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von Essigsäureethylester/Isohexan (9:1) als Elutionsmittel, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.
Ausbeute: 0,068 g
MS: APCI(+ve)588(M + 1)

iii) cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(4-chinazolinyl)piperazin-1-yl)-N-(2-methyl-5-(piperazin-4-yl-methyl)phenyl)acetamid

[0182] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 27 Schritt (iv) aus dem Produkt aus Schritt (ii) (0,069 g) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Umkehrphasen-HPLC unter Verwendung von l%igem wäßrigem Ammoniumacetat/Acetonitril (99% bis 50%) als Elutionsmittel, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.
Ausbeute: 0,072 g.
MS: APCI (+ve) 488 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 8,58(bs, 1H), 8,25(bs, 1H), 7,63(d, 1H), 7,20(m, 2H), 6,95(t, 1H), 6,50(d, 1H), 6,35(d, 1H), 3,60(bs, 2H), 2,80(s, 1H), 2,60(s, 1H), 2,30(bs, 3H), 2,20(d, 1H), 2,0(m, 1H), 1,90(bs, 2H), 1,70 (s, 2H), 1,30(bd, 6H)

Beispiel 54
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(4-chinazolinyl)piperazin-1-yl)-N-(2-methyl-5-(2-(N-methylamino)ethoxy)phenyl)acetamid



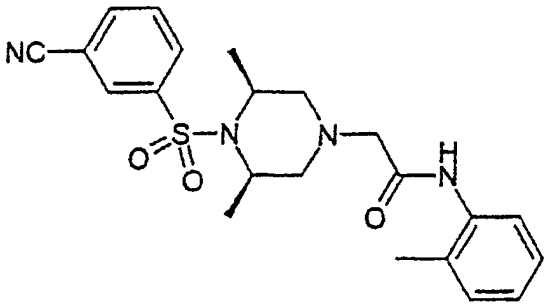
i)
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(4-chinazolinyl)piperazin-1-yl)-N-(2-methyl-5(2-(1,1-dimethylethyloxycarbonyl-N-methyl aminoethoxy)phenyl)acetamid

[0183] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 33 Schritt (iv) aus dem Produkt aus Beispiel 52 Schritt (ii) (0,64 g) und dem Produkt aus Beispiel 33 Schritt (iii) (0,59 g) hergestellt.
Ausbeute: 0,45 g
MS: APCI (+ve) 563 (M + 1), APCI (–ve) 561 (M – 1)

ii) cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(4-chinazolinyl)piperazin-1-yl)-N-(2-methyl-5-(2-(N-methylamino)ethoxy)phenyl)acetamid

[0184] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 27 Schritt (iv) aus dem Produkt aus Schritt (i) (0,4 g) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Umkehrphasen-HPLC unter Verwendung von 1%igem wäßrigem Ammoniumacetat/Acetonitril (99%–50%) als Elutionsmittel, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.
Ausbeute: 0,25 g
MS: APCI(+ve)463(M + 1)
^{1}H-NMR: δ($CDCl_3$) 9,30(bs, 1H), 9,12(bs, 1H), 8,39(, 1H), 8,05(d, 1H), 7,95(m, 2H), 7,60(t, 1H), 7,10(d, 1H), 6,70(d, 1H), 4,20(m, 2H), 4,0(bs, 2H), 3,30(s, 2H), 3,20(m, 2H), 2,90(m, 2H), 2,60(m + s, 5H), 2,35(s, 3H), 1,0(bs, 6H)

Beispiel 55
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-N-(2-methylphenyl)acetamid



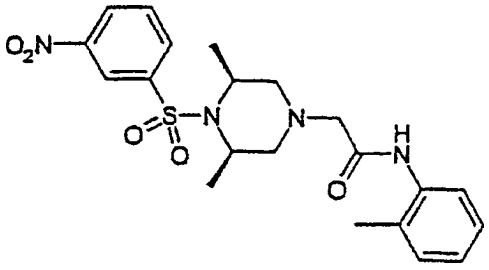
i) cis-2-(3,5-Dimethylpiperazin-1-yl-N-(2-methylphenyl) acetamid

[0185] Eine Mischung aus 2-Chlor-N-(2-methylphenyl)acetamid (1,83 g), N,N-Diisopropylethylamin (5,0 ml), Natriumiodid (0,020 g) und cis-2,6-Dimethylpiperazin (1,14 g) in Ethanol (50 ml) wurde 2,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde aus Ethanol in Form von weißen Nadeln kristallisiert. Er wurde in Wasser gelöst, wonach die Lösung mit 2 N Natronlauge basisch gestellt und mit Dichlormethan extrahiert wurde, wonach die Extrakte getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und bis zur Trockne eingedampft wurden, wobei ein Öl zurückblieb, das beim Stehen kristallisierte.
Ausbeute: 1,1 g.
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 1,08(6H, d), 1,40(1H, brs), 1,94 (2H, t), 2,27(3H, s), 2,83(2H, m), 2,98(2H, m), 3,14(2H, s), 7,03(1H, m), 7,20(2H, m), 8,18(1H, d), 9,32(1H, brs)
Fp: 105–6°C

ii) cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid

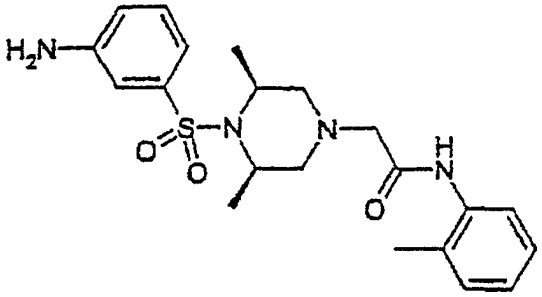
[0186] Das Produkt aus Schritt (i) (0,60 g) und 4-Dimethylaminopyridin (0,14 g) wurden in Pyridin (2,0 ml) unter Rühren mit 3-Cyanobenzolsulfonylchlorid (0,46 g) versetzt. Die Mischung wurde 10 Minuten gerührt, wonach sie fest wurde. Nach 1 Stunde wurde der Feststoff mit Wasser trituriert und abfiltriert. Er wurde mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Isohexan (1 : 1) als Elutionsmittel gereinigt, was die Titelverbindung in Form eines blaßgelben Feststoffs ergab.
Ausbeute: 0,22 g.
MS: APCI (+ve) 427 (M + 1, 100%)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 1,55(6H, d), 2,17(2H, d von d), 2,32 (3H, s), 2,73(2H, d), 3,10(2H, s), 4,13(2H, m), 7,10(1H, m), 7,20(2H, m), 7,67(1H, m), 7,85(1H, m), 7,95(1H, m), 8,05(1H, m), 8,12(1H, m), 8,67(1H, brs)
Fp: 152–3°C

Beispiel 56
cis-N-(2-Methylphenyl)-2-[4-(3-nitrobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]acetamid



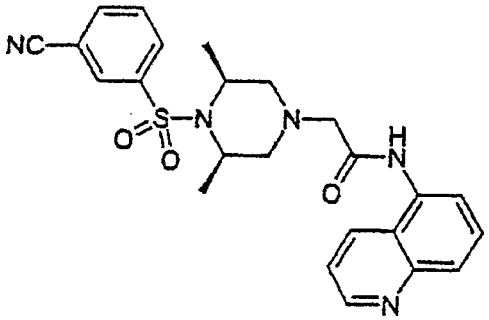
[0187] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 55 Schritt (ii) aus dem Produkt aus Beispiel 55 Schritt (i) und 3-Nitrobenzolsulfonylchlorid in Form eines gebrochen weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 3,06 g MS: APCI (+ve) 447 (M + 1, 100%)
^{1}H-NMR: δ($CDCl_3$) 1,59(6H, d), 2,20(2H, d von d), 2,30 (3H, s), 2,74(2H, d), 3,10(2H, s), 4,16(2H, m), 7,05(1H, m), 7,20(2H, m), 7,75(1H, t), 7,96(1H, d), 8,16(1H, d von d), 8,43(1H, d von d), 8,67(2H, brs)
Fp: 163–4°C

Beispiel 57
cis-2-[4-(3-Aminobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid



[0188] Eine gerührte Lösung des Produkts aus Beispiel 56 (3,0 g) in Ethanol (150 ml) wurde mit 5% Palladium auf Kohle (1,5 g) versetzt, wonach Hydrazinhydrat (20 ml) zugetropft wurde. Die Mischung wurde 1 Stunde gerührt und über ‚Hyflo' filtriert, wonach das Filtrat bis zur Trockne eingedampft wurde. Der feste Rückstand wurde aus Ethanol kristalliert, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.
Ausbeute: 1,6 g.
MS: APCI (+ve) 417 (M + 1, 100%)
^{1}H-NMR: δ($CDCl_3$) 1,54(6H, d), 2,18(2H, d von d), 2,30 (3H, s), 2,65(2H, d), 3,07(2H, s), 3,90(2H, s), 4,15 2H,m), 6,82(1H, d von d), 7,05–7,20(6H, m), 7,99(1H, d), 8,75(1H, s)
Fp: 202–3°C

Beispiel 58 cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(3-cyanobenzolsulfonyl)piperazin-1-yl)-N-(chinolin-5-yl)acetamid



i)cis-2-(3,5-Dimethylpiperazin-1-yl)-N-(chinolin-5-yl)acetamid

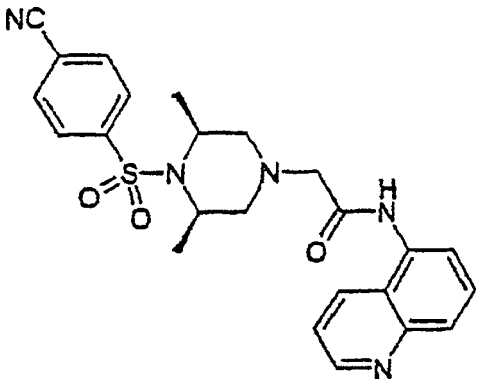
[0189] Eine Mischung aus 2-Chlor-N-(chinolin-5-yl)acetamid (7,76 g) (J. Indian Chem. Soc., 1940, 17, 619–621), cis-2,6-Dimethylpiperazin (4,42 g) und Natriumhydrogencarbonat (8,9 g) in Ethanol (100 ml) wurde 4h unter Rückfluß erhitzt. Der nach Abziehen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck verbleibende

Rückstand wurde zwischen Chloroform und Kochsalzlösung verteilt. Die organische Phase wurde isoliert und die wäßrige Phase mit Chloroform weiter extrahiert (×6). Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet ($MgSO_4$) und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit.
Ausbeute: 6,8 g.
MS: APCI (+ve) 299 (M + 1)

ii) cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(3-cyanobenzolsulfonyl)piperazin-1-yl)-N-(chinolin-5-yl)acetamid

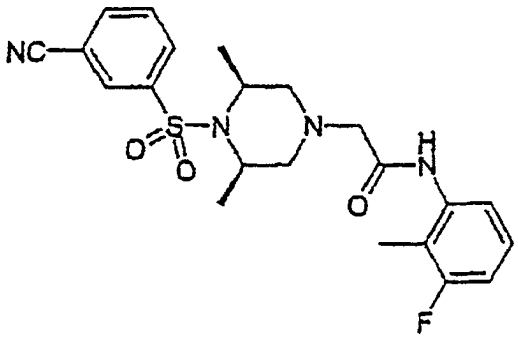
[0190] Das Produkt aus Schritt (i) (150 mg) und 4-N,N-Dimethylaminopyridin (31 mg) wurden in Pyridin (0,5 ml) in einer Portion mit 3-Cyanobenzolsulfonylchlorid (1 äq.) behandelt und dann sofort 30 Minuten erhitzt. Dann wurde die Mischung zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde isoliert, getrocknet ($MgSO_4$) und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde mittels Umkehrphasen-HPLC unter Verwendung von 0,l%igem wäßrigem Ammoniumacetat/Acetonitril (95% bis 50%) als Elutionsmittel gereinigt, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.
Ausbeute: 8 mg
MS: APCI (+ve) 464 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ (CD_3OD) 9,87(d, 1H), 8,4(d, 1H), 8,3(d, 1H), 8,2(m, 2H), 8,0(m, 2H), 7,78(m, 2H), 7,6(m, 1H), 4,2(m, 2H), 3,24(s, 2H), 2,82(d, 2H), 2,1(dd, 2H), 1,57 (d, 6H)

Beispiel 59
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(4-cyanobenzolsulfonyl)piperazin-1-yl)-N-(chinolin-5-yl)acetamid



[0191] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 58 Schritt (ii) aus dem Produkt aus Beispiel 58 Schritt (i) (0,503 mmol) und 4-Cyanobenzolsulfonylchlorid (0,503 mmol) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 4 mg
MS: APCI (+ve) 464 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ (CD_3OD) 8,9(d, 1H), 8,4(d, 1H), 8,1(d, 2H), 7,93–7,96(m, 2H), 7,8(m, 2H), 7,6(m, 1H), 4,2(m, 2H), 3,24(s, 2H), 2,81(d, 2H), 2,1(dd, 2H), 1,57(d, 6H)

Beispiel 60
cis-2-(4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-N-(3-fluor-2-methylphenyl)acetamid



i)cis-(3,5-Dimethylpiperazin-1-yl)-N-(2-methyl-3-fluorphenyl)acetamid

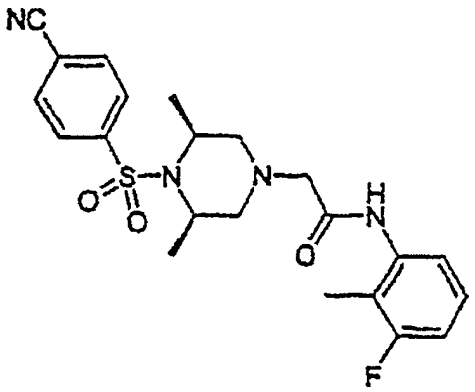
[0192] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 58 Schritt (i) aus dem Produkt

aus Beispiel 36 Schritt (i) (14,5 g) und cis-2,6-Dimethylpiperazin (9,0 g) in Form eines cremefarbenen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 11,48 g
MS: APCI (+ve) 280 (M + 1)

ii) cis-2-(4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-N-(3-fluor-2-methylphenyl)acetamid

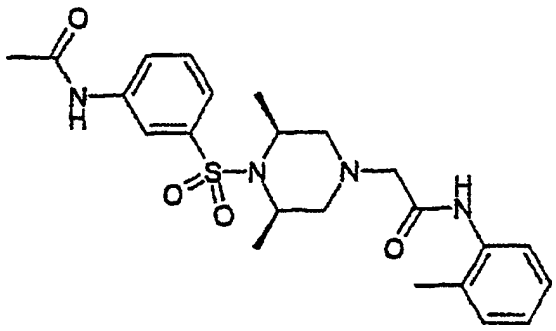
[0193] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 58 Schritt (ii) aus dem Produkt aus Schritt (i) (0,503 mmol) und 3-Cyanobenzolsulfonylchlorid (0,503 mmol) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 44 mg MS: APCI(+ve)445(M + 1)
^{1}H-NMR: δ (CD_3OD) 8,24(d, 1H), 8,14(d, 1H), 7,98(d, 1H), 7,76(t, 1H), 7,36(d, 1H), 7,1(q, 1H), 6,93(t, 1H), 4,14–4,16(m, 2H), 3,10(s, 2H), 2,73(d, 2H), 2,16(d, 3H), 2,04(dd, 2H), 1,53 (d, 6H)

Beispiel 61
cis-2-(4-(4-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-N-(3-fluor-2-methylphenyl)acetamid



[0194] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 58 Schritt (ii) aus dem Produkt aus Beispiel 60 Schritt (i) (0,503 mmol) und 4-Cyonobenzolsulfonylchlorid (0,503 mmol) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 4 mg
MS: APCI (+ve) 445 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ (CD_3OD) 8,24 (d, 1H), 8,14(d, 1H), 7,98(d, 1H), 7,76(t, 1H), 7,36(d, 1H), 7,1(q, 1H), 6,93(t, 1H), 4,14-4,16(m, 2H), 3,10(s, 2H), 2,73(d, 2H), 2,16(d, 3H), 2,04 (dd, 2H), 1,53(d, 6H)

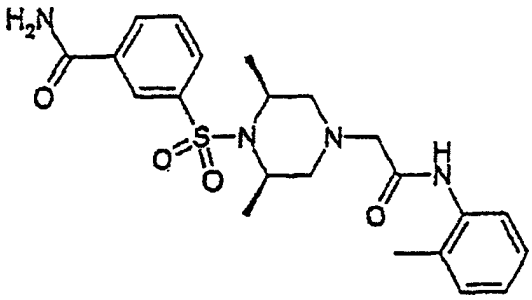
Beispiel 62
cis-2-[4-(3-Acetylaminobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid



[0195] Eine Lösung des Produkts aus Beispiel 57 (0,2 g) und N,N-Diisopropylethylamin (0,3 ml) in Dichlormethan (10 ml) wurde unter schnellem Rühren mit einer Lösung von Acetylchlorid (0,055 g) in Dichlormethan (2,0 ml) versetzt. Nach 3 Stunden wurde weiteres Acetylchlorid (0,022 g) zugegeben und die Mischung weitere 3 Stunden gerührt und dann bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser tituriert, filtriert und im Vakuum getrocknet, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.
Ausbeute: 0,17 g.
MS: APCI (+ve) 459 (M + 1, 100%)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$ + DMSO) 1,53(6H, d), 2,17(3H, s), 2,26(2H, m), 2,30 (3H, s), 2,66(2H, d), 3,08(2H, s), 4,14(2H, m) 7,07 (1H, m), 7,20(2H, m), 7,42(1H, m), 7,48(1H, m), 7,82(1H, d), 7,95(1H, d), 8,16(1H, s),

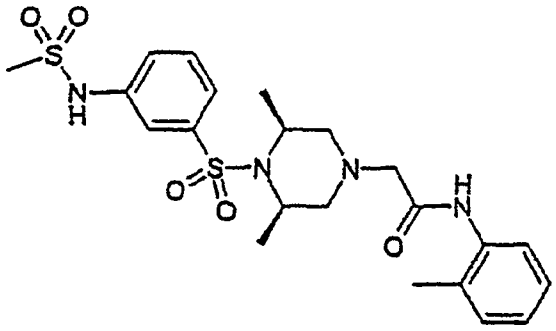
8,77(1H, s), 9,49(1H, s)
Fp: 236–8°C

Beispiel 63
cis-2-[4-(3-Aminocarbonylbenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid



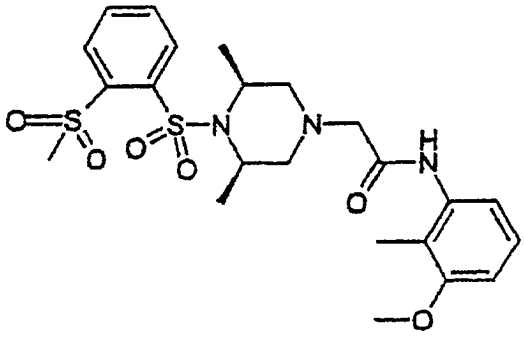
[0196] Durch eine Lösung des Produkts aus Beispiel 55 Schritt (ii) (0,21 g) in Methanol (50 ml) wurde bei 0°C über einen Zeitraum von 4 Stunden Chlorwasserstoffgas geleitet. Der nach Eindampfen der Mischung bis zur Trockne verbleibende Rückstand wurde in Methanol gelöst und mit Ethylendiamin (0,18 g) versetzt. Nach 3 Stunden lag gemäß LC/MS hauptsächlich Amid vor. Nach 18 Stunden wurde die Mischung bis zur Trockne eingedampft, wonach der Rückstand mit Ether/Ethanol trituriert und filtriert und der Feststoff mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan mit Ethanol (2,5–5%) als Elutionsmittel gereinigt wurde, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.
Ausbeute: 0,08 g.
MS: APCI (+ve) 445 (M + 1, 100%)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$ + DMSO) 1,54(6H, d), 2,13(2H,m), 2,29(3H, s), 2,70(2H, d), 3,06(2H, s), 4,14(2H, m), 6,24(1H, brs) 7,07(1H, m), 7,21(2H, m), 7,60(1H, t), 7,68(1H, brs), 7,93(2H, d), 8,15(1H, d), 8,41(1H, s), 8,74(1H, s),
Fp: 124–5°C

Beispiel 64
cis-2-[4-(3-Methansulfonylaminobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid



[0197] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 62 aus dem Produkt aus Beispiel 57 und Methansulfonylchlorid hergestellt. Der am Ende der Umsetzung erhaltene Feststoff wurde in Ethanol (50 ml) suspendiert, wonach eine Lösung von $K2CO_3$ (0,2 g) in Wasser (10 ml) zugegeben und zur Hydrolyse von jeglichem bis-Sulfonamid 18 Stunden gerührt wurde. Nach Abziehen des Ethanols wurde Wasser (50 ml) zugegeben und der pH-Wert auf 5,0 eingestellt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser und Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.
Ausbeute: 0,13 g.
MS: APCI (+ve) 495 (M + 1, 100%)
^{1}H-NMR: δ($CDCl_3$) 1,54(6H, d), 2,20(2H, m), 2,30(3H, s), 2,68(2H, d), 3,06(3H, s), 3,09(2H, s), 4,13(2H,m), 7,07(1H, m), 7,20(2H, m), 7,25(1H, s), 7,40(1H, d von d), 7,48(1H, t), 7,60(1H, d), 7,68(1H, m), 7,95 (1H, d), 8,73(1H, s)
Fp: 102–3°C

Beispiel 65
cis-2-[4-(2-Methansulfonylbenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(3-methoxy-2-methylphenyl)acetamid



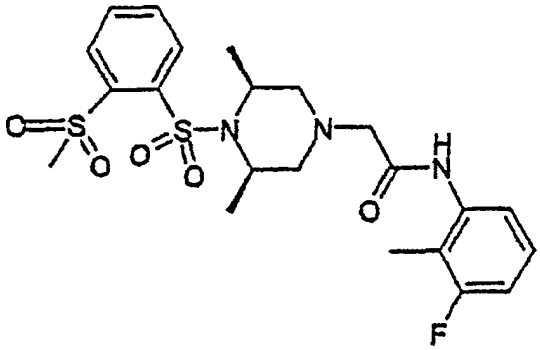
i) cis-[3,5-Dimethylpiperazin-1-yl]-N-(3-methoxy-2-methylphenyl)acetamid

[0198] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 58 Schritt (i) aus 2-Chlor-N-(3-methoxy-2-methylphenyl)acetamid (10,72 g) und cis-2,6-Dimethylpiperazin (6,29 g) in Form eines hellbraunen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 13,13 g
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 9,32(bs, 1H), 7,79(d, 1H), 7,18(t, 1H), 6,68(d, 1H), 3,83(s, 3H), 3,14(s, 2H), 2,93–3,04(m, 2H), 2,81–2,85(m, 2H), 2,14(s, 3H), 1,92(t, 2H), 1,10(d, 6H)

ii) cis-2-[4-(2-Methansulfonylbenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(3-methoxy-2-methylphenyl) acetamid

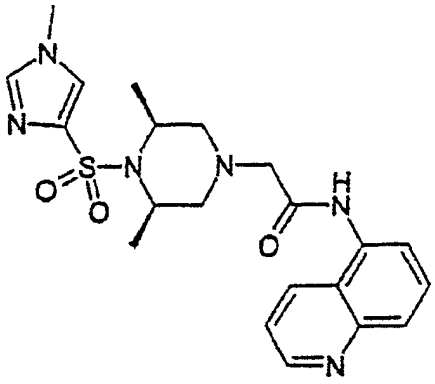
[0199] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 58 Schritt (ii) aus dem Produkt aus Schritt (i) (0,503 mmol) und 2-Methansulfonylbenzolsulfonylchlorid (0,503 mmol) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 6 mg
MS: APCI (+ve) 510 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ (CD_3OD) 8,4(m, 1H), 8,3(m, 1H), 7,91–7,89 (m, 2H), 7,16–7,18(m, 2H), 6,8(t, 1H), 4,2(m, 2H), 3,84(s, 3H), 3,43(s, 3H), 3,14(s, 2H), 2,74(d, 2H), 2,33(dd, 2H), 2,14(s, 3H), 1,61(d, 6H)

Beispiel 66
cis-2-[4-(2-Methansulfonylbenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(3-fluor-2-methylphenyl) acetamid



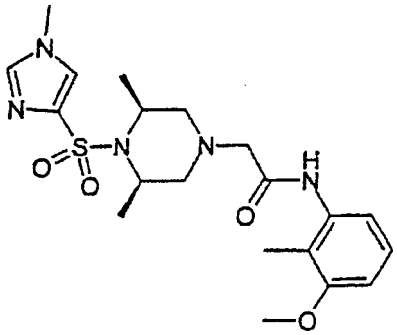
[0200] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 58 Schritt (ii) aus dem Produkt aus Beispiel 60 Schritt (i) (0,503 mmol) und 2-Methansulfonylbenzolsulfonylchlorid (0,503 mmol) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 17 mg
MS: APCI (+ve) 498 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ (CD_3OD) 8,4(m, 1H), 8,3(m, 1H), 7,89–7,91(m, 2H), 7,4(d, 1H), 7,1(q, 1H), 6,9(t, 1H), 4,2(m, 2H), 3,44(s, 3H), 3,16(s, 2H), 2,74(d, 2H), 2,3(dd, 1H), 2,20(d, 2H), 1,62(d, 6H)

Beispiel 67
cis-2-[4-(1-Methylimidazol-4-sulfonyl-4-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(chinolin)acetamid



[0201] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 58 Schritt (ii) aus dem Produkt aus Beispiel 58 Schritt (i) (0,503 mmol) und 1-Methylimidazol-4-sulfonylchlorid (0,503 mmol) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 16 mg
MS: APCI (+ve) 443 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ (CD_3OD) 8,90(d, 1H), 4,45(d, 1H), 7,97(t, 1H), 7,82(s, 1H), 7,80(d, 1H), 7,68(s, 1H), 7,58–7,63(m, 1H), 4,17-2,21(m, 2H), 3,79(s, 3H), 3,26(s, 2H), 2,80(d, 2H), 2,25(dd, 2H), 1,58(d, 6H)

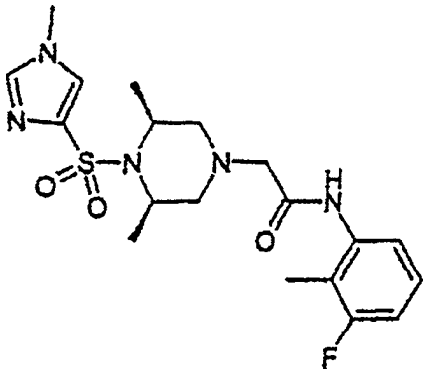
Beispiel 68
cis-2-[4-(1-Methylimidazol-4-sulfonyl-4-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(3-methoxy-2-methylphenyl)acetamid



[0202] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 58 Schritt (ii) aus dem Produkt aus Beispiel 65 Schritt (i) (0,503 mmol) und 1-Methylimidazol-4-sulfonylchlorid (0,503 mmol) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 31 mg
MS: APCI (+ve) 436 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ (CD_3OD) 7,77(s, 1H), 7,67(s, 1H), 7,16–7,18 (m, 2H), 6,82–6,85(m, 1H), 4,14–4,18(m, 2H), 3,84(s, 3H), 3,79(s, 3H), 3,10(s, 2H), 2,72(d, 2H), 2,20(dd, 2H), 2,13(s, 3H), 1,53(d, 6H)

Beispiel 69

cis-2-[4-(1-Methylimidazol-4-sulfonyl-4-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(3-fluor-2-methylphenyl)acetamid



[0203] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 58 Schritt (ii) aus dem Produkt aus Beispiel 60 Schritt (i) (0,503 mmol) und 1-Methylimidazol-4-sulfonylchlorid (0,503 mmol) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.

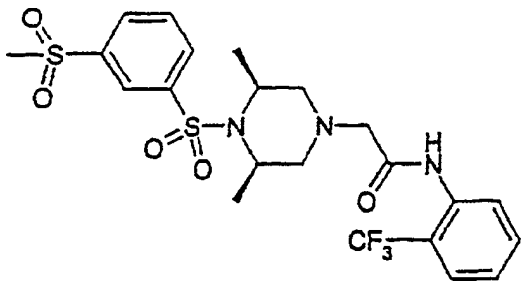
Ausbeute: 21 mg

MS: APCI (+ve) 424 (M + 1)

^{1}H-NMR: δ (CD_3OD) 7,77(s, 1H), 7,67(s, 1H), 7,43(d, 1H), 7,20(q, 1H), 6,95(t, 1H), 4,12–4,20(m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,12(s, 2H), 2,72(d, 2H), 2,17–2,23(m, 5H), 1,54(d, 6H)

Beispiel 70

cis-2-[4-(3-Methansulfonylbenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-trifluormethylphenyl)-acetamid



i) 2-Chlor-N-(2-trifluormethylphenyl)acetamid

[0204] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 33 Schritt (iii) aus 2-Trifluormethylanilin (10,5 g) und Chloracetylchlorid (6,8 ml) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.

Ausbeute: 13,7 g

MS: APCI (–ve) 236 (M – 1)

ii) cis-3,5-Dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-trifluormethylphenyl)acetamid

[0205] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 58 Schritt (i) aus dem Produkt aus Schritt (i) (7,6 g) und cis-2,6-Dimethylpiperazin (3,53 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.

Ausbeute: 8,57 g

MS: APCI (+ve) 316 (M + 1)

iii) cis-2-[4-(3-Methansulfonylbenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-trifluormethylphenyl)acetamid

[0206] Das Produkt aus Schritt (iii) (0,25 g) und 3-Methansulfonylbenzolsulfonylchlorid (0,606 g), Kaliumcarbonat (0,275 g) wurden in 2,6-Lutidin (0,5 ml) in einem 100-Watt-Mikrowellenofen 10 Min. auf 120°C erhitzt. Dann wurde die Mischung zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde isoliert, getrocknet ($MgSO_4$) und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung erfolgte mittels Umkehrphasen-HPLC unter Verwendung von 1%igem wäßrigem Ammoniumacetat/Acetonitril (95% bis 60%) als Elutionsmittel, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.

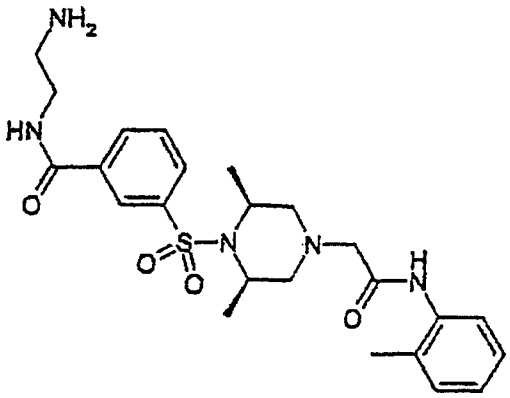
Ausbeute: 0,1 g

MS: APCI (+ve) 534 (M + 1)

^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 9,16(bs, 1H), 8,41(s, 1H), 8,30(d, 1H), 8,20(d, 1H), 7,58(t, 1H), 7,26(d, 1H), 4,15(m, 2H)

Beispiel 71

cis-2-[4-(2-Aminoethylaminocarbonylbenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methylphenyl) acetamid



[0207] Die Titelverbindung wurde aus dem Produkt von Beispiel 55 in Analogie zu Beispiel 63 mit anschließender Zugabe von Ethylendiamin, 5 Stunden Erhitzen der Mischung unter Rückfluß, Eindampfen bis zur Trockne und Kristallisieren des Rückstands aus Ethanol hergestellt, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.

Ausbeute: 0,15 g

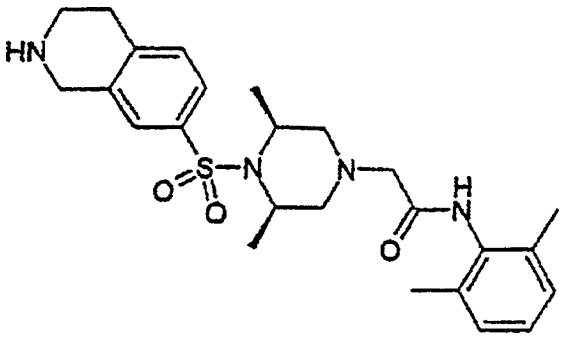
MS: APCI (+ve) 488 (M + 1, 100%)

^{1}H-NMR: δ($CDCl_3$) 1,56(8H, m), 2,17(2H, m), 2,29(3H, s), 2,68(2H, d), 2,98(2H, t), 3,06(2H, s), 3,51(2H, m), 4,14(2H, m), 6,97(1H, brt), 7,07(1H, m), 7,20(2H, m), 7,60(1H, t), 7,9(3H, m), 8,25(1H, m), 8,71 (1H, brs)

Fp: 90–2°C

Beispiel 72

cis-2-[4-(1,1,2,2-Tetrahydroisochinilin-7-sulfonyl-7-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamid



i) cis-3,5-Dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamid

[0208] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 58 Schritt (i) aus 2-Chlor-N-(2,6-Dimethylphenyl)acetamid (6,54 g) und cis-2,6-Dimethylpiperazin (3,78 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.

Ausbeute: 7,85 g

MS: APCI (+ve) 276 (M + 1)

ii)

cis-2-[4-(N-Trifluoracetyl(1,1,2,2-tetrahydroisochinilin)-7-sulfonyl-7-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamid

[0209] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 58 Schritt (ii) aus dem Produkt aus Schritt (i) (0,165 g) und N-Trifluoracetyl(1,1,2,2-tetrahydroisochinolin)-7-sulfonylchlorid (0,39 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.

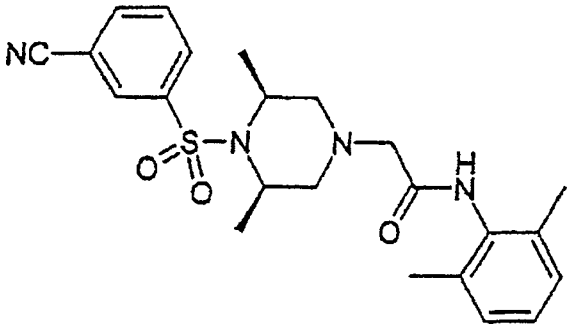
Ausbeute: 96 mg)

MS: APCI (+ve) 567 (M + 1)

iii) cis-2-[4-(1,1,2,2-Tetrahydroisochinilin-7-sulfonyl-7-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamid

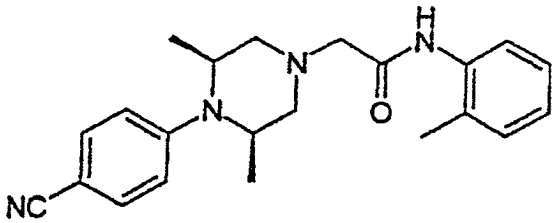
[0210] Das Produkt aus Schritt (ii) (90 mg) und Kaliumcarbonat (200 mg) wurden in Wasser (10 ml) und Methanol (15 ml) 2h unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Wasser (50 ml) wurde die Mischung mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde isoliert, getrocknet ($MgSO_4$) und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.
Ausbeute: 55 mg
MS: APCI (+ve) 471 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 8,29(s, 1H), 7,55(d, 1H), 7,50(s, 1H), 7,17(d, 1H), 7,11(m, 3H), 4,14(m, 2H), 4,06(s, 2H), 3,48(q, 1H), 3,17(t, 1H), 3,12(s, 2H), 2,87(t, 2H), 2,72(d, 2H), 2,25(d, 1H), 2,22(s, 6H), 2,05(s, 1H), 1,69(bs, 1H), 1,51(d, 6H), 1,19–1,28(m, 4H)

Beispiel 73
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamid



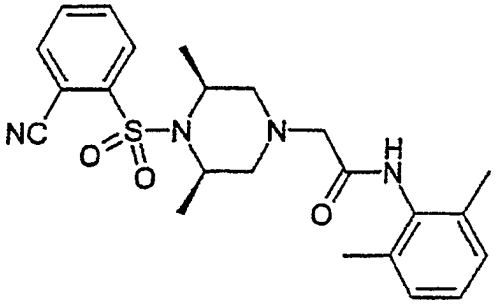
[0211] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 58 Schritt (ii) aus dem Produkt aus Beispiel 72 Schritt (i) (0,165 g) und 3-Cyanobenzolsulfonylchlorid (0,15 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 40 mg
MS: APCI (+ve) 441 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ($CDCl_3$) 8,22(s, 1H), 8,13(s, 1H), 8,05(d, 1H), 7,86(d, 1H), 7,67(t, 1H), 7,12(m, 3H), 4,15(m, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,78(d, 2H), 2,22(s, 8H), 1,54(d, 6H)

Beispiel 74
cis-2-[4-(4-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid



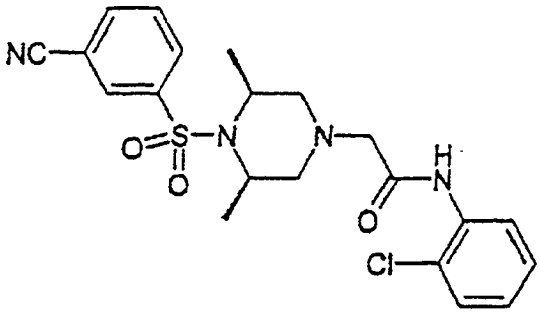
[0212] Eine gerührte Mischung aus dem Produkt aus Beispiel 55 Schritt (i) (0,5 g) und Kaliumcarbonat (0,62 g) in 1-Methyl-2-pyrrolidinon (3 ml) wurde mit 4-Cyanobenzolsulfonylchlorid (0,36 g) versetzt. Nach 20 Min. wurde die Reaktionsmischung zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und unter vermindertem Druck eingedampft. Die Reinigung erfolgte mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung von 1% Ethanol in Dichlormethan als Elutionsmittel und anschließendem Triturieren mit Methanol, was die Titelverbindung in Form eines weißen kristallinen Feststoffs ergab.
Ausbeute: 55 mg
MS: ES (+ve) 427 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 8,67(1H, brs), 7,99–7,93(3H, m), 7,83(2H, d), 7,21(2H, m), 7,08(1H, m), 4,14(2H, m), 3,10(2H, s) 2,73(2H, d), 2,30(3H, s), 2,18(2H, dd), 1,57(3H, s), 1,54(3H; s)

Beispiel 75
Cis-2-[4-(2-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamid-Hydrochlorid-salz



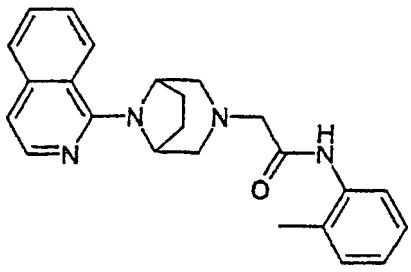
[0213] Die freie Base der Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 58 Schritt (ii) aus dem Produkt aus Beispiel 72 Schritt (i) (0,165 g) und 2-Cyanobenzolsulfonylchlorid (0,15 g) hergestellt. Die Titelverbindung wurde durch Zugabe von 1 M Chlorwasserstoff in Diethylether zu einer Lösung der freien Base, die zur Bildung eines weißen Niederschlags führte, hergestellt. Der Niederschlag wurde filtriert und mit Diethylether weiter gewaschen, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.
Ausbeute: 20 mg
MS: APCI (+ve) 441 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 8,19(bs, 1H), 7,91(bs, 1H), 7,78(bs, 2H), 7,10(m, 3H), 4,40(bs, 2H), 4,20(bs, 2H), 3,50(m, 3H), 2,20(s, 6H), 2,00-1,40(m, 6H)

Beispiel 76
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-chlorphenyl)acetamid



[0214] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 74 aus dem Produkt aus Beispiel 15 Schritt (ii) (0,2 g) und 3-Cyanobenzolsulfonylchlorid (0,28 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 8 mg
MS: APCI (+ve) 447 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 9,45(1H, brs), 8,49(1H, dd), 8,13(1H, s), 8,05(1H, d), 7,87(1H, d), 7,68(1H, t), 7,38(1H, d) 7,29(1H, m), 7,06(1H, t), 4,14(2H, m), 3,11(2H, s), 2,72(2H, d), 2,18(1H, dd), 1,60(3H, s), 1,58(3H, s)

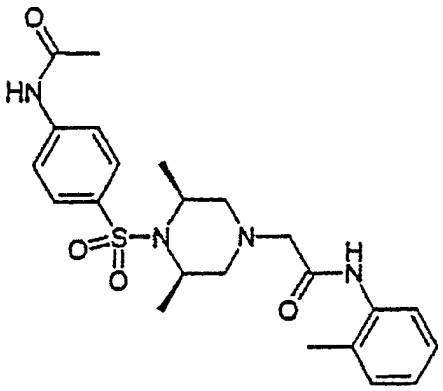
Beispiel 77
2-[8-(Isochinolin-1-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid



[0215] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 52 Schritt (i) aus dem Produkt aus Beispiel 20 Schritt (iv) (0,32 g) und 1-Chlorisochinolin (0,14 g) in Form eines beigen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 40 mg

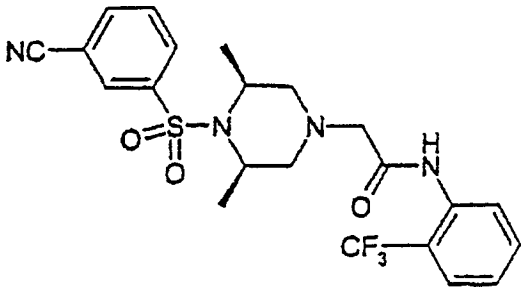
MS: ESI (+ve) 387 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ (DMSO) 9,21(bs, 1H), 8,20(d, 1H), 8,00(d, 1H), 7,93(d, 2H), 7,70(t, 1H), 7,60(t, 1H), 7,35(d, 1H), 7,20(m, 2H), 7,06(t, 1H), 4,40(bs, 2H), 2,98(d, 2H), 2,85(d, 2H), 2,30(s, 3H), 2,00(d, 2H), 1,90(m, 2H)

Beispiel 78
cis-2-[4-(4-Acetamidobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid



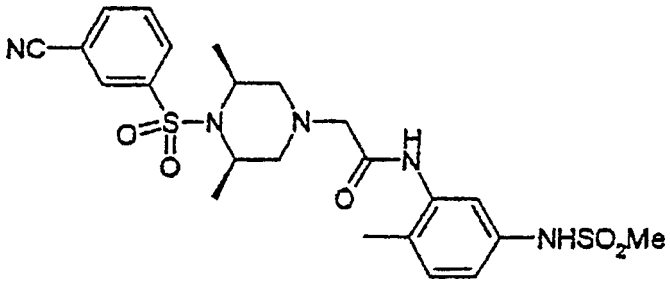
[0216] Eine Mischung aus 4-Acetamidobenzolsulfonylchlorid (0,25 g), Kaliumcarbonat (0,18 g) und dem Produkt aus Beispiel 55 Schritt (i) (0,14 g) wurde mit 2,6-Lutidin (0,3 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde in einem 100-Watt-Mikrowellenofen 5 Minuten auf 100°C erhitzt, abkühlen gelassen und zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und unter vermindertem Druck eingedampft. Die Reinigung erfolgte mittels Umkehrphasen-HPLC (Acetonitril/l%iges wäßriges Ammoniumacetat).
Ausbeute: 15 mg.
MS: AP(+ve)459(M + 1)
^{1}H-NMR: δ (DMSO) 10,35(1H, s), 7,76(4H, q), 7,55(1H, d), 7,22–7,14(2H, m), 7,07(1H, m), 4,00(2H, m), 3,02(2H, s) 2,64(2H, d), 2,20(3H, s), 2,09(3H, s), 1,92(2H, dd), 1,42(3H, s), 1,40(3H, s)

Beispiel 79
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-trifluormethylphenyl)acetamid



[0217] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 58 Schritt (ii) aus dem Produkt aus Beispiel 70 Schritt (i) (0,189 g) und 3-Cyanobenzolsulfonylchlorid (0,15 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 17 mg
MS: APCI (+ve) 481 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ (DMSO) 8,98(bs, 1H), 8,11(m, 2H), 7,93(m, 2H), 7,05(m, 4H), 4,10(m, 2H), 3,30(s, 2H), 2,90(d, 2H), 2,40(bd, 2H), 1,50(d, 6H)

Beispiel 80
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-5-methansulfonamidophenyl)acetamid



i) cis-1-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-2,6-dimethyl-4-phenylmethylpiperazin

[0218] Eine Lösung von cis-4-Benzyl-2,6-dimethylpiperazin (1 g), 4-N,N-Dimethylaminopyridin (0,54 g), 3-Cyanobenzolsulfonylchlorid (2,13 g) in Pyridin (3 ml) wurde bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach 1 h wurde die Mischung zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung weiter gewaschen, isoliert, getrocknet ($MgSO_4$) und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit, wobei die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form einer orangen gummiartigen Substanz zurückblieb.
Ausbeute: 1 g
MS: APCI (+ve) 370 (M + 1)

ii) cis-1-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-2,6-dimethylpiperazin

[0219] Eine Lösung des Produkts aus Schritt (i) (1 g) in 1,2-Dichlorethan (10 ml) wurde mit Chlorameisensäure-1-chlorethylester (0,44 ml) behandelt. Die Mischung wurde 16 h auf 80°C erhitzt. Der nach Abziehen der Lösungsmittel unter vermindertem Druck verbleibende Rückstand wurde in Methanol (50 ml) gelöst. Dann wurde die Mischung 1 h auf 50°C erhitzt. Danach wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Die Reinigung erfolgte mittels Triturieren mit Essigsäureethylester und Filtrieren, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.
Ausbeute: 0,85 g
MS: APCI (+ve) 279 (M + 1)

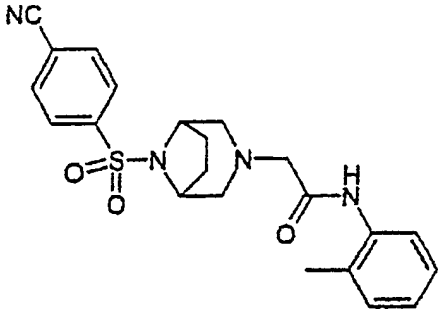
iii) cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-5-bis(methansulfonyl)amidophenyl)acetamid

[0220] Eine Lösung des Produkts aus Schritt (ii) (0,5 g) und das Produkt aus Beispiel 24 Schritt (i) (0,8 g), N,N-Diisopropylethylamin (0,6 ml) und Kaliumiodid (2 mg) in 1-Methyl-2-pyrrolidinon (10 ml) wurde 3 h auf 90°C erhitzt. Dann wurde die Mischung zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde isoliert, mit Kochsalzlösung weiter gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines braunen Schaums ergab.
Ausbeute: 1,04 g
MS: APCI(+ve)597(M + 1)

iv) cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-5-methansulfonamidophenyl)acetamid

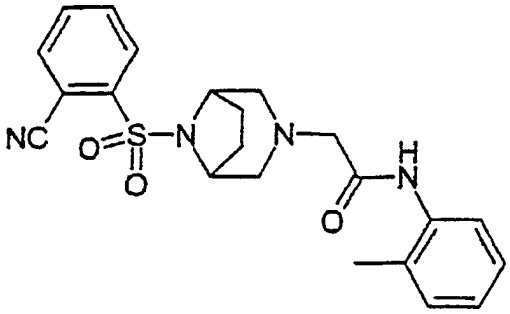
[0221] Das Produkt aus Schritt (iii) (1 g), Kaliumcarbonat (1 g), Wasser (10 ml) und Tetrahydrofuran (20 ml) wurden 16 h bei Umgebungstemperatur gerührt und dann 6 h auf 90°C erhitzt. Dann wurde die Mischung zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde isoliert, getrocknet ($MgSO_4$) und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung erfolgte mittels Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von Isohexan/Essigsäureethylester (1 : 9) als Elutionsmittel, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.
Ausbeute: 0,5 g
MS: APCI (+ve) 520 (M + 1), APCI (–ve) 518 (M – 1)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 8,9(bs, 1H), 8,13(2×s, 2H), 8,05(d, 1H), 7,90(d, 1H), 7,70(t, 1H), 7,40(bs, 1H), 7,10(m, 2H), 4,10(m, 2H), 3,10(s, 2H), 2,95(s, 3H), 2,70(d, 2H), 2,30(s, 3H), 2,20(m, 2H), 1,60(d, 6H)

Beispiel 81
2-[8-(Benzolsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid



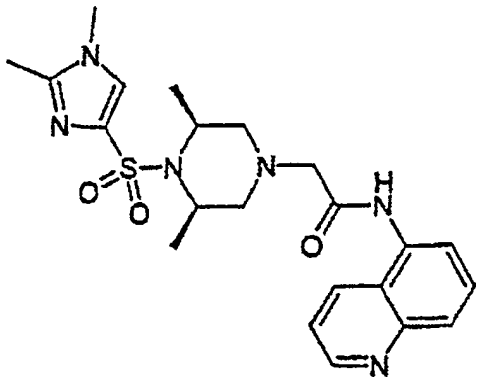
[0222] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 58 Schritt (ii) aus dem Produkt aus Beispiel 20 Schritt (iv) (0,34 mmol) und 4-Cyanobenzolsulfonylchlorid (0,34 mmol) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 10 mg
MS: ESI (+ve) 425 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 8,68(bs, 1H), 8,05(m, 3H), 7,83(d, 2H), 7,23–7,17(m, 2H), 7,07(m, 1H), 4,26(m, 2H), 3,19(s, 2H), 2,86 (dd, 2H), 2,65 d, 2H), 2,27(s, 3H), 1,94 (m, 2H), 1,74 (m, 2H)

Beispiel 82
2-[8-(2-Benzolsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid



[0223] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 58 Schritt (ii) aus dem Produkt aus Beispiel 20 Schritt (iv) (0,34 mmol) und 2-Cyanobenzolsulfonylchlorid (0,34 mmol) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 8 mg
MS: APCI (+ve) 425 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 8,77(bs, 1H), 8,15(dd, 1H), 8,03(d, 1H), 7,88(ss, 1H), 7,78–7,69(m, 2H), 7,25–7,18(m, 2H), 7,07(t, 1H), 4,36(m, 2H), 3,20(s, 3H), 2,85(dd, 1H), 2,74(d, 1H), 2,30(s, 3H), 2,07–1,99(m, 4H)

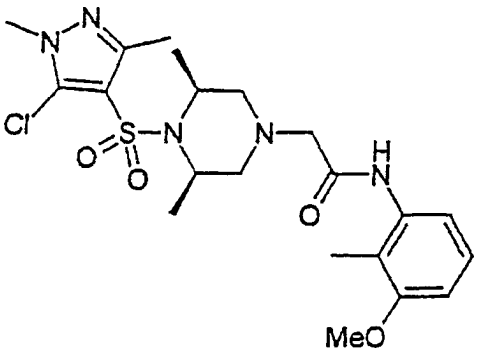
Beispiel 83
cis-2-[4-(1,2-Dimethylimidazol-4-sulfonyl-4-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-N-(chinolin-5-yl)acetamid



[0224] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 58 Schritt (ii) aus dem Produkt aus Beispiel 58

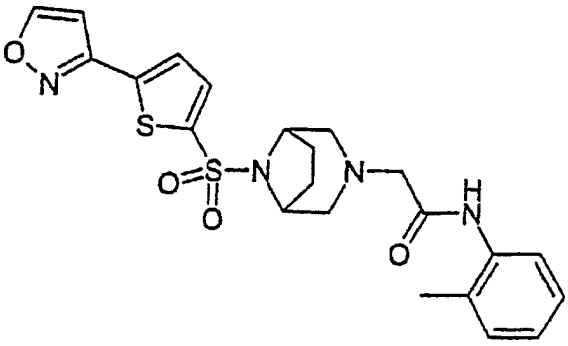
Schritt (i) (0,503 mmol) und 1,2-Dimethylimidazol-4-sulfonylchlorid (0,503 mmol) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 20 mg
MS: APCI (+ve) 457 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ (CD_3OD) 8,88–8,89(m, 1H), 8,44(d, 1H), 7,97–7,94(m, 1H), 7,76–7,81(m, 2H), 7,56–7,60(m, 2H), 4,19–4,13(m, 2H), 3,65(s, 3H), 3,25(s, 2H), 2,79(d, 2H), 2,38(s, 3H), 2,54(dd, 2H), 1,55(d, 6H)

Beispiel 84
cis-2-[4-(5-Chlor-1,3-dimethylpyrazol-4-sulfonyl-4-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-N-(3-methoxy-2-methylphenyl)acetamid



[0225] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 58 Schritt (ii) aus dem Produkt aus Beispiel 65 Schritt (i) (0,503 mmol) und 5-Chlor-1,3-dimethyl-4-sulfonylchlorid (0,503 mmol) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 6 mg
MS: APCI (+ve) 485 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ (CD_3OD) 7,15–7,16(m, 2H), 6,81–6,84(m, 1H), 4,07–4,10(m, 2H), 3,83(s, 3H), 3,82(s, 3H), 3,15(s, 2H), 2,79(d, 2H), 2,37(s, 3H), 2,56(dd, 2H), 2,12(s, 3H), 1,54(d, 6H)

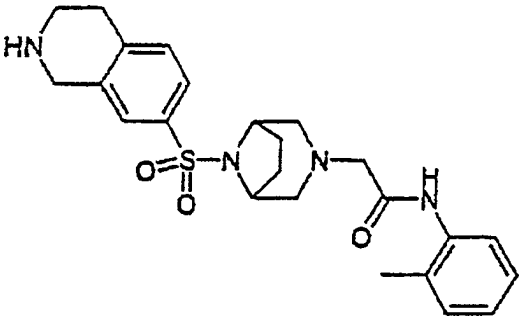
Beispiel 85
2-[8-(2-(Isoxazol-3-yl)thiophen-5-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid



[0226] Die Titelverbindung wurde aus dem Produkt aus Beispiel 20 Schritt (iv) (0,34 mmol) und 2-(Isoxazol-3-yl)thiophensulfonylchlorid (0,34 mmol) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 10 mg
MS: ESI (+ve) 473 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 8,72(bs, 1H), 8,05(d, 1H), 7,61(d, 1H), 7,46(d, 1H), 7,23(d, 2H), 7,06(t, 1H), 6,53(d, 1H), 4,33(m, 2H), 3,22(s, 2H), 2,89(dd, 2H), 2,73(d, 2H), 2,28(s, 3H), 1,94(m, 2H), 1,87(m, 2H)

Beispiel 86

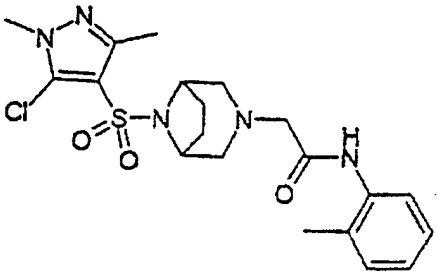
2-[8-(1,1,2,2-Tetrahydroisochinilin-7-sulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid



[0227] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren gemäß 58 Schritt (ii) gefolgt von dem Verfahren gemäß Beispiel 72 Schritt (iii) aus dem Produkt aus Beispiel 20 Schritt (iv) (0,34 mmol) und N-Trifluoracetyl-1,1,2,2-tetrahydroisochinolin-7-sulfonylchlorid (0,34 mmol) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 26 mg
MS: ESI (+ve) 551 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 8,73(bs, 1H), 8,04(d, 1H), 7,77–7,68(m, 2H), 7,33(t, 1H), 7,25–7,17(m, 2H), 7,06(t, 1H), 4,83(d, 2H), 4,24(m, 2H), 3,92(dt, 2H), 3,19(s, 2H), 3,05(m, 2H), 2,85(dd, 2H), 2,66(d, 2H), 2,27(s, 3H), 1,90(m, 2H), 1,76(d, 2H)

Beispiel 87

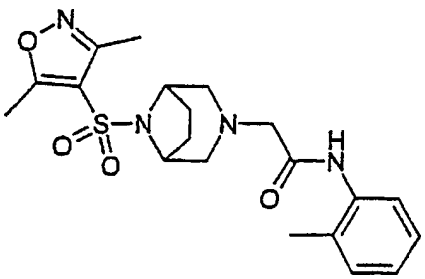
cis-2-[4-(5-Chlor-1,3-dimethylpyrazol-4-sulfonyl-4-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methylphenyl) acetamid



[0228] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 58 Schritt (ii) aus dem Produkt aus Beispiel 20 Schritt (iv) (0,34 mmol) und 5-Chlor-l,3-dimethylpyrazol-9-sulfonylchlorid (0,34 mmol) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 12 mg
MS: ESI (+ve) 452 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ($CDCl_3$) 8,77(bs, 1H), 8,04(d, 1H), 7,23–7,18(m, 2H), 7,07(t, 1H), 4,25(m, 2H), 3,83(s, 3H), 3,19(s, 2H), 2,85(dd, 2H), 2,65(d, 2H), 2,43(s, 3H), 2,30(s, 3H), 1,95(s, 4H)

Beispiel 88

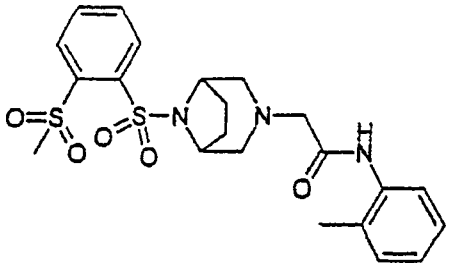
cis-2-[4-(3,5-Dimethylisoxazol-4-sulfonyl-4-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid



[0229] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 58 Schritt (ii) aus dem Produkt aus Beispiel 20 Schritt (iv) (0,34 mmol) und 3,5-Dimethylisoxazol-4-sulfonylchlorid (0,34 mmol) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 5,6 mg

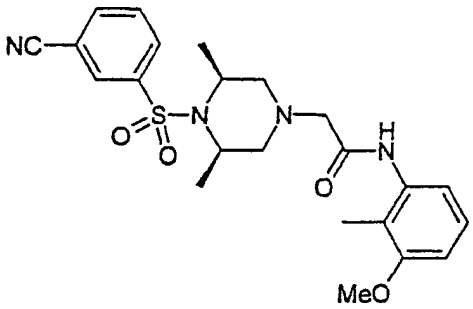
MS: ESI (+ve) 419 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 8,72(bs, 1H), 8,04(d, 1H), 7,21(t, 2H), 7,08(t, 1H), 4,18(m, 2H), 3,20(s, 2H), 2,88(dd, 2H), 2,66(s, 3H), 2,61(d, 2H), 2,44(s, 3H), 2,31(s, 3H), 2,03(m, 4H)

Beispiel 89
cis-2-[4-(2-Methansulfonylbenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid



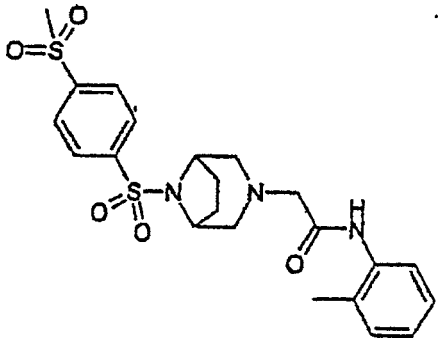
[0230] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 58 Schritt (ii) aus dem Produkt aus Beispiel 20 Schritt (iv) (0,34 mmol) und 2-Methansulfonylbenzolsulfonylchlorid (0,34 mmol) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 13 mg
MS: ESI (+ve) 478 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 8,81(bs, 1H), 8,40(m, 1H), 8,28(m, 1H), 8,03(d, 1H), 7,80(m, 2H), 7,25–7,17(m, 2H), 7,06(t, 1H), 4,48(m, 2H), 3,46(s, 3H), 3,16(s, 2H), 2,82(dd, 2H), 2,68(d, 2H), 2,29(s, 3H), 1,95(d, 4H)

Beispiel 90
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(3-methoxy-2-methylphenyl)acetamid



[0231] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 58 Schritt (ii) aus dem Produkt aus Beispiel 65 Schritt (i) (0,503 mmol) und 3-Cyanobenzolsulfonylchlorid (0,503 mmol) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 21 mg
MS: ESI (+ve) 424 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ (CD_3OD) 7,77(s, 1H), 7,67(s, 1H), 7,43(d, 1H), 7,20(q, 1H), 6,95(t, 1H), 4,12–4,20(m, 2H), 3,78(s, 3H), 3,12(s, 2H), 2,72(d, 2H), 2,17–2,23(m, 5H), 1,54(d, 6H)

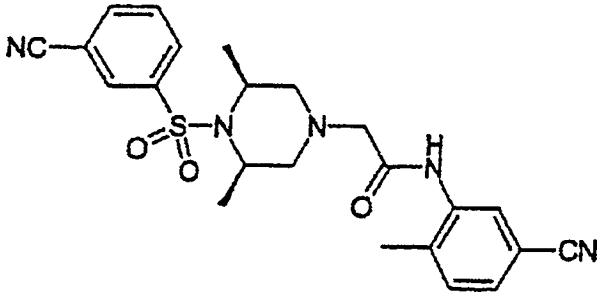
Beispiel 91
cis-2-[4-(4-Methansulfonylbenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid



[0232] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 58 Schritt (ii) aus dem Produkt aus Beispiel 20

Schritt (iv) (0,34 mmol) und 4-Methansulfonylbenzolsulfonyl-Chlorid (0,34 mmol) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 25 mg
MS: ESI (+ve) 478 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 8,69(bs, 1H), 8,10(q, 4H), 8,04(d, 1H), 7,25–7,17(m, 2H), 7,07(t, 1H), 4,28(m, 2H), 3,20(s, 2H), 3,1(s, 3H), 2,87(dd, 2H), 2,67(d, 2H), 2,27(s, 3H), 1,93(m, 2H), 1,74(m, 2H)

Beispiel 92
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(5-cyano-2-methylphenyl)acetamid



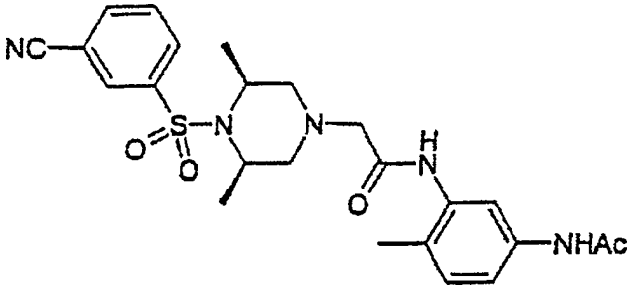
i) 2-Chlor-N-(5-cyano-2-methylphenyl)acetamid

[0233] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 33 Schritt (iii) aus 5-Cyano-2-methylanilin (1,6 g) und Chloracetylchlorid (1,1 ml) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 1,85 g
MS: APCI (–ve) 207 (M – 1)

ii) cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(5-cyano-2-methylphenyl)acetamid

[0234] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 80 Schritt (iii) aus dem Produkt aus Schritt (i) (0,19 g) und dem Produkt aus Beispiel 80 Schritt (ii) (0,2 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt. Ausbeute: 0,25 g
MS: APCI (+ve) 452 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 8,81(bs, 1H), 8,49(s, 1H), 8,13(s, 1H), 8,05(d, 1H), 7,90(d, 1H), 7,70(t, 1H), 7,29(d, 1H), 7,27(d, 1H), 4,20(m, 2H), 3,10(s, 2H), 2,70(d, 2H), 2,36(s, 3H), 2,20(m, 2H), 1,60(d, 6H)

Beispiel 93
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(5-acetamido-2-methylphenyl)acetamid



i) cis-2-Chlor-N-(5-acetamido-2-methylphenyl)acetamid

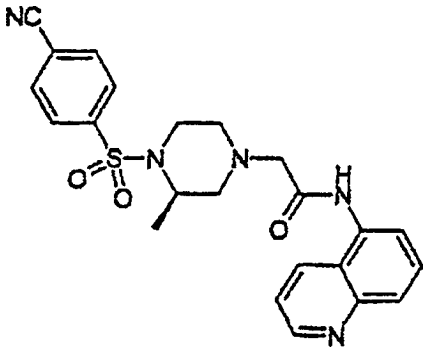
[0235] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 33 Schritt (iii) aus 5-Acetamido-2-methylanilin (0,5 g) und Chloracetylchlorid (0,27 ml) in Form eines beigen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 0,55 g
MS: APCI (+ve) 241 (M + 1)

ii) cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(5-acetamido-2-methylphenyl)acetamid

[0236] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 80 Schritt (iii) aus dem Produkt aus Schritt (i) (0,22 g) und dem Produkt aus Beispiel 80 Schritt (ii) (0,2 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.

Ausbeute: 0,11 g
MS: APCI (+ve) 468 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 9,60(bs, 1H), 8,78(bs, 1H), 8,19(s, 1H), 8,17(d, 1H), 8,05(s, 1H), 7,98(d, 1H), 8,77(t, 1H), 7,75(s, 1H), 7,50(d, 1H), 7,10(d, 1H), 4,10(m, 2H), 2,75(d, 2H), 2,25(s, 3H), 2,16(m, 2H), 2,10(s, 3H), 1,50(d, 6H)

Beispiel 94
(R)-2-[4-(4-Cyanobenzolsulfonyl)-3-methylpiperazin-1-yl]-N-(chinolin-5-yl)acetamid



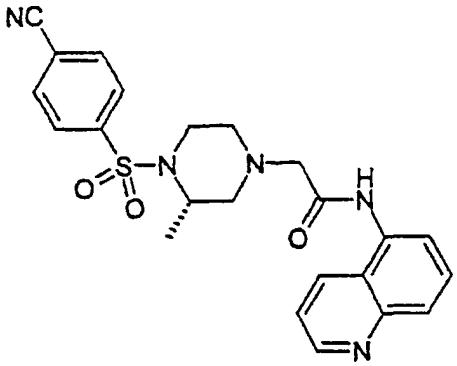
i)(R)-2-(3-Methylpiperazin-1-yl]-N-(chinolin-5-yl)acetamid

[0237] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 58 Schritt (i) aus 2-Chlor-N-(chinolin-5-yl)acetamid (1 g) (J. Indian Chem. Soc., 1940, 17, 619–621) und (R)-2-Methylpiperazin (0,5 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 1,4 g
MS: APCI (+ve) 285 (M + 1)

ii) (R)-2-[4-(4-Cyanobenzolsulfonyl)-3-methylpiperazin-1-yl]-N-(chinolin-5-yl)acetamid

[0238] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 58 Schritt (ii) aus dem Produkt aus Schritt (i) (1,4 g) und 4-Cyanobenzolsulfonylchlorid (1 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 0,41 g
MS: APCI (+ve) 450 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 9,30(s, 1H), 8,95(d, 1H), 8,09(m, 2H), 7,99–7,94(m, 3H), 7,86–7,82(d, 2H), 7,73(m, 1H), 7,43(m, 1H), 4,27(m, 1H), 3,78(d, 1H), 3,42(m, 1H), 3,26(q, 2H), 2,98(d, 1H), 2,82(d, 1H), 2,55(dd, 1H), 2,39(m, 1H), 1,35(d, 3H)

Beispiel 95
(S)-2-[4-(4-Cyanobenzolsulfonyl)-3-methylpiperazin-1-yl]-N-(chinolin-5-yl)acetamid



i) (S)-2-(3-Methylpiperazin-1-yl)-N-(chinolin-5-yl)acetamid

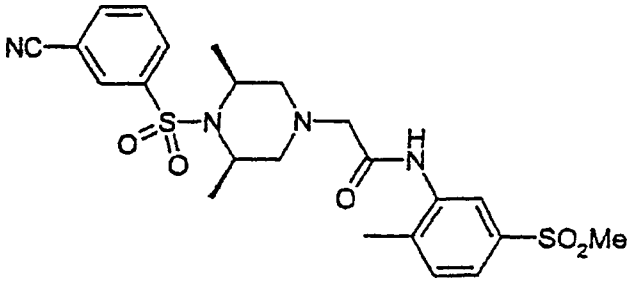
[0239] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 58 Schritt (i) aus 2-Chlor-N-(chinolin-5-yl)acetamid (1 g) (J. Indian Chem. Soc., 1940, 17, 619–621) und (S)-2-Methylpiperazin (0,5 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 1,4 g

MS: APCI (+ve) 285 (M + 1)

ii) (S)-2-[4-(4-Cyanobenzolsulfonyl)-3-methylpiperazin-1-yl]-N-(chinolin-5-yl)acetamid

[0240] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 58 Schritt (ii) aus dem Produkt aus Schritt (i) (1,4 g) und 4-Cyanobenzolsulfonylchlorid (1 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 0,53 g
MS: APCI (+ve) 450 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 9,30(s, 1H), 8,95(d, 1H), 8,09(m, 2H), 7,99–7,94(m, 3H), 7,86–7,82(d, 2H), 7,73(m, 1H), 7,43(m, 1H), 4,27(m, 1H), 3,78(d, 1H), 3,42(m, 1H), 3,26(q, 2H), 2,98(d, 1H), 2,82(d, 1H), 2,55(dd, 1H), 2,39(m, 1H), 1,35(d, 3H)

Beispiel 96
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-5-methansulfonylphenyl)acetamid



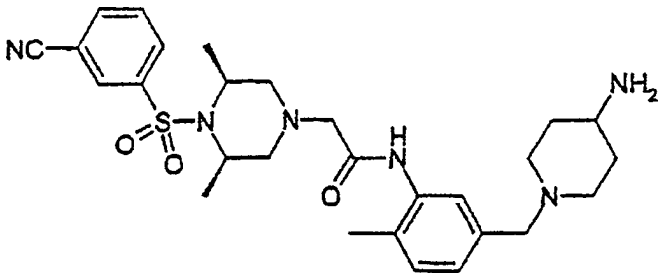
i) 2-Chlor-N-(2-methyl-5-methansulfonylphenyl)acetamid

[0241] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 33 Schritt (iii) aus 5-Methansulfonyl-2-methylanilin (0,82 g) und Chloracetylchlorid (0,72 ml) in Form eines beigen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 0,61 g
MS: APCI (–ve) 260 (M – 1)

ii) cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-5-methansulfonylphenyl)acetamid

[0242] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 80 Schritt (iii) aus dem Produkt aus Schritt (i) (0,14 g) und dem Produkt aus Beispiel 80 Schritt (ii) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 0,03 g
MS: APCI(+ve)505(M + 1)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 8,84(bs, 1H), 8,63(s, 1H), 8,10(s, 1H), 8,06(d, 1H), 7,90(d, 1H), 7,65(d, 1H), 7,64(d, 1H), 7,40(d, 1H), 4,25(m, 2H), 3,14(s, 2H), 3,07(s, 3H), 2,74(d, 2H), 2,40(s, 3H), 2,20(m, 2H), 1,60(d, 6H)

Beispiel 97
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-5-(4-amino-1-piperidinyl)methyl)phenyl)acetamid



i) 2-Methyl-5-((1,1-dimethyl)-1-dimethylethyl)silyloxymethylanilin

[0243] Eine Mischung aus 2-Methyl-5-hydroxymethylanilin (10 g), tert.-Butyldimethylsilylchlorid (10,84 g) und Imidazol (12,24 g) in trockenem N,N-Dimethylformamid (80 ml) wurde 18 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Dann wurde die Mischung zwischen Essigsäureethylester und gesättigter Kochsalzlösung verteilt. Die organi-

sche Phase wurde mit Wasser gewaschen, isoliert, getrocknet ($MgSO_4$) und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit, wobei eine braune gummiartige Substanz zurückblieb, die beim Stehen langsam kristallisierte.
Ausbeute: 19,2 g
MS: APCI (+ve) 252 (M + 1)

ii) 2-Chlor-N-(2-methyl-5-((1,1-dimethyl)-1-dimethylethyl)silyloxymethyl)acetamid

[0244] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 33 Schritt (iii) aus dem Produkt aus Schritt (i) (18,3 g) und Chloracetylchlorid (17,5 ml) in Form eines beigen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 23 g
MS: APCI (–ve) 326 (M – 1)

iii)
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-5-((1,1-dimethyl)-1-dimethyl)silyloxy methyl)phenyl)acetamid

[0245] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 80 Schritt (iii) aus dem Produkt aus Schritt (ii) (1,25 g) und dem Produkt aus Beispiel 80 Schritt (ii) (1 g) in Form eines beigen Schaums hergestellt.
Ausbeute: 1,3 g
MS: APCI (+ve) 571 (M + 1)

iv) cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-5-hydroxymethyl)phenyl]acetamid

[0246] Eine Lösung des Produkts aus Schritt (iii) (1,3 g) in Tetrahydrofuran (9 ml) wurde bei Umgebungstemperatur mit 1 M Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran (2,6 ml) behandelt. Nach 1,5 h wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen, wobei eine braune gummiartige Substanz zurückblieb. Die Reinigung erfolgte mittels Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von Essigsäureethylester/Isohexan (9 : 1) als Elutionsmittel, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.
Ausbeute: 0,93 g
MS: APCI (+ve) 457 (M + 1)

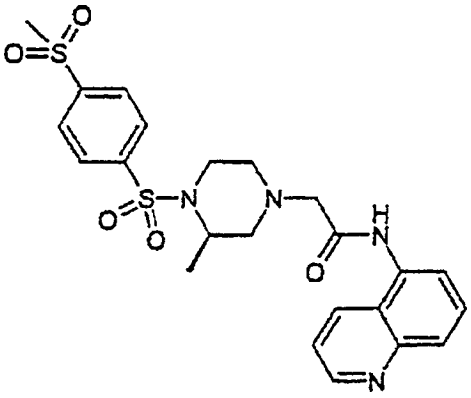
v) cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-5-iodomethyl)phenyl]acetamid

[0247] Das Produkt aus Schritt (iv) (0,1 g) in Tetrahydrofuran (2 ml), N,N-Diisopropylethylamin (0,15 ml), Kaliumiodid (2 mg) wurde mit Methansulfonylchlorid (0,34 ml) behandelt. Nach 40 h Rühren bei Umgebungstemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen, wobei eine beige gummiartige Substanz zurückblieb. Diese wurde direkt im nächsten Schritt verwendet.

vi) cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-5-(4-amino-1-piperidinyl)methyl)phenyl]acetamid

[0248] Das Rohprodukt aus Schritt (v) (0,2 g) wurde bei 55°C 24 h mit 4-Aminopiperidinyl-4-carbonsäure-1,1-dimethylethylester (0,13 g) in Tetrahydrofuran (2 ml) behandelt. Der nach Abziehen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck verbleibende Rückstand wurde dann 5 h mit 4 M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (3 ml) behandelt. Dann wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Die Reinigung erfolgte mittels Umkehrphasen-HPLC, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.
Ausbeute: 0,1 g.
MS: APCI (+ve) 539 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ (DMSO) 9,84(bs, 1H), 9,19(s, 1H), 8,33(s, 1H), 8,16(m, 4H), 7,82(t, 1H), 7,76(s, 1H), 7,32(d, 1H), 7,19(d, 1H), 4,22(s, 2H), 4,11(m, 2H), 3,41(d, 2H), 3,25(bs, 2H), 3,10(s, 2H), 3,01(m, 2H), 2,70(d, 2H), 2,40(m, 2H), 2,34(s, 3H), 2,08(d, 2H), 1,96(dd, 2H), 1,75(q, 2H), 1,45(d, 6H)

Beispiel 98
(R)-2-[4-(4-Methansulfonylbenzolsulfonyl)-3-methylpiperazin-1-yl]-N-(chinolin-5-yl)acetamid



i)(R)-(4-Methansulfonylbenzolsulfonyl-3-methylpiperazin-1-yl-1-carbonsäure-1,1-dimethylethylester

[0249] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 58 Schritt (ii) aus (R)-3-Methylpiperazin-1-yl-carbonsäure-1,1-dimethylethylester (0,75 g) (J. Med. Chem., 1993, 36(6), 690) und 4-Methansulfonylbenzolsulfonylchlorid (0,96 g) in Form eines weissen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 0,9 g
^{1}H-NMR: δ (DMSO) 8,15(d, 2H), 8,07(d, 2H), 4,08(bs, 1H), 3,85(bs, 1H), 3,65(bs, 1H), 3,33(s, 2H), 3,32(s, 3H), 3,09(t, 1H), 1,36(s, 9H), 0,93(d, 3H)

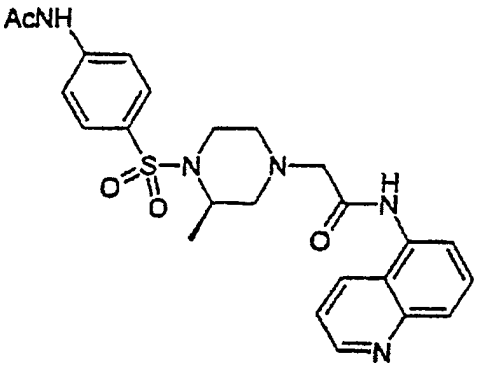
ii)(R)-1-(4-Methansulfonylbenzolsulfonyl-3-methylpiperazin-Hydrochloridsalz

[0250] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 27 Schritt (iv) aus dem Produkt aus Schritt (i) (0,209 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 0,15 g
MS: APCI (+ve) 319 (M + 1)

iii)(R)-2-[4-(4-Methansulfonylbenzolsulfonyl)-3-methylpiperazin-1-yl]-N-(chinolin-5-yl)acetamid

[0251] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 33 Schritt (iv) aus dem Produkt aus Schritt (ii) (0,14 g) und 2-Chlor-N-(chinolin-5-yl)acetamid (0,97 g) (J. Indian Chem. Soc., 1940, 17, 619 – 621) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt. Ausbeute: 0,135 g
MS: APCI (+ve) 503 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ (DMSO) 9,88(s, 1H), 8,91(d, 1H), 8,32(d, 1H), 8,16(d, 2H), 8,09(d, 2H), 7,88(dd, 1H), 7,73(m, 2H), 7,55(q, 1H), 4,09(d, 1H), 3,66(d, 1H), 3,38(d, 1H), 3,31(s, 3H), 3,22(s, 2H), 2,91(d, 1H), 2,73(d, 1H), 2,31(m, 2H), 2,15 t, 1H), 1,21(d, 3H)

Beispiel 99
(R)-2-[4-(4-Acetamidobenzolsulfonyl)-3-methylpiperazin-1-yl]-N-(chinolin-5-yl)acetamid



i) (R)-4-Acetamidobenzolsulfonyl-3-methylpiperazin-1-yl-1-carbonsäure-1,1-dimethylethylester

[0252] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 58 Schritt (ii) aus (R)-3-Methyl-

piperazin-1-yl-1-carbonsäure-1,1-dimethylethylester (4 g) (J. Med. Chem., 1993, 36(6), 690) und 4-Acetamidobenzolsulfonylchlorid (4,68 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 4,9 g
MS: APCI(+ve)398(M + 1)

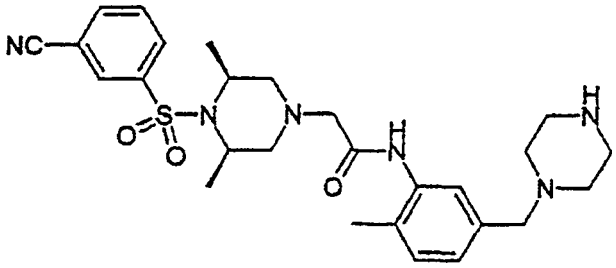
ii) (R)-1-(4-Acetamidobenzolsulfonyl)-3-methylpiperazin-Hydrochloridsalz

[0253] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 27 Schritt (iv) aus dem Produkt aus Schritt (i) (4,9 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 4,38 g
^{1}H-NMR: δ (DMSO) 10,60(s, 1H), 8,92(bs, 1H), 8,91(d, 2H), 8,04 (t, 1H), 7,85(d, 2H), 7,78(d, 2H), 7,45(d, 1H), 6,66(d, 1H), 3,27(t, 2H), 3,06(m, 2H), 2,87(m, 2H), 2,73(m, 3H), 2,10(s, 3H), 1,30(d, 2H), 1,16(d, 3H)

iii)(R)-2-[4-(4-Acetylaminobenzolsulfonyl)-3-methylpiperazin-1-yl]-N-(chinolin-5-yl)acetamid

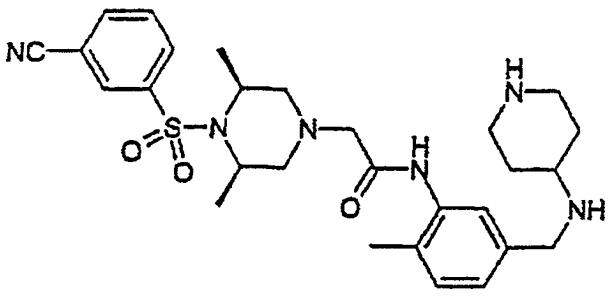
[0254] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 33 Schritt (iv) aus dem Produkt aus Schritt (ii) (0,65 g) und 2-Chlor-N-(chinolin-5-yl)acetamid (0,39 g) (J. Indian Chem. Soc., 1940, 17, 619–621) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 0,064 g
MS: APCI (+ve) 439 (M-42(+H, –Ac)) ^{1}H-NMR: δ (DMSO) 9,89(s, 1H), 8,91(s, 1H), 8,31(d, 1H), 7,87(m, 1H), 7,75(s, 2H), 7,50(m, 1H), 7,43(d, 2H), 6,63(d, 2H), 6,01(s, 2H), 3,90(s, 1H), 3,42(d, 1H), 3,42(d, 1H), 3,24(s, 1H), 3,20(d, 2H), 2,86(d, 1H), 2,68(d, 1H), 2,31(d, 1H), 2,18(t, 1H), 1,18(d, 3H)

Beispiel 100
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-5-(1-piperazinylmethyl)phenyl)acetamid



[0255] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 97 Schritt (vi) aus dem Produkt aus Beispiel 97 Schritt (v) (0,2 g) und Piperazin-1-carbonsäure-1,1-dimethylethylester (0,12 g) hergestellt, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.
Ausbeute: 74 mg
MS: APCI (+ve) 525 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ (DMSO) 9,21(s, 1H), 9,4(bs, 2H), 8,33(s, 1H), 8,17(d, 2H), 7,82(t, 1H), 7,69(s, 1H), 7,28(d, 1H), 7,16(d, 1H), 4,14(m, 2H), 3,27(bs, 4H), 3,15(s, 2H), 3,05(bs, 2H), 2,69(d, 2H), 2,21(s, 3H), 2,0(d, 2H), 1,44(d, 6H)

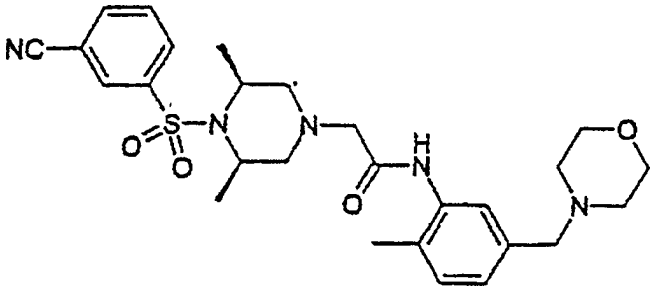
Beispiel 101
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-5-(4-piperidinylamino)methyl)phenyl) acetamid



[0256] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 97 Schritt (vi) aus dem Produkt aus Beispiel 97

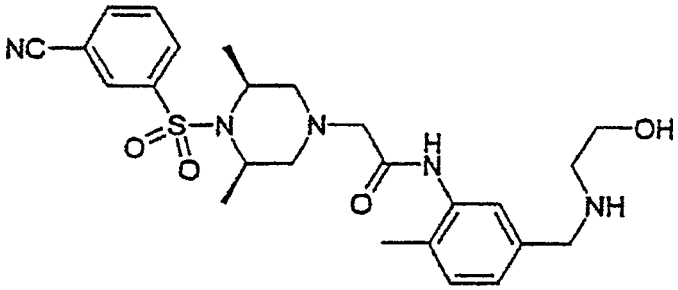
Schritt (v) (0,2 g) und 4-Aminopiperidinyl-1-carbonsäure-1,1-dimethylethylester (0,12 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 34 mg
MS: APCI (+ve) 539 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ (DMSO) 9,18(s, 1H), 9,09(s, 2H), 8,81(m, 1H), 8,60(m, 1H), 8,33(s, 1H), 8,15(d, 2H), 7,82(t, 1H), 7,75(s, 1H), 7,30(d, 1H), 7,21(d, 1H), 4,10(m, 4H), 3,40(d, 2H), 3,32(s, 2H), 2,92 (q, 2H), 2,68(d, 2H), 2,23(s, 3H), 1,94 (dd, 2H), 1,73(q, 2H), 1,43(d, 6H)

Beispiel 102
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-5-(1-morpholinyl)methyl)phenyl) acetamid



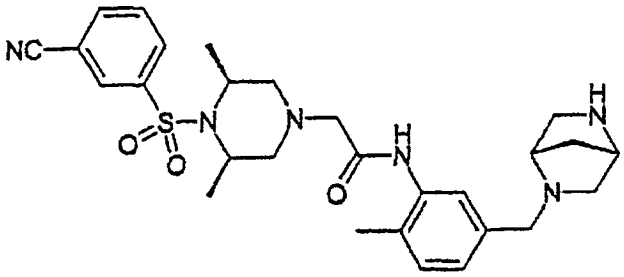
[0257] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 97 Schritt (vi) aus dem Produkt aus Beispiel 97 Schritt (v) (0,2 g) und Morpholin (0,058 g) hergestellt. Der nach Abziehen der Lösungsmittel unter vermindertem Druck verbleibende Rückstand wurde mittels Umkehrphasen-HPLC gereinigt, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab. Ausbeute: 97 mg
MS: APCI (+ve) 526 (M + 1) ^{1}H-NMR: δ (DMSO) 10,11(bs, 1H), 9,22(s, 1H), 8,34(s, 1H), 8,16(d, 2H), 7,83(d, 1H), 7,78(d, 1H), 7,33(d, 1H), 7,21(d, 1H), 4,31(s, 2H), 4,12(t, 4H), 3,63(m, 2H), 3,3(m, 4H), 2,70(d, 2H), 2,23(s, 3H), 1,97(dd, 2H), 1,43(d, 6H)

Beispiel 103
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-5-(2-hydroxyethylamino)methyl)phenyl) acetamid



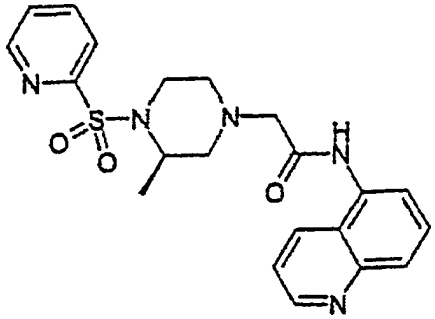
[0258] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 97 Schritt (vi) aus dem Produkt aus Beispiel 97 Schritt (v) (0,2 g) und Ethanolamin (0,041 g) hergestellt. Der nach Abziehen der Lösungsmittel unter vermindertem Druck verbleibende Rückstand wurde mittels Umkehrphasen-HPLC gereinigt, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.
Ausbeute: 37 mg
MS: APCI (+ve) 500 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ(DMSO) 8,27(s, 1H), 8,18(d, 1H), 8,02(d, 1H), 7,74–7,82(m, 3H), 7,35(d, 2H), 7,25(d, 1H), 4,27(t, 2H), 4,20(s, 2H), 3,83(t, 2H), 3,40(s, 2H), 3,25(s, 1H), 3,14(t, 2H), 2,97(d, 2H), 2,33(s, 5H), 1,56(d, 6H)

Beispiel 104
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-5-(S,S)-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)methyl)phenyl)acetamid



[0259] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 97 Schritt (vi) aus dem Produkt aus Beispiel 97 Schritt (v) (0,2 g) und (S,S)-2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-carbonsäure-1,1-dimethylethylester (0,13 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 107 mg
MS: APCI (+ve) 537 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ (DMSO) 9,2(s, 1H), 8,34(s, 1H), 8,16(d, 2H), 7,83(d, 1H), 7,79(s, 1H), 7,31(d, 1H), 7,24(d, 1H), 4,46(s, 1H), 4,32(m, 2H), 4,12(s, 2H), 3,35(d, 2H), 3,11(s, 2H), 2,68(d, 2H), 2,23(s, 3H), 1,98(t, 3H), 1,44(d, 6H)

Beispiel 105
(R)-2-[4-(2-Pyridinsulfonyl)-3-methylpiperazin-1-yl]-N-(chinolin-5-yl)acetamid



i)(R)-2-Pyridinsulfonyl-3-methylpiperazin-1-yl-1-carbonsäure-1,1-dimethylethylester

[0260] Eine Lösung von 3-(R)-Methylpiperazin-1-carbonsäure-1,1-dimethylethylester (2 g) (J. Med. Chem., 1993, 36(6), 690) und 4-N,N-Dimethylaminopyridin (1,22 g) in Pyridin (10 ml) wurde bei 0°C mit 2-Pyridinsulfonylchlorid (2,7 g) behandelt. Dann wurde das Eisbad weggenommen und die Mischung noch 1 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Dann wurde die Mischung zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung weiter gewaschen, isoliert, getrocknet ($MgSO_4$) und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung erfolgte mittels Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von Essigsäureethylester/Dichlormethan-Gemischen als Elutionsmittel, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.
Ausbeute: 3,3 g
MS: ESI (+ve) 342 (M + 1)

ii)(R)-1-(2-Pyridinsulfonyl-3-methylpiperazin-Hydrochloridsalz

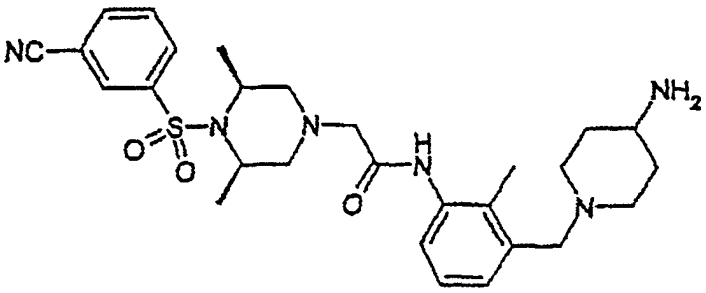
[0261] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 27 Schritt (iv) aus dem Produkt aus Schritt (i) (2,5 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 2,5 g
MS: ESI (+ve) 242 (M + 1)

iii) (R)-2-[4-(2-Pyridinsulfonyl)-3-methylpiperazin-1-yl]-N-(chinolin-5-yl)acetamid

[0262] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 80 Schritt (iii) aus dem Produkt aus Schritt (ii) (0,6 g) und 2-Chlor-N-(chinolin-5-yl)acetamid (0,39 g) (J. Indian Chem. Soc., 1940, 17, 619–621) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mit Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von Essigsäureethylester als Elutions-

mittel, was einen weißen Feststoff ergab.
Ausbeute: 0,41 g
MS: ESI (+ve) 424 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ (DMSO) 8,8(d, 1H), 8,35(d, 1H), 8,10(t, 1H), 7,97(d, 1H), 7,90(d, 1H), 7,7(m, 3H), 7,55(m, 1H), 4,10(m, 1H), 3,7(m, 1H), 3,5(t, 1H), 3,3(m, 2H), 3,2(m, 1H), 2,95(d, 1H), 2,7(d, 1H), 2,4-2,1(m, 2H), 1,2(d, 3H)

Beispiel 106
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-3-(4-amino-1-piperidinyl)methyl)phenyl)acetamid



i) 2-Methyl-3-((1,1-dimethyl)-1-dimethylethyl)silyloxymethylanilin

[0263] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 97 Schritt (i) aus 2-Methyl-3-hydroxymethylanilin (5 g) und tert.-Butyldimethylsilylchlorid (5,42 g) in Form eines Öls hergestellt, das beim Stehen kristallisierte.
Ausbeute: 9,12 g
MS: APCI (+ve) 252 (M + 1)

ii) 2-Chlor-N-(2-methyl-3-((1,1-dimethyl)-1-dimethylethyl)silyloxymethyl)acetamid

[0264] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 33 Schritt (iii) aus dem Produkt aus Schritt (i) (4,13 g) und Chloracetylchlorid (1,5 ml) in Form eines beigen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 3,12 g
MS: APCI (+ve) 328 (M + 1)

iii)
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-5-((1,1-dimethyl)-1-dimethylethyl)silyloxymethyl)phenyl)acetamid

[0265] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 80 Schritt (iii) aus dem Produkt aus Schritt (ii) (1,25 g) und dem Produkt aus Beispiel 80 Schritt (ii) (1 g) in Form eines cremefarbenen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 1,5 g
MS: APCI (+ve) 571 (M + 1)

iv) cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-5-hydroxymethyl)phenyl)acetamid

[0266] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 97 Schritt (iv) aus dem Produkt aus Schritt (iii) (1,4 g) und 1 M Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran (2,7 ml) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 1 g
MS: APCI (+ve) 457 (M + 1)

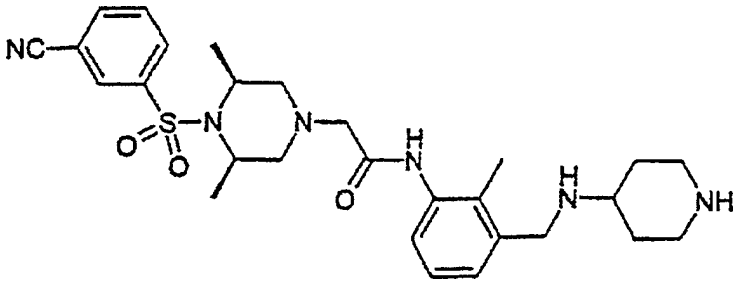
v) cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-3-iodmethyl)phenyl]acetamid

[0267] Das Produkt aus Schritt (iv) (0,1 g) in Tetrahydrofuran (2 ml), N,N-Diisopropylethylamin (0,15 ml), Kaliumiodid (2 mg) wurde mit Methansulfonylchlorid (0,34 ml) behandelt. Nach 40 h Rühren bei Umgebungstemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen, wobei eine beige gummiartige Substanz zurückblieb. Diese wurde direkt im nächsten Schritt verwendet.

vi) cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-5-(4-amino-1-piperidinyl)methyl)phenyl]acetamid

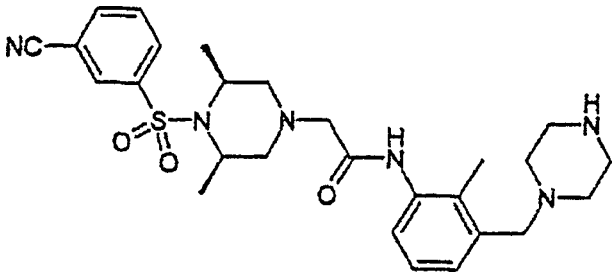
[0268] Das Rohprodukt aus Schritt (v) (0,2 g) wurde bei 55°C 24 h mit 4-Aminopiperidinyl-4-carbonsäure-1,1-dimethylethylester (0,13 g) in Tetrahydrofuran (2 ml) behandelt. Der nach Abziehen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck verbleibende Rückstand wurde dann 5 h mit 4 M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (3 ml) behandelt. Dann wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Die Reinigung erfolgte mittels Umkehrphasen-HPLC, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.
Ausbeute: 0,068 g.
MS: APCI (+ve) 539 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$/DMSO) 8,87(bs, 1H), 8,67(bs, 1H), 8,14(s, 1H), 8,10(d, 1H), 7,95(d, 1H), 7,80(d, 1H), 7,75(t, 1H), 7,30(m, 2H), 4,30(bs, 1H), 4,20(m, 2H), 3,10(s, 2H), 2,80(d, 2H), 2,30(s, 3H), 2,20(m, 4H), 1,60 (d, 6H)

Beispiel 107
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-3-(4-piperidinylamino)methyl)phenyl)acetamid



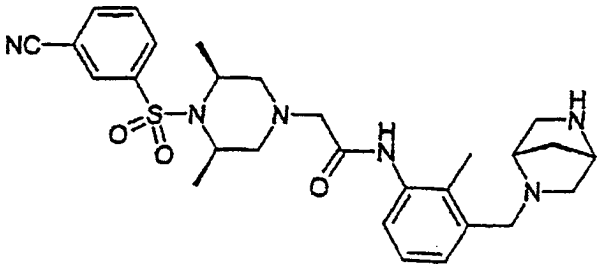
[0269] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 106 Schritt (vi) aus dem Produkt aus Beispiel 106 Schritt (v) (0,2 g) und 4-Aminopiperidinyl-1-carbonsäure-1,1-dimethylethylester (0,12 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 0,38 mg
MS: APCI (+ve) 539 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ (DMSO) 9,33(bs, 1H), 9,10(bs, 1H), 8,8(bd, 1H), 8,60(bd, 1H), 8,37(s, 1H), 8,20(m, 1H), 7,90(t, 1H), 7,40(d, 1H), 7,30(m, 2H), 4,20(bs, 2H), 4,10(m, 2H), 3,10(s, 2H), 3,00(m, 2H), 2,7(m, 2H), 2,30(m, 2H), 2,20(s, 3H), 2,00–1,80(m, 4H), 1,40(s, 6H)

Beispiel 108
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-3-(1-piperazinylmethyl)phenyl)acetamid



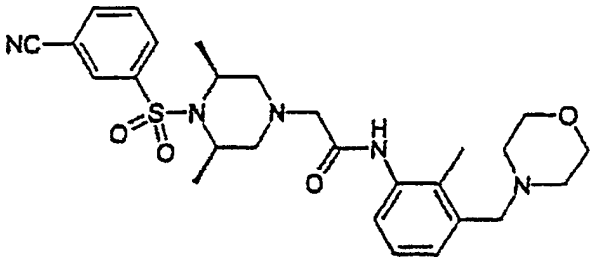
[0270] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 106 Schritt (vi) aus dem Produkt aus Beispiel 106 Schritt (v) (0,2 g) und Piperazin-1-carbonsäure-1,1-dimethylethylester (0,12 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 74 mg
MS: APCI (+ve) 525 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ (DMSO) 8,34(s, 1H), 8,20(m, 2H), 7,80(t, 1H), 7,40(t, 1H), 7,20(2×d, 2H), 4,20(m, 2H), 3,90(bs, 2H), 3,20(m, 6H), 3,00–2,60(m, 6H), 2,20(s, 3H), 2,00(m, 2H), 1,50(d, 6H)

Beispiel 109
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-3-(S,S)-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]kept-2-yl)methyl)phenyl)acetamid



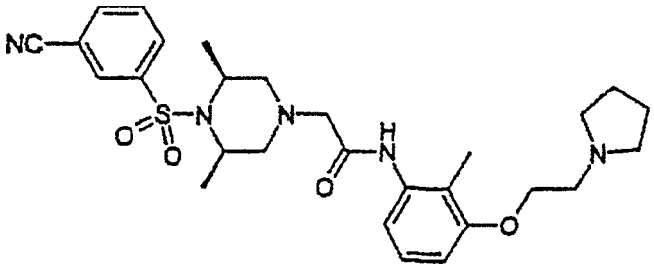
[0271] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 106 Schritt (vi) aus dem Produkt aus Beispiel 106 Schritt (v) (0,2 g) und (S,S)-2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-carbonsäure-1,1-dimethylethylester (0,13 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 82 mg
MS: APCI(+ve)537(M + 1)
^{1}H-NMR: δ (DMSO) 8,38(s, 1H), 8,20(m, 2H), 7,80(t, 1H), 7,50(d, 1H), 7,30(m, 2H), 4,40(s, 1H), 4,30(m, 2H), 4,10(m, 2H), 3,30(m, 2H), 3,10(s, 2H), 2,80(m, 2H), 2,22(s, 3H), 2,00(m, 4H), 1,50(d, 6H)

Beispiel 110
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-((2-methyl-3-(1-morpholinyl)methyl)phenyl)acetamid



[0272] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 106 Schritt (vi) aus dem Produkt aus Beispiel 106 Schritt (v) (0,2 g) und Morpholin (0,058 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 69 mg
MS: APCI(+ve)526(M + 1)
^{1}H-NMR: δ (DMSO) 8,34(s, 1H), 8,20(m, 2H), 7,80(t, 1H), 7,60(d, 1H), 7,40(m, 2H), 4,40(s, 2H), 4,20(m, 2H), 4,00(bs, 2H), 3,70(bs, 2H), 3,30(bs + s, 6H), 2,80(d, 2H), 2,30(s, 3H), 2,00(m, 2H), 1,50(d, 6H)

Beispiel 111
cis-2-(4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-((2-methyl-3-(2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy)phenyl)acetamid



i) 2-Methyl-3-((1,1-dimethyl)-1-dimethylethyl)silyloxyanilin

[0273] Die im Untertitel, aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 97 Schritt (i) aus 3- Amino-2-methylphenol (10 g) und tert.-Butyldimethylsilylchlorid (12,22 g) in Form eines baunen Öls hergestellt.
Ausbeute: 15 g
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 6,86(t, 1H), 6,33(d, 1H), 6,27(d, 1H), 3,58(bs, 2H), 2,04(s, 3H), 1,01(s, 9H), 0,20(s, 6H)

ii) 2-Chlor-N-(2-methyl-3-((1,1-dimethyl)-1-dimethylethyl)silyloxy)phenyl)acetamid

[0274] Das Produkt aus Schritt (i) (5 g), PyBrop (9,82 g), Chloressigsäure (1,99 g) und N,N-Diisopropylethylamin (11 ml) wurden in Dichlormethan (100 ml) 16 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Dann wurde die Mischung zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt, wonach die organische Phase isoliert, getrocknet ($MgSO_4$) und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit wurde. Die Reinigung erfolgte mittels Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von 10% Diethylether in Isohexan mit 1% Triethylamin als Elutionsmittel, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines blaßgelben Öls ergab.
Ausbeute: 3,5 g
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 8,21(bs, 1H), 7,48(d, 1H), 7,09(t, 1H), 6,68(d, 1H), 4,23(s, 2H), 2,16(s, 3H), 1,02(s, 9H), 0,22(s, 6H)

iii)
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-((2-methyl-3-((1,1-dimethyl)-1-dimethylethyl)silyloxy)phenyl)acetamid

[0275] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 80 Schritt (iii) aus dem Produkt aus Schritt (ii) (1 g) und dem Produkt aus Beispiel 80 Schritt (ii) (0,89 g) in Form eines beigen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 1,6 g
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 8,67(s, 1H), 8,12(s, 1H), 8,03(d, 1H), 7,85(d, 1H), 7,67(t, 1H), 7,59(d, 1H), 7,07(t, 1H), 6,64(d, 1H), 4,05–4,10(m, 2H), 3,10(s, 2H), 2,73(d, 2H), 2,19(d, 2H), 2,10(s, 3H), 1,54(s, 6H), 1,01(s, 9H), 0,22(s, 6H)

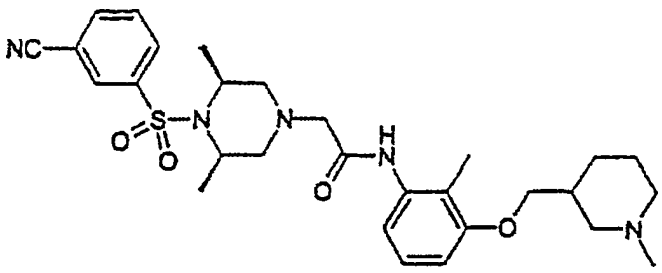
iv) cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-((2-methyl-3-hydroxy)phenyl)acetamid

[0276] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 97 Schritt (iv) aus dem Produkt aus Schritt (iii) (1,6 g) und Tetrabutylammoniumfluorid (3,18 ml) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 0,5 g
MS: APCI (+ve) 443 (M + 1)

v) cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-((2-methyl-3-(2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy)phenyl)acetamid

[0277] Das Produkt aus Schritt (iv) (0,1 g), 1-(2-Chlorethyl)pyrrolidinhydrochlorid (76 mg) und Cäsiumcarbonat (0,36 g) wurden in 1-Methyl-2-pyrrolidinon (2 ml) 16 h bei 70°C gerührt. Dann wurde die Mischung zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt, wonach die organische Phase isoliert, getrocknet ($MgSO_4$) und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit wurde. Die Reinigung erfolgte mittels Umkehrphasen-HPLC unter Verwendung von 5 bis 90% Methanol in 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab.
Ausbeute: 7 mg
MS: APCI (+ve) 540 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ (CD_3OD) 8,15(s, 1H), 8,05(d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,67(t, 1H), 7,06(s, 1H), 7,04(s, 1H), 6,74(t, 1H), 4,01–4,09(m, 4H), 2,99(s, 2H), 2,88(t, 2H), 2,61–2,66(m, 6H), 2,05(s, 3H), 1,95(dd, 2H), 1,71–1,77(m, 9H), 1,44(d, 6H)

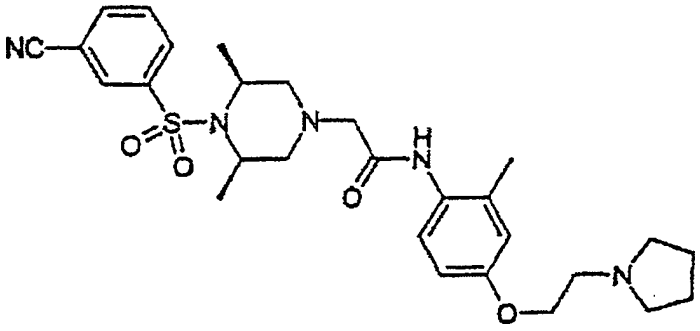
Beispiel 112
(±)-cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-((2-methyl-3-(1-methylpiperidin-3-yl) methoxy)phenyl)acetamid



[0278] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 111 Schritt (v) aus dem Produkt aus Beispiel 111

Schritt (iv) (0,1 g) und (±)-1-Methyl-3-chlormethylpiperidin (83 mg) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 19 mg
MS: APCI (+ve) 554 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ (CD_3OD) 8,24(s, 1H), 8,14(d, 1H), 7,98(d, 1H), 7,77(t, 1H), 7,10–7,15(m, 2H), 6,78–6,81(m, 1H), 4,12–4,18(m, 2H), 3,80–3,92(m, 2H), 3,09(s, 3H), 2,75–2,85(m, 1H), 2,74(d, 2H), 2,31(s, 3H), 2,12(s, 3H), 1,64–2,17(m, 8H), 1,53(d, 6H), 1,15-1,19 (m, 2H)

Beispiel 113
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-((2-methyl-4-(2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy)phenyl)acetamid



i) 2-Methyl-4-((1,1-dimethyl)-1-dimethylethyl)silyloxyanilin

[0279] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 97 Schritt (i) aus 4-Amino-3-methylphenol (10 g) und tert.-Butyldimethylsilylchlorid (12,22 g) in Form eines braunen Öls hergestellt.
Ausbeute: 0,14 g
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 6,53–6,58(m, 3H), 3,33(bs, 2H), 2,12(s, 3H), 0,98(s, 9H), 0,15(s, 6H)

ii) 2-Chlor-N-(2-methyl-3-((1,1-dimethyl)-1-dimethylethyl)silyloxy)phenyl)acetamid

[0280] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 111 Schritt (ii) aus dem Produkt aus Schritt (i) (5 g) in Form eines blaßgelben Öls hergestellt.
Ausbeute: 5 g
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 8,06(bs, 1H), 7,57–7,60(m, 1H), 6,53–6,58(m, 3H), 3,33(bs, 2H), 2,12 (s, 3H), 0,98(s, 9H), 0,15(s, 6H)

iii)
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-((2-methyl-4-((1,1-dimethyl)-1-dimethylethyl)silyloxy)phenyl)phenyl)acetamid

[0281] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 80 Schritt (iii) aus dem Produkt aus Schritt (ii) (1 g) und dem Produkt aus Beispiel 80 Schritt (ii) (0,89 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 1,6 g
^{1}H-NMR: δ($CDCl_3$) 8,48(s, 1H), 8,12(s, 1H), 8,04(d, 1H), 7,86(d, 1H), 7,64–7,70(m, 2H), 6,67–6,70(m, 2H), 4,11–4,15(m, 2H), 3,08(s, 2H), 2,73(d, 2H), 2,22(s, 3H), 2,16(dd, 2H), 1,55(d, 6H), 0,97(s, 9H), 0,18(s, 6H)

iv) cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-((2-methyl-4-hydroxy)phenyl)acetamid

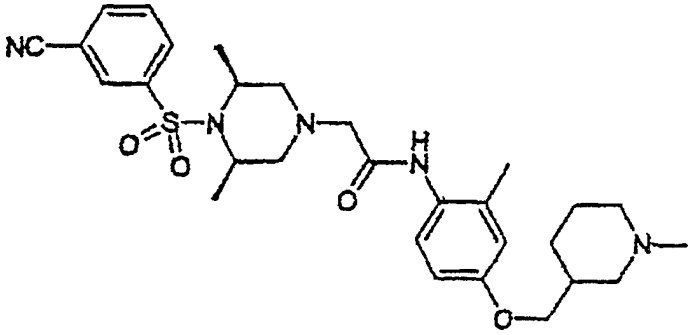
[0282] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 97 Schritt (iv) aus dem Produkt aus Schritt (iii) (1,6 g) und Tetrabutylammoniumfluorid (3,21 ml) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 0,4 g
MS: APCI(+ve)443(M + 1)

v) cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-((2-methyl-4-(2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy)phenyl)acetamid

[0283] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 111 Schritt (v) aus dem Produkt aus Schritt (iv) (0,1 g) und 1-(2-Chlorethyl)pyrrolidinhydrochlorid (76 mg) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.

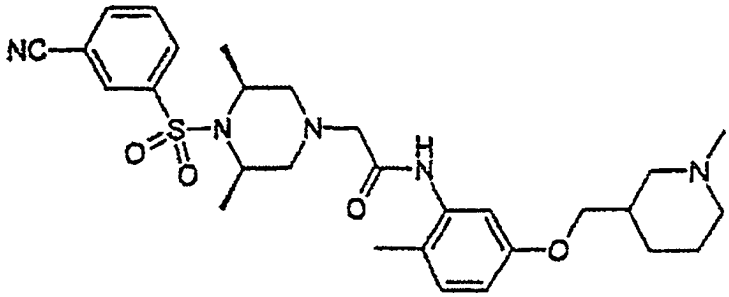
Ausbeute: 10 mg
MS: APCI (+ve) 540 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ (CD_3OD) 8,24(s, 1H), 8,15(d, 1H), 7,98(d, 1H), 7,77(t, 1H), 7,30(d, 1H), 6,83(d, 1H), 6,77(dd, 1H), 4,13–4,18(m, 2H), 4,10(t, 2H), 3,07(s, 2H), 2,91(t, 2H), 2,73(d, 2H), 2,65–2,69(m, 4H), 2,25(s, 3H), 2,04(dd, 2H), 1,79–1,86(m, 4H), 1,53–1,54(d, 6H)

Beispiel 114
(±)-cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-((2-methyl-4-(1-methylpiperidin-3-yl)methoxy)phenyl)acetamid



[0284] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 111 Schritt (v) aus dem Produkt aus Beispiel 113 Schritt (iv) (0,1 g) und (±)-1-Methyl-3-chlormethylpiperidin (83 mg) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 19 mg
MS: APCI (+ve) 544 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ (CD_3OD) 8,24(s, 1H), 8,15(d, 1H), 7,98(d, 1H), 7,77(t, 1H), 7,29(d, 1H), 6,79(d, 1H), 6,74(dd, 1H), 4,13–4,16(m, 2H), 3,75–3,88(m, 2H), 3,08(s, 2H), 3,02–3,04(m, 1H), 2,82–2,85(m, 1H), 2,73(d, 2H), 2,29(s, 3H), 2,21(s, 3H), 1,62–2,10(m, 8H), 1,53(d, 6H), 1,09–1,13(m, 1H)

Beispiel 115
(±)-cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-((2-methyl-5-(1-methylpiperidin-3-yl)methoxy)phenyl)acetamid



i)2-Methyl-5-((1,1-dimethyl)-1-dimethylethyl)silyloxyanilin

[0285] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 97 Schritt (i) aus 3-Amino-4-methylphenol (10 g) und tert.-Butyldimethylsilylchlorid (12,22 g) in Form eines braunen Öls hergestellt.
Ausbeute: 15 g
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 6,84–6,88(m, 1H), 6,18–6,22(m, 2H), 3,52(bs, 2H), 2,08(s, 3H), 0,97(s, 9H), 0,17(s, 6H)

ii) 2-Chlor-N-(2-methyl-5-((1,1-dimethyl)-1-dimethylethyl)silyloxy)phenyl)acetamid

[0286] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 111 Schritt (ii) aus dem Produkt aus Schritt (i) (5 g) in Form eines blaßgelben Öls hergestellt.
Ausbeute: 5,3 g
^{1}H-NMR: δ($CDCl_3$) 8,19(bs, 1H), 7,57(d, 1H), 7,03(d, 1H), 6,61(dd, 1H), 4,22(s, 2H), 2,23(s, 3H), 0,98(s, 9H), 0,21(s, 6H)

iii)
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-((2-methyl-5-((1,1-dimethyl)-1-dimethylethyl)silyloxy)phenyl)phenyl)acetamid

[0287] Die im Untertitel ausgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 80 Schritt (iii) aus dem Produkt aus Schritt (ii) (1 g) und dem Produkt aus Beispiel 80 Schritt (ii) (0,89 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 1,8 g
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 8,64(s, 1H), 8,12(s, 1H), 8,04(d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,68–7,70(m, 2H), 7,01(d, 1H), 6,56(dd, 1H), 4,09–4,16(m, 2H), 3,08(s, 2H), 2,72(d, 2H), 2,22(s, 3H), 2,16(dd, 2H), 1,55(d, 6H), 0,97(s, 9H), 0,19(s, 6H)

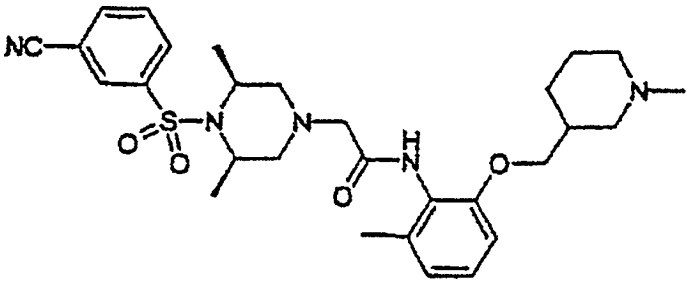
iv) cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-((2-methyl-5-hydroxy)phenyl)acetamid

[0288] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 97 Schritt (iv) aus dem Produkt aus Schritt (iii) (1,81 g) und Tetrabutylammoniumfluorid (3,24 ml) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 0,8 g
MS: APCI (+ve) 443 (M + 1)

v) (±)-cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-((2-methyl-5-(1-methylpiperidin-3-yl)methoxy)phenyl)acetamid

[0289] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 111 Schritt (v) aus dem Produkt aus Schritt (iv) (0,1 g) und (±)-1-Methyl-3-chlormethylpiperidin (76 mg) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 5 mg
MS: APCI (+ve) 540 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ (CD_3OD) 8,24(s, 1H), 8,14(d, 1H), 7,98(d, 1H), 7,77(t, 1H), 7,32(d, 1H), 7,10(d, 1H), 6,67(dd, 1H), 4,12–4,18(m, 2H), 3,73–3,86(m, 2H), 3,09(s, 2H), 3,02–3,05(m, 1H), 2,83–2,86(m, 1H), 2,74(d, 2H), 2,29(s, 3H), 2,24(s, 3H), 1,58–2,11(m, 9H), 1,54(d, 6H), 1,09–1,13(m, 1H)

Beispiel 116
(±)-cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-((2-methyl-6-(1-methylpiperidin-3-yl)methoxy)phenyl)acetamid



i) 2-Methyl-6-((1,1-dimethyl)-1-dimethylethyl)silyloxyanilin

[0290] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 97 Schritt (i) aus 2-Amino-3-methylphenol (10 g) und tert.-Butyldimethylsilylchlorid (12,22 g) in Form eines braunen Öls hergestellt.
Ausbeute: 14 g
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 6,53–6,70(m, 3H), 3,66(bs, 2H), 2,17(s, 3H), 1,02(s, 9H), 0,24(s, 6H)

ii) 2-Chlor-N-(2-methyl-6-((1,1-dimethyl)-1-dimethylethyl)silyloxy)phenyl)acetamid

[0291] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 111 Schritt (ii) aus dem Produkt aus Schritt (i) (5 g) in Form eines blaßgelben Öls hergestellt.
Ausbeute: 4,6 g
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 7,97(bs, 1H), 7,07(t, 1H), 6,86(d, 1H), 6,72(d, 1H), 4,22(s, 2H), 2,23(s, 3H), 1,00(s, 9H), 0,22(s, 6H)

iii)
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-((2-methyl-6-((1,1-dimethyl)-1-dimethylethyl)silyloxy)phenyl)acetamid

[0292] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 80 Schritt (iii) aus dem Produkt aus Schritt (ii) (1 g) und dem Produkt aus Beispiel 80 Schritt (ii) (0,89 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt. Dieses Produkt wurde direkt im nächsten Schritt verwendet.

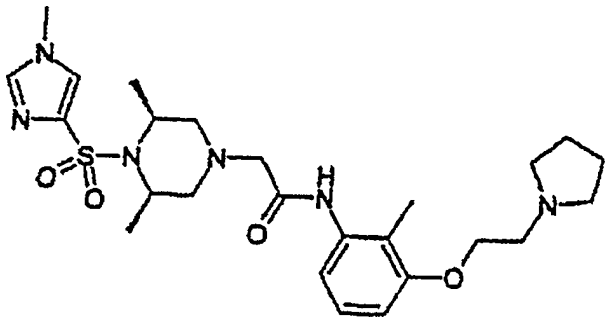
iv) cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-((2-methyl-6-hydroxy)phenyl)acetamid

[0293] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 97 Schritt (iv) aus dem Produkt aus Schritt (iii) (2 g) und Tetrabutylammoniumfluorid (3,18 ml) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 0,8 g
MS: APCI (+ve) 441 (M – 1)

v) (±)-cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-((2-methyl-6-(1-methylpiperidin-3-yl)methoxy)phenyl)acetamid

[0294] Die Titelverbindung, wurde in Analogie zu Beispiel 111 Schritt (v) aus dem Produkt aus Schritt (iv) (0,1 g) und (±)-1-Methyl-3-Chlormethylpiperidin (76 mg) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 26 mg
MS: APCI (+ve) 540 (M + 1)
^{1}H-NMR: δ (CD_3OD) 8,29(s, 1H), 8,17(d, 1H), 7,98(d, 1H), 7,78(t, 1H), 7,17(t, 1H), 6,87(s, 1H), 6,84(s, 1H), 4,19–4,20(m, 2H), 3,83–3,88(m, 2H), 3,12(s, 2H), 3,0(m, 3H), 2,28(s, 3H), 2,20(s, 3H), 1,6–2,1(m, 9H), 2,80–1,55(d, 6H), 1,0–1,2(m, 1H)

Beispiel 117
cis-2-[4-(1-Methylimidazol-4-sulfonyl-4-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-((2-methyl-3-(2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy)phenyl)acetamid



i) cis-1-(1-Methylimidazol-4-sulfonyl-4-yl)-2,6-dimethyl-4-phenylmethylpiperazin

[0295] Eine Lösung von cis-4-Benzyl-2,6-dimethylpiperazin (20 g) in Pyridin (53 ml) wurde bei 120°C in kleinen Portionen mit 1-Methylimidazol-4-sulfonylchlorid (19,45 g) versetzt. Nach weiteren 10 Min. Erhitzen unter Rückfluß wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Dann wurde die Mischung zwischen Dichlormethan und verdünnter Natronlauge verteilt. Die organische Phase wurde isoliert, getrocknet ($MgSO_4$) und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung erfolgte mittels Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von 0 bis 5% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines blaßgelben Feststoffs ergab.
Ausbeute: 14,2 g
^{1}H-NMR: δ($CDCl_3$) 7,22–7,46(m, 7H), 4,07–4,15(m, 2H), 3,73(s, 3H), 3,42(d, 2H), 2,53(d, 2H), 2,08(dd, 2H), 1,46(d, 6H)

ii) cis-1-(1-Methylimidazol-4-sulfonyl-4-yl)-2,6-dimethylpiperazin

[0296] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 80 Schritt (ii) aus dem Produkt aus Schritt (i) (14,07 g) in Form eines hellbraunen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 12,16 g
MS: APCI (+ve) 259 (M + 1)

iii)
cis-2-[4-(1-Methylimidazol-4-sulfonyl-4-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-((2-methyl-3-(1,1-dimethyl)-1-dimethylethyl)silyloxy)phenyl)acetamid

[0297] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 80 Schritt (iii) aus dem Produkt aus Schritt (ii) (0,82 g) und dem Produkt aus Beispiel 111 Schritt (ii) (1 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 1,6 g
^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$) 8,83(s, 1H), 7,61(d, 1H), 7,47(s, 1H), 7,40(s, 1H), 7,07(t, 1H), 6,63(d, 1H), 4,21–4,24(m, 2H), 3,75(s, 3H), 3,10(s, 2H), 2,65(d, 2H), 2,17(s, 3H), 1,56(d, 6H), 1,02(s, 9H), 0,22(s, 6H)

iv) cis-2-[4-(1-Methylimidazol-4-sulfonyl-4-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-((2-methyl-3-hydroxy)phenyl)acetamid

[0298] Die im Untertitel aufgeführte Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 111 Schritt (iv) aus dem Produkt aus Schritt (iii), (1,51 g) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 0,4 g
MS: APCI(+ve)422(M + 1)

v)
cis-2-[4-(1-Methylimidazol-4-sulfonyl-4-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-((2-methyl-3-(2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy)phenyl)acetamid

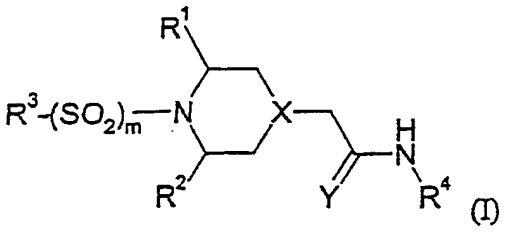
[0299] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 111 Schritt (v) aus dem Produkt aus Schritt (iv) (95 mg) und 1-(2-Chlorethyl)pyrrolidin (83 mg) in Form eines weißen Feststoffs hergestellt.
Ausbeute: 19 mg
MS: APCI(+ve)519(M + 1)
^{1}H-NMR: δ (CD_3OD) 7,76(s, 1H), 7,67(s, 1H), 7,13–7,24(m, 2H), 6,84(d, 1H), 4,12–4,19(m, 4H), 3,78(s, 3H), 3,11(s, 2H), 3,01(t, 2H), 2,67–2,76(m, 6H), 2,18–2,28(m, 5H), 1,54(d, 6H)

Pharmakologische Analyse

[0300] Bestimmte Verbindungen, wie Benzoylbenzoyladenosintriphosphat (bbATP) sind bekanntlich Agonisten des $P2X_7$-Rezeptors und bewirken die Bildung von Poren in der Plasmamembrane (Drug Development Research (1996), 37 (3), S. 126). Folglich beobachtet man bei der Aktivierung des Rezeptors mit bbATP in Gegenwart von Ethidiumbromid (einer fluoreszierenden DNA-Sonde) einen Anstieg der Fluoreszenz von intrazellulär DNA-gebundenem Ethidiumbromid. Der Fluoreszensanstieg kann als Maß für die Aktivierung des $P2X_7$-Rezeptors und daher zur Quantifizierung der Wirkung einer Verbindung auf den $P2X_7$-Rezeptor verwendet werden.
[0301] Auf diese Art und Weise wurde jede der Titelverbindungen der Beispiele auf antagonistische Wirkung am $P2X_7$-Rezeptor geprüft. So wurde die Prüfung in Flachboden-Mikrotiterplatten mit 96 Vertiefungen durchgeführt, wobei die Vertiefungen mit 250 µl Testlösung, die 200 µl einer Suspension von THP-1-Zellen ($2,5 \times 10^6$ Zellen/ml) mit 10^{-4}M Ethidiumbromid, 25 µl einer kaliumreichen Pufferlösung mit 10^{-5}M bbATP und 25 µl der kaliumreichen Pufferlösung mit 3×10^{-5}M Testverbindung enthielt, gefüllt wurden. Die Platte wurde mit einer Kunststoff-Folie abgedeckt und 1 Stunde bei 37°C inkubiert. Dann wurde die Platte in einem Fluoreszenzplattenlesegerät von Perkin-Elmer, Anregung 520 nm, Emission 595 nm, Spaltbreiten: Anr. 15 nm, Em. 20 nm, ausgelesen. Zu Vergleichszwecken wurden bbATP (ein $P2X_7$-Rezeptor-Agonist) und Pyridoxal-5-Phosphat (ein $P2X_7$-Rezeptor-Antagonist) bei der Prüfung separat als Kontrollen verwendet. Aus den erhaltenen Ablesungen wurde für jede Testverbindung ein pIC_{50}-Wert berechnet, bei welchem es sich um den negativen Logarithmus der zur Verringerung der bbATP-Agonistenwirkung um 50% benötigten Konzentration der Testverbindung handelt. Jede der Verbindungen der Beispiele zeigte antagonistische Wirkung mit einem pIC_{50}-Wert > 5,0.

Patentansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Formel



(I)

worin
X für ein Stickstoffatom oder eine C(R^5)-Gruppe steht;
Y für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine NR^6-Gruppe steht;
R^1 und R^2 jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine C_1-C_4-Alkylgruppe, aber nicht beide gleichzeitig für ein Wasserstoffatom stehen, oder R^1 und R^2 gemeinsam für eine -CH_2ZCH_2-Gruppe stehen;
Z für eine Bindung, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine CH_2- oder NR^7-Gruppe steht;
m für 0 oder 1 steht;
R^3 für ein 5- bis 10-gliedriges ungesättigtes Ringsystem steht, das 1 bis 9, unabhängig voneinander unter Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählte Ringheteroatome enthalten kann und gegebenenfalls durch einen oder mehrere, unabhängig voneinander unter Halogen, Nitro, Cyano, NR^8R^9, C_1–C_4-Alkyl-C(O)NH-, $NHR^{12}C(O)$-, C_1–C_4-Alkyl-SO_2-, C_1–C_4-Alkyl-SO_2NH-, C_1–C_4-Alkyl-$NHSO_2$-, C_1–C_4-Alkoxy und gegebenenfalls durch ein oder mehrere Fluoratome substituiertes C_1–C_4-Alkyl ausgewählte Substituenten substituiert ist;
R^4 für eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe steht, die jeweils in ortho-Stellung mit einem unter Halogen, C_1–C_4-Alkoxy, C_1–C_4-Alkylthio und gegebenenfalls durch ein oder mehrere Fluoratome substituiertes C_1-C_4-Alkyl ausgewählten Substituenten substituiert ist und gegebenenfalls weiterhin durch einen oder mehrere, unabhängig voneinander unter Halogen, Cyano, Hydroxyl, C_1–C_4-Alkylthio, C_l–C_4-Alkyl-NH-, NHR^{13}-C_1–C_4-Alkyl-, C_1–C_4-Alkyl-SO_2-, C_1–C_4-Alkyl-SO_2NH-, C_1–C_4-Alkyl-$NHSO_2$-, C_1–C_4-Alkyl-C(O) NH-, C_1–C_4-Alkyl-NHC(O)-, -D-G, gegebenenfalls durch -$NR^{14}R^{15}$ oder R^{16} substituiertes C_1–C_4-Alkoxy und gegebenenfalls durch ein oder mehrere Fluoratome oder eine oder mehrere Hydroxylgruppen substituiertes C_1–C_4-Alkyl ausgewählte Substituenten substituiert ist;
oder R^4 für ein 9- oder 10-gliedriges ungesättigtes bicyclisches Ringsystem steht, das 1 bis 4, unabhängig voneinander unter Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählte Ringheteroatome enthalten kann und gegebenenfalls durch einen oder mehrere, unabhängig voneinander unter Halogen, Oxo, C_1–C_4-Alkyl, C_1–C_4-Alkoxy, C_1–C_4-Alkylthio und -$NR^{10}R^{11}$ ausgewählte Substituenten substituiert ist;
D für ein Sauerstoffatom oder eine $(CH_2)_n$- oder CH_2NH-Gruppe steht;
n für 1, 2 oder 3 steht;
G für eine Piperazinyl-, Morpholinyl- oder 2,5-Diazabicyclo(2.2.l]heptylgruppe oder eine gegebenenfalls durch Amino substituierte Piperidinylgruppe steht;
R^5 für ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxyl- oder C_1–C_4-Alkoxygruppe steht;
R^6 für ein Wasserstoffatom oder eine Cyano-, Nitro-, Hydroxyl-, C_1–C_4-Alkyl- oder C_1–C_9-Alkoxygruppe steht;
R^7, R^8 und R^9, jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine C_1-C_4-Alkylgruppe stehen;
R^{10} und R^{11} jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine C_1–C_4-Alkylgruppe stehen oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring mit einem oder zwei Ringstickstoffatomen bilden;
R^{12} für ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch Amino substituierte C_1–C_4-Alkylgruppe steht;
R^{13} für ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch Hydroxyl substituierte C_1–C_4-Alkylgruppe steht;
R^{14} und R^{15} jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch Hydroxyl substituierte C_1-C_4-Alkylgruppe stehen oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring mit einem oder zwei Ringstickstoffatomen bilden; und
R^{16} für eine 1-(C_1–C_4-Alkyl) piperidinylgruppe steht; mit der Maßgabe, daß R^4 nicht für gegebenenfalls substituiertes 2-Benzothiazolyl steht, wenn m für 0, X für N und Y für 0 steht;
oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder Solvat davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, in der X für ein Stickstoffatom steht.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, in der Y für ein Sauerstoffatom steht.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, in der in R^3 das 5- bis 10-gliedrige ungesättigte Ringsystem unter Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Naphthyl, Furanyl, Pyrryl, Thienyl, Isothiazolyl, Imidazolyl, Benzimidazolyl, Tetrazolyl, Pyrazinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Benzofuranyl, Isobenzofuranyl, Benzothienyl, Pyrazolyl,

Indolyl, Isoindolyl, Purinyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Triazinyl, Benzothiazolyl„ Benzooxazolyl, Imidazopyrazinyl, Triazolopyrazinyl, Naphthyridinyl, Furopyridinyl, Thiopyranopyrimidinyl, Pyridazinyl, Chinazolinyl, Pteridinyl, Triazolopyrimidinyl, Triazolopyrazinyl, Thiapurinyl, Oxapurinyl, Desazapurinyl, Thiazolopyrimidinyl, Indolinyl, Benzooxadiazolyl, Benzothiadiazolyl, Tetrahydroisochinilinyl, 2-(Isoxazol-3-yl)thienyl und Thienopyrimidinyl ausgewählt ist.

5. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, in der in R^3 das Ringsystem gegebenenfalls durch einen oder mehrere, unabhängig voneinander unter Methyl, Amino, Cyano, Methoxy, Chlor, Nitro, $NH_2C(O)$-, $CH_3C(O)NH$-, CH_3SO_2-, CH_3SO_2NH- und $NH_2CH_2CH_2NHC(O)$– ausgewählte Substituenten substituiert ist.

6. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, in der es sich in R^4 bei dem ortho-Substituenten in der Phenyl- oder Pyridinylgruppe um Halogen oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Fluoratome substituiertes C_1–C_4-Alkyl handelt.

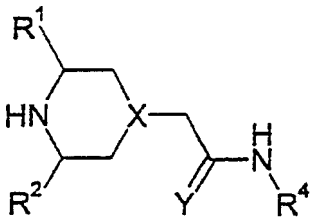
7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, in der in R^4 das 9- oder 10-gliedrige ungesättigte bicyclische Ringsystem unter Naphthyl, Benzimidazolyl, Chinolinyl, Indolinyl, Isochinolinyl, Benzofuranyl, Isobenzofuranyl, Benzothienyl, Indolyl, Isoindolyl, Benzthiazolyl, Benzoxazolyl und Chinazolinyl ausgewählt ist.

8. Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder Solvat davon nach Anspruch 1, ausgewählt unter:
(±)-N-(2,6-Dimethylphenyl)-2-(3-methyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)acetamid,
cis-[2-(3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)]-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamid,
(±)-2-[3-Methyl-4-(4-methylphenyl)piperazin-1-yl]-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamid,
cis-N-[3-Hydroxymethyl-2-methylphenyl]-2-(3,5-dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)acetamid,
(R)-2-[4-(1-Methylimidazol-4-sulfonyl-4-yl)-3-ethylpiperazin-1-yl]-N-(chinolin-5-yl)acetamid,
cis-2-[3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid, cis-N-(2-Chlorphenyl)-2-[3,5-dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl]acetamid,
cis-N-(2-Chlorphenyl)-2-[3,5-dimethyl-4-(9-methyl-9H-purin-6-yl)piperazin-1-yl]acetamid,
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-N-(isochinolin-5-yl)acetamid,
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-N-(chinolin-5-yl)acetamid,
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-N-(2-methyl-5-methylsulfonamidophenyl)acetamid,
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl]-N-(2-trifluormethylphenyl)acetamid,
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-N-(3-methylpyridin-2-yl)acetamid,
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-N-(isochinolin-1-yl)acetamid,
cis-4-(4-Amino-5-cyanopyrimidin-2-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-N-(2-chlorphenyl)acetamid,
cis-2-(4-Benzolsulfonyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-N-(2-chlorphenyl)acetamid,
(±)-N-(2,6-Dimethylphenyl)-2-[(3-methyl-4-thiazolo(5,4-d)pyrimidin-7-yl)piperazin-1-yl]acetamid,
cis-N-(2-Chlorphenyl)-2-[(3,5-dimethyl-4-chinazolin-4-yl)piperazin-1-yl]acetamid,
N-(2-Chlorphenyl)-2-[(8-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid,
N-(2-Methylphenyl)-2-[8-(9-methyl-9H-purin-6-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid,
2-[8-(9-Methyl-9H-purin-6-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(chinolin-5-yl)acetamid,
N-(Chinolin-5-yl)-2-[8-thiazolo[5,4-d]pyrimidin-7-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid,
N-(2-Methylphenyl)-2-[(8-thiazolo[5,4-d]pyrimidin-7-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid,
N-(2-Methyl-5-(methylsulfonyl)amidophenyl)-2-[8-(9-methyl-9H-purin-6-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid,
N-[2-Methyl-5-(methylsulfonyl)amidophenyl]-2-[(8-thiazolo[5,4-d]pyrimidin-7-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid,
N-[2-Methyl-5-(methylsulfonyl)amidophenyl]-2-[4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid,
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-N-(2-methyl-5-(1-piperazinylmethyl)phenyl)acetamid-Hydrochloridsalz,
N-(2-Methylphenyl)-2-[(8-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid,
N-[5-(Methansulfonylamido-2-methylphenyl)-2-[8-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid,
N-(2-Methyl-5-(1-piperazinylmethyl)phenyl)-2-[(8-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid,
cis-N-(5-(2-Aminoethoxy)-2-methylphenyl)-2-(3,5-dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)aceta

mid-Hydrochloridsalz,
cis-N-(5-(2-(N-Methylamino)ethoxy)-2-methylphenyl)-2-(3,5-dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)acetamid-Hydrochloridsalz,
cis-N-(5-(2-(N-Methylamino)ethoxy)-2-methylphenyl)-2-(4-benzolsulfonyl)-3,5-dimethyl)piperazin-1-yl)acetamid,
cis-N-[5-(2-Aminoethoxy)-2-methylphenyl)-2-(4-benzolsulfonyl-3,5-dimethyl)piperazin-1-yl]acetamid-Hydrochloridsalz,
N-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl)-2-(8-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)acetamid,
N-(3-Fluor-2-methylphenyl)-2-((8-chinazolin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)acetamid,
N-(2-Methylphenyl)-2-[8-(benzolsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid,
N-(3-Fluor-2-methylphenyl)-2-[8-(benzolsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid,
cis-N-(3-Fluor-2-methylphenyl)-2-(4-benzolsulfonyl)-3,5-dimethyl)piperazin-1-yl)acetamid,
N-(2-Methylphenyl)-2-[8-(3-cyanobenzolsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid,
2-[8-(3-Methoxybenzolsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
2-[8-(Benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
2-[8-(Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-sulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
2-[8-(5-Chlorthieno-2-yl)sulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
2-[8-(2-Chlorbenzolsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
2-[8-(5-Chlor-2-methoxybenzolsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
2-[8-(4-Acetylaminomethoxybenzolsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
N-(2-Methylphenyl)-2-[(8-(3-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamid,
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-N-(1-methyl-1H-benzoimidazol-2-yl)acetamid,
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-N-(2-methyl-5-(4-piperidinyloxy)phenyl)acetamid-Hydrochloridsalz,
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-benzolsulfonyl)piperazin-1-yl)-N-(2-methyl-5-(4-piperidinyloxy)phenyl)acetamid,
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(chinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)-N-(2-methyl-5-(4-piperidinyloxy)phenyl)acetamid,
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(4-chinazolinyl)piperazin-1-yl)-N-(2-methyl-5-(piperazin-4-ylmethyl)phenyl)acetamid,
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(4-chinazolinyl)piperazin-1-yl)-N-(2-methyl-5-(2-(N-methylamino)ethoxy)phenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
cis-N-(2-Methylphenyl)-2-[4-(3-nitrobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]acetamid,
cis-2-[4-(3-Aminobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(3-cyanobenzolsulfonyl)piperazin-1-yl)-N-(chinolin-5-yl)acetamid,
cis-2-(3,5-Dimethyl-4-(4-cyanobenzolsulfonyl)piperazin-1-yl)-N-(chinolin-5-yl)acetamid,
cis-2-(4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-N-(3-fluor-2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-(4-(4-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-N-(3-fluor-2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Acetylaminobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Aminocarbonylbenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Methansulfonylaminobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(2-Methansulfonylbenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(3-methoxy-2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(2-Methansulfonylbenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(3-fluor-2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(1-Methylimidazol-4-sulfonyl-4-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(chinolin-5-yl)acetamid,
cis-2-[4-(1-Methylimidazol-4-sulfonyl-4-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(3-methoxy-2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(1-Methylimidazol-4-sulfonyl-4-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(3-fluor-2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Methansulfonylbenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-trifluormethylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(2-Aminoethylaminocarbonylbenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(1,1,2,2-Tetrahydroisochinilin-7-sulfonyl-7-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(4-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(2-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamid-Hydrochloridsalz,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-chlorphenyl)acetamid,
2-[8-(Isochinolin-1-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(4-Acetamidobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-trifluormethylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-5-methansulfonamidophenyl)aceta-

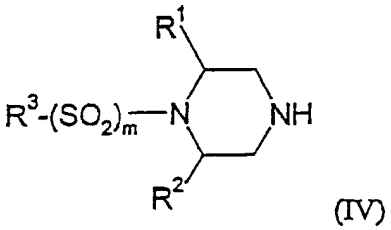
mid,
2-[8-(4-Benzolsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
2-[8-(2-Benzolsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(1,2-Dimethylimidazol-4-sulfonyl-4-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(chinolin-5-yl)acetamid,
cis-2-[4-(5-Chlor-l,3-dimethylpyrazol-4-sulfonyl-4-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(3-methoxy-2-methylphenyl)acetamid,
2-[8-(2-(Isoxazol-3-yl)thiophen-5-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
2-[8-(1,1,2,2-Tetrahydroisochinilin-7-sulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(5-Chlor-l,3-dimethylpyrazol-4-sulfonyl-4-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3,5-Dimethylisoxazol-4-sulfonyl-4-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(2-Methansulfonylbenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(3-methoxy-2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(4-Methansulfonylbenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(5-cyano-2-methylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(5-acetamido-2-methylphenyl)acetamid,
(R)-2-[4-(4-Cyanobenzolsulfonyl)-3-methylpiperazin-1-yl]-N-(chinolin-5-yl)acetamid,
(S)-2-[4-(4-Cyanobenzolsulfonyl)-3-methylpiperazin-1-yl]-N-(chinolin-5-yl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-5-methansulfonylphenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-5-(4-amino-lpiperidinyl)methyl)phenyl]acetamid,
(R)-2-[4-(4-Methansulfonylbenzolsulfonyl)-3-methylpiperazin-1-yl]-N-(chinolin-5-yl)acetamid,
(R)-2-[4-(4-Acetamidobenzolsulfonyl)-3-methylpiperazin-1-yl]-N-(chinolin-5-yl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-5-(1-piperazinylmethyl)phenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-5-(4-piperidinylamino)methyl)phenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl],-N-(2-methyl-5-(1-morpholinyl)methyl)phenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-5-(2-hydroxyethylamino)methyl)phenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-5-(S,S)-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]kept-2-yl)methyl)phenyl)acetamid,
(R)-2-[4-(2-Pyridinsulfonyl)-3-methylpiperazin-1-yl]-N-(chinolin-5-yl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-3-(4-amino-1-piperidinyl)methyl)phenyl]acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-3-(4-piperidinylamino)methyl)phenyl)acetamid,
cis-2-(4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-3-(1-piperazinylmethyl)phenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(2-methyl-3-(S,S)-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]kept-2-yl)methyl)phenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-((2-methyl-3-(1-morpholinyl)methyl)phenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-((2-methyl-3-(2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy)phenyl)acetamid,
(±)-cis-2-(4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-((2-methyl-3-(1-methylpiperidin-3-yl)methoxy)phenyl)acetamid,
cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-((2-methyl-4-(2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy)phenyl)acetamid,
(±)-cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-((2-methyl-4-(1-methylpiperidin-3-yl)methoxy)phenyl)acetamid,
(±)-cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-((2-methyl-5-(1-methylpiperidin-3-yl)methoxy)phenyl)acetamid,
(±)-cis-2-[4-(3-Cyanobenzolsulfonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-((2-methyl-6-(1-methylpiperidin-3-yl)methoxy)phenyl)acetamid und
cis-2-[4-(1-Methylimidazol-4-sulfonyl-4-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-((2-methyl-3-(2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy)phenyl)acetamid.

9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, bei dem man
(a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



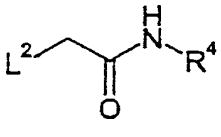
(III)

worin X, Y, R^1, R^2 und R^4 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III), R^3- $(SO_2)_m$-L^1, worin L^1 für eine Abgangsgruppe steht und m und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, umsetzt; oder
(b) wenn X für ein Stickstoffatom und Y für ein Sauerstoffatom steht, eine Verbindung der allgemeinen Formel



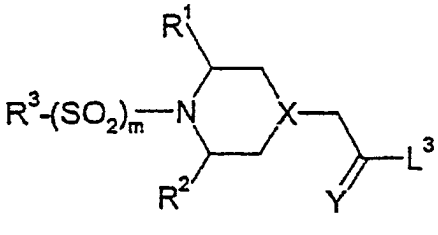
(IV)

worin m, R^1, R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



(V)

worin L^2 für eine Abgangsgruppe steht und R^4 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt; oder
(c) eine Verbindung der allgemeinen Formel



(VI)

worin L^3 für eine Abgangsgruppe steht und m, X, Y, R^1, R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (VII), H_2N-R^4, worin R^4 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt;
und gegebenenfalls nach (a), (b) oder (c) die erhaltene Verbindung der Formel (I) in ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder Solvat davon umwandelt.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder Solvat davon nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zusammen mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger.

11. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 10, bei dem man eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder Solvat davon nach einem der Ansprüche 1 bis 8 mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger vermischt.

12. Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder Solvat davon nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Verwendung bei der Therapie.

13. Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder Solvat davon nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Verwendung bei der Behandlung von rheumatoider Arthritis.

14. Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder Solvat davon nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Verwendung bei der Behandlung von chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung.

15. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes oder Solvats davon nach einem der Ansprüche 1 bis 8 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Therapie.

16. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes oder Solvats davon nach einem der Ansprüche 1 bis 8 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Behandlung von rheumatoider Arthritis.

17. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes oder Solvats davon nach einem der Ansprüche 1 bis 8 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Behandlung von chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung.

18. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes oder Solvats davon nach einem der Ansprüche 1 bis 8 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Bewirkung von Immunsuppression.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen