



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 03 868 T2 2005.06.09**

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 268 469 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 03 868.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/FR01/00861**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 919 537.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/070736**

(86) PCT-Anmeldetag: **22.03.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **27.09.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **02.01.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **16.06.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **09.06.2005**

(51) Int Cl.⁷: **C07D 401/14**

**C07D 401/12, C07D 213/73, A61K 31/506,
A61P 7/02, C07D 409/14, C07D 401/06,
C07D 409/12**

(30) Unionspriorität:

0003724 23.03.2000 FR

(73) Patentinhaber:

sanofi-aventis, Paris, FR

(74) Vertreter:

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

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**ALTENBURGER, Jean-Michel, 78470 Saint
Remy-les-Chevreuse, FR; CREMER, Gerard, 91420
Morangis, FR; LASSALLE, Gilbert, 91470 Les
Molières, FR; MATROUGUI, Mostafa, 91120
Palaiseau, FR**

(54) Bezeichnung: **N-HETEROCYCLYL-BENZEN ODER -PYRIDIN-SULFONAMIDE ZUR VERWENDUNG ALS AN-
TI-THROMBOGENE UND ANTIKOAGULIERENDE VERBINDUNGEN**

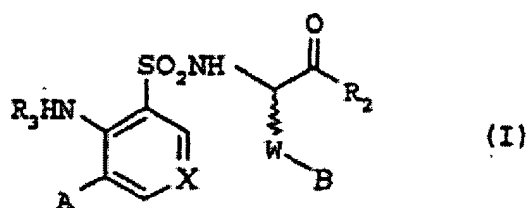
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, 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 N-(Heterocyclyl)-benzo- oder -pyridinsulfonamid-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre therapeutische Anwendung.

[0002] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung entsprechen der Formel [I]:



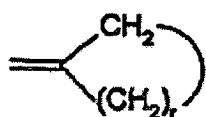
in der:

R entweder eine Gruppe $=CR_4$ - oder ein Stickstoffatom bedeutet,

W eine Gruppe $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH_2-C\equiv C-$ (Dreifachbindung) oder $-CH_2-CH=CH-$ (Doppelbindung in cis- oder trans-Konfiguration), darstellt,

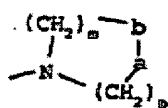
R_2

- entweder eine Piperidinygruppe, die gegebenenfalls
- durch eine oder zwei Gruppen ausgewählt aus Hydroxygruppen, (C_1-C_4) -Alkylgruppen, Hydroxy- (C_1-C_4) -alkylgruppen, (C_1-C_4) -Alkoxy- (C_1-C_4) -alkylgruppen, (C_1-C_4) -Alkoxygruppen, (C_1-C_4) -Alkylthiogruppen, Monofluormethylgruppen, Difluormethylgruppen, Trifluormethylgruppen oder (C_3-C_6) -Cycloalkylgruppen,
- durch eine Gruppe $=C_{YZ}$ [wobei Y und Z unabhängig voneinander aus Wasserstoffatomen, Halogenatomen und (gegebenenfalls durch 1 bis 3 Halogenatome substituierten) (C_1-C_4) -Alkylgruppen ausgewählt sind],
- durch eine Gruppe



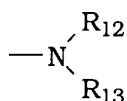
(r = 1 bis 3) oder

- durch eine Spiro[(C_3-C_6) -cycloalkan]-gruppe substituiert ist,
- oder eine 1,2,3,6-Tetrahydropyridinyl-gruppe, die gegebenenfalls durch eine (C_1-C_4) -Alkylgruppe (wobei diese (C_1-C_4) -Alkylgruppe gegebenenfalls durch 1 bis 3 Halogenatome substituiert ist) oder eine (C_3-C_6) -Cycloalkylgruppe substituiert ist,
- oder eine Hexahydro-1H-azepinylgruppe, die gegebenenfalls in der 4-Stellung durch eine Trifluormethylgruppe oder eine Difluormethylengruppe substituiert ist,
- oder eine Heptahydroazocin-1-yl-gruppe,
- oder eine Octahydro-1H-azonin-1-yl-gruppe,
- oder eine Gruppe



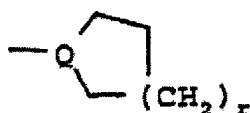
(wobei a-b eine Gruppe $-CONR'$ -, m = 1 bis 2, p = 1 bis 2 und R' ein Wasserstoffatom oder eine (C_1-C_4) -Alkylgruppe bedeuten),

- oder eine Gruppe



worin

entweder R_{12} eine (C_1-C_4) -Alkylgruppe, eine Carboxy- (C_1-C_4) -alkylgruppe oder eine (C_1-C_4) -Alkoxy-carbonyl- (C_1-C_4) -alkylgruppe und R_{13} eine (C_1-C_4) -Alkoxy- oder (C_1-C_4) -Alkylgruppe bedeuten, oder R_{12} eine (C_1-C_4) -Alkylgruppe oder eine Gruppe $-CH_2CF_3$ und R_{13} eine Gruppe



(worin Q ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom darstellt und $r = 1$ bis 3 bedeutet) bedeuten,

– oder eine Piperazinygruppe, die gegebenenfalls durch eine (C₁-C₄)-Alkylgruppe oder eine (C₁-C₄)-Alkylsulfonylgruppe substituiert ist,

– oder eine Morpholinylgruppe bedeutet,

R₄

– entweder ein Halogenatom

– oder ein Wasserstoffatom bedeutet,

R₃

– entweder eine (C₁-C₅)-Alkylgruppe

– oder eine Gruppe -COR₁, worin R₁ entweder ein Wasserstoffatom oder eine (C₁-C₄)-Alkylgruppe oder eine Gruppe -(CH₂)_nOCH₃, -CH₂O(C₂H₄O)_nCH₃, -(CH₂)_nCF₃ oder -(CH₂)_nOH ($n = 1$ bis 4) darstellt,

– oder eine Gruppe -SO₂R₅,

– oder eine Gruppe -CONHR₅,

– oder eine Gruppe -SO₂N(R₅)₂, worin R₅ eine (C₁-C₄)-Alkylgruppe darstellt, bedeutet,

A

– entweder eine Phenylgruppe, die gegebenenfalls substituiert ist durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus einem Halogenatom und

– (C₁-C₄)-Alkylgruppen, (C₁-C₄)-Alkoxygruppen, Trifluormethylgruppen, Trifluormethoxygruppen, -CH₂OR₁₀, -CH₂OCOR₁₀, -CH₂OCONR₁₀R₁₁, -COOR₁₀, -CONR₁₀R₁₁, Nitrogruppen, -NR₁₀R₁₁, -NHCOR₁₀ und -NH(CH₂)_qOR₁₀, worin R₁₀ und R₁₁ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine (C₁-C₄)-Alkylgruppe darstellen und q einen Wert zwischen 0 und 6 aufweist,

– oder einen Heterocyclus ausgewählt aus Pyridyl-, Thienyl-, Furyl-, Pyrimidinyl- und Thiazolyl-gruppen, wobei diese Gruppen wie die oben angegebene Phenylgruppe substituiert sein können,

– oder eine (C₅-C₈)-Cycloalkylgruppe bedeutet und

B

– entweder eine Pyridylgruppe, die gegebenenfalls durch 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus (C₁-C₄)-Alkylgruppen, der Hydroxygruppe oder (C₁-C₄)-Alkoxygruppen substituiert ist,

– oder eine Aminopyrazinylgruppe,

– oder eine Aminopyridazinylgruppe,

– oder eine gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituierte Pyrimidinylgruppe,

– oder eine Piperidinylgruppe,

– oder eine Aminopyridinylgruppe, die gegebenenfalls am Pyridin durch eine (C₁-C₄)-Alkylgruppe, (C₁-C₄)-Alkoxygruppe oder ein Halogenatom substituiert ist, wobei die Aminogruppe gegebenenfalls auch durch eine (C₁-C₄)-Alkylgruppe substituiert sein kann,

– oder eine Aminophenylgruppe, wobei die Aminogruppe gegebenenfalls durch eine (C₁-C₄)-Alkylgruppe substituiert sein kann und die Phenylgruppe durch eine (C₁-C₄)-Alkylgruppe oder ein Halogenatom substituiert sein kann.

[0003] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung besitzen die nachfolgenden Begriffe die folgende Bedeutung:

– eine (C₁-C₄)-Alkylgruppe ist eine gesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

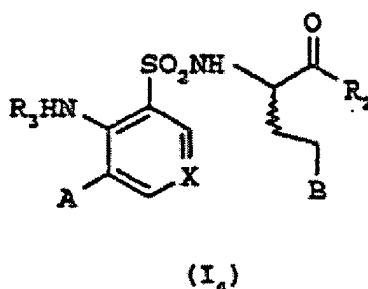
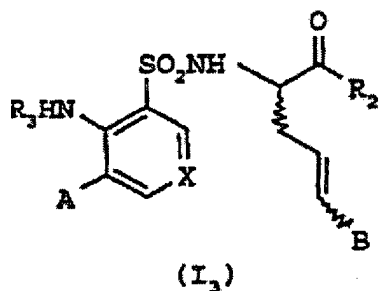
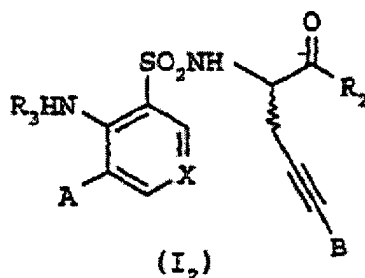
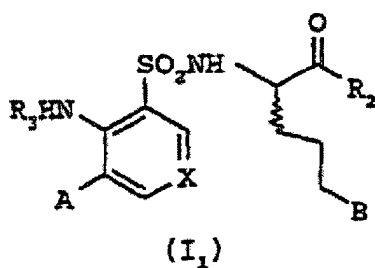
– eine (C_x-C_y)-Cycloalkylgruppe ist eine cyclische Kohlenwasserstoffkette, die x bis y Kohlenstoffatome enthält,

– eine (C₁-C₄)-Alkoxygruppe ist ein Sauerstoffrest, der durch eine (C₁-C₄)-Alkylgruppe, wie sie oben definiert worden ist, substituiert ist,

– ein Halogenatom ist ein Chlor-, Brom-, Iod- oder Fluoratom.

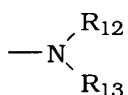
[0004] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind die Halogenatome vorzugsweise Chlor, Fluor und Brom.

[0005] In Abhängigkeit von der Art der Gruppe W können die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) durch die nachfolgenden Formeln (I₁), (I₂), (I₃) und (I₄) dargestellt werden:



[0006] Die bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen sind die Verbindungen der Formel [I], in der:
X, W, R₄, A und B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,
R₂

- entweder eine Piperidinygruppe, die gegebenenfalls substituiert ist
- durch eine oder zwei Gruppen ausgewählt aus Hydroxygruppen, (C₁-C₄)-Alkylgruppen, Hydroxy-(C₁-C₄)-alkylgruppen, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkylgruppen, (C₁-C₄)-Alkoxygruppen, (C₁-C₄)-Alkylthiogruppen, Monofluormethylgruppen, Difluormethylgruppen, Trifluormethylgruppen und (C₃-C₆)-Cycloalkylgruppen,
- durch eine Gruppe =CYZ [worin Y und Z unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoffatomen, Halogenatomen und (gegebenenfalls durch 1 bis 3 Halogenatome substituierten) (C₁-C₄)-Alkylgruppen],
- oder eine 1,2,3,6-Tetrahydropyridinyl-gruppe, die gegebenenfalls durch eine (C₁-C₄)-Alkylgruppe (wobei diese (C₁-C₄)-Alkylgruppe gegebenenfalls durch 1 bis 3 Halogenatome substituiert ist) oder eine (C₃-C₆)-Cycloalkylgruppe substituiert ist,
- oder eine Hexahydro-1H-azepinylgruppe, die gegebenenfalls in der 4-Stellung durch eine Trifluormethylgruppe oder eine Difluormethylengruppe substituiert ist,
- oder eine Gruppe



worin R₁₂ eine (C₁-C₄)-Alkylgruppe, eine Carboxy-(C₁-C₄)-alkylgruppe oder eine (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl-(C₁-C₄)-alkylgruppe und R₁₃ eine (C₁-C₄)-Alkoxy- oder (C₁-C₄)-Alkylgruppe bedeuten,
– oder eine Piperazinylgruppe, die gegebenenfalls durch eine (C₁-C₄)-Alkylgruppe oder eine (C₁-C₄)-Alkylsulfonylgruppe substituiert ist,
– oder eine Morpholinylgruppe bedeutet,

R₃

- entweder eine (C₁-C₅)-Alkylgruppe
- oder eine Gruppe -COR₁, worin R₁ entweder ein Wasserstoffatom oder eine (C₁-C₄)-Alkylgruppe oder eine Gruppe -(CH₂)_nOCH₃, -CH₂O(C₂H₄O)_nCH₃, -(CH₂)_nCF₃ oder -(CH₂)_nOH (n = 1 bis 4) darstellt, bedeutet.

[0007] Von den oben definierten bevorzugten Verbindungen sind besonders bevorzugt die Verbindungen der Formel [I], in der:

X, R₄ und B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,

W eine Gruppe -(CH₂)₃- oder -CH₂-CH=CH- (Doppelbindung in der cis- oder trans-Konfiguration) darstellt,

R₂

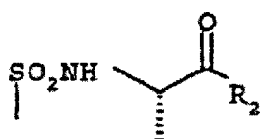
- entweder eine Piperidinygruppe, die gegebenenfalls substituiert ist
- durch eine oder zwei Gruppen ausgewählt aus Hydroxygruppen, (C₁-C₄)-Alkylgruppen, Hydroxy-(C₁-C₄)-alkylgruppen, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkylgruppen, (C₁-C₄)-Alkoxygruppen, (C₁-C₄)-Alkylthiogruppen, Monofluormethylgruppen, Difluormethylgruppen und Trifluormethylgruppen,

- durch eine Gruppe =CYZ [worin Y und Z unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoffatomen, Halogenatomen und (gegebenenfalls durch 1 bis 3 Halogenatome substituierten) (C₁-C₄)-Alkylgruppen],
- oder eine 1,2,3,6-Tetrahydropyridinyl-gruppe, die gegebenenfalls durch eine (C₁-C₄)-Alkylgruppe (wobei diese (C₁-C₄)-Alkylgruppe gegebenenfalls durch 1 bis 3 Halogenatome substituiert ist) substituiert ist,
- oder eine Hexahydro-1H-azepinylgruppe,
- oder eine Piperazinylgruppe, die gegebenenfalls durch eine (C₁-C₄)-Alkylsulfonylgruppe substituiert ist,
- oder eine Morpholinylgruppe bedeutet,
- R₃ eine Gruppe -COR₁ darstellt, worin R₁ eine (C₁-C₄)-Alkylgruppe oder eine Gruppe -(CH₂)_nOCH₃ oder -(CH₂)_nCF₃ (n = 1 bis 4) bedeutet,

A

- entweder eine Phenylgruppe, die gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus
- einem Halogenatom und
- (C₁-C₄)-Alkylgruppen und (C₁-C₄)-Alkoxygruppen substituiert ist,
- oder einen Heterocyclus ausgewählt aus Pyridyl- und Thienylgruppen,
- oder eine (C₅-C₈)-Cycloalkylgruppe bedeutet.

[0008] Die bevorzugte Konfiguration des zentralen Aminosäurerests der erfindungsgemäßen Verbindungen:



ist die Konfiguration [S].

[0009] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) können in Form der Racemate oder der reinen Enantiomeren oder von Enantiomerenmischungen vorliegen. Sie können auch in Form von freien Säuren oder Basen oder in Form von Additionssalzen mit pharmazeutisch annehmbaren Säuren, beispielsweise in Form des Hydrochlorids oder des Methansulfonats, vorliegen.

[0010] Man kann insbesondere die folgenden erfindungsgemäßen Verbindungen in Form der Racemate oder der reinen Enantiomeren oder in Form von Enantiomerenmischungen oder in Form der freien Säuren oder Basen, des Hydrochlorids oder irgendeines anderen pharmazeutisch annehmbaren Salzes nennen:

- N-[2-[[[(1S)-4-(5-Amino-3-methylpyridin-2-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-6-thien-2-ylphenyl]-propanamid,
- N-[2-[[[(1S)-4-(6-Amino-4-ethylpyridin-3-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-6-cyclopentylphenyl]-acetamid,
- N-[3-[[[(1S)-4-(5-Aminopyridin-2-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-3'-fluor-[1,1'-biphenyl]-2-yl]-propanamid,
- N-[3-[[[(1S)-4-(5-Aminopyridin-2-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-3'-fluor-[1,1'-biphenyl]-2-yl]-acetamid,
- N-[2-[[[(1S)-4-(5-Aminopyridin-2-yl)-1-[[4-ethylpiperidin-2-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-6-thien-2-ylphenyl]-propanamid,
- N-[2-[[[(1S)-4-(6-Aminopyridin-3-yl)-1-piperidin-1-ylcarbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-6-cyclopentylphenyl]-propanamid,
- N-[2-[[[(1S)-4-(5-Aminopyridin-2-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-6-cyclopentylphenyl]-propanamid,
- N-[3-[[[(1S)-4-(5-Aminopyridin-2-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-[1,1'-biphenyl]-2-yl]-acetamid,
- N-[2-[[[(1S)-4-(6-Aminopyridin-3-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-6-thien-2-ylphenyl]-acetamid,
- N-[2-[[[(1S)-4-(6-Amino-4-methylpyridin-3-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]

-sulfonyl]-6-thien-2-ylphenyl]-propanamid,

N-[2-[[[(1S)-4-(6-Aminopyridin-3-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-6-cyclopentylphenyl]-acetamid,

N-[2-[[[(1S)-4-(6-Aminopyridin-3-yl)-1-[[4-(trifluormethyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-6-thien-2-ylphenyl]-propanamid,

N-[2-[[[(1S)-4-(6-Aminopyridin-3-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-6-cyclopentylphenyl]-propanamid,

N-[3-[[[(1S)-4-(5-Aminopyridin-2-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-[1,1'-biphenyl]-2-yl]-propanamid,

N-[2-[[[(1S)-4-(6-Amino-4-methylpyridin-3-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-6-cyclopentylphenyl]-propanamid,

N-[3-[[[(1S)-4-(6-Aminopyridin-3-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-3'-fluor-[1,1'-biphenyl]-2-yl]-propanamid,

N-[2-[[[(1S)-4-(5-Aminopyridin-2-yl)-1-[4-methylpiperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-6-thien-2-ylphenyl]-acetamid,

N-[2-[[[(1S)-4-(6-Aminopyridin-3-yl)-1-[4-ethylpiperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-6-thien-2-ylphenyl]-propanamid,

N-[2-[[[(1S)-4-(6-Aminopyridin-3-yl)-1-[4-methylpiperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-6-cyclopentylphenyl]-acetamid,

N-[3-[[[(1S)-4-(5-Aminopyridin-2-yl)-1-[4-methylpiperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl]-acetamid,

N-[3-[[[(1S)-4-(6-Amino-4-methoxypyridin-3-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-[1,1'-biphenyl]-2-yl]-propanamid,

N-[3-[[[(1S)-4-(5-Aminopyridin-2-yl)-1-[4-methylpiperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl]-propanamid,

N-[3-[[[(1S)-4-(5-Aminopyridin-2-yl)-1-[4-methylpiperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-3'-fluor-[1,1'-biphenyl]-2-yl]-acetamid,

N-[3-[[[(1S)-4-(5-Aminopyridin-2-yl)-1-[4-methylpiperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-3'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl]-propanamid,

N-[(1S)-4-(5-Amino-2-pyridinyl)-1-[[4-(difluormethylen)-1-piperidinyl]-carbonyl]-butyl]-2-(formylamino)-3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-sulfonamid,

N-[3-[[[(1S,3Z)-4-(5-Amino-2-pyridinyl)-1-[[4-(difluormethylen)-1-piperidinyl]-carbonyl]-3-butenyl]-amino]-sulfonyl]-[1,1'-biphenyl]-2-yl]-acetamid,

N-[3-[[[(1S,3Z)-4-(5-Amino-2-pyridinyl)-1-[4-methyl-1-piperidinyl]-carbonyl]-3-butenyl]-amino]-sulfonyl]-[1,1'-biphenyl]-2-yl]-acetamid.

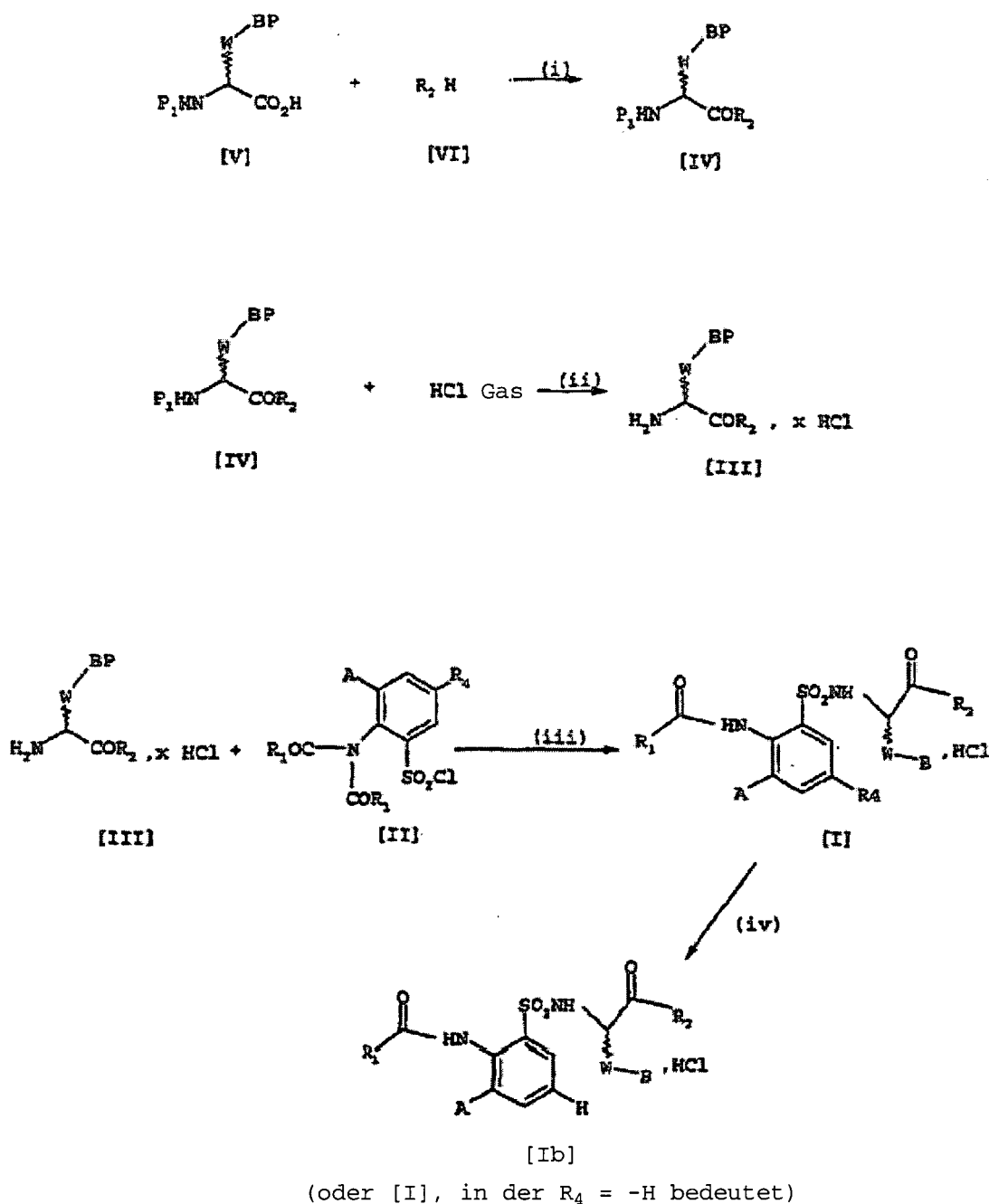
[0011] Die Erfindung erstreckt sich weiterhin auf ein Arzneimittel, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß es mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie sie oben definiert worden ist, enthält.

[0012] Die Erfindung betrifft weiterhin eine pharmazeutische Zubereitung, die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie mindestens eine Verbindung der Formel [I], wie sie oben definiert worden ist, sowie mindestens ein pharmazeutisch annehmbares Trägermaterial enthält.

[0013] Unter Bezugnahme auf das nachfolgende Schema 1 setzt man zur Herstellung der erfindungsgemä-

ßen Verbindungen der Formel [I], in denen X eine Gruppe $-\text{CR}_4-$ bedeutet,

Schema 1



in einer Stufe (i) eine Verbindung der Formel [V], in der P_1 eine Schutzgruppe für die Aminfunktion, insbesondere eine tert.-Butoxycarbonylgruppe (Boc) darstellt, B und W die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und P entweder eine Schutzgruppe, wie eine Phenylmethoxycarbonylgruppe, oder ein Wasserstoffatom bedeutet, mit einer Verbindung der Formel [VI], in der R_2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, um. Man erhält in dieser Weise eine Verbindung der Formel [IV], welche in der Stufe (ii) mit Chlorwasserstoff behandelt wird zur Bildung einer Verbindung der Formel [III].

[0014] In der Stufe (iii) wird die Verbindung der Formel [III] in Gegenwart von Triethylamin mit einer Verbindung der Formel [II], in der R_1 , R_4 und A die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, kondensiert, so daß man nach der Behandlung mit Ammoniak eine Verbindung der Formel [I] erhält. Die Modifizierung der $-\text{NHCOR}_1$ -Gruppe zu einer Gruppe $-\text{NHR}_3$, wie sie oben im Hinblick auf die Formel [I] definiert worden ist, erfolgt mit Hilfe von dem Fachmann bekannten Methoden der organischen Chemie.

[0015] Wenn man eine Verbindung der Formel [I] erhalten will, in der R_4 ein Wasserstoffatom bedeutet, führt

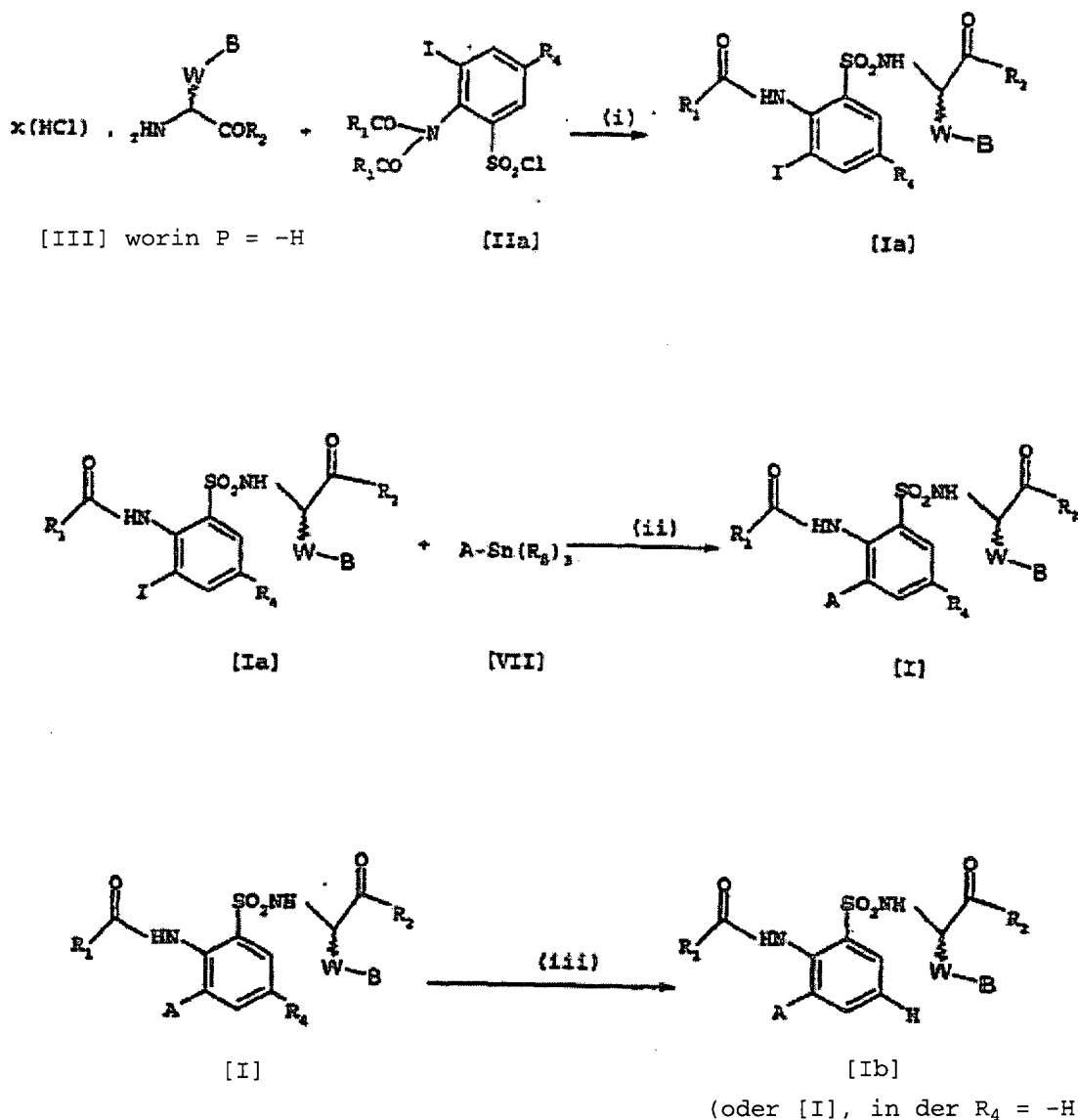
man in einer Stufe (iv) eine Hydrogenolyse der Verbindung [I] durch zur Bildung einer Verbindung der Formel [Ib].

[0016] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I)

- kann die oben erwähnte Stufe (i) in Gegenwart von N,N-Diisopropylmethylamin (DIEA) in Dichlormethan oder in Dimethylformamid durchgeführt werden, wobei man unter Stickstoff O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N-tetramethyluroniumhexafluorphosphat (HBTU) zusetzt.
- kann die Stufe (ii) in Dichlormethan in Gegenwart von gasförmigem Chlorwasserstoff durchgeführt werden,
- kann die Stufe (iii) zunächst in Dichlormethan und Triethylamin (TEA) und anschließend durch Aufnahme des erhaltenen Produkts in Tetrahydrofuran (THF) und dann Einleiten eines Ammoniakstroms, gefolgt von einer Behandlung mit 0,1 N Chlorwasserstoff in Isopropanol oder Bromwasser in Essigsäure durchgeführt werden,
- kann die Stufe (iv) in der Weise durchgeführt werden, daß man die Verbindung der Formel [I] in einer 0,1 N Lösung von Chlorwasserstoff in Isopropanol aufnimmt.

[0017] Gemäß einer Variante des erfindungsgemäßen Verfahrens kann man die Verbindungen der Formel [I], in der X eine Gruppe $=CR_4^-$ darstellt, gemäß dem folgenden Schema 2 herstellen. Unter Bezugnahme auf das Schema 2 kann man diese Verbindungen dadurch herstellen, daß man in einer Stufe (i) die Verbindung der Formel [III], wie man sie in der Stufe (ii) des oben beschriebenen erfindungsgemäßen Verfahrens (Schema 1) [worin P = ein Wasserstoffatom] mit einer Verbindung der Formel [IIa], in der R_4 ein Halogenatom bedeutet und R_1 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, umsetzt. Man erhält in dieser Weise eine Verbindung der Formel [Ia], welche man mit einer Verbindung der Formel [VII], in der A die oben angegebenen Bedeutungen besitzt und R_5 eine (C_1-C_4) -Alkylgruppe darstellt, kondensiert zur Bildung einer Verbindung der Formel [I]. Wenn man eine Verbindung der Formel [I], in der R_4 ein Wasserstoffatom bedeutet, herstellen will, bewirkt man in einer Stufe (iii) eine Hydrogenolyse der Verbindung [I] unter Bildung einer Verbindung der Formel [Ib].

Schema 2

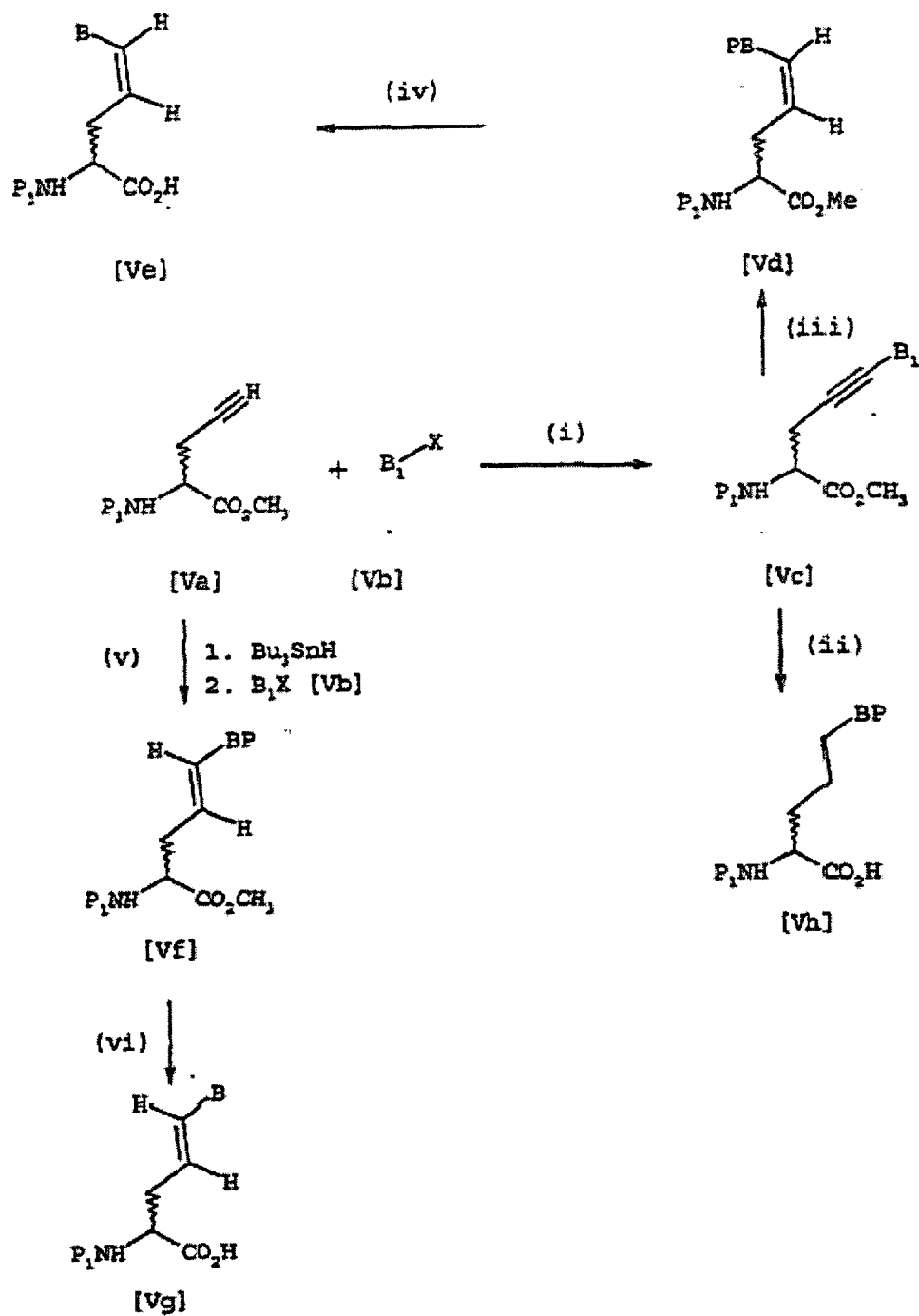


[0018] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform dieser Variante des Verfahrens zur Herstellung der Verbindungen der Formel [I], in der X eine Gruppe $=\text{CR}_4^-$ bedeutet,

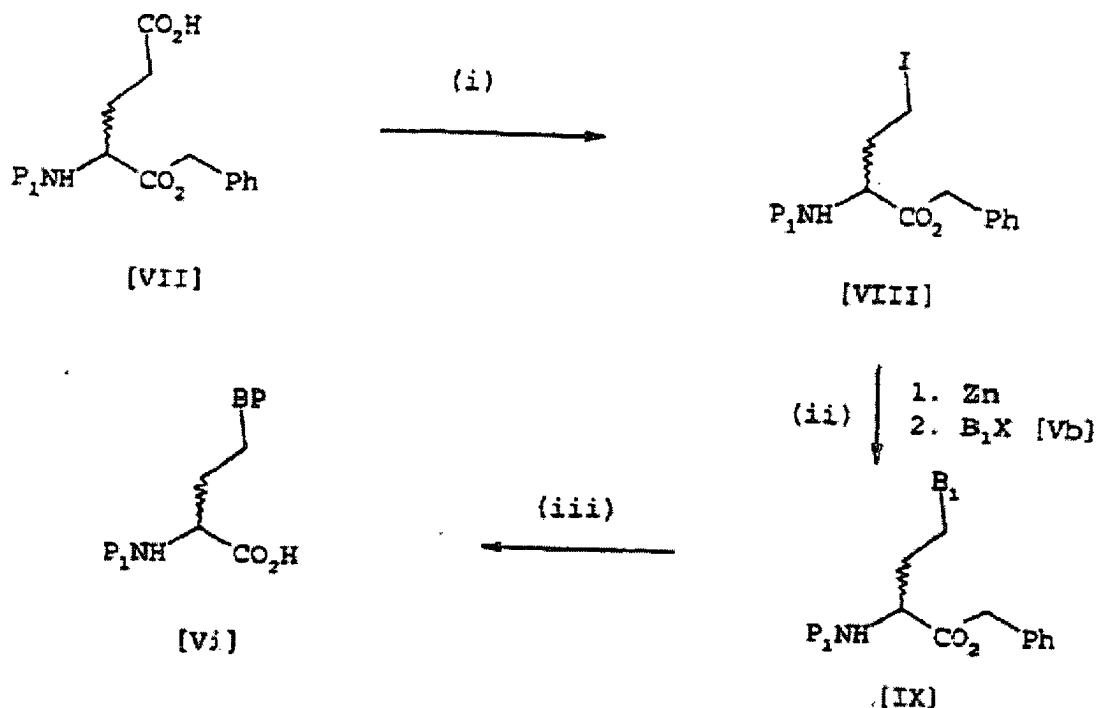
- kann die oben erwähnte Stufe (i) zunächst in Dichlormethan in Gegenwart von Triethylamin durchführen, wonach man das erhaltene Produkt in einem Ammoniakstrom aufnimmt,
- die Stufe (ii) kann in einer Mischung aus Kupferiodid und Triphenylarsin (Ph_3As) in wasserfreiem Dimethylformamid (DMF) und unter Zugabe von Bisdibenzylidenacetonepalladium-(0) [$\text{Pd}(\text{dba})_2$] durchgeführt werden,
- die Stufe (iii) kann in Gegenwart von Palladium-auf-Aktivkohle (Pd-c) und von Ammoniumformiat in Methanol durchgeführt werden,
- die Stufe (iv) kann durch Aufnahme der Verbindung der Formel [I] in einer 0,1 N Lösung von Chlorwasserstoff in Isopropanol durchgeführt werden.

[0019] Man bereitet die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel [V], wie sie in dem Schema 1 angegeben sind, gemäß den Schemata 3 und 4.

Schema 3



Schema 4



[0020] Die Schemata 3 und 4 verdeutlichen die Herstellung unterschiedlicher Arten von Verbindungen der Formel [V], das heißt:

- die Verbindung der Formel [Ve], die als Zwischenprodukt für die Herstellung der Verbindungen der Formel (I), in der $W = -CH_2-CH=CH-$ (wobei die Doppelbindung in der cis-Konfiguration vorliegt) bedeutet, geeignet ist,
- die Verbindung der Formel [Vg], die als Zwischenprodukt für die Herstellung der Verbindungen der Formel (I), in der $W = -CH_2-CH=CH-$ (wobei die Doppelbindung in der trans-Konfiguration vorliegt), bedeutet, geeignet ist,
- die Verbindung der Formel [Vh], die als Zwischenprodukt für die Herstellung der Verbindungen der Formel (I), in der $W = -(CH_2)_3-$ bedeutet, nützlich ist,
- die Verbindung der Formel [Vc], die als Zwischenprodukt für die Herstellung der Verbindungen der Formel (I), in der $W = -CH_2-C=C-$ bedeutet, nützlich ist,
- die Verbindung der Formel [Vi], die als Zwischenprodukt für die Herstellung der Verbindungen der Formel (I), in der $W = -(CH_2)_2-$ bedeutet, nützlich ist.

[0021] Für die Herstellung der Verbindung der Formel [Vc] führt man beispielsweise die folgenden Stufen durch (Schema 3):

In einer Stufe (i) und in Analogie zu der in der Patentanmeldung WO 97/ 40052 beschriebenen Synthese setzt man eine Verbindung der Formel [Va], in der P_1 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, mit einer Verbindung der Formel [Vb], in der B_1 eine aromatische Base bedeutet, die entweder eine primäre oder sekundäre, gegebenenfalls geschützte Aminfunktion oder einen Vorläufer einer Aminfunktion, wie eine Nitrogruppe, trägt und X ein Halogenatom bedeutet, um, zur Bildung einer Verbindung der Formel [Vc].

[0022] Zur Umwandlung der Verbindung der Formel [Vc] in die Verbindung der Formel [V], die direkt bei dem in dem Schema 1 gezeigten Verfahren eingesetzt werden kann, bewirkt man eine Verseifung der Estergruppe und in dem Fall, da B_1 einen Vorläufer für die Aminfunktion bedeutet, wandelt man den Vorläufer in eine gegebenenfalls mit einer Gruppe P_1 geschützte Aminogruppe um mit Hilfe von dem Fachmann bekannten Methoden der organischen Chemie.

[0023] Für die Herstellung der Verbindung der Formel [Vh] führt man beispielsweise die folgenden Stufen durch (Schema 3):

In einer Stufe (ii) unterwirft man die Verbindung der Formel [Vc] entweder einer vollständigen Hydrierung, gleichzeitig der Dreifachbindung und des Stickstoffhaltigen Heterocyclus, gegebenenfalls gefolgt von einem klassischen orthogonalen Schutz des gegebenenfalls erzeugten nichtaromatischen sekundären Amins durch eine Gruppe P_1 , wie eine Phenylmethoxycarbonylgruppe, oder einer selektiven Hydrierung der Dreifachbin-

ung, gefolgt von einer Verseifung, zur Bildung der Verbindung der Formel [Vh].

[0024] Für die Herstellung der Verbindung der Formel [Ve] führt man die folgenden Stufen durch (Schema 3): In einer Stufe (iii) unterwirft man die Verbindung der Formel [Vc] einer milden Hydrierung der Dreifachbindung, gegebenenfalls gefolgt von einem klassischen orthogonalen Schutz der sekundären Aminogruppe des durch die Gruppe B getragenen Amins durch eine Gruppe P, wie eine tert.-Butyloxycarbonylgruppe (Boc). In einer Stufe (iv) bewirkt man eine Verseifung der Estergruppe der Verbindung [Vd] zur Bildung der Verbindung der Formel [Ve].

[0025] Für die Herstellung der Verbindung der Formel [Vg] führt man beispielsweise die folgenden Stufen durch (Schema 3):

- in einer Stufe (v) unterwirft man die Verbindung [Va] zunächst einer Hydrostannylierung der Dreifachbindung, gefolgt von einer mit einem Palladiumkomplex katalysierten Kupplung mit einer Verbindung [Vb], in der B₁ eine aromatische Base bedeutet, die entweder eine gegebenenfalls geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion oder einen Vorläufer der Aminfunktion, wie eine Nitrogruppe aufweist, und X ein Halogenatom bedeutet, zur Bildung der Verbindungen der Formel [Vf],
- in einer Stufe (vi) hydrolysiert man den Ester der Verbindung [Vi] zur Bildung der Verbindung der Formel [Vg].

[0026] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel [V], wie es durch das Schema 3 verdeutlicht wird:

- kann die oben erwähnte Stufe (i) in Dimethylformamid durchgeführt werden in Gegenwart eines Katalysators auf der Grundlage von Palladium, wie des Dichlorbis(triphenylphosphin)-palladium/Kupfer(II)-Iodid-Komplexes in basischem Medium, beispielsweise mit Kaliumbicarbonat und in wasserfreiem Dimethylformamid,
- kann die oben erwähnte Stufe (ii) mit molekularem Wasserstoff oder Ammoniumformiat in Methanol in Gegenwart eines Katalysators auf der Grundlage von Palladium, wie Palladium-auf-Aktivkohle, unter Durchführung der Verseifung mit Lithiumhydroxid in einer Methanol/Wasser-Mischung durchgeführt werden,
- kann die oben erwähnte Stufe (iii) in Gegenwart von Palladium-auf-Bariumsulfat in Ethylacetat durchgeführt werden. In dem Fall, da B₁ eine Nitrofunktion trägt, ist es erwünscht, diese zuvor mit Eisen in einer Ethanol/Essigsäure-Mischung zu reduzieren,
- kann die Stufe (iv), die zu den Verbindungen [Ve] führt, mit Lithiumhydroxid in einer Methanol/Wasser-Mischung durchgeführt werden,
- kann die Stufe (v) mit einer Verbindung [Va], die eine Schutzgruppe P₁ vom Trityl-Typ aufweist, durchgeführt werden zur Verbesserung der Regioselektivität der Hydrostannylierungsreaktion. Diese wird mit Tributylzinnhydrid in Tetrahydrofuran in Gegenwart von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium-(0) durchgeführt. Die Kupplung mit dem elektrophilen Reagens [Vb] wird in wasserfreiem Dioxan in Gegenwart von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium-(0) durchgeführt,
- in dem Fall, da die Gruppe P₁ der Verbindung der Formel [Vf] eine Tritylgruppe ist, besteht die Stufe (vi) darin, die Gruppe P₁ vom Trityl-Typ in Gegenwart von wäßrigem Natriumhydroxid mit Hilfe von Bisdi-tert.-butylcarbonat in eine tert.-Butyloxycarbonylgruppe umzuwandeln. Bei dieser Operation wird der Methylester zu der Carbonsäure hydrolysiert, was in dieser Weise zu der Verbindung der Formel [Vg] führt.

[0027] Unter Bezugnahme auf das Schema 4 kann man die Zwischenprodukte der Formel [Vi], welche die Herstellung der Verbindungen der Formel [I], in der W eine Gruppe -(CH₂)₂- bedeutet, ermöglichen, wie folgt herstellen:

- in einer Stufe (i) unterwirft man eine von Glutaminsäure abgeleitete Verbindung der Formel [VII], in der P₁ die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, und Ph eine Phenylgruppe darstellt, einer HUNSDIECKER-Reaktion zur Bildung der Verbindung der Formel [VIII],
- in einer Stufe (ii) wandelt man die Verbindung der Formel [VIII] in das entsprechende Organozinkderivat um, welches man in situ unter Katalyse durch Palladium in eine Verbindung der Formel [Vb] umwandelt, in der B₁ die oben angegebenen Bedeutungen besitzt und X ein Halogenatom darstellt, unter Bildung der Verbindungen der Formel [IX],
- in einer Stufe (iii) hydriert man die Verbindung der Formel [IX] über einem Palladiumkatalysator, so daß man zu der Verbindung der Formel [Vi] gelangt, die eine freie Carbonsäurefunktion trägt.

[0028] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform dieses Verfahrens zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel [Vi]

- kann die oben erwähnte Stufe (i) in Tetrachlorkohlenstoff unter Argon in Gegenwart von Di-(acetyloxy)-iodbenzol und molekularem Iod durchgeführt werden. Diese Stufe erfolgt auch in dieser Weise unter

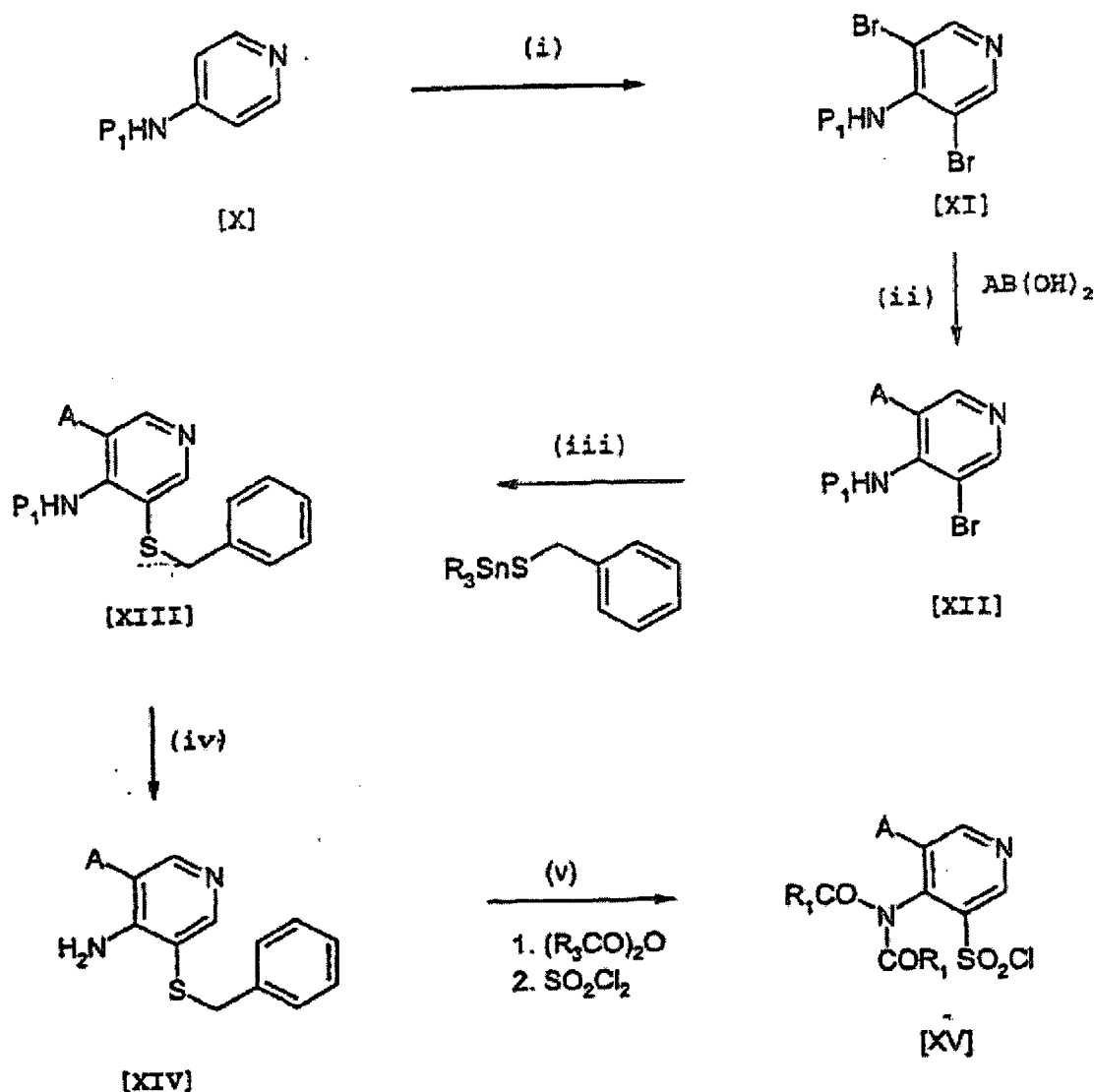
UV-Bestrahlung,

- kann die oben erwähnte Stufe (ii) in Dimethylformamid unter Argon in Gegenwart von pulverförmigem Zink, welches durch Trimethylsilylchlorid und 1,2-Dibromethan aktiviert ist, durchgeführt werden. Das in dieser Weise hergestellte Organozinkderivat wird anschließend mit der elektrophilen Verbindung B_1X , beispielsweise in Gegenwart von Tris(dibenzylidenaceton)-dipalladium und von Tri-ortho-tolylphosphin bei Raumtemperatur behandelt,
- kann die oben erwähnte Stufe (iii) in einer Methanol/Wasser-Mischung in Gegenwart von 10 % Palladium-auf-Aktivkohle als Katalysator und unter einem Wasserstoffdruck von 50 psi durchgeführt werden.

[0029] Bezugnehmend auf das Schema 5 führt man zur Herstellung der Verbindungen der Formel [XV], die als Zwischenprodukte für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I), in der $X = N$ bedeutet, geeignet sind, die folgenden Stufen durch:

- in einer Stufe (i) wandelt man eine 4-Amino-pyridin-Verbindung der Formel [X], deren Aminfunktion durch eine Schutzgruppe P_1 geschützt ist, wie sie oben definiert worden ist, in das Derivat der Formel [XI] um, welches 2 Bromatome in den Positionen aufweist, in denen die gewünschten Gruppen eingeführt werden sollen,
- in einer Stufe (ii) kuppelt man die Verbindung der Formel [XI] mit einem Boronsäurederivat der Formel $A B(OH)_2$, in der A einen gegebenenfalls substituierten Phenyl- oder heterocyclischen Kern bedeutet, in Gegenwart eines Palladiumkatalysators unter Bildung einer Verbindung der Formel [XII],
- in einer Stufe (iii) führt man das als Vorläufer für die Sulfonylchloridgruppe dienende Schwefelatom durch eine durch Palladium katalysierte Kupplungsreaktion zwischen der Verbindung der Formel [XII] und einem zuvor ausgehend von Benzolmethanthiol hergestellten zinnorganischen Verbindung ein,
- in einer Stufe (iv) eliminiert man die Schutzgruppe P_1 durch Behandeln mit Säure unter klassischen Bedingungen unter Bildung der Verbindung der Formel [XIV],
- in einer Stufe (v) wandelt man die Verbindung der Formel [XIV] durch Behandlung mit einem Anhydrid in ein gemischtes Imid um, wonach die Benzylthiogruppe direkt durch Sulfurylchlorid in Gegenwart von Essigsäure und Wasser zu dem Chlorsulfonylderivat der Formel [XV] oxidiert wird.

Schema 5



[0030] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform zur Herstellung der Verbindungen der Formel [XV]:

- kann die oben erwähnte Stufe (i) in Acetonitril mit N-Bromsuccinimid durchgeführt werden,
- kann die oben erwähnte Stufe (ii) in einer Dioxan/Wasser-Mischung in Gegenwart von Natriumcarbonat und Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium-(0) durchgeführt werden,
- kann die oben erwähnte Stufe (iii) in wasserfreiem Dioxan in Gegenwart von Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium-(0) mit zuvor hergestelltem Tributyl[(phenylmethyl)-thio]-stannan bewerkstelligt werden,
- kann die oben erwähnte Stufe (iv) in klassischer Weise in Methanol und in Gegenwart eines Chlorwasserstoffstroms durchgeführt werden,
- kann die oben erwähnte Stufe (v) durch Erhitzen in einem reinen Anhydrid, wie Propionsäureanhydrid durchgeführt werden. Nach dem Verdampfen des überschüssigen Reagens, einer Behandlung in einer Essigsäure/Wasser-Mischung mit Sulfurylchlorid erhält man direkt die erwartete Chlorsulfonylverbindung der Formel [XV].

[0031] Die in dieser Weise erhaltene Verbindung der Formel [XV] kann für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I), in der $X = N$ bedeutet, unter Anwendung der in der Stufe (iii) des Schemas 1 beschriebenen Methode verwendet werden, das heißt durch Kondensation der Verbindung der Formel [XV] mit einer Verbindung der Formel (III), wie sie oben definiert worden sind.

[0032] Die Ausgangsverbindungen, wie die Verbindung der Formel [Vb], sind im Handel erhältlich oder in der Literatur beschrieben oder können mit Hilfe von beschriebenen Methoden oder dem Fachmann bekannten Methoden hergestellt werden.

[0033] Die folgenden Beispiele verdeutlichen die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen. Die Mi-

kroanalysen und die IR- und NMR-Spektren bestätigen die Struktur der erhaltenen Verbindungen.

[0034] Die in den Beispielen angegebenen Nummern der Verbindungen entsprechen den in den folgenden Tabellen angegebenen, welche die chemischen Strukturen und die physikalischen Eigenschaften einiger erfindungsgemäßer Verbindungen zusammenfassen. Das Verhältnis (x.y) steht für das Verhältnis (Säure:Base).

Beispiel 1 (Verbindung Nr. 3):

(S)-N-[2-[[[4-(6-Aminopyridin-3-yl)-1-[(4-ethylpiperidin-3-yl)-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-6-thien-2-ylphenyl]-propanamid-Hydrochlorid

1.1. N-(5-Brompyridin-2-yl)-2,2,2-trifluoracetamid.

[0035] Man gibt zu einer Lösung von 75,0 g (0,433 Mol) 5-Brom-pyridin-2-amin und 41,25 ml (0,519 Mol) Pyridin in 250 ml Dichlormethan bei 0°C unter Stickstoff tropfenweise 68,0 ml (0,477 Mol) einer Lösung von Trifluoressigsäureanhydrid in 250 ml Dichlormethan. Man läßt die Temperatur langsam auf Raumtemperatur ansteigen und setzt das Rühren während 18 Stunden fort. Man verdünnt die Reaktionsmischung mit 300 ml Dichlormethan und wäscht sie dann mit Wasser (2 × 400 ml) und dann mit einer gesättigten Natriumchloridlösung (2 × 200 ml), trocknet über Natriumsulfat und engt sie unter vermindertem Druck ein. Man reinigt den in dieser Weise erhaltenen Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel unter Elution und unter Druck mit einer Dichlormethan/Pentan-Mischung (1/1) und erhält 100 g N-(5-Brompyridin-2-yl)-2,2,2-trifluoracetamid in Form eines weißen Feststoffs. Ausbeute = 86 %; F = 73°C.

1.2. (S)-2-[[[(1,1-Dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-5-[6-[(trifluoracetyl)-amino]-pyridin-3-yl]-pent-4-insäuremethylester.

[0036] Man gibt zu einer Mischung von 13,0 g (48,3 mMol) N-(5-Brompyridin-2-yl)-2,2,2-trifluoracetamid 16,0 g (70,5 mMol) (S)-2-[[[(1,1-Dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-pent-4-insäuremethylester, 0,46 g (2,4 mMol) Kupferiodid und 13,35 g (96,6 mMol) Kaliumcarbonat in 25 ml wasserfreiem Dimethylformamid (DMF) bei Raumtemperatur unter Argon 1,7 g (2,4 mMol) Dichlorbis(triphenylphosphin)-palladium. Man erhitzt die Mischung während 5 Stunden auf 65°C, nimmt die Mischung dann mit Ether (800 ml) auf, wäscht mit Wasser (2 × 600 ml) und dann mit einer gesättigten Natriumchloridlösung (300 ml) und trocknet über Natriumsulfat. Man filtriert das erhaltene Produkt, engt unter vermindertem Druck ein, reinigt den erhaltenen Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel unter Elution und unter Druck mit einem Ethylacetat/Cyclohexan-Gradienten von 0 bis 20 % in Ethylacetat. Man erhält in dieser Weise 10 g (S)-2-[[[(1,1-Dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-5-[6-(trifluoracetyl)-amino]-pyridin-3-yl]-pent-4-insäuremethylester in Form eines Öls. Ausbeute = 52 %.

1.3. (S)-6-Amino-α-[[[(1,1-dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-pyridin-3-pentansäure.

[0037] Man rührt eine Mischung aus 8,04 g (S)-2-[[[(1,1-Dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-5-[6-(trifluoracetyl)-amino]-pyridin-3-yl]-pent-4-insäuremethylester (20 mMol) und 10 % Palladium-auf-Aktivkohle (0,8 g) in Methanol (80 ml) und Essigsäure (1,32 ml; 22 mMol) während 7 Stunden unter einem Wasserstoffdruck von 50 psi bei Raumtemperatur. Man filtriert die Mischung und engt sie unter vermindertem Druck ein. Man nimmt den erhaltenen Rückstand mit Ethylacetat (400 ml) auf und wäscht mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung (200 ml) und einer gesättigten Natriumchloridlösung (200 ml), filtriert und trocknet über Natriumsulfat, wonach man unter vermindertem Druck einengt. Man gibt zu einer Lösung des erhaltenen Rückstands in Methanol (50 ml) und Wasser (15 ml) bei 0°C Lithiumhydroxid-Monohydrat (1,1 g, 26 mMol), läßt auf Raumtemperatur erwärmen und setzt das Rühren während 18 Stunden fort. Man kühlt die Reaktionsmischung auf 0°C ab und neutralisiert mit einer 1N Chlorwasserstoffsäurelösung und engt unter vermindertem Druck ein. Man erhält 7 g (S)-6-Amino-α-[[[(1,1-dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-pyridin-3-pentansäure (Lithiumchlorid) in Form eines viskosen Öls, welches man so, wie es ist, in der nächsten Stufe verwendet. Ausbeute = 88 %.

1.4. (S)-[4-(6-Aminopyridin-3-yl)-1-[(4-ethylpiperidin-3-yl)-carbonyl]-butyl]-carbamidsäure-1,1-dimethylethylester.

[0038] Man gibt zu einer Mischung aus 2,0 g (S)-6-Amino-α-[[[(1,1-dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-pyridin-3-pentansäure (5,5 mMol), 1,14 g (7,5 mMol) 4-Ethylpiperidin-Hydrochlorid, N,N-Diisopropylethylamin (DIEA) (25 ml; 14 mMol) in Dichlormethan (30 ml) und 3 ml wasserfreiem Dimethylformamid (DMF) unter Rühren und in kleinen Portionen bei 0°C und unter Stickstoff 2,1 g (5,5 Mol) O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU). Man läßt auf Raumtemperatur erwärmen und setzt das Rühren

während 18 Stunden fort. Man nimmt die Reaktionsmischung mit 250 ml Ethylacetat auf und wäscht mit 50 ml einer 0,1 N Chlorwasserstoffsäurelösung und mit 50 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung und schließlich mit 50 ml einer gesättigten Natriumchloridlösung. Anschließend trocknet man das erhaltene Produkt über Natriumsulfat, filtriert, engt unter vermindertem Druck ein und reinigt den erhaltenen Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel durch Elution unter Druck mit Ethylacetat. Man erhält 1,48 g (S)-[4-(6-Aminopyridin-3-yl)-1-[(4-ethylpiperidin-3-yl)-carbonyl]-butyl]-carbamidsäure-1,1-dimethylethylester in Form eines viskosen Öls.

Ausbeute = 74 %.

1.5. (S)-1-[2-Amino-5-(6-aminopyridin-3-yl)-1-oxopentyl]-4-ethylpiperidin-Hydrochlorid (2:1).

[0039] Man behandelt eine Lösung von 1,48 g (3,6 mMol) (S)-[4-(6-Aminopyridin-3-yl)-1-[(4-ethylpiperidin-3-yl)-carbonyl]-butyl]-carbamidsäure-1,1-dimethylethylester in 40 ml Dichlormethan während 1 Minute bei 0°C mit einem Chlorwasserstoffstrom. Nach einer Stunde bei 0°C läßt man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen und engt sie anschließend unter vermindertem Druck ein. Man erhält 1,4 g (S)-1-[2-Amino-5-(6-aminopyridin-3-yl)-1-oxopentyl]-4-ethylpiperidin-Hydrochlorid (2:1), welches man so, wie es ist, in der nächsten Stufe verwendet.

Ausbeute = 100 % ; F = 65°C.

1.6.

(S)-N-[2-[[[4-(6-Aminopyridin-3-yl)-1-(4-ethylpiperidin-3-yl)-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-6-thien-2-ylphenyl]-propanamid-Hydrochlorid

[0040] Man gibt zu einer Lösung von 1,5 g (4 mMol) (S)-1-[2-Amino-5-(6-aminopyridin-3-yl)-1-oxopentyl]-4-ethylpiperidin-Hydrochlorid (2:1) in 20 ml Dichlormethan bei 0°C 1,84 ml (13,2 mMol) Triethylamin (TEA) und dann in kleinen Portionen 1,54 g (4 mMol) 2-[Bis(1-oxopropyl)-amino]-3-thien-2-ylbenzolsulfonylchlorid. Nach 4 Stunden bei 0°C gibt man 200 ml Ethylacetat zu und wäscht mit 100 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung und mit 100 ml einer gesättigten Natriumchloridlösung. Man trocknet das erhaltene Produkt über Natriumsulfat und engt es unter vermindertem Druck ein. Man nimmt den in dieser Weise erhaltenen Rückstand mit 100 ml Tetrahydrofuran (THF) auf, kühlt auf 0°C und behandelt während 5 Minuten mit einem Ammoniakstrom. Man läßt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen und engt sie nach 4 Stunden unter vermindertem Druck ein. Man nimmt den erhaltenen Rückstand mit 50 ml einer 0,1N Chlorwasserstoffsäurelösung in Isopropanol (5 mMol) auf, engt unter vermindertem Druck ein und reinigt über einer Säule RP 18 unter Elution mit einem Acetonitril/Wasser-Gradienten von 5/95 bis 30/70. Man erhält 2 g (S)-N-[2-[[[4-(6-Aminopyridin-3-yl)-1-(4-ethylpiperidin-3-yl)-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-6-thien-2-ylphenyl]-propanamid-Hydrochlorid.

Ausbeute = 79 %; F = 144–148°C;

$[\alpha]_D^{20}$ (°) = + 120 (c = 0,2; Methanol).

Beispiel 2 (Verbindung Nr. 5):

(S)-N-[2-[[[4-(6-Aminopyridin-3-yl)-1-(4-ethylpiperidin-3-yl)-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-6-pyridin-2-ylphenyl]-propanamid-Hydrochlorid (2:1).

2.1.

(S)-N-[2-[[[4-(6-Aminopyridin-3-yl)-1-(4-ethylpiperidin-3-yl)-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-4-brom-6-iodphenyl]-propanamid.

[0041] Man wendet die gleiche Verfahrensweise an wie in dem Beispiel 1.6 angegeben mit dem Unterschied, daß man mit einer 0,1N Lösung von Chlorwasserstoff in Isopropanol behandelt und die Reinigung durch Chromatographie über einer Säule RP 18 durchführt. In dieser Weise erhält man ausgehend von 1,4 g (3,6 mMol) (S)-1-[2-Amino-5-(6-aminopyridin-3-yl)-1-oxopentyl]-4-ethylpiperidin-Hydrochlorid (2:1) und 1,88 g (3,6 mMol) 2-[Bis(1-oxopropyl)-amino]-5-brom-3-iodbenzolsulfonylchlorid 1,9 g (S)-N-[2-[[[4-(6-Aminopyridin-3-yl)-1-(4-ethylpiperidin-3-yl)-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-4-brom-6-iodphenyl]-propanamid in Form eines weißen Pulvers.

Ausbeute = 81 %; F = 193°C.

2.2.

(S)-N-[2-[[[4-(6-Aminopyridin-3-yl)-1-[(4-ethylpiperidin-3-yl)-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-4-brom-6-pyridin-2-ylphenyl]-propanamid.

[0042] Man gibt zu einer Mischung aus 1,8 g (2,76 mMol) (S)-N-[2-[[[4-(6-Aminopyridin-3-yl)-1-[(4-ethylpiperidin-3-yl)-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-4-brom-6-iodphenyl]-propanamid und 1,22 g (3,32 mMol) 2-(Tributylstannyl)-pyridin, 0,052 g Kupferiodid (0,28 mMol) und 0,17 g (0,56 mMol) Triphenylarsin in 6 ml wasserfreiem Dimethylformamid (DMF) bei Raumtemperatur 0,08 g (0,14 mMol) Bis(dibenzylidenacetone)-palladium(0). Man erhitzt die Reaktionsmischung während 7 Stunden auf 80°C und nimmt sie dann mit 200 ml Ethylacetat auf. Anschließend wäscht man die Mischung zweimal mit 200 ml einer 10 %-igen wäßrigen Ammoniaklösung, dann mit 100 ml Wasser und dann mit 100 ml einer gesättigten Natriumchloridlösung. Man trocknet über Natriumsulfat, filtriert und engt das erhaltene Produkt unter vermindertem Druck ein. Man reinigt den in dieser Weise erhaltenen Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel durch Elution unter Druck mit einer Dichlormethan/Methanol-Mischung (94/6) und erhält 0,54 g (S)-N-[2-[[[4-(6-Aminopyridin-3-yl)-1-[(4-ethylpiperidin-3-yl)-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-4-brom-6-pyridin-2-ylphenyl]-propanamid (2:1) in Form eines Öls.

Ausbeute = 30 %

2.3.

(S)-N-[2-[[[4-(6-Aminopyridin-3-yl)-1-[(4-ethylpiperidin-3-yl)-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-6-pyridin-2-ylphenyl]-propanamid-Hydrochlorid (2:1).

[0043] Man erhitzt eine Mischung aus 0,2 g (0,3 mMol) (S)-N-[2-[[[4-(6-Aminopyridin-3-yl)-1-[(4-ethylpiperidin-3-yl)-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-4-brom-6-pyridin-2-ylphenyl]-propanamid, 0,02 g 10 % Palladium-auf-Aktivkohle und 0,2 g Ammoniumformiat (3,0 mMol) in 10 ml Methanol während 2 Stunden zum Sieden am Rückfluß. Man filtriert die Reaktionsmischung und nimmt sie mit 100 ml Dichlormethan auf, wäscht sie mit 50 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung und mit 50 ml einer gesättigten Natriumchloridlösung. Man trocknet über Natriumsulfat, filtriert und engt das erhaltene Produkt ein. Man nimmt den in dieser Weise erhaltenen Rückstand mit 40 ml einer 0,1 N Lösung von Chlorwasserstoff in Isopropanol auf, engt ein und reinigt chromatographisch über einer Säule RP 18 unter Elution mit einem Acetonitril/Wasser-Gradienten von 5/95 bis 30/70. Man erhält 0,135 g (S)-N-[2-[[[4-(6-Aminopyridin-3-yl)-1-[(4-ethylpiperidin-3-yl)-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-6-pyridin-2-ylphenyl]-propanamid-Hydrochlorid (2:1).

Ausbeute = 75 %; F = 145–150°C;

$[\alpha]_D^{20}$ (°) = + 138 (c = 0,2; Methanol).

Beispiel 3 (Verbindung Nr. 10):

(S)-N-[2-[[[1-[(4-Ethylpiperidin-3-yl)-carbonyl]-4-piperidin-4-ylbutyl]-amino]-sulfonyl]-6-thien-2-ylphenyl]-propanamid-Hydrochlorid.

3.1. (S)- α -[[[1,1-Dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-1-[(phenylmethoxy)-carbonyl]-piperidin-4-pentansäuremethylester.

[0044] Man rührt eine Mischung aus 2,8 g (10,0 mMol) (S)-2-[[[1,1-Dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-5-pyridin-4-ylpent-4-insäuremethylester und 0,28 g 10 % Palladium-auf-Aktivkohle in 20 ml Ethanol während 3 Stunden unter einem Wasserstoffdruck von 60 psi bei Raumtemperatur. Man filtriert die Reaktionsmischung und engt sie unter vermindertem Druck ein. Man nimmt den erhaltenen Rückstand mit 20 ml Essigsäure auf und rührt während 14 Stunden in Gegenwart von 0,05 g Platinoxid bei einem Wasserstoffdruck von 60 psi. Man filtriert die Reaktionsmischung, engt sie unter vermindertem Druck ein und nimmt den erhaltenen Rückstand mit 10 ml Tetrahydrofuran (THF) und 5 ml Wasser auf. Man kühlt auf 0°C und gibt eine Lösung von 3,4 g (40,0 mMol) Natriumhydrogencarbonat in 40 ml Wasser zu und gibt tropfenweise 1,63 ml (12,0 mMol) Chlorameisensäurebenzylester zu. Man läßt die Reaktionsmischung sich auf Raumtemperatur erwärmen und setzt die Reaktion während 4 Stunden fort. Man nimmt die Reaktionsmischung in 200 ml Ethylacetat auf und wäscht zweimal mit 100 ml einer 1N Chlorwasserstoffsäurelösung, dann mit 100 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung und dann mit 100 ml einer gesättigten Natriumchloridlösung. Man trocknet über Natriumsulfat, filtriert das erhaltene Produkt und engt es ein. Man reinigt den Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel unter Druck mit einem Cyclohexan/Ethylacetat-Gradienten von 95/5 bis 80/20. Man erhält 3,55 g (S)- α -[[[1,1-Dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-1-[(phenylmethoxy)-carbonyl]-piperidin-4-pentansäuremethylester in Form eines viskosen Öls.

Ausbeute = 79 % ; F = 110°C.

3.2. (S)- α -[[[(1,1-Dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-1-[(phenylmethoxy)-carbonyl]-piperidin-4-pentansäure.

[0045] Man rührt eine Mischung aus 3,55 g (8,0 mMol) (S)- α -[[[(1,1-Dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-1-[(phenylmethoxy)-carbonyl]-piperidin-4-pentansäuremethylester und 0,40 g (9,6 mMol) Lithiumhydroxid-Monohydrat in 15 ml Methanol und 15 ml Wasser während 18 Stunden bei Raumtemperatur. Man verdampft das Methanol unter vermindertem Druck und kühlt die Mischung auf 0°C ab, die man dann mit einer wäßrigen 1N Chlorwasserstoffsäurelösung auf einen pH-Wert von 2 ansäuert, wonach man zweimal mit 150 ml Ethylacetat extrahiert. Man wäscht den erhaltenen Extrakt mit 100 ml einer gesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und engt den erhaltenen Rückstand ein. Man erhält in dieser Weise 3 g (S)- α -[[[(1,1-Dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-1-[(phenylmethoxy)-carbonyl]-piperidin-4-pentansäure, welche man so, wie sie ist, in der nächsten Stufe einsetzt.

Ausbeute = 86.

3.3.

(S)-4-[4-[[[(1,1-Dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]5-(4-ethylpiperidin-1-yl)-5-oxopentyl]-piperidin-1-carbonsäure phenylmethylester.

[0046] Man gibt zu einer Lösung von 1,73 g (4,0 mMol) (S)- α -[[[(1,1-Dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-1-[(phenylmethoxy)-carbonyl]-piperidin-4-pentansäure, 0,66 g (4,4 mMol) 4-Ethylpiperidin-Hydrochlorid und 1,8 ml (10,4 mMol) N,N-Diisopropylethylamin (DIEA) in Dichlormethan bei 0°C und unter Stickstoff in kleinen Portionen 1,7 g (4,4 mMol) O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU). Man läßt die Temperatur der Mischung langsam auf Raumtemperatur ansteigen und setzt die Reaktion während 18 Stunden fort. Man nimmt die Reaktionsmischung anschließend mit 200 ml Ethylacetat auf und wäscht sie mit 100 ml einer 1N Chlorwasserstoffsäurelösung, dann mit 100 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung und schließlich mit 100 ml einer gesättigten Natriumchloridlösung. Man trocknet das erhaltene Produkt über Natriumsulfat, filtriert und engt ein. Man reinigt den erhaltenen Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel, wobei man unter Druck mit einer Ethylacetat/Cyclohexan-Mischung (4/6) eluiert.

Man erhält 2 g (S)-4-[4-[[[(1,1-Dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]5-(4-ethylpiperidin-1-yl)-5-oxopentyl]-piperidin-1-carbonsäure-phenylmethylester in Form eines viskosen Öls.

Ausbeute = 95 %

3.4. (S)-4-[4-Amino-5-(4-ethylpiperidin-1-yl)-5-oxopentyl]-piperidin-1-carbonsäure-phenylmethylester-Hydrochlorid.

[0047] Man behandelt eine Lösung von 1,54 g (3,0 mMol) (S)-4-[4-[[[(1,1-Dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]5-(4-ethylpiperidin-1-yl)-5-oxopentyl]-piperidin-1-carbonsäure-phenylmethylester in 60 ml Dichlormethan während 5 Minuten bei 0°C mit einem Chlorwasserstoffstrom. Nach 3 Stunden bei 0°C engt man unter vermindertem Druck ein und verwendet das erhaltene Produkt in der nächsten Stufe. Man erhält in dieser Weise 1,35 g (S)-4-[4-Amino-5-(4-ethylpiperidin-1-yl)-5-oxopentyl]-piperidin-1-carbonsäure-phenylmethylester-Hydrochlorid in Form eines viskosen Öls.

Ausbeute = 100 %

3.5.

(S)-N-[2-[[[1-[(4-Ethylpiperidin-3-yl)-carbonyl]-4-piperidin-4-ylbutyl]-amino]-sulfonyl]-6-thien-2-ylphenyl]-propanamid-Hydrochlorid.

[0048] Man gibt zu einer Lösung von 1,35 g (3,0 mMol) (S)-4-[4-Amino-5-(4-ethylpiperidin-1-yl)-5-oxopentyl]-piperidin-1-carbonsäure-phenylmethylester-Hydrochlorid und 0,96 ml (6,9 mMol) Triethylamin (TEA) in 15 ml Dichlormethan bei 0°C in kleinen Portionen 1,27 g (3,3 mMol) 2-[Bis(1-oxopropyl)-amino]-3-thien-2-ylbenzolsulfonylchlorid. Man läßt die Mischung sich langsam auf Raumtemperatur erwärmen und setzt die Reaktion während 18 Stunden fort. Man nimmt die Reaktionsmischung mit 250 ml Ethylacetat auf und wäscht mit 100 ml einer 1N Chlorwasserstoffsäurelösung, mit 100 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung und mit 100 ml einer gesättigten Natriumchloridlösung. Man trocknet das erhaltene Produkt über Natriumsulfat, filtriert und engt unter vermindertem Druck ein. Man nimmt den erhaltenen Rückstand mit 100 ml Tetrahydrofuran (THF) auf, kühlt auf 0°C ab und behandelt während 5 Minuten mit einem Ammoniakstrom. Man läßt die Reaktionsmischung sich auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 4 Stunden engt man die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck ein, nimmt den erhaltenen Rückstand mit 250 ml Ethylacetat auf, wäscht mit 50 ml eine

1N Chlorwasserstoffsäurelösung, dann mit 50 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung und schließlich mit 50 ml einer gesättigten Natriumchloridlösung. Man trocknet das erhaltene Produkt über Natriumsulfat, filtriert und engt unter vermindertem Druck ein. Man nimmt den erhaltenen Rückstand mit 1,2 ml Essigsäure auf, kühlt auf 0°C ab und behandelt mit einer 5N Lösung von Bromwasserstoff in 1,2 ml Essigsäure, die man tropfenweise zugibt. Man läßt die Reaktionsmischung sich auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 4 Stunden engt man die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck ein, nimmt den erhaltenen Rückstand mit 250 ml Ethylacetat auf und wäscht ihn mit 50 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung und dann mit 50 ml einer gesättigten Natriumchloridlösung. Man trocknet das erhaltene Produkt über Natriumsulfat, filtriert und engt nach der Zugabe einer 0,1 N Lösung von Chlorwasserstoff in 40 ml Isopropanol ein. Man reinigt den erhaltenen Rückstand säulenchromatographisch über RP 18 unter Elution mit einem Acetonitril/Wasser-Gradienten von 5/95 bis 30/70. Man erhält 0,36 g (S)-N-[2-[[[1-[(4-Ethylpiperidin-3-yl)-carbonyl]-4-piperidin-4-ylbutyl]-amino]-sulfonyl]-6-thien-2-ylphenyl]-propanamid-Hydrochlorid.

Ausbeute = 22 %; F = 134–138°C;

$[\alpha]_D^{20}$ (°) = +112 (c = 0,2; Methanol).

Beispiel 4 (Verbindung Nr. 24):

(S)-N-[3-[[[4-(5-Aminopyridin-2-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-3'-fluor-[1,1'-biphenyl]-2-yl]-propanamid-Hydrochlorid.

4.1. (S)-2-[[[1,1-Dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-5-(5-nitropyridin-2-yl)-pent-4-insäuremethylester.

[0049] Man erhitzt eine Mischung aus 2-Brom-5-nitropyridin (10,0 g; 49,0 mMol), (S)-2-[[[1,1-Dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-pent-4-insäuremethylester (13,34 g; 58,8 mMol), Kupferiodid (0,465 g; 2,5 mMol), Kaliumcarbonat (13,6 g; 98,0 mMol) und Dichlorbis(triphenylphosphin)-palladium (1,7 g; 2,5 mMol) in 30 ml wasserfreiem Dimethylformamid (DMF) während 4 Stunden unter Argon auf 60°C. Man nimmt die Reaktionsmischung mit 800 ml Ethylacetat auf, wäscht mit 2 × 400 ml Wasser, 400 ml gesättigtem Natriumhydrogencarbonat, 400 ml Salzlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und engt unter vermindertem Druck ein. Man reinigt den erhaltenen Rückstand über einer mit Siliciumdioxid beschickten Säule unter Elution mit einem Cyclohexan/Ethylacetat-Gradienten von 0 bis 20 % in Ethylacetat. Man isoliert 11 g (S)-2-[[[1,1-Dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-5-(5-nitropyridin-2-yl)-pent-4-insäuremethylester in Form eines viskosen Öls.

Ausbeute = 65 %

4.2. (S)-5-Amino-α-[[[1,1-dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-pyridin-2-pentansäuremethylester.

[0050] Man erhitzt eine Mischung aus (S)-2-[[[1,1-Dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-5-(5-nitropyridin-2-yl)-pent-4-insäuremethylester (10,5 g; 30,0 mMol), Ammoniumformiat (19,0 g; 300,0 mMol) und 10 % Palladium-auf-Aktivkohle (1,1 g) in 100 ml Methanol während 3 Stunden unter Argon zum Sieden am Rückfluß. Man filtriert die Reaktionsmischung und engt sie unter vermindertem Druck ein. Man nimmt den erhaltenen Rückstand mit 400 ml Ethylacetat auf, wäscht mit 100 ml Salzlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und engt unter vermindertem Druck ein. Man reinigt den Rückstand über einer mit Siliciumdioxid beschickten Säule unter Elution mit einer Dichlormethan/Methanol-Mischung (96/4) und isoliert 6,5 g (S)-5-Amino-α-[[[1,1-dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-pyridin-2-pentansäuremethylester in Form eines viskosen Öls.

Ausbeute = 62 %

4.3. (S)-5-Amino-α-[[[1,1-dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-pyridin-2-pentansäure.

[0051] Man gibt zu einer Mischung aus (S)-5-Amino-α-[[[1,1-dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-pyridin-2-pentansäuremethylester (6,2 g; 17,6 mMol) in 45 ml Methanol und 15 ml Wasser bei 0°C Lithiumhydroxid-Monohydrat (0,9 g; 21,1 mMol). Man läßt langsam auf Raumtemperatur erwärmen und setzt das Rühren während 18 Stunden fort. Man kühlt die Reaktionsmischung auf 0°C ab, neutralisiert mit einer 1N Chlorwasserstoffsäurelösung (22,0 ml; 22,0 mMol) und engt dann unter vermindertem Druck ein. Man isoliert 7,0 g (S)-5-Amino-α-[[[1,1-dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-pyridin-2-pentansäure in Form eines amorphen Pulvers.

Ausbeute = 100 %

4.4. (S)-[4-(5-Aminopyridin-2-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-carbamidsäure-1,1-dimethylethylester.

[0052] Man wendet die gleiche Verfahrensweise wie die von Beispiel 1.4. an mit dem Unterschied, daß man

die Reinigung über einer mit Siliciumdioxid beschickten Säule mit Hilfe eines Cyclohexan/Ethylacetat-Gradienten von 50 bis 100 % in Ethylacetat durchführt. Ausgehend von (S)-5-Amino- α -[[[(1,1-dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-pyridin-2-pentansäure (3,14 g; 8,0 mMol) und 4-(Difluormethylen)-piperidin-Hydrochlorid (1,63 g; 9,6 mMol) isoliert man 2,45 g (S)-[4-(5-Aminopyridin-2-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-carbamidsäure-1,1-dimethylethylester in Form eines weißen Feststoffs.
Ausbeute = 72 % ; F = 143°C.

4.5. (S)-1-[2-Amino-5-(5-aminopyridin-2-yl)-1-oxopentyl]-4-(difluormethylen)-piperidin-Hydrochlorid.

[0053] Man wendet die gleiche Verfahrensweise wie die von Beispiel 1.5. an. So erhält man ausgehend von (S)-[4-(5-Aminopyridin-2-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-carbamidsäure-1,1-dimethylethylester (2,4 g; 5,6 mMol) 2,25 g (S)-1-[2-Amino-5-(5-aminopyridin-2-yl)-1-oxopentyl]-4-(difluormethylen)-piperidin-Hydrochlorid in Form eines hygroskopischen amorphen Pulvers, welches so, wie es ist, in der nächsten Stufe eingesetzt wird.
Ausbeute = 100 %

4.6.

(S)-N-[3-[[[4-(5-Aminopyridin-2-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-3'-fluor-[1,1'-biphenyl]-2-yl]-propanamid-Hydrochlorid.

[0054] Man wendet die gleiche Verfahrensweise wie die von Beispiel 1.6. an, mit dem Unterschied, daß die Reinigung über der RP 18-Kolonne mit Hilfe eines Wasser/Acetonitril-Gradienten von 0 bis 40 % in Acetonitril durchgeführt wird. So isoliert man ausgehend von (S)-1-(2-Amino-5-(5-aminopyridin-2-yl)-1-oxopentyl)-4-(difluormethylen)-piperidin-Hydrochlorid (0,65 g; 1,6 mMol) und von [2-[Bis(oxopropyl)-amino]-3'-fluor-[1,1'-biphenyl]-3-yl]-sulfonylchlorid (0,69 g; 1,6 mMol) 0,69 g (S)-N-[3-[[[4-(5-Aminopyridin-2-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-3'-fluor-[1,1'-biphenyl]-2-yl]-propanamid-Hydrochlorid.
Ausbeute = 65 %; F = 136–140°C;
[α]_D²⁰ (°) = + 90 (c = 0,2; Methanol).

Beispiel 5 (Verbindung Nr. 6)

(S)-N-[2-[[[4-(5-Aminopyrazin-2-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-6-cyclopentylphenyl]-propanamid-Hydrochlorid.

5.1. 5-Brompyrazin-2-amin.

[0055] Man gibt zu einer Lösung von 2-Aminopyrazin (15,0 g, 0,158 Mol) in 900 ml Dichlormethan bei 0°C in kleinen Portionen 28,2 g N-Bromsuccinimid (0,158 Mol). Nach 3 Stunden filtriert man die Reaktionsmischung über einer Fritte, wäscht mit gesättigtem Natriumcarbonat (2 × 400 ml), mit Wasser (400 ml), mit einer Salzlösung (200 ml), trocknet über Natriumsulfat, filtriert und engt unter vermindertem Druck ein. Man reinigt den erhaltenen Rückstand über einer mit Siliciumdioxid beschickten Säule, wobei man unter Druck mit einem Cyclohexan/Ethylacetat-Gradienten (9/1) bis (1/1) eluiert. Man erhält 18,0 g 5-Brompyrazin-2-amin in Form eines gelblichen Pulvers.
Ausbeute = 66 %; F = 114°C.

5.2. (S)-5-(5-Aminopyrazin-2-yl)-2-[[[(1,1-dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-pent-4-insäuremethylester.

[0056] Man verfährt in gleicher Weise wie in Beispiel 1.2. beschrieben und erhält ausgehend von 7,5 g (43,0 mMol) 5-Brompyrazin-2-amin und 11,71 g (51,6 mMol) (S)-2-[[[(1,1-Dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-pent-4-insäuremethylester nach 7 Stunden bei Raumtemperatur 10,6 g (S)-5-(5-Aminopyrazin-2-yl)-2-[[[(1,1-dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-pent-4-insäuremethylester in Form eines viskosen Öls.
Ausbeute = 77 %

5.3. (S)-5-(5-Aminopyrazin-2-yl)-2-[[[(1,1-dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-pentansäuremethylester.

[0057] Man erhitzt eine Mischung aus (S)-5-(5-Aminopyrazin-2-yl)-2-[[[(1,1-dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-pent-4-insäuremethylester (10,0 g; 31,2 mMol), Ammoniumformiat (29,7 g; 468,0 mMol) und 10 % Palladium-auf-Aktivkohle (1,2 g) in Methanol (100 ml) während 3 Stunden zum Sieden am Rückfluß. Man filtriert die Reaktionsmischung, engt sie unter vermindertem Druck ein, nimmt den erhaltenen Rückstand mit Ethylacetat

(300 ml) auf, wäscht mit Salzlösung (2 × 200 ml), trocknet über Natriumsulfat, filtriert und engt unter vermindertem Druck ein. Man reinigt den erhaltenen Rückstand über einer mit Siliciumdioxid beschickten Säule, wobei man mit einer Dichlormethan/Methanol-Mischung (96/4) unter Druck eluiert. Man isoliert in diese Weise 7,9 g (S)-5-(5-Aminopyrazin-2-yl)-2-[[[(1,1-dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-pentansäuremethylester in Form eines viskosen Öls.

Ausbeute = 79 %

5.4. (S)-5-(5-Aminopyrazin-2-yl)-2-[[[(1,1-dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-pentansäure.

[0058] Man gibt zu einer Lösung von (S)-5-(5-Aminopyrazin-2-yl)-2-[[[(1,1-dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-pentansäuremethylester (7,75 g, 23,9 mMol) in Methanol (60 ml) und Wasser (20 ml) bei 0°C Lithiumhydrid (1,2 g, 28,6 mMol). Man läßt auf Raumtemperatur erwärmen und setzt die Reaktion während 18 Stunden fort. Man verdampft das Methanol unter vermindertem Druck, kühlt den erhaltenen Rückstand auf 0°C ab, stellt mit einer 1N Chlorwasserstoffsäurelösung (30 ml) auf einen pH-Wert von 3 – 4 ein, extrahiert mit Ethylacetat (2 × 200 ml), wäscht mit Salzlösung (50 ml), trocknet über Natriumsulfat, filtriert und engt unter vermindertem Druck ein. Man erhält 7,17 g (S)-5-(5-Aminopyrazin-2-yl)-2-[[[(1,1-dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-pentansäure in Form eines weißen Pulvers, welches man so, wie es ist, in der nächsten Stufen verwendet.

Ausbeute = 97 %; F = 76°C.

5.5. (S)-[4-(5-Aminopyrazin-2-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-carbamidsäure-1,1-dimethylethylester.

[0059] Man verfährt in gleicher Weise wie in Beispiel 1.4. und erhält ausgehend von 2,32 g (7,5 mMol) (S)-5-(5-Amino-pyrazin-2-yl)-2-[[[(1,1-dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-pentansäure und 1,9 g (11,25 mMol) 4-(Difluormethylen)-piperidin-Hydrochlorid 2,61 g (S)-[4-(5-Aminopyrazin-2-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-carbamidsäure-2,1-dimethylethylester in Form eines amorphen Pulvers.

Ausbeute = 82 %; F = 133°C.

5.6. (S)-1-[2-Amino-5-(5-aminopyrazin-2-yl)-1-oxopentyl]-4-(difluormethylen)-piperidin-Hydrochlorid (2:1).

[0060] Man verfährt in gleicher Weise wie in Beispiel 1.5. und erhält ausgehend von 2,6 g (6,1 mMol) (S)-[4-(5-Aminopyrazin-2-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-3-yl]-carbonyl]-butyl]-carbamidsäure-1,1-dimethylethylester 2,45 g (S)-1-[2-Amino-5-(5-aminopyrazin-2-yl)-1-oxopentyl]-4-(difluormethylen)-piperidin-Hydrochlorid (2:1) in Form eines viskosen Öls.

Ausbeute = 100 %

5.7.

(S)-N-[2-[[[4-(5-Aminopyrazin-2-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-6-cyclopentylphenyl]-propanamid-Hydrochlorid.

[0061] Man verfährt in gleicher Weise wie in Beispiel 1.6. und erhält ausgehend von 1,11 g (3,0 mMol) 2-[Bis(1-oxopropyl)-amino]-3-cyclopentylbenzolsulfonylchlorid und 1,21 g (3,0 mMol) (S)-1-[2-Amino-5-(5-aminopyrazin-2-yl)-1-oxopentyl]-4-(difluormethylen)-piperidin-Hydrochlorid (2:1) 1,3 g (S)-N-[2-[[[4-(5-aminopyrazin-2-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-6-cyclopentylphenyl]-propanamid.

Ausbeute = 68 %; F = 136 – 140°C;

$[\alpha]^{20}_D$ (°) = + 103 (c = 0,2; Methanol).

Beispiel 6 (Verbindung Nr. 71):

N-[3-[[[1

(S)-4-(5-Aminopyridin-2-yl)-1-[(4-methylpiperidin-1-yl)-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-[1,1'-biphenyl]-2-yl]-acetamid-Hydrochlorid.

6.1. 2-(Diacetylamino)-(1,1'-biphenyl)-3-sulfonylchlorid.

[0062] Man erhitzt eine Lösung des N,N-Diethylethanaminsalzes der 2-Amino-[1,1'-biphenyl]-3-sulfonsäure (31,2 g; 89,0 mMol) in Essigsäureanhydrid (93,0 ml) während 4 Stunden zum Sieden am Rückfluß. Man engt die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck ein, nimmt den erhaltenen Rückstand mit Dichlormethan (250,0 ml) auf, kühlt auf 0°C ab und gibt Phosphorpentachlorid (37,40 g; 178,0 mMol) zu. Nach 6 Stunden bei

0°C engt man die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck ein, nimmt den erhaltenen Rückstand mit Ether (500 ml) auf, wäscht mit Salzlösung (100 ml), trocknet über Natriumsulfat, filtriert und engt ein. Man chromatographiert den Rückstand über einer Florisil®-Säule unter Elution mit einem n-Hexan/Ether-Gradienten von 0 bis 60 % in Ether. Man isoliert 14,1 g 2-(Diacetylamino)-[1,1'-biphenyl]-3-sulfonylchlorid in Form eines amorphen weißen Feststoffs.

Ausbeute = 45,0 %

6.2. [(S)-4-(5-Aminopyridin-2-yl)-2-[(4-methylpiperidin-1-yl)-carbonyl]-butyl]-carbamidsäure-1,1-dimethylethylester

[0063] Man wendet die gleiche Verfahrensweise wie die von Beispiel 1.4. an, mit dem Unterschied, daß die Reinigung über einer mit Siliciumdioxid beschickten, Säule mit einem Ethylacetat/Methanol-Gradienten von 0 bis 10 % in Methanol durchgeführt wird. In dieser Weise isoliert man ausgehend von (S)-5-Amino- α -[[[1,1-dimethylethoxy]-carbonyl]-amino]-pyridin-2-pentansäure (11,0 g; 31,0 mMol) und 4-Methylpiperidin (5,5 ml; 46,0 mMol) 10,3 g [(S)-4-(5-Aminopyridin-2-yl)-1-[(4-methylpiperidin-1-yl)-carbonyl]-butyl]-carbamidsäure-1,1-dimethylethylester.

Ausbeute = 86 %.

6.3. 1-[(2S)-2-Amino-5-(5-aminopyridin-2-yl)-1-oxopentyl]-4-methylpiperidin-Hydrochlorid.

[0064] Man wendet die gleiche Verfahrensweise an wie die von Beispiel 1.5. In dieser Weise erhält man ausgehend von [(S)-4-(5-Aminopyridin-2-yl)-1-[(4-methylpiperidin-1-yl)-carbonyl]-butyl]-carbamidsäure-1,1-dimethylethylester (10,2 g; 26,0 mMol) 9,5 g 1-[(2S)-2-Amino-5-(5-aminopyridin-2-yl)-1-oxopentyl]-4-methylpiperidin-Hydrochlorid in Form eines hygroskopischen amorphen Pulvers, welches man so, wie es ist, in der nächsten Stufe verwendet.

Ausbeute = 100 %

6.4.

N-[3-[[[(1S)-4-(5-Aminopyridin-2-yl)-1-[(4-methylpiperidin-1-yl)-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-[1,1'-biphenyl]-2-yl]-acetamid-Hydrochlorid.

[0065] Man verfährt in gleicher Weise wie in Beispiel 1.6. Dabei erhält man ausgehend von 2-(Diacetylamino)-[1,1'-biphenyl]-2-sulfonylchlorid (4,57 g; 13,0 mMol) und 1-[(2S)-2-Amino-5-(5-aminopyridin-2-yl)-1-oxopentyl]-4-methylpiperidin-Hydrochlorid 5,2 g

N-[3-[[[(1S)-4-(5-Aminopyridin-2-yl)-1-[(4-methylpiperidin-1-yl)-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-[1,1'-biphenyl]-2-yl]-acetamid-Hydrochlorid.

Ausbeute = 66 %; F = 176 – 180°C;

$[\alpha]^{20}_D$ (°) = +184 (c = 0,2; Methanol).

Beispiel 7 (Verbindung Nr. 52):

N-[[[3-[(1S)-4-(5-Aminopyridin-2-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-[1,1'-biphenyl]-2-yl]-acetamid-Hydrochlorid.

[0066] Man verfährt in gleicher Weise wie in Beispiel 1.6. Man erhält ausgehend von 3,52 g (10,0 mMol) 2-(Diacetylamino)-[1,1'-biphenyl]-3-sulfonylchlorid und 4,2 g (10,5 mMol) (S)-[4-(5-Aminopyridin-2-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-carbamidsäure-1,1-dimethylethylester 4,5 g

N-[[[3-[(1S)-4-(5-Aminopyridin-2-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-[1,1'-biphenyl]-2-yl]-acetamid.

Ausbeute = 71 %; F = 170 – 174°C;

$[\alpha]^{20}_D$ (°) = + 90 (c = 0,2; Methanol).

Beispiel 8 (Verbindung Nr. 114):

N-[3-[[[(1S)-4-(6-Aminopyridin-3-yl)-1-[(4-methylpiperidin-1-yl)-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-5-phenylpyridin-4-yl]-propanamid-Hydrochlorid.

8.1 (3,5-Dibrompyridin-4-yl)-carbamidsäure-1,1-dimethylethylester.

[0067] Man erhitzt eine Mischung von Pyridin-4-yl-carbamidsäure-1,1-dimethylethylester (11,0 g; 57,0 mMol)

und N-Bromsuccinimid (25,6 g; 142,0 mMol) in Acetonitril (50 ml) während 12 Stunden auf 55°C. Man engt die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck ein, nimmt den erhaltenen Rückstand mit Ether (400 ml) auf, wäscht mit einer wäßrigen gesättigten Natriumbicarbonatlösung (2 × 200 ml), trocknet über Natriumsulfat, filtriert und engt unter vermindertem Druck ein. Man chromatographiert den Rückstand über einer mit Siliciumdioxid beschickten Säule unter Elution mit einem Ethylacetat/Cyclohexan-Gradienten von 0 bis 10 % in Ethylacetat. Man isoliert 8,2 g (3,5-Dibrompyridin-4-yl)-carbamidsäure-1,1-dimethylethylester in Form eines weißen Feststoffs.

Ausbeute = 41 %

8.2 (3-Brom-5-phenylpyridin-4-yl)-carbamidsäure-1,1-dimethylethylester.

[0068] Man erhitzt eine Mischung aus (3,5-Dibrompyridin-4-yl)-carbamidsäure-1,1-dimethylethylester (4,2 g; 12,0 mMol), Phenylboronsäure (1,76 g; 14,4 mMol), Natriumcarbonat (3,1 g; 29,2 mMol) und Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) (0,416 g; 0,36 mMol) in Dioxan (24 ml) und Wasser (12 ml) während 8 Stunden unter Argon auf 70°C. Man engt die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck ein, nimmt den erhaltenen Rückstand mit Ethylacetat (200 ml) auf, wäscht mit Wasser (2 × 100 ml) und mit Salzlösung (100 ml), trocknet über Natriumsulfat, filtriert und engt unter vermindertem Druck ein. Man chromatographiert den Rückstand über einer mit Siliciumdioxid beschickten Säule unter Elution mit einem Ethylacetat/Cyclohexan-Gradienten von 0 bis 5 %. Man isoliert 2,3 g (3-Brom-5-phenylpyridin-4-yl)-carbamidsäure-1,1-dimethylethylester in Form eines weißen Feststoffs.

Ausbeute = 55 %

8.3 Tributyl-[(phenylmethyl)-thio]-stannan.

[0069] Man gibt zu einer Lösung von Benzomethanthiol (11,72 ml; 100,0 mMol) in wasserfreiem DMF (20,0 ml) bei 20°C unter Argon tropfenweise 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU). Nach 0,5 Stunden bei 20°C kühlt man die Reaktionsmischung auf 0°C ab und gibt tropfenweise Tributylstannanchlorid zu. Man läßt auf Raumtemperatur erwärmen und rührt während weiterer 5 Stunden. Man nimmt die Reaktionsmischung mit Pentan (400 ml) auf, wäscht mit Wasser (3 × 300 ml) und mit einer Salzlösung (100 ml), trocknet über Natriumsulfat, filtriert und engt unter vermindertem Druck ein. Man erhält 39,0 g Tributyl-[(phenylmethyl)-thio]-stannan in Form eines farblosen Öls, welches man so, wie es ist, in der nächsten Stufe verwendet.

Ausbeute = 95 %

8.4 [3-Phenyl-5-[(phenylmethyl)-thio]-pyridin-4-yl]-carbamidsäure-1,1-dimethylethylester.

[0070] Man erhitzt eine Mischung aus (3-Brom-5-phenylpyridin-4-yl)-carbamidsäure-1,1-dimethylethylester (2,30 g; 6,6 mMol), Tributyl-[(phenylmethyl)-thio]-stannan (2,44 ml; 7,3 mMol) und Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) (0,30 g; 0,26 mMol) in wasserfreiem Dioxan (4,0 ml) während 10 Stunden unter Argon auf 90°C. Nach 4 Stunden und 6 Stunden gibt man Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) (0,30 g bzw. 0,15 g) zu. Man nimmt die Reaktionsmischung mit Ether (100 ml) auf, behandelt 0,5 Stunden mit einer wäßrigen 5 %-igen Kaliumfluoridlösung (50 ml), filtriert über einer Fritte, wäscht das Filtrat mit Salzlösung (50 ml), trocknet über Natriumsulfat, filtriert und engt unter vermindertem Druck ein. Man chromatographiert den erhaltenen Rückstand über einer mit Siliciumdioxid beschickten Säule unter Elution mit einem Ethylacetat/Cyclohexan-Gradienten von 0 bis 20 % in Ethylacetat. Man isoliert 1,0 g [3-Phenyl-5-[(phenylmethyl)-thio]-pyridin-4-yl]-carbamidsäure-1,1-dimethylethylester in Form eines weißen Feststoffs.

Ausbeute = 45 %

8.5 3-Phenyl-5-[(phenylmethyl)-thio]-pyridin-4-amin.

[0071] Man behandelt eine Lösung von [3-Phenyl-5-[(phenylmethyl)-thio]-pyridin-4-yl]-carbamidsäure-1,1-dimethylethylester (0,9 g; 2,7 mMol) in Methanol (50 ml) während 5 Minuten bei 0°C mit einem Chlorwasserstoffsäurestrom. Man läßt auf Raumtemperatur erwärmen und setzt das Rühren während 6 Stunden fort. Man engt die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck ein, nimmt den erhaltenen Rückstand mit Ethylacetat (150 ml) auf, behandelt mit einer wäßrigen gesättigten Kaliumcarbonatlösung (20 ml), trocknet über Natriumsulfat, filtriert und engt unter vermindertem Druck ein. Man erhält 0,8 g 3-Phenyl-5-[(phenylmethyl)-thio]-pyridin-4-amin in Form eines viskosen Öls, welches man so, wie es ist, in der nächsten Stufe verwendet.

Ausbeute = 100 %

8.6 4-[Bis(1-oxopropyl)-amino]-5-phenylpyridin-3-sulfonylchlorid.

[0072] Man erhitzt eine Lösung von 3-Phenyl-5-[(phenylmethyl)-thio]-pyridin-4-amin (0,8 g; 2,74 mMol) in Propionsäureanhydrid während 6 Stunden auf 150°C. Man engt die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck ein und verwendet sie so, wie sie ist, in der nächsten Stufe. Zu der in der obigen Weise erhaltenen rohen Mischung in Essigsäure (3 ml) und Wasser (0,2 ml) gibt man tropfenweise bei 5°C Sulfurylchlorid (0,75 ml; 9,4 mMol). Nach 0,5 Stunden bei 5°C engt man die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck ein, nimmt den erhaltenen Rückstand mit Ether (150 ml) auf, wäscht ihn mit Wasser (50 ml) und einer Salzlösung (50 ml), trocknet über Natriumsulfat, filtriert und engt unter vermindertem Druck ein. Man erhält 1,1 g 4-[Bis(1-oxopropyl)-amino]-5-phenylpyridin-3-sulfonylchlorid in Form eines viskosen Öls, welches man so, wie es ist, in der nächsten Stufe verwendet.

Ausbeute = 100 %

8.7

N-[3-[[[(1S)-4-(6-Aminopyridin-3-yl)-1-[(4-methylpiperidin-1-yl)-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-5-phenylpyridin-4-yl]-propanamid-Hydrochlorid.

[0073] Man gibt zu einer Mischung von 1-[(2S)-2-Amino-5-(6-aminopyridin-3-yl)-1-oxopentyl]-4-methylpiperidin-Hydrochlorid (0,35 g; 1,1 mMol) und Triethylamin (0,45 ml; 3,3 mMol) in Dichlormethan (3 ml) tropfenweise bei 0°C eine Lösung von 4-[Bis(1-oxopropyl)-amino]-5-phenylpyridin-3-sulfonylchlorid (0,5 g; 1,0 mMol) in Dichlormethan (3 ml). Nach 6 Stunden bei 0°C nimmt man die Reaktionsmischung mit Ethylacetat (100 ml) auf, wäscht mit Salzlösung (50 ml), trocknet über Natriumsulfat, filtriert und engt unter vermindertem Druck ein. Man nimmt den erhaltenen Rückstand mit Tetrahydrofuran (20,0 ml) auf, kühlt auf 0°C ab und behandelt während 5 Minuten mit einem gasförmigen Ammoniakstrom. Nach 4 Stunden bei Raumtemperatur engt man die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck ein, chromatographiert den Rückstand über einer mit Siliciumdioxid beschickten Säule unter Elution mit einem Dichlormethan/Methanol-Gradienten von 0 bis 5 % in Methanol. Man isoliert 0,45 g der Base (Ausbeute = 77 %), welche man mit 2 ml einer 0,1N Lösung von Chlorwasserstoffsäure in Isopropanol aufnimmt und unter vermindertem Druck einengt. Man reinigt den Rückstand säulenchromatographisch über Siliciumdioxid RP 18 unter Elution mit einer Acetonitril/Wasser-Mischung (3/7). Man isoliert 0,42 g

N-[3-[[[(1S)-4-(6-Aminopyridin-3-yl)-1-[(4-methylpiperidin-1-yl)-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-5-phenylpyridin-4-yl]-propanamid-Hydrochlorid.

Ausbeute = 66 %; F = 180–184°C;

$[\alpha]_D^{20}$ (°) = + 100 (c = 0,2; Methanol).

Beispiel 9 (Verbindung Nr. 118):

N-[(1S)-4-(5-Amino-2-pyridinyl)-1-[[4-(difluormethylen)-1-piperidinyl]-carbonyl]-butyl]-2-(formylamino)-3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-sulfonamid-Hydrochlorid.

9.1

[1,1'-Biphenyl]-3-sulfonamid-2-amino-N-[(1S)-4-(5-amino-2-pyridinyl)-1-[[4-(difluormethylen)-1-piperidinyl]-carbonyl]-butyl]-3'-methyl.

[0074] Man gibt zu einer gerührten Lösung von 0,64 g (1,77 mMol) (1S)-5-Amino-α-[[4-(difluormethylen)-1-piperidinyl]-carbonyl]-2-pyridin-butanamin-Dihydrochlorid in 10 ml Dichlormethan tropfenweise 0,74 ml Triethylamin (5,31 mMol) und gibt anschließend eine Lösung von 2-Amino-3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-sulfonylchlorid (0,50 g; 1,77 mMol) in 2 ml Dichlormethan tropfenweise bei 0°C zu. Nach 16-stündigem Rühren bei Raumtemperatur dampft man das Reaktionsmedium unter vermindertem Druck ein und nimmt den Rückstand mit 100 ml Ethylacetat auf und wäscht mit 25 ml einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und dann mit 25 ml einer gesättigten Natriumchloridlösung und trocknet über Na₂SO₄. Man verdampft das Lösungsmittel unter vermindertem Druck und chromatographiert den Rückstand über Siliciumdioxid unter Verwendung eines Dichlormethan/Methanol-Gradienten von 0 bis 10 % in Methanol und erhält 0,6 g des reinen Produkts.

Ausbeute = 60 %

9.2

N-[(1S)-4-(5-Amino-2-pyridinyl)-1-[[4-(difluormethylen)-1-piperidinyl]-carbonyl]-butyl]-2-(formylamino)-3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-sulfonamid-Hydrochlorid.

[0075] Man erhitzt eine Lösung von 0, 55 g

[1,1'-Biphenyl]-3-sulfonamid-2-amino-N[(1S)-4-(5-amino-2-pyridinyl)-1-[[4-(difluormethylen)-1-piperidinyl]-carbonyl]-butyl]-3'-methyl (1 mMol) in 3 ml Orthoameisensäureethylester unter Argon und unter Rühren während 7 Stunden auf 125°C. Anschließend gießt man das Reaktionsmedium auf eine Lösung von 50 ml Essigsäure und 50 ml Wasser und erhitzt während 1 Stunde auf 100°C. Nach dem Eindampfen unter vermindertem Druck nimmt man den Rückstand mit 100 ml Ethylacetat auf, wäscht mit 50 ml einer gesättigten Natriumchloridlösung und trocknet über Na₂SO₄. Man verdampft das Lösungsmittel unter vermindertem Druck, nimmt den Rückstand mit 10 ml einer 0,1 N Chlorwasserstoffsäurelösung in Isopropanol auf und dampft unter vermindertem Druck ein. Man chromatographiert das Produkt anschließend über Siliciumdioxid RP18 in einer N/100 Chlorwasserstoffsäure/Acetonitril-Mischung von 0 bis 100 % Acetonitril und erhält in dieser Weise 0,22 g des gewünschten Produkts.

Ausbeute = 37 %; F = 168°C;

$[\alpha]_D^{20}$ (°) = + 108 (c = 0,2; Methanol).

Beispiel 10 (Verbindung Nr. 123):

N-[2-[[[(1S,3Z)-4-(5-Amino-2-pyridinyl)-1-[[4-(difluormethylen)-1-piperidinyl]-carbonyl]-3-butenyl]-amino]-sulfonyl]-6-(2-thienyl)-phenyl]-acetamid-Hydrochlorid.

10.1 (2S)-2-[(2,2-Dimethyl-1-oxopropoxy)-amino]-5-nitro-2-pyridinyl)-4-pentensäure-methylester.

[0076] Man gibt zu einer Lösung von 11,95 g (52,6 mMol) (2S)-2-[(2,2-Dimethyl-1-oxopropoxy)-amino]-4-pentensäure-methylester und 10 g (63,1 mMol) 2-Chlor-5-nitropyridin in 100 ml Dichlormethan 18,3 ml (105,2 mMol) Diisopropylethylamin und dann 380 mg (2,6 mMol) Kupferbromid. Man entgast das Medium durch Einleiten von Argon während 15 Minuten. Unter Argon gibt man dann 740 mg (1,05 mMol) Tetrakisphenylphosphin-palladium(0) zu dem Reaktionsmedium, welches man anschließend während 4 Stunden zum Sieden am Rückfluß (Temperatur = 40°C) erhitzt. Hierbei verfärbt sich das Medium schwarz. Man verdampft das Dichlormethan und nimmt den Rückstand mit 500ml Ethylacetat auf. Man wäscht die organische Phase mit einer gesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über wasserfreiem Natriumsulfat und dampft zur Trockne ein. Man reinigt den Verdampfungsrückstand über Siliciumdioxid mit einer Cyclohexan/Ethylacetat-Mischung (85/15) und erhält 16,6 g eines kastanienfarbenen Pulvers.

Ausbeute = 90 %

10.2 (2S)-5-(5-Amino-2-pyridinyl)-2-[(2,2-dimethyl-1-oxopropoxy)-amino]-4-pentensäure-methylester.

[0077] Man erhitzt eine Mischung aus 11,6 g (33,2 mMol) (2S)-2-[(2,2-Dimethyl-1-oxopropoxy)-amino]-5-nitro-2-pyridinyl)-4-pentensäure-methylester, 6,5 g (116,2 mMol) Eisen, 100 ml Wasser, 200 ml Ethanol und 20 ml Essigsäure während 5 Stunden zum Sieden am Rückfluß. Man verdampft das Ethanol, filtriert das Medium über Celit, extrahiert das Produkt mit Dichlormethan, trocknet die organische Phase über wasserfreiem Magnesiumsulfat und dampft zur Trockne ein. Man reinigt den Verdampfungsrückstand über Siliciumdioxid mit einer Dichlormethan/Methanol-Mischung (97/3) und erhält 8 g eines kastanienfarbenen Pulvers.

Ausbeute = 80 %

10.3 (2S,4Z)-5-(5-Amino-2-pyridinyl)-2-[(2,2-dimethyl-1-oxopropoxy)-amino]-4-pentensäure-methylester.

[0078] Man löst 4 g (12,5 mMol) (2S,4Z)-5-(5-Amino-2-pyridinyl)-2-[(2,2-dimethyl-1-oxopropoxy)-amino]-4-pentensäure-methylester in 100 ml Ethylacetat, bringt die Lösung in eine Parr-Vorrichtung ein und hydriert sie bei einem Druck von 8 psi während 4 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert über ein Whatman-Papierfilter und dampft das Filtrat ein. Man reinigt den rohen Rückstand über Siliciumdioxid mit einer Cyclohexan/Ethylacetat-Mischung (1/1) und erhält 1,8 g eines hellkastanienfarbenen Pulvers.

Ausbeute = 45 %

10.4 (2S,4Z)-5-(5-Amino-2-pyridinyl)-2-[(2,2-dimethyl-1-oxopropoxy)-amino]-4-pentensäure.

[0079] Man gibt zu einer Lösung von (2S,4Z)-5-(5-Amino-2-pyridinyl)-2-[(2,2-dimethyl-1-oxopropoxy)-amino]-4-pentensäure-methylester (1,8 g, das heißt 5,6 mMol) in einer Methanol/Wasser-Mischung (45/15) 260 mg Lithiumhydroxid (6,16 mMol). Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur, dampft dann das Medium durch azeotrope Destillation von Toluol zur Trockne ein, gibt 1,6 ml 4N Chlorwasserstoffsäure in Dioxan und 30 ml Dichlormethan zu dem Medium. Man dampft erneut zur Trockne ein und erhält die erwartete Verbindung quantitativ in Form eines orangefarbenen Harzes.

10.5 6-(1Z,4S)-5-[4-(Difluormethylen)-1-piperidiny]-4-[2,2-dimethyl-1-oxopropoxy]-amino]-5-oxo-1-pentenyl-3-pyridinamin.

[0080] Man gibt zu einer Lösung von 1,07 g (6,2 mMol) 4-Difluormethylen-piperidin in einer Dichlormethan/Dimethylformamid-Mischung (8/2) unter Argon 2,82 ml (16,1 mMol) Diisopropylethylamin. Man kühlt das Medium auf 0°C ab und gibt bei dieser Temperatur 2,2 g (6,2 mMol) (2S,4S)-5-(5-Amino-2-pyridinyl)-2-[(2,2-dimethyl-1-oxopropoxy)-amino]-4-pentensäure und 2,2 g (6,93 mMol) TBTU zu. Man rührt das Medium über Nacht und läßt die Temperatur auf Raumtemperatur ansteigen. Man dampft das Medium zur Trockne ein, nimmt mit Ethylacetat auf, wäscht mit einer gesättigten Natriumcarbonatlösung, trocknet die organische Phase über wasserfreiem Natriumsulfat und dampft zur Trockne ein. Man reinigt den Verdampfungsrückstand über Siliciumdioxid mit einer Cyclohexan/Ethylacetat/Methanol-Mischung (45/45/10).

Ausbeute = 75 %

10.6

N-[2-[[[(1S,3Z)-4-(5-Amino-2-pyridinyl)-1-[[4-(difluormethylen)-1-piperidiny]-carbonyl]-3-butenyl]-amino]-sulfonyl]-6-(2-thienyl)-phenyl]-acetamid-Hydrochlorid

[0081] Man gibt 46 mMol (11,5 ml) 4N Chlorwasserstoffsäure in Dioxan zu einer Lösung von 1,95 g (4,6 mMol) 6-(1Z,4S)-5-[4-(difluormethylen)-1-piperidiny]-4-[2,2-dimethyl-1-oxopropoxy]-amino]-5-oxo-1-pentenyl-3-pyridinamin in 40 ml Dichlormethan. Man rührt das Medium über Nacht bei Raumtemperatur, dampft dann das Medium zur Trockne ein, nimmt 351 mg (0,98 mMol) des Rückstands mit 3 ml Dichlormethan auf und gibt 401 µl (2,94 mMol) Triethylamin zu. Man kühlt das Medium auf 0°C ab und gibt bei dieser Temperatur 350 mg (0,98 mMol) 2-[(Diacetylamino)-1,1'-biphenyl]-3-sulfonylchlorid zu und rührt während 1 Stunde, wobei man die Temperatur auf Raumtemperatur ansteigen läßt. Man wäscht das Medium mit einer wäßrigen Natriumchloridlösung, dampft zur Trockne ein, nimmt den Rückstand mit 5 ml Tetrahydrofuran auf, kühlt das Medium auf 0°C ab und leitet während 45 Minuten Ammoniak ein. Man verdampft das Tetrahydrofuran, reinigt über Siliciumdioxid mit einer Cyclohexan/Ethylacetat-Mischung (3/7) und dann auf einer inversen Phase mit Hilfe eines N/100-Chlorwasserstoffsäure/Acetonitril-Gradienten von 0 % bis 100 % Acetonitril.

Ausbeute = 20 %; F = 170°C ;

$[\alpha]_D^{20}$ (°) = +40 (c = 0,2; Methanol).

Beispiel 11 (Verbindung Nr. 121)

N-[3-[[[(1S,3E)-4-(5-Amino-2-pyridinyl)-1-[[4-(difluormethylen)-1-piperidiny]-carbonyl]-3-butenyl]-amino]-sulfonyl]-1,1'-biphenyl]-2-yl-acetamid-Hydrochlorid

11.1. (2S)-2-[(Triphenylmethylamino)-4-pentensäure-methylester

[0082] Man gibt zu einer Lösung von 2 g (8,8 mMol) (S)-2-[[1,1-Dimethylethoxy]-carboxy]-amino]-pent-4-ensäure-methylester in 5 ml Dichlormethan 22 ml (88 mMol) 4N Chlorwasserstoffsäure in Dioxan. Man rührt während 2 Stunden bei Raumtemperatur, dampft dann das Medium zur Trockne ein, nimmt mit 8 ml Dichlormethan auf, gibt 1,8 ml (13,2 mMol) Triethylamin zu, kühlt das Medium auf 0°C ab und gibt bei dieser Temperatur 2,6 g (0,65 mMol) Tritylchlorid zu.

[0083] Man läßt die Temperatur unter Rühren über Nacht auf Raumtemperatur ansteigen, wäscht das Medium mit Wasser, trocknet über wasserfreiem Natriumsulfat und dampft zur Trockne ein. Man reinigt den Verdampfungsrückstand über Siliciumdioxid mit einer Cyclohexan/Ethylacetat-Mischung (9/1) und erhält 3 g eines weißen viskosen Feststoffs.

Ausbeute = 92 %.

11.2. (2S)-5-(Tributylstannyl)-2-[(triphenylmethyl)-amino]-4-pentensäure-methylester.

[0084] Man leitet in eine Lösung von 200 mg (0,54 mMol) (2S)-2-[(Triphenylmethyl)-amino]-4-pentensäure-methylester in 2 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran während 10 Minuten Argon ein. Man gibt 5 % Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) (3 mg; $2,7 \cdot 10^{-3}$ mMol) zu. Nachdem das Medium homogen ist, kühlt man auf 0°C ab und gibt unter Argon bei 0°C tropfenweise 173 µl (0,65 mMol) Tributylzinnhydrid zu. Das Medium verfärbt sich undurchsichtig gelb. Man rührt während 2 Stunden und läßt die Temperatur auf Raumtemperatur ansteigen, dampft dann das Medium zur Trockne ein und reinigt über Florisil® unter Elution mit reinem Cyclohexan. Man erhält eine transparente viskose Flüssigkeit.

11.3. (2S,4E)-5-(5-Nitro-2-pyridinyl)-2-[(triphenylmethyl)-amino]-4-pentensäuremethylester.

[0085] Man leitet in eine Lösung von 80 mg (0,13 mMol) (2S)-5-(Tributylstannyl)-2-[(triphenylmethyl)-amino]-4-pentensäure-methylester und 39,5 mg (0,19 mMol) 2-Brom-5-nitropyridin in 1 ml wasserfreiem Dioxan während 10 Minuten Argon ein. Man gibt anschließend 11,4 mg (0,0125 mMol) Tetrakistriphenylphosphin-palladium(0) zu, erhitzt unter Argon während 24 Stunden auf 110°C, wäscht dann das Medium mit einer gesättigten Kaliumfluoridlösung und extrahiert mit Ethylacetat. Man trocknet die organische Phase über wasserfreiem Natriumsulfat, engt unter vermindertem Druck ein und reinigt den Verdampfungsrückstand über Siliciumdioxid mit einer Cyclohexan/Ethylacetat-Mischung (98/2 und dann 95/5) und erhält 20 mg eines gelben Öls. Ausbeute = 31.

11.4. (2S,4E)-5-(5-Amino-2-pyridinyl)-2-[(triphenylmethyl)-amino]-4-pentensäure-methylester.

[0086] Man erhitzt eine Mischung aus 1,2 g (2,43 mMol) (2S, 4E)-5-(5-Nitro-2-pyridinyl)-2-[(triphenylmethyl)-amino]-4-pentensäure-methylester, 477 mg (8,5 mMol) Eisen, 3,6 ml Wasser, 7,2 ml Ethanol und 720 µl Essigsäure während 40 Minuten auf 110°C. Dann filtriert man das Medium über Celit, verdampft das Ethanol unter vermindertem Druck, extrahiert den rohen Rückstand mit einer Dichlormethan/Isopropanol-Mischung (75/25), trocknet die organische Phase über wasserfreiem Natriumsulfat und engt unter vermindertem Druck ein. Man reinigt den Verdampfungsrückstand über Siliciumdioxid mit einer Cyclohexan/Ethylacetat-Mischung (6/4) und erhält 500 mg eines gelben Öls. Ausbeute = 41,6.

11.5. (2S,4E)-2-[(2,2-Dimethyl-1-oxopropoxy)-amino]-5-[5-[2,2-dimethyl-1-oxopropyl)-amino]-2-pyridinyl]-4-pentensäure-methylester.

[0087] Man erhitzt eine Lösung von 500 mg (1,08 mMol) (2S,4E)-5-(5-Amino-2-pyridinyl)-2-[(triphenylmethyl)-amino]-4-pentensäure-methylester in 3,24 ml Chlorwasserstoffsäure und 2 ml Tetrahydrofuran während 1 Stunde 30 Minuten bei 65°C zum Sieden am Rückfluß. Man läßt das Medium abkühlen, gibt 1N Natriumhydroxidlösung bis zu einem basischen pH-Wert zu dem Medium, gibt 2,35 g (10,8 mMol) Di-tert.-butylcarbonat zu und rührt das Medium während 24 Stunden bei Raumtemperatur. Man wäscht das Medium mit Diethylether, säuert mit Citronensäure an und extrahiert das rohe Material mit Dichlormethan. Man trocknet die organische Phase über wasserfreiem Natriumsulfat, dampft zur Trockne ein und erhält 300 mg eines gelben Öls. Ausbeute = 60.

11.6.

N-(1S,3E)-1-[[4-(Difluormethylen)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-[5-(2,2-dimethyl-1-oxopropyl)-amino]-2-pyridinyl]-3-butenyl]-2,2-dimethylpropanamid.

[0088] Man gibt zu einer Lösung von 120 mg (0,73 mMol) 4-Difluormethylenpiperidin in 8 ml Dichlormethan und 509 µl Diisopropylethylamin bei 0°C 300 mg (0,73 mMol) (2S,4E)-2-[(2,2-Dimethyl-1-oxopropyl)-amino]-5-[5-(2,2-dimethyl-1-oxopropyl)-amino]-2-pyridinyl]-4-pentensäure-methylester und dann 257 mg (0,80 mMol) TBTU. Man rührt das Medium während 2 Stunden 30 Minuten bei 0°C, verdampft dann das Dichlormethan, nimmt den Rückstand mit Ethylacetat auf, wäscht mit einer gesättigten Natriumcarbonatlösung und dann mit Wasser und trocknet über wasserfreiem Natriumsulfat. Man engt die organische Phase im Vakuum ein, reinigt den Verdampfungsrückstand über Siliciumdioxid mit einer Dichlormethan/Methanol-Mischung (99/1) und erhält 342 mg eines gelben Öls. Ausbeute = 89,7 %.

11.7.

N-[3-[[[(1S,3E)-4-(5-Amino-2-pyridinyl)-1-[[4-(difluormethylen)-1-piperidinyl]-carbonyl]-3-butenyl]-amino]-sulfonyl][1,1'-biphenyl]-2-yl-acetamid-Hydrochlorid.

[0089] Man gibt zu einer Lösung von 342 mg (0,66 mMol) N-(1S,3E)-1-[[4-(Difluormethylen)-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-[5-(2,2-dimethyl-1-oxopropyl)-amino]-2-pyridinyl]-3-butenyl]-2,2-dimethylpropanamid in 4 ml Dichlormethan 4,6 ml (6,6 mMol) 4N Chlorwasserstoffsäure in Dioxan. Man rührt das Medium während 2 Stunden bei Raumtemperatur, dampft dann zur Trockne ein, nimmt den Verdampfungsrückstand mit 3 ml Dichlormethan auf, gibt 315 µl (2,31 mMol) Triethylamin zu und kühlt das Medium auf 0°C ab. Bei dieser Temperatur gibt man 232 mg (0,66 mMol) 2-(Diacetylamino)-[1,1'-biphenyl]-3-sulfonylchlorid zu, läßt unter Rühren während 2 Stunden auf Raumtemperatur erwärmen, wäscht das Medium mit einer gesättigten Natriumchloridlösung, trocknet die organische Phase über wasserfreiem Natriumsulfat und

dampft zur Trockne ein. Man nimmt den Rückstand mit 4 ml Tetrahydrofuran auf, kühlt auf 0°C ab, leitet während 45 Minuten bei 0°C Ammoniak ein und dampft zur Trockne ein. Man reinigt den Verdampfungsrückstand über Siliciumdioxid in einer Cyclohexan/Ethylacetat-Mischung (2/8) und dann über inverser Phase mit Hilfe eines N/100 Chlorwasserstoffsäure/Acetonitril-Gradienten von 0 bis 100 % Acetonitril und erhält 150 mg der erwarteten Verbindung.

Ausbeute = 38 % ; F = 175°C;

$[\alpha]_D^{20}$ (°) = + 76 (c = 0,1; Methanol).

Beispiel 12 (Verbindung Nr. 126):

(S)-N-[3-[[[3-(5-Amino-2-pyridinyl)-1-[[4-(difluormethylen)-1-piperidinyl]-carbonyl]-propyl]-amino]-sulfonyl][1,1'-biphenyl]-2-yl]-acetamid-hydrochlorid.

12.1. (S)-4-Iod-2-[[[(phenylmethoxy)-carbonyl]-amino]-butansäure-phenylmethylester.

[0090] Man gibt zu einer Lösung von 30 g (80 mMol) (L)-(N)-[(Phenylmethoxy)-carbonyl]-glutaminsäure-1-phenylmethylester in 800 ml Tetrachlorkohlenstoff unter Argon 14 g (43 mMol) Di-(acetyloxy)-iodbenzol und 10,5 g (41 mMol) Iod. Man erhitzt die Mischung unter UV-Bestrahlung zum Sieden am Rückfluß. Nach 1 Stunde 30 Minuten gibt man erneut 14 g (43 mMol) Di-(acetyloxy)-iodbenzol und 10,5 g Iod zu. Nach 2-stündiger UV-Bestrahlung wäscht man die Mischung mit einer 10 %-igen Natriumhydrogensulfatlösung (2 × 300 ml), dann mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung und schließlich mit 200 ml Wasser. Man trocknet die Mischung über Natriumsulfat, engt unter vermindertem Druck ein und reinigt durch Filtration über einer mit Kieselgel beschickten Säule unter Elution mit einer Cyclohexan/Ethylacetat-Mischung (95/5). Man erhält 12,8 g (S)-4-Iod-2-[[[(phenylmethoxy)-carbonyl]-amino]-butansäure-phenylmethylester in Form eines Öls.

Ausbeute = 35 %.

12.2. (S)-5-Nitro-α-[[[(phenylmethoxy)-carbonyl]-amino]-2-pyridin-butansäurephenylmethylester.

[0091] Man erhitzt eine Suspension von 6 g (92 mMol) pulverförmigem Zink und 0,4 ml (4,7 mMol) 1,2-Dibromethan in 7 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid unter Rühren und unter Argon während 45 Minuten auf 60°C. Dann gibt man 0,126 ml (1 mMol) Trimethylsilylchlorid zu und rührt die Mischung heftig während 30 Minuten bei Raumtemperatur. Dann gibt man eine Lösung von 7 g (15,4 mMol) (S)-4-Iod-2-[[[(phenylmethoxy)-carbonyl]-amino]-butansäure-phenylmethylester in 1 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid zu. Nach 30 Minuten bei Raumtemperatur gibt man 0,28 g (0,31 mMol) Tris(dibenzylidenacetone)-dipalladium(0), 0,38 g (1,24 mMol) Tri-orthotolylphosphin, 3,78 g (18,5 mMol) 2-Brom-5-nitropyridin und 1 ml wasserfreies N,N-Dimethylformamid zu und rührt die Mischung während 3 Stunden bei Raumtemperatur. Man nimmt das Reaktionsmedium mit 200 ml Ethylacetat und 5 g Aktivkohle auf und filtriert über einer Celitschicht. Man spült den Filterkuchen mit 2 × 100 ml Ethylacetat, vereinigt die organischen Phasen, wäscht sie mit 5 × 100 ml Wasser, trocknet sie über Natriumsulfat und engt sie unter vermindertem Druck ein. Man reinigt den Rückstand durch Filtration über einer Kieselgelsäule unter Elution mit einem Cyclohexan/Ethylacetat-Gradienten von 0 bis 20 % Ethylacetat. Man erhält in dieser Weise 5,16 g (S)-5-Nitro-α-[[[(phenylmethoxy)-carbonyl]-amino]-2-pyridin-2butansäure-phenylmethylester in Form eines gelben Schaums.

Ausbeute = 74 %.

12.3. (S)-α,5-Diamino-2-pyridinbutansäure

[0092] Man rührt eine Mischung aus 5,16 g (11,5 mMol) (S)-5-Nitro-α-[[[(phenylmethoxy)-carbonyl]-amino]-2-pyridinbutansäure-phenylmethylester, 2 g Aktivkohle und 0,77 g Palladium-auf-Aktivkohle in 100 ml Methanol und 100 ml Wasser während 4 Tagen bei Raumtemperatur unter einem Wasserstoffdruck von 50 psi. Man filtriert das Reaktionsmedium über eine Celitschicht, spült den Filterkuchen mit 3 × 50 ml siedendem Wasser, vereinigt die wäßrigen Phasen und engt sie unter vermindertem Druck ein. Man erhält in dieser Weise 2,05 g (S)-α,5-Diamino-2-pyridinbutansäure in Form eines weißen Feststoffs.

Ausbeute = 92 % ; F = > 260°C.

12.4. (S)-α,5-Bis[[[(1,1-dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-2-pyridin-butansäure

[0093] Man gibt zu einer Lösung von 0,85 g (4,36 mMol) (S)-α,5-Diamino-2-pyridinbutansäure in 50 ml Wasser und 50 ml 1,1-Dimethylethanol 1,05 ml (9,19 mMol) einer wäßrigen 35 %-igen Natriumhydroxidlösung und 2 g (9,17 mMol) Bis-1,1-dimethylethyl-dicarbonat. Man rührt die Lösung während 2 Stunden bei Raumtemperatur und gibt erneut 2 g (9,17 mMol) Bis-1,1-dimethylethyl-dicarbonat und 1 ml einer wäßrigen 35 %-igen Na-

triumhydroxidlösung zu. Nach dem Rühren während 15 Stunden bei Raumtemperatur verdünnt man das Reaktionsmedium mit 100 ml einer wäßrigen 1N Natriumhydroxidlösung und 50 ml einer gesättigten Natriumchloridlösung und wäscht dann mit 2 × 300 ml Ether. Man säuert die wäßrige Phase mit Citronensäure auf einen pH-Wert von 4 – 5 an und extrahiert mit einer Dichlormethan/Isopropanol-Mischung (75/25) (2 × 100 ml). Man vereinigt die organischen Phasen, engt sie unter vermindertem Druck ein und nimmt den Rückstand mit 100 ml Toluol auf und engt erneut unter vermindertem Druck ein. Man erhält 1,18 g (S)- α ,5-Bis[[[(1,1-dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-2-pyridinbutansäure in Form eines viskosen Öls.

Ausbeute = 69 %

12.5.

(S)-1-[[4-(Difluormethylen)-1-piperidiny]-carbonyl]-3-[5-[[[(1,1-dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-2-pyridinyl]-propyl]-carbamidsäure-1,1-dimethylethylester.

[0094] Man gibt zu einer Mischung von 1,18 g (3 mMol) (S)- α ,5-Bis[[[(1,1-dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-2-pyridinbutansäure, 1,15 ml (6,6 mMol) N,N-Diisopropylethylamin und 0,56 g (3,3 mMol) 4-Difluormethylen-1-piperidin-Hydrochlorid in 30 ml Dichlormethan bei 0°C unter Argon und unter Rühren 1,16 g (3,6 mMol) O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluorborat (TBTU). Man läßt die Temperatur auf Raumtemperatur ansteigen und setzt das Rühren während 2 Stunden fort. Man verdünnt das Reaktionsmedium mit 50 ml Dichlormethan, wäscht mit 50 ml Wasser, mit 50 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung und erneut mit 2 × 50 ml Wasser. Man trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, engt unter vermindertem Druck ein und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel unter Elution mit einer Cyclohexan/Ethylacetat-Mischung (1/1). Man erhält 1,62 g (S)-1-[[4-(Difluormethylen)-1-piperidiny]-carbonyl]-3-[5-[[[(1,1-dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-2-pyridinyl]-propyl]-carbamidsäure-1,1-dimethylethylester in Form eines viskosen Öls.

Ausbeute = 100 %

12.6. (S)-5-Amino- α -[[4-(difluormethylen)-1-piperidiny]-carbonyl]-2-pyridin-propanamin-Hydrochlorid.

[0095] Man behandelt eine Lösung von 1,62 g (3,18 mMol) (S)-1-[[4-(Difluormethylen)-1-piperidiny]-carbonyl]-3-[5-[[[(1,1-dimethylethoxy)-carbonyl]-amino]-2-pyridinyl]-propyl]-carbamidsäure-1,1-dimethylethylester in 50 ml Dichlormethan während 5 Minuten bei 0°C mit einem Chlorwasserstoffstrom. Man läßt die Temperatur der Lösung auf Raumtemperatur ansteigen und setzt das Rühren während 3 Stunden fort. Man filtriert den erhaltenen weißen Niederschlag anschließend ab und spült ihn mit 10 ml Dichlormethan. Man erhält in dieser Weise 1 g (S)-5-Amino- α -[[4-(difluormethylen)-1-piperidiny]-carbonyl]-2-pyridinpropanamin-Hydrochlorid (2:1), welches stark hygroskopisch ist und so, wie es ist, in der nächsten Stufe verwendet wird.

Ausbeute = 88 % ; F = 70°C

12.7.

(S)-N-[3-[[[3-(5-Amino-2-pyridinyl)-1-[[4-(difluormethylen)-1-piperidiny]-carbonyl]-propyl]-amino]-sulfonyl][1,1'-biphenyl]-2-yl]-acetamid-Hydrochlorid

[0096] Man gibt zu einer Lösung von 0,7 g (1,83 mMol) (S)-5-Amino- α -[[4-(difluormethylen)-1-piperidiny]-carbonyl]-2-pyridinpropanamin-Hydrochlorid (2:1) in 20 ml Dichlormethan 0,8 ml (5,7 mMol) Triethylamin und kühlt unter Rühren auf 0°C ab. Dann gibt man 0,58 g (1,64 mMol) 2-(Diacetylamino)-[1,1'-biphenyl]-3-sulfonylchlorid in kleinen Portionen zu. Nach 2 Stunden bei 0°C gibt man 50 ml Dichlormethan zu und wäscht die Lösung nacheinander mit 2 × 20 ml Wasser, 50 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung und 2 × 10 ml Wasser. Man trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, engt sie unter vermindertem Druck ein, nimmt den erhaltenen Rückstand mit 20 ml Tetrahydrofuran auf, kühlt ihn auf 0°C und behandelt ihn während 5 Minuten mit einem Ammoniakstrom. Man läßt die Temperatur der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur ansteigen und engt nach 4 Stunden unter vermindertem Druck ein. Man reinigt den Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel unter Elution und unter Druck mit einer Dichlormethan/Methanol-Mischung (99/1). Nach dem Einengen unter vermindertem Druck nimmt man den Rückstand erneut in 1,8 ml einer 1M Lösung von Chlorwasserstoff in Methanol (1,8 mMol) auf, engt erneut unter vermindertem Druck ein und reinigt säulenchromatographisch über RP18 unter Elution im Verlaufe von 60 Minuten mit einem Acetonitril/N/1000 Chlorwasserstoffsäure-Gradienten von 5/95 bis 100/0. Man erhält nach dem Gefriertrocknen 0,61 g (S)-N-[3-[[[3-(5-Amino-2-pyridinyl)-1-[[4-(difluormethylen)-1-piperidiny]-carbonyl]-propyl]-amino]-sulfonyl][1,1'-biphenyl]-2-yl]-acetamid-Hydrochlorid in Form eines weißen Pulvers.

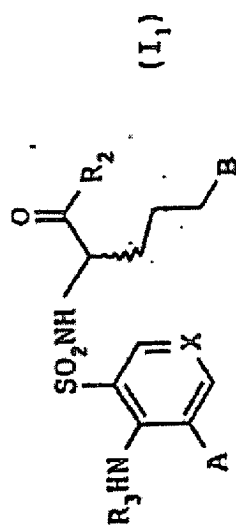
Ausbeute = 60 % ; F = 184 – 186°C;

[α]_D²⁰ (°) = +118 (c = 0,23; Methanol).


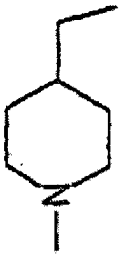
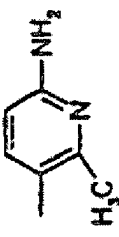

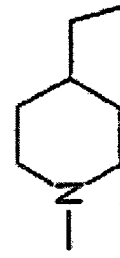
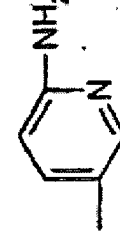

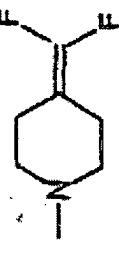
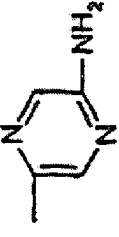

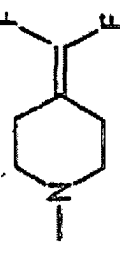
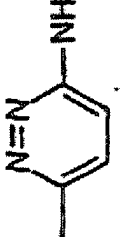

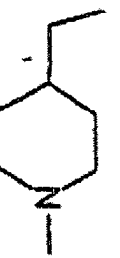

[0097] Legende der folgenden Tabellen:



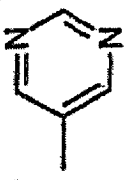

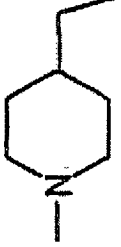
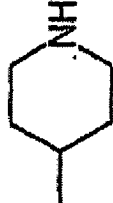

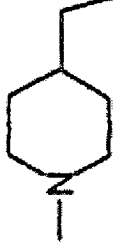
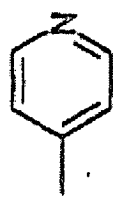

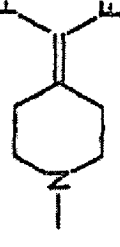
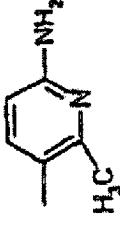

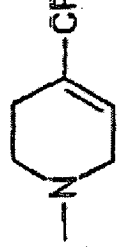
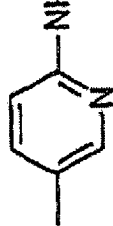
- in der Spalte "Salz" steht "HCl" für ein Hydrochlorid, wobei das in Klammern angegebene Verhältnis für das (Säure:Base)-Verhältnis steht,
- in der Spalte " $[\alpha]_D^{20}$ " beträgt die Konzentration $c = 0,2$ in Methanol mit Ausnahme der Verbindungen Nr. 9 und Nr. 11 ($c = 0,4$; Methanol).

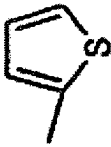
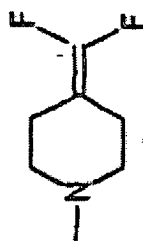
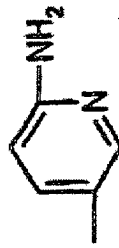

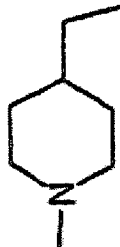
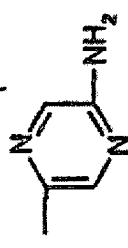

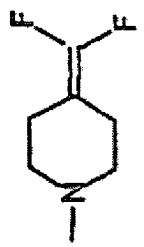
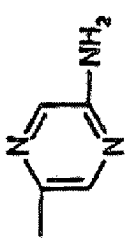
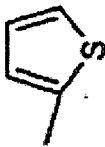
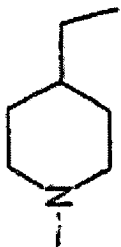
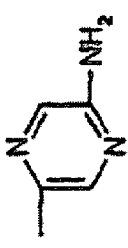

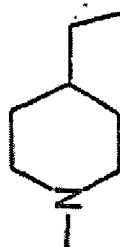
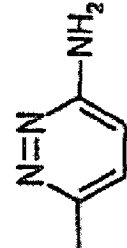
Tabelle 1


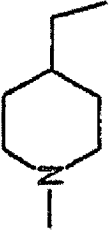
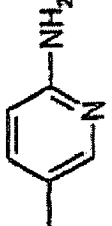

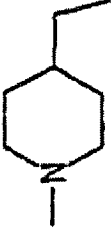
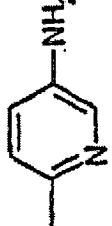

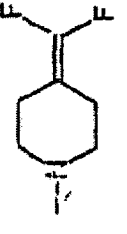
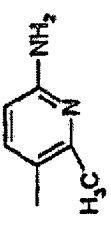

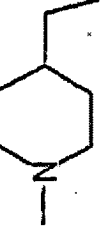
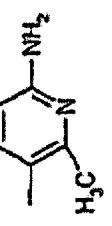

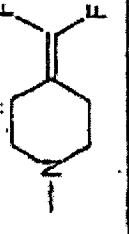
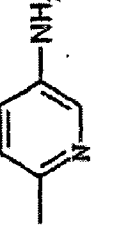
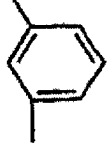
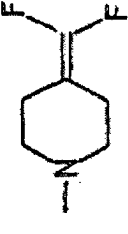
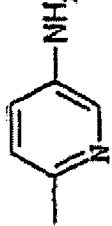



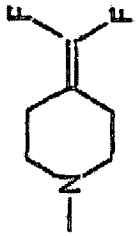
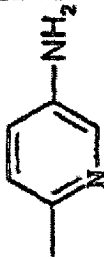
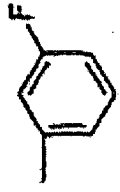
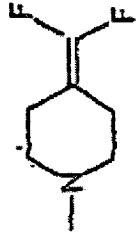
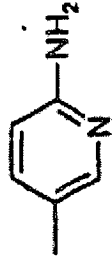
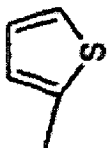
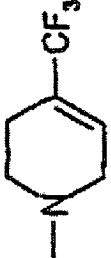
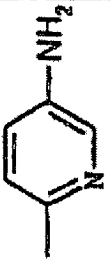

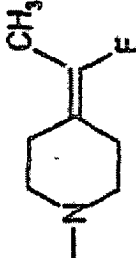
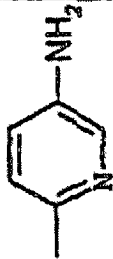

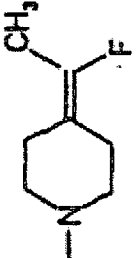
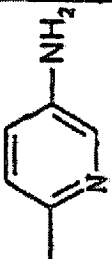
Nr.	R ₃	X	A	R ₂	B	Salz	Schmelzpunkt (°C)	$[\alpha]_D^{20}$
1	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	155-159	+ 89
2	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	128-133	+ 86
3	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	144-148	+120

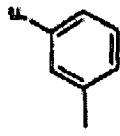
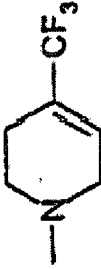
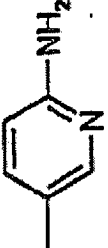
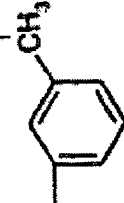
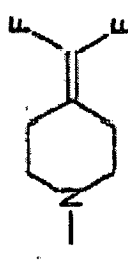
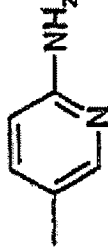

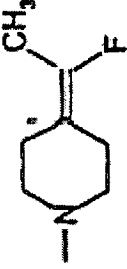
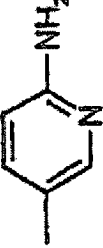

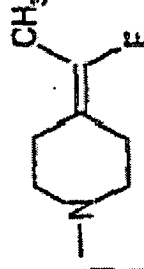
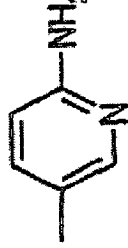
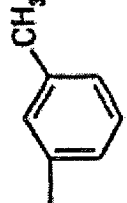
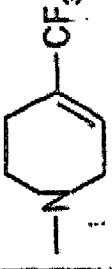
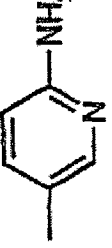
Nr.	R ₃	X	A	R ₂	B	Salz	Schmelzpunkt (°C)	$[\alpha]_D^{20}$
4	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	145-150	+ 110
5	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (2:1)	145-150	+ 138
6	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	136-140	+ 103
7	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	140-144	+ 60
8	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	122-126	+ 83


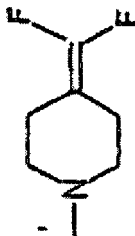
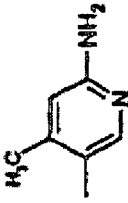

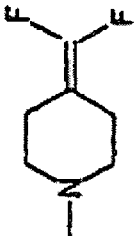
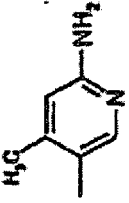

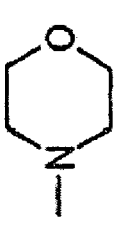
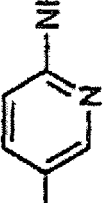

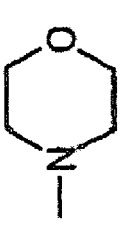
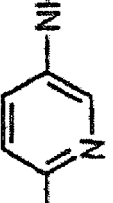

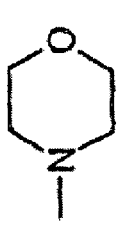
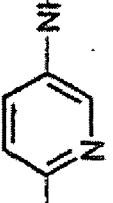
Nr.	R ₃	X	A	R ₂	B	Salz	Schmelzpunkt (°C)	$[\alpha]_D^{20}$
9	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	112	+ 114
10	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	134-138	+ 112
11	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	116	+ 102
12	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	144-148	+ 102
13	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	158-162	+ 80



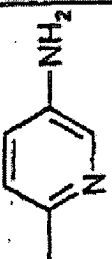
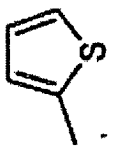
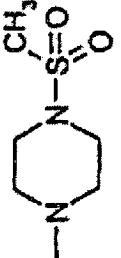
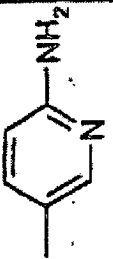

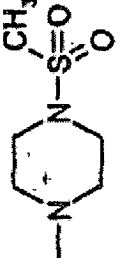
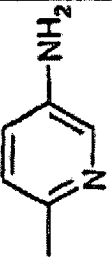
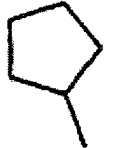
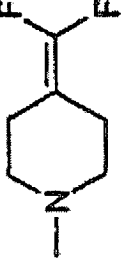
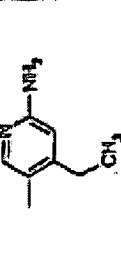
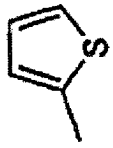
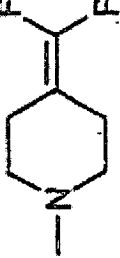
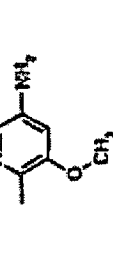

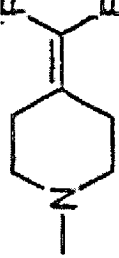
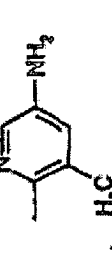
Nr.	R ₃	X	A	R ₂	B	Salz	Schmelzpunkt (°C)	α_D^{20}
14	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	135-140	+ 108
15	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	142-146	+ 103
16	-COCH ₂ CH ₃	CH				-	154-158	+123
17	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	146-150	+ 139
18	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	143-147	+ 62


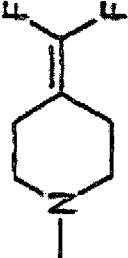
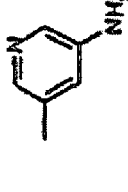
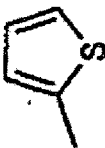
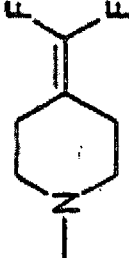
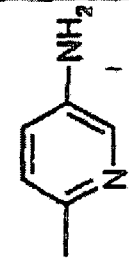
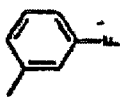
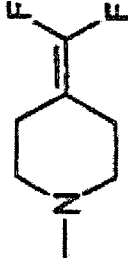
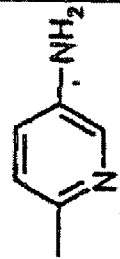
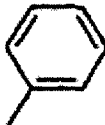
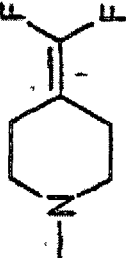
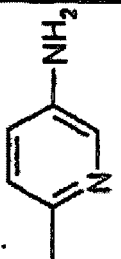

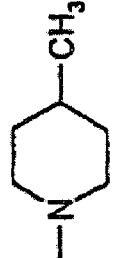
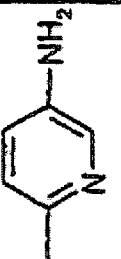

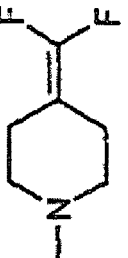
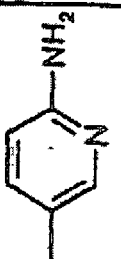
Nr.	R ₁	X	A	R ₂	B	Salz	Schmelzpunkt (°C)	$[\alpha]_D^{20}$
19	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	132-136	+ 93
20	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	142-146	+ 111
21	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	145-149	+ 128
22	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	140-144	+ 97
23	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	152-156	+ 82
24	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	136-140	+ 90


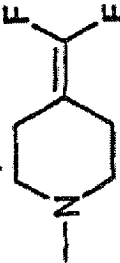
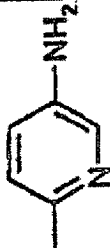

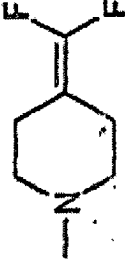
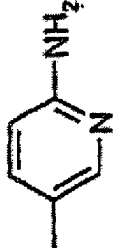
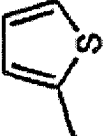
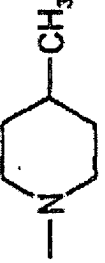
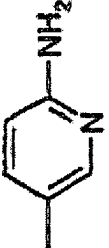
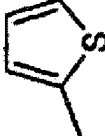
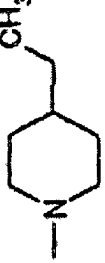
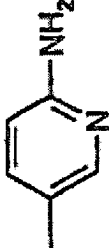

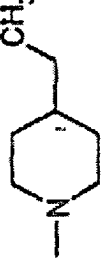
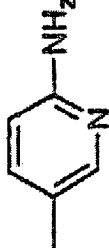
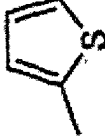
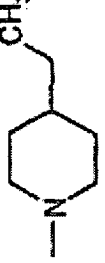
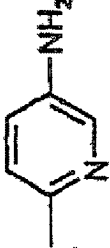
Nr.	R ₃	X	A	R ₂	B	Salz	Schmelzpunkt (°C)	$[\alpha]_D^{20}$
25	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	146-150	+ 76
26	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	146-150	+ 101
27	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	142-146	+ 65
28	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	150-154	+ 66
29	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	160-164	+ 69

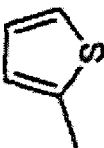
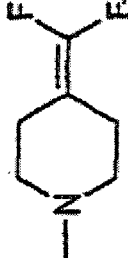
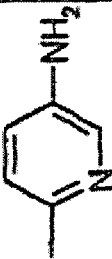

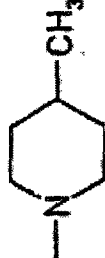
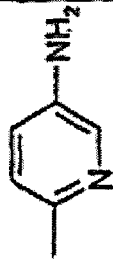


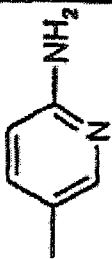

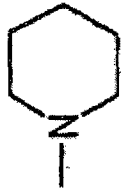
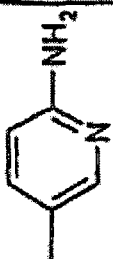

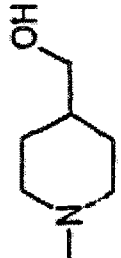
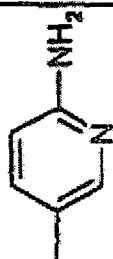
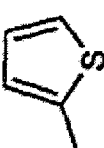
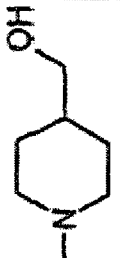

Nr.	R ₃	X	A	R ₂	B	Salz	Schmelzpunkt (°C)	α_D^{20}
30	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	150-154	+72
31	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	149-152	+118
32	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	146-150	155
33	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	143-147	+56
34	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	144-148	+95

Nr.	R ₃	X	A	R ₂	B	Salz	Schmelzpunkt (°C)	$[\alpha]_D^{20}$
35	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	146-150	+77
36	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	147-151	+122
37	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	159-163	+114
38	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	150-156	+65
39	-COCH ₃	CH				HCl (1:1)	188-192	+64


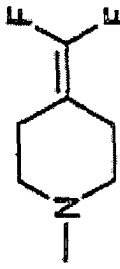
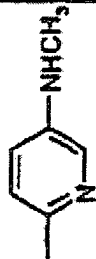

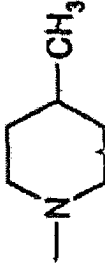
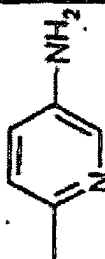

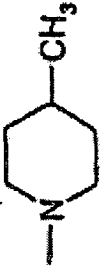
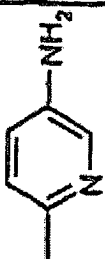
Nr.	R ₃	X	A	R ₂	B	Salz	Schmelzpunkt (°C)	α_D^{20}
40	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	153-157	+74
41	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	166-170	+95
42	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	172-176	+62
43	-COCH ₃	CH				HCl (1:1)	138-142	+85
44	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	157-161	+102
45	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	156-160	+86

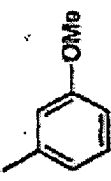

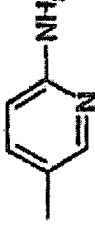
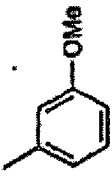
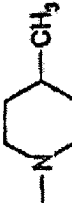
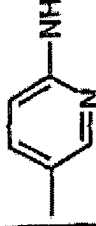
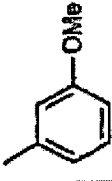

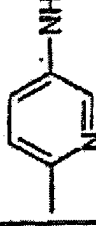
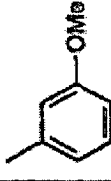

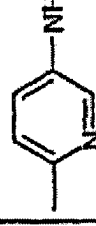
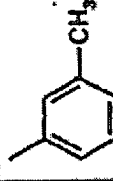
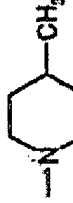
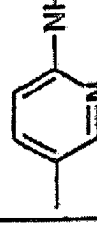
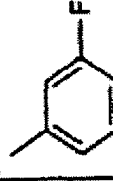
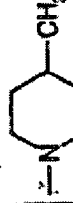
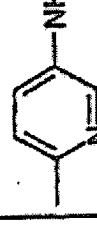
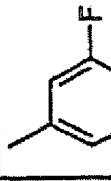
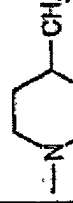

Nr.	R ₃	X	A	R ₂	B	Salz	Schmelzpunkt (°C)	$[\alpha]_D^{20}$
46	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	163-167	+70
47	-COCH ₃	CH				HCl (1:1)	152-156	+92
48	-COCH ₃	CH				HCl (1:1)	154-158	+91
49	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	154-158	+78
50	-COCH ₃	CH				HCl (1:1)	156-160	+91
51	-COCH ₃	CH				HCl (1:1)	148-152	+79

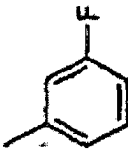
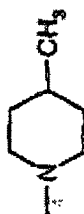
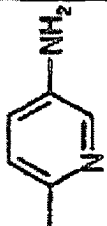
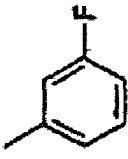

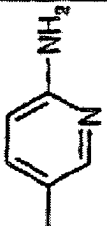
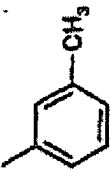

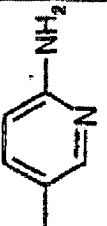
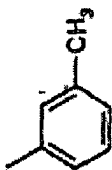

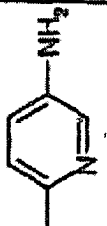
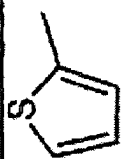


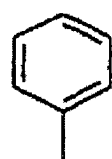
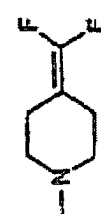
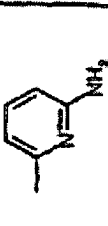
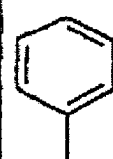

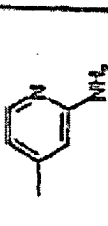
Nr.	R ₃	X	A	R ₂	B	Salz	Schmelzpunkt (°C)	$[\alpha]_D^{20}$
52	-COCH ₃	CH				HCl (1:1)	170-174	+90
53	-COCH ₂ CH ₃	CF				HCl (1:1)	150-154	+88
54	-COCH ₃	CH				HCl (1:1)	170-172	+132
55	-COCH ₃	CH				HCl (1:1)	166-168	+122
56	-COCH ₃	CH				HCl (1:1)	160-162	+82
57	-COCH ₂ CH ₃	CF				HCl (1:1)	150-154	+39

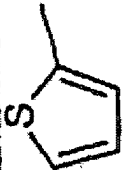

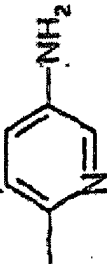

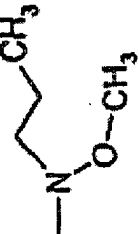
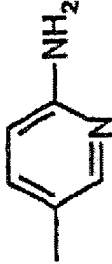


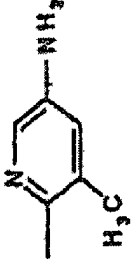

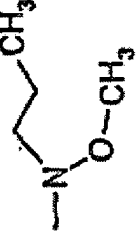
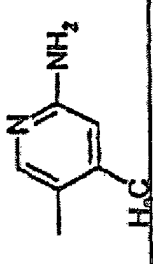
Nr.	R ₃	X	A	R ₂	B	Salz	Schmelzpunkt (°C)	$[\alpha]_D^{20}$
58	-COCH ₂ CH ₃	CF				HCl (1:1)	148-152	+90
59	-COCH ₃	CH				HCl (1:1)	148-152	+77
60	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	154-158	+106
61	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	144-148	+91
62	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	158	+78
63	-COCH ₃	CH				HCl (1:1)	162	+110

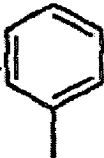

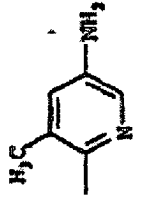


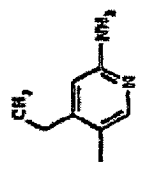


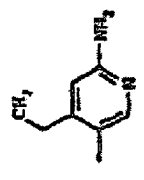

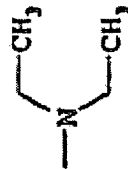
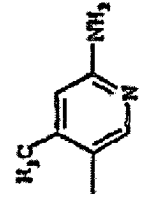

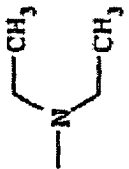
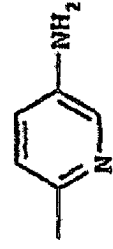
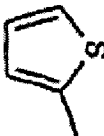
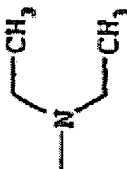
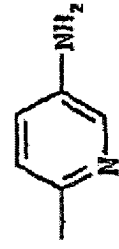
Nr.	R ₃	X	A	R ₂	B	Salz	Schmelzpunkt (°C)	α_D^{20}
64	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	148	+86
65	-COCH ₃	CH				HCl (1:1)	148-152	+81
66	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	146-150	+67
67	-COCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	140-144	+102
68	-COCH ₃	CH				HCl (1:1)	150-154	+59
69	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	154-155	+ 85

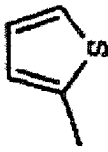

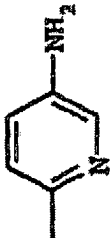
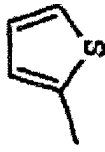

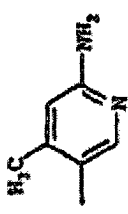


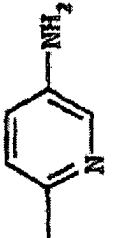


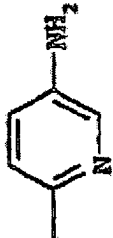

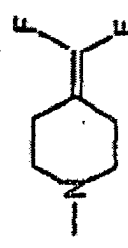
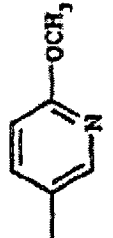

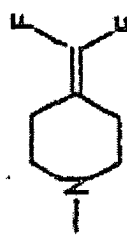
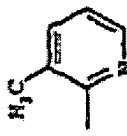
Nr.	R ₃	X	A	R ₂	B	Salz	Schmelzpunkt (°C)	[α] _D ²⁰
70	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	139-140	+ 100
71	-COCH ₃	CH				HCl	176-180	+ 84
72	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	178-182	+ 71


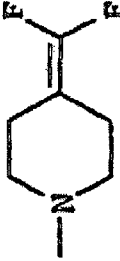
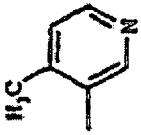

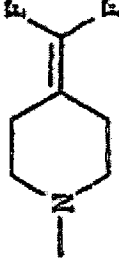
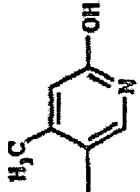

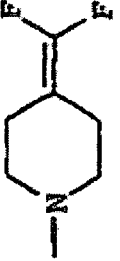
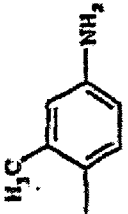

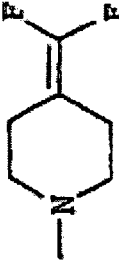
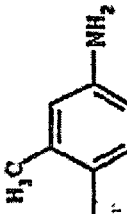
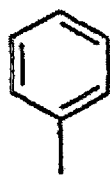
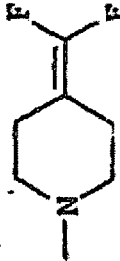
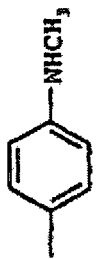

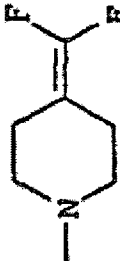
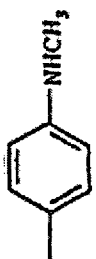
Nr.	R ₁	X	A	R ₂	B	Salz	Schmelzpunkt (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
73	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	138-139	+155
74	-COCH ₃	CH				HCl	145-146	+116
75	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	146-147	+62
76	-COCH ₃	CH				HCl	156-157	+84
77	-COCH ₃	CH				HCl	147-148	+136
78	-COCH ₃	CH				HCl	168	+83
79	-COCH ₃	CH				HCl	164	+63


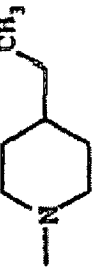
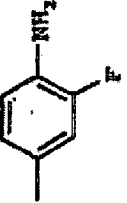

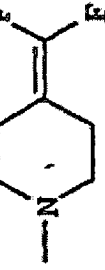
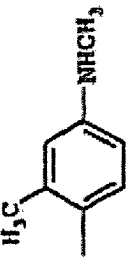

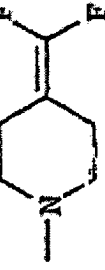
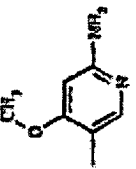
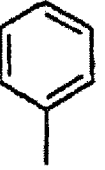
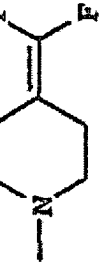
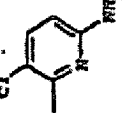

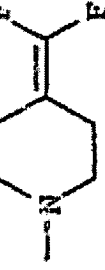
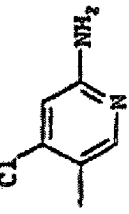
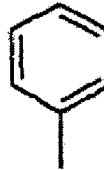
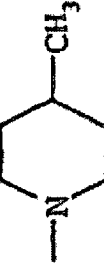
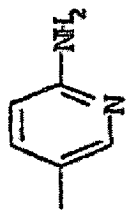
Nr.	R ₃	X	A	R ₂	B	Salz	Schmelzpunkt (°C)	[α] _D ²⁰ (°)
80	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	152	+112
81	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	160	+107
82	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	155-157	+130
83	-COCH ₃	CH				HCl	159-161	+106
84	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	160-164	+105
85	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	180-184	+88
86	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	230-234	+100

Nr.	R ₃	X	A	R ₂	B	Salz	Schmelzpunkt (°C)	[α] _D ²⁰ (°)
87	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	153-157	+74
88	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	144-148	+77
89	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	160-164	+66
90	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	150-154	+87

Nr.	R ₃	X	A	R ₂	B	Salz	Schmelzpunkt (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
91	-COCH ₂ CH ₃	CBr				HCl	166-170	+76
92	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	160-164	+100
93	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	152-156	+82
94	-COCH ₃	CH				HCl	162-166	+101
95	-COCH ₃	CH				HCl	148-152	+57
96	-COCH ₃	CH				HCl	145-149	+64

Nr.	R ₃	X	A	R ₂	B	Salz	Schmelzpunkt (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
97	-COCH ₃	CBr				HCl	168-172	+50
98	-COCH ₃	CH				HCl	153-158	+191
99	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	72-76	+50
100	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	145-149	+47
101	-COCH ₂ CH ₃	CH				-	139	+127
102	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	134	+114

Nr.	R ₃	X	A	R ₂	B	Salz	Schmelzpunkt (°C)	[α] _D ²⁰ (°)
103	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	137	+122
104	-COCH ₂ CH ₃	CH				-	139	+132
105	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	173-177	+108
106	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	170-174	+129
107	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	160-164	+124
108	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	162-164	+120

Nr.	R ₂	X	A	R ₁	B	Salz	Schmelzpunkt (°C)	[α] _D ²⁰ (°)
109	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	142-146	+87
110	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	162-166	+116
111	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	165-169	+94,5
112	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	156-160	+83
113	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	158-162	+109
114	-COCH ₂ CH ₃	N				HCl	180-184	+100


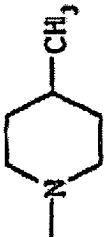
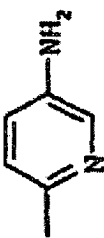
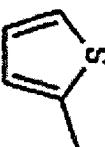
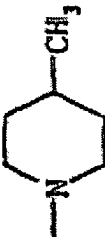
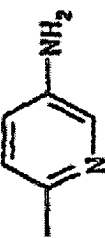
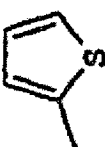
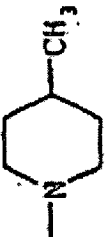
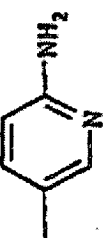
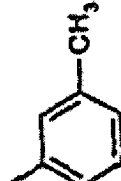

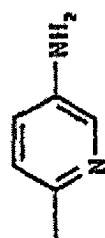
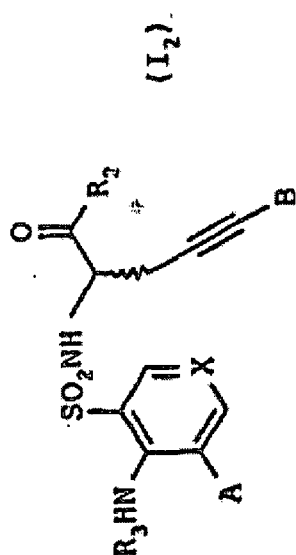
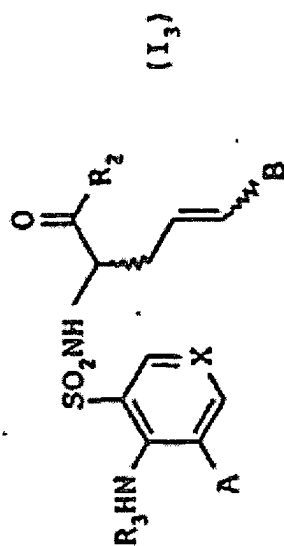
Nr.	R ₃	X	A	R ₂	B	Salz	Schmelzpunkt (°C)	$[\alpha]_D^{20}$
115	-COCH ₂ CH ₃	N				HCl	178-182	+85
116	-COCH ₂ CH ₃	N				HCl (2:1)	190-194	+73
117	-COCH ₂ CH ₃	N				HCl (1.5:1)	180-184	+91
118	-CHO	CH				HCl	168	+108

Tabelle 2



Nr.	R ₃	X	A	R ₂	B	Salz	Schmelzpunkt (°C)	$[\alpha]_D^{20}$
119	-COCH ₃	CH				HCl	166	+52

Tabelle 3



worin R₃ = -COCH₃ und X = CH

Nr.	Konfiguration der Doppelbindung	A	R ₂	B	Salz	Schmelz punkt (°C)	$[\alpha]_D^{20}$
120	cis				HCl	161	+68
121	trans				HCl	175	+76

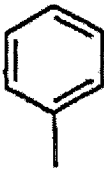
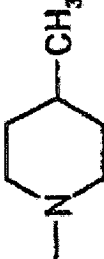
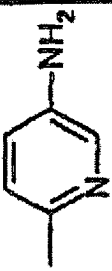

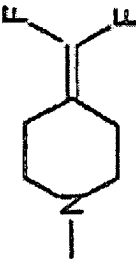
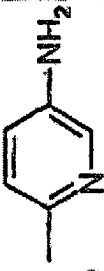

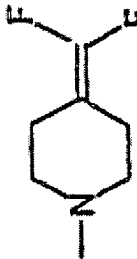
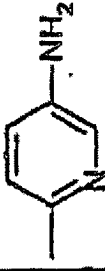
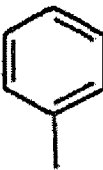
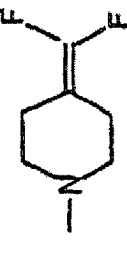
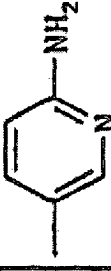
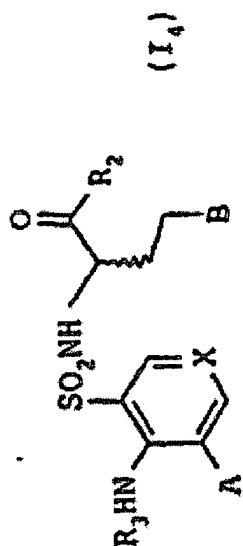

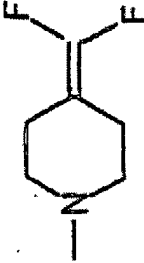
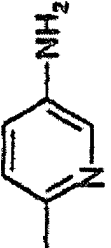
Nr.	Konfiguration der Doppelbindung	A	R ₂	B	Salz	Schmelz punkt (°C)	$[\alpha]_D^{20}$
122	cis				HCl	119	+134
123	cis				HCl	170	+40
124	trans				HCl	173.5	+87
125	trans				-	-	-

Tabelle 4



Nr.	R ₃	X	A	R ₂	B	Salz	Schmelzpunkt (°C)	$[\alpha]_D^{20}$
126	-COCH ₃	CH				HCl	184-6	+118 (c = 0,23)

[0098] Die erfindungsgemäßen Verbindungen waren Gegenstand von pharmakologischen Untersuchungen, die ihre Wirkung als antithrombotische und antikoagulierende Mittel verdeutlicht haben und ihr Interesse als Substanzen mit therapeutischer Aktivität.

1. Bestimmung der Inhibierungskonstanten (K_i) gegenüber Thrombin (in vitro).

[0099] Man bringt in jedes Näpfchen einer Mikroplatte mit 96 Näpfchen 25 μ l einer Lösung der zu untersuchenden Verbindung (wobei man 7 Konzentrationen untersucht), 50 μ l einer Lösung eines chromogenen Substrats (man untersucht 2 Konzentrationen; S2238 Chromogenix™) in Lösung in dem Tris-Puffer mit einem

pH-Wert von 7,5 (50 mM Tris, 100 mM NaCl, 0,1 % BSA) und schließlich 25 µl einer Thrombinlösung mit einer Konzentration von 0,24 E/ml ein. Man verfolgt die Freisetzung von 4-Nitroanilin bei 405 nm mit Hilfe eines Plattenlesegeräts.

[0100] Man bestimmt den K_i -Wert nach der Dixon-Methode.

[0101] Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren menschliches Thrombin und ihr K_i -Wert liegt zwischen 0,001 und 100 µM.

2. Antikoagulierende Wirkung im Plasma von Ratten (ex vivo).

[0102] Man behandelt männliche CD-Ratten mit einem Gewicht von 200 bis 250 g mit der zu untersuchenden Verbindung oder dem Trägermaterial auf oralem Wege. Anschließend betäubt man die Tiere mit Nembutal™ (60 mg/kg; 0,1 ml/kg), entnimmt Blut im Bereich des retroorbitalen Sinus auf 3,8 % Trisatriumcitrat (1 Vol/9 Vol Blut) und präpariert das Plasma durch Zentrifugieren während 15 Minuten bei 3000 g und Raumtemperatur. Anschließend inkubiert man 200 µl des Plasmas bei 37°C mit 200 µl einer Thrombinlösung, wobei die Endkonzentration von Thrombin 0,75 Einheiten NIH/ml beträgt, und mißt die Koagulationszeit.

[0103] Die antikoagulierende Wirkung ist als Prozentsatz der Verlängerung der Thrombinzeit bei den entnommenen Plasmen 30 und 90 Minuten nach der Verabreichung von 20 mg/kg p.o. angegeben und liegt zwischen 100 und 2000 %.

3. Antithrombotische Wirkung bei der Ratte an einem gemischten arterio-venösen Thrombose-Modell (in vivo).

[0104] Man verursacht die Bildung eines Thrombus bei der Ratte durch Einbringen eines Shunts zwischen der linken Drosselvene und der rechten Carotisarterie, wobei der Shunt in Form eines mit Thromboplastin (Gewebeaktivator oder FT) imprägnierten Baumwollfadens eingebracht wird. Man verabreicht die Verbindung auf oralem Wege in mehreren Dosierungen 30 oder 60 Minuten vor der Anordnung des Shunts. Fünf Minuten nach dem Anbringen des Shunts bildet sich im Kontakt mit dem mit FT imprägnierten Faden ein Thrombus, der entnommen und schnell gewogen wird. Die antithrombotische Wirkung wird über die Verringerung des Frischgewichts des Thrombus (mg) bei den mit der Verbindung behandelten Tieren im Vergleich zu den lediglich mit dem Trägermaterial behandelten Kontrolltieren bewertet.

[0105] Die antithrombotische Wirkung ist als der DA_{50} -Wert angegeben, das heißt die Dosis, die das Gewicht des frischen Thrombus um 50 % verringert. Diese Dosis liegt zwischen 0,1 und 50 mg/kg.

4. Membranpermeabilität in vitro.

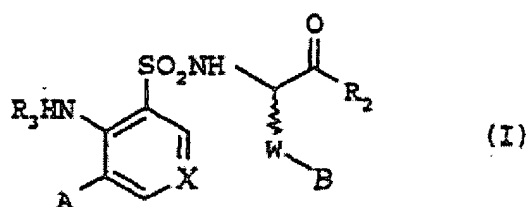
[0106] Man bewertet die erfindungsgemäßen Verbindungen in einem Membranpermeabilitätsmodell auf einer Caco-2-Zelllinie, die von einem menschlichen Adenokarzinom stammen. Die Zelllinie bildet ein Modell der Wahl für die Untersuchung der Absorption von Xenobiotika [P. Artusson, Therapeutic Drug Carrier System, 8(4) (1991), S. 305–330]. Das Eindringen der erfindungsgemäßen Verbindungen wird in Abhängigkeit von der Menge des Produkts, welches die Zellschicht während 2 Stunden durchdrungen hat, angegeben. Die Werte liegen zwischen 0 und 50 %.

[0107] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können bei sämtlichen klinischen Indikationen angewandt werden, die mit einer Thrombose verknüpft sind oder bei denen thrombotische Komplikationen auftreten können.

[0108] Hierzu können sie in Kombination mit geeigneten Trägermaterialien in sämtliche geeigneten Formen für die Verabreichung auf oralem, parenteralem oder intravenösem Wege gebracht werden, wie Tabletten, Dragees, Gelkapseln, Kapseln und trinkbare oder injizierbare Lösungen oder Suspensionen, etc. Sämtliche Verabreichungsformen sind derart dosiert, daß sie eine Verabreichung von 1 bis 1000 mg pro Tag und pro Patient bei einer oder mehreren Gaben ermöglichen.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel [I]:



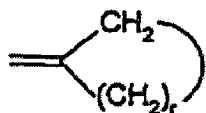
in der:

R entweder eine Gruppe $=CR_4$ - oder ein Stickstoffatom bedeutet,

W eine Gruppe $-(CH_2)_2$ -, $-(CH_2)_3$ -, $-CH_2-C\equiv C-$ (Dreifachbindung) oder $-CH_2-CH=CH-$ (Doppelbindung in cis- oder trans-Konfiguration), darstellt,

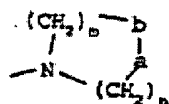
R_2

- entweder eine Piperidinygruppe, die gegebenenfalls
- durch eine oder zwei Gruppen ausgewählt aus Hydroxygruppen, (C_1-C_4) -Alkylgruppen, Hydroxy- (C_1-C_4) -alkylgruppen, (C_1-C_4) -Alkoxy- (C_1-C_4) -alkylgruppen, (C_1-C_4) -Alkoxygruppen, (C_1-C_4) -Alkylthiogruppen, Monofluormethylgruppen, Difluormethylgruppen, Trifluormethylgruppen oder (C_3-C_6) -Cycloalkylgruppen,
- durch eine Gruppe $=C_{YZ}$ [wobei Y und Z unabhängig voneinander aus Wasserstoffatomen, Halogenatomen und (gegebenenfalls durch 1 bis 3 Halogenatome substituierten) (C_1-C_4) -Alkylgruppen ausgewählt sind],
- durch eine Gruppe



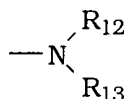
(r = 1 bis 3) oder

- durch eine Spiro[(C_3-C_6) -cycloalkan]-gruppe substituiert ist,
- oder eine 1,2,3,6-Tetrahydropyridinyl-gruppe, die gegebenenfalls durch eine (C_1-C_4) -Alkylgruppe (wobei diese (C_1-C_4) -Alkylgruppe gegebenenfalls durch 1 bis 3 Halogenatome substituiert ist) oder eine (C_3-C_6) -Cycloalkylgruppe substituiert ist,
- oder eine Hexahydro-1H-azepinylgruppe, die gegebenenfalls in der 4-Stellung durch eine Trifluormethylgruppe oder eine Difluormethylengruppe substituiert ist,
- oder eine Heptahydroazocin-1-yl-gruppe,
- oder eine Octahydro-1H-azonin-1-yl-gruppe,
- oder eine Gruppe



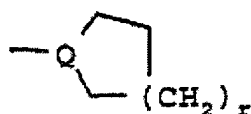
(wobei a-b eine Gruppe $-CONR'$ -, m = 1 bis 2, p = 1 bis 2 und R' ein Wasserstoffatom oder eine (C_1-C_4) -Alkylgruppe bedeuten),

- oder eine Gruppe



worin

entweder R_{12} eine (C_1-C_4) -Alkylgruppe, eine Carboxy- (C_1-C_4) -alkylgruppe oder eine (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl- (C_1-C_4) -alkylgruppe und R_{13} eine (C_1-C_4) -Alkoxy- oder (C_1-C_4) -Alkylgruppe bedeuten, oder R_{12} eine (C_1-C_4) -Alkylgruppe oder eine Gruppe $-CH_2CF_3$ und R_{13} eine Gruppe



(worin Q ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom darstellt und r = 1 bis 3 bedeutet) bedeuten,

- oder eine Piperazinylgruppe, die gegebenenfalls durch eine (C_1-C_4) -Alkylgruppe oder eine (C_1-C_4) -Alkylsulfonylgruppe substituiert ist,
- oder eine Morpholinylgruppe bedeutet,

R_4

- entweder ein Halogenatom
- oder ein Wasserstoffatom bedeutet,

R₃

- entweder eine (C₁-C₅)-Alkylgruppe
- oder eine Gruppe -COR₁, worin R₁ entweder ein Wasserstoffatom oder eine (C₁-C₄)-Alkylgruppe oder eine Gruppe -(CH₂)_nOCH₃, -CH₂O(C₂H₄O)_nCH₃, -(CH₂)_nCF₃ oder -(CH₂)_nOH (n = 1 bis 4) darstellt,
- oder eine Gruppe -SO₂R₅,
- oder eine Gruppe -CONHR₅,
- oder eine Gruppe -SO₂N(R₅)₂, worin R₅ eine (C₁-C₄)-Alkylgruppe darstellt, bedeutet,

A

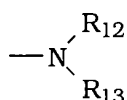
- entweder eine Phenylgruppe, die gegebenenfalls substituiert ist durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus
 - einem Halogenatom und
 - (C₁-C₄)-Alkylgruppen, (C₁-C₄)-Alkoxygruppen, Trifluormethylgruppen, Trifluormethoxygruppen, -CH₂OR₁₀, -CH₂OCOR₁₀, -CH₂OCONR₁₀R₁₁, -COOR₁₀, -CONR₁₀R₁₁, Nitrogruppen, -NR₁₀R₁₁, -NHCOR₁₀ und -NH(CH₂)_qOR₁₀, worin R₁₀ und R₁₁ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine (C₁-C₄)-Alkylgruppe darstellen und q einen Wert zwischen 0 und 6 aufweist,
 - oder einen Heterocyclus ausgewählt aus Pyridyl-, Thienyl-, Furyl-, Pyrimidinyl- und Thiazolyl-gruppen, wobei diese Gruppen wie die oben angegebene Phenylgruppe substituiert sein können,
 - oder eine (C₅-C₈)-Cycloalkylgruppe bedeutet und
 - entweder eine Pyridylgruppe, die gegebenenfalls durch 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus (C₁-C₄)-Alkylgruppen, der Hydroxygruppe oder (C₁-C₄)-Alkoxygruppen substituiert ist,
 - oder eine Aminopyrazinylgruppe,
 - oder eine Aminopyridazinylgruppe,
 - oder eine gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituierte Pyrimidinylgruppe,
 - oder eine Piperidinylgruppe,
 - oder eine Aminopyridinylgruppe, die gegebenenfalls am Pyridin durch eine (C₁-C₄)-Alkylgruppe, (C₁-C₄)-Alkoxygruppe oder ein Halogenatom substituiert ist, wobei die Aminogruppe gegebenenfalls auch durch eine (C₁-C₄)-Alkylgruppe substituiert sein kann,
 - oder eine Aminophenylgruppe, wobei die Aminogruppe gegebenenfalls durch eine (C₁-C₄)-Alkylgruppe substituiert sein kann und die Phenylgruppe durch eine (C₁-C₄)-Alkylgruppe oder ein Halogenatom substituiert sein kann,
- in Form der Racemate oder der reinen Enantiomeren oder von Enantiomerenmischungen oder auch in Form von freien Säuren oder Basen oder von Additionssalzen mit pharmazeutisch annehmbaren Säuren.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß:

R, W, R₄, A und B die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen,

R₂

- entweder eine Piperidinylgruppe, die gegebenenfalls substituiert ist
- durch eine oder zwei Gruppen ausgewählt aus Hydroxygruppen, (C₁-C₄)-Alkylgruppen, Hydroxy-(C₁-C₄)-alkylgruppen, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkylgruppen, (C₁-C₄)-Alkoxygruppen, (C₁-C₄)-Alkylthiogruppen, Monofluormethylgruppen, Difluormethylgruppen, Trifluormethylgruppen und (C₃-C₆)-Cycloalkylgruppen,
- durch eine Gruppe =CZY [worin Y und Z unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoffatomen, Halogenatomen und (gegebenenfalls durch 1 bis 3 Halogenatome substituierten) (C₁-C₄)-Alkylgruppen],
- oder eine 1,2,3,6-Tetrahydropyridinyl-gruppe, die gegebenenfalls durch eine (C₁-C₄)-Alkylgruppe (wobei diese (C₁-C₄)-Alkylgruppe gegebenenfalls durch 1 bis 3 Halogenatome substituiert ist) oder eine (C₃-C₆)-Cycloalkylgruppe substituiert ist,
- oder eine Hexahydro-1H-azepinylgruppe, die gegebenenfalls in der 4-Stellung durch eine Trifluormethylgruppe oder eine Difluormethylengruppe substituiert ist,
- oder eine Gruppe



worin R₁₂ eine (C₁-C₄)-Alkylgruppe, eine Carboxy-(C₁-C₄)-alkylgruppe oder eine (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl-(C₁-C₄)-alkylgruppe und R₁₃ eine (C₁-C₄)-Alkoxy- oder (C₁-C₄)-Alkylgruppe bedeuten,

- oder eine Piperazinylgruppe, die gegebenenfalls durch eine (C₁-C₄)-Alkylgruppe oder eine (C₁-C₄)-Alkylsulfonylgruppe substituiert ist,
- oder eine Morpholinylgruppe bedeutet,

R₃

- entweder eine (C₁-C₅)-Alkylgruppe

– oder eine Gruppe $-\text{COR}_1$, worin R_1 entweder ein Wasserstoffatom oder eine $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkylgruppe oder eine Gruppe $-(\text{CH}_2)_n\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_n\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$ oder $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ ($n = 1$ bis 4) darstellt, bedeutet, in Form der Racemate oder der reinen Enantiomeren oder von Enantiomerenmischungen oder auch in Form der freien Säuren oder Basen oder von Additionssalzen mit pharmazeutisch annehmbaren Säuren.

3. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß:

R , R_4 und B die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen,

W eine Gruppe $-(\text{CH}_2)_3-$ oder $-\text{CH}_2\text{-CH=CH-}$ (Doppelbindung in der cis- oder trans-Konfiguration) darstellt,

R_2

– entweder eine Piperidinygruppe, die gegebenenfalls substituiert ist

– durch eine oder zwei Gruppen ausgewählt aus Hydroxygruppen, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkylgruppen, Hydroxy- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkylgruppen, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkoxy- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkylgruppen, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkoxygruppen, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkylthiogruppen, Monofluormethylgruppen, Difluormethylgruppen und Trifluormethylgruppen,

– durch eine Gruppe $=\text{C}_1\text{YZ}$ [worin Y und Z unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoffatomen, Halogenatomen und (gegebenenfalls durch 1 bis 3 Halogenatome substituierten) $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkylgruppen],

– oder eine 1,2,3,6-Tetrahydropyridinyl-gruppe, die gegebenenfalls durch eine $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkylgruppe (wobei diese $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkylgruppe gegebenenfalls durch 1 bis 3 Halogenatome substituiert ist) substituiert ist,

– oder eine Hexahydro-1H-azepinylgruppe,

– oder eine Piperazinylgruppe, die gegebenenfalls durch eine $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkylsulfonylgruppe substituiert ist,

– oder eine Morpholinylgruppe bedeutet,

R_3 eine Gruppe $-\text{COR}_1$ darstellt, worin R_1 eine $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkylgruppe oder eine Gruppe $-(\text{CH}_2)_n\text{OCH}_3$ oder $-(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$ ($n = 1$ bis 4) bedeutet,

A

– entweder eine Phenylgruppe, die gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus

– einem Halogenatom und

– $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkylgruppen und $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkoxygruppen substituiert ist,

– oder einen Heterocyclus ausgewählt aus Pyridyl- und Thienylgruppen,

– oder eine $(\text{C}_5\text{-C}_8)$ -Cycloalkylgruppe bedeutet,

in Form der Racemate oder der reinen Enantiomeren oder von Enantiomerenmischungen, oder aber auch in Form der freien Säuren oder Basen oder von Additionssalzen mit pharmazeutisch annehmbaren Säuren.

4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie ausgewählt sind aus:

–

N -(2-[[[(1S)-4-(5-Amino-3-methylpyridin-2-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-6-thien-2-ylphenyl]-propanamid,

–

N -(2-[[[(1S)-4-(6-Amino-4-ethylpyridin-3-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-6-cyclopentylphenyl]-acetamid,

–

N -(3-[[[(1S)-4-(5-Aminopyridin-2-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-3'-fluor-[1,1'-biphenyl]-2-yl]-propanamid,

–

N -(3-[[[(1S)-4-(5-Aminopyridin-2-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-3'-fluor-[1,1'-biphenyl]-2-yl]-acetamid,

–

N -(2-[[[(1S)-4-(5-Aminopyridin-2-yl)-1-[[4-(4-ethylpiperidin-1-yl)-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-6-thien-2-ylphenyl]-propanamid,

– N -(2-[[[(1S)-4-(6-Aminopyridin-3-yl)-1-piperidin-1-ylcarbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-6-cyclopentylphenyl]-propanamid,

–

N -(2-[[[(1S)-4-(5-Aminopyridin-2-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-6-cyclopentylphenyl]-propanamid,

–

N -(3-[[[(1S)-4-(5-Aminopyridin-2-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-[1,1'-biphenyl]-2-yl]-acetamid,

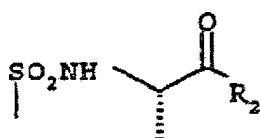
–

N -(2-[[[(1S)-4-(6-Aminopyridin-3-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-6-thien-2-ylphenyl]-acetamid,

–

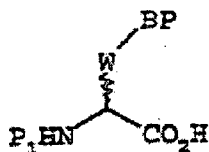
- N-[2-[[[(1S)-4-(6-Amino-4-methylpyridin-3-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-6-thien-2-ylphenyl]-propanamid,
-
- N-[2-[[[(1S)-4-(6-Aminopyridin-3-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-6-cyclopentylphenyl]-acetamid,
-
- N-[2-[[[(1S)-4-(6-Aminopyridin-3-yl)-1-[[4-(trifluormethyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-6-thien-2-ylphenyl]-propanamid,
-
- N-[2-[[[(1S)-4-(6-Aminopyridin-3-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-6-cyclopentylphenyl]-propanamid,
-
- N-[3-[[[(1S)-4-(5-Aminopyridin-2-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-[1,1'-biphenyl]-2-yl]-propanamid,
-
- N-[2-[[[(1S)-4-(6-Amino-4-methylpyridin-3-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-6-cyclopentylphenyl]-propanamid,
-
- N-[3-[[[(1S)-4-(6-Aminopyridin-3-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-3'-fluor-[1,1'-biphenyl]-2-yl]-propanamid, — N-[2-[[[(1S)-4-(5-Aminopyridin-2-yl)-1-[[4-methylpiperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-6-thien-2-ylphenyl]-acetamid,
-
- N-[2-[[[(1S)-4-(6-Aminopyridin-3-yl)-1-[[4-ethylpiperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-6-thien-2-ylphenyl]-propanamid,
-
- N-[2-[[[(1S)-4-(6-Aminopyridin-3-yl)-1-[[4-methylpiperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-6-cyclopentylphenyl]-acetamid,
-
- N-[3-[[[(1S)-4-(5-Aminopyridin-2-yl)-1-[[4-methylpiperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl]-acetamid,
-
- N-[3-[[[(1S)-4-(6-Amino-4-methoxypyridin-3-yl)-1-[[4-(difluormethylen)-piperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-[1,1'-biphenyl]-2-yl]-propanamid,
-
- N-[3-[[[(1S)-4-(5-Aminopyridin-2-yl)-1-[[4-methylpiperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl]-propanamid,
-
- N-[3-[[[(1S)-4-(5-Aminopyridin-2-yl)-1-[[4-methylpiperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-3'-fluor-[1,1'-biphenyl]-2-yl]-acetamid,
-
- N-[3-[[[(1S)-4-(5-Aminopyridin-2-yl)-1-[[4-methylpiperidin-1-yl]-carbonyl]-butyl]-amino]-sulfonyl]-3'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl]-propanamid,
-
- N-[(1S)-4-(5-Amino-2-pyridinyl)-1-[[4-(difluormethylen)-1-piperidinyl]-carbonyl]-butyl]-2-(formylamino)-3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-sulfonamid,
-
- N-[3-[[[(1S,3Z)-4-(5-Amino-2-pyridinyl)-1-[[4-(difluormethylen)-1-piperidinyl]-carbonyl]-3-butenyl]-amino]-sulfonyl]-[1,1'-biphenyl]-2-yl]-acetamid,
-
- N-[3-[[[(1S,3Z)-4-(5-Amino-2-pyridinyl)-1-[[4-methyl-1-piperidinyl]-carbonyl]-3-butenyl]-amino]-sulfonyl]-[1,1'-biphenyl]-2-yl]-acetamid,
- in Form der Racemate oder der reinen Enantiomeren oder von Enantiomerenmischungen oder aber auch in Form der freien Säuren oder Basen oder von Additionssalzen mit pharmazeutisch annehmbaren Säuren.

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die bevorzugte Konfiguration des zentralen Aminosäurerestes



die [S]-Konfiguration ist.

6. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel [I] nach Anspruch 1, worin X eine Gruppe $=CR_4$ - bedeutet, worin R_4 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzt, welches Verfahren dadurch gekennzeichnet ist, daß man in einer Stufe (i) eine Verbindung der Formel [V]



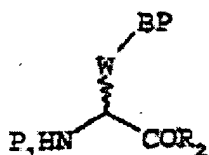
[V]

in der P_1 eine Schutzgruppe einer Aminofunktion darstellt, B und W die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen und P entweder eine Schutzgruppe oder ein Wasserstoffatom bedeutet, mit einer Verbindung der Formel [VI]:

R_2H

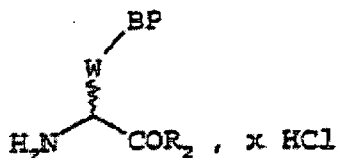
[VI]

in der R_2 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzt, umgesetzt, zur Bildung einer Verbindung der Formel [IV]



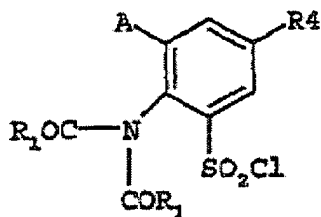
[IV]

welche anschließend in einer Stufe (ii) mit Chlorwasserstoff behandelt wird zur Bildung einer Verbindung der Formel [III]



[III]

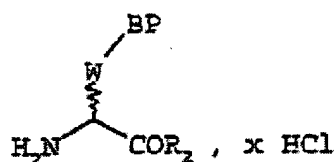
welche in einer Stufe (iii) mit einer Verbindung der Formel [II]



[II]

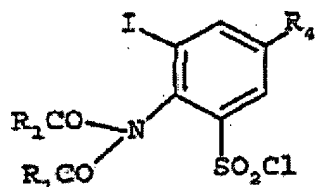
in der R_1 , R_4 und A die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, kondensiert wird, gefolgt in einer Stufe (iv) von einer Hydrogenolyse, wenn man eine Verbindung der Formel (I), in der R_4 ein Wasserstoffatom bedeutet, herstellen will.

7. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel [I] nach Anspruch 1, worin X eine Gruppe $=CR_4$ - darstellt, worin R_4 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzt, welches Verfahren dadurch gekennzeichnet ist, daß man in einer Stufe (i) eine Verbindung der Formel [III], wie man sie in der Stufe (ü) des Verfahrens nach Anspruch 6 erhalten hat, worin P ein Wasserstoffatom bedeutet



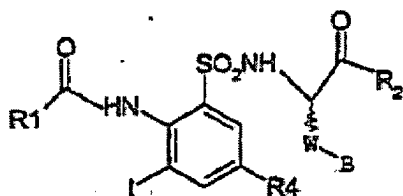
[III]

mit einer Verbindung der Formel [IIa]



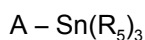
[IIa]

in der R_4 und R_1 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, umgesetzt zur Bildung einer Verbindung der Formel [Ia]



[Ia]

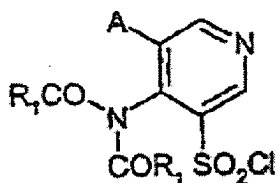
welche man mit einer Verbindung der Formel [VII]



[VII]

in der A die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzt und R_5 eine (C_1 - C_4)-Alkylgruppe darstellt, kondensiert, gefolgt in einer Stufe (iii) von einer Hydrogenolyse, wenn man die Verbindung der Formel [I], worin R_4 ein Wassestoffatom bedeutet, herzustellen wünscht.

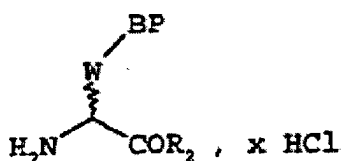
8. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel [I] nach Anspruch 1, worin X ein Stickstoffatom darstellt, welches Verfahren dadurch gekennzeichnet ist, daß es eine Stufe der Kondensation einer Verbindung der Formel [III], wie sie in Anspruch 6 oder in Anspruch 7 definiert worden ist, mit einer Verbindung der Formel [XV]



[XV]

umfaßt.

9. Verbindungen der Formel [III]

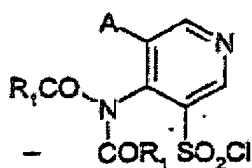


[III]

in der B und R_2 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen und P entweder eine Schutzgruppe für

die Aminofunktion oder ein Wasserstoffatom bedeutet, als Zwischenprodukte der Synthese der Verbindungen der Formel [I] nach Anspruch 1.

10. Verbindungen der Formel [XV]



[XV]

in der A und R₁ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, als Zwischenprodukte für die Synthese der Verbindungen der Formel [I] nach Anspruch 1.

11. Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 enthält.

12. Pharmazeutische Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 sowie mindestens ein pharmazeutisch annehmbares Trägermaterial enthält.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen