

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. April 2004 (29.04.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/035569 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 407/14, 401/06, 413/14, 417/14, 407/12, 417/12, 239/72, 471/04, 401/12, 413/12, 491/04, 215/20, 239/88, 451/04

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/011203

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Oktober 2003 (09.10.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 47 233.5 10. Oktober 2002 (10.10.2002) DE
102 56 405.1 2. Dezember 2002 (02.12.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): MORPHOCHEM AKTIENGESELLSCHAFT FÜR KOMBINATORISCHE CHEMIE [DE/DE]; Gmunder Strasse 37-37a, 81379 München (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SURIVET, Jean-Philippe [FR/FR]; 19, rue Theo Bachmann, F-68300 Saint-Louis (FR). ZUMBRUNN, Cornelia [CH/CH]; Alemannengasse 57, CH-4058 Basel (CH). HUBSCHWERLEN, Christian [FR/FR]; 15, rue de la Gendarmerie, F-68480 Durmenach (FR).

(74) Anwälte: FORSTMEYER, Dietmar usw.; Boeters & Lieck, Bereiteranger 15, 81541 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

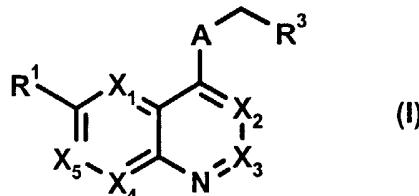
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 2004/035569 A2

(54) Title: NOVEL COMPOUNDS WITH ANTIBACTERIAL ACTIVITY

(54) Bezeichnung: NEUE VERBINDUNGEN MIT ANTIBAKTERIELLER AKTIVITÄT



(57) Abstract: The invention relates to novel antibacterial compounds of formula (I).

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Anmeldung beschreibt neuartige antibakterielle Verbindungen der Formel (I).

Neue Verbindungen mit antibakterieller Aktivität

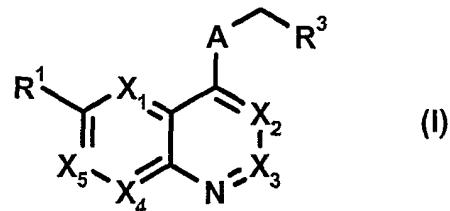
In vielen Ländern der Welt hat die Resistenz gegenüber den derzeit gebräuchlichen Antibiotika in den letzten Jahren 5 beträchtlich zugenommen und zum Teil bedrohliche Ausmasse angenommen. Das Hauptproblem dabei ist, dass diese Erreger nicht nur eine, sondern in der Regel mehrfache Resistzenzen tragen. Dies gilt insbesondere für einige Gram-positive Erregergruppen, wie Staphylokokken, Pneumokokken und 10 Enterokokken. (S. Ewig et al.; Antibiotika-Resistenz bei Erregern ambulant erworbener Atemwegsinfektionen; Chemother. J. 2002, 11, 12-26; F. Tenover; Development and spread of bacterial resistance to antimicrobial agents: an overview; Clin. Infect. Dis. 2001 Sep 15, 33 Suppl. 3, 15 108-115)

Eine lange befürchtete Entwicklung ist kürzlich eingetreten: In den USA wurde der erste Stamm von *Staphylococcus aureus* beschrieben, welcher nicht nur Methicillin-resistant, sondern auch gegen Vancomycin hoch- 20 resistant ist (Centers for Disease Control and Prevention; *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin - United States, 2002; MMWR 2002, 51, 565-567).

Neben hygienischen Massnahmen in Krankenhäusern sind daher auch verstärkt Anstrengungen erforderlich, neue 25 Antibiotika zu finden, die möglichst eine neue Struktur und einen neuen Wirkungsmechanismus besitzen, um gegen diese Problemkeime wirksam zu sein.

Die vorliegende Anmeldung beschreibt neuartige 30 Verbindungen mit antibakterieller Aktivität.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I):



wobei

5

A ein Sauerstoff-, Schwefel-, Stickstoffatom, eine C₁₋₄ Alkylen-, C₂₋₄ Alkenylen, C₂₋₄ Alkinylen oder eine C₁₋₄ Heteroalkylengruppe ist,

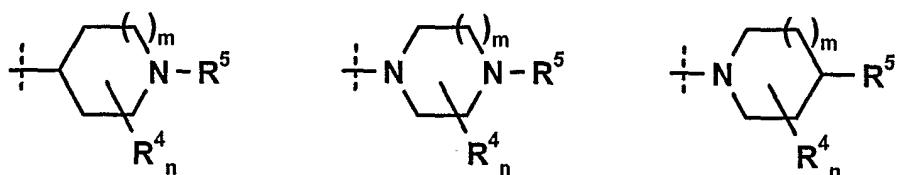
10 X₁, X₂, X₃, X₄ und X₅ unabhängig voneinander Stickstoffatome oder Gruppen der Formel CR² sind,

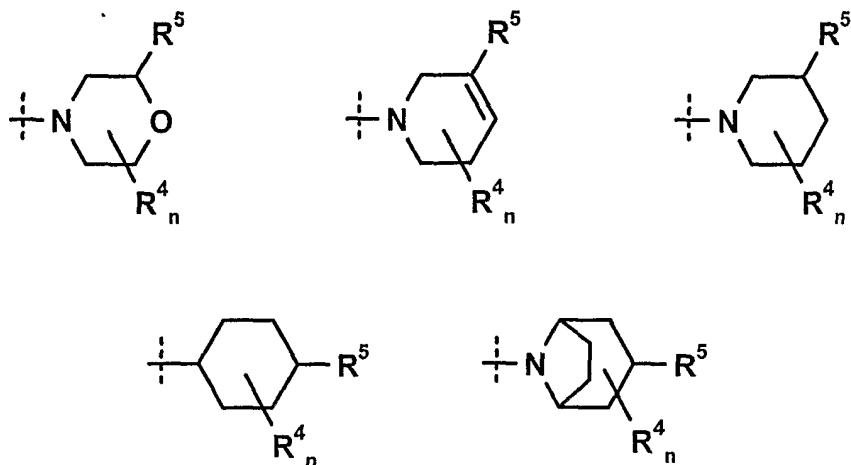
R¹ ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, eine Alkyloxy- oder eine Heteroalkyloxygruppe ist,

15

R² ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- oder eine Heteroalkylgruppe ist,

20 R³ aus den folgenden Gruppen ausgewählt ist:





5 die Reste R^4 unabhängig voneinander eine Hydroxygruppe, eine C_{1-6} Alkyl- oder eine C_{1-8} Heteroalkylgruppe sind,

10 R^5 ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkyl-
cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein
Heteroaralkylrest ist,

n gleich 0, 1, 2 oder 3 ist und

15 m gleich 0 oder 2 ist,

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

20

Der Ausdruck Alkyl bezieht sich auf eine gesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe, die 1 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 1 bis 8 oder 1 bis 6 oder 25 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, z.B. die Methyl-,

Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Isobutyl-, tert-Butyl,
n-Hexyl-, 2,2-Dimethylbutyl- oder n-Octylgruppe.

- Die Ausdrücke Alkenyl und Alkinyl beziehen sich auf
5 zumindest teilweise ungesättigte, geradkettige oder
verzweigte Kohlenwasserstoffgruppen, die 2 bis 20
Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 bis 12 Kohlenstoffatome,
besonders bevorzugt 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen, z.
B. die Ethenyl-, Allyl-, Acetylenyl-, Propargyl-,
10 Isoprenyl- oder Hex-2-enyl-Gruppe. Bevorzugt weisen
Alkenylgruppen eine oder zwei (besonders bevorzugt eine)
Doppelbindungen bzw. Alkinylgruppen eine oder zwei
(besonders bevorzugt eine) Dreifachbindungen auf.
- 15 Des weiteren beziehen sich die Begriffe Alkyl, Alkenyl und
Alkinyl auf Gruppen, bei der ein oder mehrere
Wasserstoffatome durch ein Halogenatom (bevorzugt F oder
Cl) ersetzt sind wie z. B. die 2,2,2-Trichlorethyl-, oder
die Trifluormethylgruppe.
- 20 Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich auf eine Alkyl-,
eine Alkenyl- oder eine Alkinyl-Gruppe, in der ein oder
mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein
Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor-, Bor-, Selen-,
25 Silizium- oder Schwefelatom ersetzt sind (bevorzugt
Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff). Der Ausdruck
Heteroalkyl bezieht sich des weiteren auf eine Carbonsäure
oder eine von einer Carbonsäure abgeleitete Gruppe wie z.
B. Acyl, Acylalkyl, Alkoxycarbonyl, Acyloxy, Acyloxyalkyl,
30 Carboxyalkylamid oder Alkoxycarbonyloxy.

Beispiele für Heteroalkylgruppen sind Gruppen der Formeln

R^a-O-Y^a- , R^a-S-Y^a- , $R^a-N(R^b)-Y^a-$, R^a-CO-Y^a- , $R^a-O-CO-Y^a-$,
 $R^a-CO-O-Y^a-$, $R^a-CO-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CO-Y^a-$,
 $R^a-O-CO-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CO-O-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CO-N(R^c)-Y^a-$,
5 $R^a-O-CO-O-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-C(=NR^d)-N(R^c)-Y^a-$, R^a-CS-Y^a- ,
 $R^a-O-CS-Y^a-$, $R^a-CS-O-Y^a-$, $R^a-CS-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CS-Y^a-$,
 $R^a-O-CS-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CS-O-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CS-N(R^c)-Y^a-$,
 $R^a-O-CS-O-Y^a-$, $R^a-S-CO-Y^a-$, $R^a-CO-S-Y^a-$, $R^a-S-CO-N(R^b)-Y^a-$,
 $R^a-N(R^b)-CO-S-Y^a-$, $R^a-S-CO-O-Y^a-$, $R^a-O-CO-S-Y^a-$,
10 $R^a-S-CO-S-Y^a-$, $R^a-S-CS-Y^a-$, $R^a-CS-S-Y^a-$, $R^a-S-CS-N(R^b)-Y^a-$,
 $R^a-N(R^b)-CS-S-Y^a-$, $R^a-S-CS-O-Y^a-$, $R^a-O-CS-S-Y^a-$, wobei R^a
ein Wasserstoffatom, eine C_1-C_6 -Alkyl-, eine C_2-C_6 -Alkenyl-
oder eine C_2-C_6 -Alkinylgruppe; R^b ein Wasserstoffatom, eine
15 C_1-C_6 -Alkyl-, eine C_2-C_6 -Alkenyl- oder eine C_2-C_6 -
Alkinylgruppe; R^c ein Wasserstoffatom, eine C_1-C_6 -Alkyl-,
eine, C_2-C_6 -Alkenyl- oder eine C_2-C_6 -Alkinylgruppe; R^d ein
Wasserstoffatom, eine C_1-C_6 -Alkyl-, eine C_2-C_6 -Alkenyl-
oder eine C_2-C_6 -Alkinylgruppe und Y^a eine direkte Bindung,
eine C_1-C_6 -Alkylen-, eine C_2-C_6 -Alkenylen- oder eine C_2-C_6 -
20 Alkylengruppe ist, wobei jede Heteroalkylgruppe
mindestens ein Kohlenstoffatom enthält und ein oder
mehrere Wasserstoffatome durch Fluor- oder Chloratome
ersetzt sein können. Konkrete Beispiele für Hetero-
alkylgruppen sind Methoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy,
25 n-Propyloxy, iso-Propyloxy, tert-Butyloxy, Methoxymethyl,
Ethoxymethyl, Methoxyethyl, Methylamino, Ethylamino, Di-
methylamino, Diethylamino, iso-Propylethylamino, Methyl-
aminomethyl, Ethylaminomethyl, Di-iso-Propylaminoethyl,
Enolether, Dimethylaminomethyl, Dimethylaminoethyl,
30 Acetyl, Propionyl, Butyryloxy, Acetyloxy, Methoxycarbonyl,
Ethoxycarbonyl, N-Ethyl-N-Methylcarbamoyl oder N-
Methylcarbamoyl. Weitere Beispiele für Heteroalkylgruppen

sind Nitril-, Isonitril, Cyanat-, Thiocyanat-, Isocyanat-, Isothiocyanat und Alkylnitril-gruppen.

Der Ausdruck Cycloalkyl bezieht sich auf eine gesättigte
5 oder teilweise ungesättigte (z. B. Cycloalkenyl) cyclische
Gruppe, die einen oder mehrere Ringe (bevorzugt 1 oder 2)
mit 3 bis 14 Ring-Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 3 bis 10
(insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Ring-Kohlenstoffatomen
enthält. Der Ausdruck Cycloalkyl bezieht sich weiterhin
10 auf Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome
durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH,
=S, NH₂, =NH oder NO₂-Gruppen ersetzt sind also z. B.
cyclische Ketone wie z. B. Cyclohexanon, 2-Cyclohexenon
oder Cyclopentanon. Weitere konkrete Beispiele für
15 Cycloalkylgruppen sind die Cyclopropyl-, Cyclobutyl-,
Cyclopentyl-, Spiro[4,5]decanyl-, Norbornyl-, Cyclohexyl-,
Cyclopentenyl-, Cyclohexadienyl-, Decalinyl-, Cubanyl-,
Bicyclo[4.3.0]nonyl-, Tetralin-, Cyclopentylcyclohexyl-,
Fluorcyclohexyl- oder die Cyclohex-2-enyl-Gruppe.

20

Der Ausdruck Heterocycloalkyl bezieht sich auf eine
Cycloalkylgruppe wie oben definiert, in der ein oder
mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Ring-Kohlenstoffatome
durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Silizium-, Selen-,
25 Phosphor- oder Schwefelatom (bevorzugt Sauerstoff,
Schwefel oder Stickstoff) ersetzt sind. Bevorzugt besitzt
eine Heterocycloalkylgruppe 1 oder 2 Ringe mit 3 bis 10
(insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Ringatomen. Der Ausdruck
Heterocycloalkyl bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei
30 denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor-,
Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH
oder NO₂-Gruppen ersetzt sind. Beispiele sind die

Piperidyl-, Morpholinyl-, Urotropinyl-, Pyrrolidinyl-, Tetrahydrothiophenyl-, Tetrahydropyran-, Tetrahydrofuryl-, Oxacyclopropyl-, Azacyclopropyl- oder 2-Pyrazolinylgruppe sowie Lactame, Lactone, cyclische 5 Imide und cyclische Anhydride.

Der Ausdruck Alkylcycloalkyl bezieht sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Cycloalkyl- wie auch Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppen enthalten, 10 z. B. Alkylcycloalkyl-, Alkylcycloalkenyl-, Alkenylcycloalkyl- und Alkinylcycloalkylgruppen. Bevorzugt enthält eine Alkylcycloalkylgruppe eine Cycloalkylgruppe, die einen oder zwei Ringsysteme mit 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Ring-Kohlenstoffatomen 15 enthält und eine oder zwei Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen.

Der Ausdruck Heteroalkylcycloalkyl bezieht sich auf Alkylcycloalkylgruppen, wie oben definiert, in der ein 20 oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Silizium-, Selen-, Phosphor- oder Schwefelatom (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff) ersetzt sind. Bevorzugt besitzt eine Heteroalkylcycloalkylgruppe 1 oder 2 Ringsysteme mit 25 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Ringatomen und eine oder zwei Alkyl, Alkenyl, Alkinyl oder Heteroalkylgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispiele derartiger Gruppen sind Alkylheterocycloalkyl, Alkylheterocycloalkenyl, Alkenylheterocycloalkyl, Alkinyl- 30 heterocycloalkyl, Heteroalkylcycloalkyl, Heteroalkylheterocycloalkyl und Heteroalkylheterocycloalkenyl, wobei

die cyclischen Gruppen gesättigt oder einfach, zweifach oder dreifach ungesättigt sind.

- Der Ausdruck Aryl bzw. Ar bezieht sich auf eine 5 aromatische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe mit 6 bis 14 Ring-Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 6 bis 10 (insbesondere 6) Kohlenstoffatomen enthält. Der Ausdruck Aryl (bzw. Ar) bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei 10 denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH₂, oder NO₂-Gruppen ersetzt sind. Beispiele sind die Phenyl-, Naphthyl-, Biphenyl-, 2-Fluorphenyl, Anilinyl-, 3-Nitrophenyl oder 4-Hydroxy-phenyl-Gruppe.
- 15 Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich auf eine aromatische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe hat, und durch ein Gerüst gebildet wird, das 5 bis 14 Ringatome, vorzugsweise 5 bis 10 (insbesondere 5 oder 6) Ringatome enthält und ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2, 3 oder 4) Sauerstoff-, 20 Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefel-Ringatome (bevorzugt O, S oder N) enthält. Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasser- stoffatome durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH₂, oder NO₂-Gruppen ersetzt sind. Beispiele sind 25 4-Pyridyl-, 2-Imidazolyl-, 3-Phenylpyrrolyl-, Thiazolyl-, Oxazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Isoxazolyl-, Indazolyl-, Indolyl-, Benzimidazolyl-, Pyridazinyl-, Chinolinyl-, Purinyl-, Carbazolyl-, Acridinyl-, Pyrimidyl-, 2,3'-Bifuryl-, 3-Pyrazolyl- und Isochinolinyl- 30 Gruppen.

Der Ausdruck Aralkyl bezieht sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Aryl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und/oder Cycloalkylgruppen enthalten, wie z. B. Arylalkyl-, Arylalkenyl-, Aryl-
5 alkinyl-, Arylcycloalkyl-, Arylcycloalkenyl-, Alkylaryl-
cycloalkyl- und Alkylarylalkenylgruppen. Konkrete Beispiele für Aralkyle sind Toluol, Xylol, Mesitylen, Styrol, Benzylchlorid, o-Fluortoluol, 1H-Inden, Tetralin, Dihydronaphthaline, Indanon, Phenylcyclopentyl, Cumol,
10 Cyclo-hexylphenyl, Fluoren und Indan. Bevorzugt enthält eine Aralkylgruppe ein oder zwei aromatische Ringsysteme (1 oder 2 Ringe) mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen und ein oder zwei Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkinylgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder eine Cyclo-
15 alkylgruppe mit 5 oder 6 Ringkohlenstoffatomen.

Der Ausdruck Heteroaralkyl bezieht sich auf eine Aralkylgruppe wie oben definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2, 3 oder 4) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Silizium-, Selen-, Phosphor-,
20 Bor- oder Schwefelatom (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff) ersetzt sind, d. h. auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Aryl- bzw. Heteroaryl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und/oder Heteroalkyl- und/oder Cycloalkyl- und/oder Heterocyclo-
25 alkylgruppen enthalten. Bevorzugt enthält eine Heteroaralkylgruppe ein oder zwei aromatische Ringsysteme (1 oder 2 Ringe) mit 5 oder 6 bis 10 Kohlenstoffatomen und ein oder zwei Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkinylgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder eine Cycloalkylgruppe mit 5 oder 6 Ringkohlenstoffatomen, wobei

1, 2, 3 oder 4 dieser Kohlenstoffatome durch Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatome ersetzt sind.

Beispiele sind Arylheteroalkyl-, Arylheterocycloalkyl-,
5 Arylheterocycloalkenyl-, Arylalkylheterocycloalkyl-, Aryl-
alkenylheterocycloalkyl-, Arylalkinylheterocyclo-alkyl-,
Arylalkylheterocycloalkenyl-, Heteroarylalkyl-,
Heteroarylalkenyl-, Heteroarylalkinyl-, Heteroarylhetero-
alkyl-, Heteroarylalkylcycloalkyl-, Heteroarylalkenyl-,
10 Heteroarylheterocycloalkyl-, Heteroarylheterocycloalken-
yl-, Heteroarylalkylcycloalkyl-, Heteroarylalkylhetero-
cycloalkenyl-, Heteroarylalkylcycloalkyl-, Hetero-
arylheteroalkylcycloalkenyl- und Heteroarylheteroalkyl-
heterocycloalkyl-Gruppen, wobei die cyclischen Gruppen
15 gesättigt oder einfach, zweifach oder dreifach ungesättigt
sind. Konkrete Beispiele sind die Tetrahydroisochi-
nolinyl-, Benzoyl-, 2- oder 3-Ethylindolyl-, 4-Methyl-
pyridino-, 2-, 3- oder 4-Methoxyphenyl-, 4-Ethoxyphenyl-,
2-, 3- oder 4-Carboxyphenylalkylgruppe.

20

Die Ausdrücke Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Alkylcyclo-
alkyl, Heteroalkylcycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl
und Heteroaralkyl beziehen sich auch auf Gruppen, in denen
ein oder mehrere Wasserstoffatome solcher Gruppen durch
25 Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S,
NH₂, =NH oder NO₂-Gruppen ersetzt sind.

Der Ausdruck "gegebenenfalls substituiert" bezieht sich
auf Gruppen, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome
30 durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH,
=S, NH₂, =NH oder NO₂-Gruppen ersetzt sind. Dieser
Ausdruck bezieht sich weiterhin auf Gruppen, die mit

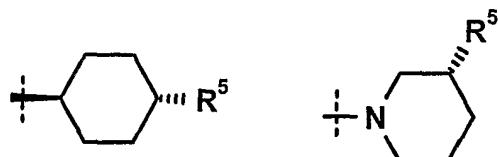
unsubstituierten C₁-C₆ Alkyl-, C₂-C₆ Alkenyl-, C₂-C₆ Alkinyl-, C₁-C₆ Heteroalkyl-, C₃-C₁₀ Cycloalkyl-, C₂-C₉ Heterocycloalkyl-, C₆-C₁₀ Aryl-, C₁-C₉ Heteroaryl-, C₇-C₁₂ Aralkyl- oder C₂-C₁₁ Heteroaralkyl-Gruppen substituiert sind.

Verbindungen der Formel (I) können aufgrund ihrer Substitution ein oder mehrere Chiralitätszentren enthalten. Die vorliegende Erfindung umfasst daher sowohl alle reinen Enantiomere und alle reinen Diastereomere, als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis. Des Weiteren sind von der vorliegenden Erfindung auch alle *cis/trans*-Isomeren der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie Gemische davon umfasst. Des Weiteren sind von der vorliegenden Erfindung alle tautomeren Formen der Verbindungen der Formel (I) umfasst.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), wobei A ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel CH₂ oder CH(OH) ist.

Weiter bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), wobei eine der Gruppen X₁, X₂, X₃, X₄ und X₅ (insbesondere X₁ oder X₂) ein Stickstoffatom ist und die anderen CH-Gruppen sind oder alle Gruppen X₁, X₂, X₃, X₄ und X₅ CH-Gruppen sind.

Des Weiteren bevorzugt ist R³ eine der folgenden Gruppen:



Besonders bevorzugt ist R^1 ein Halogenatom, eine C_{1-6} Alkyloxygruppe (z. B. Methoxy oder Ethoxy), eine Methyl- oder eine Ethylgruppe; insbesondere eine Methoxygruppe.

5 Wiederum bevorzugt ist R^4 eine C_{1-6} Heteroalkylgruppe, wie oben definiert, mit ein oder zwei Sauerstoffatomen als einzige Heteroatome.

Besonders bevorzugt ist R^4 eine Gruppe der Formel $-COOH$,
10 $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2COOH$, $-CH_2COOCH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$,
 $-CH_2CH_2OH$, $-OH$, $-OCH_3$, $-CH_2OCONH_2$, $-CH_2CH_2COOCH_3$, $-COOCH_3$,
 $-CH_3$ oder $-(CH_2)_3OH$.

Des weiteren bevorzugt ist n gleich 0 oder 1.

15

Weiter bevorzugt ist R^5 eine Aralkyl- oder eine Heteroaralkylgruppe.

Wiederum bevorzugt ist R^5 eine Gruppe der Formel $-Y-Cy$,
20 wobei Y eine C_{1-C_6} Alkylen-, C_{2-C_6} Alkenylen- oder C_{1-C_6} Heteroalkylengruppe ist, wobei gegebenenfalls ein Wasserstoffatom durch eine Hydroxygruppe oder zwei Wasserstoffatome durch eine $=O$ Gruppe ersetzt sein können und Cy eine gegebenenfalls substituierte Phenyl-,
25 Naphthyl- oder Heteroarylgruppe mit 1 oder 2 Ringen und 5 bis 10 Ringatomen oder eine gegebenenfalls substituierte Arylheterocycloalkyl- oder Heteroarylhetereocycloalkylgruppe mit zwei Ringen und 9 oder 10 Ringatomen ist.

30 Die therapeutische Verwendung der Verbindungen der Formel (I), ihrer pharmakologisch akzeptablen Salze bzw. Solvate und Hydrate sowie Formulierungen und pharmazeutischen

Zusammensetzungen liegt ebenfalls im Rahmen der vorliegenden Erfindung.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der 5 vorliegenden Erfindung enthalten mindestens eine Verbindung der Formel (I) als Wirkstoff und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvantien.

Beispiele für pharmakologisch akzeptable Salze der Verbindungen der Formel (I) sind Salze von physiologisch akzeptablen Mineralsäuren wie Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure oder Salze von organischen Säuren wie Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Milchsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, 15 Fumarsäure, Oxalsäure, Maleinsäure und Salicylsäure. Weitere Beispiele für pharmakologisch akzeptable Salze der Verbindungen der Formel (I) sind Alkali- oder Erdalkalisalze wie z. B. Natrium, Kalium, Lithium, Calcium oder Magnesium Salze, Ammoniumsalze oder Salze von 20 organischen Basen wie z. B. Methylamin, Dimethylamin, Triethylamin, Piperidin, Ethylendiamin, Lysin, Cholinhydroxid, Meglumin, Morpholin oder Arginin Salze. Verbindungen der Formel (I) können solvatisiert, insbesondere hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann 25 z.B. während des Herstellungsverfahrens oder als Folge der hygrokopischen Natur der anfänglich wasserfreien Verbindungen der Formel (I) auftreten. Wenn die Verbindungen der Formel (I) asymmetrische C-Atome enthalten, können sie entweder als achirale Verbindungen, Dia- 30 stereomeren-Gemische, Gemische von Enantiomeren oder als optisch reine Verbindungen vorliegen.

Die Pro-Drugs, die ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind, bestehen aus einer Verbindung der Formel (I) und mindestens einer pharmakologisch akzeptablen Schutzgruppe, die unter physiologischen Bedingungen abgespalten wird, z.B. einer Alkoxy-, Aralkyloxy-, Acyl- oder Acyloxy-Gruppe, wie z.B. einer Ethoxy-, Daloxat-, Benzyloxy-, Acetyl- oder Acetyloxy-Gruppe oder einer Gruppe der Formel $\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$ oder $\text{COOCH}_2\text{OCOO-}$ Cyclohexyl.

10

Auch die Verwendung dieser Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Im allgemeinen werden Verbindungen der Formel (I) unter Anwendung der bekannten und akzeptablen Modi, entweder 15 einzeln oder in Kombination mit einem beliebigen anderen therapeutischen Mittel verabreicht. Solche therapeutisch nützlichen Mittel können auf einem der folgenden Wege verabreicht werden: oral, z.B. als Dragees, überzogene Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, weiche oder harte 20 Kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen; parenteral, z.B. als injizierbare Lösung; rektal als Suppositorien; durch Inhalation, z.B. als Pulverformulierung oder Spray, transdermal oder intranasal. Zur Herstellung solcher Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, 25 überzogenen Tabletten, Dragees und harten Gelatinekapseln kann das therapeutisch verwendbare Produkt mit pharmakologisch inerten, anorganischen oder organischen Arzneimittelträgersubstanzen vermischt werden, z.B. mit Lactose, Sucrose, Glucose, Gelatine, Malz, Silicagel, 30 Stärke oder Derivaten derselben, Talkum, Stearinsäure oder ihren Salzen, Trockenmagermilch und dgl. Zur Herstellung von weichen Kapseln kann man Arzneimittelträgerstoffe wie

z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett, Polyole einsetzen. Zur Herstellung von flüssigen Lösungen und Sirups kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. Wasser, Alkohole, 5 wässrige Salzlösung, wässrige Dextrose, Polyole, Glycerin, pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle verwenden. Für Suppositorien kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett und Polyole 10 verwenden. Für Aerosol-Formulierungen kann man komprimierte Gase, die für diesen Zweck geeignet sind, wie z.B. Sauerstoff, Stickstoff und Kohlendioxid einsetzen. Die pharmazeutisch verwendbaren Mittel können auch 15 Zusatzstoffe zur Konservierung, Stabilisierung, Emulgatoren, Süßstoffe, Aromastoffe, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Puffer, Umhüllungszusatzstoffe und Antioxidantien enthalten.

Kombinationen mit anderen therapeutischen Mitteln können 20 andere antimikrobielle und antifungale Wirkstoffe beinhalten.

Zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Bakterieninfektionen kann die Dosis der erfindungsgemäßen 25 biologisch aktiven Verbindung innerhalb breiter Grenzen variieren und kann auf den individuellen Bedarf eingestellt werden. Im allgemeinen ist eine Dosis von 10 mg bis 4000 mg pro Tag geeignet, wobei eine bevorzugte Dosis 50 bis 3000 mg pro Tag ist. In geeigneten Fällen 30 kann die Dosis auch unter oder über den oben angegebenen Werten liegen. Die tägliche Dosis kann als einfache Gabe oder in mehrfachen Gaben verabreicht werden. Eine typische

Einздosis beinhaltet etwa 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1 g oder 2 g des Wirkstoffs.

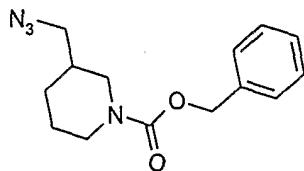
5

BEISPIELE

Beispiel 1: 2-((3RS)-{[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl-methyl)amino]methyl}piperidin-1-yl)-(1RS)-(6-methoxychinolin-4-yl)ethanol.

10

1.a) (3RS)-Azidomethylpiperidin-1-benzylcarbamat:



15 Zu einer Lösung von 3-Hydroxymethylpiperidin-1-benzylcarbamat (5g, 20.05mmol) in Dichlormethan (100mL) wurden bei 0°C Triethylamin (5.6mL, 40.1mmol) und anschliessend Methansulfonylchlorid (2mL, 25.7mmol) gegeben. Nachdem die Lösung 20 min gerührt hatte, wurde 20 die Reaktionsmischung auf -60°C gekühlt und eine Lösung von 4-Oxopiperidin-1-benzylcarbamat (2.33g, 10mmol) in Diethylether (10mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde innerhalb von 30 Minuten auf Raumtemperatur aufgewärmt und Wasser (40mL) zugegeben. Die beiden Phasen wurden getrennt 25 und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel 30 (EtOAc) gereinigt. Das erstandene Öl wurde in DMF (45 mL)

gelöst und mit Natriumazid (2.6g, 40mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei 80°C weitergerührt dann mit Wasser (100mL) und Essigester (200mL) verdünnt. Die beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase 5 zweimal mit je 50mL Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 1/1) 10 gereinigt.

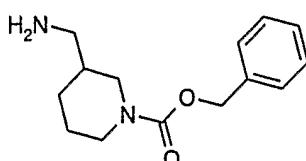
Ausbeute: 6.1 g (18.6 mmol)

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): 1.28 (m, 1H); 1.51 (m, 1H); 1.60-1.87 (m, 3H); 2.74 br s, 1H); 2.91 (m, 1H); 3.23 (br d, J= 4.5Hz, 2H); 3.98 (td, J= 4.1, 13.2Hz, 1H); 15 4.06 (br s, 1H); 5.15 (s, 2H); 7.28-7.38 (m, 5H).

3-Hydroxymethyl-piperidin-1-benzylcarbamat wurde bereits in Arch. Pharm. (Weinheim, Germany) 1990 p. 9-12 beschrieben.

20

1.b) (3RS)-Aminomethyl-piperidin-1-benzylcarbamat:



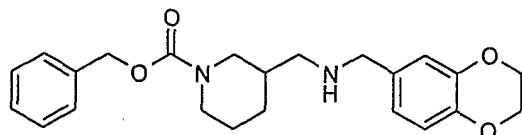
Zu einer Lösung von 3-Azidomethylpiperidin-1-25 benzylcarbamat (6.1g, 18.6mmol) in THF (37mL) und Wasser (5mL) wurde Triphenylphosphin (8g, 30mmol) zugegeben. Nachdem die Lösung 3 Stunden bei 60°C gerührt hatte, wurde die Reaktionsmischung eingeengt und der Rückstand in 3N 30 HCl (200mL) und Ether (200mL) aufgenommen. Die beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit

je 100mL Essigester extrahiert. Festes Natriumhydroxid (16g, 640mmol) wurde sorgfältig zugegeben bis sich ein Öl abscheidet. Das Gemisch wurde mit Essigester verdünnt, die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das 5 Filtrat zur Trockne einrotiert.

Ausbeute: 2.81 g, 11.3mmol

MS (EI) m/z 249 $[M+H]^+$

1.c) (3RS)-{[(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl) 10 amino]-methyl}-piperidin-1-benzylcarbamat:

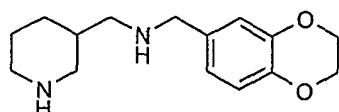


Zu einer Lösung von 3-Aminomethylpiperidin-1-benzylcarbamat (1.5g, 6mmol) in Dichloroethan (37mL) und 15 THF (4mL) wurden 1,4-Benzodioxan-6-carbaldehyd (0.984g, 6mmol) und Natriumtriacetoxyborhydrid (1.7g, 8mmol) zugegeben. Nachdem die Lösung 3 Stunden bei Raumtemperatur 20 gerührt hatte, wurde gesättigte $NaHCO_3$ -Lösung (20mL) zugegeben. Die beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL Dichlormethan 25 extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel 25 (EtOAc dann MeOH/EtOAc 1/9) gereinigt.

Ausbeute: 1.7g, 4.28mmol (Öl)

MS (EI) m/z 397 $[M+H]^+$

1.d (2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-piperidin-(3RS)-yl-methylamin:

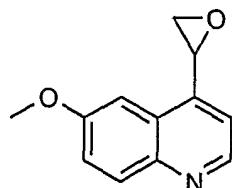


5 Zu einer Lösung 3-[(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)amino]methylpiperidin-1-benzylcarbamat (0.98g, 2.47mmol) in EtOH (10mL) und EtOAc (10 mL) wurde 20% Pd(OH)₂ auf Kohle (0.23g) zugegeben und unter Wasserstoffatmosphäre (1bar) hydriert. Die Reaktions-
10 mischung wurde abfiltriert und das Filtrat eingeengt.

Ausbeute: 0.64g, 2.43mmol

MS (EI) m/z 308 [M+H]⁺

15 1.e) (RS)-6-Methoxy-4-oxiranylchinolin:



Zu einer Lösung von 6-Methoxychinolin-4-carbaldehyd (0.85g, 4.54mmol) in Acetonitril (13.5mL) und Wasser (6 Tropfen) wurden Trimethylsulfoniumjodid (0.954g, 4.67mmol) und Kaliumhydroxid Pulver (1.8 g, 32mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde während einer Stunde auf 60°C erhitzt. Anschliessend wurde die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt und Benzol (40mL) zugegeben. Der Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mit Wasser (100mL) und Essigester (100 mL) verdünnt, die Phasen getrennt und

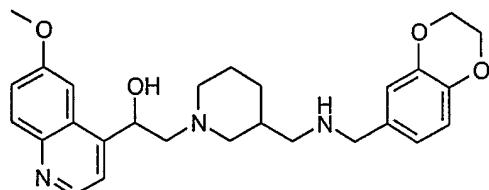
die wässrige Phase zweimal mit je 50mL Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulen-chromatographie an 5 Kieselgel (EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 0.904g, 4.5mmol

MS (EI) m/z 202 [M+H]⁺

10 6-Methoxychinolin-4-carbaldehyd wurde nach *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* 2000 (35) p-707-714 hergestellt.

15 1.f) 2-((3RS)-{[(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-methyl}-piperidin-1-yl)-(6-methoxychinolin-4-yl)ethanol:



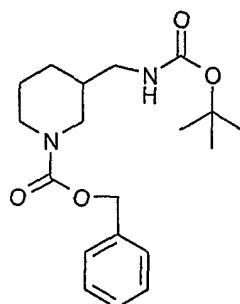
20 Eine Lösung von (RS)-6-Methoxy-4-oxiranylchinolin (0.161g, 0.8mmol) und (2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-piperidin-(3RS)-ylmethylamin (0.210g, 0.8mmol) in Ethanol (4mL) wurde während 16 Stunden auf 80C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels 25 Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc dann EtOAc-MeOH 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.240g. 0.51mmol (Oel)

MS (EI) m/z 464 [M+H]⁺

Beispiel 2: (1RS)- (6-Methoxy-chinolin-4-yl)-2-((3RS)-{[(naphthalin-2-ylmethyl)-amino]-methyl}-piperidin-1-yl)-ethanol

5 2.a) (3RS)- (tert-Butoxycarbonylamino-methyl)-piperidin-1-benzylcarbamat

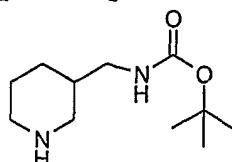


Zu einer Lösung von 3-Aminomethylpiperidin-1-benzylcarbamat (5g, 20.1mmol) in Dichlormethan (100mL) 10 wurden Triethylamin (5.6mL) und Di-tert.-butyl-dicarbonat (4.9g, 22.4mmol) gegeben. Nachdem die Lösung 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt hatte, wurde die Lösung zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc-Hexan 1-4) 15 gereinigt.

Ausbeute: 5.0g, 14.3mmol (Oel)

MS (EI) m/z 349 [M+H]⁺

2.b) (RS)-Piperidin-3-ylmethyl-tert-butyloxycarbamate

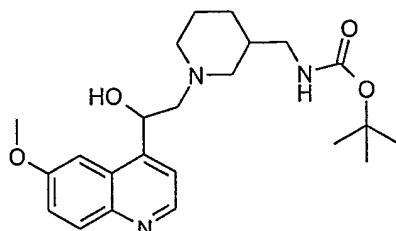


Zu einer Lösung 3-(tert-Butoxycarbonylamino-methyl)-piperidin-1-benzylcarbamat (5 g, 14.3 mmol) in EtOH (50mL) 20 und EtOAc (50 mL) wurde 20% Pd(OH)₂ auf Kohle (1g) zugegeben und unter Wasserstoffatmosphäre (1bar) hydriert. 25 Die Reaktions-mischung wurde abfiltriert und das Filtrat eingeengt.

Ausbeute: 3.0g, 14 mmol (Oel)

MS (EI) m/z 215 [M+H]⁺

5 2.c) {1-[(2RS)-Hydroxy-2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-piperidin-(3RS)-ylmethyl}-tert-butylcarbamat

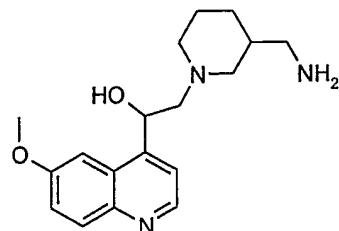


Eine Lösung von 6-Methoxy-4-oxiranylchinolin (2.68g, 13.3mmol) und Piperidin-3-ylmethyl-tert-butylcarbamat 10 (2.85 g, 13.3mmol) in Ethanol (35mL) wurde während 12 Stunden auf 80C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan-MeOH 9:1) gereinigt.

15 Ausbeute: 2.49g. 6mmol (Schaum)

MS (EI) m/z 416 [M+H]⁺

2.d) 2-((3RS)-Aminomethyl-piperidin-1-yl)-(1RS)-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol



20

Eine Lösung von {1-[(2RS)-Hydroxy-2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-piperidin-3-ylmethyl}-tert-butylcarbamat (2.49 g, 6mmol) in TFA (10 ml) wurde 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und in wässriger 2N NaOH aufgenommen. Die wässrige Phase wurde

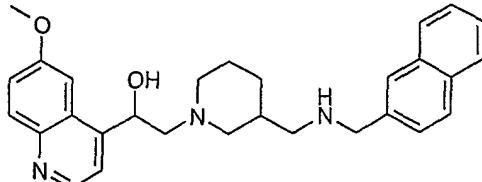
mit Dichlormethan-MeOH (9-1) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert.

Ausbeute: 1.7g. 5.4mmol (Schaum)

5 MS (EI) m/z 316 [M+H]⁺

2.e) (1RS)- (6-Methoxy-chinolin-4-yl)-2-((3RS)-{[(naphthalin-2-ylmethyl)-amino]-methyl}-piperidin-1-yl)-ethanol

10



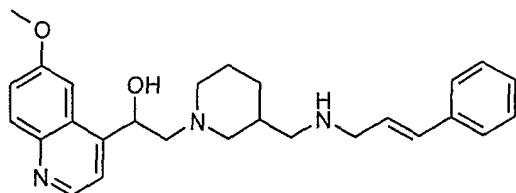
Zu einer Lösung von 2-(3-Aminomethyl-piperidin-1-yl)-1-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol (0.158g, 0.5mmol) in MeOH (1.5mL) und Dichlormethan (3.5mL) wurden Molekularsieb Typ 3A (1g) und 2-Napthaldehyd (0.078g, 0.5 mmol) gegeben. Das 15 Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und Natriumborhydrid (0.05g, 1.35mmol) wurde zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt dann über Hydromatrix (benetzt mit einer NaHCO₃ Lösung, 2mL) filtriert und mit Dichlormethan 20 nachgewaschen. Das Filtrat wurde zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlor-methan/MeOH 9/1 1% NH₄OH) gereinigt.

Ausbeute: 0.158g. (0.34mmol) (Schaum)

MS (EI) m/z 456 [M+H]⁺

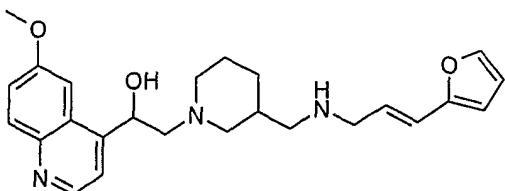
25

Beispiel 3: (1RS)- (6-Methoxy-chinolin-4-yl)-2-((3RS)-{[(3-phenyl-allylamino)-methyl]-piperidin-1-yl})-ethanol



In analoger Weise wurde ausgehend von Beispiel 2.e, (1RS)-{(6-Methoxy-chinolin-4-yl)- (2RS)-{3-[(3-phenyl-allylamino)-methyl]-piperidin-1-yl}}-ethanol in 74% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z 432 [M+H]⁺).

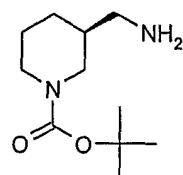
Beispiel 4: 2-{(3RS)-[(3-Furan-2-yl-allylamino)-methyl]-piperidin-1-yl}-(1RS)-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol



In analoger Weise wurde ausgehend von Beispiel 2.e, 2-[(3-[(3-Furan-2-yl-allylamino)-methyl]-piperidin-1-yl)-1-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol in 56% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z 422 [M+H]⁺).

Beispiel 5: (3S)-6-[(1-[2-Hydroxy-2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-piperidin-(3RS)-ylmethyl)-amino)-methyl]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

5 a) (3S)-Aminomethyl-piperidin-1-*tert*-butylcarbamat



Zu einer Lösung von (3R)-Azidomethyl-piperidin-1-tert-butylcarbamat (2.16 g, 8.9 mmol) in THF (60mL) und Wasser (5mL) wurde Triphenylphosphin (3.93g, 15mmol) gegeben.

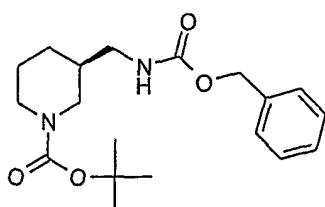
5 Nachdem die Lösung 3 Stunden bei 60°C gerührt hatte, wurde die Reaktionsmischung eingeengt und der Rückstand in 3N HCl (200mL) und Ether (200mL) aufgenommen. Die beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 100mL Essigester extrahiert. Festes Natriumhydroxid 10 (6g, 150mmol) wurde sorgfältig zugegeben bis sich ein Öl abscheidet. Das Gemisch wurde mit Essigester verdünnt, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat zur Trockne einrotiert.

Ausbeute: 1.90 g, 8.8mmol

15 MS (EI) m/z 215 [M+H]⁺

3R-Azidomethyl-piperidin-1-tert-butylcarbamat wurde nach *J. Med. Chem.* 1994 (37) p-3889-3901 hergestellt

20 5.b) 3S-(Benzylloxycarbonylamino-methyl)-piperidin-1-tert-butylcarbamat



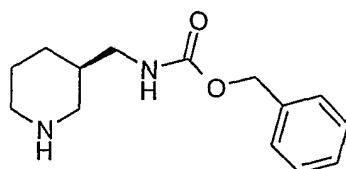
Zu einer Lösung 3S-Aminomethyl-piperidin-1-tert-butylcarbamat (1.90g, 8.8mmol) in Aceton-Wasser (1-1, 25 100mL) wurden Natriumbicarbonat (1.3g, 15.4mmol) und Chlorameisensäure-benzylester (1.3mL, 9mmol) gegeben. Das

Reaktionsgemisch wurde während 1 Stunde gerührt dann zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mit EtOAc (100mL) verdünnt. Die beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL EtOAc extrahiert. Die 5 vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc-Hexan 1-2) gereinigt.

10 Ausbeute: 2.96g , 8.5mmol (Oel)

MS (EI) m/z 349 [M+H]⁺

5.c) Piperidin-(3R)-ylmethyl-benzylcarbamat



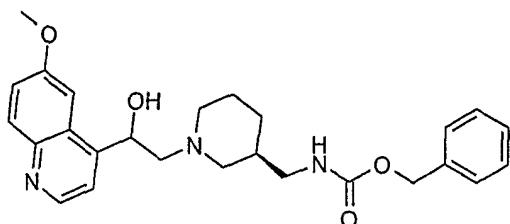
15 Eine Lösung von 3S-(Benzylloxycarbonylamino-methyl)-piperidin-1-tert-butylcarbamat (2.96 g, 6mmol) in TFA (10 ml) wurde 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und in wässriger 2N NaOH aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan-20 MeOH (9-1) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert.

Ausbeute: 1.96g. 7.9mmol (Schaum)

MS (EI) m/z 249 [M+H]⁺

25

5.d) {1-[(2RS)-Hydroxy-2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-piperidin-(3R)-ylmethyl}-benzylcarbamat

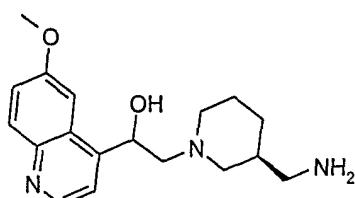


Zu einer Lösung von 6-Methoxy-4-oxiranylchinolin (1.127 g, 5.60mmol) und Piperidin-3-ylmethylebenzylcarbamat (1.46 g, 5.88mmol) in DMF (17mL) wurden Kaliumcarbonat (1.12 g, 8.10mmol) und Lithiumperchlorat (0.627 g, 5.89mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde während 16 Stunden auf 60°C erhitzt dann auf Raumtemperatur abgekühlt und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan-MeOH 9:1 10 1% Ammoniumhydroxid) gereinigt.

Ausbeute: 2.51g. 5.58mmol (Oel)

MS (EI) m/z 450 [M+H]⁺

5.e) (3S)-2-(3-Aminomethyl-piperidin-1-yl)-(1RS)-(6-
15 methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol

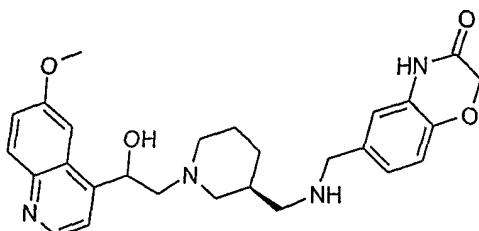


Zu einer Lösung von {1-[2-Hydroxy-2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-piperidin-3-ylmethylebenzylcarbamat (2.51 g, 5.58mmol) in THF (35mL) und MeOH (7 mL) wurde 20% Pd(OH)₂ 20 auf Kohle (0.7g) zugegeben und unter Wasserstoffatmosphäre (1bar) hydriert. Die Reaktions-mischung wurde abfiltriert und das Filtrat eingeeengt.

Ausbeute: 1.76g. 5.58mmol (Oel)

25 MS (EI) m/z 316 [M+H]⁺

5.f) (3S)-6-[({1-[(2RS)-Hydroxy-2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-piperidin-3-ylmethyl}-amino)-methyl]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



5

Zu einer Lösung von (3S)-2-(3-Aminomethyl-piperidin-1-yl)-1-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol (0.171g, 0.54mmol) in MeOH (1.6mL) and Dichlormethan (3.8mL) wurden Molekularsieb Typ 3A (1.082g) und 3-Oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbaldehyd (0.095g, 0.54 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und Natriumborhydrid (0.054g, 1.43mmol) wurde zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt dann über Hydromatrix (benetzt mit einer NaHCO₃ Lösung, 2mL) filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wurde zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlor-methan/MeOH 9/1 1% NH₄OH) gereinigt.

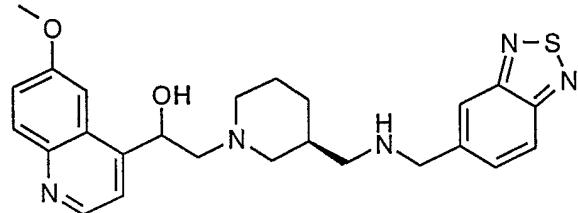
10

Ausbeute: 0.112g. (0.24mmol) (Schaum)

MS (EI) m/z 477 [M+H]⁺

15 3-Oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbaldehyd wurde nach WO 02/34754 hergestellt.

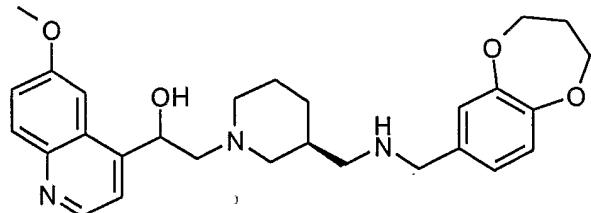
Beispiel 6: (3S)-2-(3-[(Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-ylmethyl)-amino]-methyl)-piperidin-1-yl)- (1RS)-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol



5

In analoger Weise wurde ausgehend von (3S)-2-(3-Aminomethyl-piperidin-1-yl)-1-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol (Beispiel 5.e), (3S)-2-(3-[(Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-ylmethyl)-amino]-methyl)-piperidin-1-yl)-1-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol in 49% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z 464 [M+H]⁺).

Beispiel 7: 2-((3S)-{[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxepin-6-ylmethyl)-amino]-methyl}-piperidin-1-yl)- (1RS)-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol

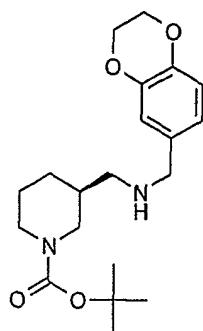


In analoger Weise wurde ausgehend von (3S)-2-(3-Aminomethyl-piperidin-1-yl)-1-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol (Beispiel 5.e), 2-((3S)-{[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxepin-6-ylmethyl)-amino]-methyl}-piperidin-1-yl)- (1RS)-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol in 62% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z 478 [M+H]⁺).

3,4-Dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepine-7-carbaldehyd wurde nach *Chem. Abstr.* 1958, 3816 hergestellt.

5 Beispiel 8: 2-((3S)-{[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-methyl}-piperidin-1-yl)-(1S)-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol

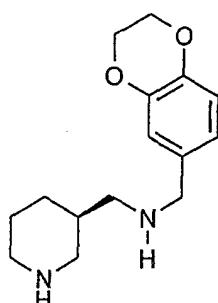
8.a) (3S)-{[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-10 amino]-methyl}-piperidin-1-tert-butylcarbamat



Zu einer Lösung von 3S-Aminomethyl-piperidin-1-tert-butylcarbamat (Beispiel 5.a) (0.158g, 0.5mmol) in MeOH (8mL) und Dichlormethan (27mL) wurden Molekularsieb Typ 3A (9.6g) und 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-carbaldehyd (0.078g, 0.5 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und Natriumborhydrid (0.05g, 1.35mmol) wurde zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt dann über 20 Hydromatrix (benetzt mit einer NaHCO₃ Lösung, 20mL) filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wurde zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/MeOH 19/1) gereinigt.

MS (EI) m/z 363.4 [M+H]⁺

8.b) (R) - (2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl) - piperidin-3-ylmethyl-amin



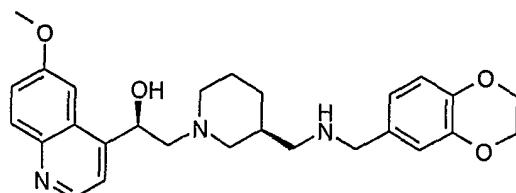
5

Eine Lösung von 3S- { [(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl) -amino] -methyl } -piperidin-1-tert-butylcarbamat (2.2 g, 6mmol) in TFA (10 ml) wurde 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde 10 eingeengt und in wässriger 2N NaOH aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan-MeOH (9-1) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert.

15 Ausbeute: 1.18 g, 4.53 mmol (Schaum)

MS (EI) m/z 263.4 [M+H]⁺

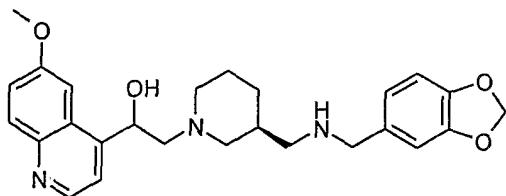
8.c) 2-((3S)-{ [(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl) -amino] -methyl } -piperidin-1-yl) - (1S) - (6-methoxy-chinolin-4-yl) -ethanol



In analoger Weise zu Beispiel 1.f wurde die Titelverbindung in 36% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z 464.5 [M+H]⁺).

5 (R)-6-Methoxy-4-oxiranylchinolin wurde analog WO 02/50040 hergestellt.

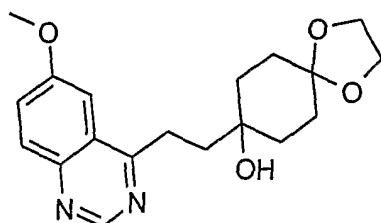
Beispiel 9: 2-((3S)-{[(2,3-Dihydro-benzo[1,3]dioxo-6-ylmethyl)-amino]-methyl}-piperidin-1-yl)-(1RS)-(6-methoxy-10 chinolin-4-yl)-ethanol



In analoger Weise zu Beispiel 1f wurde die Titelverbindung 15 in 44% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z 450 [M+H]⁺).

Beispiel 10: 4-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol.

20 10.a) 8-([2-(6-Methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-1,4-dioxaspiro-[4.5]decan-8-ol

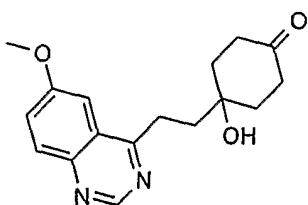


Zu einer Lösung von 8-(6-Methoxy-chinazolin-4-ylethinyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-ol (0.96g, 2.88mmol) in EtOH (40mL) und THF (10ml) wurde Platinoxid (0.46g) zugegeben und unter Wasserstoffatmosphäre (1bar) hydriert. Das 5 Reaktionsgemisch wurde in Gegenwart von Aktivkohle (5g) gerührt und abfiltriert. Das Filtrat wurde zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulen-chromatographie an Kieselgel (EtOAc dann EtOAc:MeOH 9/1) gereinigt.

10 Ausbeute: 0.623g (1.81mmol), Schaum
MS (EI) m/z 344 [M+H]⁺

15 8-(6-Methoxy-chinazolin-4-ylethinyl)-1,4-dioxa-spiro-[4.5]decan-8-ol wurde nach J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1, 2000, 3382 hergestellt.

10.b) 4-Hydroxy-4-[2-(6-methoxychinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclo-hexanon



20

25 Eine Lösung von 8-([2-(6-Methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-ol (0.623g, 1.81mmol) in AcOH-THF-H₂O (3-2-2, 10mL) wurde während 30 Stunden bei 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mit Natriumbicarbonat (100mL) und Essigester (100 mL) verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen

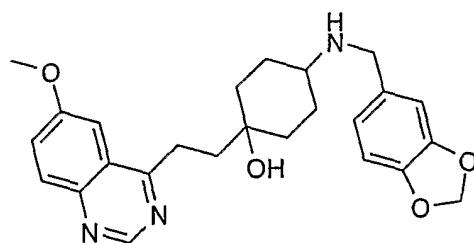
wurden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert.

Ausbeute: 0.425g (1.41mmol) Schaum.

MS (EI) m/z 301 [M+H]⁺

5

10.c) 4-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol:



10

Zu einer Lösung von 4-Hydroxy-4-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanon (0.06g, 0.2mmol) in Dichlormethan (1mL) wurden Piperonylamin (0.030mL, 0.24mmol) und Natriumtriacetoxyborhydrid (0.08g, 0.377mmol) zugegeben.

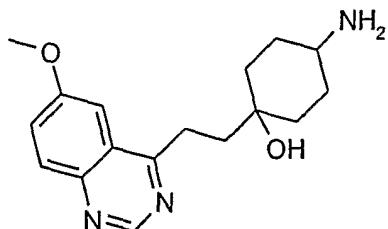
15 Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt dann über Hydromatrix (benetzt mit einer $NaHCO_3$ Lösung, 2mL) filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wurde zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan:MeOH 9/1
20 dann Dichlormethan:MeOH 9/1 und 2% Triethylamin) gereinigt.

Ausbeute: 0.074g (0.17mmol) *cis/trans* Gemisch

MS (EI) m/z 436 [M+H]⁺

25 Beispiel 11: 4-[(Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol

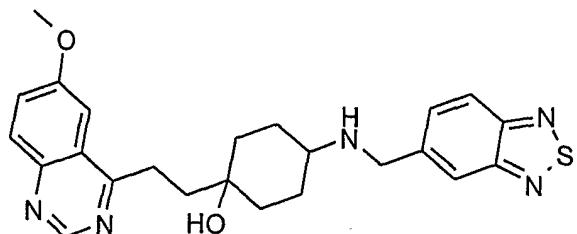
11.a) 4-Amino-1-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol



Zu einer Lösung von 4-Hydroxy-4-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanon (1.25 g, 4.2mmol) in Methanol (50mL) wurden Ammoniumacetat (14 g, 44mmol) und Natriumtriacetoxyborhydrid (1.2 g, 5mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mit Wasser (100mL) und 10 Dichlormethan (100 mL) verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert.

Ausbeute: 0.85g. 2.82mmol (Oel) *cis/trans* Gemisch
15 MS (EI) m/z 302 $[\text{M}+\text{H}]^+$

11.b) 4-[(Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol



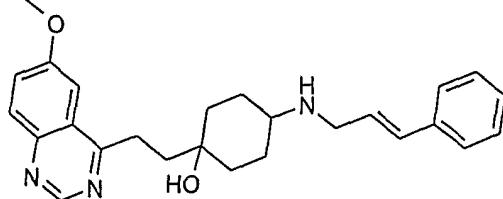
20 Zu einer Lösung von 4-Amino-1-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol (0.116 g, 0.38mmol) in Methanol (1mL) und Dichlorethan (3mL) wurden Molekularsieb Typ 3A (1g) und Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-carbaldehyd (0.066g, 0.4 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Stunden bei

Raumtemperatur gerührt und Natriumtriacetoxyborhydrid (0.22g, 1.04mmol) wurde zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt dann über Hydromatrix (benetzt mit einer NaHCO_3 Lösung, 2mL) 5 filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wurde zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlor-methan/MeOH 9/1 1% NH_4OH).

Ausbeute: 0.112g. 0.24mmol (Oel) *cis/trans*-Gemisch.
10 MS (EI) m/z 450 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Beispiel 12: 1-[2-(6-Methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-4-(3-phenyl-allylamino)-cyclohexanol

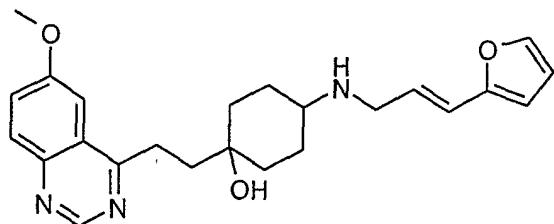
15



In analoger Weise wurde ausgehend von 4-Amino-1-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol (Beispiel 11.b), 1-[2-(6-Methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-4-(3-phenyl-allylamino)-cyclohexanol als *cis/trans*-Gemisch in 20 54% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z 418 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

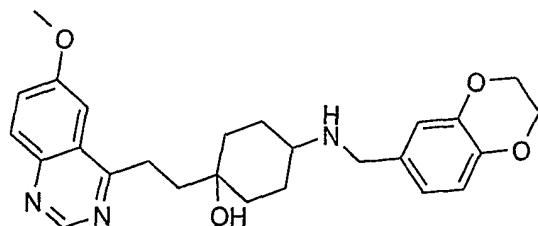
25

Beispiel 13: 4-(3-Furan-2-yl-allylamino)-1-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol



In analoger Weise wurde ausgehend von 4-Amino-1-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol (Beispiel 11.b), 4-(3-Furan-2-yl-allylamino)-1-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol als *cis/trans*-Gemisch in 62% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z 408 [M+H]⁺).

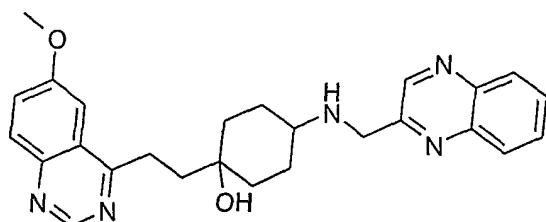
Beispiel 14: 4-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol



In analoger Weise wurde ausgehend von 4-Amino-1-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol (Beispiel 11.b), 4-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol als *cis/trans*-Gemisch in 68% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z 450 [M+H]⁺).

20

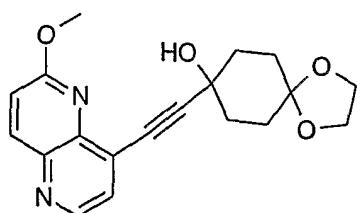
Beispiel 15: 1-[2-(6-Methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-4-[(chinoxalin-2-ylmethyl)-amino]-cyclohexanol



In analoger Weise wurde ausgehend von 4-Amino-1-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol (Beispiel 5 11.b), 1-[2-(6-Methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-4-[(quinoxalin-2-ylmethyl)-amino]-cyclohexanol als *cis*/trans-Gemisch in 59% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z 450 [M+H]⁺).

10 Beispiel 16: *cis* und *trans*-4-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol

16 a) 18-(6-Methoxy-[1,5]naphthyridin-4-ylethynyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-ol
15



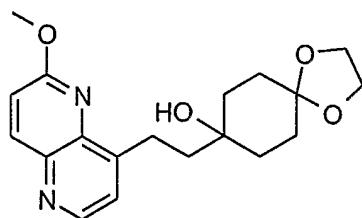
Eine entgaste Lösung von Trifluoromethanesulfonsäure 6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl ester (986 mg, 3.2 mmol) (WO 03 010138) und 8-Ethynyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-ol (638 mg, 3.5 mmol) (hergestellt nach J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1, 2000, 3382) in DMF (3 ml) wurde zu einer ebenfalls entgasten Suspension von Kupfer(I)iodid (50 mg) und PdCl₂(PPh₃)₂ (100 mg) in DMF (2 ml) und Triethylamin (3 ml) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde während 30

Minuten bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser und Ether verdünnt und die organische Phase mit Wasser, ges. Ammoniumchloridlösung und ges. Kochsalzlösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde 5 mittels Chromatographie an Kieselgel (Hex/EtOAc 1:1, EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 0.965g. 2.8 mmol (Oel).

MS (EI) m/z 341 $[M+H]^+$

10 16.b) 8-[2-(6-Methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-ethyl]-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-ol



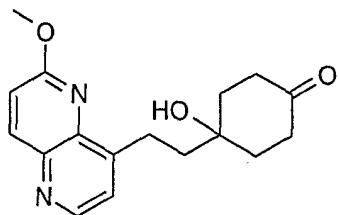
15 Eine Lösung von 8-(6-Methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl-ethinyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-ol (965 mg, 2.8 mmol) in Ethanol (100 ml) wurde während 6h über PtO_2 (200 mg) bei 1 bar Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und durch frischen ersetzt und die Hydrierung während weiteren 3h fortgesetzt. Der Katalysator wurde 20 abfiltriert und das Lösungsmittel eingeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 0.960g, 2.79mol (Oel).

MS (EI) m/z 334.4 $[M+H]^+$

25

16.c) 4-Hydroxy-4-[2-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanon



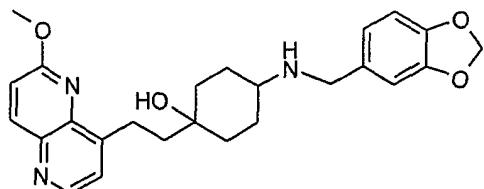
Eine Lösung von 8-[2-(6-Methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-ethyl]-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-ol (960 mg, 2.79 mmol) in THF/H₂O/AcOH (2:2:3, 22ml) wurde über Nacht bei 65 C 5 gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeengt und mittels Chromatographie an Kieselgel (EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 0.700g, 2.33mmol (Oel).

MS (EI) m/z 301 [M+H]⁺

10

16.d) *cis* und *trans*-4-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol



15

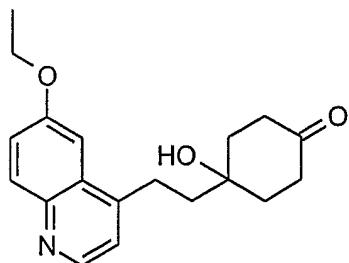
Zu einer Lösung von 4-Hydroxy-4-[2-(6-methoxy-[1,5]-naphthyridin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanon (100 mg, 0.3 mmol) und Piperonylamin (100ul) in THF (3 ml) wurde NaBH(OAc)₃ (100 mg) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 4h 20 bei Raumtemperatur gerührt, mit Dichlormethan und Ammoniumhydroxid verdünnt. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (EtOAc/MeOH 9:1 +1% NH₄OH) gereinigt. Man erhielt *cis*-4-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)- 25

ethyl] -cyclohexanol (38 mg, MS (EI) m/z 357 [M+H]⁺) und *trans*-4-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol (63 mg, MS (EI) m/z 357 [M+H]⁺)

5

Beispiel 17: *cis* und *trans*-4-[(Benzo[1,3]dioxo-5-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol

10 17.a) 4-[2-(6-Ethoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-4-hydroxy-cyclohexanon

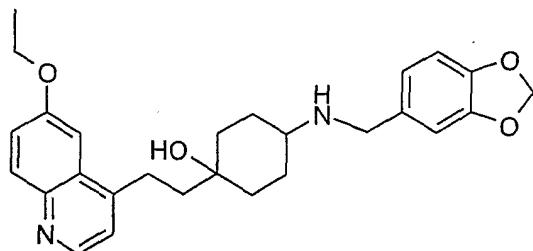


15 In analoger Weise zu Beispiel 16.c, 4-[2-(6-Ethoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-4-hydroxy-cyclohexanon wurde aus 6-Ethoxy-chinolin-4-ol hergestellt. MS (EI) m/z 314 [M+H]⁺

6-Ethoxychinolin-4-ol wurde bereits in Synth. Comm. 2002, 32, 3185 beschrieben.

20

17.b) *cis* und *trans*-4-[(Benzo[1,3]dioxo-5-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol

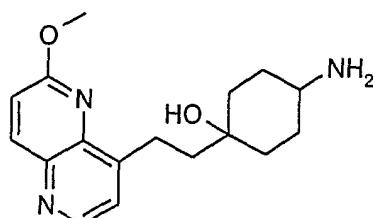


In analoger Weise zu Beispiel 16.d erhielt man *cis*-4-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-
5 [1,5]naphthyridin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol (48% Ausbeute, MS (EI) m/z 449 [M+H]⁺) und *trans*-4-[(Benzo[1,3]dioxol-5-
ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-
ethyl]-cyclohexanol (29% Ausbeute, MS (EI) m/z 449 [M+H]⁺).

10

Beispiel 18: Synthese von *cis*- und *trans*-4-[(2,3-Dihydro-
benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-
[1,5]naphthyridin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol

15 18.a) 4-Amino-1-[2-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-
ethyl]-cyclohexanol



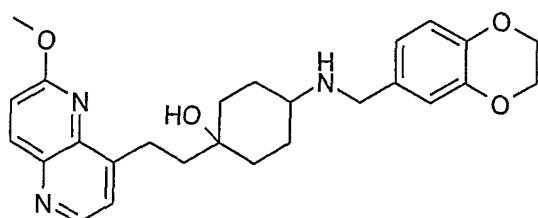
Zu einer Lösung von 4-Hydroxy-4-[2-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanon (3g, 8.5 mmol) und
20 Ammoniumacetat (25.5g) in Methanol (65ml) wurde Natriumtriacetoxyborhydrid (1.89g, 8.75 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 3h bei Raumtemperatur gerührt, 0.5g Natriumtriacetoxyborhydrid zugegeben und weitere 2h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit NH₄OH

verdünnt und mit EtOAc und Dichlormethan extrahiert. Organische Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 2.6 g, (Oel), *cis/trans* Gemisch
 5 MS (EI) m/z 302 [M+H]⁺

18.b) *cis*- und *trans*-4-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol

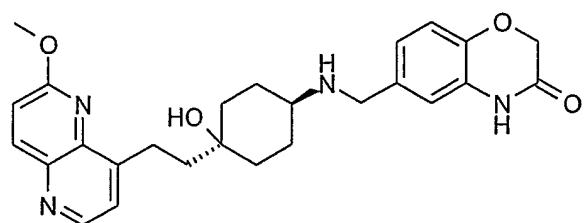
10



Zu einer Lösung von 4-Amino-1-[2-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol (1250 mg, 4.14 mmol) und 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-carbaldehyd (680 mg, 4.14 mmol) in Methanol (25 mL) und THF (25 mL) wurde Molekularsieb Typ 3A (2.5g) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und Natriumborhydrid (157 mg, 4.14 mmol) wurde zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt
 15 dann über Hydromatrix (benetzt mit NH₄OH) filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wurde zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc/MeOH 9/1, 1% NH₄OH) gereinigt.
 20 Man erhielt *cis*-4-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol (640 mg, 34%, MS (EI) m/z 450 [M+H]⁺) und *trans*-4-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol (640 mg, 34%, MS (EI) m/z 450 [M+H]⁺)

amino]-1-[2-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol (360 mg, 19%, MS (EI) m/z 450 [M+H]⁺)

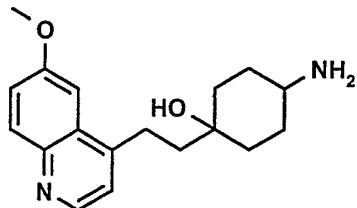
5 Beispiel 19: cis- und trans-6-(4-Hydroxy-4-[2-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-ethyl]-cyclohexylamino)-methyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



In analoger Weise zu Beispiel 18 wurde ausgehend von 4-10 Amino-1-[2-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol und 3-Oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbaldehyd cis-6-(4-Hydroxy-4-[2-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-ethyl]-cyclohexylamino)-methyl)-4H-benzo-[1,4]oxazin-3-on (330 mg, 17%, MS (EI) m/z 464 [M+H]⁺) und trans-6-(4-Hydroxy-4-[2-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-ethyl]-cyclohexylamino)-methyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (980 mg, 44%, MS (EI) m/z 464 [M+H]⁺) erhalten.

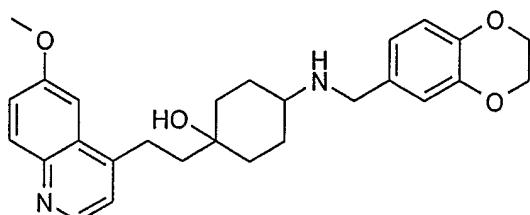
20 Beispiel 20: cis- und trans 4-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol

20.a) 4-Amino-1-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol



4-Amino-1-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol wurde ausgehend von Trifluoromethanesulfonsäure-6-methoxy-
 5 chinolin-4-yl ester und 8-Ethenyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-ol analog der Sequenz aus Beispiel 14 und
 15 erhalten.

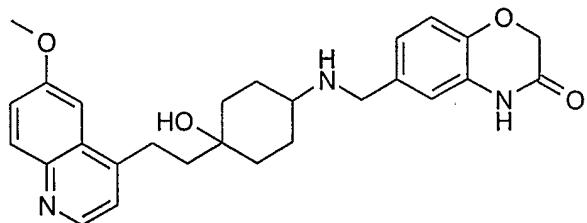
20.b) 4-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-
 10 1-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol



In Analogie zu Beispiel 18 wurde ausgehend von 4-Amino-1-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol und 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-carbaldehyd cis-4-[(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol (50 mg, MS (EI) m/z 449.5 [M+H]⁺) und trans-4-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-quinolin-4-yl)-ethyl]-
 15 cyclohexanol (56 mg, MS (EI) m/z 449.5 [M+H]⁺) erhalten.

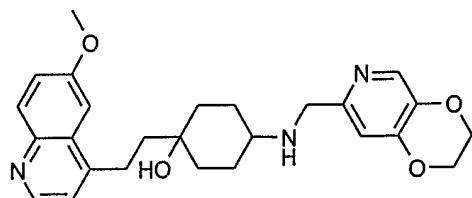
Beispiel 21: cis- und trans-6-(4-Hydroxy-4-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexylamino)-methyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

46



In Analogie zu Beispiel 18 wurde ausgehend von 4-Amino-1-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol und 3-Oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbaldehyd *cis*-6-({4-Hydroxy-4-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexylamino}-methyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (32 mg, MS (EI) m/z 462.6 [M+H]⁺) und *trans*-6-({4-Hydroxy-4-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexylamino}-methyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (40 mg, MS (EI) m/z 462.6 [M+H]⁺) erhalten.

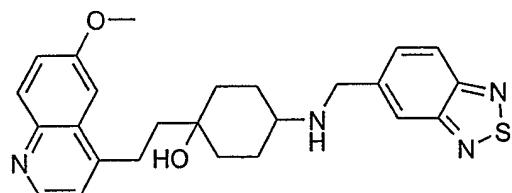
Beispiel 22: 4-[(2,3-Dihydro-[1,4]dioxino[2,3-c]pyridin-7-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol



In Analogie zu Beispiel 11.b, wurde 4-[(2,3-Dihydro-[1,4]dioxino[2,3-c]pyridin-7-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol in 72% Ausbeute als *cis/trans* Gemisch erhalten (MS (EI) m/z 450 [M+H]⁺).

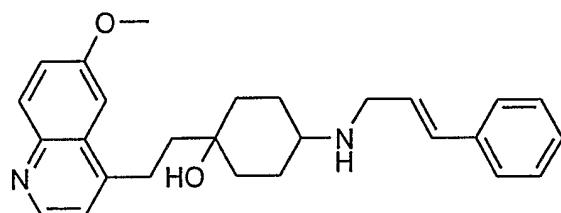
2,3-Dihydro-[1,4]dioxino[2,3-c]pyridin-7-carbaldehyd wurde nach WO 03/010138 hergestellt.

Beispiel 23: 4-[(Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol



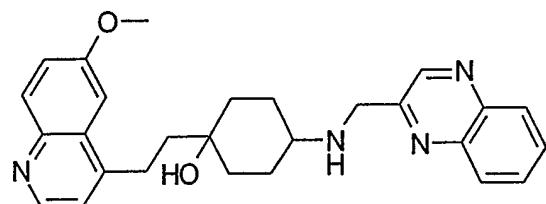
5 In Analogie zu Beispiel 11.b, wurde 4-[(Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol in 47% Ausbeute als *cis/trans* Gemisch erhalten (MS (EI) m/z 449 [M+H]⁺).

10 Beispiel 24: 1-[2-(6-Methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-4-(3-phenyl-allylamino)-cyclohexanol



15 In Analogie zu Beispiel 11.b, wurde 1-[2-(6-Methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-4-(3-phenyl-allylamino)-cyclohexanol in 46% Ausbeute als *cis/trans* Gemisch erhalten (MS (EI) m/z 418 [M+H]⁺).

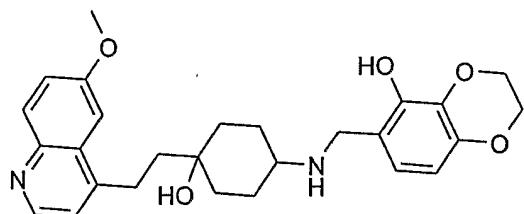
20 Beispiel 25: 1-[2-(6-Methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-4-[(chinoxalin-2-ylmethyl)-amino]-cyclohexanol



In Analogie zu Beispiel 11.b, wurde 1-[2-(6-Methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-4-[(chinoxalin-2-ylmethyl)-amino]-cyclohexanol in 61% Ausbeute als *cis/trans* Gemisch erhalten (MS (EI) m/z 443 [M+H]⁺).

Beispiel 26: 6-(4-Hydroxy-4-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexylamino}-methyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-ol

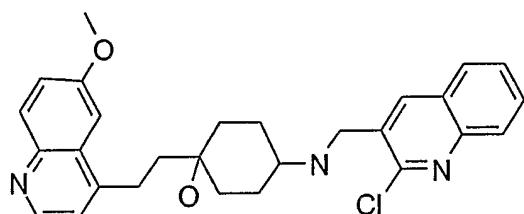
10



In Analogie zu Beispiel 11.b, wurde 6-(4-Hydroxy-4-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexylamino}-methyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-ol in 19% Ausbeute als *cis/trans* Gemisch erhalten (MS (EI) m/z 465 [M+H]⁺).

Der entsprechende Aldehyd wurde analog J. Heterocycl. Chem. 1989, 26, 193-197 hergestellt.

20 Beispiel 27: 4-[(2-Chloro-chinolin-3-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol

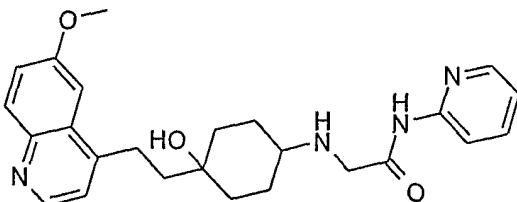


In Analogie zu Beispiel 11.b, wurde 4-[(2-Chloro-chinolin-3-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol in 56% Ausbeute als *cis/trans* Gemisch erhalten (MS (EI) m/z 477 [M+H]⁺).

5

Beispiel 28: Synthese von 2-{4-Hydroxy-4-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexylamino}-N-pyridin-2-yl-acetamid

10



Zu einer Lösung von 4-Amino-1-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol (0.094g, 0.31 mmol) in DMF (3.5mL) wurde 2-Bromo-N-pyridin-2-yl-acetamide (0.068g, 0.31mmol) und Kaliumcarbonat (0.045g, 0.34mmol) gegeben. Das

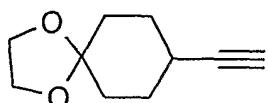
15 Reaktionsgemisch wurde 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt dann zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/MeOH 19/1 1% Ammoniumhydroxid) gereinigt.

Ausbeute: 0.11g (0.25mmol) als *cis/trans*-Gemisch
20 MS (EI) m/z 435 [M+H]⁺

2-Bromo-N-pyridin-2-yl-acetamide wurde bereits in WO 02/24684 beschrieben.

25 Beispiel 29: Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-{4-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexyl}-amin.

29.a) 8-Ethinyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan:

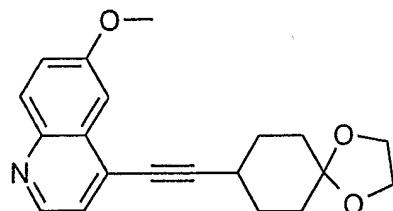


Zu einer Lösung von Triphenylphosphin (19.6g, 74.6mmol) und 1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-carbaldehyd (5g, 29.37mmol) in Dichlormethan (100mL) wurde bei -30°C eine Lösung von 5 Tetrabromkohlenstoff (12.4 g, 37.4mmol) in Dichlormethan (40mL) zugegeben. Nachdem die Lösung 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt hatte, wurde sie zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mit Essigester und n-Hexan (1:3; 500ml) verdünnt, über Celite filtriert und zur 10 Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 4/1) gereinigt. Ausbeute: 6.08g (18.6mmol). Dieses Material wurde in THF gelöst (90mL) und bei -78°C mit n-BuLi (16.5mL, 38mmol 2.3N in Hexan) tropfenweise versetzt. 15 Nachdem die Lösung 1 Stunde bei -78°C gerührt hatte, wurde eine Lösung von 10% NaHSO₄ (50mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 50mL Essigester extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels 20 Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 5/1) gereinigt.

Ausbeute: 2.74g (16.5mmol)

δ H (CDCl₃, 300MHz): 1.61 (m, 2H); 1.70-1.94 (m, 6H); 2.07 (d, J=2.5Hz, 1H); 2.51 (m, 1H); 3.96 (s, 4H).

29.b) 4-(1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-8-ylethynyl)-6-methoxy-chinolin:

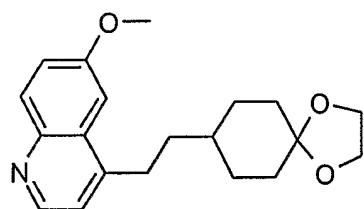


Zu einem Gemisch von $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.110 g, 0.157mmol) und CuI (0.055 g, 0.288mmol) wurde eine entgaste Lösung von Trifluormethansulfonsäure-6-methoxychinolin-4-ylester (0.95g, 3.1mmol) und 4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl-ethinyl)-6-methoxy-chinolin (0.514g, 3.1mmol) in DMF (6mL) und TEA (12mL) zugegeben. Nachdem die Lösung 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt hatte, wurde sie zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulen-chromatographie an Kieselgel (EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 0.83g (2.56mmol)

MS (EI) m/z 324 $[\text{M}+\text{H}]^+$

29.c) 4-[2-(1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)ethyl]-6-methoxy-
15 chinolin:

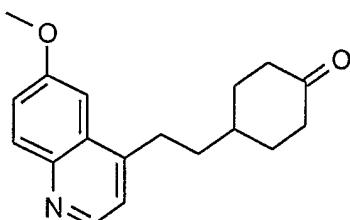


Zu einer Lösung von 4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl-ethinyl)-6-methoxychinolin (0.83g, 2.53mmol) in EtOH (30mL) und Essigester (10ml) wurde Platinoxid ((0.462 g) zugegeben und unter Wasserstoffatmosphäre (1bar) hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc dann EtOAc-Methanol 9-1) gereinigt.

25 Ausbeute: 0.77g (2.35mmol)

MS (EI) m/z 328 [M+H]⁺

29.d) 4-[2-(6-Methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanon:



5

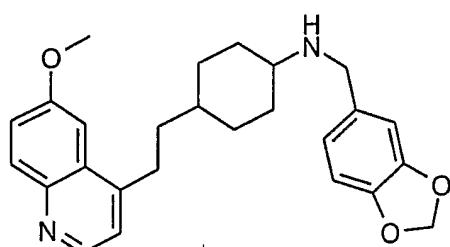
Eine Lösung von 4-[2-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-ethyl]-6-methoxy-chinolin (0.77g, 2.35mmol) in AcOH-THF-H₂O (3-2-2, 10mL) wurde während 10 Stunden bei 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mit EtOAc (100mL) verdünnt, mit NaHCO₃ (100mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert.

Ausbeute: 0.631g (2.23mmol)

MS (EI) m/z 284 [M+H]⁺

15

29.e) Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-{4-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexyl}-amin:

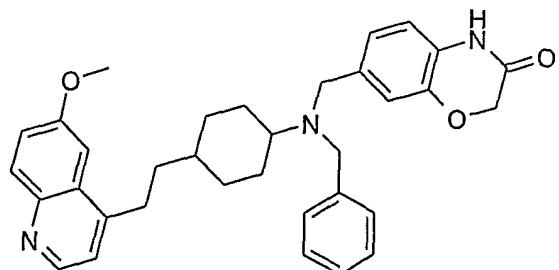


20 Zu einer Lösung von 4-[2-(6-Methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanon (0.05g, 0.176mmol) in Dichlormethan (0.5mL) wurden Piperonylamin (0.038mL, 0.3mmol) und Natriumtriacetoxyborhydrid (0.05g) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt dann über

Hydromatrix (benetzt mit einer NaHCO_3 Lösung, 2mL) filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wurde zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc dann EtOAc:MeOH 5 9/1) gereinigt.

Ausbeute: 0.069g (0.165mmol) als *cis/trans* Gemisch
MS (EI) m/z 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 Beispiel 30: 6-({4-[2-(6-Methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexylamino}-methyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



30.a) 7-[(Benzyl-{4-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexyl}-amino)-methyl]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

15

Zu einer Lösung von 4-[2-(6-Methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanon (Beispiel 26.e) (0.35 g, 1.23mmol) in

Dichlorethan (8mL) wurden Benzylamin (0.135 mL, 1.24mmol) und Natriumtriacetoxyborhydrid (0.315 g, 1.55mmol)

20 zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden gerührt. 3-Oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbaldehyd

(0.230g, 1.3mmol), THF (4mL und Natriumtriacetoxyborhydrid

(0.315 g, 1.55mmol) wurde zugegeben. Das Reaktionsgemisch

wurde über Nacht gerührt und dann über Hydromatrix

25 (benetzt mit einer NaHCO_3 Lösung, 10mL) filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wurde zur Trockne

einrotiert. Der Rückstand wurde mittels

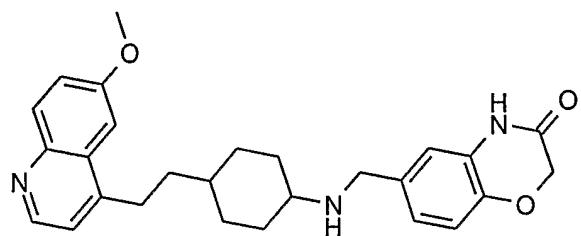
Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/MeOH 19/1) gereinigt.

Ausbeute: 0.540g (1.0mmol)

MS (EI) m/z 536 [M+H]⁺

5

30.b) 6-({4-[2-(6-Methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexylamino}-methyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



10 Zu einer Lösung von 7-[(Benzyl-{4-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexyl}-amino)-methyl]-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-on (0.535 g, 1mmol) in THF (15mL) und MeOH (5mL) wurde 20% Pd(OH)₂ auf Kohle (0.5g) zugegeben und unter Wasserstoffatmosphäre (1bar) hydriert. Die Reaktions-15 mischung wurde abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/MeOH 9/1 1% Ammoniumhydroxid) gereinigt.

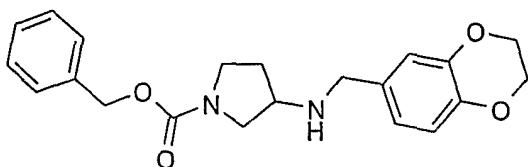
Ausbeute: 0.251g (0.56mmol) als *cis/trans* Gemisch

MS (EI) m/z 446 [M+H]⁺

20

Beispiel 31: 2-{3-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl-methyl)amino]pyrrolidin-1-yl}-1-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethanol.

25 31.a) (3RS)-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-pyrrolidin-1-benzylcarbamat

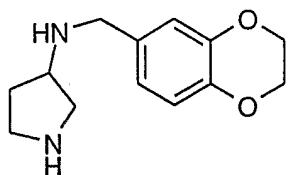


Zu einer Lösung von 3-Aminopyrrolidindihydrochlorid (3.2 g, 20.1 mmol) in Wasser (100mL) und Aceton (150 mL) wurde um 0C Natriumbicarbonat (7g) und Chlorameisensäurebenzylester (2.8 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 10 Stunden gerührt dann zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mit EtOAc (100mL) verdünnt. Die beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst (30 ml) und 1,4-Benzodioxan-6-carbaldehyd (1.6 g) und nach 20 Minuten Natriumtriacetoxyborhydrid (4g) wurden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt dann mit Natriumbicarbonat (80 ml) verdünnt. Die beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc:MeOH 9/1) gereinigt.

Ausbeute: 3.75g (10.1mmol)

δ H ($CDCl_3$, 300MHz): 1.57 (br s, 1H), 1.77 (m, 1H), 2.07 (m, 1H); 3.21 (m, 1H); 3.37 (m, 2H); 3.61 (m, 2H), 3.70 (s, 2H); 4.25 (s, 4H); 5.14 (s, 2H); 6.76-6.84 (m, 3H); 7.30-7.38 (m, 5H).

31.b) (2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)pyrrolidin-(3RS)-yl-amin:

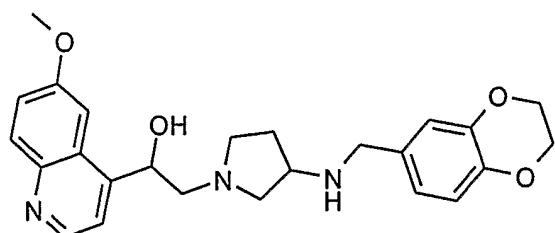


5 Zu einer Lösung 3-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)amino]pyrrolidin-1-benzylcarbamat (3.75g, 10.1 mmol) in EtOH (20mL) und EtOAc (20 mL) wurde 20% Pd(OH)₂ auf Kohle (1g) zugegeben und unter Wasserstoffatmosphäre (1bar) hydriert. Die Reaktions-mischung wurde abfiltriert
10 und das Filtrat eingeengt.

Ausbeute: 2.15g (9.2mmol)

MS (EI) m/z 235 [M+H]⁺

15 31.c) 2-{(3RS)-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)amino]pyrrolidin-1-yl}-(1RS)-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol:



20

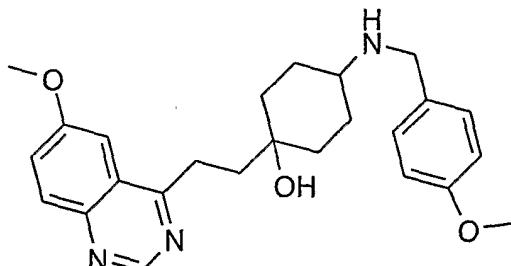
Eine Lösung von 6-Methoxy-4-oxiranylchinolin (0.201g, 1mmol) und (2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)pyrrolidin-3-ylamin (0.234g, 1mmol) in Ethanol (2mL) wurde während 16 Stunden auf 80°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch
25 wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und zur Trockne

einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc dann EtOAc-MeOH 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.208g (0.477mmol)

5 MS (EI) m/z 436.5 [M+H]⁺

Beispiel 32: 4-(4-Methoxy-benzylamino)-1-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]cyclohexanol.



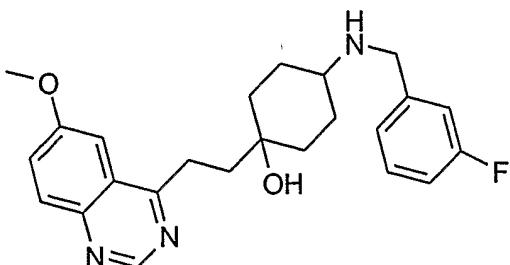
10

Zu einer Lösung von 4-Hydroxy-4-[2-(6-methoxychinazolin-4-yl)ethyl]cyclohexanon (0.06g, 0.2mmol) in Dichlormethan (1mL) wurde 4-Methoxybenzylamin (0.026mL, 0.24mmol) und dannach Natriumtriacetoxyborhydrid (0.08g, 0.377 mmol) 15 zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt dann über Hydromatrix (benetzt mit einer NaHCO₃, Lösung, 2mL) filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wurde zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlor- 20 methan/MeOH 9/1 dann Dichlormethan/MeOH 9/1 und 2% Triethylamin) gereinigt.

Ausbeute: 0.052g (0.124mmol) als *cis/trans* Gemisch

MS (EI) m/z 422 [M+H]⁺

25 Beispiel 33: 4-(3-Fluorbenzylamino)-1-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]cyclohexanol.



Die Verbindung wurde analog zu Beispiel 10 ausgehend von 3-Fluorbenzylamin (0.026mL, 0.24mmol) hergestellt.

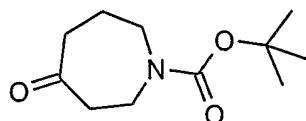
Ausbeute: (0.052g, 0.124mmol) als *cis/trans* Gemisch

5 MS (EI) m/z 410 [M+H]⁺

Beispiel 34: 2-{4-[(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl-ethyl)-amino]-azepan-1-yl}-1-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol.

10

34.a) 4-Oxoazepan-1-*tert*-butylcarbamat:



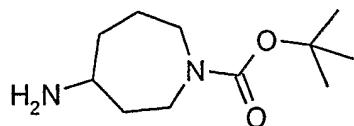
Ein Gemisch aus 5-Oxoazepan-1,4-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-4-ethylester (5.7 g, 20 mmol; hergestellt wie in Synthetic Communications 1992, 22, 1249 beschrieben) wurde in einem Gemisch von 3N NaOH (50 ml) und THF (25 ml) während 3h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und mit verdünnter HCl neutralisiert. Das 20 Gemisch wurde mit Essigester extrahiert und die organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 4.2 g (100%)

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): 1.46 (s, 9H); 1.80 (br, 2H); 2.60-2.7 (m, 4H); 3.4-3.6 (m, 4H).

25

34.b) (4RS)-Aminoazepan-1-*tert*-butylcarbamat:

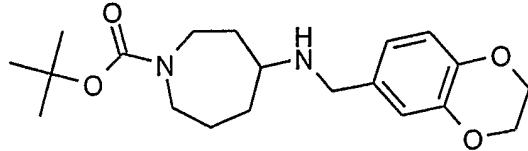


Eine Lösung von 4-Oxoazepan-1-tert-butylcarbamat (1g, 4.68 mmol) in Methanol (50 ml) wurde mit Ammoniumacetat (3.5 g) und Natriumcyanoborhydrid (295 mg, 1eq) versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeengt und der Rückstand in gesättigter Kaliumcarbonat Lösung und Essigester gelöst. Die wässrige Phase wurde mit Essigester (2x50ml) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhielt 1g (100%) Produkt, das ohne Reinigung weiterverwendet wurde.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): 1.46 (s, 9H); 1.5-1.75 (m, 2H); 1.8-2.05 (m, 4H); 2.4 (br, 2H); 2.95-3.05 (m, 1H); 3.1-3.6 (m, 4H).
 15 MS (EI) m/z 215.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$

34.c) (4RS) - [(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl) - amino]-azepan-1-tert-butylcarbamat:

20



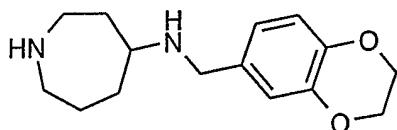
Eine Lösung von 4-Aminoazepan-1-tert-butylcarbamat (428 mg, 2 mmol) und 2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-carbaldehyd (330 μ l, 2mmol) in Dichloretan (10 ml) wurde mit 25 Essigsäure (500 μ l) und Natriumcyanoborhydrid (126 mg) versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen

wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Produkt wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (Essigester) gereinigt.

Ausbeute: 370 mg (51%)

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): 1.46 (s, 9H); 1.5-1.75 (m, 2H); 1.8-2.05 (m, 4H); 2.65 (m, 1H); 3.1-3.6 (m, 4H); 3.70 (s, 2H); 4.26 (s, 4H); 6.8-6.9 (m, 3H).
MS (EI) m/z 363.6 [M+H]⁺

10 34.d) Azepan-(4RS)-yl-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amin:



15 4-[(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)amino]-azepan-1-tert-butylcarbamat (370 mg, 1 mmol) wurde in einem Gemisch aus 10 ml Wasser und 2 ml konz. HCl gelöst und 24h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit festem Kaliumcarbonat neutralisiert und mit Essigester extrahiert. Chromatographie an Kieselgel

20 (Dichlormethan/MeOH 9:1) ergab 220 mg reines Produkt (85%).

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): 1.8-2.0 (m, 1H); 2.0-2.3 (m, 4H); 2.3-2.6 (m, 2H); 3.2-3.4 (m, 4H); 3.6-6.7 (m, 1H); 3.95 (dd, 2H); 4.2-4.3 (m, 5H); 6.8-7.1 (m, 3H).
MS (EI) m/z 263.4 [M+H]⁺

34.e) 2-[(4RS)-[(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-azepan-1-yl]-(1RS)-(6-methoxychinolin-4-yl)ethanol:



Ein Gemisch aus Azepan-4-yl-(2,3-dihydro-benzo[1,4]-dioxin-6-ylmethyl)amin (60 mg), 6-Methoxy-4-oxiranyl-chinolin (50 mg), Lithiumperchlorat (25mg) und Kaliumcarbonat (35 mg) wurde in DMF (1 ml) über Nacht auf 80°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/MeOH 9:1 (+2% NET_3) gereinigt.

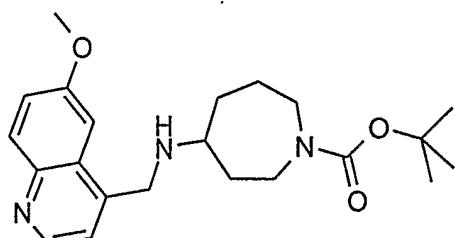
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): 1.5-2.0 (m, 7H); 2.45 (dd, 1H); 2.55-3.05 (m, 8H); 3.5-3.8 (m, 2H); 3.85 (s, 3H); 4.15 (s, 4H); 5.25-5.35 (m, 1H); 6.6-6.8 (m, 2H); 7.11 (dd, 1H); 7.30 (dd, 1H); 7.55 (dd, 1H); 7.97 (d, 1H); 8.7 (d, 1H).

MS (EI) m/z 464.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15

Beispiel 35: [1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl-methyl)azepan-4-yl] (6-methoxychinolin-4-ylmethyl)amin:

35.a) (4RS)-[(6-Methoxychinolin-4-ylmethyl)-amino]-azepan-1-tert-butylcarbamat:



Eine Lösung von 4-Aminoazepan-1-tert-butylcarbamat (568 mg, 2.65 mmol) und 6-Methoxychinolin-4-carbaldehyd (497 mg

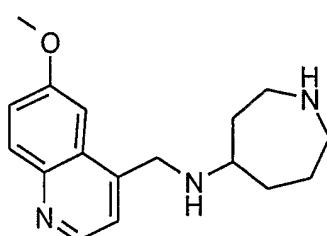
(2.7 mmol) in Dichlorehthan (10 ml) und Essigsäure (1 ml) wurde mit Natriumcyanoborhydrid (170 mg, 2.7 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, auf gesättigte Natriumcarbonatlösung gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Produkt wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (Essigester) gereinigt.

Ausbeute: 515 mg (51%)

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): 1.47 (s, 9H); 1.5-2.0 (m, 8H); 2.8-2.9 (m, 1H); 3.2-3.65 (m, 5H); 3.97 (s, 3H); 4.22 (s, 2H); 5.25-5.35 (m, 1H); 6.6-6.8 (m, 2H); 7.11 (dd, 1H); 7.35-7.45 (m, 3H); 8.02 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H); 8.73 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H).

15 MS (EI) m/z 386.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

35.b) Azepan-(4RS)-yl-(6-methoxychinolin-4-ylmethyl)amin:



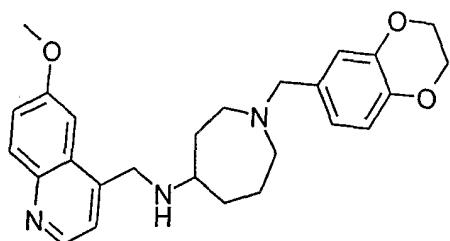
20 Eine Lösung von 4-[(6-Methoxychinolin-4-ylmethyl)amino]azepan-1-tert-butylcarbamat (700 mg, 1.8 mmol) in Dichlormethan (1 ml) wurde bei Raumtemperatur mit TFA (1 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde während 3h bei Raumtemperatur gerührt, eingeengt und in wässriger NaOH aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit Essigester extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Produkt wurde mittels

Chromatographie an Kieselgel (DCM/MeOH 9:1 (1% NH₄OH)) gereinigt.

Ausbeute: 477 mg (92%)

5 ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): 1.7-2.3 (m, 6H); 3.0-3.3 (m, 4H); 3.35-3.45 (m, 1H); 3.97 (s, 3H); 4.2 (s, 2H); 7.28 (d, 1H); 7.35-7.45 (m, 2H); 8.02 (d, J=9.2Hz 1H); 8.73 (d, J=1.4Hz, 1H).
MS (EI) m/z 286.3 [M+H]⁺

10 35.c) [1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-azepan- (4RS)-yl]-(6-methoxychinolin-4-ylmethyl)amin:



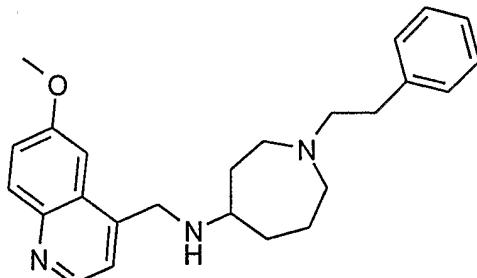
15 Eine Lösung von Azepan-4-yl-(6-methoxychinolin-4-yl-
methyl)amin (90 mg, 0.32 mmol) und 2,3-Dihydro-benzo[1,4]-
dioxin-6-carbaldehyd (51.8 mg, 0.32 mmol) in Dichlor-
ethan/THF (1:1, 0.7 ml) wurde mit Natrium-
triacetoxyborhydrid (100 mg, 0.47 mmol) versetzt. Das
Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur
20 gerührt, eingeengt und über Kieselgel (Essigester,
Methanol) chromatographiert.

Ausbeute: 56 mg (41%)

25 ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): 1.40-2.05 (m, 6H); 2.35-2.80 (m, 3H); 2.8-2.9 (m, 1H); 3.41 (2, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.15 (s, 2H); 4.20 (s, 4H); 6.70-6.80 (m, 3H); 7.37 (dd, J=2.76, J=9.1, 1H); 7.45 (d, J=2.76, 1H); 7.51 (d, J=4.4, 1H); 7.92 (d, J=9.12, 1H); 8.65 (d, J=4.4, 1H).

MS (EI) m/z 434.7 $[M+H]^+$

Beispiel 36: (6-Methoxychinolin-4-ylmethyl)- (1-phenethylazepan- (4RS)-yl)-amin:



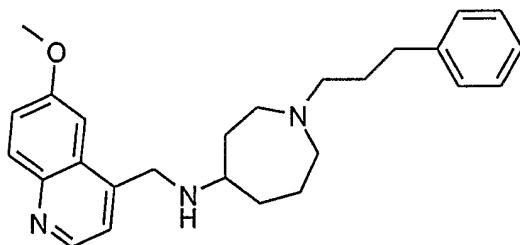
5

In analoger Weise zu Beispiel 35.c wurden auch:

(6-Methoxychinolin-4-ylmethyl)- (1-phenethylazepan- (4RS)-yl)-amin (25% Ausbeute, MS (EI) m/z 390.5 $[M+H]^+$),

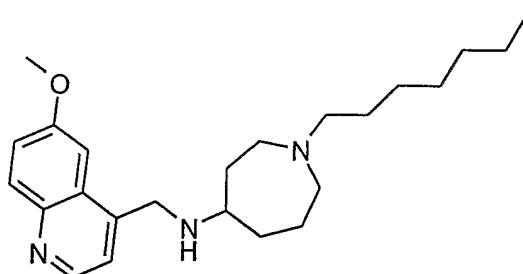
10

Beispiel 37: (6-Methoxychinolin-4-ylmethyl)- [1- (3-phenylpropyl)-azepan-4-yl]amin



15 In analoger Weise zu Beispiel 35.c wurden auch: (6-Methoxychinolin-4-ylmethyl)- [1- (3-phenylpropyl)-azepan-4-yl]amin (25% Ausbeute, MS (EI) m/z 404.9 $[M+H]^+$)

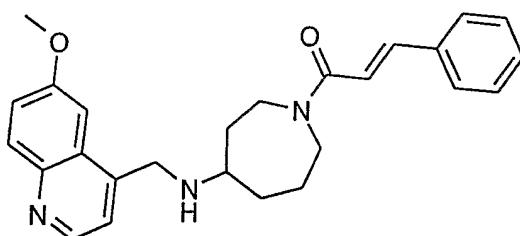
20 Beispiel 38: (1-Heptylazepan- (4RS)-yl)- (6-methoxychinolin-4-ylmethyl)amin:



In analoger Weise zu Beispiel 35.c wurden auch: (1-Heptyl-azepan-(4RS)-yl)-(6-methoxychinolin-4-ylmethyl)amin (43% Ausbeute, MS (EI) m/z 384.4 $[M+H]^+$) hergestellt.

5

Beispiel 39: 1-{(4RS)-[(6-Methoxychinolin-4-ylmethyl)-amino]-azepan-1-yl}-3-phenylpropenon.



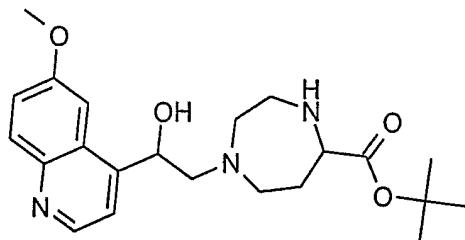
10 Eine Lösung von Azepan-4-yl-(6-methoxychinolin-4-ylmethyl)amin (90 mg, 0.32 mmol) in THF/DCE wurde mit Zimtsäurechlorid (52.5 mg, 1eq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3h bei Raumtemperatur gerührt, eingeeengt und mittels Chromatographie an Kieselgel (DCM/MeOH 9:1 (+1% NH₄OH)) gereinigt.

15 Ausbeute: 37 mg (38%)

MS (EI) m/z 416.6 $[M+H]^+$

20 Beispiel 40: 1-[(2RS)-Hydroxy-2-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethyl]-4-phenethyl-[1,4]diazepan-(5RS)-carbonsäure-tert-butylester

40.a) 1- [2-Hydroxy-2- (6-methoxychinolin-4-yl)ethyl]-[1,4]-diazepan-5-carbonsäure-tert-butylester

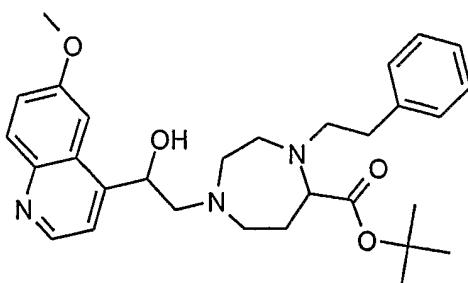


5 Ein Gemisch aus 6-Methoxy-4-oxiranylchinolin (400 mg, 2 mmol), [1,4]-Diazepan-5-carbonsäure-tert-butylester (400 mg, 2 mmol, hergestellt wie in J. Chem. Research (S), 1991, 306, 2876 beschrieben), Lithiumperchlorat (211 mg, 2 mmol) und Kaliumcarbonat (275 mg, 2 mmol) in DMF (5 ml) 10 wurde während 4 Stunden auf 100°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser und Essigester verdünnt, die wässrige Phase mit Essigester extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Produkt wurde mittels Chromatographie 15 an Kieselgel (DCM/MeOH 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 330 mg (41%)

MS (EI) m/z 402.5 [M+H]⁺

40.b) 1- [(2RS)-Hydroxy-2- (6-methoxychinolin-4-yl)ethyl]-4-phenethyl-[1,4]diazepan- (5RS)-carbonsäure-tert-butylester:



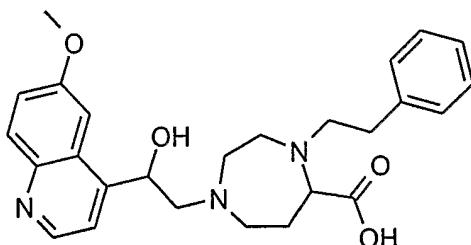
Zu einer Lösung von 1-[2-Hydroxy-2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-[1,4]diazepan-5-carbonsäure-tert-butylester (100 mg, 0.25 mmol) und Phenylacetaldehyd (29.2 μ l, 1eq) in THF (700 μ l) wurde Natriumtriacetoxyborhydrid (79 mg (1.5 eq) zugegeben. Nach 2h wurde ein weiteres Equivalent Phenylacetaldehyd zugegeben und das Reaktionsgemisch auf 40°C erwärmt. Nach weiteren 2h wurde das Reaktionsgemisch zur Trockne eingeengt und mittels Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Essigester, Methanol)

10 Ausbeute: 67 mg (54%)

MS (EI) m/z 506 [M+H]⁺

40.c) 1-[(2RS)-Hydroxy-2-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethyl]-4-phenethyl-[1,4]-diazepan-(5RS)-carbonsäure:

15



1- [2-Hydroxy-2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-4-phenethyl-[1,4]diazepan-5-carbonsäure-tert-butylester (55 mg) wurden in 4M HCl in Dioxan suspendiert und 3.5h bei 20 Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeengt und mittels präparativer HPLC gereinigt.

Ausbeute: 3.9 mg

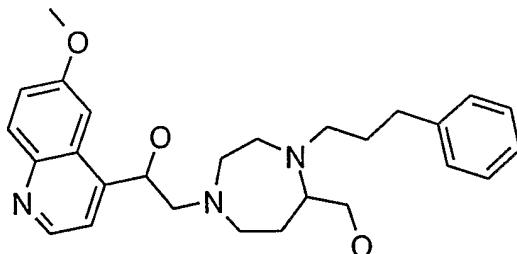
MS (EI) m/z 450 [M+H]⁺

25 In analoger Weise wurden auch:

40.d) 1-[2-Hydroxy-2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-4-(3-phenylpropyl)-[1,4]diazepan-5-carbonsäure-tert-butylester und

- 40.e) 1-[2-Hydroxy-2-(6-methoxychinolin-4-yl)ethyl]-4-(3-phenylpropyl)-[1,4]diazepan-5-carbonsäure ausgehend von Dihydrozimtaldehyd synthetisiert. Ebenso wurden ausgehend von Heptanal
- 5 40.f) 4-Heptyl-1-[2-hydroxy-2-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethyl]-[1,4]diazepan-5-carbonsäure-tert-butylester und
- 40.g) 4-Heptyl-1-[2-hydroxy-2-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethyl]-[1,4]diazepan-5-carbonsäure hergestellt.

- 10 Beispiel 41: 2-[(RS)5-Hydroxymethyl-4-(3-phenylpropyl)-[1,4]diazepan-1-yl]-(1RS)-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethanol.



Eine Lösung von 1-[2-Hydroxy-2-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethyl]-4-(3-phenylpropyl)-[1,4]-diazepan-5-carbonsäure-tert-butylester (80mg) in THF wurde mit Lithiumaluminiumhydrid (28 mg) versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einigen Tropfen gesättigter Rochellesalzlösung versetzt, 15 Minuten 20 gerührt und der Niederschlag abfiltriert.

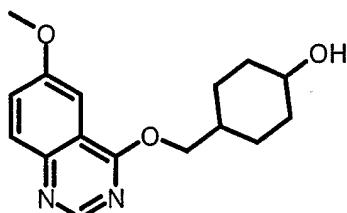
Ausbeute: 39 mg (57%)

MS (EI) m/z 450 [M+H]⁺

In analoger Weise wurde ausgehend von 4-Heptyl-1-[2-hydroxy-2-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethyl]-[1,4]diazepan-5-carbonsäure-tert-butylester, 2-(4-Heptyl-5-hydroxy-methyl-[1,4]-diazepan-1-yl)-1-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethanol in 25 33% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z 430 [M+H]⁺).

Beispiel 42: (2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-[4-(6-methoxy-chinazolin-4-yloxymethyl)-cyclohexyl]-amin

5 42.a) 4-(6-Methoxy-chinazolin-4-yloxymethyl)-cyclohexanol

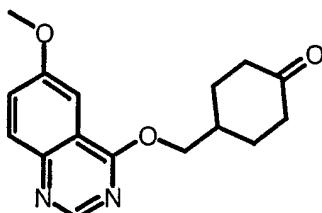


Zu einer Lösung von 4-Hydroxymethyl-cyclohexanol (3g, 12 mmol, synthetisiert analog J.Org.Chem. 1994 59 p. 2748-2761) in DMF (30mL) wurde bei 0°C Natriumhydrid (79 mg (1.5 eq) gegeben. Nach 20 Minuten, wurde eine Lösung von 4-Chloro-6-methoxy-chinazolin (1.94 g, 10mmol) in DMF (10mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch auf 40°C erwärmt. Nach weiteren 2h wurde das Reaktionsgemisch zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser (100mL) und 15 Essigester (100 mL) verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel 20 (EtOAc-Hexan 1-2) gereinigt.

Ausbeute: 2.01g, 7 mmol (54%)

MS (EI) m/z 289 $[\text{M}+\text{H}]^+$

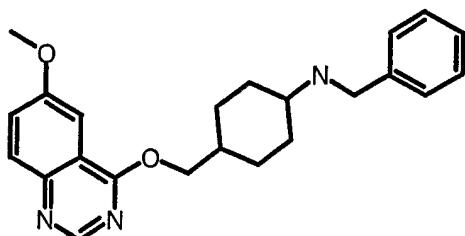
42.b) 4-(6-Methoxy-chinazolin-4-yloxymethyl)-cyclohexanon



Zu einer Lösung von 4-(6-Methoxy-chinazolin-4-yloxy-methyl)-cyclohexanol (2.88 g, 10mmol) in DMSO (30mL) wurden bei 0C Triethylamin (10mL, 71 mmol) und dann portionenweise Pyr.SO₃ (5.8 g, 36mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und dann auf Raumtemperatur kommen gelassen. Nach 2h wurde Wasser (300mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit Ether (3 x 150mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (EtOAc-Hex 1-2) gereinigt.

Ausbeute: 2.6g, 9.1 mmol
15 MS (EI) m/z 287.1 [M+H]⁺

42.c) Benzyl-[4-(6-methoxy-chinazolin-4-yloxy-methyl)-cyclohexyl]-amin



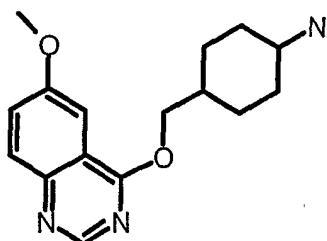
20 Eine Lösung von 4-(6-Methoxy-chinazolin-4-yloxy-methyl)-cyclohexanon (2.87g, 10 mmol) in Methanol (50 ml) wurde mit Benzylamin (1.08mL, 10 mmol) und Natriumcyanoborhydrid (2.2 g, 11 mmol) versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde

eingeengt und der Rückstand in gesättigter Kaliumcarbonat Lösung und Essigester gelöst. Die wässrige Phase wurde mit Essigester (2x50ml) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc-dann EtOAc-MeOH 9/1) gereinigt.

Ausbeute: 2.87g, 10 mmol als *cis/trans* Gemisch

MS (EI) m/z 287.1 [M+H]⁺

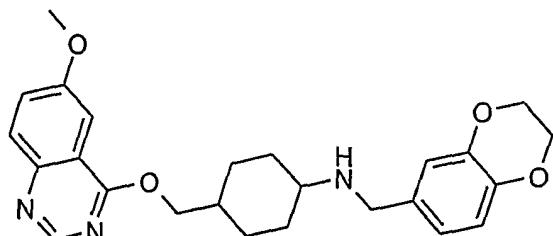
42.d) 4-(6-Methoxy-chinazolin-4-yloxymethyl)-cyclohexylamin



Zu einer Lösung von Benzyl-[4-(6-methoxy-chinazolin-4-ylloxymethyl)-cyclohexyl]-amin (2g, 5.3 mmol) in MeOH (30mL) wurde 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ auf Kohle (1g) zugegeben und unter Wasserstoffatmosphäre (1bar) hydriert bei 65C. Die Reaktionsmischung wurde abfiltriert und das Filtrat eingeeignet.

Ausbeute: 1.44g , 5 mmol als *cis/trans* Gemisch
20 MS (EI) m/z 288 [M+H]⁺

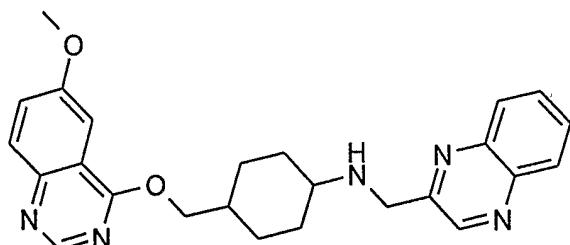
42.e) Titelverbindung



Zu einer Lösung von 4-(6-Methoxy-chinazolin-4-yloxy-methyl)-cyclohexylamin (0.07g, 0.25mmol) in Dichlorethan (1mL) wurde 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-carbaldehyd (0.045g, 0.27mmol) und danach Natriumtriacetoxyborhydrid 5 (0.08g, 0.377 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden gerührt dann über Hydromatrix (benetzt mit NaHCO₃ Lösung, 2mL) filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wurde zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an 10 Kieselgel (Dichlormethan/MeOH 9/1 dann Dichlormethan/MeOH 6/1) gereinigt.

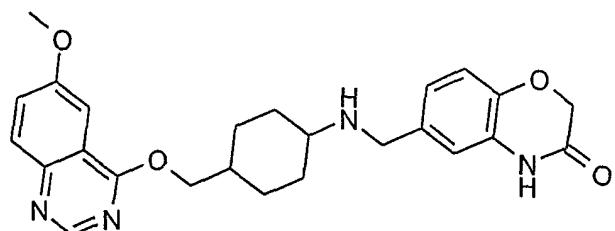
Ausbeute: 0.02g (0.046mmol) als *cis/trans*-Gemisch
MS (EI) m/z 436 [M+H]⁺

15 Beispiel 43: [4-(6-Methoxy-chinazolin-4-yloxy-methyl)-cyclohexyl]-chinoxalin-2-ylmethyl-amin



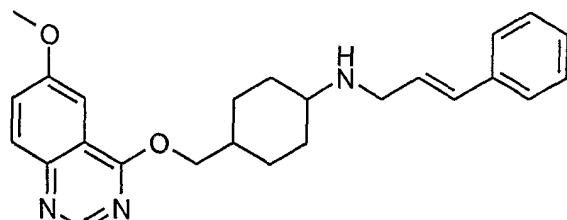
In Analogie zu Beispiel 42.e wurde [4-(6-Methoxy-chinazolin-4-yloxy-methyl)-cyclohexyl]-chinoxalin-2-yl-20 methylamin in 31% Ausbeute hergestellt als *cis/trans*-Gemisch (MS (EI) m/z 430 [M+H]⁺).

Beispiel 44: 6-[4-(6-Methoxy-chinazolin-4-yloxy-methyl)-cyclohexylamino]-methyl]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



In Analogie zu Beispiel 42.e wurde 6-{[4-(6-Methoxy-chinazolin-4-yl)oxymethyl]-cyclohexylamino}-methyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one in 38% Ausbeute hergestellt als 5 *cis/trans*-Gemisch (MS (EI) m/z 448 [M+H]⁺).

Beispiel 45: [4-(6-Methoxy-chinazolin-4-yl)oxymethyl]-cyclohexyl-(3-phenyl-allyl)-amin

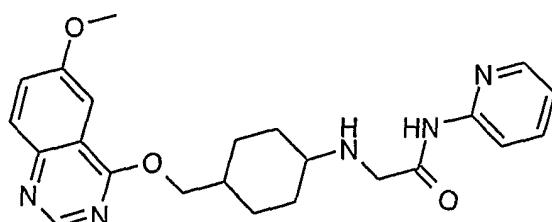


10

In Analogie zu Beispiel 42.e wurde [4-(6-Methoxy-chinazolin-4-yl)oxymethyl]-cyclohexyl-(3-phenyl-allyl)-amin in 25% Ausbeute als *cis/trans* Gemisch hergestellt (MS (EI) m/z 405 [M+H]⁺).

15

Beispiel 46: 2-[4-(6-Methoxy-chinazolin-4-yl)oxymethyl]-cyclohexylamino]-N-pyridin-2-yl-acetamid

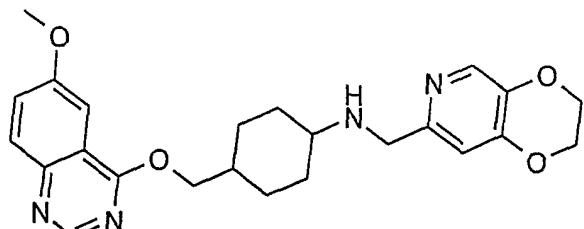


Zu einer Lösung von 4-(6-Methoxy-chinazolin-4-yloxy-methyl)-cyclohexylamin (0.1g, 0.35 mmol) in DMF (3.5mL) wurde 2-Bromo-N-pyridin-2-yl-acetamid (0.075g, 0.35mmol) und Kaliumcarbonat (0.054g, 0.39mmol) gegeben. Das 5 Reaktionsgemisch wurde 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt dann zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/MeOH 19/1 1% NH₄OH) gereinigt.

Ausbeute: 0.086g (0.2mmol) als *cis/trans*-Gemisch
10 MS (EI) m/z 422 [M+H]⁺

Beispiel 47: (2,3-Dihydro-[1,4]dioxino[2,3-c]pyridin-7-ylmethyl) - [4-(6-methoxy-chinazolin-4-yloxy-methyl)-cyclohexyl]-amin

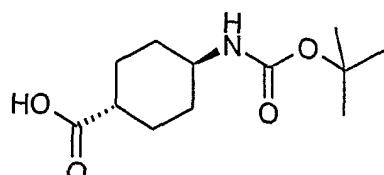
15



In analoger Weise wurde ausgehend von Beispiel 42.e in 55% Ausbeute als *cis/trans* Gemisch hergestellt (MS (EI) m/z 437 [M+H]⁺).

20 Beispiel 48: (2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl) - [4-(6-methoxy-chinolin-4-yloxy-methyl)-cyclohexyl]-amin

48.a) *trans*-4-*tert*-Butoxycarbonylamino-cyclohexancarbon-säure



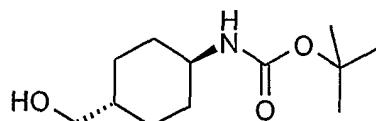
25

Zu einer Lösung von *trans*-4-aminocyclohexancarbonsäure (Synth. Commun. 2002, 32, 1985) (7.16 g, 50 mmol) in Dioxan (50 ml) und Wasser (50ml) wurde di-tert.-butyl-dicarbonat (12 g, 55 mmol) in Dioxan (50ml) gelöst
 5 zugetropft. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur wurde 1M NaOH (50 ml) zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Dioxan wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und der wässrige Rückstand mit 1N HCl auf pH 3 gestellt und mit Essigester
 10 extrahiert. Organisch Extrakte über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 13.2 g

MS (EI) m/z 242.4 [$\text{M}-\text{H}$]⁺.

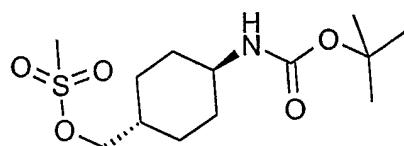
15 48.b) *trans*- (4-Hydroxymethyl-cyclohexyl) -tert-butyl- carbamat



Zu einer Lösung von *trans*-4-tert-Butoxycarbonylamino- cyclohexancarbonsäure (2.43 g, 10 mmol) in THF (100 ml)
 20 bei 0°C wurde eine Lösung von Boran Dimethylsulfidkomplex (2.85 ml, 30 mmol) in THF (50 ml) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 15 Minuten bei 0C und 3h bei Raumtemperatur gerührt, vorsichtig mit Methanol versetzt und eingeengt. Das Rohprodukt wurde mehrmals mit Methanol
 25 versetzt und wieder eingeengt und zum Schluss am Hochvakuum getrocknet. Ohne weitere Reinigung verwendet.

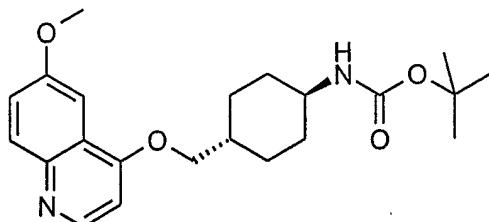
Ausbeute: 2.4 g (quant)

30 48.c) *trans*-Methanesulfonsäure 4-tert-butoxycarbonylamino- cyclohexylmethyl ester



Zu einer Lösung von *trans*-(4-Hydroxymethylcyclohexyl)-tert-butylcarbamat (459 mg, 3 mmol) in Dichlormethan (25 ml) bei 0°C wurde Triethylamin (417 uL, 2.2 mmol) 5 zugegeben und Methansulfonylchlorid (171 uL, 2.2 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde während 5h bei 0°C und während 1h bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser aufgenommen und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₄SO₄ getrocknet und 10 eingeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

48.d) [4-(6-Methoxy-chinolin-4-yloxymethyl)-cyclohexyl]-tert-butylcarbamat

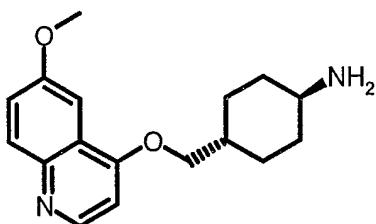


Zu einer Suspension von 6-Methoxy-4-hydroxychinolin (350 mg, 2 mmol) in DMF (4 ml) wurde NaH Dispersion (55% in Mineralöl, 88 mg, 2 mmol) zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt bis eine Lösung entstand. *trans*-Methansulfonsäure-15 4-tert-butoxycarbonylaminocyclohexylmethylester (635 mg, 2 mmol) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht 20 bei 80°C gerührt. Das Gemisch wurde mit Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Organische Extrakte mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. 25 Das Rohprodukt wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (DCM/MeOH 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 438 mg, 56.6% (Oel)

(MS (EI) m/z 387 [M+H]⁺).

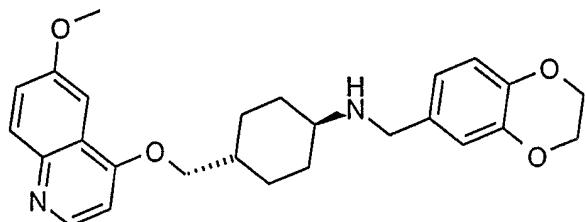
48.e) *trans*-4-(6-Methoxy-chinolin-4-yloxymethyl)-cyclo-
5 hexylamin



Eine Lösung von [4-(6-Methoxy-chinolin-4-yloxymethyl)-cyclohexyl]-tert-butylcarbamat (438 mg, 1.13 mmol) und TFA (1.5 ml) in Dichlormethan (4 ml) wurde während 2h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eis/Ammoniumhydroxid gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Extrakte wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 313 mg, 97%
15 (MS (EI) m/z 287 [M+H]⁺).

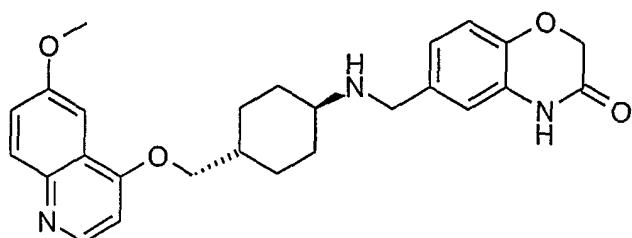
48.f) Titelverbindung



20

In Analogie zu Beispiel 42.e wurde *trans*-2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-[4-(6-methoxy-chinolin-4-yloxymethyl)-cyclohexyl]-amin in 73% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z 435 [M+H]⁺).

Beispiel 49: 6-{[4-(6-Methoxy-chinolin-4-yloxyethyl)-cyclohexylamino]-methyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



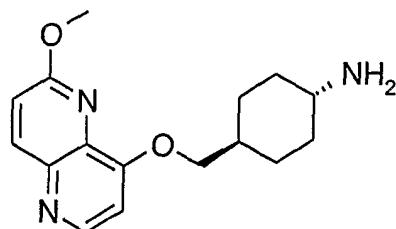
5

In Analogie zu Beispiel 42.e wurde *trans*-6-{[4-(6-Methoxy-chinolin-4-yloxyethyl)-cyclohexylamino]-methyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on in 81% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z 448 [M+H]⁺).

10

Beispiel 50: (2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-[4-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yloxyethyl)-cyclohexyl]amin

15 50.a) 4-(6-Methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yloxyethyl)-cyclohexylamin



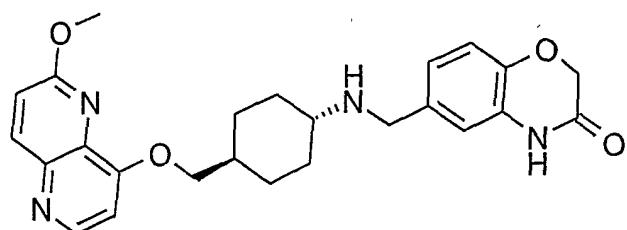
20 4-(6-Methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yloxyethyl)cyclohexylamin wurde analog Beispiel 48 ausgehend von 6-Methoxy-[1,5]naphthyridin-4-ol hergestellt.

50.b) Titelverbindung



In Analogie zu Beispiel 42.e wurde (2,3-Dihydro-benzo-[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-[4-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yloxy)methyl]-cyclohexyl]-amin in 55% Ausbeute hergestellt
5 (MS (EI) m/z 456.6 [M+H]⁺).

Beispiel 51: 6-{[4-(6-Methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yloxy-methyl)-cyclohexylamino]-methyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



10

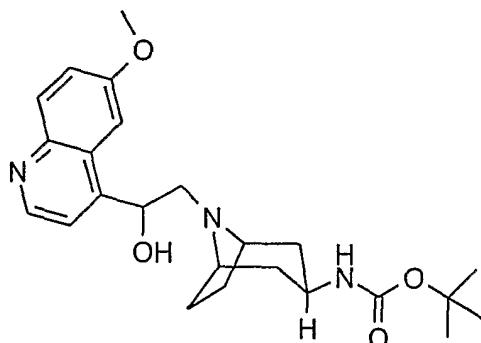
In Analogie zu Beispiel 42.e wurde *trans*-6-{[4-(6-Methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yloxy)methyl]-cyclohexylamino]-methyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on in 79% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z 456.6 [M+H]⁺).

15

Beispiel 52: 2-{3-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl-methyl)-amino]-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-(1RS)-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol

20 52.a) {8-[(2RS)-Hydroxy-2-(6-methoxy-quinolin-4-yl)-ethyl]-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl}-tert-butylcarbamat

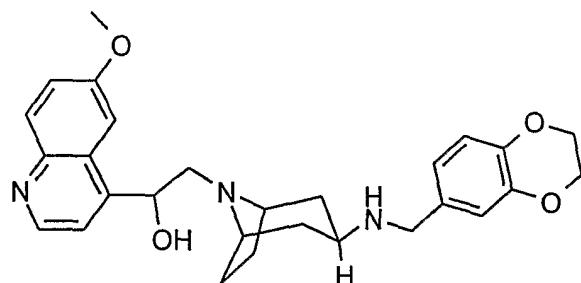
80



In Analogie zu Beispiel 2.c wurde die Titelverbindung in 82% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z 428 [M+H]⁺).

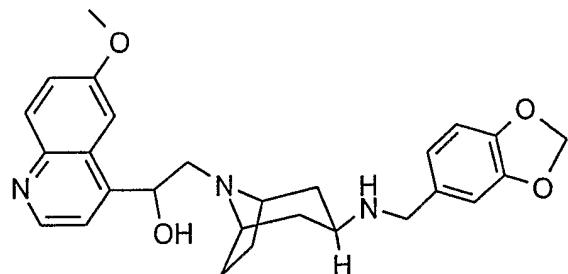
5 (8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-tert-butylcarbamat wurde nach *Eur. J. Med. Chem.* 1991 (34) p-646-653 hergestellt.

52.b) 2-{3-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-(1RS)-(6-methoxy-10 chinolin-4-yl)-ethanol



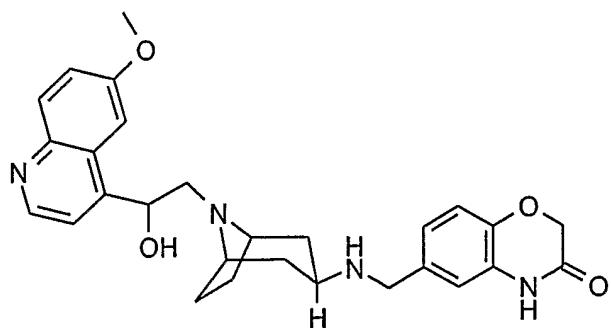
In Analogie zu Beispiel 2.c wurde die Titelverbindung in 86% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z 328 [M+H]⁺).

15 Beispiel 53: 2-{3-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-(1RS)-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol



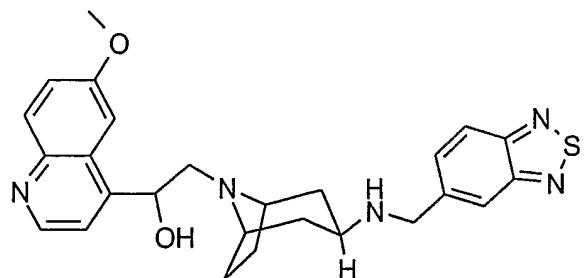
In Analogie zu Beispiel 2.e wurde 2-[3-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol in 62% Ausbeute hergestellt
 5 (MS (EI) m/z 462 [M+H]⁺).

Beispiel 54: 6-({8-[(2RS)-Hydroxy-2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylamino}-methyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



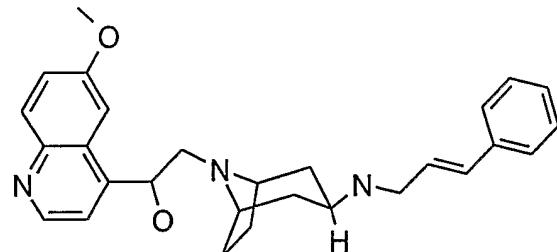
In Analogie zu Beispiel 2.e wurde 6-({8-[(2-Hydroxy-2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylamino}-methyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on in 7% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z 489 [M+H]⁺).

Beispiel 55: 2-[3-[(Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-ylmethyl)-amino]-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]- (1RS)- (6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol



5 In Analogie zu Beispiel 2.e wurde 2-[3-[(6-methoxy-chinolin-4-yl)methyl]amino]-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-1-(5-thiadaiazol-5-ylmethyl)ethanol in 59% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z 476 [M+H]⁺).

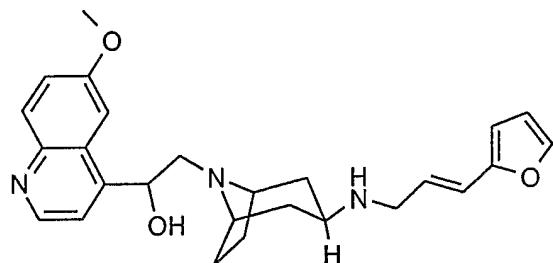
Beispiel 56: 1-(6-Methoxy-chinolin-4-yl)-2-[3-(3-phenyl-allylamino)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanol



10

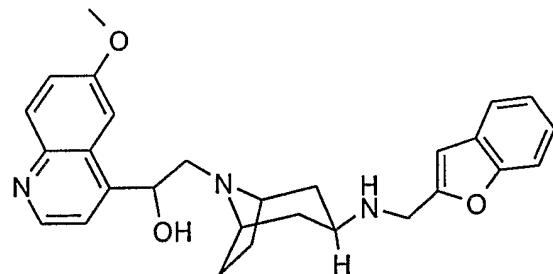
15 In Analogie zu Beispiel 2.e wurde 1-(6-Methoxy-chinolin-4-yl)-2-[3-(3-phenyl-allylamino)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanol in 44% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z 445 [M+H]⁺).

Beispiel 57: 2-[3-(3-Furan-2-yl-allylamino)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]- (1RS)- (6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol



In Analogie zu Beispiel 2.e wurde 2-[3-(3-Furan-2-yl-allylamino)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol in 51% Ausbeute hergestellt (MS 5 (EI) m/z 434 [M+H]⁺).

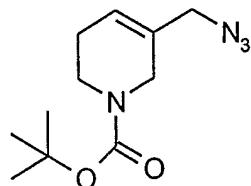
Beispiel 58: 2-{3-[(Benzofuran-2-ylmethyl)-amino]-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-(1RS)- (6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol



10 In Analogie zu Beispiel 2.e wurde 2-{3-[(Benzofuran-2-ylmethyl)-amino]-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-1-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol in 62% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z 458 [M+H]⁺).

15 Beispiel 59: 2-(5-{{[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-methyl}-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl}-1-(6-methoxy-quinolin-4-yl)-ethanol

20 59.a) 5-Azidomethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-tert-butyl-carbamat

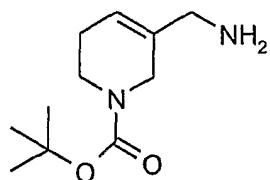


Zu einer Lösung von 5-Hydroxymethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-tert-butylcarbamat (*Tetrahedron* 1998, 54, 7045-7056, 2.8g, 13.1 mmol) in DCM (50mL) wurden bei 0C 5 Triethylamin (3.7mL, 26.2 mmol) und tropfenweise Methanesulfonylchlorid (1.2mL, 15.44 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 20 Minuten bei 0C gerührt, bevor eine gesättigte Lösung von NaHCO₃ (40mL) zugegeben 10 wurde und die beiden Phasen getrennt wurden. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (40mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde in DMF (50 mL) gelöst und 15 mit Natriumazid (1.7g, 26.1 mmol) versetzt. Das Gemisch wurde auf 80C erhitzt. Reaktionskontrolle mit LCMS. Nachdem die Reaktion zuende war, wurde das Gemisch abgekühlt und eingeengt. Der Rückstand wurde in EtOAc und Wasser aufgenommen und die wässrige Phase mit EtOAc (2 x 20 100mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (EtOAc-HEX 1-6) gereinigt.

Ausbeute: (2.2g, 9.23 mmol) Oel.

25 MS (EI) m/z 239.4 [M+H]⁺.

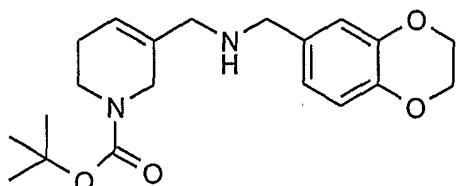
59.b) 5-Aminomethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-tert-butylcarbamat



Zu einer Lösung von 5-Azidomethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-tert-butylcarbamat (1g, 4.2 mmol) in THF (25mL) und Wasser (0.250mL) wurde Triphenylphosphin auf Polystyrol 5 (5.24g) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 36 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Polymer wurde abfiltriert und mit THF nachgewaschen. Das Filtrat wurde eingeeengt.

Ausbeute: (0.893 g, 4.2 mmol)
10 MS (EI) m/z 213.4 [M+H]⁺.

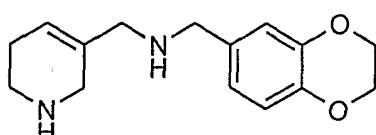
59.c) 5-{[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-methyl}-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-tert-butylcarbamat



15 Eine Lösung von 5-Aminomethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-tert-butylcarbamat (0.7g, 3.3 mmol) und 1,4-Benzodioxan-6-carbaldehyd (0.54 g, 3.3 mmol) in THF (2 mL) und DCE (4 mL) wurde während 1h bei Raumtemperatur gerührt. Natriumtriacetoxyborhydrid (0.770 g, 3.81mmol) wurde dann 20 dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 5h bei Raumtemperatur gerührt, und durch Hydromatrix (benetzt mit ges. NaHCO₃ Lösung) und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (EtOAc-Hex 2-1 dann EtOAc-MeOH 9-1) gereinigt.

25 Ausbeute: 0.16g, 0.44 mmol (Oel).
MS (EI) m/z 361 [M+H]⁺.

59.d) (2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-(1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-ylmethyl)-amin



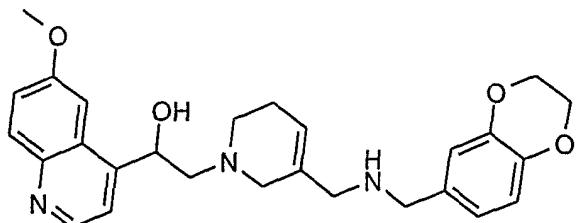
5

Eine Lösung von 5-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-methyl}-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-tert-butylcarbamat (0.16 g, 0.44 mmol) in TFA (3 mL) wurde während 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, eingeengt und in ges. Bicarbonatlösung (30 mL) und Dichlormethan (30 mL) aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (2 x 30mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet und eingeengt.

10 Ausbeute: 0.06 g, 0.23 mmol, 52% (Oel)

15 MS (EI) m/z 261 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

59.e) Titelverbindung



20 Eine Lösung von (2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-(1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-ylmethyl)-amin (0.06 g, 0.23mmol) und 6-Methoxy-4-oxiranylchinolin (0.06 g, 0.29mmol) in EtOH (2 mL) wurde während 14h auf 80C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeengt und der

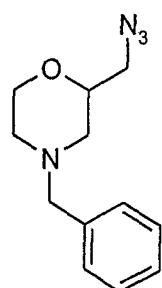
25 Rückstand mittels Chromatographie an Kieselgel (DCM-MeOH 9-1) gereinigt.

Ausbeute: 0.025 g, 0.054 mmol, 23% (Schaum)

MS (EI) m/z 462 [M+H]⁺.

5 Beispiel 60: 2-((2RS)-{[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-methyl}-morpholin-4-yl)-(1RS)-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol

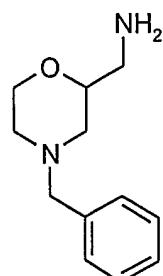
60.a) (2RS)-Azidomethyl-4-benzyl-morpholin



10 Zu einer Lösung von N-Benzyl-2-hydroxymethylmorpholin (*Synthetic Communications*, 1980, 10(1), 59-73, 5g, 24.12mmol) in DCM (60mL) bei 0°C wurde Triethylamin (4.88g, 48.25mmol) und tropfenweise Methansulfonylchlorid (2.25mL, 28.95mmol) zugegeben. Nach 30 Minuten wurde die
 15 Reaktion durch Zugabe von ges. Bicarbonatlösung gestoppt (50mL). Die organisch Phase wurde mit ges. Kochsalzlösung (50mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde in DMF (50 mL) gelöst und mit Natriumazid (3.11g, 47.8 mmol) versetzt. Das Gemisch wurde
 20 über Nacht auf 80C erhitzt. Das Gemisch wurde abgekühlt und eingeengt. Der Rückstand wurde in Ether (100 mL) und Wasser (50 mL) aufgenommen und die wässrige Phase mit Ether (2 x 100mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, über
 25 MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: (4.23g, 18 mmol, 75%) Oel.

MS (EI) m/z 236.2 $[M+H]^+$.



5 60.b) 2-(4-Benzyl-morpholin-(2RS)-yl)-methylamin

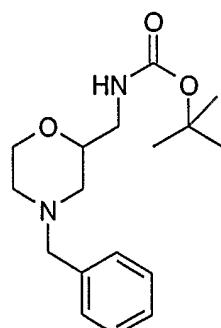
Eine Lösung von 2-Azidomethyl-4-benzyl-morpholin (4.23g, 18mmol) und Triphenylphosphin (9.47g, 36mmol) in THF-Wasser (10:1, 100mL) wurde über Nacht auf 60°C erhitzt.

10 Das Reaktionsgemisch wurde eingeengt und der Rückstand in 3N HCl (200mL) und EtOAc (200mL) aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (4*) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit NaOH auf pH 12 gestellt und mit EtOAc (2 x 200mL) extrahiert, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt.

15 Ausbeute: (3.64g, 16.8 mmol, 93%) Oel.

MS (EI) m/z 207.2 $[M+H]^+$.

60.c) (4-Benzyl-morpholin-(2RS)-ylmethyl)-*tert*-butyl-carbamat



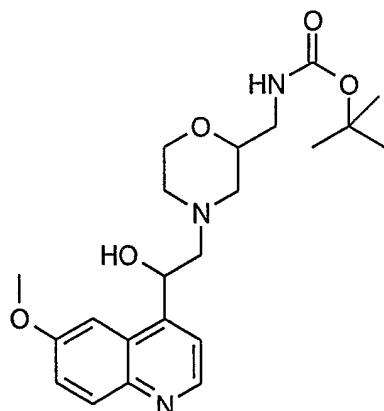
Zu einer Lösung von 2-(4-Benzyl-morpholin-2-yl)-methylamin (1.83g, 8.87mmol) in DCM (45mL) bei 0°C wurde Triethylamin (1.78g, 17.74 mmol) und Di-*tert*-butyl dicarbonat (2.32g, 10.65mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 5 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (EtOAc-Hex 1:1) gereinigt.

Ausbeute: (1.51g, 4.93 mmol, 51%) Oel.

MS (EI) m/z 307.3 [M+H]⁺.

10

60.d) {4-[(2RS)-Hydroxy-2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-morpholin-(2RS)-ylmethyl}-*tert*-butylcarbamat



Zu einer Lösung von (4-Benzyl-morpholin-2-ylmethyl)-*tert*-15 butylcarbamat (1.51g, 4.93mmol) in THF:MeOH (1-1, 28mL) wurde 20% Pd(OH)₂ (0.7g) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 2h unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Das Gemisch wurde filtriert und das Filtrat eingeengt. Das Zwischenprodukt wurde in DMF (15mL) gelöst und 6-Methoxy-20 4-oxiranylchinolin (0.9g, 4.48mmol), Lithium perchlorate (0.477g, 4.48mmol) and Kaliumcarbonat (0.743g, 5.376mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde während 23h auf 80C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde filtriert und das Filtrat eingeengt. Der Rückstand wurde in EtOAc gelöst und mit 25 Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Der

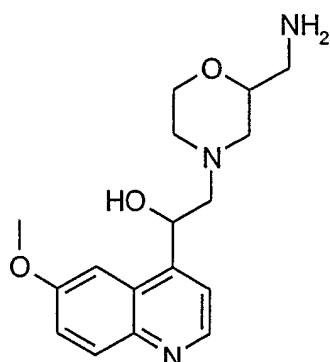
Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (DCM:MeOH 9:1) gereinigt.

Ausbeute: (1g, 2.4 mmol, 48%) Oel.

MS (EI) m/z 418.5 [M+H]⁺.

5

60.e) 2-((2RS)-Aminomethyl-morpholin-4-yl)-(1RS)-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol



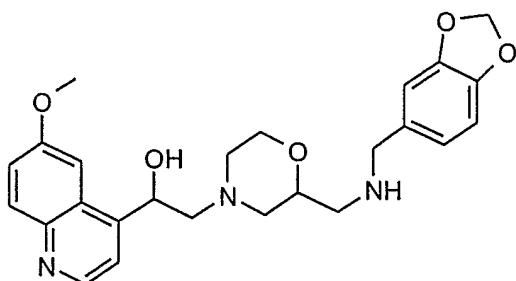
Zu einer Lösung von {4-[2-Hydroxy-2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-morpholin-2-ylmethyl}-tert-butylcarbamat (0.95g, 2.27mmol) in DCM (4mL) bei 0C wurde TFA (2.5mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 1.5h bei Raumtemperatur gerührt und eingeengt. Der Rückstand wurde in DCM-MeOH (9:1, 30mL) und Ammoniumhydroxid (20mL) 15 aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit DCM/MeOH (2 x 30mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: (0.718g, 2.25 mmol, 99%) Oel.

MS (EI) m/z 318.5 [M+H]⁺.

20

60.f) 2-(2-((Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amino)-methyl)-morpholin-4-yl)-1-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol



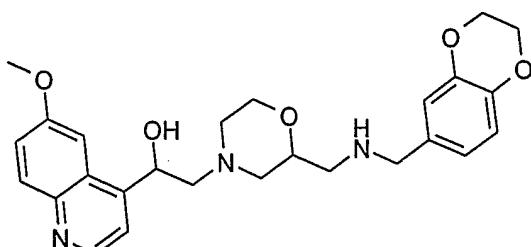
Zu einer Lösung von 2-(2-Aminomethyl-morpholin-4-yl)-1-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol (0.365g, 1.15mmol) in DCM (10.5mL) und methanol (3.5mL) wurde aktiviertes 3A 5 Molekularsieb (3.485g) und Piperonal (0.172g, 1.15mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor Natriumborhydrid (0.112g, 2.9mmol) zugegeben wurde. Das Reaktionsgemisch wurde noch 2h bei Raumtemperatur gerührt, über Hydromatrix (mit NaHCO_3 10 benetzt) filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (DCM:MeOH 9:1+ 1% NH_4OH) gereinigt.

Ausbeute: (0.261g, 0.57 mmol, 50%) Oel.

MS (EI) m/z 452.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Beispiel 61: 2-((2RS)-{[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-methyl}-morpholin-4-yl)-(1RS)-(6-methoxy-quinolin-4-yl)-ethanol



20 Analog Beispiel 60.f wurde auch 2-(2-{[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-methyl}-morpholin-4-yl)-1-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol in 33% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z 466 $[\text{M}+\text{H}]^+$.)

Antibakterielle Aktivität:

Die MHK (ug/ml) dieser Verbindungen wurde gegen folgende
5 Bakterienstämme gemessen: S. aureus ATCC 29213, S. aureus
I6, E. faecalis ATCC 29212, E. faecium vanA E25-1, H.
influenzae 11, E. coli ATCC 25922, M. catarrhalis 117, S.
pneumoniae ATCC 49619.

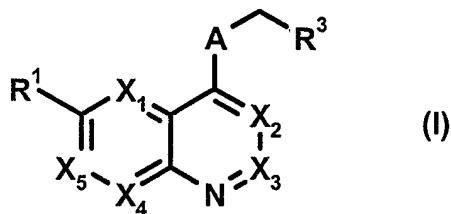
Beispiele 5-6, 8, 11-16, 18-26, 30, 44-45, 47-58 haben
10 eine $MHK \leq 0.125$ gegen mindestens einen der aufgelisteten
Stämme.

Beispiele 1-4, 7, 9-10, 17, 27-29, 34, 42, 43, 46, 59, 61
haben eine $MHK \leq 0.5$ gegen mindestens einen der
aufgelisteten Stämme.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I):

5



wobei

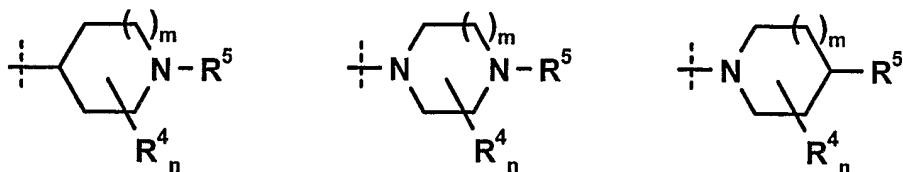
10 A ein Sauerstoff-, Schwefel-, Stickstoffatom, eine C₁₋₄ Alkylen-, C₂₋₄ Alkenylen, C₂₋₄ Alkinylen oder eine C₁₋₄ Heteroalkylengruppe ist,

15 X₁, X₂, X₃, X₄ und X₅ unabhängig voneinander Stickstoffatome oder Gruppen der Formel CR² sind,

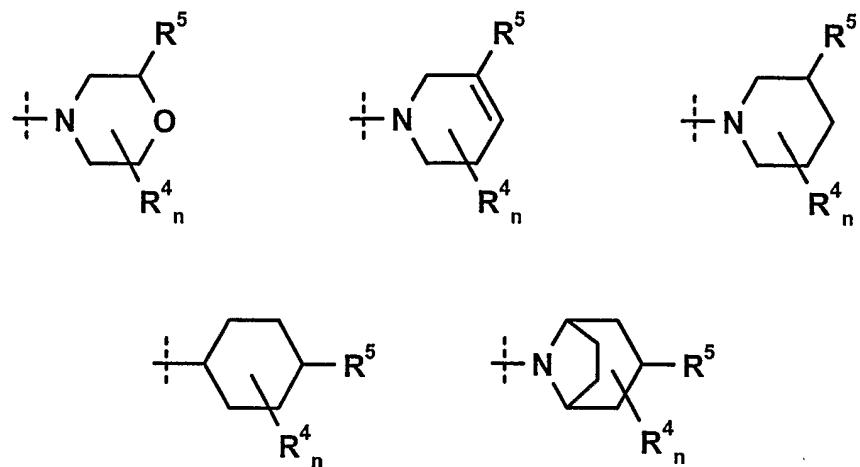
20 R¹ ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, eine Alkyloxy- oder eine Heteroalkyloxygruppe ist,

25 R² ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- oder eine Heteroalkylgruppe ist,

R³ aus den folgenden Gruppen ausgewählt ist:



25



5 die Reste R⁴ unabhängig voneinander eine Hydroxygruppe, eine C₁₋₆ Alkyl- oder eine C₁₋₈ Heteroalkylgruppe sind,

10 R^5 ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-,
Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-,
Heteroalkyl-cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl-
oder ein Heteroaralkylrest ist,

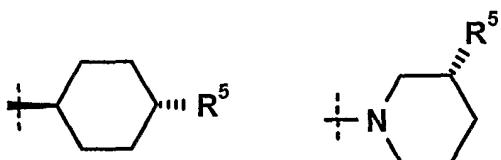
oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei A ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel CH_2 oder $\text{CH}(\text{OH})$ ist.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei eine der Gruppen X_1 , X_2 , X_3 , X_4 und X_5 ein Stickstoffatom ist und die anderen CH-Gruppen sind oder alle Gruppen X_1 , X_2 , X_3 , X_4 und X_5 CH-Gruppen sind.
5
4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R^1 ein Halogenatom, eine C_{1-6} Alkyloxy, eine Methyl- oder eine Ethylgruppe ist.
- 10 5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei R^1 eine Methoxygruppe ist.
6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei R^4 eine C_{1-6} Heteroalkylgruppe mit ein oder zwei 15 Sauerstoffatomen als einzigen Heteroatomen ist.
7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei R^4 eine Gruppe der Formel $-COOH$, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2COOH$, $-CH_2COOCH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-OH$, $-OCH_3$, $-CH_2OCONH_2$, $-CH_2CH_2COOCH_3$, $-COOCH_3$, $-CH_3$ 20 oder $-(CH_2)_3OH$ ist.
8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei n gleich 0 oder 1 ist.
25
9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei R^5 eine Aralkyl- oder eine Heteroaralkylgruppe ist.
10. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei 30 R^5 eine Gruppe der Formel $-Y-Cy$ ist, wobei Y eine C_1-C_6 Alkylen-, C_2-C_6 Alkenylen- oder C_1-C_6 Heteroalkylengruppe ist, wobei gegebenenfalls ein Wasser-

stoffatom durch eine Hydroxygruppe oder zwei Wasserstoffatome durch eine =O Gruppe ersetzt sein können und Cy eine gegebenenfalls substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder Heteroarylgruppe mit 1 oder 2 Ringen und 5 bis 10 Ringatomen oder eine gegebenenfalls substituierte Arylheterocycloalkyl- oder Heteroarylheterocycloalkylgruppe mit zwei Ringen und 9 oder 10 Ringatomen ist

10 11. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei R³ aus folgenden Gruppen ausgewählt ist:



12. Pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine 15 Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 11 und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvanzien enthalten.

13. Verwendung einer Verbindung oder einer 20 pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Behandlung von Bakterieninfektionen.