

(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  
14. Oktober 2004 (14.10.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/087646 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>:

C07D

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH;  
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/002350

(22) Internationales Anmeldedatum:

8. März 2004 (08.03.2004)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

103 15 377.2	3. April 2003 (03.04.2003)	DE
103 29 295.0	30. Juni 2003 (30.06.2003)	DE
60/483,897	2. Juli 2003 (02.07.2003)	US

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): TSAKLAKIDIS, Christos [GR/DE]; Im Langewann 54, 69469 Weinheim (DE). DORSCH, Dieter [DE/DE]; Königsberger Strasse 17A, 64372 Ober-Ramstadt (DE). MEDERSKI, Werner [DE/DE]; Katzenelnbogenweg 1, 64673 Zwingenberg (DE). CEZANNE, Bertram [DE/DE]; Bahnstrasse 74, 64546 Mörfelden-Walldorf (DE). GLEITZ, Johannes [DE/DE]; Liebigstrasse 26, 64293 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, 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 (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

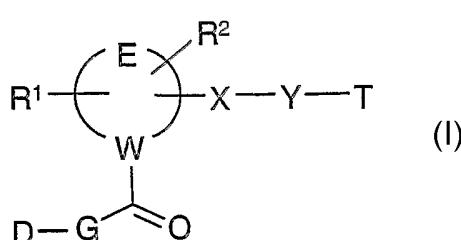
Veröffentlicht:

— 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.

(54) Titel: CARBONYL COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: CARBONYLVERBINDUNGEN



(57) Abstract: The invention relates to the novel compounds of formula (I), wherein D, E, G, W, X, Y, T, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are defined as in claim 1. The inventive compounds inhibit coagulation factor Xa and can be used in the prophylaxis and/or therapy of thrombo-embolic diseases and for treating tumors.

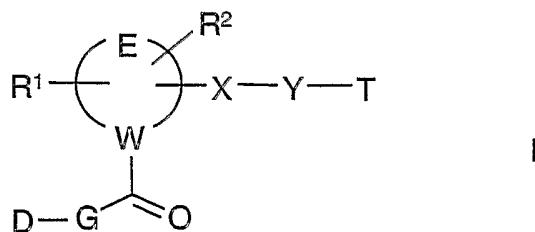
(57) Zusammenfassung: Neue Verbindungen der Formel (I), worin D, E, G, W, X, Y, T, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sind Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa und können zur Prophylaxe und/oder Therapie von thromboembolischen Erkrankungen und zur Behandlung von Tumoren eingesetzt werden.

WO 2004/087646 A2

## Carbonylverbindungen

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

5



10

worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, =O, Hal, A, Ethinyl, OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, N<sub>3</sub>, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar,  
-[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het, -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Cycloalkyl, -OCOR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>COA oder  
NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch einen bicyclisch oder spirocyclisch gebundenen 3- bis 7-gliedrigen Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen,

20

R<sup>3</sup> H, A, H-C≡C-CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>OH,  
-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>Het',  
-[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar', -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het', -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Cycloalkyl,  
-[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-COOA oder -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>,

25

R<sup>4</sup> H oder A,

W N, CR<sup>3</sup>, oder ein sp<sup>2</sup> hybridisiertes C-Atom,

E zusammen mit W einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten carbocyclischen oder heterocyclischen Ring mit 0 bis 3 N-, 0 bis 2 O- und/oder 0 bis 2 S-Atomen,  
der eine Doppelbindung enthalten kann,

30

D einen ein- oder zweikernigen unsubstituierten oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup> oder CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> substituierten aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,

35

- 2 -

- G       $-[C(R^4)_2]_n-$ ,  $-[C(R^4)_2]_nNR^3-$ ,  $-[C(R^4)_2]_nO-$ ,  $-[C(R^4)_2]_nS-$  oder  
 $-[C(R^4)=C(R^4)]_n-$ ,
- X       $-[C(R^4)_2]_nCONR^3[C(R^4)_2]_n-$ ,  $-[C(R^4)_2]_nNR^3CO[C(R^4)_2]_n-$ ,  
 $-[C(R^4)_2]_nNR^3[C(R^4)_2]_n-$ ,  $-[C(R^4)_2]_nO[C(R^4)_2]_n-$ ,  
5       $-[C(R^4)_2]_nCO[C(R^4)_2]_n-$  oder  $-[C(R^4)_2]_nCOO[C(R^4)_2]_n-$ ,
- Y      Alkylen, Cycloalkylen, Het-diyl oder Ar-diyl,
- T      einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder ungesättigten  
Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4
- 10     N-, O- und/oder S-Atomen, der ein- oder zweifach durch  $=O$ ,  
 $=S$ ,  $=NR^3$ ,  $=N-CN$ ,  $=N-NO_2$ ,  $=NOR^3$ ,  $=NCOR^3$ ,  $=NCOOR^3$ ,  
 $=NOCOR^3$  substituiert ist und ferner ein-, zwei- oder dreifach  
durch  $R^3$ , Hal, A,  $-[C(R^4)_2]_n-Ar$ ,
- 15      $-[C(R^4)_2]_n-Het$ ,  $-[C(R^4)_2]_n-Cycloalkyl$ ,  $OR^3$ ,  $N(R^3)_2$ ,  $NO_2$ , CN,  
 $COOR^3$ ,  $CON(R^3)_2$ ,  $NR^3COA$ ,  $NR^3CON(R^3)_2$ ,  $NR^3SO_2A$ ,  $COR^3$ ,  
 $SO_2NR^3$  und/oder  $S(O)_nA$  substituiert sein kann,
- A      unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin  
20     eine oder zwei  $CH_2$ -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder  
durch  $-CH=CH$ -Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F  
ersetzt sein können,
- Ar     unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,  
25      $OR^3$ ,  $N(R^3)_2$ ,  $NO_2$ , CN,  $COOR^3$ ,  $CON(R^3)_2$ ,  $NR^3COA$ ,  
 $NR^3CON(R^3)_2$ ,  $NR^3SO_2A$ ,  $COR^3$ ,  $SO_2N(R^3)_2$ ,  $S(O)_nA$ ,  
 $-[C(R^4)_2]_n-COOR^3$  oder  $-O[C(R^4)_2]_o-COOR^3$  substituiertes  
Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
- Ar'    unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,  
30      $OR^4$ ,  $N(R^4)_2$ ,  $NO_2$ , CN,  $COOR^4$ ,  $CON(R^4)_2$ ,  $NR^4COA$ ,  
 $NR^4CON(R^4)_2$ ,  $NR^4SO_2A$ ,  $COR^4$ ,  $SO_2N(R^4)_2$ ,  $S(O)_nA$ ,  
 $-[C(R^4)_2]_n-COOR^4$  oder  $-O[C(R^4)_2]_o-COOR^4$  substituiertes  
Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
- Het    einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder  
35     aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-  
Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch

- 3 -

- Hal, A,  $[-C(R^4)_2]_n$ -Ar,  $[-C(R^4)_2]_n$ -Het<sup>t</sup>,  $[-C(R^4)_2]_n$ -Cycloalkyl, OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN,  $[-C(R^4)_2]_n$ -COOR<sup>3</sup>,  $[-C(R^4)_2]_n$ -CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COA, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>, S(O)<sub>m</sub>A und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein kann,
- 5 Het<sup>t</sup> einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff, =S, =N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, Hal, A, OR<sup>4</sup>, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>4</sup>, CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>COA, NR<sup>4</sup>CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup> und/oder S(O)<sub>n</sub>A substituiert sein kann,
- 10 Hal F, Cl, Br oder I,  
n 0, 1 oder 2,  
15 o 1, 2 oder 3  
bedeuten,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
- 20 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.
- 25 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie Faktor Xa inhibierende Eigenschaften und können daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie 30 und Claudicatio intermittens eingesetzt werden.
- 35 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können weiterhin Inhibitoren der Gerinnungsfaktoren Faktor VIIa, Faktor IXa und Thrombin der Blutgerinnungskaskade sein.

Aromatische Amidinderivate mit antithrombotischer Wirkung sind z.B. aus der EP 0 540 051 B1, WO 98/28269, WO 00/71508, WO 00/71511, WO 00/71493, WO 00/71507, WO 00/71509, WO 00/71512, WO 00/71515 oder WO 00/71516 bekannt. Cyclische Guanidine zur Behandlung thromboembolischer Erkrankungen sind z.B. in der WO 97/08165 beschrieben. Aromatische Heterocyclen mit Faktor Xa inhibitorischer Aktivität sind z.B. aus der WO 96/10022 bekannt. Substituierte N-[(Aminoirinomethyl)-phenylalkyl]-azaheterocyclalamide als Faktor Xa Inhibitoren sind in WO 96/40679 beschrieben.

Andere Carbonsäureamidderivate sind aus WO 02/48099 und WO 02/57236 bekannt, andere Pyrrolidinderivate sind in WO 02/100830 beschrieben.

15

Weitere heterocyclische Derivate kennt man aus der WO 03/045912.

20

Der antithrombotische und antikoagulierende Effekt der erfindungsgemäßen Verbindungen wird auf die inhibierende Wirkung gegenüber der aktivierten Gerinnungsprotease, bekannt unter dem Namen Faktor Xa, oder auf die Hemmung anderer aktiverter Serinproteasen wie Faktor VIIa, Faktor IXa oder Thrombin zurückgeführt.

25

Faktor Xa ist eine der Proteasen, die in den komplexen Vorgang der Blutgerinnung involviert ist. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere, die nach Quervernetzung elementar zur Thrombusbildung beitragen. Eine Aktivierung von Thrombin kann zum Auftreten von thromboembolischen Erkrankungen führen. Eine Hemmung von Thrombin kann jedoch die in die Thrombusbildung involvierte Fibrinbildung inhibieren.

30  
35

Die Messung der Inhibition von Thrombin kann z.B. nach der Methode von G. F. Cousins et al. in *Circulation* 1996, 94, 1705-1712 erfolgen.

- 5 -

Eine Inhibierung des Faktors Xa kann somit verhindern, daß Thrombin gebildet wird.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie ihre Salze greifen durch Inhibierung des Faktors Xa in den Blutgerinnungsprozeß ein und hemmen so die Entstehung von Thromben.

10 Die Inhibierung des Faktors Xa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und anti-thrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Hauptmann et al. in *Thrombosis and Haemostasis* 1990, 63, 220-223 beschrieben.

15 Die Messung der Inhibierung von Faktor Xa kann z.B. nach der Methode von T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.* 1994, 71, 314-319 erfolgen.

20 Der Gerinnungsfaktor VIIa initiiert nach Bindung an Tissue Faktor den extrinsischen Teil der Gerinnungskaskade und trägt zur Aktivierung des Faktors X zu Faktor Xa bei. Eine Inhibierung von Faktor VIIa verhindert somit die Entstehung des Faktors Xa und damit eine nachfolgende

25 Thrombinbildung.

Die Inhibierung des Faktors VIIa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein übliches Verfahren zur Messung der Inhibierung von Faktor VIIa wird z.B. von H. F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* 1996, 84, 73-81 beschrieben.

30 35 Der Gerinnungsfaktor IXa wird in der intrinsischen Gerinnungskaskade generiert und ist ebenfalls an der Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa

beteiligt. Eine Inhibierung von Faktor IXa kann daher auf andere Weise verhindern, daß Faktor Xa gebildet wird.

Die Inhibierung von Faktor IXa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und 5 antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo- Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Chang et al. in *Journal of Biological Chemistry* 1998, 273, 12089-12094 beschrieben.

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin zur Behandlung von Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

15

Ein Zusammenhang zwischen dem Tissuefaktor TF / Faktor VIIa und der Entwicklung verschiedener Krebsarten wurde von T.Taniguchi und N.R.Lemoine in Biomed. Health Res. (2000), 41 (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer), 57-59, aufgezeigt.

20

Die im nachfolgenden aufgeführten Publikationen beschreiben eine anti-tumorale Wirkung von TF-VII und Faktor Xa Inhibitoren bei verschiedenen Tumorarten:

K.M. Donnelly et al. in Thromb. Haemost. 1998; 79: 1041-1047;

E.G. Fischer et al. in J. Clin. Invest. 104: 1213-1221 (1999);

B.M. Mueller et al. in J. Clin. Invest. 101: 1372-1378 (1998);

M.E. Bromberg et al. in Thromb. Haemost. 1999; 82: 88-92

25

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Behandlung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, venöse Thrombose, pulmonale Embolie, arterielle 30

35

Thrombose, myocardiale Ischämie, instabile Angina und auf Thrombose basierender Schlaganfall.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch zur Behandlung oder Prophylaxe von atherosklerotischen Erkrankungen wie koronarer arterieller Erkrankung, cerebraler arterieller Erkrankung oder peripherer arterieller Erkrankung eingesetzt.

Die Verbindungen werden auch in Kombination mit anderen Thrombolytika bei myocardialem Infarkt eingesetzt, ferner zur Prophylaxe zur

10 Reocclusion nach Thrombolyse, percutaner transluminaler Angioplastie (PTCA) und koronaren Bypass-Operationen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden ferner verwendet zur Prävention von Rethrombose in der Mikrochirurgie, ferner als

15 Antikoagulantien im Zusammenhang mit künstlichen Organen oder in der Hämodialyse.

Die Verbindungen finden ferner Verwendung bei der Reinigung von Kathetern und medizinischen Hilfsmitteln bei Patienten *in vivo*, oder als Antikoagulantien zur Konservierung von Blut, Plasma und anderen

20 Blutprodukten *in vitro*. Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung bei solchen Erkrankungen, bei denen die Blutkoagulation entscheidend zum Erkrankungsverlauf beiträgt oder eine Quelle der sekundären Pathologie darstellt, wie z.B. bei Krebs 25 einschließlich Metastasis, entzündlichen Erkrankungen einschließlich Arthritis, sowie Diabetes.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung zur Behandlung von Migräne (F.Morales-Asin et al., Headache, 40, 2000, 45-30 47).

Bei der Behandlung der beschriebenen Erkrankungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen auch in Kombination mit anderen thrombolytisch wirksamen Verbindungen eingesetzt, wie z.B. mit dem "tissue plasminogen activator" t-PA, modifiziertem t-PA, Streptokinase

oder Urokinase. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden mit den anderen genannten Substanzen entweder gleichzeitig oder vorher oder nachher gegeben.

Besonders bevorzugt ist die gleichzeitige Gabe mit Aspirin, um ein

5 Neuauftreten der Thrombenbildung zu verhindern.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch verwendet in Kombination mit Blutplättchen-Glycoprotein-Rezeptor (IIb/IIIa)-Antagonisten, die die Blutplättchenaggregation inhibieren.

10

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-16 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

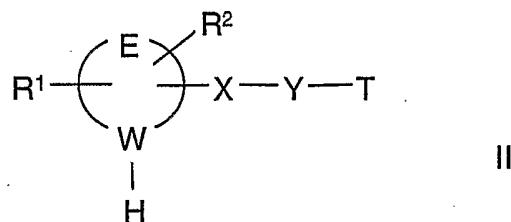
a) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin

W N und

20 G NH bedeuten,

eine Verbindung der Formel II

25



30

worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, E, X, Y und T die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, und W N bedeutet,

35

mit einer Verbindung der Formel III

- 9 -



worin

D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

5 umsetzt,

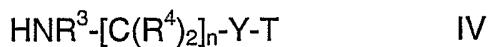
oder

10 b) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin

X  $-\text{[C(R}^4\text{)}_2\text{nCONR}^3\text{[C(R}^4\text{)}_2\text{n]}-$  bedeutet,

eine Verbindung der Formel IV

15

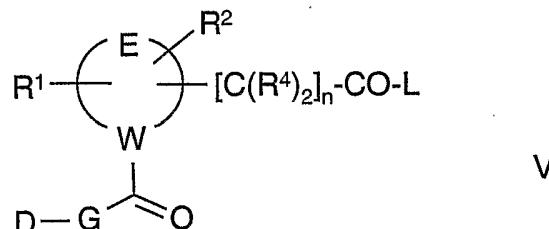


worin R<sup>3</sup>, n, Y und T die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

20

mit einer Verbindung der Formel V

25



worin

30 L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet und

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, D, E, G, W und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

35

umsetzt,

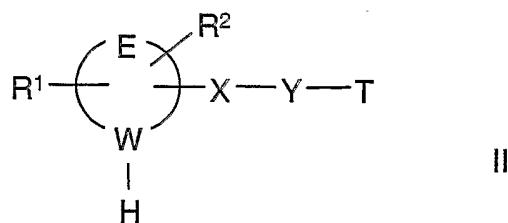
- 10 -

oder

c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin W N bedeutet,

5 eine Verbindung der Formel II

10



worin

$R^1$ ,  $R^2$ , E, X, Y und T die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,  
und W N bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel VI

20

D-G-CO-L

VI

worin D und G die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte  
OH-Gruppe bedeutet,

25

umsetzt,

30 und/oder

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen

(Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren

35 sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der

Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen

an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

- 5 Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.  
Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen,  
10 Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.  
Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungs-  
15 gemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomerer z.B. im  
20 Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.  
Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

- 25 Gegenstand der Erfindung sind auch Pyrrolidin-carbonsäurederivate ausgewählt aus der Gruppe

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid] 2-[(1'-methyl-[1,4']bipiperidinyl-4-yl)-amid],  
30 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid] 2-[(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-amid],  
(2R,4R)-4-Ethoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid] 2-[(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-amid],  
35 (2R,4R)-4-Hydroxy-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-carbonyl)-pyrrolidin-1-carbonsäure-(4-chlor-phenyl)-amid,

- (2R,4R)-4-Hydroxy-2-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-carbonyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-(4-chlor-phenyl)-amid,  
5 (2R,4R)-2-[4-(4-Fluor-phenyl)-piperazin-1-carbonyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-1-carbonsäure-(4-chlor-phenyl)-amid,  
(2R,4R)-4-Hydroxy-2-[4-hydroxy-4-(4-methoxy-phenyl)-piperidin-1-carbonyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-(4-chlor-phenyl)-amid,  
10 (2R,4R)-4-Hydroxy-2-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-carbonyl)-pyrrolidin-1-carbonsäure-(4-chlor-phenyl)-amid,  
(2R,4R)-2-[4-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-carbonyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-1-carbonsäure-(4-chlor-phenyl)-amid,  
15 (2R,4R)-2-[4-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yl)-piperazin-1-carbonyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-1-carbonsäure-(4-chlor-phenyl)-amid,  
(2R,4R)-4-Hydroxy-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-carbonyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-(4-chloro-phenyl)-amid;  
20 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2- dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{2-(2-dimethylamino-ethoxy)-4-morpholin-4-yl-phenyl]-amid},  
(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2- dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid] 2-[(2-ethoxy-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amid],  
25 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2- dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[(4-morpholin-4-yl-2-propoxy-phenyl)-amid],  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und  
30 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Gegenstand der Erfindung sind auch Cyclopentan-carbonsäurederivate ausgewählt aus der Gruppe

- 30 (rac)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-cyclopentancarbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
(rac)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-cyclopentancarbonsäure-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. A, gilt, daß deren  
5 Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter D, E, G, W, X, Y,  
T, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, falls nicht  
ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

10 A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4,  
5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin  
Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner  
15 auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl,  
1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3- ,  
2,2- , 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methyl-  
propyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter  
bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

20 A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-  
Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl,  
sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder  
1,1,1-Trifluorethyl.

25 Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cylopentyl,  
Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

Alkylen bedeutet vorzugsweise Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen,  
30 Pentylen oder Hexylen, ferner verzweigtes Alkylen.

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> bedeuten, jeweils unabhängig voneinander, vorzugsweise z.B.  
H, =O, COOR<sup>3</sup>, OH, OA, NH<sub>2</sub>, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, N<sub>3</sub>,  
Ethynyl, Vinyl, Allyloxy, NHCOA, NHSO<sub>2</sub>A, OCH<sub>2</sub>COOA oder OCH<sub>2</sub>COOH.

- 14 -

R<sup>1</sup> bedeutet bevorzugt H, =O, COOR<sup>3</sup>, wie z.B. COOA, OH, OA, NH<sub>2</sub>, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, N<sub>3</sub>, Ethinyl, Vinyl, Allyloxy, -OCOR<sup>3</sup>, wie z.B. Methylcarbonyloxy, NHCOA, wie z.B. Acetamino, oder NSO<sub>2</sub>A, wie z.B. Methylsulfonylamino; OCH<sub>2</sub>COOA wie z.B. OCH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>; oder

5 OCH<sub>2</sub>COOH.

R<sup>2</sup> bedeutet vorzugsweise H, =O, OH, OA, wie z.B. Methoxy, oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen.

10 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform bedeutet

R<sup>1</sup> H, =O, COOR<sup>3</sup>, OH, OA, NH<sub>2</sub>, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, N<sub>3</sub>, Ethinyl, Vinyl, Allyloxy, -OCOR<sup>3</sup>, NHCOA, NSO<sub>2</sub>A, H-C≡C-CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>OH, -O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>Het', OCH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub> oder OCH<sub>2</sub>COOH.

15

R<sup>2</sup> H, =O, OH, OA oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen; Het' einen gesättigten 3-6gliedrigen Heterocyclus mit 1 bis 3 N- und/oder O-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff, Hal, A, OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOA oder CONH<sub>2</sub>, 20 substituiert sein kann.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform bedeutet

R<sup>1</sup> Ethinyl, Vinyl, Allyloxy, CH<sub>3</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>OH, -O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>Het', OCH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub> oder OCH<sub>2</sub>COOH.

25

R<sup>2</sup> H, A oder OH, Het' einen gesättigten 3-6gliedrigen Heterocyclus mit 1 bis 3 N- und/oder O-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff, Hal, A, OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOA oder CONH<sub>2</sub>, 30 substituiert sein kann.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform bedeutet

35

- 15 -

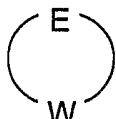
R<sup>1</sup> Ethinyl, Vinyl, Allyloxy, CH<sub>3</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>OH,  
 -O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>Het<sup>t</sup>,  
 OCH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub> oder OCH<sub>2</sub>COOH,

R<sup>2</sup> H, A oder OH,

5 Het<sup>t</sup> einen gesättigten 3-6gliedrigen Heterocyclus mit 1 bis 3 N- und/oder O-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff substituiert sein kann.

10 Het<sup>t</sup> bedeutet in diesem Zusammenhang ganz besonders bevorzugt unsubstituiertes oder einfach durch Carbonylsauerstoff substituiertes Pyrrolidin, Piperidin oder Oxazolidin.

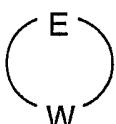
R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> bedeuten zusammen auch einen an das

15  -Ringsystem spirocyclisch oder bicyclisch gebundenen

(ankondensierten) 3- bis 6-gliedrigen Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen.

20 Dabei bedeutet der 3- bis 6-gliedrige Carbo- oder Heterocyclus z.B. Phenyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Pyridyl, Imidazolyl, Piperidinyl oder 1,3-Dioxolanyl.

25 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> bedeuten zusammen insbesondere einen an das

 -Ringsystem spirocyclisch gebundenen

30 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus. Dabei bedeutet der 3- bis 6-gliedrige Carbocyclus bevorzugt Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

R<sup>3</sup> bedeutet vorzugsweise H oder A, ferner auch Phenyl, Benzyl oder [C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>COOA, wie z.B. CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>.

35 R<sup>4</sup> bedeutet vorzugsweise H oder A, ganz besonders bevorzugt H. COR<sup>2</sup>, COR<sup>3</sup> bzw. COR<sup>4</sup> bedeutet z.B. CHO oder -COA.

-COA (Acyl) bedeutet vorzugsweise Acetyl, Propionyl, ferner auch Butyryl, Pentanoyl, Hexanoyl oder z.B. Benzoyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

- 5 Ar bedeutet z.B. Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-  
10 (N-Methylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxy-carbonylphenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl,  
15 o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Phenoxyphenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-Amino-4-chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-6-chlorphenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethylamino-phenyl, 2,3-Diaminophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Tri-chlorphenyl, 2,4,6-Trimethoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-aminophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 3-Amino-6-methylphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl.

- 35 Ar bedeutet vorzugsweise z.B. unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR<sup>2</sup>, OR<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>A, COOR<sup>2</sup> oder CN substituiertes Phenyl.

Ar bedeutet insbesondere bevorzugt z.B. unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA, Phenoxy, SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, COOR<sup>2</sup> oder CN substituiertes Phenyl, wie z.B. Phenyl, 2-Methylsulfonylphenyl, 2-Aminosulfonylphenyl, Phenoxyphenyl, 2-, 3- oder 4-Chlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Bromphenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 4-Trifluormethoxyphenyl, 4-Ethoxyphenyl, 2-Methoxyphenyl, 3-Cyanphenyl, 4-Ethoxycarbonylphenyl, Methoxycarbonylphenyl, Carboxyphenyl oder Aminocarbonylphenyl.

10 Ganz besonders bevorzugt bedeutet Ar unsubstituiertes Phenyl, 4-Chlorphenyl oder 2-Methylsulfonylphenyl.

15 G bedeutet besonders bevorzugt (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH-, -CH=CH- oder -CH=CH-CH=CH-.

X bedeutet besonders bevorzugt -CONH- oder -CON(CH<sub>2</sub>COOA)-.

20 Y bedeutet vorzugsweise Cycloalkylen, Het-diyl oder Ar-diyl, besonders bevorzugt unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, OA, Cl, F, COOCH<sub>3</sub>, COOH, Phenoxy oder Aminocarbonyl substituiertes 1,4-Phenylen, ferner auch Pyridin-diyl, vorzugsweise Pyridin-2,5-diyl; Piperidin-diyl oder Cyclohexylen.

25 Y bedeutet insbesondere Pyridin-diyl, Piperidin-diyl, Cyclohexylen oder unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, OA, Cl, F, COOCH<sub>3</sub>, COOH, Phenoxy oder Aminocarbonyl substituiertes Phenyle.

30 Het bedeutet z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Iothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-

Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxalinyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylendioxyphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylendioxy)phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylendioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydrobenzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

Het' bedeutet vorzugsweise z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Iothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxalinyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

Het' kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-

- 20 -

Methylendioxyphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl,  
3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylendioxy)phenyl, 2,3-Dihydro-  
benzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylendioxy)-phenyl oder auch 3,4-  
Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydro-  
5 benzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

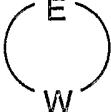
T bedeutet vorzugsweise einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder  
ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der ein-  
10 oder zweifach durch =O, =S, =NR<sup>2</sup>, =N-CN, =N-NO<sub>2</sub>, =NOR<sup>2</sup>, =NCOR<sup>2</sup>,  
=NCOOR<sup>2</sup> oder =NOCOR<sup>2</sup> substituiert ist und ferner ein- oder zweifach  
durch Hal, A oder OA substituiert sein kann.

15 T bedeutet in einer weiteren Ausführungsform vorzugsweise z.B. 2-Imino-  
piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 2-Imino-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Imino-  
morpholin-4-yl, 4-Imino-1*H*-pyridin-1-yl, 2,6-Diimino-piperidin-1-yl, 2-Imino-  
piperazin-1-yl, 2,6-Diimino-piperazin-1-yl, 2,5-Diimino-pyrrolidin-1-yl, 2-  
20 Imino-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Imino-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Imino-azepan-1-yl,  
2-Hydroxy-6-imino-piperazin-1-yl oder 2-Methoxy-6-imino-piperazin-1-yl.

T bedeutet insbesondere einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten  
Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach  
25 durch =O, =S oder =NH substituiert ist und ferner ein- oder zweifach durch  
Hal, A und/oder OA substituiert sein kann.

30 T bedeutet besonders bevorzugt ein- oder zweifach durch =O oder =NH  
substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl,  
Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, Pyridazin-2-yl, Pyrazin-1-yl, Azepan-1-  
yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl, Imidazolidinyl, Thiazolyl oder  
[1,4]Oxazepanyl, wobei die Reste auch ein- oder zweifach durch Hal, A  
und/oder OA substituiert sein können;  
35 ganz besonders bevorzugt ist 3-Oxo-morpholin-4-yl.  
T bedeutet ferner vorzugsweise auch 2-Oxo-3-methoxy-1*H*-pyridin-1-yl.

D bedeutet vorzugsweise ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl, Thienyl, Pyridyl, Furyl, Thiazolyl, Pyrrolyl oder Imidazolyl,  
5 besonders bevorzugt ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Imidazolyl.

Der Rest  bedeutet vorzugsweise Pyrrolidin-1,2-diyl,  
10

Piperidin-1,2-diyl, Piperidin-1,3-diyl, Oxazolidin-3,4- oder 3,5-diyl, Thiazolidin-3,4-diyl, 2,5-Dihydro-1*H*-pyrrol-1,5-diyl, [1,3]-Dioxolan-4,5-diyl, [1,3]-Oxazinan-3,4-diyl, Piperazin-1,4-diyl, Tetrahydrofuran-3,4-diyl oder  
15 Azetidin-1,2-diyl.

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen.  
Die Formel I umschließt alle diese Formen.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.

Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Iw ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

30 in Ia D einen ein- oder zweikörnigen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch Hal substituierten aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,

35 bedeutet;

- in Ib D ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl,  
Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Imidazolyl  
bedeutet;
- 5 in Ic R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, =O, COOR<sup>3</sup>, OH,  
OA, NH<sub>2</sub>, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, N<sub>3</sub>,  
Ethinyl, Vinyl, Allyloxy, NHCOA, NHSO<sub>2</sub>A, OCH<sub>2</sub>COOA  
oder OCH<sub>2</sub>COOH  
10 bedeuten;
- in Id G (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH-, -CH=CH- oder  
-CH=CH-CH=CH- bedeutet;
- 15 in Ie X -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>CONR<sup>3</sup>[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>- bedeutet;
- in If X -CONH- oder -CON(CH<sub>2</sub>COOA)- bedeutet,
- 20 in Ig Y Cycloalkylen, Het-diyl oder Ar-diyl bedeutet,
- in Ih Y Pyridin-diyl, Piperidin-diyl, Cyclohexylen oder  
unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, OA,  
25 Cl, F, COOCH<sub>3</sub>, COOH, Phenoxy oder Aminocarbonyl  
substituiertes 1,4-Phenylen  
bedeutet;
- 30 in II T einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten  
Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der ein-  
oder zweifach durch =O, =S oder =NH substituiert ist  
und ein- oder zweifach durch Hal, A und/oder OA  
substituiert sein kann  
35 bedeutet;

- in Ij T ein- oder zweifach durch =O oder =NH substituiertes  
Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Pyridin-1-yl, Morpholin-4-  
yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, Pyridazin-2-yl,  
Pyrazin-1-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-  
yl, Imidazolidinyl, Thiazolyl oder [1,4]Oxazepanyl, wobei  
die Reste auch ein- oder zweifach durch Hal, A  
und/oder OA substituiert sein können  
bedeutet;
- in Ik Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A,  
OA, SO<sub>2</sub>A, COOR<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CN, COOA, COOH oder  
Phenoxy substituiertes Phenyl  
bedeutet;
- in II D einen ein- oder zwei kernigen unsubstituierten oder ein-  
oder zweifach durch Hal substituierten aromatischen  
Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-  
Atomen,  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, =O, COOR<sup>3</sup>, OH,  
OA, NH<sub>2</sub>, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, N<sub>3</sub>,  
Ethinyl, Vinyl, Allyloxy, NHCOA, NHSO<sub>2</sub>A, OCH<sub>2</sub>COOA  
oder OCH<sub>2</sub>COOH,  
R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch einen spirocyclisch gebundenen  
3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus,  
R<sup>3</sup> H, A, Phenyl, Benzyl oder [C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>COOA,  
R<sup>4</sup> H oder A,  
W N, CR<sup>3</sup>, oder ein sp<sup>2</sup> hybridisiertes C-Atom,  
E zusammen mit W einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten  
carbocyclischen oder heterocyclischen Ring mit 0 bis 3  
N-, 0 bis 2 O- und/oder 0 bis 2 S-Atomen,  
der eine Doppelbindung enthalten kann,

- 24 -

- G       $(CH_2)_n$ ,  $(CH_2)_nNH^-$ ,  $-CH=CH-$  oder  
        $-CH=CH-CH=CH-$ ,
- X       $-[C(R^4)_2]_nCONR^3[C(R^4)_2]_n^-$ ,
- Y      Cycloalkylen, Het-diyl oder Ar-diyl,
- 5      Ar    unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A,  
          OA,  $SO_2A$ ,  $COOR^2$ ,  $SO_2NH_2$ , CN, COOA, COOH oder  
          Phenoxy substituiertes Phenyl,
- T      einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten  
 10     Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der ein-  
          oder zweifach durch =O, =S oder =NH substituiert ist  
          und ein- oder zweifach durch Hal, A und/oder OA  
          substituiert sein kann,
- 15     A      unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-  
          Atomen und worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein  
          können,
- Hal     F, Cl, Br oder I,
- n      0, 1 oder 2,  
 20     bedeuten;
- in Im    D      ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl,  
          Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Imidazolyl,
- 25     R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>    jeweils unabhängig voneinander H, =O,  $COOR^3$ , OH,  
          OA, NH<sub>2</sub>, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, N<sub>3</sub>,  
          Ethinyl, Vinyl, Allyloxy, NHCOA,  $NHSO_2A$ ,  $OCH_2COOA$   
          oder  $OCH_2COOH$ ,
- 30     R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>   zusammen auch einen spirocyclisch gebundenen  
          3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus,
- R<sup>3</sup>     H, A oder  $CH_2COOA$ ,
- R<sup>4</sup>     H oder A,
- W      N, CR<sup>3</sup>, oder ein sp<sup>2</sup> hybridisiertes C-Atom,
- 35

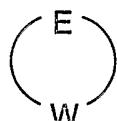
- E zusammen mit W einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten carbocyclischen oder heterocyclischen Ring mit 0 bis 3 N-, 0 bis 2 O- und/oder 0 bis 2 S-Atomen,  
 der eine Doppelbindung enthalten kann,
- 5 G  $(\text{CH}_2)_n$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{NH}$ -, - $\text{CH}=\text{CH}$ - oder  
 - $\text{CH}=\text{CH}\text{-CH=CH}$ ,
- X - $\text{CONH}$ - oder - $\text{CON}(\text{CH}_2\text{COOA})$ -,  
 Y Pyridin-diyl, Piperidin-diyl, Cyclohexylen oder  
 10 unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, OA,  
 Cl, F,  $\text{COOCH}_3$ , COOH, Phenoxy oder Aminocarbonyl  
 substituiertes Phenylen,
- T ein- oder zweifach durch =O oder =NH substituiertes  
 15 Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Pyridin-1-yl, Morpholin-4-  
 yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, Pyridazin-2-yl,  
 Pyrazin-1-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-  
 yl, Imidazolidinyl, Thiazolyl oder [1,4]Oxazepanyl, wobei  
 die Reste auch ein- oder zweifach durch Hal, A  
 20 und/oder OA substituiert sein können
- A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-  
 Atomen und worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein  
 können,
- 25 Hal F, Cl, Br oder I,  
 n 0, 1 oder 2,  
 bedeuten;
- 30 in In D ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl,  
 Pyridyl oder Thiaryl,  
 R<sup>1</sup> H, =O,  $\text{COOR}^3$ , OH, OA, NH<sub>2</sub>, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder  
 6 C-Atomen, N<sub>3</sub>, Ethinyl, Vinyl, Allyloxy, - $\text{OCOR}^3$ ,  
 NHCOA oder  $\text{NHSO}_2\text{A}$ ,
- 35 R<sup>2</sup> H, =O, OH, OA oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-  
 Atomen,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch einen spirocyclisch gebundenen  
3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus,

R<sup>3</sup> H oder A,

R<sup>4</sup> H oder A,

5



Pyrrolidin-1,2-diyI, Piperidin-1,2-diyI, Oxazolidin-3,4-

10

oder 3,5-diyI, Thiazolidin-3,4-diyI, 2,5-Dihydro-1*H*-pyrrol-1,5-diyI, [1,3]-Dioxolan-4,5-diyI, [1,3]-Oxazinan-3,4-diyI, Piperazin-1,4-diyI, Tetrahydrofuran-3,4-diyI oder Azetidin-1,2-diyI,

15

G (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH-,

X CONH,

Y unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Methyl, Trifluormethyl, Ethyl, Propyl, Cl oder F substituiertes 1,3- oder 1,4-Phenylen,

20

T ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-Pyridazin-2-yl, Pyrazin-1-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl,

25

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen und worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

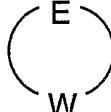
Hal F, Cl, Br oder I,

30

n 0, 1 oder 2,  
bedeuten,

in Io D ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl, Pyridyl oder Thienyl,

35

- R<sup>1</sup> H, =O, COOR<sup>3</sup>, OH, OA, NH<sub>2</sub>, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder  
 6 C-Atomen, N<sub>3</sub>, Ethinyl, Vinyl, Allyloxy, -OCOR<sup>3</sup>,  
 NHCOA oder NSO<sub>2</sub>A,  
 R<sup>2</sup> H, =O, OH, OA oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-  
 Atomen,  
 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch einen spirocyclisch gebundenen  
 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus,  
 R<sup>3</sup> H oder A,  
 R<sup>4</sup> H oder A,  
 Pyrrolidin-1,2-diyl, Piperidin-1,2-diyl, Oxazolidin-3,4-  
 oder 3,5-diyl, Thiazolidin-3,4-diyl, 2,5-Dihydro-1*H*-pyrrol-  
 1,5-diyl, [1,3]-Dioxolan-4,5-diyl, [1,3]-Oxazinan-3,4-diyl,  
 Piperazin-1,4-diyl, Tetrahydrofuran-3,4-diyl oder  
 Azetidin-1,2-diyl,  
 G (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH-,  
 X CONH,  
 Y unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Methyl,  
 Trifluormethyl, Ethyl, Propyl, Cl oder F substituiertes  
 1,3- oder 1,4-Phenylen,  
 T ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff  
 substituiertes Morpholin-4-yl,  
 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-  
 Atomen und worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein  
 können,  
 Hal F, Cl, Br oder I,  
 n 0, 1 oder 2,  
 bedeuten,  
 in Ip X -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>CONR<sup>3</sup>[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>- oder  
 -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>CO[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>- bedeutet;

	in Iq	X	CONH oder COCH <sub>2</sub> bedeutet,
5	in Ir	D	ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl, Pyridyl oder Thiienyl,
	R <sup>1</sup>		H, =O, COOR <sup>3</sup> , OH, OA, NH <sub>2</sub> , Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, N <sub>3</sub> , Ethinyl, Vinyl, Allyloxy, -OCOR <sup>3</sup> , NHCOA oder NHSO <sub>2</sub> A,
10	R <sup>2</sup>		H, =O, OH, OA oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C- Atomen,
	R <sup>1</sup> und R <sup>2</sup>		zusammen auch einen spirocyclisch gebundenen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus,
15	R <sup>3</sup>		H oder A,
	R <sup>4</sup>		H oder A,
	E		Pyrrolidin-1,2-diyl, Piperidin-1,2-diyl, Oxazolidin-3,4-
	W		oder 3,5-diyl, Thiazolidin-3,4-diyl, 2,5-Dihydro-1 <i>H</i> -pyrrol- 1,5-diyl, [1,3]-Dioxolan-4,5-diyl, [1,3]-Oxazinan-3,4-diyl, Piperazin-1,4-diyl, Tetrahydrofuran-3,4-diyl oder Azetidin-1,2-diyl,
20	G		(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> oder (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> NH-,
	X		CONH oder COCH <sub>2</sub> ,
	Y		unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Methyl, Trifluormethyl, Ethyl, Propyl, Cl oder F substituiertes 1,3- oder 1,4-Phenylen,
25	T		ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff substituiertes Morpholin-4-yl,
	A		unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C- Atomen und worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
30	Hal		F, Cl, Br oder I,
35			

	n	0, 1 oder 2, bedeuten,
5	in Is	D einen ein- oder zweikernigen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch Hal substituierten aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,
10	R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup>	jeweils unabhängig voneinander H, =O, COOR <sup>3</sup> , OH, OA, NH <sub>2</sub> , Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, N <sub>3</sub> , Ethinyl, Vinyl, Allyloxy, -OCOR <sup>3</sup> , NHCOA oder NSO <sub>2</sub> A,
15	R <sup>1</sup> und R <sup>2</sup>	zusammen auch einen spirocyclisch gebundenen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus,
20	R <sup>3</sup>	H oder A,
25	R <sup>4</sup>	H oder A,
	W	N, CR <sup>3</sup> , oder ein sp <sup>2</sup> hybridisiertes C-Atom,
	E	zusammen mit W einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten carbocyclischen oder heterocyclischen Ring mit 0 bis 3 N-, 0 bis 2 O- und/oder 0 bis 2 S-Atomen,
30	Y	der eine Doppelbindung enthalten kann,
	G	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> oder (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> NH-,
	X	-[C(R <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> CONR <sup>3</sup> [C(R <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> - oder -[C(R <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> CO[C(R <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> -
35	Ar	unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA, SO <sub>2</sub> A, COOR <sup>2</sup> , SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> oder CN substituiertes Phenyl,
	T	ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff substituiertes Morpholin-4-yl,
	A	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen und worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
	Hal	F, Cl, Br oder I,
	n	0, 1 oder 2,

bedeuten,

- in It      D      ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl,  
               Pyridyl oder Thienyl,
- 5           R<sup>1</sup>      H, =O, COOR<sup>3</sup>, OH, OA, NH<sub>2</sub>, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder  
               6 C-Atomen, N<sub>3</sub>, Ethinyl, Vinyl, Allyloxy, -OCOR<sup>3</sup>,  
               NHCOA, NHSO<sub>2</sub>A, CH<sub>3</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-O-,  
               -O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>OH,  

10           -O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> oder  
               -O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>Het<sup>t</sup>,

R<sup>2</sup>      H, =O, OH, OA oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-  
               Atomen,

15           R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch einen spirocyclisch gebundenen  
               3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus,

R<sup>3</sup>      H oder A,

R<sup>4</sup>      H oder A,

20           E      Pyrrolidin-1,2-diyl, Piperidin-1,2-diyl, Oxazolidin-3,4-  
               W      oder 3,5-diyl, Thiazolidin-3,4-diyl, 2,5-Dihydro-1*H*-pyrrol-  
               1,5-diyl, [1,3]-Dioxolan-4,5-diyl, [1,3]-Oxazinan-3,4-diyl,  

25           Piperazin-1,4-diyl, Tetrahydrofuran-3,4-diyl oder  
               Azetidin-1,2-diyl,

G      (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH-,

X      CONH oder COCH<sub>2</sub>,

Y      unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Methyl,  

30           Trifluormethyl, Ethyl, Propyl, Cl oder F substituiertes  
               1,3- oder 1,4-Phenylen,

T      ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff  
               substituiertes Morpholin-4-yl,

35           Het<sup>t</sup>      einen gesättigten 3-6gliedrigen Heterocyclus mit 1 bis 3  
               N- und/oder O-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder

- 31 -

zweifach durch Carbonylsauerstoff, Hal, A, OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOA oder CONH<sub>2</sub>, substituiert sein kann.

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen und worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

5

Hal F, Cl, Br oder I,

n = 0, 1 oder 2,

**bedeuten:**

10

in lu D ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl,  
Pyridyl oder Thienyl,

$R^1$  H, =O, COOR<sup>3</sup>, OH, OA, NH<sub>2</sub>, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder  
 6 C-Atomen, N<sub>3</sub>, Ethinyl, Vinyl, Allyloxy, -OCOR<sup>3</sup>,  
 NHCOA, NHSO<sub>2</sub>A, H-C≡C-CH<sub>2</sub>- , CH<sub>3</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-O-,  
 -O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>OH,  
 -O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> oder  
 -O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>Het',

20 R<sup>2</sup> H, =O, OH, OA oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

$R^1$  und  $R^2$  zusammen auch einen spirocyclisch gebundenen  
3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus,

25 R<sup>3</sup> H oder A.

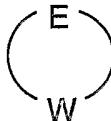
R<sup>4</sup> H oder A.

E  
W Pyrrolidin-1,2-diyl, Piperidin-1,2-diyl, Oxazolidin-3,4-

30 oder 3,5-diyl, Thiazolidin-3,4-diyl, 2,5-Dihydro-1*H*-pyrrol-1,5-diyl, [1,3]-Dioxolan-4,5-diyl, [1,3]-Oxazinan-3,4-diyl, Piperazin-1,4-diyl, Tetrahydrofuran-3,4-diyl oder Azetidin-1,2-diyl.

35 G  $(\text{CH}_2)_n$  oder  $(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ .

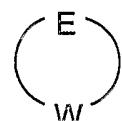
X CONH, COCH<sub>2</sub>, CO oder COO-

Y        unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Methyl,  
           Trifluormethyl, Ethyl, Propyl, Cl oder F substituiertes  
           1,3- oder 1,4-Phenylen,  
 5        T        ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff  
           substituiertes Morpholin-4-yl,  
           Het'      einen gesättigten 3-6gliedrigen Heterocyclus mit 1 bis 3  
           N- und/oder O-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder  
           zweifach durch Carbonylsauerstoff, Hal, A, OH, NH<sub>2</sub>,  
 10      NO<sub>2</sub>, CN, COOA oder CONH<sub>2</sub>, substituiert sein kann,  
           A        unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-  
           Atomen und worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein  
           können,  
 15      Hal      F, Cl, Br oder I,  
           n        0, 1 oder 2,  
           bedeuten;  
 in IV    D        ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl,  
           Pyridyl oder Thienyl,  
 20      R<sup>1</sup>      Ethisyl, Vinyl, Allyloxy, CH<sub>3</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-O-,  
           -O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>OH,  
           -O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> oder  
           -O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>Het',  
 25      R<sup>2</sup>      H oder OH,  
           R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch einen spirocyclisch gebundenen  
           3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus,  
           R<sup>3</sup>      H oder A,  
 30      R<sup>4</sup>      H oder A,  
                 Pyrrolidin-1,2-diyI, Piperidin-1,2-diyI, Oxazolidin-3,4-  
           oder 3,5-diyI, Thiazolidin-3,4-diyI, 2,5-Dihydro-1*H*-pyrrol-  
 35      1,5-diyI, [1,3]-Dioxolan-4,5-diyI, [1,3]-Oxazinan-3,4-diyI,

Piperazin-1,4-diyI, Tetrahydrofuran-3,4-diyI oder  
Azetidin-1,2-diyI,  
G       $(\text{CH}_2)_n$  oder  $(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$ ,  
X      CONH, CO, COO, COCH<sub>2</sub>,  
5      Y      unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Methyl,  
Trifluormethyl, Ethyl, Propyl, Cl oder F substituiertes  
1,3- oder 1,4-Phenylen,  
T      ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff oder OA  
10     substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-  
1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl,  
2*H*-Pyridazin-2-yl, Pyrazin-1-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-  
bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl,  
15     Het'    einen gesättigten 3-6gliedrigen Heterocyclus mit 1 bis 3  
N- und/oder O-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder  
zweifach durch Carbonylsauerstoff, Hal, A, OH, NH<sub>2</sub>,  
NO<sub>2</sub>, CN, COOA oder CONH<sub>2</sub>, substituiert sein kann,  
A      unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-  
20     Atomen und worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein  
können,  
Hal    F, Cl, Br oder I,  
n      0, 1 oder 2,  
25     bedeuten;  
  
in Iw    D      ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl,  
          Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Imidazolyl,  
30     R<sup>1</sup>    H, =O, COOR<sup>3</sup>, OH, OA, NH<sub>2</sub>, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder  
6 C-Atomen, N<sub>3</sub>, Ethinyl, Vinyl, Allyloxy, NHCOA,  
NHSO<sub>2</sub>A, OCH<sub>2</sub>COOA oder OCH<sub>2</sub>COOH,  
R<sup>2</sup>    H, =O, OH, OA oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-  
Atomen,  
35     R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch einen spirocyclisch gebundenen  
3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus,

R<sup>3</sup> H oder A,

R<sup>4</sup> H oder A,



Pyrrolidin-1,2-diyyl, Piperidin-1,2-diyyl, Oxazolidin-

5

3,4- oder 3,5-diyyl, Thiazolidin-3,4-diyyl, 2,5-Dihydro-1*H*-pyrrol-1,5-diyyl, [1,3]-Dioxolan-4,5-diyyl, [1,3]-Oxazinan-3,4-diyyl, Piperazin-1,4-diyyl, Tetrahydrofuran-3,4-diyyl  
oder Azetidin-1,2-diyyl,

10

G (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH-, -CH=CH- oder  
-CH=CH-CH=CH-,

X CONH, COCH<sub>2</sub> oder -CON(CH<sub>2</sub>COOA)-,

15

Y Pyridin-diyyl, Piperidin-diyyl, Cyclohexylen oder  
unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, OA,  
Cl, F, COOCH<sub>3</sub>, COOH, Phenoxy oder Aminocarbonyl  
substituiertes Phenylen,

T ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff  
substituiertes Morpholin-4-yl,

20

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-  
Atomen und worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein  
können,

25

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1 oder 2,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und  
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

30

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Her-  
stellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt,  
wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl,

35

Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)  
beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die ge-

nannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

5 Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch *in situ* gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

10 Die Ausgangsverbindungen der Formeln II, III, IV, V, VI sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

15 Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise eines Alkali- oder  
20 Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums. Auch der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin  
25 oder Chinolin oder eines Überschusses der Phenolkomponente der Formel II bzw. des Alkylierungsderivates der Formel III kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 20° und 130°.  
30

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether,  
35

Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykol-  
monomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol),  
Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon;  
Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF);  
5 Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefel-  
kohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitrover-  
bindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder  
Gemische der genannten Lösungsmittel.

10

Verbindungen der Formel I können weiter vorzugsweise erhalten werden,  
indem man Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V  
umsetzt.

15

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel und  
unter Bedingungen wie oben angegeben.

In den Verbindungen der Formel V bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder  
eine freie oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein  
aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen  
20 (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy) oder Aryl-  
sulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyl-  
oxy).

Derartige Reste zur Aktivierung der Carboxygruppe in typischen

25 Acylierungsreaktionen sind in der Literatur (z.B. in den Standardwerken  
wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-  
Verlag, Stuttgart;) beschrieben.

Aktivierte Ester werden zweckmäßig in situ gebildet, z. B. durch Zusatz  
von HOBr oder N-Hydroxysuccinimid.

30 Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in  
Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise einer organischen  
Base wie DIPEA, Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder  
35 eines Überschusses der Carboxykomponente der Formel V.

Auch der Zusatz eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums kann günstig sein.

- 5 Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa -30° und 140°, normalerweise zwischen -10° und 90°, insbesondere zwischen etwa 0° und etwa 70°.
- 10 Als inerte Lösungsmittel eignen sich die oben genannten.

Verbindungen der Formel I können weiter vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel VI umsetzt.

- 15 Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel und unter Bedingungen wie oben angegeben.  
In den Verbindungen der Formel VI bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine freie oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

- 20  
25  
30  
35
- Verbindungen der Formel I können weiterhin vorzugsweise erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel D-NH<sub>2</sub>, worin D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, mit einem Chloroformiatderivat, z.B. 4-Nitrophenylchlorformiat zu einem intermediären Carbamat umsetzt, und dieses anschließend mit einer Verbindung der Formel II umsetzt. Dies geschieht unter Bedingungen wie oben beschrieben.

Verbindungen der Formel I können ferner erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch

Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt.

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind  
5 solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist,  
10 eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I  
15 entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR" tragen, worin R" eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden  
20 sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich  
25 auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernt werden, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Araalkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder hetero-

cyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC (tert.-Butyloxycarbonyl), 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbare sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Benzyl, 4-Methoxybenzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl besonders bevorzugt sind.

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer

- erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol,  
5 Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).
- 10  
15 Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.
- 20  
25 Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ, Benzyl oder die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine  
30 Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.
- 35 Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylool; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie

- Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff,  
Trifluormethylbenzol, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie  
Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol;  
Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder  
5 Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether  
(Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglycoldimethylether (Diglyme);  
Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid,  
Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Dimethylformamid  
10 (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO);  
Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure;  
Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat  
oder Gemische der genannten Lösungsmittel.
- 15 Ester können z.B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser,  
Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100°  
verseift werden.
- 20 Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säure-  
chlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder  
substituierten Alkyhalogenid alkylieren, oder mit  $\text{CH}_3\text{-C}(=\text{NH})\text{-OEt}$   
umsetzen, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan  
oder THF und /oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin  
25 bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.
- 30 Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säure-  
additionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äqui-  
valenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel  
wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kom-  
men insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche  
Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B.  
35 Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwas-  
serstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Ortho-

phosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B.

Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure,

5 Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascor-

binsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure,

Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-

10 Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefel- säure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der

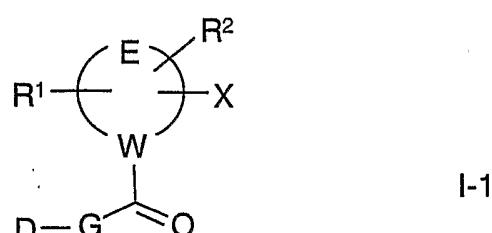
Formel I verwendet werden.

15 Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.

20 Auch physiologisch unbedenkliche organische Basen, wie z.B. Ethanol- amin können verwendet werden.

Gegenstand der Erfindung sind auch die Zwischenverbindungen der

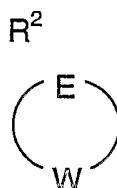
25 Formel I-1



worin

D ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Imidazolyl,

35 R<sup>1</sup> H, OH, OA, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder Ethinyl,

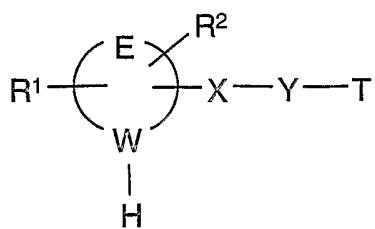


R<sup>2</sup> H, OH, OA oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,  
 5 Pyrrolidin-1,2-diyl, Piperidin-1,2-diyl, Oxazolidin-3,4-  
 oder 3,5-diyl,  
 G (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH-, -CH=CH- oder  
 -CH=CH-CH=CH-,  
 X COOH,  
 10 A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,  
 Hal F, Cl, Br oder I,  
 n 0, 1 oder 2,  
 bedeuten, sowie deren Isomere und Salze.

15 Besonders bevorzugt sind Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe  
 3-(4-Chlorphenylcarbamoyl)-oxazolidin-4-carbonsäure,  
 3-(5-Chlorthiophen-2-carbonyl)-oxazolidin-5-carbonsäure,  
 sowie deren Isomere und Salze.  
 20 Die Verbindungen sind beschrieben in Beispiel 2.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin die Verbindungen  
 (2R,4S)-BOC-4-Ethynyl-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure,  
 25 (2R,4R)-BOC-4-Ethynyl-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure,  
 (2R,4S)-BOC-4-Ethynyl-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-alkylester,  
 (2R,4R)-BOC-4-Ethynyl-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-alkylester,  
 wobei alkyl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome hat,  
 sowie deren Isomere und Salze.  
 30 Die Herstellung ist in Beispiel 8a beschrieben.

Gegenstand der Erfindung sind auch die Zwischenverbindungen der  
 Formel I-2



5

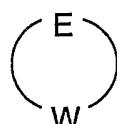
worin

R<sup>1</sup>      H, =O, COOR<sup>3</sup>, OH, OA, NH<sub>2</sub>, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-

10

Atomen, N<sub>3</sub>, Ethinyl, Vinyl, Allyloxy, NHCOA, NHSO<sub>2</sub>A,  
OCH<sub>2</sub>COOA oder OCH<sub>2</sub>COOH,R<sup>2</sup>      H, OH, OA oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch einen spirocyclisch gebundenen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus,

15

R<sup>3</sup>      H oder A,

20

Pyrrolidin-1,2-diyl, Piperidin-1,2-diyl, Oxazolidin-3,4-



oder 3,5-diyl,

X      CONH,

Y      unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Methyl, Trifluormethyl, Ethyl, Propyl, Cl oder F substituiertes 1,3- oder 1,4-Phenylen,

25

T      ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-Pyridazin-2-yl, Pyrazin-1-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl,

30

A      Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

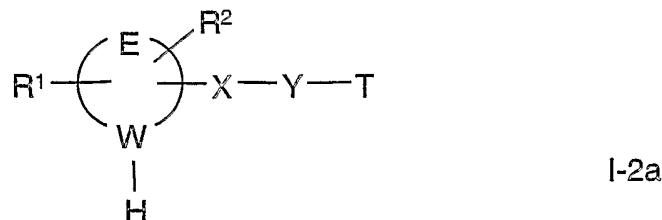
Hal      F, Cl, Br oder I,

n      0, 1 oder 2,

bedeuten, sowie deren Isomere und Salze.

35

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere auch die Zwischenverbindungen der Formel I-2a,

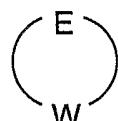


10 worin

$R^1$  H, =O, COOR<sup>3</sup>, OH, OA, NH<sub>2</sub>, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, N<sub>3</sub>, Ethinyl, Vinyl, Allyloxy, NHCOA, NHSO<sub>2</sub>A, OCH<sub>2</sub>COOA oder OCH<sub>2</sub>COOH,

R<sup>2</sup> H, OH, OA oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

$R^3$  H oder A,



#### Pyrrolidin-1,2-diyi.

20 X CONH.

v unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Methyl

Trifluormethyl, Ethyl, Propyl, Cl oder F substituiertes 1,3- oder 1,4-Phenylen.

T ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff substituiertes

Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl,  
Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-Pyridazin-2-yl, Pyrazin-  
1-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl,

A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

30 Hal F, Cl, Br oder I.

n 0, 1 oder 2.

bedeuten, sowie deren Isomere und Salze.

35 Besonders bevorzugt sind die Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe  
(S)-Pyrrolidin-2-carbonsäure-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,

(R)-Pyrrolidin-2-carbonsäure-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-  
phenyl]-amid,  
4-Hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-  
5 amid,  
(R)-4,4-Dimethoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-  
phenyl]-amid,  
(2R,4R)-4-Methoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-  
10 phenyl]-amid,  
sowie deren Isomere und Salze.

Die Herstellung ist beschrieben z.B. in Beispiel 1 und 7.

15 Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I sowie die Verbindungen  
der Ansprüche 24 und 25 können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein  
und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen  
auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form  
vorliegen.  
20

Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereo-  
isomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann,  
kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen  
Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in  
25 enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische  
oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei  
der Synthese eingesetzt werden.

30 Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung  
mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trenn-  
mittel eignen sich z.B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen  
von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure,  
Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Ben-  
35 zoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch

aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte 5 Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

10 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I sowie der Verbindungen der Ansprüche 24 und 25 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels (pharmazeutische Zubereitung), insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem 15 festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

20 Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I, oder einer Verbindung der Ansprüche 24 und 25, und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen 25 Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), 30 parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. 35 Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen An-

wendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder oder auch als Nasenspray. Die neuen Verbindungen können auch  
5 lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

10  
15 Die Verbindungen der Formel I sowie die Verbindungen der Ansprüche 24 und 25 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio  
20 intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

25  
30  
35 Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedenen Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I, oder einer Verbindung der Ansprüche 24 und 25 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
5 Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

- 10 (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I, oder einer Verbindung der Ansprüche 24 und 25 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,  
15 und
- (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate  
20 Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I, oder einer der Verbindungen der Ansprüche 24 und 25, und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
25 Verhältnissen,

und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

30 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I, sowie der Verbindungen der Ansprüche 24 und 25, und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,  
35 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina

pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen, in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

5 Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Arzneimittel enthaltend (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} und/oder seine pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich 10 deren Mischungen in allen Verhältnissen, und Aspirin.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} und/oder seine pharmazeutisch 15 verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines 20 Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumor-erkrankungen und/oder Tumormetastasen, in Kombination mit Aspirin.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den 25 nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an 30 Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

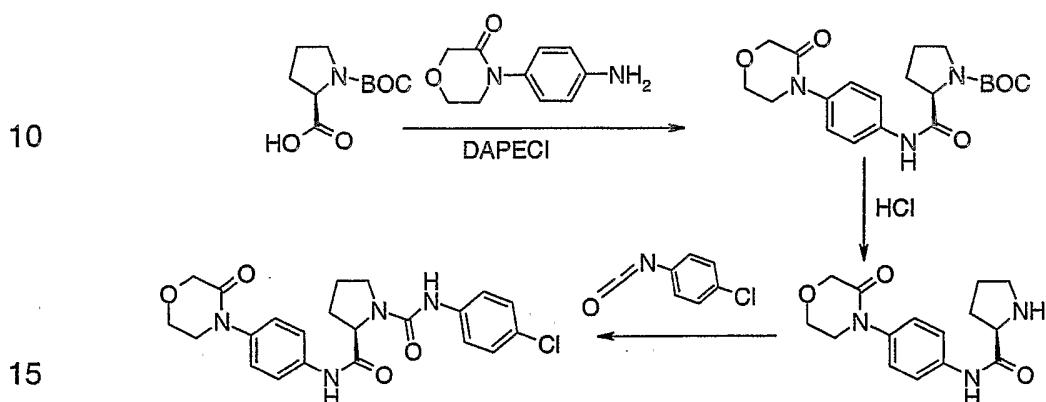
Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation)  $M^+$

FAB (Fast Atom Bombardment)  $(M+H)^+$

35 ESI (Electrospray Ionization)  $(M+H)^+$  (wenn nichts anderes angegeben)

Beispiel 1

Die Herstellung von (R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} ("A1") erfolgt analog  
5 nachstehendem Schema:



1.1 Eine Lösung von 1.0 g (5.2 mMol) 4-(4-Amino-phenyl)-  
morpholin-3-on in 25 ml Dimethylformamid wird nacheinander mit 0.8 g  
10 (5.2 mMol) 1-Hydroxybenzotriazolhydrat, 1.12 g (5.2 mMol) D-Boc-  
Prolin, 2 g (10.4 mMol) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbo-  
diimidhydrochlorid (DAPECI) und 1.26 ml N-Methylmorpholin versetzt  
und die so erhaltene Lösung 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.  
15 Anschließend wird die Reaktionslösung im Vakuum zu Trockne einge-  
dampft, der Rückstand in 10 ml 5%ige Natriumhydrogencarbonatlösung  
aufgenommen und die Natriumhydrogebcarbonatlösung zwei mal mit je  
10 ml Essigsäureethylester extrahiert. Nach dem Trocknen der  
20 vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Abziehen des  
Lösungsmittels wird der feste Rückstand mit 20 ml Diethylether  
30 verrieben. Man erhält so 1.4 g 2-[4-(3-Oxo-morpholin-4-yl)-  
phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester als weißes  
Pulver; ESI 390.

1.2 Eine Lösung von 1.4 g (3.60 mMol) 2-[4-(3-Oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester in 20 ml

Dioxan wird mit 40 ml 4N Salzsäure in Dioxan versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der ausgefallene

5 Niederschlag abgesaugt und nacheinander mit je 10 ml Dioxan und Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält so 1.1 g Pyrrolidin-2-carbonsäure-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid-Hydrochlorid als weißes Pulver; ESI 290.

10

1.3 Eine Lösung von 200 mg (0.61 mMol) Pyrrolidin-2-carbonsäure-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid-Hydrochlorid und 1 ml

Triethylamin in 5 ml Methylenechlorid wird mit 95 mg (0.61 mMol) 4-

15 Chlorphenylisocyanat versetzt und die Reaktionslösung zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit je 5 ml 1N Salzsäure und Wasser gewaschen und die Methylenchloridlösung über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt aus  
20 Ethanol/Diethylether umkristallisiert. Man erhält so 120 mg der Titelverbindung ("A1") als weißes Pulver; ESI 443; F. 227.6°.

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

25 (R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 457, F. 147° (Zersetzung);

30 (R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 461, F. 155°;

(R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 461;

35 (R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[3-trifluormethyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 511, F. 147°;

(R)-Piperidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 471, F. 140°;

(R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid}, F. 221°;

(R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amid}, ESI 438, F. 227°;

- 5 (S)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 457; F. 174°;  
4,4-Difluor-(R)-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid}, ESI 473;
- 10 (R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid}, ESI 455;  
(R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-3-methoxy-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid}, ESI 467.

15

### Beispiel 1a

(R)-1-(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid ("AB1")

20

Eine Lösung von 1.35 g (4.66 mmol) Pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid in 30 ml Dimethylformamid wird nacheinander mit 0.71 g (4.66 mmol) 1-Hydroxybenzotriazolhydrat, 0.76 g (4.66 mmol) 5-Chlor-thiophencarbonsäure, 1.79 g (9.33 mmol) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimidhydrochlorid (DAPECI) und 1.13 ml N-Methylmorpholin versetzt und die so erhaltene Lösung 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung im Vakuum zu Trockne eingedampft, der Rückstand in 10 ml 5%ige Natriumhydrogencarbonatlösung aufgenommen und die Natriumhydrogencarbonatlösung zweimal mit je 10 ml Essigsäure-ethylester extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels wird der

30

35

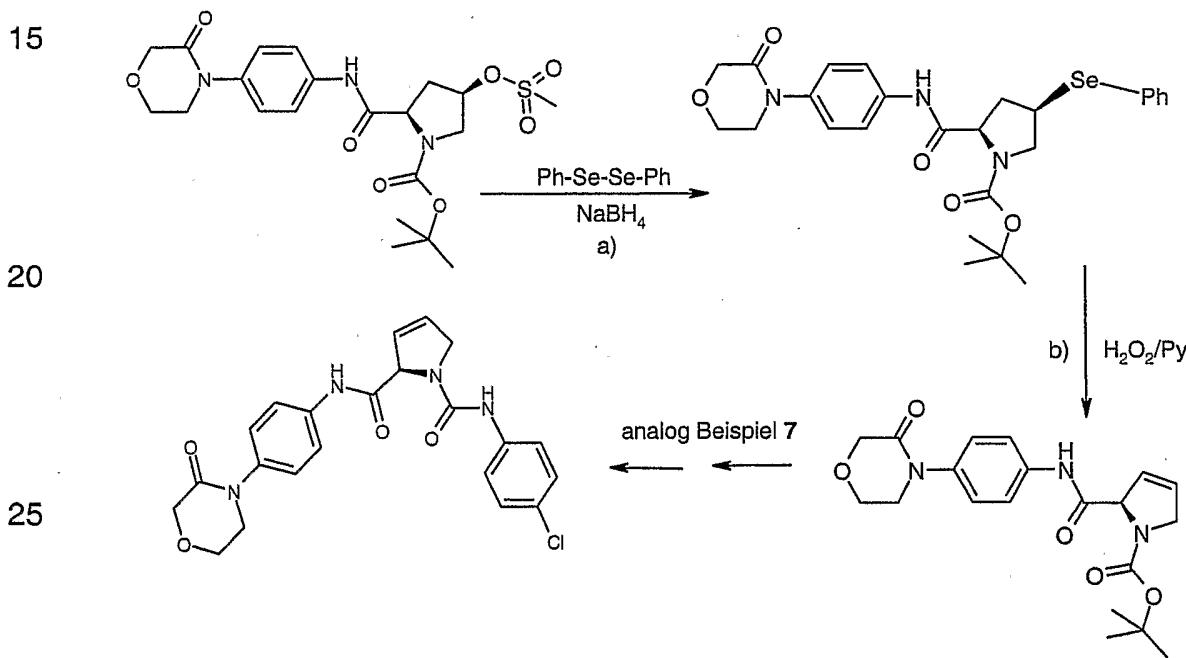
feste Rückstand mit 20 ml Diethylether verrieben. Man erhält so 1.2 g (59.4%) "AB1", ESI 434; F. 195°.

Analog erhält man die Verbindung

- 5 (R)-1-(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 448; F. 113° (Zersetzung).

10 **Beispiel 1b**

Die Herstellung von (R)-2,5-Dihydro-pyrrol-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} erfolgt wie folgt



- 30 a) Die Suspension von 0.82 g (2.63 mMol) Diphenyldiselenid in 12 ml tert.-  
Butanol wird unter Stickstoff mit 0,19 g (5.1 mMol) Natriumborhydrid  
( $\text{NaBH}_4$ ) versetzt und die Reaktionsmischung ca. eine Stunde am Rückfluß  
erhitzt, bis die gelbe Reaktionslösung farblos wird. Anschliessend tropft  
man bei dieser Temperatur die Lösung von 1.99 g (4.11 mMol) (2R,4R)-4-  
35 Methansulfonyloxy-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-

pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester (s. Beispiel 9.1) in 12 ml *tert*-Butanol zu und lässt dann die Reaktionsmischung 12 Stunden am Rückfluß unter Rühren kochen. Nach dem Abkühlen der Reaktions-  
5 mischung wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand in 20 ml Essigsäureethylester aufgenommen und die so erhaltene Lösung mit 20 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der Essigsäure-ethylester-Phase über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels erhält man 1.82 g (81.3%) (1*R*,4*R*)-2-[4-(3-Oxo-morpholin-4-yl)-phenyl-  
10 carbamoyl]-4-phenylselanyl-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester, ESI 545.

b) Die Lösung von 1,72 g (3.16 mMol) der unter a) hergestellten  
15 Selenverbindung und 0.4 ml Pyridin in 25 ml Methylenchlorid wird bei 0°C mit 1 ml 30%iges Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ) tropfenweise versetzt. Anschliessend lässt man die Reaktionsmischung innerhalb von zwei Stunden auf Raumtemperatur kommen, versetzt sie dann mit 10 ml 5%iger Kaliumhydrogensulfatlösung, trennt die Phasen ab und wäscht die  
20 organische Phase mit 10 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Man erhält man so 0.73 g (59.7%) (R)-2-[4-(3-Oxo-  
25 morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-2,5-dihydro-pyrrol-1-carbonsäure-*tert*-butylester, ESI 388.

Die weitere Umsetzung erfolgt analog Beispiel 7.  
Man erhält (R)-2,5-Dihydro-pyrrol-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-  
30 amid]-2-[(4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl)-amid], ESI 441, F. 245°.

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen  
35 (R)-2,5-Dihydro-pyrrol-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-  
{[4-(2-oxo-1*H*-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amid},

(R)-2,5-Dihydro-pyrrol-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-  
 {[4-(2-oxo-1*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

(R)-2,5-Dihydro-pyrrol-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-  
 {[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

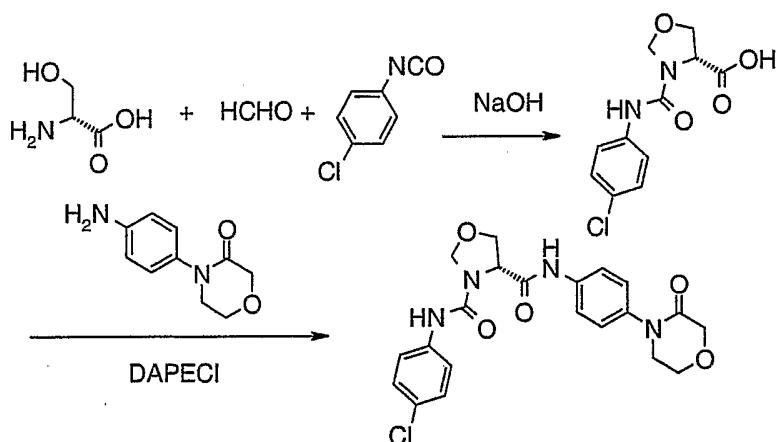
5 (R)-2,5-Dihydro-pyrrol-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-  
 {[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}.

### Beispiel 2

10

Die Herstellung von (R)-Oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} ("A2") erfolgt analog nachstehendem Schema:

15



20

2.1 Eine Lösung von 2.10 g (20.0 mmol) D-Serin in 10 ml 1N wässriger Natronlauge wird mit 1.49 ml (20.0 mmol) 37%iger wässriger Formaldehydlösung versetzt. Die entstandene Lösung wird 18 Stunden bei 5 °C belassen. Die Lösung wird auf 80 °C erhitzt, 6.14 g (40 mmol) 4-Chlorphenylisocyanat zugegeben und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Man lässt abkühlen und filtriert den entstandenen Niederschlag ab. Das Filtrat wird mit 1 N HCl angesäuert und der entstandene Niederschlag abfiltriert und getrocknet: (R)-3-(4-Chlorphenylcarbamoyl)-oxazolidin-4-carbonsäure als farbloser Feststoff; ESI 271.

30

35

2.2 Eine Lösung von 541 mg (2.00 mmol) (R)-3-(4-Chlorphenyl-carbamoyl)-oxazolidin-4-carbonsäure und 384 mg (2.00 mmol) 4-(4-Amino-phenyl)-morpholin-3-on in 4 ml Dimethylformamid (DMF) wird mit 498 mg (2.60 mmol) *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (DAPECI) versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf gesättigte Natriumhydrogen-carbonatlösung gegeben und der entstandene Niederschlag abfiltriert: (R)-Oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} ("A2") als farbloser Feststoff; ESI 461.

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

- (R)-Oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 459;
- (4R,5S)-5-Methyl-oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 459;
- (4R,5S)-5-Methyl-oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 473;
- (R)-Oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid}, ESI 439;
- (4R,5S)-5-Methyl-oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid}, ESI 453;
- (4R,5S)-5-Methyl-oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-[[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 477;
- (4R,5S)-5-Methyl-oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 477;
- (4R,5R)-5-Methyl-oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 473;
- (4R,5S)-5-Methyl-oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-[[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amid}, ESI 454;
- (R)-Oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-[[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amid}, ESI 440;

- 58 -

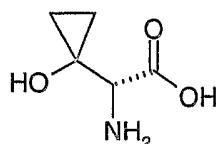
(R)-Oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-[[3-chlor-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid}, ESI 473.

Beispiel 2a

5

Analog Beispiel 2 erhält man, ausgehend von (R)-Cleonin

10

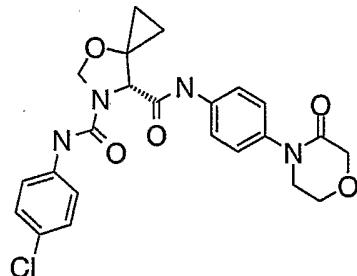


die nachstehende Verbindung

15

4-Oxa-6-aza-spiro[2.4]heptan-6,7-dicarbonsäure-6-[(4-chlorphenyl)-amid]-7-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}

20



Beispiel 3

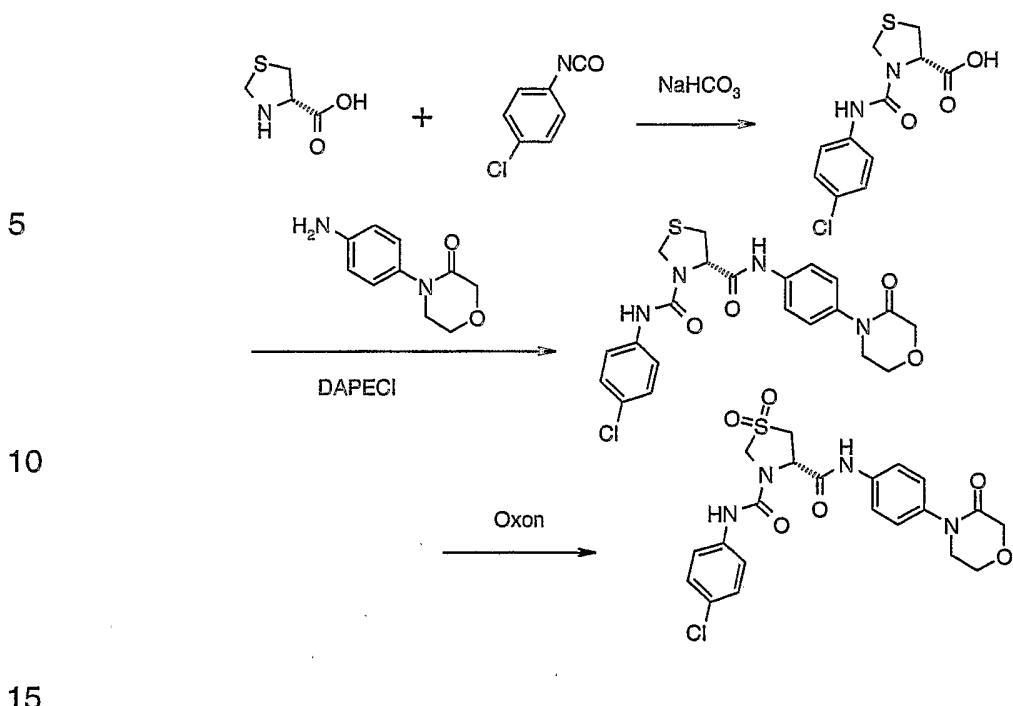
25

Die Herstellung von (S)-Thiazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} ("A3") und (S)-1,1-Dioxo-1λ<sup>6</sup>-thiazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid] 4-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} ("A4") erfolgt analog nachstehendem Schema:

30

35

- 59 -



3.1 Eine Lösung von 4.54 g (54.0 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 3.60 g (27.0 mmol) 2-(S)-Thiazolidin-4-carbonsäure in 50 ml Wasser wird auf 80° C erhitzt und 8.46 g (54.0 mmol) 4-Chlorphenylisocyanat zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Man lässt abkühlen und filtriert den entstandenen Niederschlag ab. Das Filtrat wird mit 1 N HCl angesäuert und der entstandene Niederschlag abfiltriert und getrocknet: (S)-3-(4-Chlorphenylcarbamoyl)-thiazolidin-4-carbonsäure als farbloser Feststoff; ESI 287.

3.2 Eine Lösung von 573 mg (2.00 mmol) (S)-3-(4-Chlorphenylcarbamoyl)-thiazolidin-4-carbonsäure und 384 mg (2.00 mmol) 4-(4-Amino-phenyl)-morpholin-3-on in 4 ml Dimethylformamid (DMF) wird mit 498 mg (2.60 mmol) *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimidhydrochlorid (DAPECI) versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und der entstandene Niederschlag abfiltriert: (S)-Thiazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-

- 60 -

chlorphenyl)-amid]-4-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} ("A3") als farbloser Feststoff; ESI 461.

3.3 Eine Suspension von 450 mg (0.976 mmol) "A3" in 50 ml Methanol  
5 wird mit einer Lösung von 1.9 g Oxon in 30 ml Wasser versetzt und das Reaktionsgemisch 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben und der entstandene Niederschlag abfiltriert und getrocknet: (S)-1,1-Dioxo-1 $\lambda^6$ -thiazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlorphenyl)-amid]-4-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} ("A4") als farbloser Feststoff; ESI 493.

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

15 (S)-Thiazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-{{[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 475;  
(S)-1,1-Dioxo-1 $\lambda^6$ -thiazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid] 4-{{[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 507;  
20 (R)-Thiazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-{{[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid}, ESI 455.

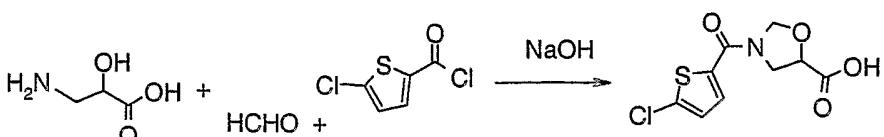
#### Beispiel 4

25 Die Herstellung von 3-(5-Chlorthiophen-2-carbonyl)-oxazolidin-5-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid ("A5") erfolgt analog nachstehendem Schema:

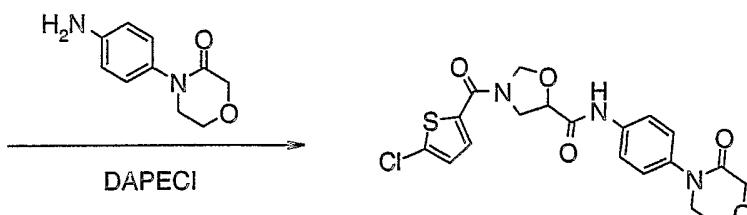
30

35

- 61 -



5



10

4.1 Eine Lösung von 2.00 g (19.0 mmol) DL-Isoserin in 10 ml 1N wässriger Natronlauge wird mit 1.48 ml (19.9 mmol) 37%iger wässriger Formaldehydlösung versetzt. Die entstandene Lösung wird 18 Stunden bei 15 5 °C belassen. Zu dieser Lösung wird bei einer Innentemperatur von 0 – 5 °C eine Lösung von 3.46 g (19.1 mmol) 5-Chlorthiophencarbonylchlorid in 10 ml Aceton zugetropft. Während des Zutropfens wird durch Zugabe von festem Natriumhydrogencarbonat der pH auf einen Wert über 7 gehalten.

20 Nach beendeter Zugabe lässt man auf Raumtemperatur erwärmen, gibt Wasser zu und extrahiert mit tert.-Butylmethylether. Die wässrige Phase wird mit 1N HCl angesäuert und mit tert.-Butylmethylether extrahiert. Diese organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft: 3-(5-Chlorthiophen-2-carbonyl)-oxazolidin-5-carbonsäure als farbloser Feststoff; ESI 262.

25

4.2 Eine Lösung von 500 mg (1.91 mmol) 3-(5-Chlorthiophen-2-carbonyl)-oxazolidin-5-carbonsäure und 367 mg (1.91 mmol) 4-(4-Amino-phenyl)-morpholin-3-on in 5 ml Dimethylformamid (DMF) wird mit 479 mg (2.50 mmol) *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (DAPECI) versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf gesättigte Natriumhydrogen-carbonatlösung gegeben und der entstandene Niederschlag abfiltriert:

30

35

3-(5-Chlorthiophen-2-carbonyl)-oxazolidin-5-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid ("A5") als farbloser Feststoff; ESI 436.

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

5

3-(5-Chlorthiophen-2-carbonyl)-oxazolidin-5-carbonsäure-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 450;

10

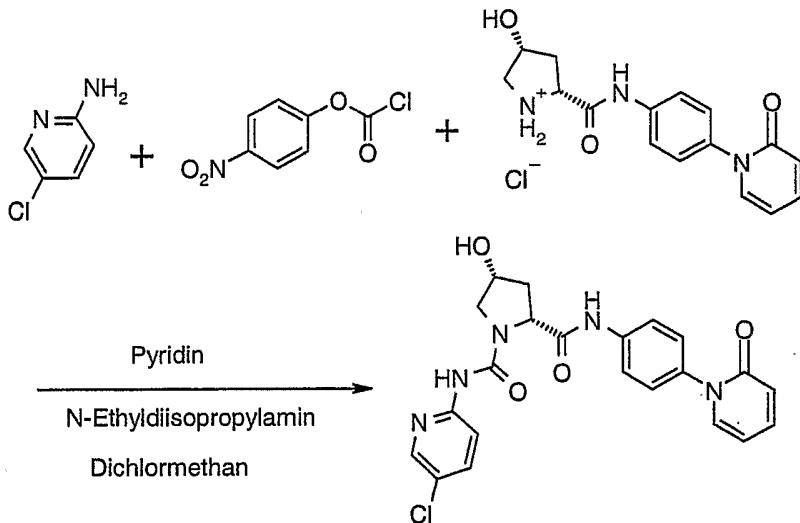
3-(5-Chlorthiophen-2-carbonyl)-oxazolidin-5-carbonsäure-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid, ESI 430.

### Beispiel 5

15

Die Herstellung von (2R,4R)-4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(5-chlorpyridin-2-yl)-amid]-2-{[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid} ("A6") erfolgt analog nachstehendem Schema:

20



25

30

Zu einer Lösung von 570 mg (4.43 mmol) 2-Amino-5-chlorpyridin und 0.73 ml (9.0 mmol) Pyridin in 50 ml Dichlormethan werden 894 mg (4.43 mmol) 4-Nitrophenylchlorformiat gegeben und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zu der entstandenen Suspension werden 1.49 g (4.43 mmol) (2R,4R)-4-Hydroxy-2-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidinium-chlorid und 1.5 ml (9.0 mmol) N-Ethyl-diisopropylamin

35

gegeben und das Reaktionsgemisch 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und der Rückstand an einer Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Methanol 95:5 als Laufmittel chromatographiert: (2R,4R)-4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(5-chlorpyridin-2-yl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid} ("A6") als farbloser Feststoff, ESI 454.

Analog werden die nachstehenden Verbindungen erhalten

10

(2R,4R)-4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(5-chlorpyridin-2-yl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 460;

15

(2R,4R)-4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(5-chlorpyridin-2-yl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amid}, ESI 455;

(2R,4R)-4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(5-chlorpyridin-2-yl)-amid]-2-[[3-fluor-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid}, ESI 472;

(R)-4,4-Dimethoxypyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(5-chlorpyridin-2-yl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid}, ESI 498;

20

(R)-4,4-Dimethoxypyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(5-chlorpyridin-2-yl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 504;

(2R,4R)-4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(6-chlorpyridin-3-yl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid}, ESI 454;

25

(2R,4R)-4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(6-chlorpyridin-3-yl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amid}, ESI 455.

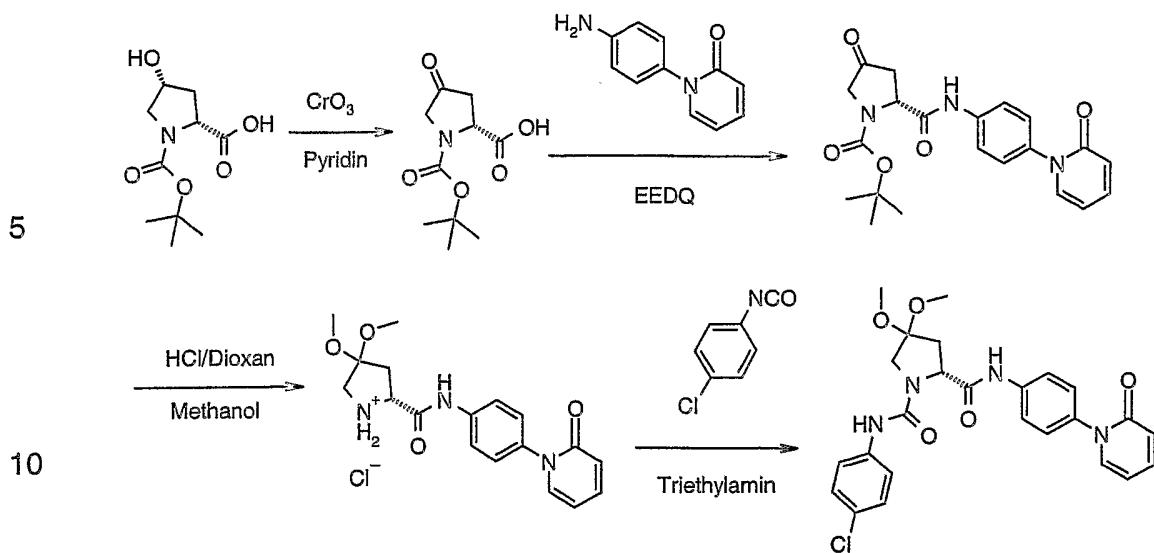
### Beispiel 6

30

Die Herstellung von (R)-4,4-Dimethoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid} ("A7") erfolgt analog nachstehendem Schema:

35

- 64 -



6.1 Zu einer auf 0 °C gehaltenen Mischung von 22 ml Pyridin und 50 ml Dichlormethan werden 12.2 g (122 mmol) Chrom(VI)-oxid gegeben und bei gleicher Temperatur 30 min gerührt. Man lässt die Lösung auf Raumtemperatur erwärmen und tropft innerhalb von 5 min eine Lösung von 5.00 g cis-Boc-4-Hydroxy-D-prolin in 80 ml Dichlormethan zu. Nach 1 Stunde Röhren bei Raumtemperatur wird die Lösung filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird zwischen 1 N HCl und tert.-Butylmethyl-ether verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und aus Diethylether/Petrolether umkristallisiert: Boc-4-Keto-D-prolin als farbloser Feststoff; ESI 130.

15

20

25

6.2 Eine Suspension von 459 mg (2.00 mmol) Boc-4-Keto-D-prolin und 372 mg (2.00 mmol) 1-(4-Amino-phenyl)-1H-pyridin-2-on in 25 ml Toluol wird mit 742 mg (3.00 mmol) Ethyl-2-ethylox-1,2-dihydrochinolin-1-carboxylat (EEDQ) versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 200 ml tert.-Butylmethylether zugegeben und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Zum Filtrat werden 200 ml Petrolether gegeben und der so entstandene Niederschlag abfiltriert: (R)-4-Oxo-2-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester als

30

35

bräunlicher Feststoff; ESI 398.

6.3 Eine Suspension von 400 mg (1.01 mmol) (R)-4-Oxo-2-[4-(2-oxo-  
2H-pyridin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester  
5 in 5 ml 4 N HCl in Dioxan wird mit 10 ml Methanol versetzt und eine  
Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird  
eingedampft: (R)-4,4-Dimethoxy-2-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-  
phenylcarbamoyl]-pyrrolidinium-chlorid als bräunlicher Feststoff; ESI 344.

10

6.4 Eine Lösung von 250 mg (0.658 mmol) (R)-4,4-Dimethoxy-2-[4-(2-  
oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidinium-chlorid in 10 ml  
Dichlormethan wird mit 0.12 ml Triethylamin und 127 mg (0.830 mmol) 4-  
15 Chlorphenylisocyanat versetzt. Nach einer Stunde Rühren bei  
Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch eingedampft und der  
Rückstand an einer Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Methanol 95:5 als  
Laufmittel chromatographiert: (R)-4,4-Dimethoxy-pyrrolidin-1,2-  
dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-{[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-  
20 phenyl]-amid} ("A7") als farbloser Feststoff; ESI 497.

### Beispiel 7

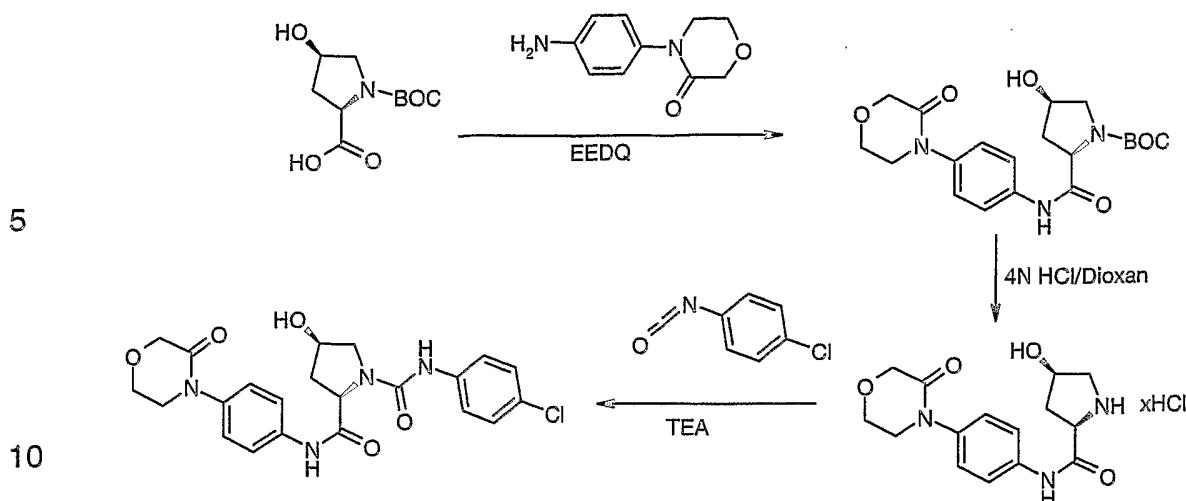
25

Die Herstellung von (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-  
chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} ("A8")  
erfolgt analog nachstehendem Schema:

30

35

- 66 -



- 7.1 Eine Suspension von 15 g (64.86 mmol) cis-N-BOC-4-hydroxy-D-  
15 Prolin und 12.47 g (64.86 mmol) 1-(4-Amino-phenyl)-1*H*-pyridin-2-on in  
250 ml Toluol wird mit 16 g (12.86 mmol) Ethyl-2-ethoxy-1,2-dihydro-  
chinolin-1-carboxylat (EEDQ) versetzt und 18 Stunden bei Raum-  
temperatur gerührt. Anschliessend wird das ausgefallene Produkt  
20 abfiltriert, nacheinander mit je 50 ml Toluol und Diethylether gewaschen  
und im Exsikkator getrocknet. Man erhält so 24.5 g (93.2%) (2*R*,4*R*)-4-  
Hydroxy-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-1-  
carbonsäure-*tert*.*t*-butylester als grau-weisses Pulver. ESI 406.
- 25 7.2 Eine Lösung von 15 g (37 mmol) (2*R*,4*R*)-4-Hydroxy-2-[4-(3-oxo-  
morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert*.*t*-butylester  
in 200 ml Dioxan wird mit 300 ml 4N Salzsäure in Dioxan versetzt und 12  
Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird der  
30 ausgefallene Niederschlag abfiltriert, mit je 50 ml Dioxan und Diethylether  
gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Man erhält so 12.64 g (100%)  
(2*R*,4*R*)-4-Hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure [4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-  
phenyl]-amid-Hydrochlorid als weißes Pulver. ESI 306.
- 35

7.3 12.64 g (36.98 mmol) (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid-Hydrochlorid werden in 1200 ml Dichlormethan suspendiert und unter Eisbadkühlung mit 5.4 ml Triethylamin versetzt. Zu der Mischung tropft man anschließend die  
5 Lösung von 5.96 g (38.83 mmol) 4-Chlorphenylisocyanat in 100 ml Dichlormethan bei 2 °C innerhalb 1.5 Stunden zu, und lässt dann die Reaktionslösung noch weitere 30 min unter Eiskühlung röhren. Danach wird die Dichlormethanolösung nacheinander mit je 100 ml 1N Salzsäure  
10 und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren des Trockenmittels und Einengen der Methylenchloridlösung auf 1/3 des ursprünglichen Volumens am Rotationsverdampfer wird das ausgefallene Produkt abfiltriert, mit 50 ml Petrolether gewaschen und im  
15 Exsikkator getrocknet. Man erhält so 14.6 g (86%) (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} ("A8") als weisses Pulver, ESI 459; F. 216°.

20 Analog werden die nachstehenden Verbindungen erhalten

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 473; F. 250°;

25 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid}, ESI 453; F. 160°;

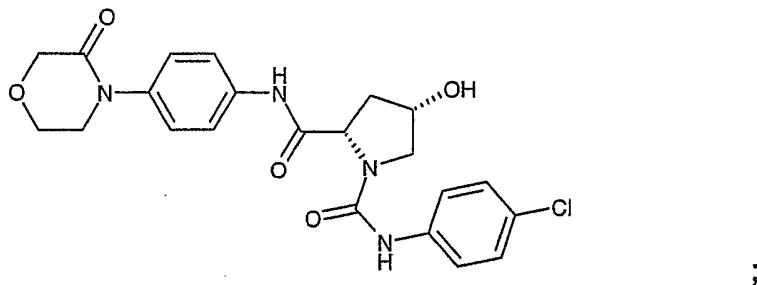
30 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 477; F. 235°;

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(2-oxo-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amid}, ESI 454;

35 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid}, ESI 471;

(2R,3R)-3-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
 (2R,3S)-3-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
 5 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-3-methoxy-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid], ESI  
 10 483.  
 (2S,3S)-3-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid], ESI 459;  
 (2S,4S)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid], ESI 459  
 15

20



25

(2R,4R)-3-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[2-methoxycarbonyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid], ESI 517, F. 119; und daraus durch Hydrolyse

30

(2R,4R)-3-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[2-carboxy-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid], ESI 503, F. 145°,

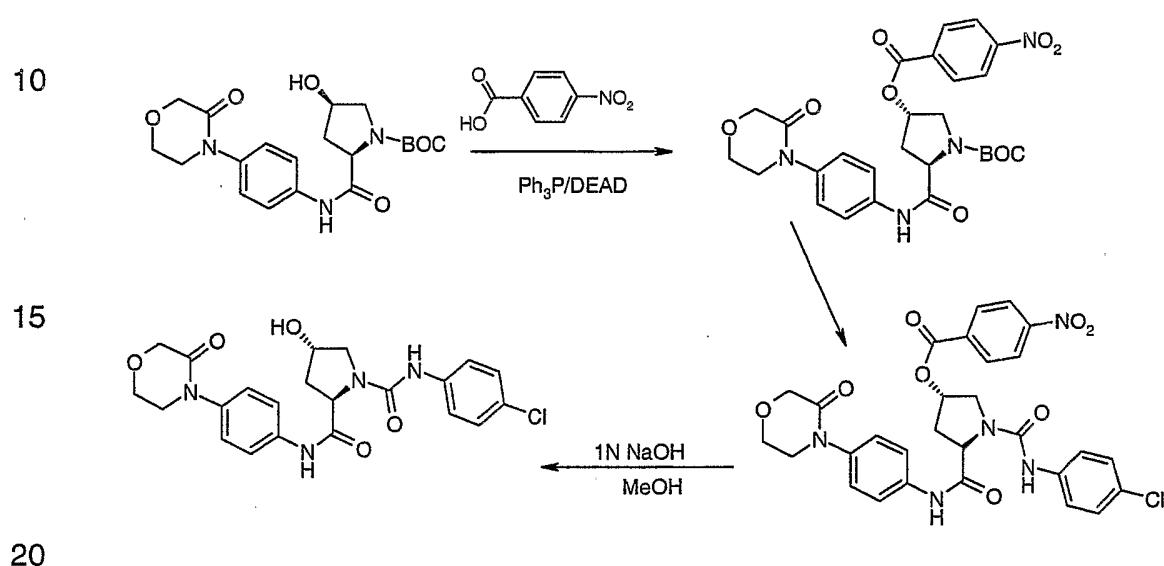
(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[2-methoxycarbonyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid], und daraus durch Hydrolyse

35

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[2-carboxy-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid].

**Beispiel 8**

5 Die Herstellung von (2R,4S)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[<sup>(4</sup>-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} erfolgt  
 analog nachstehendem Schema:



8.1 Zu einer Lösung von 7.0 g (7.26 mmol) (2R,4R)-4-Hydroxy-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester, 5.77 g (34.5 mmol) p-Nitrobenzoësäure und 9.18 g (35 mmol)  
 25 Triphenylphosphin in 350 ml Tetrahydrofuran tropft man bei 0 °C unter Stickstoff 5.51 ml (35 mmol) Azodicarbonsäurediethylester (DEAD) zu. Anschliessend lässt man die Reaktionsmischung 12 Stunden bei Raumtemperatur röhren, dampft sie im Vakuum zur Trockne ein, versetzt den Rückstand mit 20 ml Methylenechlorid, wäscht die Methylenchloridlösung nacheinander mit je 10 ml gesättigter Kochsalzlösung und Wasser und trocknet sie über Natriumsulfat. Nach Abfiltrieren des Trockenmittels und Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand mit 30 ml Diethylether verrieben. Man erhält so 8.5 g (88.8%) (2R,4S)-4-(4-

30

35

- 70 -

Nitro-benzoyloxy)-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester als leicht gelbe Kristalle, ESI 555.

8.2 Analog zu Beispiel 7 erhält man aus (2R,4S)-4-(4-Nitro-benzoyloxy)-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-1-carbon-säure-*tert.*-butylester die Verbindung 4-Nitro-benzoësäure (3S,5R)-1-(4-chlor-phenylcarbamoyl)-5-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-3-ylester als gelbliche Kristalle, ESI 608.

8.3 Die Lösung von 50 mg (0.082 mmol) 4-Nitro-benzoësäure (3S,5R)-1-(4-chlor-phenylcarbamoyl)-5-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-3-ylester in 2 ml Methanol wird unter Eiskühlung mit 0.075 ml 1N Natronlauge versetzt und die Reaktionsmischung 15 min. gerührt. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und mit 2 ml Methanol gewaschen und getrocknet. Man erhält so 35 mg (93%) (2R,4S)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}} als farblose Kristalle, ESI 459, F. 243° (Zersetzung).

Analog erhält man

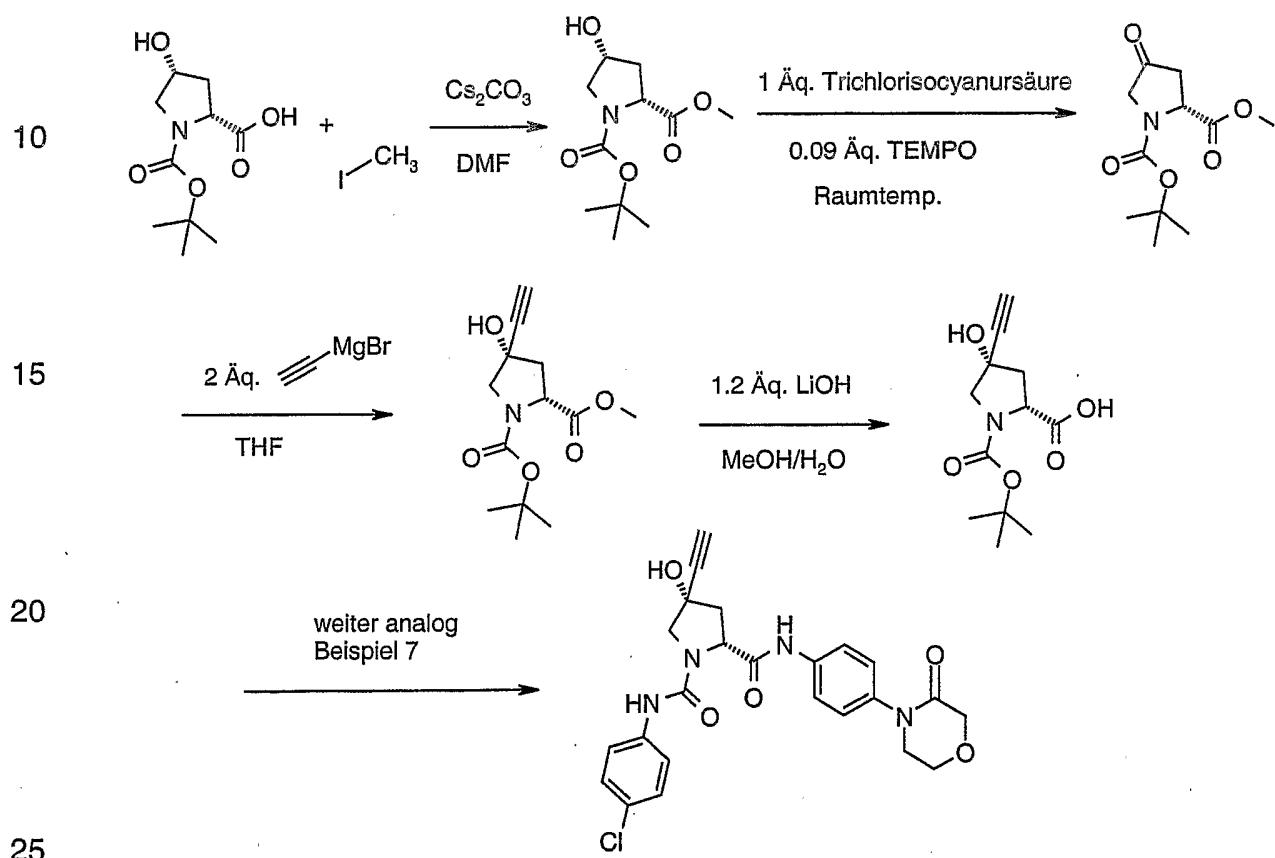
(2R, 3S, 4R)-3,4-Dihydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}}, ESI 475, F. 247;

(2S,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}}, ESI 459; F. 253°;

3,4-Dihydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}}.

**Beispiel 8a**

Die Herstellung von (2R,4S)-4-Ethynyl-4-hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 483 erfolgt analog nachstehendem Schema:



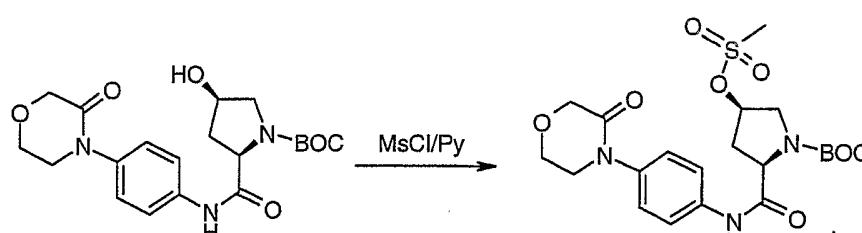
Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

- (2R,4S)-4-Ethynyl-4-hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(2-oxo-1H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid}, ESI 477;
- (2R,4S)-4-Ethynyl-4-hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amid}, ESI 478.

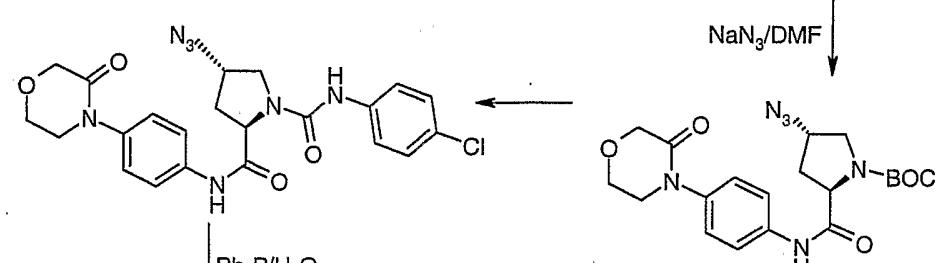
**Beispiel 9**

Die Herstellung von (2R,4S)-4-Azido-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} ("A9") und  
 5 (2R,4S)-4-Amino-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} ("A10") erfolgt analog  
 nachstehendem Schema:

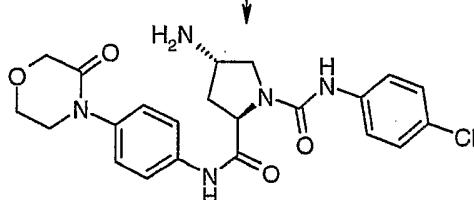
10



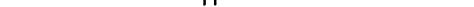
15



20



25



30

9.1 Eine Lösung von 4.5 g (11.1 mmol) (2R,4R)-4-Hydroxy-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester in 20 ml Pyridin wird unter Eiskühlung mit 1.3 ml (16.65 mmol) Methansulfonsäurechlorid tropfenweise versetzt und die Reaktionslösung bei Raumtemperatur 12 Stunden gerührt. Anschließend wird das Pyridin im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit 10 ml gesättigter Citronensäurelösung versetzt und die saure Lösung zweimal mit je 10 ml Methylenechlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nun mit 10

ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren des Trockenmittels und Abziehen des Lösungsmittels erhält man 5.4 g (100%) (2R,4R)-4-Methansulfonyloxy-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester als gelbes Öl, ESI 484.

9.2 Eine Mischung von 5.4 g (11.7 mmol) (2R,4R)-4-Methansulfonyloxy-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-1-carbon-10 säure-*tert.*-butylester und 3.69 g (56.8 mmol) Natriumazid in 50 ml Dimethylformamid (DMF) wird 12 Stunden bei 60 °C gerührt. Anschließend wird von Unlöslichem abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zu Trockne eingedampft. Der Rückstand wird dann mit 20 ml Wasser gelöst und die 15 wässrige Lösung zweimal mit je 10 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridextrakte werden schließlich einmal mit 10 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren des Trockenmittels und Abziehen des Lösungsmittels erhält man 4.8 g (100%) (2R,4S)-4-Azido-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-20 phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester als leicht gelbe Kristalle, ESI 431.

9.3 Analog zu Beispiel 7 erhält man aus (2R,4S)-4-Azido-2-[4-(3-oxo-25 morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester die Verbindung (2R,4S)-4-Azido-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid] 2-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}} ("A9") als weißes Pulver, ESI 459, F. 145°.

30 9.4 Eine Lösung von 25 mg (0.052 mmol) "A9" und 20.46 mg (0.08mmol) Triphenylphosphin in einer Mischung aus 0.5 ml Tetrahydrofuran und 0.5 ml Wasser wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird nach Abfiltrieren des ausgefallenen Triphenylphosphin-35 oxids das Filtrat zu Trockne eingeengt und der Rückstand mittels

präparativer HPLC (Acetonitril/Wasser/0.1% Trifluoressigsäure) gereinigt.  
Man erhält so 12 mg (40%) (2R,4S)-4-Amino-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-  
1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} ("10")  
als farblose Kristalle, ESI 458.

5

Analog erhält man die Verbindungen

(2R,4R)-4-Azido-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure- 1-[(4-chlor-phenyl)-  
amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 484, F. 125°;

10

(2R,4R)-4-Amino-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure- 1-[(4-chlor-phenyl)-  
amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 458, F. 110°;

(2R,4S)-4-Amino-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-  
amid]-2-{[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 472, F.

15

218°.

Aus den 4-Aminoverbindungen erhält man durch

a) Umsetzung mit Acetylchlorid die Verbindungen

(2R,4S)-4-Acetamino-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-  
phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

(2R,4R)-4-Acetamino-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure- 1-[(4-chlor-  
phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 458;

und analog

(2R,4S)-4-Acetamino-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-  
phenyl)-amid]-2-{[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI  
514, F. 170°;

b) Umsetzung mit Mesylchlorid die Verbindungen

(2R,4S)-4-Methylsulfonylamino-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-  
chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} und

(2R,4R)-4-Methylsulfonylamino-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure- 1-[(4-  
chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid};

35

c) Umsetzung mit Butylsulfonylchlorid die Verbindungen

(2R,4R)-4-Butylsulfonylamino-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure- 1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

(2R,4S)-4-Butylsulfonylamino-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure- 1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 592;

5

d) Umsetzung mit Isobuttersäurechlorid die Verbindungen

(2R,4S)-4-(2-Methylpropanoyl-amino)-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure- 1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI

10

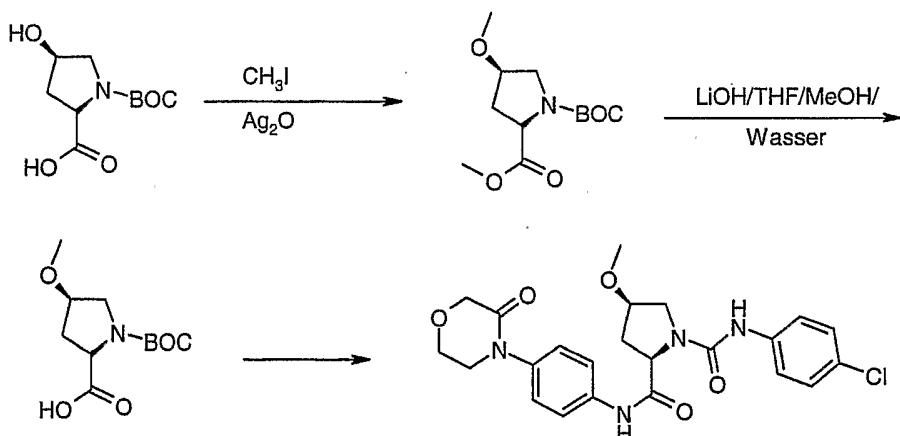
542; F.169.

### Beispiel 10

15

Die Herstellung von (2R,4R)-4-Methoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} ("A11") erfolgt analog nachstehendem Schema:

20



25

10.1 Eine Mischung von 1 g (4.32 mmol) cis-N-BOC-4-Hydroxy-D-prolin und 3.31 g (14.27 mmol) Silberoxid in 15 ml Aceton wird unter Stickstoff mit 0.94 ml (15.1 mmol) Methyliodid versetzt und die Reaktionsmischung 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingeengt. Man erhält so 1 g (89.2%) cis-N-BOC-

35

4-Methoxy-D-prolin-methylester als farbloses Öl, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird, ESI 260.

10.2 Eine Lösung von 1 g (3.85 mmol) cis-N-BOC-4-Methoxy-D-prolin-  
5 methylester in 75 ml Tetrahydrofuran (THF) wird mit 25 ml Methanol, 25  
ml Wasser und 0.28 g (11.57 mmol) Lithiumhydroxid versetzt und die  
Reaktionslösung 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend  
wird das Methanol und das THF am Rotationsverdampfer abgezogen  
10 und die wässrige Lösung nach einmaligem Ausschütteln mit 10 ml  
Methylenchlorid mittels gesättigter Citronensäurelösung auf pH 2  
angesäuert und die saure Lösung zweimal mit je 10 ml Methylenchlorid  
extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über  
15 Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels erhält man 0.5 g (53%)  
cis-N-BOC-4-Methoxy-D-prolin als helles Öl, das allmählich kristallisiert,  
ESI 246.

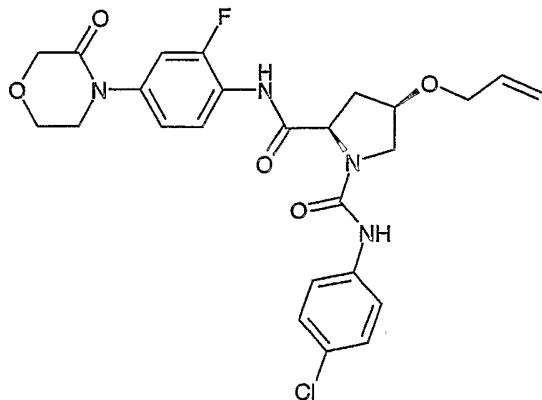
10.3 Analog zu Beispiel 7 erhält man aus cis-N-BOC-4-Methoxy-D-  
20 prolin die Verbindung (2R,4R)-4-Methoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-  
[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} ("A11")  
als weisses Pulver, ESI 473, F. 133°.

25 Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen  
(2R,4R)-4-Allyloxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-  
amid]-2-{[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 517, F. 106°

30

35

- 77 -



5

10 (2R,4R)-4-Ethoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid], ESI 487, F. 136°;

(2R,4R)-4-Propoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid], ESI 501, F. 106;

15 (2R,4R)-4-Allyloxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid], ESI 499, F. 100° und als Nebenprodukt

4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-2-[allyl-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid]-1-[(4-chlor-phenyl)-amid], ESI 499;

20

(2R,4R)-4-Methoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid], ESI 487, F. 140°;

25

(2R,4R)-4-Methoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid], ESI 467, F. 133°;

30

(2R,4R)-4-Methoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid], ESI 491, F. 109°;

(2R,4R)-4-Methoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amid], ESI 468, F. 127°;

35

(2R,4R)-4-Methoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 491, F. 99°;

5 (2R,4R)-4-Methoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid}, ESI 485;

(2R,4R)-4-Ethoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amid}, ESI 482, F.132°;

10 (2R,4R)-4-Ethoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 505, F. 131°;

(2R,4R)-4-(Prop-2-in-yloxy)-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 497, F. 120°;

15 (2R,4R)-4-(But-2-in-yloxy)-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

(2R,4R)-4-(Prop-2-in-yloxy)-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 515, F. 108°;

20 (2R,4S)-4-(Prop-2-in-yloxy)-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 515, F. 92°;

25 (2R,4R)-4-(Methoxycarbonylmethoxy)-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 531, F. 106°; und daraus durch Hydrolyse

(2R,4R)-4-(Carboxymethoxy)-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 517, F. 134°;

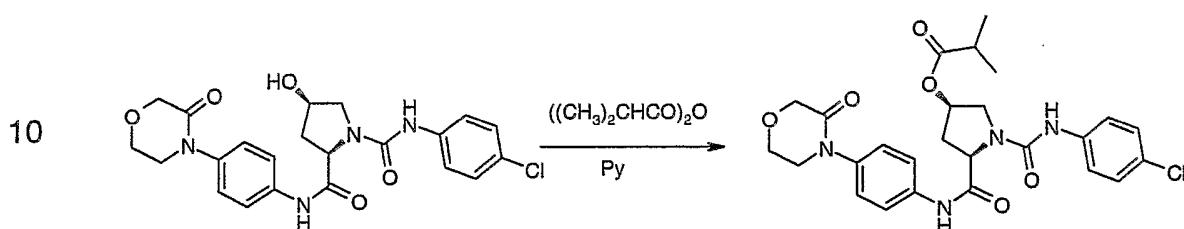
30 (2R,4R)-4-Methoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-brom-phenyl)-amid]-2-[[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 536, F. 103°.

- 79 -

### Beispiel 11

Die Herstellung von Isobuttersäure-(3R,5R)-1-(4-chlor-phenyl-carbamoyl)-5-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-3-yl-ester ("A12")

5 erfolgt analog nachstehendem Schema:



15 Eine Lösung von 0.2 g (0.44 mmol) "A8" und 0.146 ml Isobuttersäure-anhydrid in 1 ml Pyridin wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 10 ml Essigsäure-ethylester versetzt und die Essigsäureethylester-Lösung nacheinander mit je 5 ml 1N Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen

20 und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren des Trockenmittels und Abziehen des Lösungsmittels erhält man 183 mg (79.3%) Isobuttersäure-(3R,5R)-1-(4-chlor-phenyl-carbamoyl)-5-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-3-yl-ester ("12") als weisse

25 Kristalle, ESI 529, F. 129°.

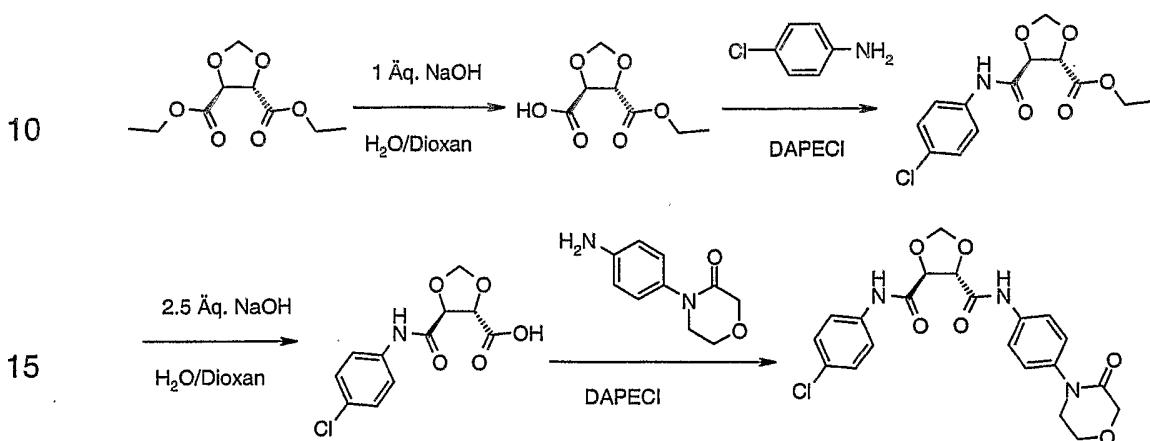
Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

30 Propionsäure-(3R,5R)-1-(4-chlor-phenyl-carbamoyl)-5-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-3-yl-ester, ESI 515;  
Essigsäure-(3R,5R)-1-(4-chlor-phenyl-carbamoyl)-5-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-3-yl-ester, ESI 501, F. 148°.

- 80 -

### Beispiel 12

Die Herstellung von [1,3]Dioxolan-4,5-dicarbonsäure-4-[(4-chlorphenyl)-amid]-5-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} erfolgt analog  
5 nachstehendem Schema:



Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

20

[1,3]Dioxolan-4,5-dicarbonsäure-4-[(4-chlorphenyl)-amid]-5-{{[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

25

[1,3]Dioxolan-4,5-dicarbonsäure-4-[(4-chlorphenyl)-amid]-5-{{[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid}, ESI 440;

30

[1,3]Dioxolan-2,2-dimethyl-4,5-dicarbonsäure-4-[(4-chlorphenyl)-amid]-5-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 474; [1,3]Dioxolan-2,2-dimethyl-4,5-dicarbonsäure-4-[(4-chlorphenyl)-amid]-5-{{[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 488; [1,3]Dioxolan-2,2-dimethyl-4,5-dicarbonsäure-4-[(4-chlorphenyl)-amid]-5-{{[4-(2-oxo-1*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid}, ESI 468.

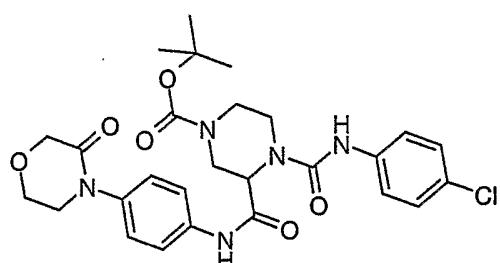
35

**Beispiel 13**

Analog Beispiel 7 erhält man durch Umsetzung von 1-BOC-piperazin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid mit 4-Chlorphenyl-isocyanat die Verbindung

1-BOC-piperazin-1,2-dicarbonsäure-1-[4-chlorphenyl]-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}

10



15

Durch Abspaltung der BOC-Gruppe erhält man

Piperazin-1,2-dicarbonsäure-1-[4-chlorphenyl]-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}.

Analog erhält man durch Umsetzung von 4-Chlorphenylisocyanat mit [1,3]Oxazinan-4-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid die Verbindung

[1,3]Oxazinan-3,4-dicarbonsäure-1-[4-chlorphenyl]-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}.

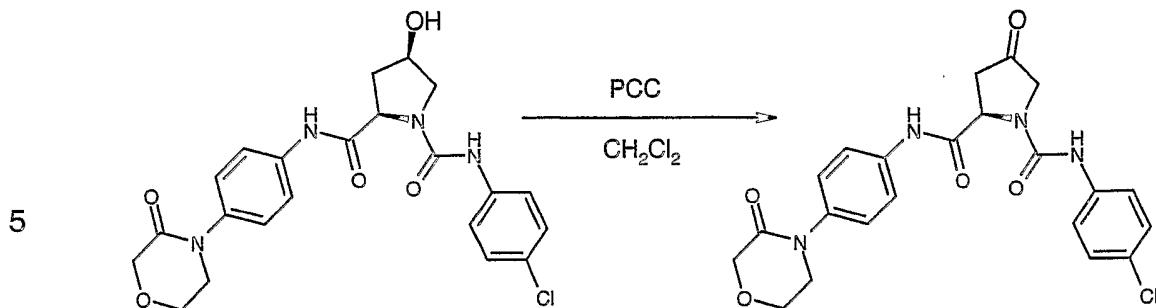
**Beispiel 13 - 1**

30

Die Herstellung von (R)-4-Oxo-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} erfolgt analog nachstehendem Schema:

35

- 82 -



Die Lösung von 0.3 g (0.65 mMol) (1R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[ (4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} (Beispiel 7) in 15 ml Methylchlorid wird mit 0.21 g (0.98 mMol) Pyridiniumchlorochromat (PCC) versetzt und die Reaktionsmischung 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird der ausgefallene Niederschlag abfiltriert, das Filtrat dreimal mit je 20 ml Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Man erhält so 140 mg (47%) (R)-4-Oxo-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[ (4-chloro-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} als weisses Pulver, ESI 457, F. 154 °.

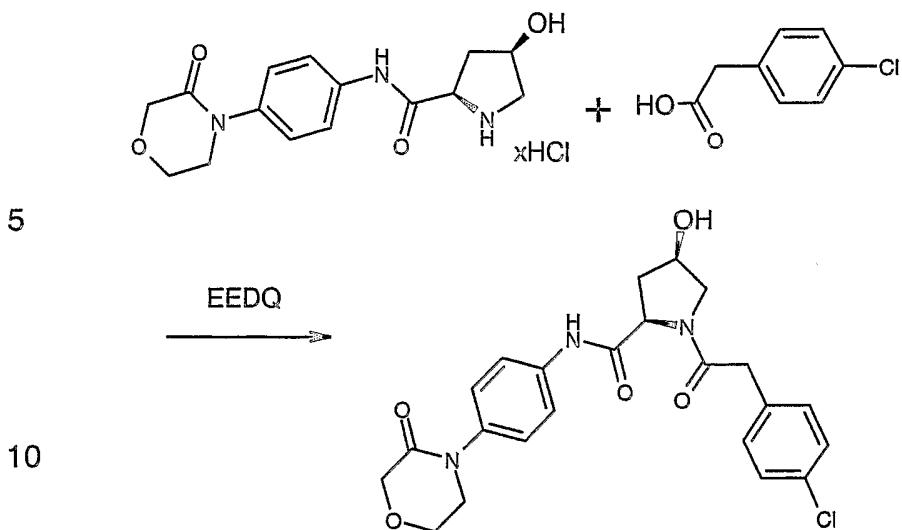
### Beispiel 13 - 2

25 Die Herstellung von (2R,4R)-1-[2-(4-Chlor-phenyl)-acetyl]-4-hydroxypyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid erfolgt analog nachstehendem Schema:

30

35

- 83 -



- 15 Eine Lösung aus 0.5 g (1.46 mMol) (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid (Beispiel 7.2) und 0.2 ml Triethylamin in 20 ml Toluol wird bei Raumtemperatur nacheinander mit 0.25 g (1.46 mMol) 4-Chlorphenylessigsäure und 0.36 g (1.46 mMol) Ethyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carboxylat (EEDQ) versetzt. Die so erhaltene Reaktionsmischung lässt man anschliessend 12 Stunden bei Raumtemperatur rühren, wäscht sie dann nacheinander mit je 10 ml 1N Salzsäure und 10 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt mittels präparativer HPLC gereinigt. Man erhält so 0.31g (46.4%) (2R,4R)-1-[2-(4-Chlor-phenyl)-acetyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid als weisses Pulver, ESI 458, F. 141°.

20

25

30 Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

35 (2R,4R)-1-(4-Chlor-benzoyl)-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 444, F. 216°;

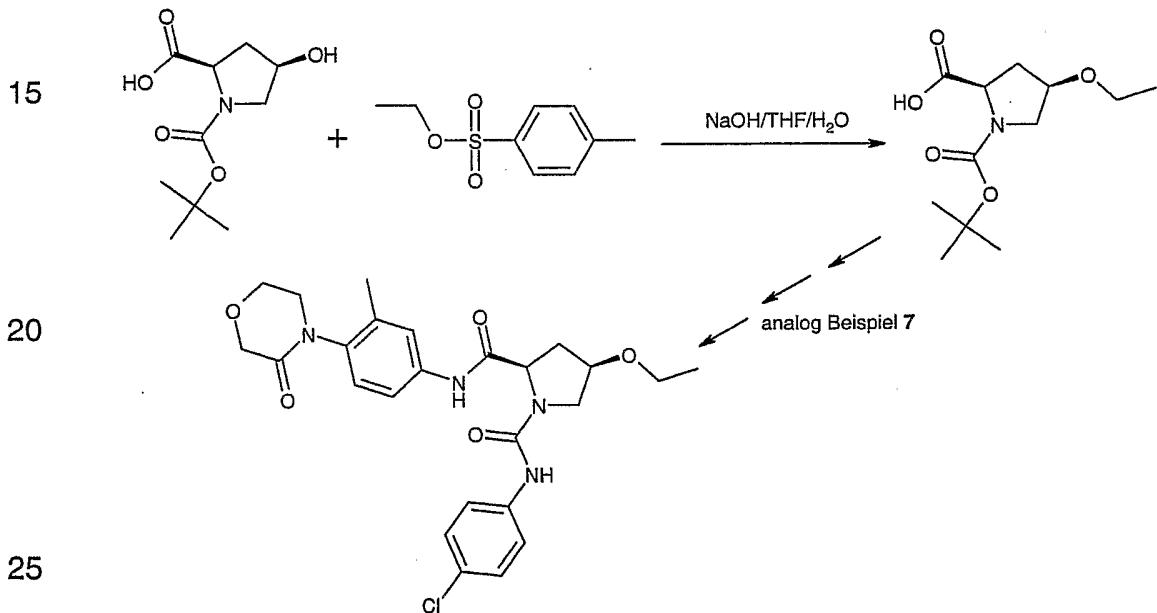
(2R,4R)-1-(1-1*H*-Indol-3-yl-methanoyl)-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 449, F. 283°;

(2R,4R)-1-(1-1*H*-Indol-6-yl-methanoyl)-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 449, F. 148°.

5

Beispiel 13 - 3

Die Herstellung von (2R,4R)-4-Ethoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid] erfolgt analog nachstehendem Schema:



Eine Suspension von 5 g (21.62 mMol) Cis-N-Boc-4-Hydroxy-D-prolin und 30 8.66 g (43.24 mMol) Ethyl-4-toluolsulfonat in 5 ml Tetrahydrofuran (THF) wird mit einer Lösung von 2.94 g (73.5 mMol) Natriumhydroxid in 5 ml Wasser zugegeben. Nun wird die Reaktionsmischung 12 Stunden bei 40 °C gerührt, anschliessend am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand mit 10 ml Wasser aufgenommen. Die wässrige Lösung wird dann zweimal mit je 10 ml Methylenechlorid gewaschen und mit 2N

Salzsäure angesäuert. Die so erhaltene saure Lösung wird dreimal mit je 20 ml Methylenechlorid extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten Methylenchlorid-Extrakte über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels erhält man 4.87 g (86.9%) Cis-N-Boc-4-Ethoxy-D-prolin als farbloses Öl. ESI: 232.

5

Analog Beispiel 7 erhält man aus Cis-N-Boc-4-Ethoxy-D-prolin die Verbindung

10

(2R,4R)-4-Ethoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 501, F. 117°.

Analog erhält man die Verbindungen

15

(2R,4R)-4-Ethoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-1*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid}, ESI 481, F. 209°;

(2R,4R)-4-Ethoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 505, F. 187°.

20

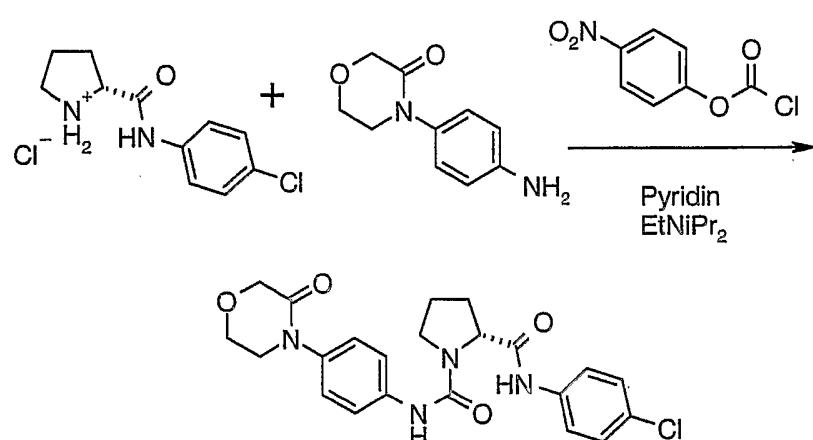
#### Beispiel 13 - 4

Die Herstellung von (R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-2-[(4-chlorphenyl)-amide]-1-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid] erfolgt analog

25

nachstehendem Schema:

30



35

Eine Lösung von 961 mg (5.00 mmol) 4-(4-Amino-phenyl)-morpholin-3-on  
in 10 ml Dichlormethan wird mit 1.01 g (5.00 mmol) 4-Nitrophenyl-  
chlorformiat und 0.404 ml (5.00 mmol) Pyridin versetzt und 1 Stunde bei  
5 Raumtemperatur gerührt. Zu der Suspension werden 1.31 g (5.00 mmol)  
(R)-2-(4-Chlorphenylcarbamoyl)-pyrrolidinium-chlorid und 2.55 ml (15.0  
mmol) N-Ethyldiisopropylamin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 12  
Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend eingedampft und der  
10 Rückstand an einer Kieselgelsäule chromatographiert: (R)-Pyrrolidin-1,2-  
dicarbonsäure-2-[(4-chlorphenyl)-amide]-1-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-  
phenyl]-amid} als gelblicher Feststoff, ESI 443.

15 Analog erhält man  
(S)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-2-[(4-chlorphenyl)-amide]-1-{[4-(3-oxo-  
morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 443.

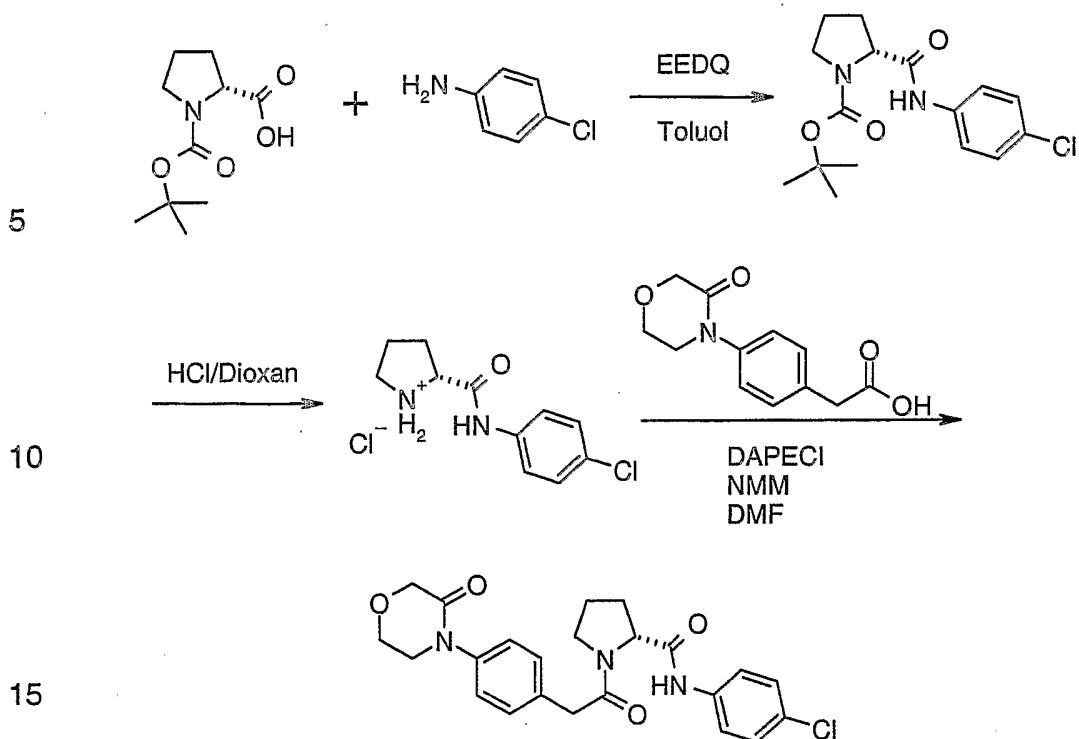
20 **Beispiel 13 - 5**  
Die Herstellung von (R)-1-{2-[4-(3-Oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetyl}-  
pyrrolidin-2-carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid erfolgt analog  
nachstehendem Schema:

25

30

35

- 87 -



Eine Suspension von 2.80 g (13.0 mmol) N-Boc-D-Prolin und 1.66 g (13.0 mmol) 4-Chloranilin in 50 ml Toluol wird mit 4.82 g (19.5 mmol) Ethyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carboxylat (EEDQ) versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat mit Petrolether versetzt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet: (R)-2-(4-Chlorphenylcarbamoyl)-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester als farblose Kristalle; ESI 325.

4.00 g (12.3 mmol) (R)-2-(4-Chlorphenylcarbamoyl)-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester wird in 20 ml 4 N HCl in Dioxan gelöst und 2 Stunden bei Raumtemperatur belassen. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und getrocknet: (R)-2-(4-Chlorphenylcarbamoyl)-pyrrolidinium-chlorid als leicht bräunlicher Feststoff; ESI 225.

35 Eine Lösung von 261 mg (1.00 mmol) (R)-2-(4-Chlorphenylcarbamoyl)-pyrrolidinium-chlorid und 235 mg (1.00 mmol) 4-(3-Oxomorpholin-4-yl)-

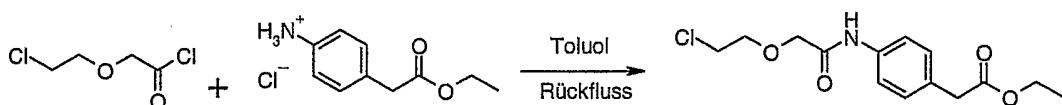
phenylessigsäure in 2 ml DMF wird mit 0.26 ml (2.4 mmol) 4-Methylmorpholin und 230 mg (1.2 mmol) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimidhydrochlorid (DAPECI) versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben und der entstandene Niederschlag abfiltriert: (R)-1-{2-[4-(3-Oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid als leicht bräunlicher Feststoff; ESI 442.

5

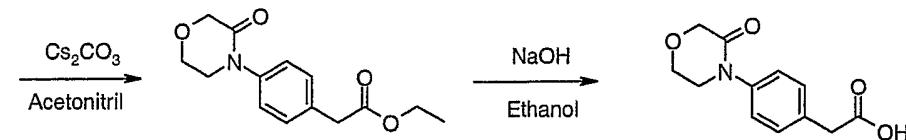
- 10 Analog erhält man (S)-1-{2-[4-(3-Oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid, ESI 442.

### Herstellung des Carbonsäurebausteins

15



20



25

Eine Suspension von 20.0 g (92.7 mmol) 4-Aminophenylessigsäure-ethylester Hydrochlorid in 25 ml Toluol wird mit 14.6 g (92.7 mmol) (2-Chlorethoxy)-acetylchlorid versetzt und 24 Stunden zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und getrocknet: {4-[2-(2-Chlorethoxy)-acetylamino]-phenyl}-essigsäureethylester als gelblicher Feststoff; ESI 300.

30

Eine Lösung von 26.6 g (88.8 mmol) {4-[2-(2-Chlorethoxy)-acetylamino]-phenyl}-essigsäureethylester in 100 ml Acetonitril wird mit 43.4 g (133 mmol) Caesiumcarbonat versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat eingedampft: [4-(3-Oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-essigsäureethylester als gelbliches Öl; ESI

35

264.

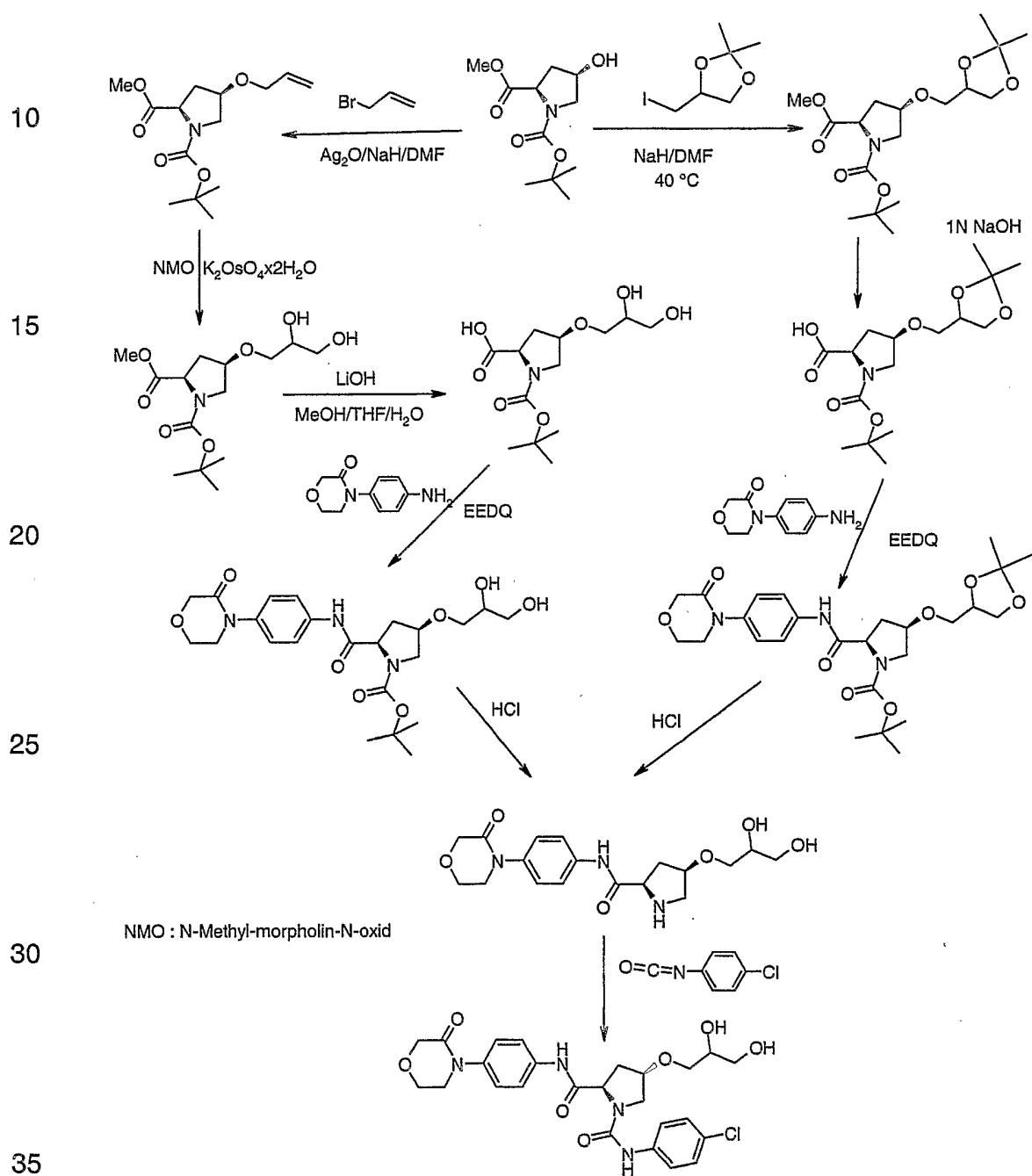
In einer Lösung von 3.37 g Natriumhydroxid in 40 ml Ethanol werden 20.2  
5 g (76.8 mmol) [4-(3-Oxomorpholin-4-yl)-phenyl]-essigsäureethylester  
gelöst und die Reaktionslösung 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.  
Das Reaktionsgemisch wird eingeengt, der Rückstand in Wasser gelöst  
und mit 1 N Salzsäure auf einen pH-Wert von 3 angesäuert. Es wird mit  
10 Ethylacetat extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat  
getrocknet und eingedampft: 4-(3-Oxomorpholin-4-yl)-phenylessigsäure  
als gelblicher Feststoff; ESI 236.

Analog Beispiel 13-5 erhält man die nachstehenden Verbindungen

15 (2R,4R)-1-{2-[4-(3-Oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetyl}-4-methoxy-  
pyrrolidin-2-carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid,  
(2R,4S)-1-{2-[4-(3-Oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetyl}-4-methoxy-  
pyrrolidin-2-carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid,  
20 (2S,4R)-1-{2-[4-(3-Oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetyl}-4-methoxy-  
pyrrolidin-2-carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid,  
(S)-1-{2-[4-(2-Oxo-1H-pyridin-1-yl)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-  
carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid,  
25 (S)-1-{2-[4-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-  
carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid,  
(R)-1-{2-[4-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-  
carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid,  
30 (R)-1-[4-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-benzoyl]-pyrrolidin-2-carbonsäure-(4-  
chlorphenyl)-amid,  
(R)-1-[4-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-phenyl-oxy carbonyl]-pyrrolidin-2-  
carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid.

**Beispiel 13 - 6**

Die Herstellung von (2R,4R)-4-(2,3-Dihydroxypropoxy)-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[{(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[{4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, erfolgt analog nachstehendem Schema:



Die Lösung von 10.3 g (42 mmol) (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-2-methylester und 36.34 ml (420 mmol) 3-Brom-1-propen in 100 ml Dimethylformamid (DMF) wird unter Stickstoff portionsweise mit 1.55 g (38.6 mmol) Natriumhydrid versetzt und anschließend 15 min. bei Raumtemperatur gerührt. Man fügt dann zu der Reaktionsmischung 9.73 g (42 mmol) Silberoxid portionsweise hinzu und lässt das Reaktionsgemisch noch 12 Stunden bei Raumtemperatur röhren.

Danach wird die Reaktionsmischung abfiltriert, das Filtrat im Vakuum zu Trockne eingedampft und der Rückstand in 20 ml gesättigter Zitronensäurelösung aufgenommen. Nach Abfiltrieren des ausgefallenen Niederschlags wird das Filtrat zweimal mit je 20 ml Essigsäureethylester extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels erhält man 11.6 g (2R,4R)-4-Allyloxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-2-methylester als rotbraunes Öl; ESI 286.

Die Lösung von 5 g (17.52 mmol) (2R,4R)-4-Allyloxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-2-methylester in 60 ml Wasser, 25 ml Aceton und 10 ml *tert*.Butanol wird bei Raumtemperatur nacheinander mit 6.16 g (52.6 mmol) N-Methylmorpholin-N-oxid (NMO) und 193,7 mg Kaliumosmat-Dihydrat versetzt und 48 Stunden gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 6.6 g (52.6 mmol) Natriumsulfit versetzt und noch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeengt, der Rückstand in 50 ml Wasser aufgenommen und die wässrige Lösung zweimal mit je 20 ml Essigsäureethylester extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels erhält man 4.7 g (2R,4R)-4-(2,3-Dihydroxy-propoxy)-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-2-methylester als gelbliches Öl; ESI 320.

Die Lösung von 4.6 g dieses Methylesters werden in 40 ml

Tetrahydrofuran, 10 ml Methanol und 10 ml Wasser mit 1.06 g Lithiumhydroxid versetzt und die Reaktionsmischung wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung im Vakuum eingengt, die zurückgebliebene wässrige Lösung mit 10 ml gesättigter Citronensäurelösung versetzt und dreimal mit je 20 ml Essigsäureethylester extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels erhält man 4.3 g (2R,4R)-4-(2,3-Dihydroxy-propoxy)-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-*tert*-butylester als gelbes Pulver; ESI 306. Aus dieser Säure erhält man analog zum Beispiel 7 die Verbindung (2R,4R)-4-(2,3-Dihydroxy-propoxy)-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}; ESI 533.

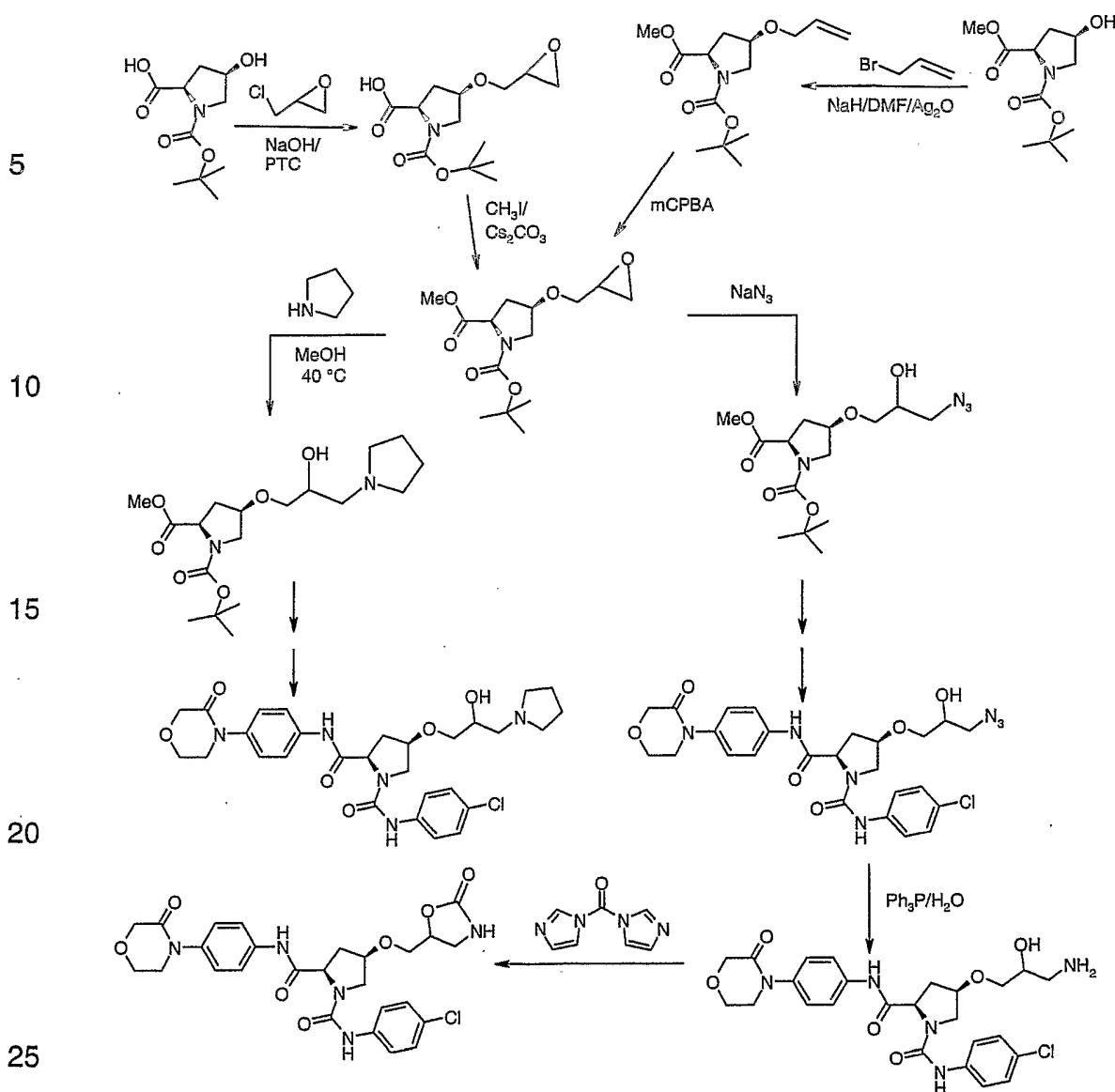
Analog erhält man  
(2R,4R)-4-(2,3-Dihydroxy-propoxy)-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid] 2-{[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}; ESI 551.

### Beispiel 13 - 7

Die Herstellung von

(2R,4R)-4-(2-Hydroxy-3-pyrrolidin-1-ylpropoxy))-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
(2R,4R)-4-(2-Oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy)-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} und  
(2R,4R)-4-(3-Amino-2-hydroxy-propoxy)-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 532, F. 115;  
erfolgt analog nachstehendem Schema:

- 93 -

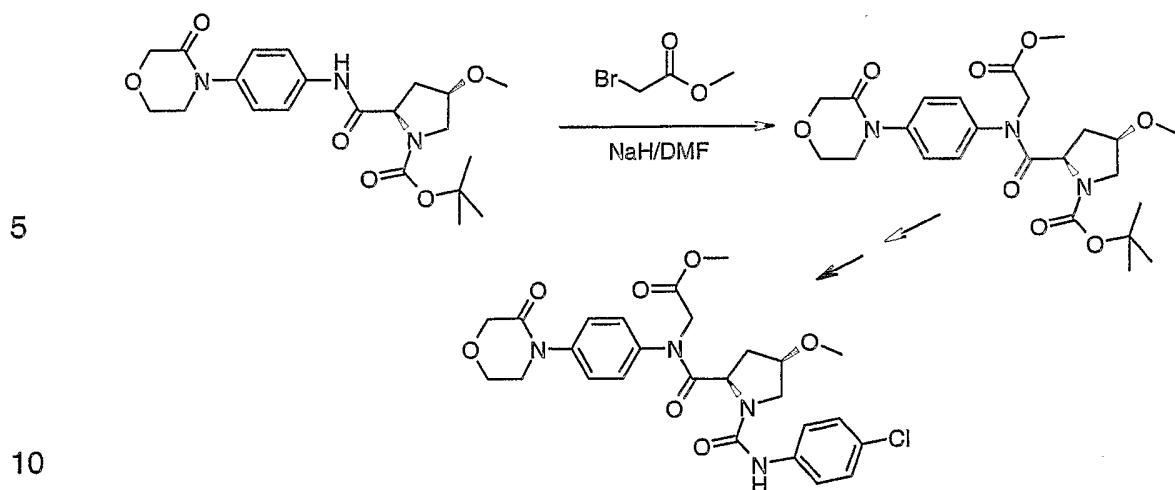
**Beispiel 13 - 8**

30

Die Herstellung von (2R,4R)-4-Methoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[<sup>(4</sup>-chlor-phenyl)-amid]-2-{N-methoxycarbonylmethyl-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} erfolgt analog nachstehendem Schema:

35

- 94 -



Die Lösung von 1g (2.31 mmol) (2R,4R)-4-Methoxy-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester (hergestellt analog zum Beispiel 7.1) in 20 ml Dimethylformamid wird mit 61 mg (2.54 mmol) Natriumhydrid versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend fügt man der Reaktionsmischung noch 0.22 mg (2.31 mmol) Bromessigsäuremethylester hinzu und lässt sie dann 12 Stunden bei Raumtemperatur röhren. Danach wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in 20 ml Wasser aufgenommen und die wässrige Lösung dreimal mit je 20 ml Methylenechlorid extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels erhält man 1.1 g (2R,4R)-4-Methoxy-2-{methoxycarbonylmethyl-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-carbamoyl}-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester als gelbes Öl; ESI (M-BOC) 392.

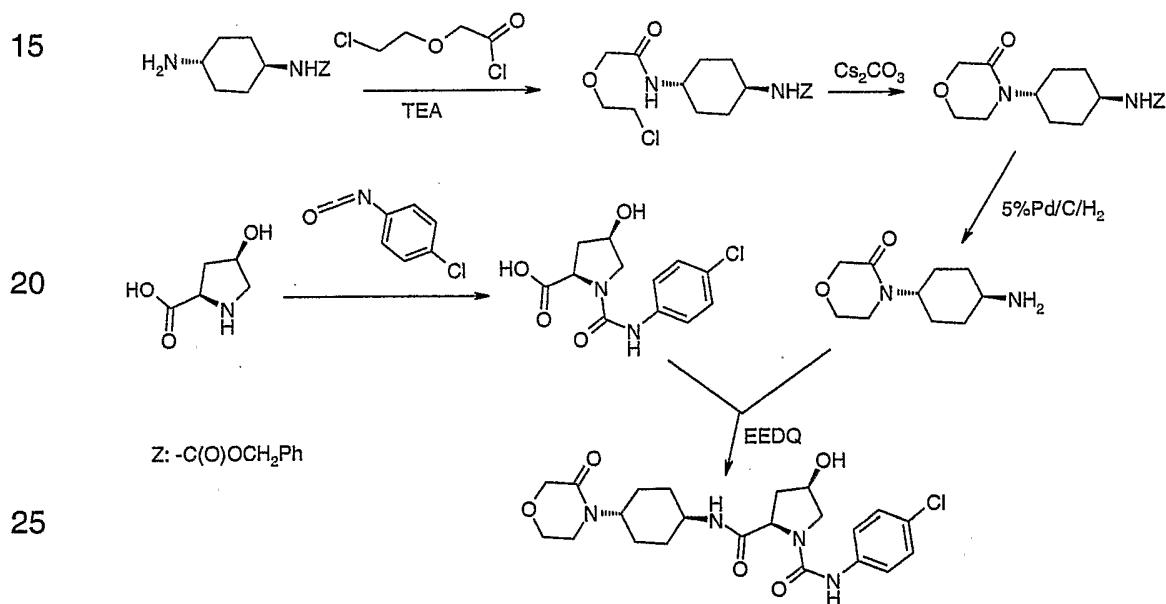
- 30 Durch Abspaltung der BOC-Gruppe erhält man daraus (2R,4R)-4-Methoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{N-methoxycarbonylmethyl-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 545, F. 106°.
- 35 Analog erhält man die Verbindung

(2R,4R)-4-Methoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{N-methoxycarbonylmethyl-N-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

5 ESI 563, F. 100°.

### Beispiel 13 - 9

10 Die Herstellung von (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-cyclohexan-1-yl]-amid} erfolgt analog nachstehendem Schema



13-9.1 Die Lösung von 10 g (40.3 mmol) (4-Amino-cyclohexyl)-30 carbaminsäure-benzylester und 6.2 ml Triethylamin (TEA) in 300 ml Tetrahydrofuran wird mit 6.32 g (40.3 mmol) (2-Chlor-ethoxy)-acetylchlorid versetzt und anschließend 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach engt man die Reaktionsmischung im Vakuum ein, nimmt den Rückstand in 20 ml Wasser auf und extrahiert die wässrige Lösung dreimal mit je 20 ml Essigsäureethylester. Nach dem Trocknen der

vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand in 20 ml Acetonitril aufgenommen und die entstandene Lösung mit 2.3 g Cäsiumcarbonat versetzt. Man lässt nun die Reaktionsmischung 48 Stunden bei Raumtemperatur röhren, engt 5 dann im Vakuum ein, nimmt den Rückstand in 20 ml Wasser auf und extrahiert die wässrige Lösung viermal mit je 20 ml Essigsäureethylester. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels nimmt man den 10 Rückstand in 50 ml Tetrahydrofuran auf, versetzt die so entstandene Lösung mit 0.3 g 5%igem Palladium/Kohle und hydriert bis zum Aufhören der Wasserstoffaufnahme. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat zur Trockne im Vakuum eingeengt. Man erhält so 1.5 g 4- 15 (4-Amino-cyclohexyl)-morpholin-3-on als farbloses Öl; ESI 199.

13-9.2 Analog zum Beispiel 7.3 erhält man aus cis-N-BOC-4-Hydroxy-D-prolin und 4-Chlorpenylisocyanat die Verbindung (2R,4R)-1-(4-Chlor-phenylcarbamoyl)-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure; ESI 285; F. 20 132°.

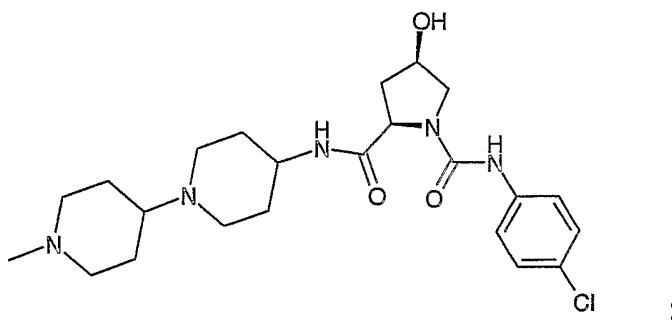
13-9.3 Analog zum Beispiel 7.1 erhält man aus dem Amin 13-9.1 und der Säure 13-9.2 die Verbindung (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbon- 25 säure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-cyclohexan-1-yl]-amid}, ESI 465; F. 245°.

### Beispiel 13 - 10

30 Analog Beispiel 7 erhält man die nachstehenden Verbindungen  
(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid] 35 2-[(1'-methyl-[1,4']bipiperidinyl-4-yl)-amid], ESI 464; F. 78°

- 97 -

5

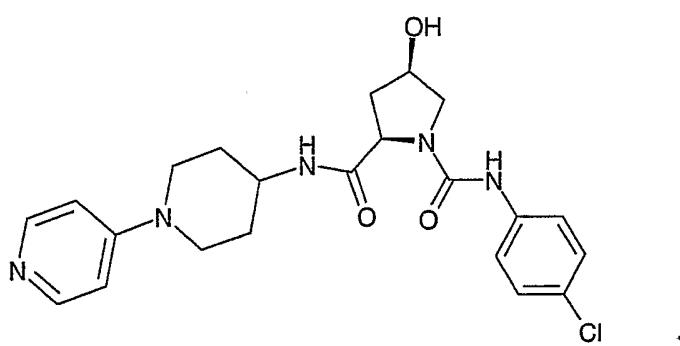


10

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid] 2-[(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-amid], ESI 444

15

20

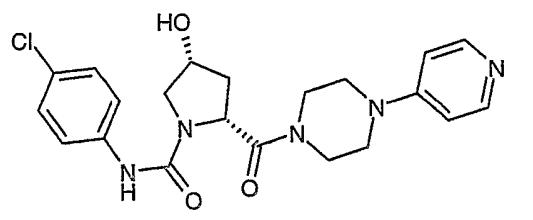


25

(2R,4R)-4-Ethoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid] 2-[(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-amid], ESI 472;

(2R,4R)-4-Hydroxy-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-carbonyl)-pyrrolidin-1-carbonsäure-(4-chlor-phenyl)-amid, ESI 430

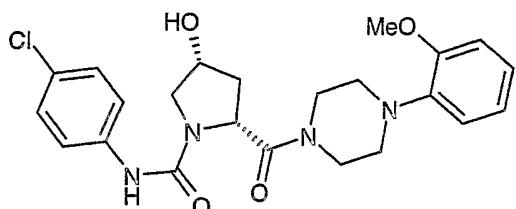
30



35

(2R,4R)-4-Hydroxy-2-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-carbonyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-(4-chlor-phenyl)-amid, ESI 459

5



;

- (2R,4R)-2-[4-(4-Fluor-phenyl)-piperazin-1-carbonyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-1-carbonsäure-(4-chlor-phenyl)-amid, ESI 447;  
 10 (2R,4R)-4-Hydroxy-2-[4-hydroxy-4-(4-methoxy-phenyl)-piperidin-1-carbonyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-(4-chlor-phenyl)-amid, ESI 456;  
 (2R,4R)-4-Hydroxy-2-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-carbonyl)-pyrrolidin-1-carbonsäure-(4-chlor-phenyl)-amid, ESI 430;  
 15 (2R,4R)-2-[4-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-carbonyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-1-carbonsäure-(4-chlor-phenyl)-amid, ESI 465;  
 (2R,4R)-2-[4-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yl)-piperazin-1-carbonyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-1-carbonsäure-(4-chlor-phenyl)-amid, ESI 459;  
 20 (2R,4R)-4-Hydroxy-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-carbonyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-(4-chloro-phenyl)-amid; ESI 450;  
 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[(2-dimethylamino-ethoxy)-4-morpholin-4-yl-phenyl]-amid}, ESI 532;  
 25 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid] 2-[(2-ethoxy-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amid], ESI 489;  
 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[(4-morpholin-4-yl-2-propoxy-phenyl)-amid], ESI 504;

30

### Beispiel 13 - 11

Analog Beispiel 7 erhält man die nachstehenden Verbindungen

35

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid}, ESI 442;

5 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[3-methyl-4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid}, ESI 456;

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[4-{2-[(E)-cyanimino]-imidazolidin-1-yl}-phenyl]-amid}, ESI 468;

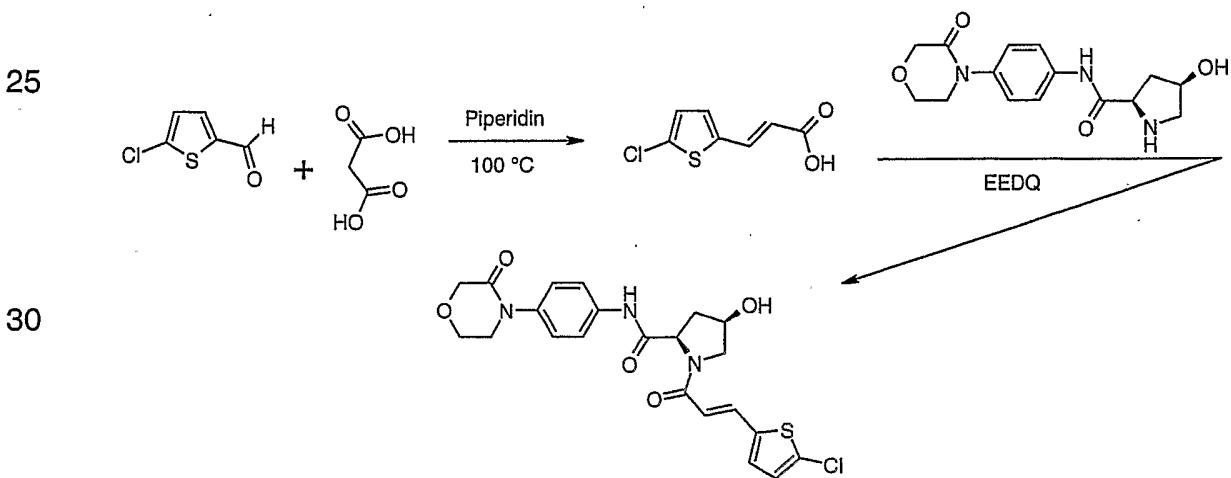
10 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(2-imino-5-methyl-thiazol-3-yl)-phenyl]-amid}, ESI 473;

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[2-aminocarbonyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 502;

15 (2R,4R)-4-Hydroxy-2-methyl-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 457.

### Beispiel 13 - 12

20 Die Herstellung von (2R,4R)-1-[(E)-3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-acryloyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid erfolgt analog nachstehendem Schema:



35 Die Lösung von 1 g (6.62 mmol) 5-Chlor-2-thiophencarboxaldehyd und 1.38 g (13.23 mmol) Malonsäure in 0.07 ml Piperidin und 5 ml Pyridin wird

2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Anschließend lässt man die Reaktionslösung abkühlen, giesst sie dann auf 20 ml Wasser und säuert sie mit 2N Salzsäure auf pH 1 an. Das dabei ausgefallene Produkt wird abgesaugt und bei 80° C im Trockenschrank getrocknet. Man erhält so 5 1.02 g (E)-3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-acrylsäure als braune Kristalle, ESI 189.

Analog zum Beispiel 7.1 erhält man bei der Reaktion zwischen der 10 Verbindung des Beispiel 7.2 und (E)-3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-acrylsäure die Verbindung (2R,4R)-1-[(E)-3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-acryloyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid als farblose Kristalle, ESI 476, F. 151°.

15 Analog werden die nachstehenden Verbindungen erhalten

(2R,4R)-1-[(E)-3-Thiophen-3-yl-acryloyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 442, F. 137°;

20 (2R,4R)-1-[(2E,4E)-5-Phenyl-penta-2,4-dienyloyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 462, F. 127°;

(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-Methyl-furan-2-yl)-acryloyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 440, F. 133°;

25 (2R,4R)-1-[(E)-3-Thiophen-2-yl-acryloyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 442;

(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-acryloyl]-4-methoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,

30 ESI 508;

(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-acryloyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 494, F. 111°;

35 (2R,4R)-1-[(E)-3-(4-Chlor-phenyl)-acryloyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 470;

- (2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-Dichlor-phenyl)-acryloyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 504;
- (2R,4R)-1-[(E)-3-(4-Chlor-phenyl)-acryloyl]-4-methoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 484;
- 5 (2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-Dichlor-phenyl)-acryloyl]-4-methoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 518;
- (2R,4R)-1-[(E)-3-1*H*-Imidazol-4-yl-acryloyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 426;
- 10 (2R,4R)-1-[(E)-3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-acryloyl]-4-methoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 490;
- (2R,4R)-1-[(E)-3-(5-Chlor-furan-2-yl)-acryloyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 460;
- 15 (2R,4R)-1-[(E)-3-(5-Chlor-furan-2-yl)-acryloyl]-4-methoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 474;
- (2R,4R)-1-[(E)-3-(4-Chlor-phenyl)-acryloyl]-4-ethoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 498;
- 20 (2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-Dichlor-phenyl)-acryloyl]-4-ethoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 532;
- (2R,4R)-1-[(E)-3-(5-Chlor-furan-2-yl)-acryloyl]-4-ethoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 488;
- 25 (2R,4R)-1-[(E)-3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-acryloyl]-4-ethoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 504;
- (2R,4R)-1-[(E)-3-(4-Chlor-phenyl)-acryloyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 488;
- 30 (2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-Dichlor-phenyl)-acryloyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 522;
- (2R,4R)-1-[(E)-3-(5-Chlor-furan-2-yl)-acryloyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 478;
- 35 (2R,4R)-1-[(E)-3-(5-Chlor-furan-2-yl)-acryloyl]-4-methoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 492;
- (2R,4R)-1-[(E)-3-(4-Chlor-phenyl)-acryloyl]-4-methoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 502;

- (2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-Dichlor-phenyl)-acryloyl]-4-methoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 536;
- (2R,4R)-1-[(E)-3-(4-Chlor-phenyl)-acryloyl]-4-ethoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 516;
- (2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-Dichlor-phenyl)-acryloyl]-4-ethoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 550;
- (2R,4R)-1-[(E)-3-(5-Chlor-furan-2-yl)-acryloyl]-4-ethoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 506;
- (2R,4R)-1-[(E)-3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-acryloyl]-4-ethoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 522;
- (2R,4R)-1-[(E)-3-1*H*-Imidazol-4-yl-acryloyl]-4-ethoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 454;
- (2R,4R)-1-[(E)-3-1*H*-Imidazol-4-yl-acryloyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 444;
- (2R,4R)-1-[(E)-3-1*H*-Imidazol-4-yl-acryloyl]-4-methoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 458;
- (2R,4R)-1-[(E)-3-1*H*-Imidazol-4-yl-acryloyl]-4-ethoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 472;
- (2R,4R)-1-[(E)-3-Pyridin-3-yl-acryloyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 455;
- (2R,4R)-1-[(E)-3-Pyridin-3-yl-acryloyl]-4-ethoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 465;
- (2R,4R)-1-[(E)-3-Pyridin-3-yl-acryloyl]-4-methoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 469;
- (2R,4R)-1-[(E)-3-Pyridin-3-yl-acryloyl]-4-ethoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 483;
- (2R,4R)-1-[(E)-3-Pyridin-3-yl-acryloyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 437;
- (2R,4R)-1-[(E)-3-Pyridin-3-yl-acryloyl]-4-methoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 451;

(2R,4R)-1-[(E)-3-Pyridin-4-yl-acryloyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 437;  
5 (2R,4R)-1-[(E)-3-Pyridin-4-yl-acryloyl]-4-ethoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 465;  
(2R,4R)-1-[(E)-3-1*H*-Imidazol-4-yl-acryloyl]-4-methoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 440;  
10 (2R,4R)-1-[(E)-3-(4-Brom-thiophen-2-yl)-acryloyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 521;  
(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-Brom-thiophen-2-yl)-acryloyl]-4-ethoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 549;  
15 (2R,4R)-1-[(E)-3-(5-Brom-thiophen-2-yl)-acryloyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 521;  
(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-Brom-thiophen-2-yl)-acryloyl]-4-ethoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 549.

### Beispiel 13 - 13

20 Analog Beispiel 7 werden die folgenden Verbindungen erhalten

(R)-1-[4-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-benzoyl]-pyrrolidin-2-carbonsäure-(4-chlor-phenyl)-amid, ESI 426;  
25 (S)-1-[4-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-benzoyl]-pyrrolidin-2-carbonsäure-(4-chlor-phenyl)-amid, ESI 426;  
(R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(5-oxo-[1,4]oxazepan-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 457;  
30 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(5-oxo-[1,4]oxazepan-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 473;  
(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-((S)-2-methyl-3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 473;  
35 (2R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-((S)-2-methyl-3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 457;

- 104 -

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-((R)-2-methyl-3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid], ESI 473;  
5 (2R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-((R)-2-methyl-3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid], ESI 457;  
(2R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-2-phenoxy-phenyl]-amid], ESI 535;  
10 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[2-fluor-4-((R)-2-methyl-3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid], ESI 491;  
Piperidin-1,3-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-3-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid], ESI 457;  
15 Piperidin-1,3-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-3-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid], ESI 471;  
(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-[1,4]oxazepan-4-yl)-phenyl]-amid], ESI 473;  
20 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[2-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid], ESI 473;  
(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid], ESI 459;  
(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[2-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid], ESI 459.

25

### Beispiel 13 - 14

Analog Beispiel 7 erhält man die nachstehenden Verbindungen

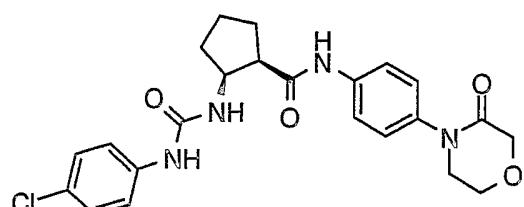
30

(rac)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-cyclopentancarbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 457

35

- 105 -

5



;

10

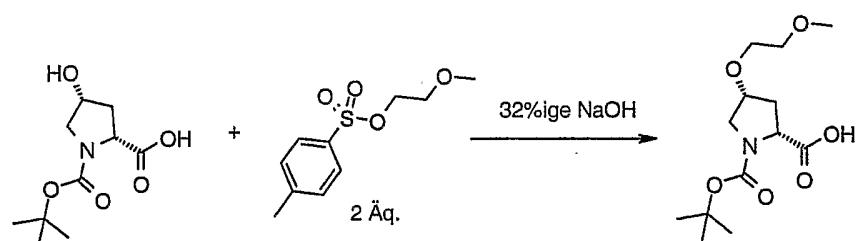
(rac)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-cyclopentancarbonsäure-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 471.

### Beispiel 13 - 15

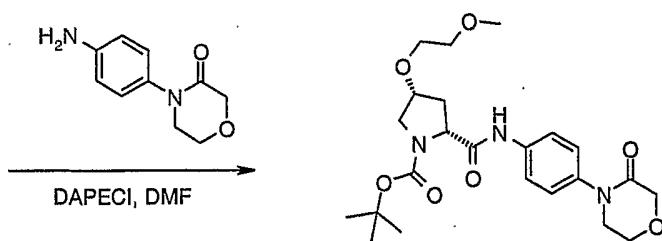
15

Die Herstellung von (2R,4R)-4-(2-Methoxy-ethoxy)-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 517, erfolgt wie nachstehend beschrieben

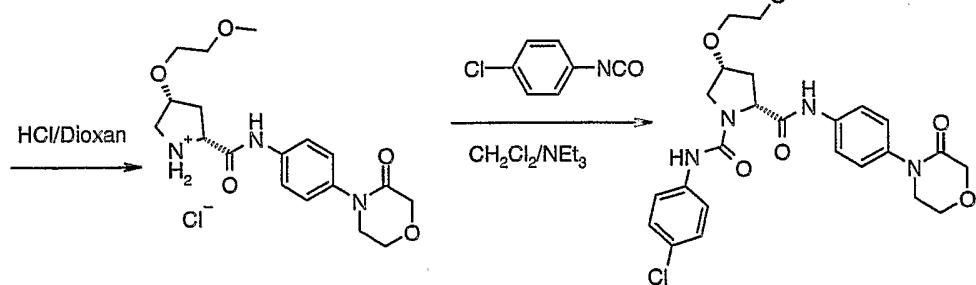
20



25



30

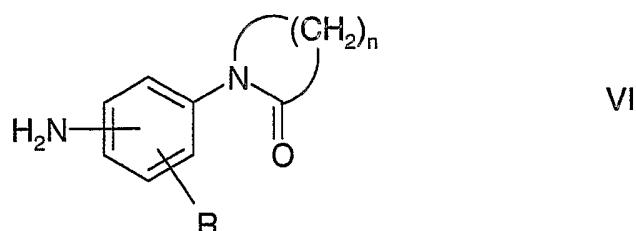


35

14. Beispiele zur Herstellung von Zwischenverbindungen

14.1 Nach folgendem Schema lassen sich alle Verbindungen der  
5 folgenden Formel VI (mit R = H oder Methyl; n = 3, 4 oder 5)  
synthetisieren.

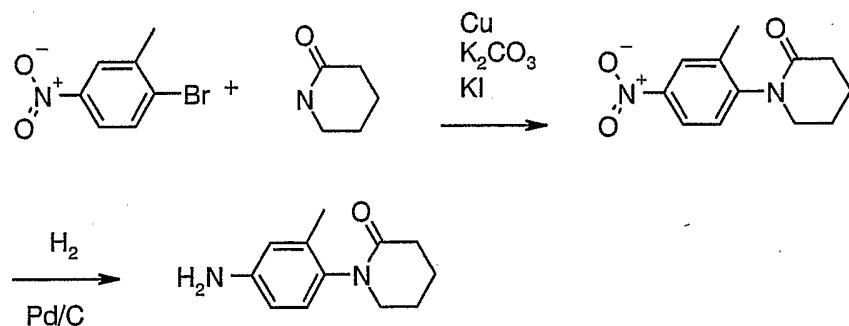
10



15

Z.B. Synthese von 1-(4-Amino-2-methylphenyl)-piperidin-2-on:

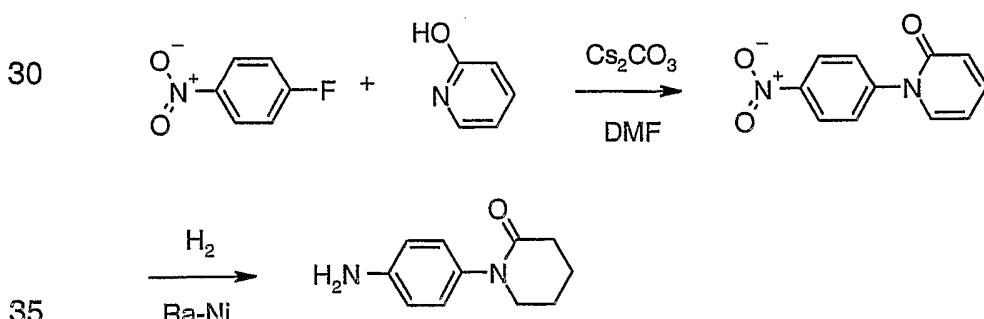
20



25

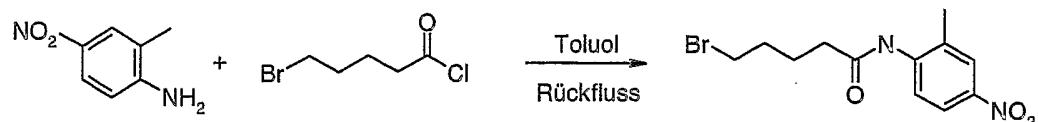
14.2 Synthese des Phenylpiperidonbausteins ohne Methylgruppe:

30

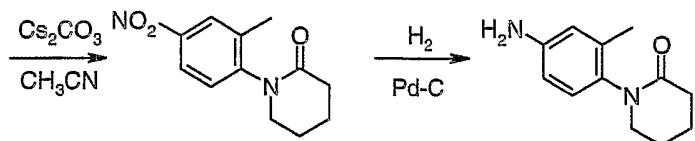


Die Herstellung von 1-(4-Amino-2-methyl-phenyl)-piperidin-2-on erfolgt z.B.  
wie nachfolgend angegeben:

5



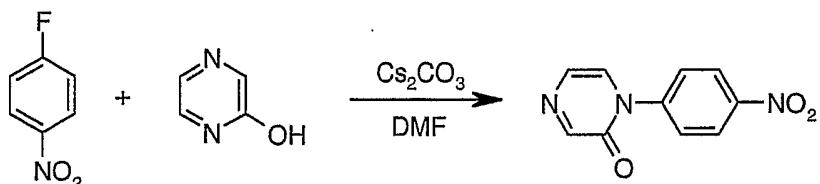
10



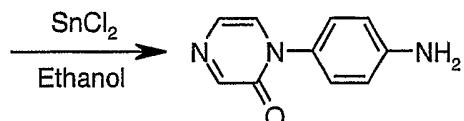
15

14.3 1-(4-Amino-phenyl)-1*H*-pyrazin-2-on.

20



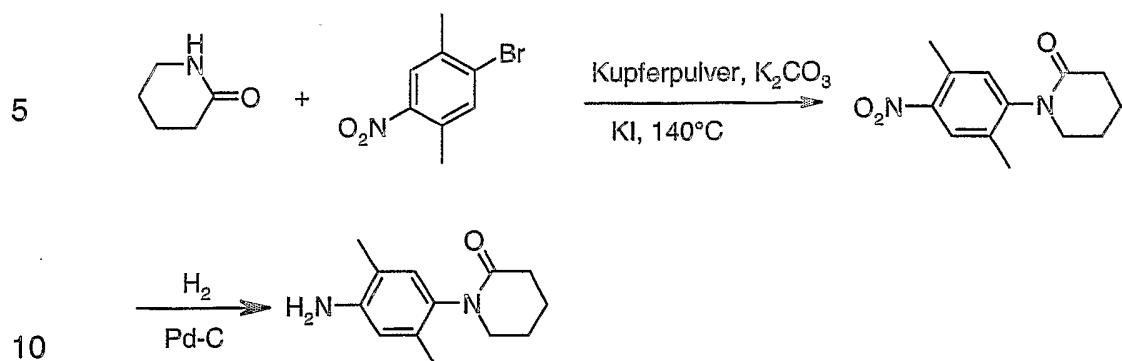
25



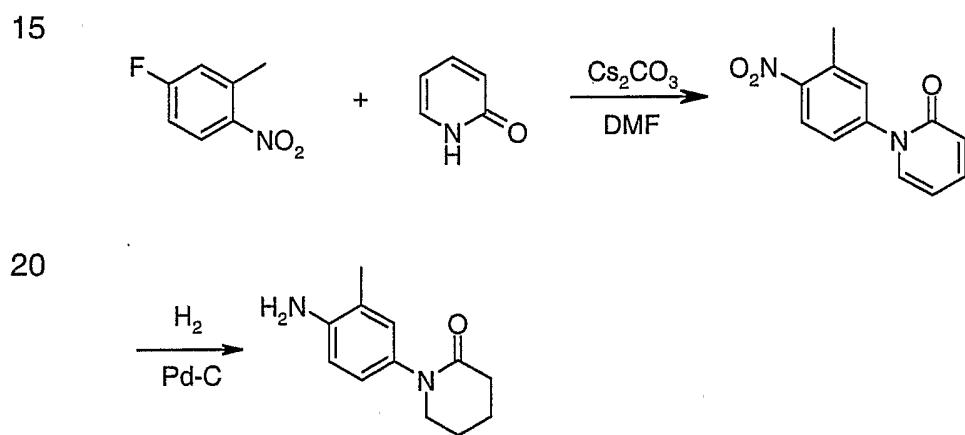
30

35

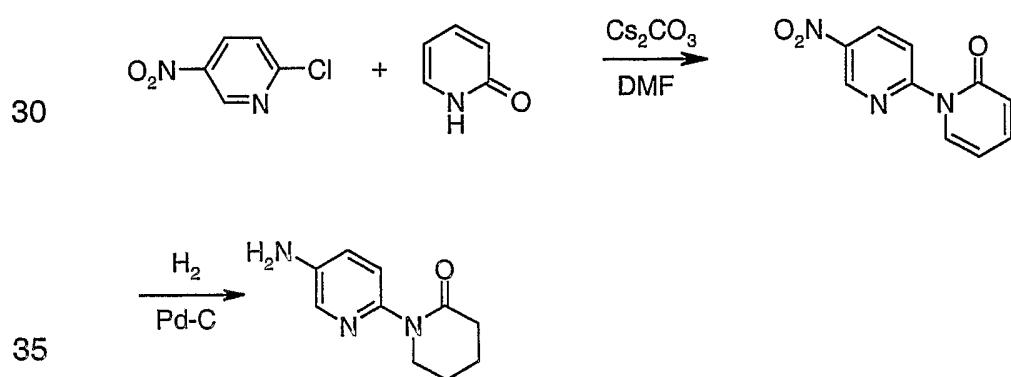
## 14.4 1-(4-Amino-2,5-dimethyl-phenyl)-piperidin-2-on



## 14.5 1-(4-Amino-3-methyl-phenyl)-piperidin-2-on

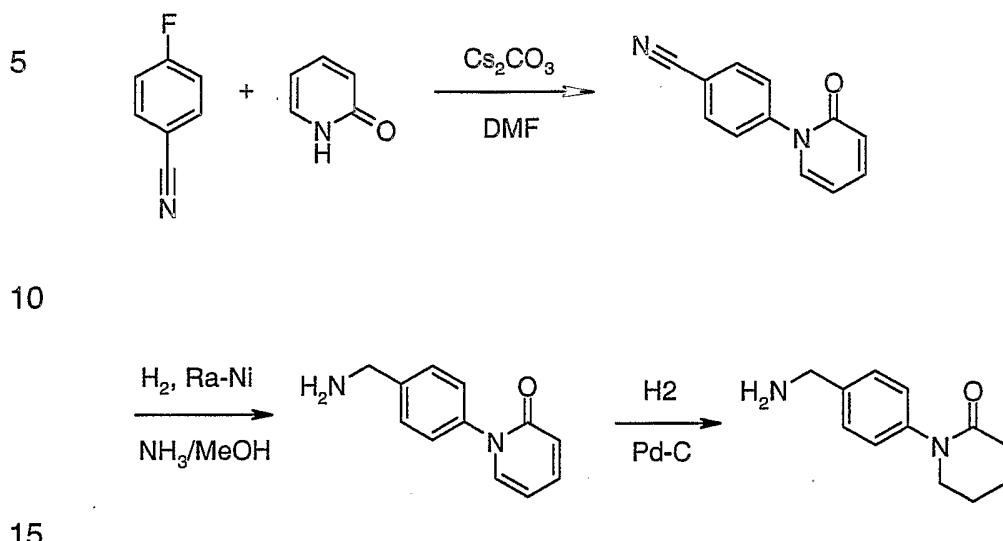


## 14.6 1-(5-Amino-pyridin-2-yl)-piperidin-2-on

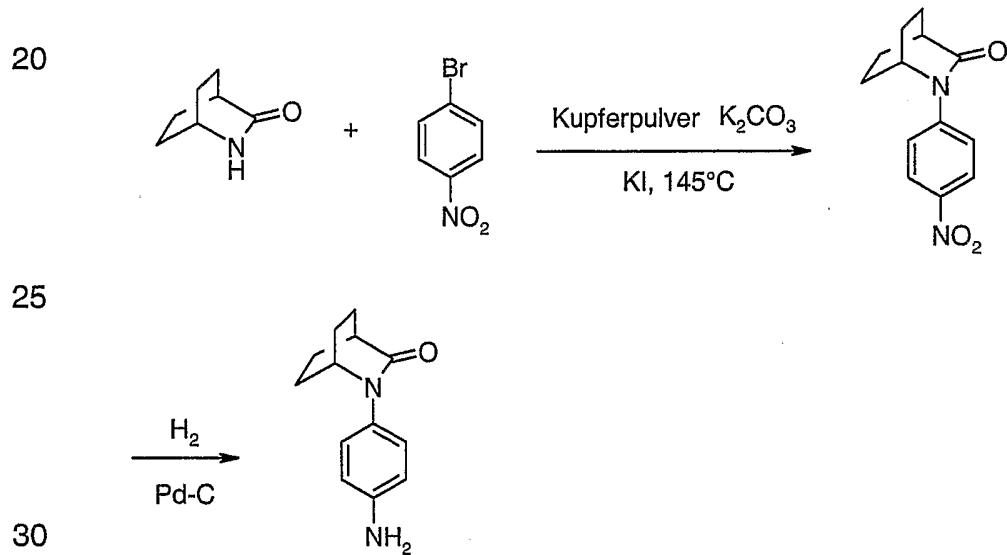


- 109 -

## 14.7 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-piperidin-2-on

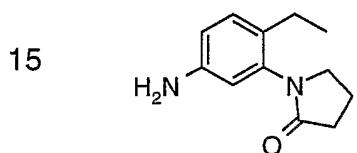
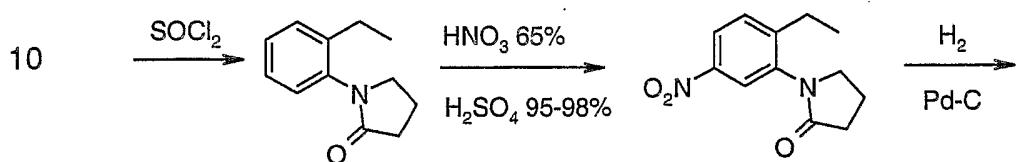
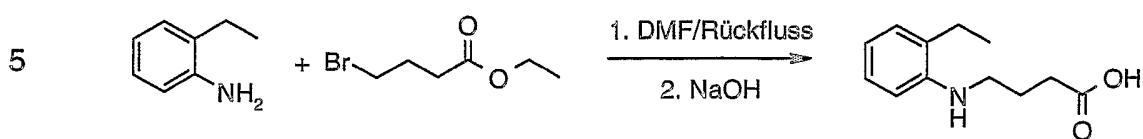


## 14.8 2-(4-Amino-phenyl)-2-aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-on

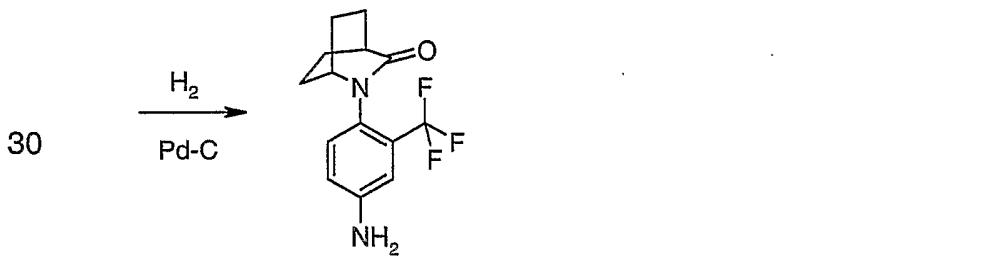
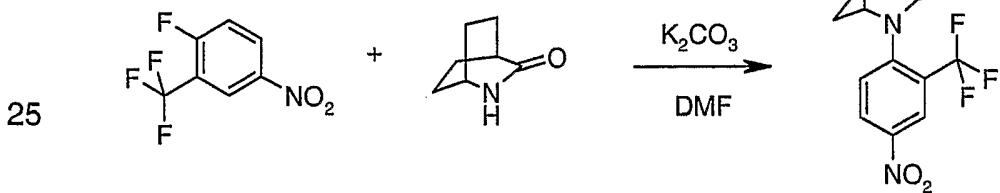


- 110 -

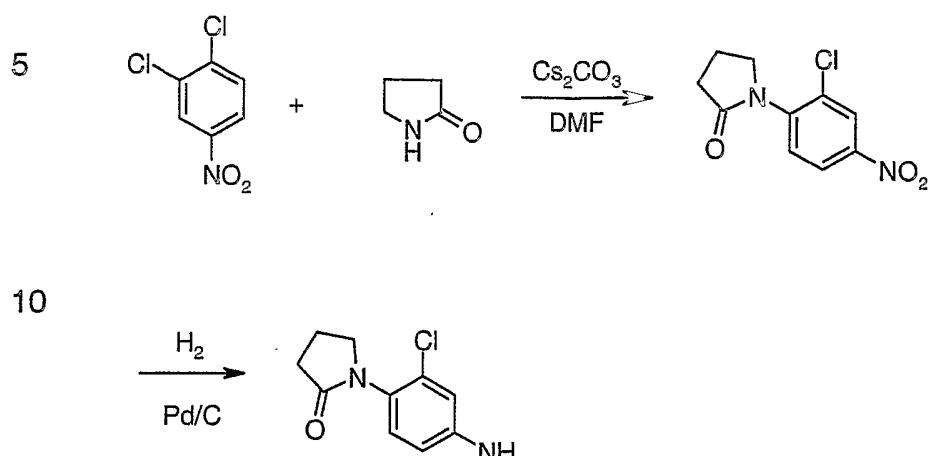
## 14.9 1-(3-Amino-6-ethyl-phenyl)-pyrrolidin-2-on



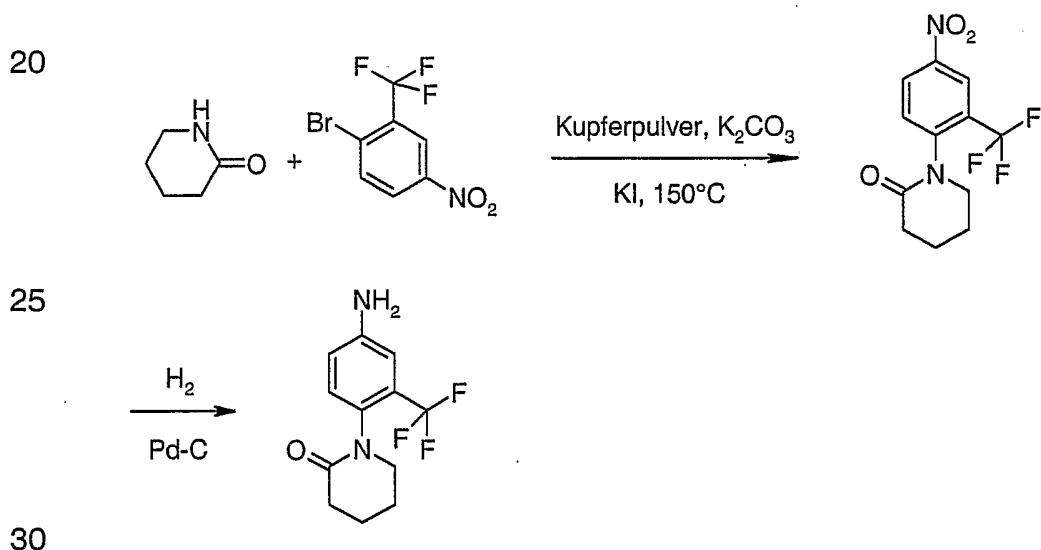
## 14.10 2-(4-Amino-2-trifluormethyl-phenyl)-2-aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-on



## 14.11 1-(4-Amino-3-chlor-phenyl)-pyrrolidin-2-on



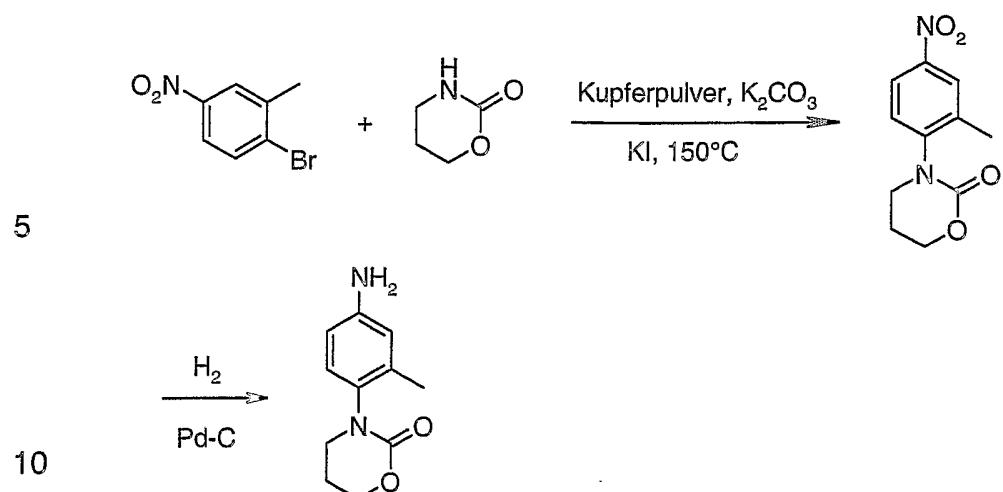
## 14.12 1-(4-Amino-2-trifluormethyl-phenyl)-piperidin-2-on



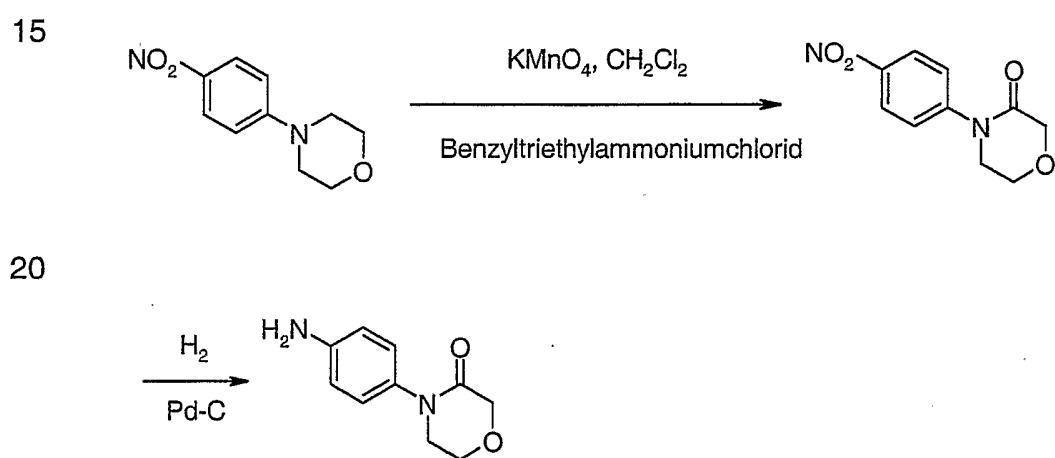
## 14.13 3-(4-Amino-2-methyl-phenyl)-[1,3]oxazinan-2-on

35

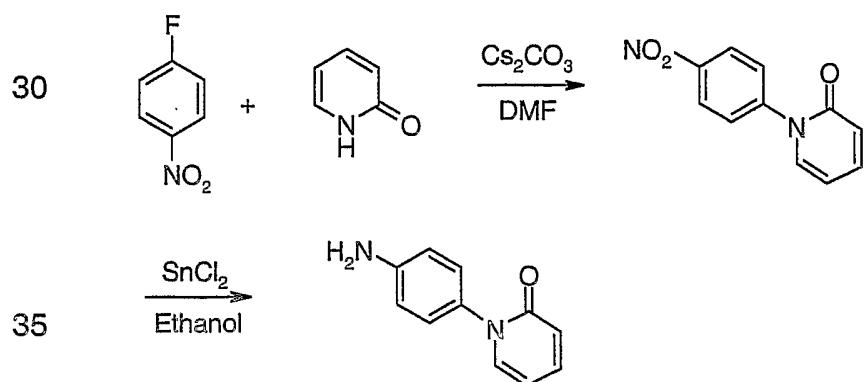
- 112 -



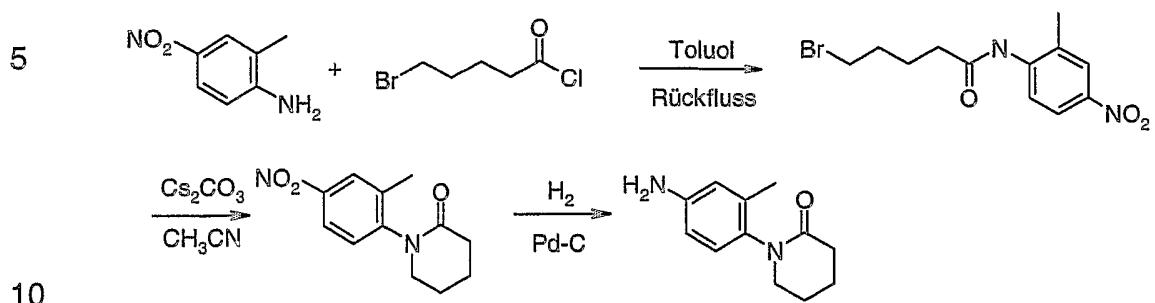
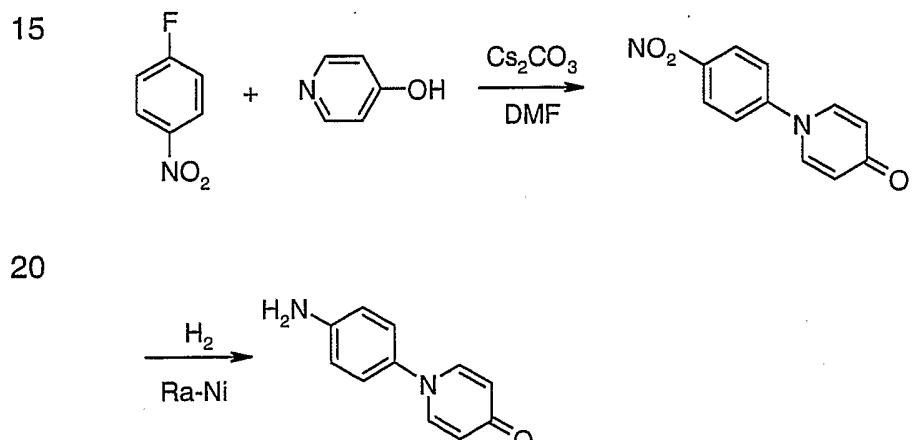
#### 14.14 4-(4-Amino-phenyl)-morpholin-3-on



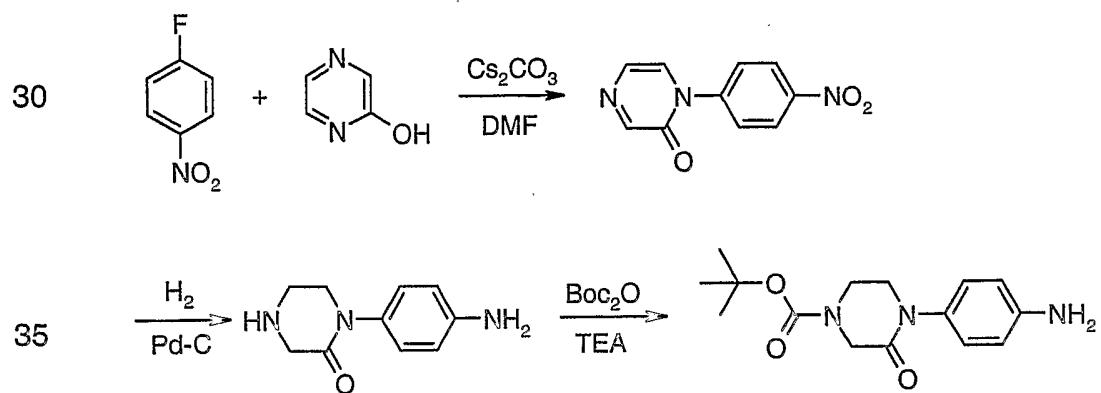
#### 14.15 1-(4-Amino-phenyl)-pyridin-2-on



## 14.16 1-(4-Amino-2-methyl-phenyl)-piperidin-2-on

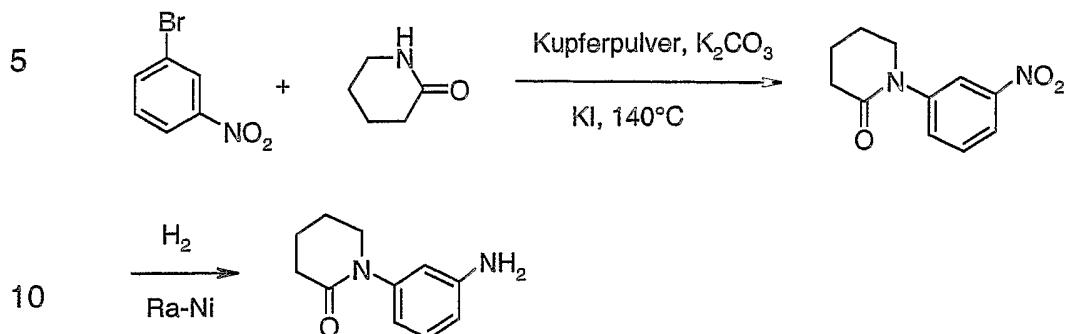
14.17 1-(4-Amino-phenyl)-1*H*-pyridin-4-on

## 14.18 1-(4-Amino-phenyl)-4-tert.-butyloxycarbonyl-piperazin-2-on

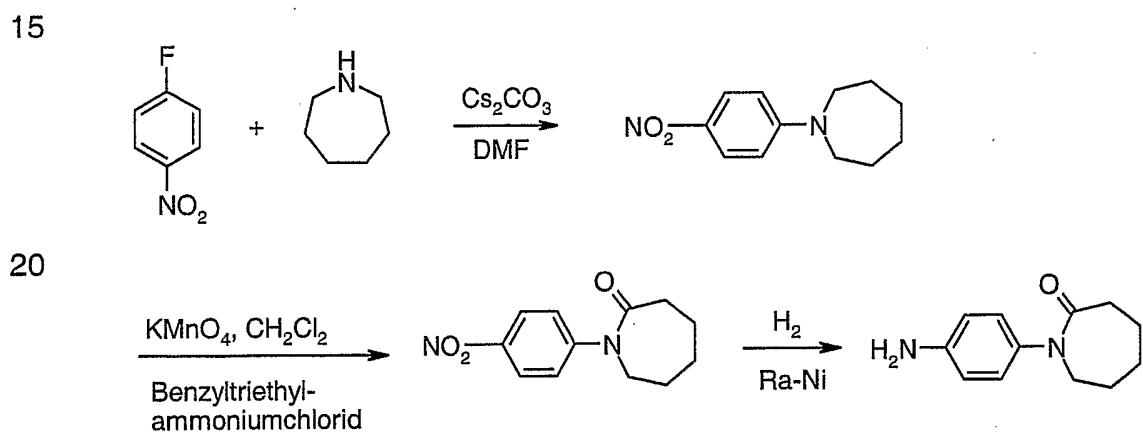


- 114 -

#### 14.19 1-(3-Aminophenyl)-piperidin-2-one

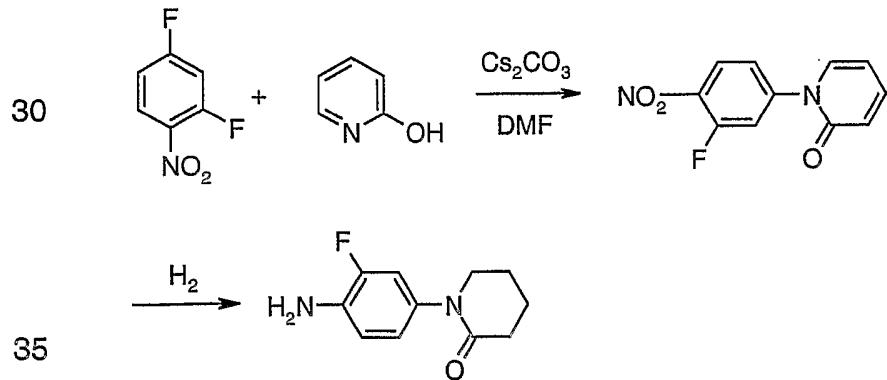


#### 14.20 1-(4-Amino-phenyl)-2-caprolactam

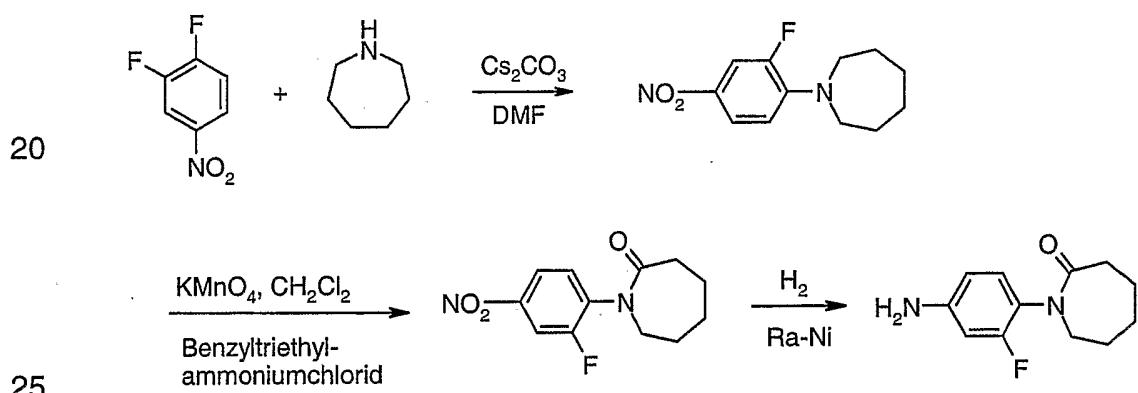
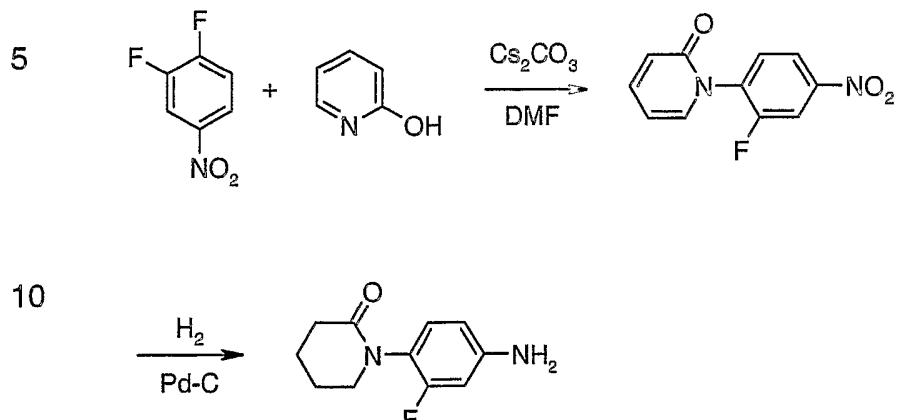


25

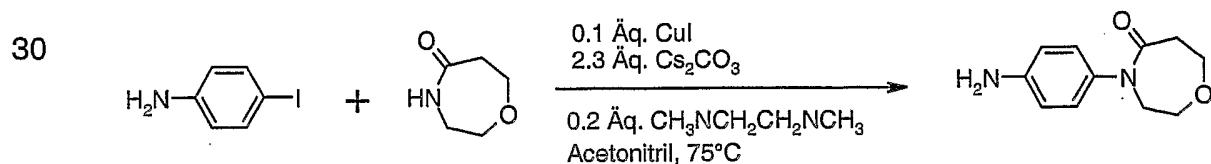
#### 14.21 1-(4-Amino-3-fluor-phenyl)-piperidin-2-on



## 14.22 1-(4-Amino-2-fluorophenyl)-piperidin-2-on

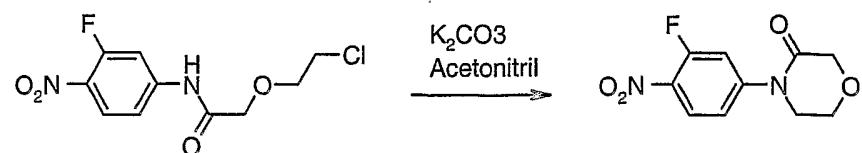


## 14.24 4-(4-Amino-2-fluorophenyl)-[1,4]oxazepan-5-on

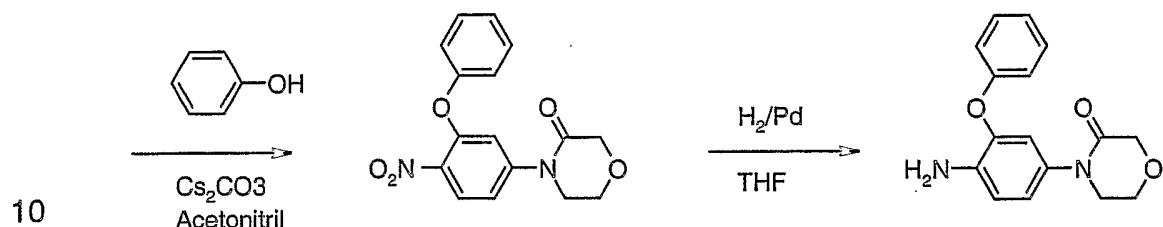


## 35 14.25 4-(4-Amino-3-phenoxy-phenyl)-morpholin-3-on

- 116 -

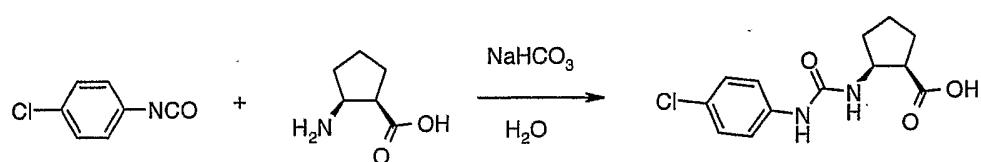


5



## 14.26 2-[3-(4-Chlorophenyl)-ureido]-cyclopentancarbonsäure

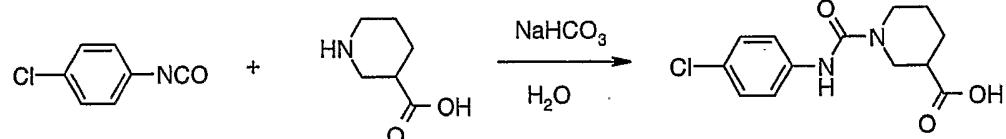
15



20

## 14.27 1-(4-Chlor-phenylcarbamoyl)-piperidin-3-carbonsäure.

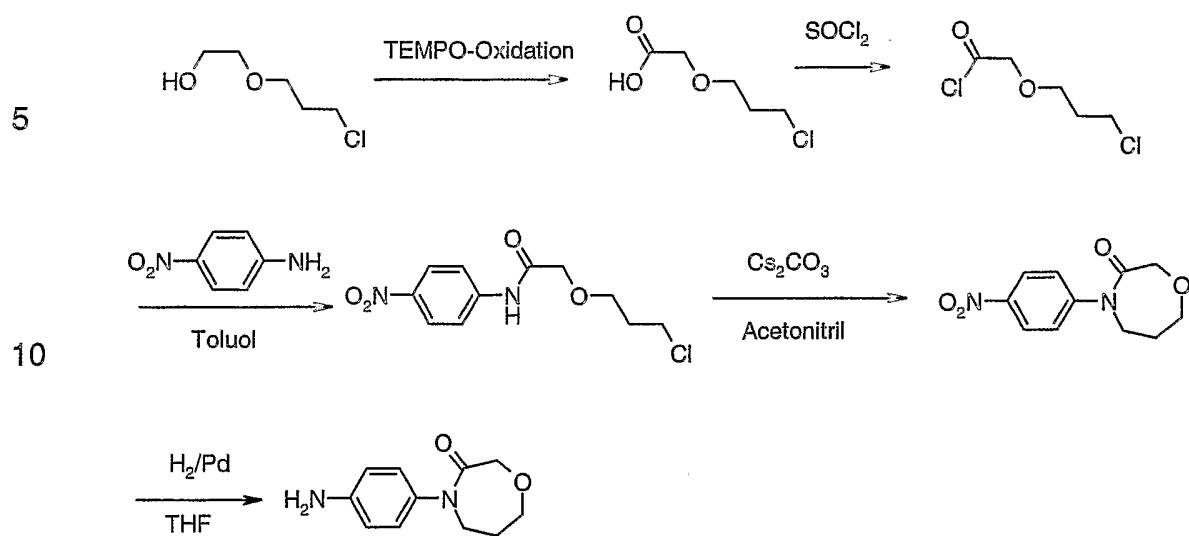
25



30

35

## 14.28 4-(4-Amino-phenyl)-[1,4]oxazepan-3-on



Die TEMPO-Oxidation wird nach folgender Literatur durchgeführt:  
L. DeLuca et al., J. Org. Chem. 68, 4999-5001 (2003).

20 Pharmakologische Daten

## Affinität zu Rezeptoren

Tabelle 1

25	Verbindung Nr.	FXa-IC <sub>50</sub> [M]	TF/FVIIa-IC <sub>50</sub> [M]
"A1"	$1.8 \times 10^{-8}$	$2.3 \times 10^{-8}$	
"A2"	$2.7 \times 10^{-8}$		
"AB1"	$1.8 \times 10^{-6}$	$3.9 \times 10^{-6}$	
30	"A6"	$3.7 \times 10^{-9}$	

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

**Beispiel A: Injektionsgläser**

- 5 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.
- 10

**Beispiel B: Suppositorien**

- 15 Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und lässt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

**Beispiel C: Lösung**

- 20 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> · 2 H<sub>2</sub>O, 28,48 g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> · 12 H<sub>2</sub>O und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

**Beispiel D: Salbe**

- 30 Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

**Beispiel E: Tabletten**

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

**Beispiel F: Dragees**

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

**Beispiel G: Kapseln**

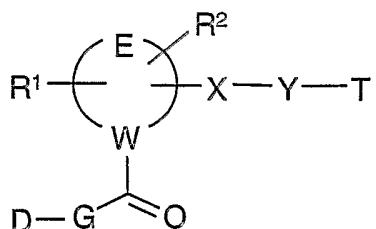
2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

**Beispiel H: Ampullen**

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

**Patentansprüche****1. Verbindungen der Formel I**

5



10

worin

**R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>** jeweils unabhängig voneinander H, =O, Hal, A, Ethinyl,  
 OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, N<sub>3</sub>, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>,  
 -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar, -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het, -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Cycloalkyl,  
 -OCOR<sup>3</sup>, -OCON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COA oder NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A,

15

**R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>** zusammen auch einen bicyclisch oder spirocyclisch gebundenen 3- bis 7-gliedrigen Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen,

20

**R<sup>3</sup>** H, A, H-C≡C-CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-,  
 -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>OH,  
 -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>Het',  
 -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar', -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het', -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Cycloalkyl,  
 -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-COOA oder -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>,

25

**R<sup>4</sup>** H oder A,

**W** N, CR<sup>3</sup>, oder ein sp<sup>2</sup> hybridisiertes C-Atom,

30

**E** zusammen mit W einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten carbocyclischen oder heterocyclischen Ring mit 0 bis 3 N-, 0 bis 2 O- und/oder 0 bis 2 S-Atomen,  
 der eine Doppelbindung enthalten kann,

**D** einen ein- oder zweikernigen unsubstituierten oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup> oder CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> substituierten aromatischen

35

Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,

- |        |  |
|--------|--|
| G      | -[C(R <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> -, -[C(R <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> NR <sup>3</sup> -, -[C(R <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> O-, -[C(R <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> S- oder -[C(R <sup>4</sup> )=C(R <sup>4</sup> )] <sub>n</sub> -,   |
| 5 X    | -[C(R <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> CONR <sup>3</sup> [C(R <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> -, -[C(R <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> NR <sup>3</sup> CO[C(R <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> -,<br>-[C(R <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> NR <sup>3</sup> [C(R <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> -, -[C(R <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> O[C(R <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> -,<br>-[C(R <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> CO[C(R <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> - oder -[C(R <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> COO[C(R <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> -,  |
| Y      | Alkylen, Cycloalkylen, Het-diyl oder Ar-diyl,  |
| 10 T   | einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein- oder zweifach durch =O, =S, =NR <sup>3</sup> , =N-CN, =N-NO <sub>2</sub> , =NOR <sup>3</sup> , =NCOR <sup>3</sup> , =NCOOR <sup>3</sup> , =NOCOR <sup>3</sup> substituiert ist und ferner ein-, zwei- oder dreifach durch R <sup>3</sup> , Hal, A, -[C(R <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> -Ar,<br>-[C(R <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> -Het, -[C(R <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> -Cycloalkyl, OR <sup>3</sup> , N(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , CN, COOR <sup>3</sup> , CON(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> , NR <sup>3</sup> COA, NR <sup>3</sup> CON(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> , NR <sup>3</sup> SO <sub>2</sub> A, COR <sup>3</sup> , SO <sub>2</sub> NR <sup>3</sup> und/oder S(O) <sub>n</sub> A substituiert sein kann, |
| 20 A   | unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH <sub>2</sub> -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,   |
| 25 Ar  | unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR <sup>3</sup> , N(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , CN, COOR <sup>3</sup> , CON(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> , NR <sup>3</sup> COA, NR <sup>3</sup> CON(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> , NR <sup>3</sup> SO <sub>2</sub> A, COR <sup>3</sup> , SO <sub>2</sub> N(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> , S(O) <sub>n</sub> A, -[C(R <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> -COOR <sup>3</sup> oder -O[C(R <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> -COOR <sup>3</sup> substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,   |
| 30 Ar' | unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR <sup>4</sup> , N(R <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , CN, COOR <sup>4</sup> , CON(R <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> , NR <sup>4</sup> COA, NR <sup>4</sup> CON(R <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> , NR <sup>4</sup> SO <sub>2</sub> A, COR <sup>4</sup> , SO <sub>2</sub> N(R <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ,   |
| 35     |  |

- 122 -

- S(O)<sub>n</sub>A, -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-COOR<sup>4</sup> oder -O[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>o</sub>-COOR<sup>4</sup>  
 substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
- Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten  
 oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O-  
 und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei-  
 oder dreifach durch Hal, A, -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar, -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het<sup>t</sup>,  
 -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Cycloalkyl, OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>,  
 CN,  
 -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-COOR<sup>3</sup>, -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COA,  
 NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>, S(O)<sub>m</sub>A und/oder  
 Carbonylsauerstoff substituiert sein kann,
- Het<sup>t</sup> einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten  
 oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O-  
 und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder  
 zweifach durch Carbonylsauerstoff, =S, =N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, Hal, A,  
 OR<sup>4</sup>, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>4</sup>, CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>COA,  
 NR<sup>4</sup>CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup> und/oder  
 S(O)<sub>n</sub>A substituiert sein kann,
- Hal F, Cl, Br oder I,  
 n 0, 1 oder 2,  
 o 1, 2 oder 3
- bedeuten,  
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze  
 und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
 Verhältnissen.
2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin  
 D einen ein- oder zweikernigen unsubstituierten oder ein- oder  
 zweifach durch Hal substituierten aromatischen Carbo- oder  
 Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,  
 bedeutet,

- 123 -

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

- 5       3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin  
D       ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl, Pyridyl,  
          Thienyl, Furyl oder Imidazolyl bedeutet,  
          sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze  
10      und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
          Verhältnissen.
- 15      4. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-3 ,  
          worin  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>   jeweils unabhängig voneinander H, =O, COOR<sup>3</sup>, OH,  
          OA, NH<sub>2</sub>, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, N<sub>3</sub>,  
          Ethinyl, Vinyl, Allyloxy, NHCOA, NHSO<sub>2</sub>A, OCH<sub>2</sub>COOA  
          oder OCH<sub>2</sub>COOH  
20      bedeuten,  
          sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze  
          und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
          Verhältnissen.
- 25      5. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-4,  
          worin  
G       (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH-, -CH=CH- oder  
          -CH=CH-CH=CH-  
30      bedeuten,  
          sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze  
          und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
          Verhältnissen.

- 124 -

6. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-5,  
worin

X  $-\left[\text{C}(\text{R}^4)_2\right]_n\text{CONR}^3\left[\text{C}(\text{R}^4)_2\right]_n-$  bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze  
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.

7. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-6,  
worin

X  $-\text{CONH}-$  oder  $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{COO}\text{A})-$  bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze  
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.

8. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-7,  
worin

Y Cycloalkylen, Het-diyl oder Ar-diyl, bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze  
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.

- 25 9. Verbindungen nach den Ansprüchen 1-8, worin

Y Pyridin-diyl, Piperidin-diyl, Cyclohexylen oder unsubstituiertes  
oder ein- oder zweifach durch A, OA, Cl, F,  $\text{COOCH}_3$ , COOH,  
Phenoxy oder Aminocarbonyl substituiertes Phenyle  
bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze  
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.

- 35 10. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-9,  
worin

- 5        T        einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch =O, =S oder =NH substituiert ist und ein- oder zweifach durch Hal, A und/oder OA substituiert sein kann  
bedeutet,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
- 10      11. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-10, worin  
15      T        ein- oder zweifach durch =O oder =NH substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, Pyridazin-2-yl, Pyrazin-1-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl, Imidazolidinyl, Thiazolyl oder [1,4]Oxazepanyl, wobei die Reste auch ein- oder zweifach durch Hal, A und/oder OA substituiert sein können  
20      bedeutet,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
- 25      12. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-11, worin  
30      Ar        unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA, SO<sub>2</sub>A, COOR<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CN, COOA, COOH oder Phenoxy substituiertes Phenyl  
bedeutet,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

13. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-12, worin

- 5            D        einen ein- oder zweikernigen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch Hal substituierten aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,
- 10          R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>    jeweils unabhängig voneinander H, =O, COOR<sup>3</sup>, OH, OA, NH<sub>2</sub>, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, N<sub>3</sub>, Ethinyl, Vinyl, Allyloxy, NHCOA, NSO<sub>2</sub>A, OCH<sub>2</sub>COOA oder OCH<sub>2</sub>COOH,
- 15          R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>   zusammen auch einen spirocyclisch gebundenen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus,
- 20          R<sup>3</sup>        H, A, Phenyl, Benzyl oder [C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>COOA,
- R<sup>4</sup>        H oder A,
- W        N, CR<sup>3</sup>, oder ein sp<sup>2</sup> hybridisiertes C-Atom,
- 25          E        zusammen mit W einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten carbocyclischen oder heterocyclischen Ring mit 0 bis 3 N-, 0 bis 2 O- und/oder 0 bis 2 S-Atomen, der eine Doppelbindung enthalten kann,
- G        (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH-, -CH=CH- oder -CH=CH-CH=CH-,
- 30          X        -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>CONR<sup>3</sup>[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-,
- Y        Cycloalkylen, Het-diyl oder Ar-diyl,
- Ar        unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA, SO<sub>2</sub>A, COOR<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CN, COOA, COOH oder Phenoxy substituiertes Phenyl,
- 35          T        einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch =O, =S oder =NH substituiert ist und ein- oder zweifach durch Hal, A und/oder OA substituiert sein kann,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen und worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,  
 5 Hal F, Cl, Br oder I,  
 n 0, 1 oder 2,  
 bedeuten,  
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze  
 und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
 10 Verhältnissen.

14. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-13, worin

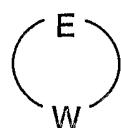
15 D ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl,  
 Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Imidazolyl,  
 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, =O, COOR<sup>3</sup>, OH,  
 OA, NH<sub>2</sub>, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, N<sub>3</sub>,  
 Ethinyl, Vinyl, Allyloxy, NHCOA, NSO<sub>2</sub>A, OCH<sub>2</sub>COOA  
 20 oder OCH<sub>2</sub>COOH,  
 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch einen spirocyclisch gebundenen 3- bis  
 6-gliedrigen Carbocyclus,  
 R<sup>3</sup> H, A oder CH<sub>2</sub>COOA,  
 25 R<sup>4</sup> H oder A,  
 W N, CR<sup>3</sup>, oder ein sp<sup>2</sup> hybridisiertes C-Atom,  
 E zusammen mit W einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten  
 carbocyclischen oder heterocyclischen Ring mit 0 bis 3  
 30 N-, 0 bis 2 O- und/oder 0 bis 2 S-Atomen,  
 der eine Doppelbindung enthalten kann,  
 G (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH-, -CH=CH- oder  
 -CH=CH-CH=CH-,  
 X -CONH- oder -CON(CH<sub>2</sub>COOA)-,  
 35 Y Pyridin-diyl, Piperidin-diyl, Cyclohexylen oder  
 unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, OA,

Cl, F, COOCH<sub>3</sub>, COOH, Phenoxy oder Aminocarbonyl substituiertes Phenyl,

- 5           T       ein- oder zweifach durch =O oder =NH substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, Pyridazin-2-yl, Pyrazin-1-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl, Imidazolidinyl, Thiazolyl oder [1,4]Oxazepanyl, wobei die Reste auch ein- oder zweifach durch Hal, A und/oder OA substituiert sein können
- 10          A       unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen und worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
- 15          Hal      F, Cl, Br oder I,  
n            0, 1 oder 2,  
bedeuten,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

- 20          15. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-14, worin

- 25          D       ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl, Pyridyl oder Thienyl
- R<sup>1</sup>       H, =O, COOR<sup>3</sup>, OH, OA, NH<sub>2</sub>, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, N<sub>3</sub>, Ethinyl, Vinyl, Allyloxy, -OCOR<sup>3</sup>, NHCOA oder NHSO<sub>2</sub>A,
- 30          R<sup>2</sup>      H, =O, OH, OA oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
- R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch einen spirocyclisch gebundenen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus,
- 35          R<sup>3</sup>      H oder A,
- R<sup>4</sup>       H oder A,



Pyrrolidin-1,2-diyl, Piperidin-1,2-diyl, Oxazolidin-3,4-

oder 3,5-diyl, Thiazolidin-3,4-diyl, 2,5-Dihydro-1*H*-pyrrol-  
5 1,5-diyl, [1,3]-Dioxolan-4,5-diyl, [1,3]-Oxazinan-3,4-diyl,  
Piperazin-1,4-diyl, Tetrahydrofuran-3,4-diyl oder  
Azetidin-1,2-diyl,

G  $(\text{CH}_2)_n$  oder  $(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$ ,

10 X CONH,

Y unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Methyl,  
Trifluormethyl, Ethyl, Propyl, Cl oder F substituiertes  
1,3- oder 1,4-Phenylen,

15 T ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff  
substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-  
1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl,  
2*H*-Pyridazin-2-yl, Pyrazin-1-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-  
bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl,

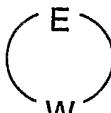
20 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-  
Atomen und worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein  
können,

Hal F, Cl, Br oder I,

25 n 0, 1 oder 2,  
bedeuten,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze  
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
30 Verhältnissen.

16. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-15,  
worin

D ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl,  
35 Pyridyl oder Thienyl,

	$R^1$	H, =O, COOR <sup>3</sup> , OH, OA, NH <sub>2</sub> , Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, N <sub>3</sub> , Ethinyl, Vinyl, Allyloxy, -OCOR <sup>3</sup> , NHCOA oder NSO <sub>2</sub> A,
5	$R^2$	H, =O, OH, OA oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
	$R^1$ und $R^2$	zusammen auch einen spirocyclisch gebundenen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus,
	$R^3$	H oder A,
10	$R^4$	H oder A,
		Pyrrolidin-1,2-diyl, Piperidin-1,2-diyl, Oxazolidin-3,4- oder 3,5-diyl, Thiazolidin-3,4-diyl, 2,5-Dihydro-1 <i>H</i> -pyrrol-1,5-diyl, [1,3]-Dioxolan-4,5-diyl, [1,3]-Oxazinan-3,4-diyl, Piperazin-1,4-diyl, Tetrahydrofuran-3,4-diyl oder Azetidin-1,2-diyl,
15	$G$	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> oder (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> NH-,
20	$X$	CONH,
	$Y$	unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Methyl, Trifluormethyl, Ethyl, Propyl, Cl oder F substituiertes 1,3- oder 1,4-Phenylen,
25	$T$	ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff substituiertes Morpholin-4-yl,
	$A$	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen und worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
30	Hal	F, Cl, Br oder I,
	$n$	0, 1 oder 2,
		sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
35		

17. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-16, worin

X  $-[C(R^4)_2]_nCONR^3[C(R^4)_2]_n-$  oder  
 $-[C(R^4)_2]_nCO[C(R^4)_2]_n-$  bedeutet,

5 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10 18. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-17, worin

X CONH oder COCH<sub>2</sub> bedeutet,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze  
15 und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

19. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-18, 20 worin

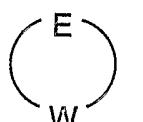
D ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl,  
Pyridyl oder Thienyl,  
R<sup>1</sup> H, =O, COOR<sup>3</sup>, OH, OA, NH<sub>2</sub>, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder  
6 C-Atomen, N<sub>3</sub>, Ethinyl, Vinyl, Allyloxy, -OCOR<sup>3</sup>,  
NHCOA oder NHSO<sub>2</sub>A,

R<sup>2</sup> H, =O, OH, OA oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch einen spirocyclisch gebundenen 3- bis 30 6-gliedrigen Carbocyclus,

R<sup>3</sup> H oder A,

R<sup>4</sup> H oder A,



Pyrrolidin-1,2-diyl, Piperidin-1,2-diyl, Oxazolidin-3,4-

35 oder 3,5-diyl, Thiazolidin-3,4-diyl, 2,5-Dihydro-1*H*-pyrrol-

1,5-diyl, [1,3]-Dioxolan-4,5-diyl, [1,3]-Oxazinan-3,4-diyl,

Piperazin-1,4-diyl, Tetrahydrofuran-3,4-diyl oder

Azetidin-1,2-diyl,

5 G  $(CH_2)_n$  oder  $(CH_2)_nNH-$ ,

X CONH oder COCH<sub>2</sub>,

Y unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Methyl,

Trifluormethyl, Ethyl, Propyl, Cl oder F substituiertes

1,3- oder 1,4-Phenylen,

10 T ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff  
substituiertes Morpholin-4-yl,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-  
Atomen und worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein  
können,

15 Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1 oder 2,

bedeuten,

20 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze  
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.

20. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-19,  
25 worin

D ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl,  
Pyridyl oder Thienyl,

R<sup>1</sup> H, =O, COOR<sup>3</sup>, OH, OA, NH<sub>2</sub>, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder  
30 6 C-Atomen, N<sub>3</sub>, Ethinyl, Vinyl, Allyloxy, -OCOR<sup>3</sup>,  
NHCOA, NHSO<sub>2</sub>A, H-C≡C-CH<sub>2</sub>- , CH<sub>3</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-O-,  
-O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>OH,

-O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> oder

-O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>Het',

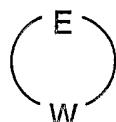
35 R<sup>2</sup> H, =O, OH, OA oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-  
Atomen,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch einen spirocyclisch gebundenen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus,

R<sup>3</sup> H oder A,

R<sup>4</sup> H oder A,

5



Pyrrolidin-1,2-diyl, Piperidin-1,2-diyl, Oxazolidin-3,4-

10

oder 3,5-diyl, Thiazolidin-3,4-diyl, 2,5-Dihydro-1*H*-pyrrol-1,5-diyl, [1,3]-Dioxolan-4,5-diyl, [1,3]-Oxazinan-3,4-diyl, Piperazin-1,4-diyl, Tetrahydrofuran-3,4-diyl oder Azetidin-1,2-diyl,

15

G (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH-,

X CONH oder COCH<sub>2</sub>,

Y unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Methyl,

Trifluormethyl, Ethyl, Propyl, Cl oder F substituiertes

1,3- oder 1,4-Phenylen,

20

T ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff substituiertes Morpholin-4-yl,

Het' einen gesättigten 3-6gliedrigen Heterocyclus mit 1 bis 3 N- und/oder O-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff, Hal, A, OH, NH<sub>2</sub>,

25

NO<sub>2</sub>, CN, COOA oder CONH<sub>2</sub>, substituiert sein kann,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen und worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

30

Hal F, Cl, Br oder I,

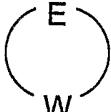
n 0, 1 oder 2,

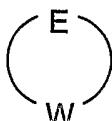
bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

35

21. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-20, worin

- D ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl,  
 Pyridyl oder Thienyl,
- 5 R<sup>1</sup> Ethinyl, Vinyl, Allyloxy, CH<sub>3</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-O-,  
 -O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>OH,  
 -O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> oder  
 -O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>Het<sup>t</sup>,
- 10 R<sup>2</sup> H oder OH,
- R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch einen spirocyclisch gebundenen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus,
- R<sup>3</sup> H oder A,
- 15 R<sup>4</sup> H oder A,
-  Pyrrolidin-1,2-diyl, Piperidin-1,2-diyl, Oxazolidin-3,4- oder 3,5-diyl, Thiazolidin-3,4-diyl, 2,5-Dihydro-1*H*-pyrrol-1,5-diyl, [1,3]-Dioxolan-4,5-diyl, [1,3]-Oxazinan-3,4-diyl, Piperazin-1,4-diyl, Tetrahydrofuran-3,4-diyl oder Azetidin-1,2-diyl,
- 20 G (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH-,
- 25 X CONH, CO, COO, COCH<sub>2</sub>,
- Y unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Methyl, Trifluormethyl, Ethyl, Propyl, Cl oder F substituiertes 1,3- oder 1,4-Phenylen,
- T ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff oder OA substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-Pyridazin-2-yl, Pyrazin-1-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl,
- 30 Het<sup>t</sup> einen gesättigten 3-6gliedrigen Heterocyclus mit 1 bis 3 N- und/oder O-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder

- zweifach durch Carbonylsauerstoff, Hal, A, OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOA oder CONH<sub>2</sub>, substituiert sein kann,
- A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen und worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
- 5 Hal F, Cl, Br oder I,  
n 0, 1 oder 2,  
bedeuten,
- 10 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
- 15 22. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-21, worin
- D ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Imidazolyl,
- 20 R<sup>1</sup> H, =O, COOR<sup>3</sup>, OH, OA, NH<sub>2</sub>, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, N<sub>3</sub>, Ethinyl, Vinyl, Allyloxy, NHCOA, NHSO<sub>2</sub>A, OCH<sub>2</sub>COOA oder OCH<sub>2</sub>COOH,
- R<sup>2</sup> H, =O, OH, OA oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
- 25 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch einen spirocyclisch gebundenen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus,
- R<sup>3</sup> H oder A,  
R<sup>4</sup> H oder A,
- 30  Pyrrolidin-1,2-diyl, Piperidin-1,2-diyl, Oxazolidin-3,4- oder 3,5-diyl, Thiazolidin-3,4-diyl, 2,5-Dihydro-1*H*-pyrrol-1,5-diyl, [1,3]-Dioxolan-4,5-diyl, [1,3]-Oxazinan-3,4-diyl, Piperazin-1,4-diyl, Tetrahydrofuran-3,4-diyl oder Azetidin-1,2-diyl,
- 35

G             $(\text{CH}_2)_n$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$  oder  
                $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  
 X             $\text{CONH}$ ,  $\text{COCH}_2$  oder  $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{COO}\text{A})-$ ,  
 5            Y            Pyridin-diyl, Piperidin-diyl, Cyclohexylen oder  
               unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, OA,  
               Cl, F,  $\text{COOCH}_3$ , COOH, Phenoxy oder Aminocarbonyl  
               substituiertes Phenyle,  
 T            ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff  
 10            substituiertes Morpholin-4-yl,  
 A            unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-  
               Atomen und worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein  
               können,  
 15            Hal        F, Cl, Br oder I,  
 n            0, 1 oder 2,  
               bedeuten,  
               sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze  
               und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
 20            Verhältnissen.

23. Verbindungen gemäß Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe

25            (R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[{(4-chlor-phenyl)-amid]-2-  
               {[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
               (R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[{(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[3-  
               methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
 30            (R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[{(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[3-  
               fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
               (R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[{(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[2-  
               fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
 35            (R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[{(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[3-  
               trifluormethyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

- (R)-Piperidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
5 (R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},  
(R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amid},  
10 (R)-2,5-Dihydro-pyrrol-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
(R)-1-(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
15 (R)-1-(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
(R)-Oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
20 (4R,5S)-5-Methyl-oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
(4R,5S)-5-Methyl-oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-{[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
25 (R)-Oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-{[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},  
(4R,5S)-5-Methyl-oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-{[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},  
30 (4R,5S)-5-Methyl-oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-{[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
(4R,5S)-5-Methyl-oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-{[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
35 (4R,5R)-5-Methyl-oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-{[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

- (4R,5S)-5-Methyl-oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-{{[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amid},  
5 (R)-Oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-{{[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amid},  
(R)-Oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-{{[3-chlor-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},  
10 (S)-Thiazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
(S)-1,1-Dioxo-1λ<sup>6</sup>-thiazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid] 4-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
15 (S)-Thiazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-{{[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
(S)-1,1-Dioxo-1λ<sup>6</sup>-thiazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid] 4-{{[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
20 (R)-Thiazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-{{[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},  
3-(5-Chlorthiophen-2-carbonyl)-oxazolidin-5-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
25 3-(5-Chlorthiophen-2-carbonyl)-oxazolidin-5-carbonsäure-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
3-(5-Chlorthiophen-2-carbonyl)-oxazolidin-5-carbonsäure-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid,  
25 (2R,4R)-4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(5-chlorpyridin-2-yl)-amid]-2-{{[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},  
30 (2R,4R)-4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(5-chlorpyridin-2-yl)-amid]-2-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
(2R,4R)-4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(5-chlorpyridin-2-yl)-amid]-2-{{[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amid},  
35 (2R,4R)-4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(5-chlorpyridin-2-yl)-amid]-2-{{[3-fluor-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

- (R)-4,4-Dimethoxypyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(5-chlorpyridin-2-yl)-amid]-2-{{4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},  
5 (R)-4,4-Dimethoxypyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(5-chlorpyridin-2-yl)-amid]-2-{{4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
(R)-4,4-Dimethoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-{{4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},  
10 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
15 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},  
(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
20 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{3-fluor-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},  
(2R,3R)-3-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
25 (2R,3S)-3-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
(2R,4S)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
30 (2S,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
3,4-Dihydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
35 (2R,4S)-4-Azido-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
(2R,4S)-4-Amino-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

- (2R,4R)-4-Azido-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure- 1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}},  
5 (2R,4R)-4-Amino-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure- 1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}},  
(2R,4S)-4-Acetamino-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}},  
10 (2R,4R)-4-Acetamino-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure- 1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}},  
(2R,4S)-4-Methylsulfonylamino-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}},  
15 (2R,4R)-4-Methylsulfonylamino-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure- 1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}},  
(2R,4R)-4-Methoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}},  
20 (2R,4R)-4-Propoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}},  
(2R,4R)-4-Allyloxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}},  
25 Isobuttersäure-(3R,5R)-1-(4-chlor-phenyl-carbamoyl)-5-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-3-yl-ester,  
Propionsäure-(3R,5R)-1-(4-chlor-phenyl-carbamoyl)-5-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-3-yl-ester,  
30 Essigsäure-(3R,5R)-1-(4-chlor-phenyl-carbamoyl)-5-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-3-yl-ester,  
[1,3]Dioxolan-4,5-dicarbonsäure-4-[(4-chlorphenyl)-amid]-5-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}},  
35 [1,3]Dioxolan-4,5-dicarbonsäure-4-[(4-chlorphenyl)-amid]-5-{{[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}},  
[1,3]Dioxolan-4,5-dicarbonsäure-4-[(4-chlorphenyl)-amid]-5-{{[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid}};

- [1,3]Dioxolan-2,2-dimethyl-4,5-dicarbonsäure-4-[(4-chlorphenyl)-amid]-5-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}},  
5 [1,3]Dioxolan-2,2-dimethyl-4,5-dicarbonsäure-4-[(4-chlorphenyl)-amid]-5-{{[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}},  
[1,3]Dioxolan-2,2-dimethyl-4,5-dicarbonsäure-4-[(4-chlorphenyl)-amid]-5-{{[4-(2-oxo-1H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid}},  
10 1-BOC-piperazin-1,2-dicarbonsäure-1-[4-chlorphenyl]-amid]-2-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}},  
Piperazin-1,2-dicarbonsäure-1-[4-chlorphenyl]-amid]-2-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}},  
15 [1,3]Oxazinan-3,4-dicarbonsäure-1-[4-chlorphenyl]-amid]-2-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}},  
(2R,4S)-4-Ethynyl-4-hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}},  
4-Oxa-6-aza-spiro[2.4]heptan-6,7-dicarbonsäure-6-[(4-chlorphenyl)-amid]-7-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}},  
20 (2R,4R)-4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(6-chlorpyridin-3-yl)-amid]-2-{{[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid}},  
(2R,4R)-4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(6-chlorpyridin-3-yl)-amid]-2-{{[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amid}},  
25 (2R,4S)-4-Acetamino-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-{{[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}},  
(2R,4S)-4-Butylsulfonylamino-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}},  
30 (R)-4-Oxo-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chloro-phenyl)-amid]-2-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}},  
(2R,4S)-4-Amino-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}},  
35 (S)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}},  
(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}},

- (2R,4R)-1-[2-(4-Chlor-phenyl)-acetyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
5 (2R,4R)-1-(4-Chlor-benzoyl)-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
(2R,4R)-4-Methoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
10 (2R,4R)-4-Methoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},  
(2R,4R)-4-Methoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
15 (2R,4R)-4-Methoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amid},  
(2R,4S)-4-(2-Methylpropanoyl-amino)-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure- 1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
20 (2R,4R)-1-(1-1*H*-Indol-3-yl-methanoyl)-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
(2R,4R)-1-(1-1*H*-Indol-6-yl-methanoyl)-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
25 (2R,4R)-4-Ethoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
(2R,4R)-4-Ethoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-1*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},  
(2R,4R)-4-Ethoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
30 (2R,4S)-4-Ethynyl-4-hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-1*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},  
(2R,4S)-4-Ethynyl-4-hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amid},  
35 4,4-Difluor-(R)-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

- (2R,4R)-4-Methoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid],  
5 (R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid],  
(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid],  
10 (R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-2-[(4-chlorphenyl)-amide]-1-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid],  
(S)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-2-[(4-chlorphenyl)-amide]-1-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid],  
15 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-3-methoxy-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid],  
(R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-3-methoxy-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid],  
20 (R)-1-{2-[4-(3-Oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid,  
(S)-1-{2-[4-(3-Oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid,  
25 (2R,4R)-1-{2-[4-(3-Oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetyl}-4-methoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid,  
(2R,4S)-1-{2-[4-(3-Oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetyl}-4-methoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid,  
30 (S)-1-{2-[4-(2-Oxo-1H-pyridin-1-yl)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid,  
(S)-1-{2-[4-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid,  
35 (R)-1-{2-[4-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid,

- (R)-1-[4-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-benzoyl]-pyrrolidin-2-carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid,  
5 (R)-1-[4-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-phenyl-oxycarbonyl]-pyrrolidin-2-carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid,  
(2R,4R)-4-Ethoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-{[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amid},  
10 (2R,4R)-4-Ethoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-{[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
(2R,4R)-4-(Prop-2-in-yloxy)-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
15 (2R,4R)-4-(But-2-in-yloxy)-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
(2R,4R)-4-(2,3-Dihydroxypropoxy)-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
20 (2R,4R)-4-(2-Hydroxy-3-pyrrolidin-1-ylpropoxy))-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
(2R,4R)-4-(2-Oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy)-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
25 (2R,4R)-4-(3-Amino-2-hydroxy-propoxy)-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
(R)-2,5-Dihydro-pyrrol-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(2-oxo-1H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amid},  
30 (R)-2,5-Dihydro-pyrrol-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(2-oxo-1H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},  
(R)-2,5-Dihydro-pyrrol-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
35 (R)-2,5-Dihydro-pyrrol-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

(2S,3S)-3-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
5 (2S,4S)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
(2R,4R)-3-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[2-methoxycarbonyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
10 ~ (2R,4R)-3-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[2-carboxy-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
(2R, 3S, 4R)-3,4-Dihydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
15 (2R,4R)-4-Allyloxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
(2R,4R)-4-(Prop-2-in-yloxy)-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
20 (2R,4S)-4-(Prop-2-in-yloxy)-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
25 (2R,4R)-4-(Methoxycarbonylmethoxy)-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
(2R,4R)-4-(Carboxymethoxy)-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
30 (2R,4R)-4-Methoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-brom-phenyl)-amid]-2-{[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
(2R,4R)-4-(2,3-Dihydroxy-propoxy)-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid] 2-{[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
35 (2R,4R)-4-Methoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{N-methoxycarbonylmethyl-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

- (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-cyclohexan-1-yl]-amid},  
5 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid}, ESI 442;  
(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[3-methyl-4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid},  
10 ESI 456;  
(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[4-{2-[(E)-cyanimino]-imidazolidin-1-yl}-phenyl]-amid},  
15 ESI 468;  
(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(2-imino-5-methyl-thiazol-3-yl)-phenyl]-amid}, ESI  
473;  
(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[2-aminocarbonyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 502;  
20 (2R,4R)-4-Hydroxy-2-methyl-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-acryloyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid  
25 (2R,4R)-1-[(E)-3-Thiophen-3-yl-acryloyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
(2R,4R)-1-[(2E,4E)-5-Phenyl-penta-2,4-dienyloyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
30 (2R,4R)-1-[(E)-3-(5-Methyl-furan-2-yl)-acryloyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
(2R,4R)-1-[(E)-3-Thiophen-2-yl-acryloyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
35 (2R,4R)-1-[(E)-3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-acryloyl]-4-methoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,

- (2R,4R)-1-[(E)-3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-acryloyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
5 (2R,4R)-1-[(E)-3-(4-Chlor-phenyl)-acryloyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-Dichlor-phenyl)-acryloyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
10 (2R,4R)-1-[(E)-3-(4-Chlor-phenyl)-acryloyl]-4-methoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-Dichlor-phenyl)-acryloyl]-4-methoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
15 (2R,4R)-1-[(E)-3-1*H*-Imidazol-4-yl-acryloyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-acryloyl]-4-methoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
20 (2R,4R)-1-[(E)-3-(5-Chlor-furan-2-yl)-acryloyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-Chlor-furan-2-yl)-acryloyl]-4-methoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
25 (2R,4R)-1-[(E)-3-(4-Chlor-phenyl)-acryloyl]-4-ethoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-Dichlor-phenyl)-acryloyl]-4-ethoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
30 (2R,4R)-1-[(E)-3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-acryloyl]-4-ethoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-Chlor-phenyl)-acryloyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
35 (2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-Dichlor-phenyl)-acryloyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,

(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-Chlor-furan-2-yl)-acryloyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,

5 (2R,4R)-1-[(E)-3-(5-Chlor-furan-2-yl)-acryloyl]-4-methoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,

10 (2R,4R)-1-[(E)-3-(4-Chlor-phenyl)-acryloyl]-4-methoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,

15 (2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-Dichlor-phenyl)-acryloyl]-4-methoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,

20 (2R,4R)-1-[(E)-3-(4-Chlor-phenyl)-acryloyl]-4-ethoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,

25 (2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-Dichlor-phenyl)-acryloyl]-4-ethoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,

30 (2R,4R)-1-[(E)-3-(5-Chlor-furan-2-yl)-acryloyl]-4-ethoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,

35 (2R,4R)-1-[(E)-3-1*H*-Imidazol-4-yl-acryloyl]-4-ethoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,

(2R,4R)-1-[(E)-3-1*H*-Imidazol-4-yl-acryloyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,

(2R,4R)-1-[(E)-3-1*H*-Imidazol-4-yl-acryloyl]-4-methoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,

(2R,4R)-1-[(E)-3-1*H*-Imidazol-4-yl-acryloyl]-4-ethoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,

- (2R,4R)-1-[(E)-3-Pyridin-3-yl-acryloyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
5 (2R,4R)-1-[(E)-3-Pyridin-3-yl-acryloyl]-4-ethoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
(2R,4R)-1-[(E)-3-Pyridin-3-yl-acryloyl]-4-methoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
10 (2R,4R)-1-[(E)-3-Pyridin-3-yl-acryloyl]-4-ethoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
(2R,4R)-1-[(E)-3-Pyridin-3-yl-acryloyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
15 (2R,4R)-1-[(E)-3-Pyridin-4-yl-acryloyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
(2R,4R)-1-[(E)-3-Pyridin-4-yl-acryloyl]-4-ethoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
20 (2R,4R)-1-[(E)-3-1*H*-Imidazol-4-yl-acryloyl]-4-methoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-Brom-thiophen-2-yl)-acryloyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
25 (2R,4R)-1-[(E)-3-(4-Brom-thiophen-2-yl)-acryloyl]-4-ethoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-Brom-thiophen-2-yl)-acryloyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
30 (2R,4R)-1-[(E)-3-(5-Brom-thiophen-2-yl)-acryloyl]-4-ethoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
(R)-1-[4-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-benzoyl]-pyrrolidin-2-carbonsäure-(4-chlor-phenyl)-amid,  
35 (S)-1-[4-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-benzoyl]-pyrrolidin-2-carbonsäure-(4-chlor-phenyl)-amid,  
(R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[4-(5-oxo-[1,4]oxazepan-4-yl)-phenyl]-amid}},

- (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(5-oxo-[1,4]oxazepan-4-yl)-phenyl]-amid},  
5 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-((S)-2-methyl-3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
(2R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-((S)-2-methyl-3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
10 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-((R)-2-methyl-3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
(2R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-((R)-2-methyl-3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
15 (2R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-2-phenoxy-phenyl]-amid},  
(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[2-fluor-4-((R)-2-methyl-3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
20 Piperidin-1,3-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-3-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
Piperidin-1,3-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-3-{[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
25 (2R,4R)-4-(2-Methoxy-ethoxy)-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-[1,4]oxazepan-4-yl)-phenyl]-amid},  
30 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[2-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},  
35 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[2-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5

24. Pyrrolidin-carbonsäurederivate ausgewählt aus der Gruppe

- (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid] 2-[(1'-methyl-[1,4']bipiperidinyl-4-yl)-amid],  
10 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid] 2-[(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-amid],  
(2R,4R)-4-Ethoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid] 2-[(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-amid],  
15 (2R,4R)-4-Hydroxy-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-carbonyl)-pyrrolidin-1-carbonsäure-(4-chlor-phenyl)-amid,  
(2R,4R)-4-Hydroxy-2-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-carbonyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-(4-chlor-phenyl)-amid,  
20 (2R,4R)-2-[4-(4-Fluor-phenyl)-piperazin-1-carbonyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-1-carbonsäure-(4-chlor-phenyl)-amid,  
(2R,4R)-4-Hydroxy-2-[4-hydroxy-4-(4-methoxy-phenyl)-piperidin-1-carbonyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-(4-chlor-phenyl)-amid,  
25 (2R,4R)-4-Hydroxy-2-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-carbonyl)-pyrrolidin-1-carbonsäure-(4-chlor-phenyl)-amid,  
(2R,4R)-2-[4-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-carbonyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-1-carbonsäure-(4-chlor-phenyl)-amid,  
30 (2R,4R)-2-[4-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yl)-piperazin-1-carbonyl]-4-hydroxy-pyrrolidin-1-carbonsäure-(4-chlor-phenyl)-amid,  
(2R,4R)-4-Hydroxy-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-carbonyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-(4-chloro-phenyl)-amid;  
35 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[2-(2-dimethylamino-ethoxy)-4-morpholin-4-yl-phenyl]-amid},

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2- dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid] 2-[(2-ethoxy-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amid],

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2- dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[(4-morpholin-4-yl-2-propoxy-phenyl)-amid],

5

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10

25. Cyclopentan-carbonsäurederivate ausgewählt aus der Gruppe

15

(rac)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-cyclopentancarbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,

(rac)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-cyclopentancarbonsäure-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,

20

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

25

26. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-23 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

30

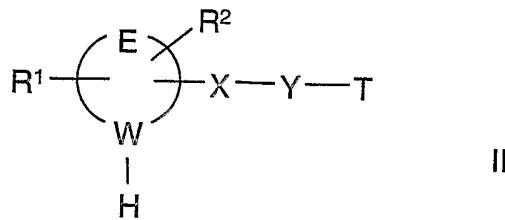
a) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin

W N und

G NH bedeuten,

eine Verbindung der Formel II

35



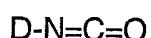
5

worin

$R^1$ ,  $R^2$ , E, X, Y und T die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

10 und W N bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel III



III

15 worin

D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

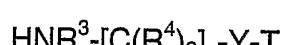
umsetzt,

20

oder

b) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin  
25  $X -[C(R^4)_2]_nCONR^3[C(R^4)_2]_n-$  bedeutet,

eine Verbindung der Formel IV



IV

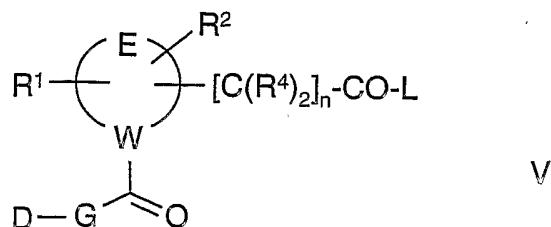
30

worin  $R^3$ , n, Y und T die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

35 mit einer Verbindung der Formel V

- 154 -

5



worin

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell  
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet und

10

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, D, E, G, W und n die in Anspruch 1 angegebene  
Bedeutung haben,

umsetzt,

15

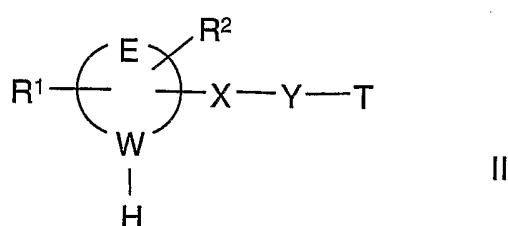
oder

c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin W N  
bedeutet,

20

eine Verbindung der Formel II

25



worin

30

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, E, X, Y und T die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung  
haben,

und W N bedeutet,

35

mit einer Verbindung der Formel VI

D-G-CO-L

VI

worin D und G die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben  
und

5 L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell  
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

umsetzt,

10 und/oder  
eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

15 27. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der  
Ansprüche 1 bis 23, sowie die Verbindungen der Ansprüche 24 und  
25, als Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa.

20 28. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der  
Ansprüche 1 bis 23, sowie die Verbindungen der Ansprüche 24 und  
25, als Inhibitoren des Koagulationsfaktors VIIa.

25 29. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I  
nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 23, oder eine  
Verbindung der Ansprüche 24 und 25, und/oder ihre pharmazeutisch  
verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere,  
einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie  
gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

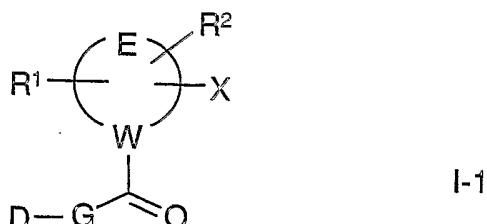
30 30. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I  
gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 23, oder einer  
Verbindung der Ansprüche 24 und 25, und/oder ihre pharmazeutisch  
verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich

deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

- 5           31. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 23, oder der Verbindungen der Ansprüche 24 und 25, und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen.
- 10          32. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von  
15           (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 23, oder einer Verbindung der Ansprüche 24 und 25, und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und  
20           (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.
- 25          33. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 23, oder von Verbindungen der Ansprüche 24 und 25, und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,  
30           zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen,
- 35

in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff

### 34. Zwischenverbindungen der Formel I-1

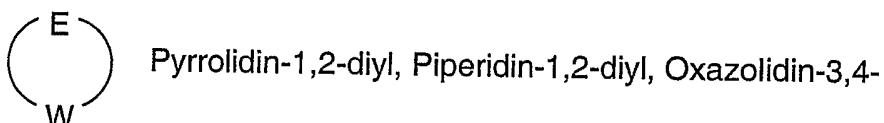


10 worin

D ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Imidazolyl.

$R^1$  H, OH, OA, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder Ethinyl.

$R^2$  H, OH, OA oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen.



20 oder 3,5-diyl.

G  $(\text{CH}_2)_n$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{NH-}$ ,  $-\text{CH}=\text{CH-}$  oder  
 $-\text{CH}=\text{CH-CH=CH-}$ ,

$$X \quad \text{COOH.}$$

25 A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen.

Halogen Cl, Br oder I

n = 0, 1 oder 2

**bedeuten**

sowie deren Isomere und Salze

30

35. Verbindungen nach Anspruch 34, ausgewählt aus der Gruppe

### 3-(4-Chlorophenylcarbamoyl)-oxazolidin-4-carbonsäure

### 3-(5-Chlorothiophen-2-carbonyl) oxazolidin-5-carbonsäure

35 sowie deren Isomere und Salze

## 36. Zwischenverbindungen ausgewählt aus der Gruppe

(2R,4S)-BOC-4-Ethynyl-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure,

(2R,4R)-BOC-4-Ethynyl-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure,

5

(2R,4S)-BOC-4-Ethynyl-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-alkylester,

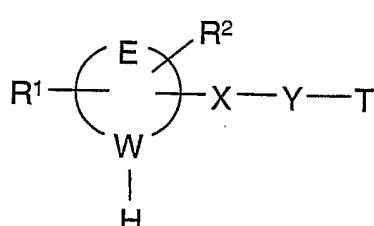
(2R,4R)-BOC-4-Ethynyl-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-alkylester,

wobei alkyl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome hat,

sowie deren Isomere und Salze.

10

## 37. Zwischenverbindungen der Formel I-2



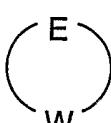
worin

$R^1$       H, =O, COOR<sup>3</sup>, OH, OA, NH<sub>2</sub>, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6  
20            C-Atomen, N<sub>3</sub>, Ethynyl, Vinyl, Allyloxy, NHCOA, NHSO<sub>2</sub>A,  
              OCH<sub>2</sub>COOA oder OCH<sub>2</sub>COOH,

$R^2$       H, OH, OA oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

$R^1$  und  $R^2$  zusammen auch einen spirocyclisch gebundenen 3- bis 6-  
25            gliedrigen Carbocyclylus,

$R^3$       H oder A,

 Pyrrolidin-1,2-diyl, Piperidin-1,2-diyl, Oxazolidin-3,4-

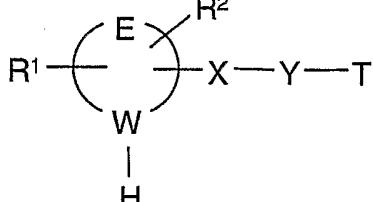
30            oder 3,5-diyl,

X            CONH,

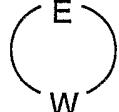
Y            unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Methyl,  
              Trifluormethyl, Ethyl, Propyl, Cl oder F substituiertes 1,3-  
35            oder 1,4-Phenylen,

T ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff substituiertes  
 Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-  
 yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-Pyridazin-2-yl,  
 Pyrazin-1-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl,  
 5 A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,  
 Hal F, Cl, Br oder I,  
 n 0, 1 oder 2,  
 bedeuten,  
 10 sowie deren Isomere und Salze.

## 38. Verbindungen nach Anspruch 37 der Formel I-2a,

15  I-2a

worin

R<sup>1</sup> H, =O, COOR<sup>3</sup>, OH, OA, NH<sub>2</sub>, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6  
 C-Atomen, N<sub>3</sub>, Ethinyl, Vinyl, Allyloxy, NHCOA, NHSO<sub>2</sub>A,  
 OCH<sub>2</sub>COOA oder OCH<sub>2</sub>COOH,  
 25 R<sup>2</sup> H, OH, OA oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,  
 R<sup>3</sup> H oder A,  


Pyrrolidin-1,2-diyl,  
 30 X CONH,  
 Y unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Methyl,  
 Trifluormethyl, Ethyl, Propyl, Cl oder F substituiertes 1,3-  
 oder 1,4-Phenylen,  
 35 T ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff substituiertes  
 Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-

yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-Pyridazin-2-yl,  
Pyrazin-1-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl,

A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

5 Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1 oder 2,

bedeuten, sowie deren Isomere und Salze.

39. Verbindungen nach Anspruch 38, ausgewählt aus der Gruppe  
(S)-Pyrrolidin-2-carbonsäure-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
(R)-Pyrrolidin-2-carbonsäure-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
(2*R*,4*R*)-4-Hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
4-Hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
(R)-4,4-Dimethoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
20 (2*R*,4*R*)-4-Methoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,  
sowie deren Isomere und Salze.
40. Arzneimittel nach Anspruch 30, enthaltend (2*R*,4*R*)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} und/oder seine pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und Aspirin.
41. Verwendung nach Anspruch 33, enthaltend (2*R*,4*R*)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} und/oder seine pharmazeutisch

verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere,  
einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, in  
Kombination mit Aspirin.

5

10

15

20

25

30

35