



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 07 744 T2** 2006.08.03

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 432 708 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 07 744.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US02/30541**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 780 364.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/027114**

(86) PCT-Anmeldetag: **24.09.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **03.04.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **30.06.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **30.11.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **03.08.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 471/04** (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

324443 P **24.09.2001** **US**

(73) Patentinhaber:

**Bayer Pharmaceuticals Corp., West Haven, Conn.,
US**

(74) Vertreter:

**Köhler, F., Dipl.-Biol. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 40723
Hilden**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**SMITH, A., Roger, Madison, US; WONG, C., Wai,
Trumbull, US; O'CONNOR, J., Stephen, Guilford,
US; CHOI, Soongyu, Skillman, US; KLUENDER, C.,
Harold, Trumbull, US; ZHANG, Zhonghua, Derby,
US; LAVOIE, C., Rico, Hamden, US; FAN, Jianmei,
Hamden, US; PODLOGAR, L., Brent, Hamden, US**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 1,5,6,7-TETRAHYDROPYRROLO[3,2-C]DERIVATEN ZUR
BEHANDLUNG DER FETTLLEIBIGKEIT**

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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende, Anmeldung bezieht sich auf die US-Voranmeldung mit der Seriennummer 60/324 443, eingereicht am 24. September 2001, deren Inhalt in ihrer Gesamtheit durch Bezugnahme hierin aufgenommen wird.

Gebiet der Erfindung

[0002] Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet von Pharmazeutika, insbesondere das Gebiet der Behandlung von Fettleibigkeit. In ganz spezifischer Weise betrifft die Erfindung bestimmte 1,5,6,7-Tetrahydropyrido[3,2-c]pyridinverbindungen, die zur Behandlung von Fettleibigkeit und damit zusammenhängenden Störungen sowie als Gewichtsabnahme- und Gewichtssteuerungsmittel nützlich sind.

Hintergrund der Erfindung

[0003] Fettleibigkeit, die als überschüssiges Körperfett relativ zu einer mageren Körpermasse definiert ist, stellt einen allgemein anerkannten Risikofaktor für eine Anzahl potenziell lebensbedrohender Krankheiten wie für Atherosklerose, Überdruck, Diabetes, Schlaganfall, Lungenembolie, Schlaf-Atmungsstillstand und für Krebs dar. Ferner macht sie zahlreiche chronische Bedingungen wie Atemungskrankheiten, Osteoarthritis, Osteoporose, Gallenblasenkrankheit und Dyslipidämien kompliziert. Das ungeheure Ausmaß dieses Problems spiegelt sich am besten in der Tatsache, dass die Todesraten mit ansteigendem Körpergewicht eskalieren. Mehr als 50% der Gesamt-Sterblichkeit kann mit Fettleibigkeit zusammenhängenden Bedingungen zugeordnet werden, sobald der Körpermassenindex (body mass index = BMI) 30 kg/m^2 übersteigt, wie dies bei 35 Millionen Amerikanern der Fall ist (Lee, JAMA 268: 2045–2049, 1992). Durch den Beitrag von mehr als 300.000 Todesfällen pro Jahr steht Fettleibigkeit an zweiter Stelle, lediglich übertroffen von Tabak-Rauchen als der häufigsten Ursache eines potenziell vermeidbaren Todes (McGinnis, JAMA 270: 2207–2212, 1993). Mit den ausufernden medizinischen Konsequenzen dieses Problems geht die ernste finanzielle Belastung einher, die dem Gesundheitsvorsorgesystem in den Vereinigten Staaten auferlegt ist. Es wird geschätzt, dass 30 bis 50% der Bevölkerung mittleren Alters als fettleibig betrachtet werden können (Kuczmarski et al., JAMA 272: 205–211, 1994). Die wirtschaftlichen Auswirkungen von Fettleibigkeit und ihren zugehörigen Krankheiten durch medizinisch bedingte Ausgaben und Einkommensverluste werden mit mehr als 68 Milliarden Dollar/Jahr angegeben (Colditz, Am. J. Clin. Nutr. 55: 503S–507S, 1992). Diese Zahl beinhaltet nicht die mehr als 30 Milliarden Dollar pro Jahr, die für Nahrung zur Gewichtsabnahme sowie für entsprechende Produkte und Programme ausgegeben werden (Wolf, Pharmacoeconomics 5: 34–37, 1994).

[0004] Die Anhäufung oder Beibehaltung von Körperfett weist eine direkte Beziehung zur Kalorieneinnahme auf. Umfassende Behandlungsprogramme waren daher auf Verhaltensmodifikationen gerichtet, um die Kalorieneinnahme zu verringern und körperliche Aktivitäten mit unzähligen Systemen zu steigern. Diese Methoden weisen eine nur eingeschränkte Wirksamkeit auf und stehen in Verbindung mit Rückfallraten von mehr als 95% (NIH Technology Assessment Conference Panel, Ann. Intern. Med. 119: 764–770, 1993).

[0005] Fettleibigkeit ist auch durch Verabreichung spezifischer Mittel, z.B. von anorektischen Mitteln, an fettleibige Personen behandelt worden. Allerdings stehen anorektische Mittel wie Dextroamphetamin, die Kombination der Nicht-Amphetamin-Arzneien von Phentermin mit Fenfluramin (Phen-Fen) sowie Dexfenfluramin (Redux) alleine in Zusammenhang mit ernsthaften Nebenwirkungen. Unverdauliche Materialien wie Olestra (OLEAN®, Mineralöl oder Neopentylester (siehe US 2,962,419)) sind als Ersatzstoffe für Nahrungsfett vorgeschlagen worden. Garciniasäure und Derivate davon sind als Behandlungsmittel von Fettleibigkeit durch Eingriff in die Fettsäure-Synthese beschrieben worden. Quellbare vernetzte Vinylpyridinharze sind als Appetitzügler über den Mechanismus einer Bereitstellung von Nicht-Nährstoffmasse beschrieben worden (siehe US 2,923,662).

[0006] Chirurgische Eingriffe, wie gastrische Zerteilungsoperationen, Leerdarm-Bypässe und Vagotomie, sind ebenfalls entwickelt worden, um ernsthafte Fettleibigkeit zu behandeln (Greenway, Endo. Metab. Clin. N. Amer. 25: 1005–1027, 1996). Obwohl diese chirurgischen Maßnahmen etwas wirkungsvoller auf lange Sicht sind, hat das Verhältnis von akutem Risiko zu Nutzen diese invasiven Operationseingriffe für krankhaft fettleibige Patienten gemäß der National Health Institutes (NIH)-Konsenskonferenz über Fettleibigkeitschirurgie (BMI $> 40 \text{ kg/m}^2$) vorbehalten gelassen (NIH Conference, Ann. Intern. Med. 115: 956–961, 1991). Daher stellt dieser Lösungsansatz keine Alternative für die große Mehrheit von Patienten mit Übergewicht dar, es sei denn, sie werden tiefgreifend fettleibig und leiden an den einhergehenden Komplikationen und/oder sie gelangen dahin.

[0007] Daher werden neue Vorgehensweisen und Zusammensetzungen dringend benötigt, die eine Gewichtsabnahme begünstigen und fördern.

[0008] Y. Nagai et al. (Chem. and Pharm. Bul. Pharm. Soc. Japan, Bd. 25, Nr. 8, 1977, Seiten 1911–1922) beschreiben die Synthese von 4,5,6,7-Tetrahydropyrrolo[3,2-c]pyridinderivaten, z.B. von 5-Methyl-1,2-diphenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin, das deutliche Antidepressionsaktivitäten zeigt.

[0009] K. Nagarajan et al. (Ind. J. Chem., Bd. 24B, S. 98–111) betrifft Verbindungen im Zusammenhang mit Antiimplantationsaktivität. Die Synthese von 5-Benzyl-1-(4-fluorphenyl)-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin als ein Pyrrolpiperidin wird beschrieben, das jedoch keine Antiimplantationsaktivität aufweist.

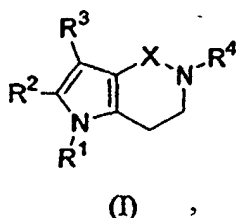
[0010] WO 01/01 969 beschreibt selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERM), z.B. 2,3-Diphenyl-2H-chromenderivate zur Behandlung und Vorbeugung von Fettleibigkeit, Bauchfett und von Insulin-Resistenz, welche mit Östrogen oder mit besonderen Geschlechtssteroid-Vorstufenverbindungen kombiniert werden können.

Zusammenfassung der Erfindung

[0011] Durch die vorliegende Erfindung werden substituierte 1,5,6,7-Tetrahydropyrrolo[3,2-c]pyridin- und substituierte 1,5,6,7-Tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on-Derivate bereitgestellt, bei denen herausgefunden worden ist, dass sie den Appetit zügeln und einen Gewichtsverlust in Labortieren induzieren. Durch die Erfindung werden auch Verfahren zur Synthese der Verbindungen angegeben, pharmazeutische Zusammensetzungen bereitgestellt, die die Verbindungen umfassen, sowie Verfahren zur Verwendung solcher Verbindungen zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Appetitzügelung, wobei ein Gewichtsverlust induziert wird, und zur Behandlung von Fettleibigkeit und mit Fettleibigkeit zusammenhängenden Störungen angegeben.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0012] Die Erfindung betrifft substituierte 1,5,6,7-Tetrahydropyrrolo[3,2-c]pyridin- (auch bezeichnet als "Pyrrolpiperidin"-) und substituierte 1,5,6,7-Tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on-(auch bezeichnet als "Pyrrolpiperidinon"-)Derivate, die zur Behandlung von Fettleibigkeit verwendet und genutzt werden können. Die vorliegende Erfindung betrifft die Verbindung der Formel (I):



worin gilt:

R¹ ist Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, (C₁₋₆)Alkylthio, Trifluormethyl, Carboxyl, Amino, Cyano, Nitro, (C₁₋₆)Alkylcarbonylamino, (C₁₋₆)Alkylaminocarbonylamino oder von mit einem oder mehreren Halogenen substituiertem Phenyl;

R² ist Wasserstoff,

Halogen,

(C₁₋₆)Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl oder mit einem oder mehreren Fluoratomen,

Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₂₋₈)Alkenyl, (C₂₋₈)Alkynyl, (C₁₋₆)Alkoxy, (C₁₋₆)Alkylthio, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carboxyl, Amino, Cyano, Nitro, (C₁₋₆)Alkylcarbonylamino, (C₁₋₆)Alkylaminocarbonylamino oder von Phenyl,

oder

ein 5- bis 10-gliedriger aromatischer mono- oder bicyclischer heterocyclischer Rest, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano oder von Nitro;

R³ ist Wasserstoff, (C₁₋₆)Alkyl oder Benzyl;

X ist -C(=O)- oder CH₂,

mit der Maßgabe, dass gilt:

wenn X -(C=O)- ist, ist R⁴:

Wasserstoff,

(C₁₋₉)Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Hydroxy, Benzyloxy, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano oder von Fluor,

Benzyl oder Phenyl, gegebenenfalls substituiert am Phenylring mit einem oder mehreren Resten von (C₁₋₆)Alkyl, Hydroxy, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano, Nitro oder von Halogen,

Piperidin-4-yl, Piperidin-3-yl oder Pyrrolidin-3-yl, die jeweils am Stickstoffatom des Piperidin- oder Pyrrolidinrings mit (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)-Hydroxyalkyl, Benzyl oder mit Phenyl gegebenenfalls substituiert sind, worin die Benzyl- oder Phenylgruppe am Phenylring gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy oder von Trifluormethyl substituiert sind,

-NR⁵R⁶, worin R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 10-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest bilden, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten von (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Hydroxy-substituiertem (C₁₋₃)Alkyl, (C₁₋₃)Alkoxy-substituiertem (C₁₋₃)Alkyl, Benzyl, Phenyl, Hydroxy oder von Fluor substituiert ist,

oder

ein 5- bis 10-gliedriger aromatischer mono- oder bicyclischer heterocyclischer Rest, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano oder von Nitro, und wenn X = CH₂, ist R⁴:

(C₂₋₆)Alkyl,

cyclisches (C₃₋₇)Alkyl, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten von (C₁₋₆)Alkyl, Hydroxy, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano oder von Fluor substituiert ist,

2-Hydroxy-1-propyl, substituiert an der 3-Position mit (C₁₋₆)Alkoxy, Benzyloxy, Phenoxy, Pyridinyloxy oder mit Furylmethoxy, worin die Benzyloxy-, Phenoxy-, Pyridinyloxy- oder Furylmethoxygruppe am Phenyl-, Pyridinyl- oder Furylring mit einem oder mehreren Resten von Halogen, Cyano, Nitro, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy oder von Trifluormethyl gegebenenfalls substituiert ist,

Benzyl, das am Phenylring mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Hydroxy, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, (C₁₋₆)Alkylcarbonylamino, (C₁₋₆)Alkylsulfonyl, (C₁₋₆)Alkylamino, Bis(C₁₋₆)alkylamino oder mit -NR⁵R⁶ substituiert ist,

worin R⁵ und R⁶ des -NR⁵R⁶-Restes zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 10-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest bilden, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten von (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Hydroxy oder von Fluor substituiert ist,

Phenyl, substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, (C₁₋₆)Alkylaminocarbonyl, (C₁₋₆)Alkylaminosulfonyl, (C₁₋₆)Alkylsulfonyl oder von Phenyl,

Piperidin-4-yl, Piperidin-3-yl oder Pyrrolidin-3-yl, unsubstituiert oder substituiert am Stickstoffatom des Piperidin- oder Pyrrolidinrings mit (C₁₋₆)Alkyl, Hydroxy-substituiertem (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₃)Alkoxy-substituiertem (C₁₋₃)Alkyl, Benzyl oder mit Phenyl, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten von (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl oder von Cyano substituiert ist,

-(C=O)-R⁷

worin R⁷ ist:

(C₁₋₉)Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Hydroxy, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Fluor, Benzyloxy oder von Phenoxy, worin die Benzyloxy- oder Phenoxygruppe gegebenenfalls am Phenylring mit einem oder mehreren Halogenen substituiert sind,

(C₁₋₆)Alkoxy, Benzyloxy oder Phenoxy, die jeweils mit einem oder mehreren Resten von (C₁₋₆)Alkyl, Hydroxy, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl oder von Fluor gegebenenfalls substituiert sind,

Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, Hydroxy-substituiertem (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Cyano, Nitro, Bis[(C₁₋₆)alkyl]amino, (C₁₋₆)Alkylsulfonyl, (C₁₋₆)Alkylsulfonylamino, (C₁₋₆)Alkylcarbonylamino oder von (C₁₋₆)Alkylaminocarbonylamino, ein 5- bis 10-gliedriger aromatischer mono- oder bicyclischer heterocyclischer Rest, der jeweils mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano oder von Nitro gegebenenfalls substituiert ist,

-(C=O)NR⁸R⁹, worin R⁸ und R⁹, jeweils unabhängig von einander, sind:

Wasserstoff,

(C₁₋₉)Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Hydroxy, (C₁₋₆)Alkoxy, Benzyloxy, Trifluormethyl, Cyano oder von Fluor,

ein 5- bis 10-gliedriger aromatischer mono- oder bicyclischer heterocyclischer Rest, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano oder von Nitro,

Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano oder von Nitro, oder worin

R⁸ und R⁹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 10-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest bilden, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten von (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Hydroxy, Hydroxy-substituiertem (C₁₋₃)Alkyl, (C₁₋₃)Alkoxy-substituiertem (C₁₋₃)Alkyl, Benzyl, Phenyl oder von Fluor substituiert ist,

oder

-SO₂R¹⁰, worin R¹⁰ ist:

(C₁₋₉)-A-yl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Hydroxy, (C₁₋₆)alkoxy, Benzyl-alkoxy, Trifluormethyl, Cyano oder von Fluor,

Benzyl, worin der Phenylring gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten von (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro oder von Halogen substituiert ist,

Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano oder von Nitro,

1- oder 2-Naphthyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano, Bis[(C₁₋₆)alkyl]amino oder von (C₁₋₆)Alkylamino, oder

ein 5- bis 10-gliedriger aromatischer mono- oder bicyclischer heterocyclischer Rest, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano oder von Nitro;

und pharmazeutische Salze und Ester davon.

[0013] Die oben identifizierten Begriffe haben durchgehend die folgende Bedeutung:

Der Begriff "Halogen" bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Jod.

Die Begriffe "(C₁₋₃)Alkyl", "(C₁₋₆)Alkyl", "(C₂₋₆)Alkyl" und "(C₁₋₉)Alkyl" bedeuten jeweils lineare oder verzweigte C₁₋₃-, C₁₋₆-, C₂₋₆- und C₁₋₉-Alkylgruppen, die auch einen cyclischen Alkylrest als Teil der Alkylgruppe einschließen können. Beispielsweise sind Gruppen wie Cyclopropyl-, Cyclohexyl-, Cyclopropylmethyl- und Cycloheptylmethylgruppen eingeschlossen. Die bevorzugten Alkylgruppen sind Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Isopropylgruppen.

Der Begriff "cyclisches (C₃₋₇)Alkyl" bedeutet eine cyclische C₃₋₇-Alkylgruppe, wie z.B. Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

Der Begriff "(C₂₋₈)Alkenyl" und "(C₂₋₈)Alkynyl" bedeutet jeweils lineare oder verzweigte C₂₋₈-Alkylgruppen, die eine Doppel- bzw. Dreifachbindung enthalten.

Der Begriff "(C₁₋₃)Alkoxy" und "(C₁₋₆)Alkoxy" bedeutet jeweils eine (C₁₋₃)Alkyloxy- und eine (C₁₋₆)Alkoxygruppe.

Die Angabe "5- bis 10-gliedriger gesättigter oder ungesättigter heterocyclischer Rest" bedeutet einen kondensierten oder verbrückten mono-, bi- oder tricyclischen, nicht-aromatischen heterocyclischen Rest, der 1 bis 3 der Heteroatome aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten kann. Diese Reste schließen z.B. die folgenden Reste ein: Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Piperazin-1-yl, Hexahydroazepin-1-yl, Azepan-1-yl, Morpholin-4-yl und Thiomorpholin-4-yl.

Die Angabe "5- bis 10-gliedriger aromatischer monocyclischer oder bicyclischer heterocyclischer Rest" bedeutet einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen heterocyclischen Rest oder einen kondensierten bicyclischen aromatischen heterocyclischen Rest, der 1 bis 3 der Heteroatome aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann. Diese Reste schließen z.B. die folgenden Reste ein: Furyl, Thienyl, Isoxazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Benzofuranyl und Benzothieryl.

[0014] Wird ein Rest als substituiert beschrieben, kann er 1 oder mehr der angegebenen Substituenten aufweisen, die an einer verfügbaren Position auf dem Rest angeordnet sein können. Liegen 2 oder mehr Substituenten an einem Rest vor, soll jeder unabhängig von einander in jedem Fall definiert sein.

[0015] Repräsentative Salze der Verbindungen der Formel (I) schließen die herkömmlichen, nicht-toxischen Salze und die quartären Ammoniumsalze ein, die z.B. aus anorganischen oder organischen Säuren oder Basen mit im Stand der Technik gut bekannten Mitteln und Maßnahmen gebildet werden. Beispielsweise schließen derartige Säureadditionssalze Acetat, Adipat, Alginat, Ascorbat, Aspartat, Benzoat, Benzolsulfonat, Bisulfat, Butyrat, Zitrat, Kamphorat, Kampfersulfonat, Zinnamat, Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Fumarat, Glucoheptanoat, Glycerophosphat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrojodid, 2-Hydroxyethansulfonat, Itaconat, Lactat, Maleat, Mandelat, Methansulfonat, 2-Naphthalinsulfonat, Nicotinat, Nitrat, Oxalat, Pamoat, Pectinat, Persulfat, 3-Phenylpropionat, Picrat, Pivalat, Propionat, Succinat, Sulfonat, Tartrat, Thiocyanat, Tosylat und Undecanoat ein.

[0016] Basensalze schließen Alkalimetallsalze wie Kalium- und Natriumsalze, Erdalkalimetallsalze wie Calcium- und Magnesiumsalze und Ammoniumsalze mit organischen Basen wie Dicycloaminsalze und N-Methyl-D-glucamin ein. Außerdem können basische Stickstoff-haltige Gruppen mit solchen Mitteln wie mit Niederalkylhalogeniden wie mit Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylchloriden, -bromiden und -jodiden, mit Dialkylsul-

faten wie mit Dimethyl-, Diethyl-, Dibutyl- und Diamylsulfaten, mit langkettigen Halogeniden wie mit Decyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchloriden, -bromiden und -jodiden, mit Aralkylhalogeniden wie mit Benzyl- und Phenethylbromiden und mit weiteren Mitteln quaterniert werden.

[0017] Die Ester in der vorliegenden Erfindung sind nicht-toxische, pharmazeutisch zulässige Esterderivate der Alkohole der Formel (I). Diese schließen Esterderivate ein, hergestellt aus Essig-, Benzoe-, Mandel-, Stearin-, Milch-, Salicyl-, Hydroxynaphthoe-, Glucoheptan- und aus Gluconsäure. Die Alkoholverbindungen der Formel (I) können mit einer Vielzahl herkömmlicher Verfahren verestert werden, einschließlich einer Reaktion der entsprechenden Anhydride, Carbonsäuren und Säurechloride mit der Alkoholgruppe der Verbindung der Formel (I). Das entsprechende Anhydrid wird mit dem Alkohol in der Gegenwart eines Acylierungskatalysators wie von 1,8-Bis[dimethylamino]naphthalin oder von DMAP (N,N-Dimethylaminopyridin) umgesetzt. Eine entsprechende Carbonsäure kann mit dem Alkohol in der Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels wie von Dicyclohexylcarbodiimid, 1-[3-Dimethylaminopropyl]-3-ethylcarbodiimid oder weiterer wasserlöslicher Dehydratisierungsmittel, die eingesetzt werden, um die Reaktion durch Beseitigung des Wassers voranzutreiben, und gegebenenfalls mit einem Acylierungskatalysator umgesetzt werden. Veresterungen können auch mit der entsprechenden Carbonsäure in der Gegenwart von Trifluoressigsäureanhydrid und gegebenenfalls von Pyridin oder in der Gegenwart von N,N-Carbonyldiimidazol mit Pyridin durchgeführt werden. Die Reaktion eines Säurechlorids mit einem Alkohol kann mit einem Acylierungskatalysator wie mit DMAP oder mit Pyridin durchgeführt werden. Der Fachmann erkennt sofort, wie diese sowie weitere Verfahren zur Veresterung von Alkoholen erfolgreich durchzuführen sind. Empfindliche oder reaktive Gruppen an der Verbindung der Formel (I) können bei den obigen Verfahren zur Bildung von Estern geschützt werden müssen, und die Schutzgruppen können mit im Stand der Technik gut bekannten herkömmlichen Verfahren gebunden und wieder abgespalten werden.

[0018] Anzumerken ist, dass Diastereomere und Enantiomere der als Beispiele genannten Strukturen oft möglich sein werden, und dass reine Isomere bevorzugte Ausgestaltungen darstellen. Die reinen Stereoisomeren und die Mischungen davon sollen im Rahmen und Umfang der Erfindung liegen.

[0019] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können, entweder durch die Natur der asymmetrischen Zentren oder durch eingeschränkte Rotation, in der Form von Isomeren vorliegen. Jedes Isomer kann in der (R)- oder (S)- oder der (R, S)-Konfiguration und vorzugsweise in der (R)- oder (S)-Konfiguration vorliegen, welches Isomer auch immer das aktivste sein mag.

[0020] Alle Isomeren, ob getrennt, rein, teilweise rein oder in racemischer Mischung, der Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind vom Umfang und Rahmen der vorliegenden Erfindung umfasst. Die Reinigung der genannten Isomeren und die Auftrennung der genannten Isomerenmischungen können mit im Stand der Technik bekannten Standardverfahren bewerkstelligt werden.

[0021] Geometrische Isomere durch die Natur der Substituenten an einer Doppelbindung oder einem Ring können in der cis (=Z)- oder trans (=E)-Form vorliegen, und beide isomere Formen sind vom Inhalt und Umfang der vorliegenden Erfindung umfasst.

[0022] Das besondere Verfahren, das zur Herstellung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung zur Anwendung gelangt, hängt von der spezifischen Verbindung ab, die angestrebt wird. Solche Faktoren wie die Auswahl der spezifischen Reste und der spezifischen Substituenten an den verschiedenen Resten spielen alle eine Rolle im Ablaufweg, der zur Herstellung der spezifischen Verbindungen der vorliegenden Erfindung einzuschlagen ist. Diese Faktoren werden vom Durchschnittsfachmann unmittelbar und ohne Weiteres erkannt.

[0023] Zur Synthese einer besonderen Verbindung erkennt der Fachmann, dass die Verwendung von Schutzgruppen zur Synthese von Verbindungen erforderlich ist, die bestimmte Substituenten enthalten. Eine Beschreibung geeigneter Schutzgruppen und entsprechender Verfahren zur Bindung und erneuten Abspaltung solcher Gruppen sind zu finden in: Protective Groups in Organic Synthesis, Zweite Ausgabe, T. W. Greene, John Wiley & Sons, New York, 1991.

[0024] In den unten dargestellten Reaktionsschemen erkennt der Fachmann, dass tatsächlich eingesetzte Reagenzien und Lösungsmittel aus mehreren Reagenzien und Lösungsmitteln ausgewählt werden können, die als wirkungsvolle gleichwertige Produkte im Stand der Technik bekannt sind. Sind spezifische Reagenzien oder Lösungsmittel in einem Reaktionsschema angegeben, ist daher davon auszugehen, dass diese erläuterten Beispiele von Bedingungen darstellen, die zur Durchführung des entsprechenden besonderen Reaktionsschema erwünscht sind. Abkürzungen, die im Begleittext nicht identifiziert sind, sind weiter unten in der vorliegenden Beschreibung unter der Überschrift "Abkürzungen und Akronyme" aufgelistet.

[0025] Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Erfindung anzugeben und zur Verfügung zu stellen. Die Verbindungen können aus rasch verfügbaren Materialien mit den in den weiter unten angegebenen Reaktionsschemata 1 und 2 dargestellten Verfahren sowie durch entsprechende offensichtliche Modifikationen davon hergestellt werden.

[0026] Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Bulimie und Fettleibigkeit, einschließlich damit zusammenhängender Dyslipidämie, sowie weiterer durch Fettleibigkeit und Übergewicht bedingter Komplikationen wie von z.B. Cholesterin-Gallensteinen, Krebs (z.B. in Darm, Rektum, Prostata, Brust, Eierstöcken, Endometrium, Nacken/Hals, Gallenblase und im Gallengang), menstrualer Abnormalitäten, Unfruchtbarkeit, polyzystischer Eierstöcke, Osteoarthritis und von Schlaf-Atmungsstillstand, sowie für eine Anzahl damit zusammenhängender weiterer pharmazeutischer Anwendungen, wie der Regulierung von Appetit und Nahrungsaufnahme, Dyslipidämie, Hypertriglyceridämie, Syndrom, Typ II-Diabetes (nicht-Insulin-abhängiger Diabetes), atherosklerotischer Krankheiten wie von Herzversagen, Hyperlipidämie, Hypercholesterämie, niedrigen HDL-Gehalten, Überdruck, Herzgefäßkrankheit (einschließlich Atherosklerose, koronarer Herzkrankheit, koronarer Arterienkrankheit und Hochdruck), Hirngefäßkrankheiten und peripheraler Gefäßkrankheiten. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auch zur Behandlung physiologischer Störungen angewandt werden, die z.B. die Regulierung einer Insulinempfindlichkeit, einer Entzündungsreaktion, von Plasmatriglyceriden, HDL, LDL und von Cholesteringehalten und dgl. betreffen.

[0027] Von den Verbindungen der Formel (I) der vorliegenden Erfindung ist zu erwarten, dass sie als therapeutische Mittel wertvoll sind. Demgemäß schließt eine Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung Verfahren zur Behandlung der oben identifizierten verschiedenen Krankheitsbedingungen bei einem Patienten (einschließlich von Säugtieren) ein, wobei man dem genannten Patient eine Zusammensetzung verabreicht, die eine Menge der Verbindung der Formel (I) enthält, die sich zur Behandlung der ins Auge gefassten Krankheitsbedingung bzw. entsprechender Zustände auswirkt.

[0028] Die Verbindungen der Formel (I) können allein oder in Kombination mit 1 oder mehreren zusätzlichen therapeutischen Mitteln verabreicht werden. Eine Kombinationstherapie schließt die Verabreichung einer einzelnen pharmazeutischen Dosierungsformulierung, die eine Verbindung der Formel (I) und 1 oder mehrere zusätzliche therapeutische Mittel enthält, sowie die Verabreichung der Verbindung der Formel (I) und jeweils zusätzliche therapeutische Mittel in ihrer eigenen getrennten pharmazeutischen Dosierungsformulierung ein. Beispielsweise können eine Verbindung der Formel (I) und ein therapeutisches Mittel dem Patient gemeinsam in einer einzelnen oralen Dosierungszusammensetzung wie einer Tablette oder Kapsel oder jedes Mittel in getrennten oralen Dosierungsformulierungen verabreicht werden.

[0029] Bei Anwendung getrennter Dosierungsformulierungen werden die Verbindungen der Formel (I) und das eine oder die mehreren zusätzlichen therapeutischen Mittel im Wesentlichen zum gleichen Zeitpunkt (z.B. gleichzeitig) oder zu getrennt erfolgenden Zeitpunkten (z.B. nach einander) verabreicht.

[0030] Beispielsweise können die Verbindungen der Formel (I) in Kombination mit weiteren Therapien und Arzneimitteln zur Behandlung von Fettleibigkeit z.B. in Kombination mit β_3 -Adrenorezeptoragonisten wie mit CL-316,243 oder in Kombination mit einer Arzneiverbindung, die die Verdauung und/oder den Metabolismus moduliert, als Arzneimittel angewandt werden, die die Thermogenese, Lipolyse, Darmbeweglichkeit, Fettabsorption und das Sättigungsgefühl modulieren.

[0031] Außerdem können die Verbindungen der Formel (I) in Kombination mit 1 oder mehreren der folgenden hypoglycämischen Mitteln zur Behandlung von Diabetes oder auf Diabetes bezogenen Störungen verabreicht werden: mit Insulin; mit Biguanidinen wie Metformin oder Buformin; mit Sulfonylharnstoffen wie Acetohexamid, Chlorpropamid, Tolazamid, Tolbutamid, Glyburid, Glipizid, Glyclazid; oder mit jedem weiteren Insulin-Sekretagog wie z.B. mit Repaglinid und Nateglinid; oder mit α -Glycosidase-Inhibitoren wie mit Acarbose, Voglibose oder mit Miglitol. Auch können die Verbindungen der Formel (I) in Kombination mit HMG-Co-A-Reduktase-Inhibitoren (Statinen), Gallensäure-bindendem Harz oder mit Fibrinsäurederivaten zur Verbesserung des Lipidprofils von Personen mit Dyslipidämie angewandt werden. Verbindungen der Formel (I) können auch in Kombination mit Mitteln angewandt werden, die den Bluthochdruck regulieren (z.B. mit Inhibitoren des Gefäßspannungsumwandlungsenzyms (angiotension converting enzyme = ACE), β -Blockern und mit Calciumkanal-Blockern).

[0032] Ferner wurde bei den Verbindungen der vorliegenden Erfindung ermittelt, dass sie in der Folge einer oralen Dosierung in Nagetieren in signifikanten Konzentrationen im Gehirn vorliegen und vorhanden sind. Da-

her können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung eine nutzbringende Anwendung zur Behandlung einer jeden von verschiedenen CNS-(Zentralnervensystem)- oder psychologischen Störungen, wie der Behandlung einer Substanz- oder Verhaltenssucht, und zur Behandlung von Störungen im Zusammenhang mit der Anwendung psychotroper Substanzen aufweisen. Desgleichen können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung eine nutzbringende Anwendung zur steuernden Handhabung und Behandlung von Wahrnehmungs- und Gedächtnisstörungen aufweisen.

[0033] Die Verbindungen der Formel (I) können auch, in freier Basenform oder in Zusammensetzungen, sowohl in der Forschung als auch in der Diagnostik oder als analytische Bezugsstandards und dgl. genutzt und angewandt werden, welche im Stand der Technik gut bekannt sind. Daher schließt die vorliegende Erfindung Zusammensetzungen ein, die aus einem inerten Träger und einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines Salzes oder Esters davon zusammengesetzt sind. Ein inerte Träger ist ein Material, das mit der enthaltenen Verbindung nicht wechselwirkt und Stützung, Beförderung, Masse, Aufspürmaterial und dgl. für die Verbindung ergibt, die getragen wird. Eine wirksame Menge der Verbindung ist diejenige Menge, die bei der besonderen durchzuführenden Vorgehensweise ein Ergebnis erzeugt oder einen Einfluss daraus ausübt.

[0034] Es ist davon auszugehen, dass sich Vorarzneiformen der Verbindungen der vorliegenden Erfindung als geeignet und nützlich unter bestimmten Umständen erweisen, und derartige Verbindungen sollen ebenfalls unter den Umfang der Erfindung fallen. Vorarzneiformen können gegenüber den hierin als Beispiele angegebenen Stammverbindungen insofern Vorteile aufweisen, als sie besser absorbiert und verteilt werden, schneller in das zentrale Nervensystem eindringen und langsamer metabolisiert oder geklärt werden. Vorarzneiformen können auch Zubereitungs Vorteile bezüglich der Kristallinität oder Wasserlöslichkeit ergeben. Beispielsweise können Verbindungen der Erfindung mit 1 oder mehr Hydroxylgruppen in Ester oder Carbonate mit 1 oder mehr Carboxyl-, Hydroxyl- oder Aminogruppen überführt werden, die bei physiologischen pH-Werten hydrolysiert oder durch endogene Esterasen oder Lipasen in vivo gespalten werden. Siehe z.B. US 4,992,184, 4,960,790, 5,817,840 und 5,824,701 (welche alle durch Bezugnahme hierin in ihrer Gesamtheit aufgenommen sind) sowie die darin angegebenen Bezugszitate.

[0035] Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine Zusammensetzung bereitzustellen, die sich dazu eignet, ein Verfahren anzugeben und zur Verfügung zu stellen, um einen Gewichtsverlust in einer Person durch Verabreichung einer Verbindung der Erfindung in die Wege zu leiten. Das Verfahren der Erfindung umfasst die für eine Person vorgesehene Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge mindestens einer Verbindung der Erfindung oder einer Vorarznei davon, welche hinreicht, einen Gewichtsverlust in die Wege zu leiten. Die Erfindung umfasst ferner ein Verfahren zur Verhinderung einer Gewichtszunahme in einer Person durch Verabreichung einer Menge von mindestens einer Verbindung der Erfindung oder einer Vorarznei davon, welche hinreicht, die Gewichtszunahme zu verhindern.

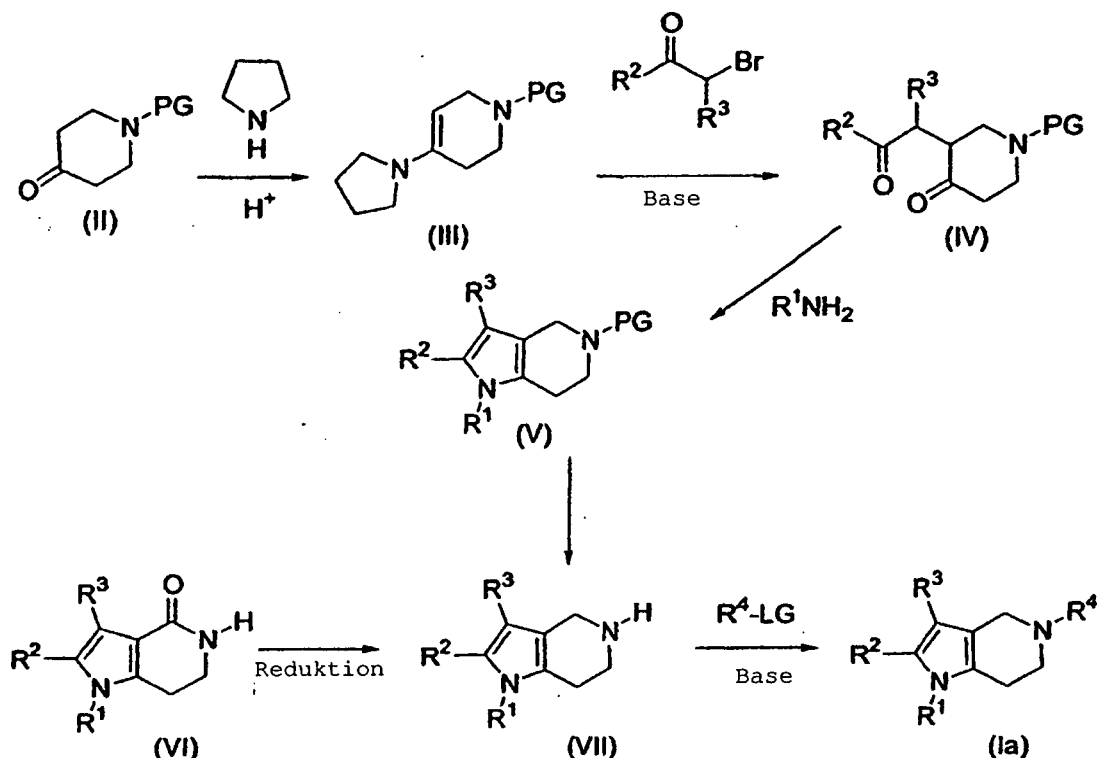
[0036] Noch eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Erfindung anzugeben. Die Verbindungen können aus unmittelbar zugänglichen Materialien mit den unten dargelegten Verfahren oder mit entsprechenden offensichtlichen Modifikationen davon hergestellt werden.

Allgemeine Herstellung von Verbindungen der Formel (I)

[0037] Die Herstellung der Verbindungen der Formel (Ia) kann wie in Reaktionsschema 1, ausgehend von unmittelbar zugänglichen 4-Piperidinonen, die mit einer Gruppe wie mit Benzyloxycarbonyl oder dgl. N-geschützt sind, bewerkstelligt und durchgeführt werden. Mit einem Verfahren, betreffend diejenigen, die in (a) Brone et al., J. Med. Chem. 27: 1274, 1984, (b) Archibald, US 3,992,544, (c) Nagaj et al., Chem. Pharm. Bull. 25: 1911–1922, 1977, und in (d) Nagarajan et al., Ind. J. Chem. 24B: 98–111, 1985, beschrieben sind, wird das Piperidinon (II) in ein Enamin (III) überführt, welches man dann mit einem 2-Bromketon unter basischen Bedingungen reagieren lässt, um ein 1,4-Diketon der Formel (IV) zu ergeben. Die Reaktion von (IV) mit einem Amin der Formel $R'NH_2$ in einem Lösungsmittel wie Essigsäure unter Erhitzen am Rückfluss liefert die Tetrahydropyrrolopyridinverbindung der Formel (V). Die Abspaltung der Schutzgruppe ergibt die Verbindung der Formel (VII). Die Einführung der R^4 -Gruppe an (VII) (z.B. durch N-Alkylierung oder N-Acylierung unter basischen Bedingungen) ergibt die Verbindung der Formel (Ia).

[0038] Alternativ dazu, kann eine Pyrrolpiperidinonverbindung der Formel (VI) mit Reagenzien wie einem Boran-THF-Komplex reduziert werden, um (Ia) zu ergeben. Verbindungen der Formel (VI) werden, wie im Detail im unten angegebenen Reaktionsschema 2 beschrieben, hergestellt.

Reaktionsschema 1



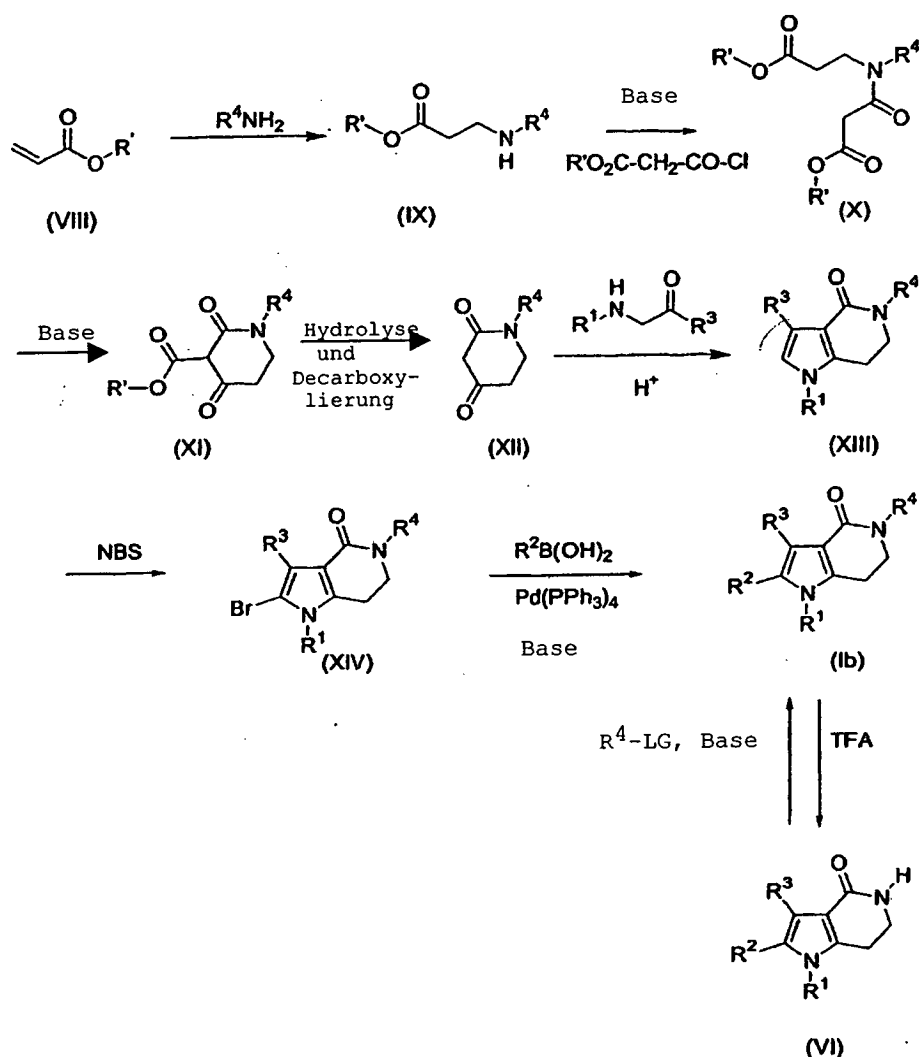
PG = Schutzgruppe, z.B. Benzyl, Benzyloxycarbonyl usw.

LG = Austrittsgruppe, z.B. Halo, TsO oder MsO usw.

[0039] Erfindungsverbindungen der Formel (Ib) werden, wie in Reaktionsschema 2 hergestellt. Michael-Addition eines Amins der Formel R^4NH_2 an einen Acrylester (VIII) ergibt den 3-Aminoester der Formel (IX); N-Acylierung von (IX) mit Malonylchlorid in der Gegenwart einer Base ergibt das Diesteramid der Formel (X). Die Verbindung der Formel (X) wird in Base cyclisiert, um eine Verbindung der Formel (XI) zu ergeben, die unter sauren Bedingungen hydrolysiert und decarboxyliert werden kann, um ein Ketopiperidinon der Formel (XII) zu ergeben. Die Reaktion der Verbindung der Formel (XII) mit einem Aminoketon der Formel $R^1NHCH_2COR^1$ ergibt eine cyclisierte Verbindung der Formel (XIII)[d.h. der Formel (Ib), worin $R^2 = H$]. Die Einführung einer R^2 -Gruppe kann durch Bromierung von (XIII) und anschließender Kupplungsreaktion mit einem Organoboran in der Gegenwart eines Palladium-Katalysators (z.B. von $Pd(PPh_3)_4$) und einer Base, wie z.B. von Natriumcarbonat, bewerkstelligt werden. Die Abspaltung der R^4 -Gruppe aus der Verbindung der Formel (XIII) kann in einigen Fällen, abhängig von der Struktur von R^4 und den zur Spaltung der Stickstoff- R^4 -Bindung erforderlichen Reaktionsbedingungen, mit im Stand der Technik bekannten Verfahren durchgeführt werden. Beispielsweise ergibt die Abspaltung von R^4 -Gruppen, die Säure-labil sind, wie z.B. $R^4 = 2,4$ -Dimethoxybenzyl, unter sauren Bedingungen (z.B. mit TFA) eine Verbindung der Formel (VI)[d.h. der Formel (Ib), worin $R^4 = H$]. Die Verbindung der Formel (VI) kann verwendet werden, um eine Vielzahl von in Reaktionsschema 1 beschriebenen Verbindungen der Formel (Ia) herzustellen. Außerdem kann die Verbindung (VI) verwendet werden, um weitere Verbindungen der Formel (Ib) herzustellen, wie durch Reaktion mit einer Verbindung der Formel R^4-LG , worin LG eine Austrittsgruppe wie Halogen ist, wobei diese Reaktion gewöhnlich unter basischen Reaktionsbedingungen durchgeführt wird.

[0040] Fachleute erkennen und wissen, dass Substituenten (z.B. R^4) an Verbindungen der Formel (Ia) und (Ib) ferner mit unmittelbar und ohne Weiteres anwendbaren Maßnahmen und Mitteln eingeführt werden können, um zusätzliche Beispiele von Verbindungen der Erfindung zu erzeugen. Beispielsweise kann eine Verbindung der Formel (Ib), worin R^4 ein 2-Benzyloxycyclohexyl-Rest ist, in eine Verbindung, worin R^4 ein 2-Hydroxycyclohexyl-Substituent ist, durch Reaktion mit TMSI überführt werden. In ähnlicher Weise können weitere Substituenten an weiteren Positionen durch Hydrolyse, Oxidation oder Reduktion ausgetauscht und/oder eingeführt werden, wobei Schutzgruppen gemäß Eignung und Bedarf angewandt werden, wie dies im Stand der Technik gut bekannt ist.

Reaktionsschema 2



R' = Niederalkyl
 LG = Halo, TsO, MsO usw.

Versuchsbeispiele

[0041] Die folgenden spezifischen Herstellbeispiele sind als Erläuterungen der Herstellung spezifischer Verbindungen der Erfindung angegeben und sollen in keiner Weise eine Einschränkung des Umfangs der Erfindung darstellen.

NMR-Verfahren:

[0042] Proton- (^1H) -kernmagnetische Resonanz-(NMR)-Spektren wurden mit einem General Electric GN-Omega 300 (300 MHz)-Spektrometer mit entweder Me_4Si ($\delta = 0,00$) oder mit Rest-protoniertem Lösungsmittel ($CHCl_3$: $\delta = 7,26$; $MeOH$: $\delta = 3,30$; $DMSO$: $\delta = 2,49$) als Bezugsstandard gemessen. Kohlenstoff (^{13}C)-NMR-Spektren wurden mit einem General Electric GN-Omega 300 (75 MHz)-Spektrometer mit Lösungsmittel ($CDCl_3$: $\delta = 77,0$; d_3 - $MeOD$: $\delta = 49,0$; d_6 - $DMSO$: $\delta = 39,5$) als Bezugsstandard gemessen.

LC-MS-Gerätschaft:

(a) Das Gilson-HPLC-System war mit 2 Gilson 306-Pumpen, einem Gilson 215-Autosampler, einem Gilson-Diodenarraydetektor, einer YMC Pro C-18-Säule (2×23 mm, 120 Å) und mit einem Mikromass-LCZ-Einzelquadrupol-Massenspektrometer mit z-Sprüh-Elektrosprühionisation ausgerüstet. Die Spektren wurden von 120 bis 800 amu über 1,5 s gerastert. Verdampfungs-Lichtstreu-Detektor-(ELSD = Evaporative Light Scattering Detector)-Daten wurden als Analog-Kanal ebenfalls aufgenommen.

(b) Das Hewlett-Packard 1100 HPLC war mit einer quaternären Pumpe, einem variablen Wellenlängendetektor, gesetzt auf 254 nm, einer YMC Pro C-18-Säule (2 × 23 mm, 120 Å) und mit einem Finnigan LCQ-Ionenfalle-Massenspektrometer mit Elektrosprühionisation ausgerüstet. Die Spektren wurden von 120 bis 1200 amu mit variabler Ion-Zeit gemäß der Anzahl der Ionen in der Quelle gerastert.

HPLC-Bedingungen:

[0043] In den folgenden Beispielen und Tabellen sind die LC-MS-Daten mit Retentionszeiten (RT) angegeben, die mit einem der folgenden Verfahren bestimmt wurden:

Verfahren I: Die Eluierungsmittel waren A: 2% Acetonitril in Wasser mit 0,02% TFA und B: 2% Wasser in Acetonitril mit 0,02% TFA. Die Elutionsbedingungen beruhten auf einer Fließgeschwindigkeit von 1,0 mL/min mit einem Anfangshalt bei 10% B über 0,5 min und dann mit Gradient-Elution von 10% B bis 95% B über 3,5 min und dann mit einem Endhalt bei 95% B über 0,5 min. Die Gesamtlaufzeit betrug 6,5 min.

Verfahren II: Die Eluierungsmittel waren wie oben; Elution bei einer Fließgeschwindigkeit von 1,5 mL/min mit einem Anfangshalt bei 10% B über 0,5 min und dann mit Gradient-Elution von 10% B bis 90% B über 3,5 min und dann mit einem Endhalt bei 90% B über 0,5 min. Die Gesamtlaufzeit betrug 4,8 min.

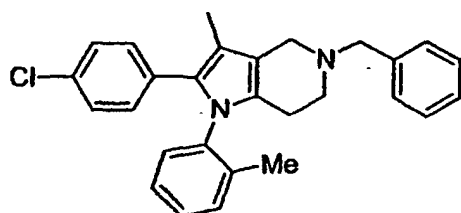
Abkürzungen und Akronyme

[0044] Bei Verwendung der folgenden Abkürzungen haben diese die folgende Bedeutung:

Celite®	Diatomeenerde-Filtermittel, ®Celite Corp.
DMAP	4-(N,N-Dimethylamino)pyridin
DME	Dimethoxyethan
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
ELSD	Verdampfungs-Lichtstreu-Detektor
EtOAc	Ethylacetat
Et ₂ O	Diethylether
Et ₃ N	Triethylamin
h	Stunde(n)
HPLC	Hochleistungs-Flüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-Massenspektroskopie
min	Minute(n)
m/z	Masse-zu-Ladungs-Verhältnis
MeCN	Acetonitril
Ms	Methansulfonyl
NBS	N-Bromsuccinimid
OMs	Methansulfonyloxy
OTs	4-Toluolsulfonyloxy
R _f	Retentionsfaktor (TLC)
RT	Retentionszeit (HPLC)
rt	Raumtemperatur
THF	Tetrahydrofuran
TFA	Trifluoressigsäure
TLC	Dünnschichtchromatographie
Ts	4-Toluolsulfonyl

Beispiel 1

Herstellung von 5-Benzyl-2-(4-chlorphenyl)-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin

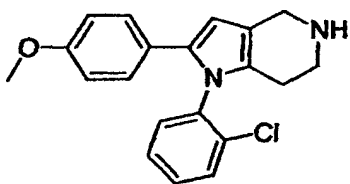


[0045] Die Herstellung dieses und weiterer Pyrrolopyridine wurde in 3 Stufen mit Verfahren durchgeführt, beschrieben von: (a) Borne et al., J. Med. Chem. 27: 1274, 1984; (b) Archibald, US 3,992,544; (c) Nagai et al., Chem. Pharm. Bull. 25: 1911-1922, 1977; (d) Nagarajan et al., Ind. J. Chem. 24B: 98-111, 1985. Das folgende Beispiel erläutert die dritte Ringbildungsstufe.

[0046] Zu einer Lösung von 4-Anilino-2-[2-(4-chlorphenyl)-1-methyl-2-oxoethyl]cyclohexanon (1,58 g, 4,46 mmol) in AcOH (15 mL) wurde bei rt o-Toluidin (478 mg, 4,46 mmol) gegeben. Die entstandene Lösung wurde am Rückfluss 2 h lang erhitzt. Die abgekühlte Lösung wurde mit 1 N NaOH und mit NaOH-Pellets behandelt, bis ein pH-Wert von 10 erreicht war. EtOAc wurde zugegeben, und die Phasen wurden getrennt. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Blitz-Chromatografie mit 10% bis 50% EtOAc-Hexan als Eluierungsmittel gereinigt, um das Titelmateriale zu ergeben (1,66 g, 88% Ausbeute). LC-MS: m/z (MH^+) = 427, Retentionszeit = 2,70 min (Verfahren 2)

Beispiel 2

Herstellung von 1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin

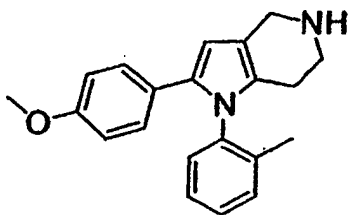


[0047] Eine Lösung des N-Carbobenzyloxy(CBZ)-geschützten Amins (5,4 g, 11,4 mmol; hergestellt mit den in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren) in THF (25 mL) wurde zu einem Pd/C-Katalysator (1,08 g, Degussa-Typ) in 10 mL THF gegeben. Die Mischung wurde unter einer Wasserstoff-Atmosphäre 2 h lang gerührt. Die Mischung wurde filtriert, und das Filtrat wurde eingedampft. Der Rückstand wurde über einer Kieselgel-Säule unter Elution mit Ethylacetat und dann mit 20% Methanol in Ethylacetat gereinigt. Das Produkt wurde als blass-gelber Feststoff erhalten (3,06 g, 79%). LC-MS: m/z (MH^+) = 339,2, Retentionszeit = 1,85 min (Verfahren 1). Ein alternatives Verfahren mit Kalium-t-butoxid zur Abspaltung der CBZ-Gruppe wurde gemäß dem in J. Amer. Chem. Soc. 109: 1587, 1987, beschriebenen Verfahren durchgeführt.

[0048] In ähnlicher Weise wurde 1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin hergestellt. LC-MS: m/z (MH^+) = 343, Retentionszeit = 2,48 min (Verfahren 1)

Beispiel 3

Herstellung von 2-(4-Methoxyphenyl)-1-(2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin

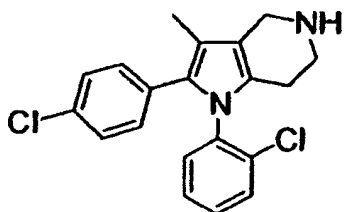


[0049] 5-Benzyl-2-(4-methoxyphenyl)-1-(2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin (5,6 g, 14 mmol, hergestellt mit den Beispiel 1 beschriebenen Verfahren) wurde zu einer Suspension von Palladiumhydroxid auf Kohlenstoff (20%ig, 1,52 g, 2 mmol) in trockenem Methanol (130 mL) und Tetrahydrofuran (100 mL) unter Argon gegeben. Die Mischung wurde im Vakuum entgast und mit Argon mehrmals gespült. Dann wurde der Kolben mit einem Ballon versehen, der Wasserstoffgas enthielt, und die Mischung wurde unter H_2 bei rt über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch Celite filtriert, wobei das Filtrat eingedampft wurde, um das Produkt zu ergeben (4,3 g, 98%). LC-MS: m/z (MH^+) = 409,2, Retentionszeit = 2,30 min (Verfahren 2)

[0050] In ähnlicher Weise wurde 2-(4-Chlorphenyl)-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin hergestellt. LC-MS: m/z (MH^+) = 336, Retentionszeit = 2,46 min (Verfahren 2)

Beispiel 4

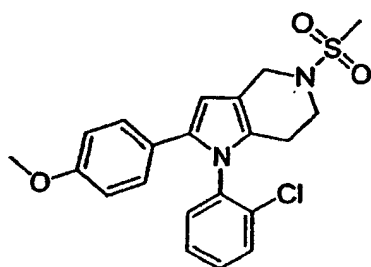
Herstellung von 1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-3-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin



[0051] Zu einer Lösung von 1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-3-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on (2,84 g, 7,64 mmol, hergestellt wie in Schema 2 und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 22) in Tetrahydrofuran (38 mL) wurde ein Boran-Tetrahydrofuran-Komplex (1 M, 76 mL) bei 0°C 20 min lang gegeben. Die Mischung wurde am Rückfluss 3 h lang erwärmt. Die Mischung wurde auf rt abgekühlt, Methanol wurde zugegeben, und das Lösungsmittel wurde dann verdampft. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Chromatografie gereinigt, Elution zuerst mit Ethylacetat und dann mit 10% Methanol in Methylenchlorid ergab einen farblosen Gummi (950 mg, 34,8%). LC-MS m/z (MH⁺) = 357,1, Retentionszeit = 2,78 min (Verfahren 2)

Beispiel 5

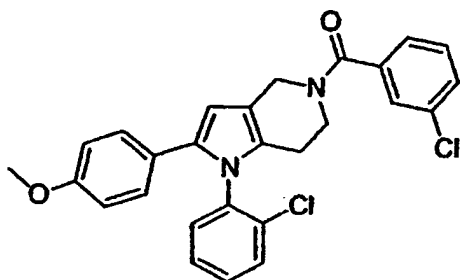
Herstellung von 1-(2-Chlorphenyl)-2-(9-methoxyphenyl)-5-(methylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin



[0052] In ein 8 mL-Röhrchen, beladen mit Piperidinomethyl-Polystyrol (3,57 mmol/g, 99,2 mg, 0,354 mmol) und mit einer Lösung von 1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin (Beispiel 2, 40,0 mg, 0,118 mmol) in 4 mL Dichlormethan, wurde Methansulfonylchlorid (18,2 µL, 0,236 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde durch Schütteln im Kreis 4 h lang vermischt. Der Feststoff wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde eingedampft, und der Rückstand wurde durch präparative Umkehrphasen-HPLC gereinigt, um einen Feststoff zu ergeben (19,8 mg, 40%): R_f = 0,20 (1:2-EtOAc/Hexane)

Beispiel 6

Herstellung von 5-(3-Chlorbenzoyl)-1-(2-chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin

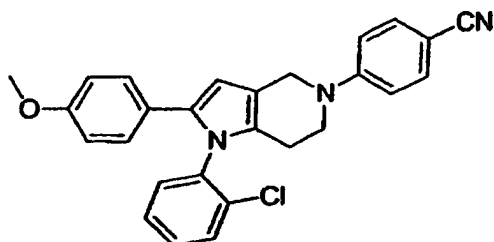


[0053] In ein 8 mL-Röhrchen, beladen mit Piperidinomethyl-Polystyrol (3,57 mmol/g, 198,4 mg, 0,708 mmol) und mit einer Lösung von 1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin (Beispiel 2, 80,0 mg, 0,236 mmol) in 3 mL Dichlormethan, wurde 3-Chlorbenzoylchlorid (62,0 mg, 0,54 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde durch Schütteln im Kreis 3 h lang vermischt. Der Feststoff wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde eingedampft, und der Rückstand wurde an Kieselgel unter Elution mit 1:5-EtOAc/He-

xanen gereinigt, um einen Feststoff zu ergeben (83,2 mg, 74%): $R_f = 0,19$ (1:2-EtOAc/Hexane)

Beispiel 7

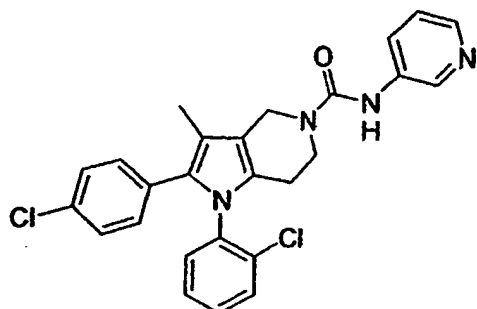
Herstellung von 4-[1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-yl]benzonitril



[0054] Zu einer Suspension von 1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin (Beispiel 2, 80,0 mg, 0,236 mmol) und von K_2CO_3 (97,9 mg, 0,708 mmol) in 2 mL DMF wurde 4-Fluorbenzonitril (86,0 mg, 0,472 mmol) unter Argon gegeben. Die Mischung wurde bei 130°C unter Rühren 48 h lang erhitzt. Die Mischung wurde auf rt abgekühlt, Wasser wurde zugegeben, und die Mischung wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet und unter verringertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel unter Elution mit 1:3-EtOAc/Hexanen gereinigt, um einen Feststoff zu ergeben (44,7 mg, 43%): $R_f = 0,32$ (1:2-EtOAc/Hexane)

Beispiel 8

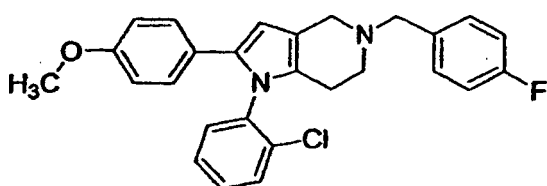
Herstellung von 1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-3-methyl-N-(3-pyridinyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-carboxamid



[0055] Eine Lösung von 2-(4-Chlorphenyl)-3-methyl-1-(2-chlorphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin (Beispiel 4, 30 mg, 0,084 mmol), 3-Isocyanatopyridin (10,5 mg, 0,0874 mmol), 4-Dimethylaminopyridin (5 mg, 0,04 mmol) und von Triethylamin (12 μ L, 0,084 mmol) in Methylenchlorid (5 mL) wurde bei rt über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde eingedampft, und der Rückstand wurde durch HPLC gereinigt. Das Harnstoffprodukt 1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-3-methyl-N-(3-pyridinyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-carboxamid (1,4 mg, 3,5%) wurde als TFA-Salz erhalten. LC-MS: m/z (MH^+) = 477,1, Retentionszeit = 2,41 min (Verfahren 2)

Beispiel 9

Herstellung von 1-(2-Chlorphenyl)-5-(4-fluorbenzyl)-2-(4-methoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin

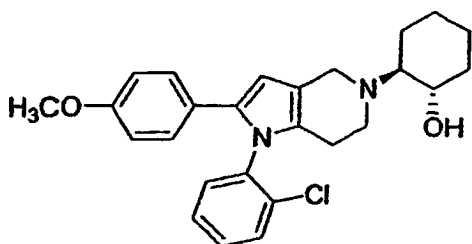


[0056] Eine Lösung von 1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin

(Beispiel 2, 677,7 mg, 0,50 mmol), 4-Fluorbenzaldehyd (0,13 mL, 0,60 mmol), Essigsäure (0,03 mL, 0,60 mmol) und von $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (148,4 mg, 0,70 mmol) in Methylenchlorid (15 mL) wurde bei rt 24 h lang gerührt. Natriumhydroxid (1 N) wurde zugegeben, und die Lösung wurde mit Diethylether (3×30 mL) extrahiert. Die vereinigten Ether-Schichten wurden getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde an einer Kieselgel-Säule unter Elution mit 3:1-Hexanen:Ethylacetat gereinigt. Das Produkt wurde als weißer Feststoff isoliert (218,1 mg, 97%). LC-MS: m/z (MH^+) = 447, Retentionszeit = 2,65 min (Verfahren 1)

Beispiel 10

Herstellung von trans-2-[1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-yl]cyclohexanol

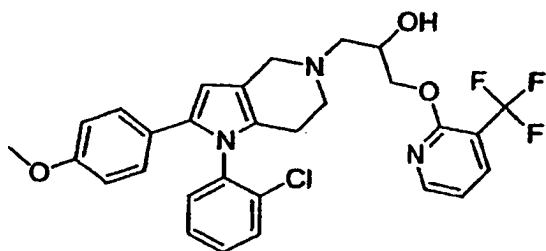


[0057] Eine Lösung von 1-(2-chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin (Beispiel 2, 500 mg, 1,33 mmol), Cyclohexenoxid (1,34 mL, 13,3 mmol) und von Triethylamin (0,55 mL, 3,99 mmol) in Ethanol (14 mL) wurde am Rückfluss 20 h lang erwärmt. Die Lösung wurde auf rt abgekühlt und eingedampft. Der Rückstand wurde an einer Kieselgel-Säule unter Elution mit 3:1- bis 2:1-Hexanen:Ethylacetat gereinigt. Das Produkt, racemisches trans-2-[1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-yl]cyclohexanol wurde als blassgelber Feststoff isoliert (398 mg, 63%). LC-MS: m/z (MH^+) = 437,1, Retentionszeit = 2,45 min (Verfahren 1)

Beispiel 11

Herstellung von

1-[1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-e]pyridin-5-yl]-3-[[3-(trifluormethyl)-2-pyridinyl]oxy]-2-propanol

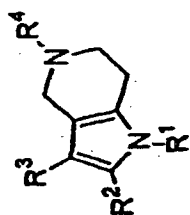


[0058] In ein 8 mL-Röhrchen mit Schraubverschluss wurden 1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin (Beispiel 2, 33,8 mg, 0,1 mmol), 2-(Oxiran-2-ylmethoxy)-3-(trifluormethyl)pyridin (21,9 mg, 0,1 mmol) und 1 mL 9:1-Dioxan/ H_2O gegeben. Die Reaktionsmischung wurde durch Schütteln im Kreis bei 80°C 2 h lang vermischt. Die Mischung wurde auf rt abgekühlt, und das Lösungsmittel wurde eingedampft. Der Rückstand wurde in 2 mL MeOH gelöst und durch präparative Umkehrphasen-HPLC gereinigt. Die gesammelte HPLC-Fraktion wurde eingedampft, mit 10 mL gesättigter Na_2CO_3 -Lösung behandelt und dann mit 20 mL Dichlormethan extrahiert. Eine Lösung von 2 M HCl in Diethylether (5 mL) wurde zur organischen Schicht gegeben, und die Lösungsmittel wurden eingedampft, um das Produkt als HCl-Salz als braunen Feststoff zu ergeben (28 mg, 44,4%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3COCD_3) δ : 7,71 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,40–7,10 (m, 3H), 6,90 (d, 2H), 6,63 (d, 2H), 6,23 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,50 (m, 2H), 4,30 (m, 3H), 3,9 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,61 (s, 2H); LC-MS: m/z (MH^+) = 558, Retentionszeit = 2,41 min (Verfahren 2)

[0059] Mit entsprechend geeigneten Ausgangsmaterialien und den oben für die Beispiele 1 bis 11 beschriebenen experimentellen Verfahrensweisen werden die Verbindungen der folgenden Tabelle 1 hergestellt. Die LC-MS-Charakterisierung der Verbindungen erfolgte mit den oben angegebenen Geräten und Verfahren.

Tabelle 1



Lfd. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC-Name	MS m/z (MH ⁺)	TLC Rf (Lösungsmittel)	HPLC RT (min)	HPLC-Verfahren	Synthese-Verfahren von Bsp. Nr.
1	2-Cl-Ph	4-Cl-Ph	H	Benzoyloxycarbonyl	Benzyl-1-(2-chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo-[3,2-c]-pyridin-5-carboxylat	477	0,58 (2:1 Hexan/EIOAc)	4,16	1	1
2	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	Cyclohexyl	1-(2-Chlorphenyl)-5-cyclohexyl-2-(4-methoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-Hydrochlorid	421		2,63	1	5,6,7,8,9,10,11
3	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	trans-2-Hydroxy-cyclohexyl	trans-2-[1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-yl]cyclohexanol-Hydrochlorid	437		2,45	1	5,6,7,8,9,10,11

Tabelle 1

Lfd. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC-Name	MS m/z (MH ⁺)	TLC Rf (Lösungsmittel)	HPLC RT (min)	HPLC-Verfahren	Synthese-Verfahren von Bsp. Nr.
4	2-Cl-Ph	4-Cl-Ph	H	Benzyl	5-Benzyl-1-(2-chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrido[3,2-c]pyridin-Hydrochlorid	433	0,39 (1:2 EtOAc/Hexan)	2,71	1	5,6,7,8,9,10,11
5	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	4-Fluorbenzyl	1-(2-Chlorphenyl)-5-(4-fluorbenzyl)-2-(4-methoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrido[3,2-c]pyridin-Hydrochlorid	447		2,65	1	5,6,7,8,9,10,11
6	2-Cl-Ph	4-Cl-Ph	H	Benzyl	5-Benzyl-1-(2-chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrido[3,2-c]pyridin-Hydrochlorid	433		2,83	1	5,6,7,8,9,10,11
7	2-Cl-Ph	4-Cl-Ph	H	H	1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrido[3,2-c]pyridin-Hydrochlorid	343	0,08 (1:9 MeOH/EtOAc)	2,48	1	2,3

Tabelle 1

Lfd. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC-Name	MS m/z (MH ⁺)	TLC Rf (Lösungsmittel)	HPLC RT (min)	HPLC-Verfahren	Synthese-Verfahren von Bsp.Nr.
8	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	Benzoyloxycarbonyl	Benzyl-1-(2-chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-carboxylat	473	0,55 (2:1 Hexan/EtOAc)	3,95	1	1
9	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	H	1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	339	0,05 (2:1 Hexan/EtOAc)	1,85	1	2,3
10	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	Acetyl	5-Acetyl-1-(2-chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	382	0,05 (1:2 EtOAc/Hexan)	3,02	1	5,6,7,8,9,10,11
11	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	2,2-Dimethylpropanoyl	1-(2-Chlorphenyl)-5-(2,2-dimethylpropanoyl)-2-(4-methoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	424	0,27 (1:2 EtOAc/Hexan)	3,60	1	1

Tabelle 1

Lfd. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC-Name	MS m/z (MH ⁺)	TIC Rf (Lösungsmittel)	HPLC RT (min)	HPLC-Verfahren	Synthese-Verfahren von Bsp. Nr.
12	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	Cyclohexyl-carbonyl	1-(2-Chlorphenyl)-5-(cyclohexylcarbonyl)-2-(4-methoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	450	0,22 (1:2 EtOAc/Hexan)	3,74	1	5,6,7,8,9,10,11
13	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	1-Pyrrolidinyl-carbonyl	1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-5-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	437	0,06 (1:2 EtOAc/Hexan)	3,38	1	5,6,7,8,9,10,11
14	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	4-Fluorbenzoyl	1-(2-Chlorphenyl)-5-(4-fluorbenzoyl)-2-(4-methoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	462	0,15 (1:2 EtOAc/Hexan)	3,63	1	5,6,7,8,9,10,11
15	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	2-Trifluoromethylbenzoyl	1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-5-[2-(trifluoromethyl)benzoyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	512	0,19 (1:2 EtOAc/Hexan)	3,68	1	5,6,7,8,9,10,11

Tabelle 1

Lfd. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC-Name	MS m/z (MH ⁺)	TLC Rf (Lösungsmittel)	HPLC RT (min)	HPLC-Verfahren	Synthese-Verfahren von Bsp. Nr.
16	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	3-Trifluoromethylbenzoyl	1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-5-[3-(trifluoromethyl)benzoyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	512	0,22 (1:2 EIOAc/Hexan)	3,78	1	5,6,7,8,9,10,11
17	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	4-Trifluoromethylbenzoyl	1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-5-[4-(trifluormethyl)benzoyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	512	0,24 (1:2 EIOAc/Hexan)	3,80	1	5,6,7,8,9,10,11
18	2-Cl-Ph	4-Cl-Ph	H	trans-2-Hydroxycyclohexyl	trans-2-[1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-yl]-cyclohexanol-Hydrochlorid	441		2,68	1	5,6,7,8,9,10,11
19	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	Cyclopentyl	1-(2-Chlorphenyl)-5-cyclopentyl-2-(4-methoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-Hydrochlorid	407		2,54	1	5,6,7,8,9,10,11

Tabelle 1

Lfd. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC-Name	MS m/z (MH ⁺)	TLC Rf (Lösungsmittel)	HPLC RT (min)	HPLC-Verfahren	Synthese-Verfahren von Bsp. Nr.
20	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	4-Dimethyl-aminobenzyl	4-([1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-yl]methyl)-N,N-dimethylanilin-Dihydrochlorid	472		2,65	1	5,6,7,8,9,10,11
21	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	Benzoyloxy-carbonyl	Benzyl 4-[1-(2-chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-yl]-1-piperidin-carboxylat-Hydrochlorid	556		2,79	1	5,6,7,8,9,10,11
22	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	Methylsulfonyl	1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-5-(methylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	417	0,20 (1:2 EtOAc/Hexan)	3,28	1	5,6,7,8,9,10,11
23	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	Isopropylsulfonyl	1-(2-Chlorphenyl)-5-(isopropylsulfonyl)-2-(4-methoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	445	0,31 (1:2 EtOAc/Hexan)	3,54	1	5,6,7,8,9,10,11

Tabelle 1

Lfd. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC-Name	MS m/z (MH ⁺)	TLC Rf (Lösungsmittel)	HPLC RT (min)	HPLC-Verfahren	Synthese-Verfahren von Bsp. Nr.
24	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	2-Fluorphenyl-sulfonyl	1-(2-Chlorphenyl)-5-[(2-fluorphenyl)sulfonyl]-2-(4-methoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	497	0,32 (1:2 EtOAc/Hexan)	3,77	1	5,6,7,8,9,10,11
25	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	3-Fluorphenyl-sulfonyl	1-(2-Chlorphenyl)-5-[(3-fluorphenyl)sulfonyl]-2-(4-methoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	497	0,36 (1:2 EtOAc/Hexan)	3,82	1	5,6,7,8,9,10,11
26	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	4-Fluorphenyl-sulfonyl	1-(2-Chlorphenyl)-5-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-2-(4-methoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	497	0,39 (1:2 EtOAc/Hexan)	3,80	1	5,6,7,8,9,10,11
27	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	(2-Trifluoromethylphenyl)-sulfonyl	1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-5-[(2-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	547	0,32 (1:2 EtOAc/Hexan)	3,91	1	5,6,7,8,9,10,11

Tabelle 1

Lfd. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC-Name	MS m/z (MH ⁺)	TLC Rf (Lösungsmittel)	HPLC RT (min)	HPLC-Verfahren	Synthese-Verfahren von Bsp. Nr.
28	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	(3-Trifluoromethylphenyl)-sulfonyl	1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-5-([3-(trifluoromethyl)phenyl]sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	547	0,38 (1:2 EtOAc/Hexan)	3,97	1	5,6,7,8,9,10,11
29	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	(4-Trifluoromethylphenyl)-sulfonyl	1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-5-([4-(trifluoromethyl)phenyl]sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	547	0,48 (1:2 EtOAc/Hexan)	4,01	1	5,6,7,8,9,10,11
30	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	(2-Trifluoromethoxyphenyl)-sulfonyl	1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-5-([2-(trifluoromethoxy)phenyl]sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	563	0,36 (1:2 EtOAc/Hexan)	3,98	1	5,6,7,8,9,10,11
31	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	2-Trifluoromethylbenzyl	4-{1-(2-Chlorphenyl)-5-[2-(trifluormethyl)benzyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-yl}-phenylmethylether-Hydrochlorid	497		2,76	1	5,6,7,8,9,10,11

Tabelle 1

Inf. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC-Name	MS m/z (MH ⁺)	TLC Rf (Lösungs- mittel)	HPLC RT (min)	HPLC- Verfah- ren	Synthese- Verfahren von Bsp. Nr.
32	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	Cyclobutyl	1-(2-Chlorphenyl)-5-cyclo- butyl-2-(4-methoxyphenyl)- 4,5,6,7-tetrahydro-1H- pyrrolo[3,2-c]pyridin-Hydro- chlorid	393		2,39	1	5,6,7,8,9,10, 11
33	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	4-Trifluor- methylbenzyl	4-{1-(2-Chlorphenyl)-5-{4- (trifluormethyl)benzyl}- 4,5,6,7-tetrahydro-1H- pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-yl}- phenylmethylether-Hydrochlorid	497		2,80	1	5,6,7,8,9,10, 11
34	2-Cl-Ph	4-Cl-Ph	H	4-Fluorbenzyl	1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlor- phenyl)-5-(4-fluorbenzyl)- 4,5,6,7-tetrahydro-1H- pyrrolo[3,2-c]pyridin- Hydrochlorid	451		2,85	1	5,6,7,8,9,10, 11
35	2-Cl-Ph	4-Cl-Ph	H	Cyclohexyl	1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlor- phenyl)-5-cyclohexyl-4,5,6,7- tetrahydro-1H-pyrrolo- [3,2-c]pyridin-Hydrochlorid	426		2,83	1	5,6,7,8,9,10, 11

Tabelle 1

Lfd. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC-Name	MS m/z (MH ⁺)	TLC Rf (Lösungs- mittel)	HPLC RT (min)	HPLC- Verfah- ren	Synthese- Verfahren von Bsp.Nr.
36	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	trans-4-Tri- fluormethylcyclo- hexyl	trans-4-{1-(2-chlorphenyl)-5- [4-(trifluormethyl)cyclo- hexyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H- pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-yl}- phenylmethylether- Hydrochlorid	489	0,35 (1:2 EtOAc/ Hexan) f. freies Amin	2,74	1	5,6,7,8,9,10, 11
37	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	cis-4-Trifluor- methylcyclohexyl	cis-4-{1-(2-Chlorphenyl)-5- [4-(trifluormethyl)cyclo- hexyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H- pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-yl}- phenylmethylether- Hydrochlorid	489	0,20 (1:2 EtOAc/ Hexan) f. freies Amin	2,77	1	5,6,7,8,9,10, 11
38	2-Cl-Ph	4-Cl-Ph	H	3-Trifluormethyl- benzyl	1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlor- phenyl)-5-[3-(trifluor- methyl)benzyl]-4,5,6,7- tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]- pyridin-Hydrochlorid	501		3,02	1	5,6,7,8,9,10, 11

Tabelle 1

Lfd. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC-Name	MS m/z (MH ⁺)	TLC Rf (Lösungsmittel)	HPLC RT (min)	HPLC-Verfahren	Synthese-Verfahren von Bsp. Nr.
39	2-Cl-Ph	4-Cl-Ph	H	4-Dimethylamino-benzyl	N-(4-((1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-yl)methyl)phenyl)-N,N-dimethylamino-Dihydrochlorid	476		2,86	1	5,6,7,8,9,10,11
40	2-Cl-Ph	4-Cl-Ph	H	4-Trifluoromethylbenzyl	1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-5-[4-(trifluoromethylbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-Hydrochlorid	501		3,02	1	5,6,7,8,9,10,11
41	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	4-Chlorphenylsulfonyl	1-(2-Chlorphenyl)-5-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-2-(4-methoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	513	0,33 (1:2 EtOAc/Hexan)	4,07	1	5,6,7,8,9,10,11
42	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	4-Methylphenylsulfonyl	1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-5-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	493	0,28 (1:2 EtOAc/Hexan)	4,00	1	5,6,7,8,9,10,11

Tabelle 1

Lfd. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC-Name	MS m/z (MH ⁺)	TLC Rf (Lösungsmittel)	HPLC RT (min)	HPLC-Verfahren	Synthese-Verfahren von Bsp. Nr.
43	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	4-Cyanobenzoyl	4-([1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-yl]carbonyl)benzonitril	468	0,09 (1:2 EtOAc/Hexan)	3,52	1	5,6,7,8,9,10,11
44	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	4-Cyanobenzyl	4-([1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-yl]methyl)benzonitril	454	0,06 (1:2 EtOAc/Hexan)	2,61	1	5,6,7,8,9,10,11
45	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	4-Acetamido-benzyl	N-(4-([1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-yl]methyl)phenyl)acetamid	486	0,18 (EtOAc)	2,50	1	5,6,7,8,9,10,11
46	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	4-(1-Imidazolol)-benzol	1-(2-Chlorphenyl)-5-[4-(1H-imidazol-1-yl)benzyl]-2-(4-methoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	495	0,08 (EtOAc)	2,17	1	5,6,7,8,9,10,11
47	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	3-Chlorobenzoyl	5-(3-Chlorbenzoyl)-1-(2-chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	477	0,19 (1:2 EtOAc/Hexan)	3,83	1	5,6,7,8,9,10,11

Tabelle 1

Lfd. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC-Name	MS m/z (MH ⁺)	TLC R _F (Lösungsmittel)	HPLC RT (min)	HPLC-Verfahren	Synthese-Verfahren von Bsp.Nr.
48	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	4-Chlorbenzoyl	5-(4-Chlorbenzoyl)-1-(2-chlorphenoxy)-2-(4-methoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrido[3,2-c]pyridin	477	0,19 (1:2 EtOAc/Hexan)	3,83	1	5,6,7,8,9,10,11
49	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	3-Cyanobenzoyl	3-([1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-yl]carbonyl)benzonitril	468	0,09 (1:2 EtOAc/Hexan)	3,51	1	5,6,7,8,9,10,11
50	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	3-Chlorbenzoyl	4-[5-(3-Chlorbenzyl)-1-(2-chlorphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-yl]phenylmethylether-Hydrochlorid	463		2,57	1	5,6,7,8,9,10,11
51	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	4-Chlorbenzoyl	4-[5-(4-Chlorbenzyl)-1-(2-chlorphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-yl]phenylmethyl-ether-Hydrochlorid	463		2,64	1	5,6,7,8,9,10,11
52	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	3-Cyanobenzoyl	3-([1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-yl]methyl)benzonitril-Hydrochlorid	454		2,43	1	5,6,7,8,9,10,11

Tabelle 1

Lfd. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC-Name	MS m/z (MH ⁺)	TLC Rf (Lösungsmittel)	HPLC RT (min)	HPLC-Verfahren	Synthese-Verfahren von Bsp. Nr.
53	2-Cl-Ph	4-Cl-Ph	H	4-Fluorphenyl-sulfonyl	1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-5-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	501	0,35 (5:1 Hexan / EtOAc)	4,20	1	5,6,7,8,9,10,11
54	2-Cl-Ph	4-Cl-Ph	H	4-Cyanobenzoyl	4-([1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-yl]carbonyl)benzonitril	472	0,50 (2:1 Hexan / EtOAc)	3,72	1	5,6,7,8,9,10,11
55	2-Cl-Ph	4-Cl-Ph	H	3-Fluorphenyl-sulfonyl	1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-5-[(3-fluorphenyl)sulfonyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	501	0,28 (1:5 EtOAc / Hexan)	4,22	1	5,6,7,8,9,10,11
56	2-Cl-Ph	4-Cl-Ph	H	(4-Trifluor-methylphenyl)-sulfonyl	1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-5-[(4-(trifluor-methyl)phenyl)sulfonyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	551	0,32 (5:1 Hexan / EtOAc)	4,34	1	5,6,7,8,9,10,11

Tabelle 1

Lfd. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC-Name	MS m/z (MH ⁺)	TIC Rf (Lösungsmittel)	HPLC RT (min)	HPLC-Verfahren	Synthese-Verfahren von Bsp.Nr.
57	2-Cl-Ph	4-Cl-Ph	H	(3-Trifluor-methylphenyl)-sulfonyl	1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-5-[[3-(trifluor-methyl)phenyl]sulfonyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	551	0,26 (5:1 Hexan / EtOAc)	4,32	1	5,6,7,8,9,10,11
58	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	Cyclohexyl	1-(2-Chlorphenyl)-5-cyclohexyl-2-(4-methoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	421	0,15 (EtOAc)	2,67	1	5,6,7,8,9,10,11
59	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	2-Cyanophenyl	2-[1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-yl]benzonitril	440	0,38 (1:2 EtOAc / Hexan)	4,12	1	5,6,7,8,9,10,11
60	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	4-Cyanophenyl	4-[1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-yl]benzonitril	440	0,32 (1:2 EtOAc / Hexan)	3,93	1	5,6,7,8,9,10,11
61	2-Cl-Ph	4-CF3-Ph	H	4-Fluorbenzyl	1-(2-Chlorphenyl)-5-(4-fluorbenzyl)-2-[4-(trifluor-methyl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-Hydrochlorid	485		2,70	1	5,6,7,8,9,10,11

Tabelle 1

Lfd. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC-Name	MS m/z (MH ⁺)	TLC Rf (Lösungsmittel)	HPLC RT (min)	HPLC-Verfahren	Synthese-Verfahren von Bsp.Nr.
62	2-Cl-Ph	4-CF ₃ -Ph	H	Benzyl	5-Benzyl-1-(2-chlorphenyl)-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyridolo[3-c]pyridin-Hydrochlorid	467		2,98	1	5,6,7,8,9,10,11
63	2-Cl-Ph	4-CF ₃ -Ph	H	4-Cyanobenzyl	4-({1-(2-Chlorphenyl)-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-yl)-methylbenzonitril-Hydrochlorid	492		2,69	1	5,6,7,8,9,10,11
64	2-Cl-Ph	4-CF ₃ -Ph	H	4-Cyanobenzoyl	4-({1-(2-Chlorphenyl)-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-yl)carbonyl)benzonitril	507	0,38 (3:1 Hexan / EtOAc)	3,75	1	5,6,7,8,9,10,11
65	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	3-Cyanophenyl	3-({1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-yl}benzonitril	441	0,36 (1:2 EtOAc/ Hexan)	3,99	1	5,6,7,8,9,10,11

Tabelle 1

Lfd. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC-Name	MS m/z (MH ⁺)	TLC Rf (Lösungsmittel)	HPLC RT (min)	HPLC-Verfahren	Synthese-Verfahren von Bsp. Nr.
66	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	4-Chlorbenzyl	5-(4-Chlorbenzyl)-1-(2-chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	464	0,18 (1:1 EtOAc/Hexan)	2,65	1	5,6,7,8,9,10,11
67	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	Benzyl	5-Benzyl-1-(2-chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	429	0,12 (1:1 EtOAc/Hexan)	2,51	1	5,6,7,8,9,10,11
68	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	Benzyl	5-Benzyl-1-(2-chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-Hydrochlorid	429		2,52	1	5,6,7,8,9,10,11
69	2,4-Cl ₂ -Ph	4-Cl-Ph	Me	Cyclohexyl	2-(4-Chlorphenyl)-5-cyclohexyl-1-(2,4-dichlorphenyl)-3-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-Tri-fluoracetat	473		3,30	2	5,6,7,8,9,10,11

Tabelle 1

Lfd. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC-Name	MS m/z (MH ⁺)	TLC Rf (Lösungsmittel)	HPLC RT (min)	HPLC-Verfahren	Synthese-Verfahren von Bsp. Nr.
70	2,4-Cl ₂ -Ph	4-Cl-Ph	Me	H	2-(4-Chlorphenyl)-1-(2,4-dichlorphenyl)-3-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo-[3,2-c]pyridin-Trifluoracetat	391		2,96	2	4
71	2,4-Cl ₂ -Ph	4-Cl-Ph	Me	2-Trifluor-methylbenzyl	2-(4-Chlorphenyl)-1-(2,4-dichlorphenyl)-3-methyl-5-[2-(trifluormethyl)benzyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo-[3,2-c]pyridin-Trifluoracetat	549		3,51	2	5,6,7,8,9,10,11
72	2-Cl ₂ -Ph	4-Cl-Ph	Me	Cyclohexyl	1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-5-cyclohexyl-3-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo-[3,2-c]pyridin-Hydrochlorid	439		3,11	2	5,6,7,8,9,10,11
73	2-Cl-Ph	4-Cl-Ph	Me	trans-2-Hydroxycyclohexyl	trans-2-[1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-3-methyl-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo-[3,2-pyridin-5-yl]cyclohexanol-Hydrochlorid	455		2,68	2	5,6,7,8,9,10,11
74	2-Cl-Ph	4-Cl-Ph	Me	Cyclobutyl	1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-5-cyclobutyl-3-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo-[3,2-c]pyridin-Trifluoracetat	411		2,96	2	5,6,7,8,9,10,11

Tabelle 1

LED. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC-Name	MS m/z (MH ⁺)	TLC R _f (Lösungs- mittel)	HPLC RT (min)	HPLC- Verfah- ren	Synthese- Verfahren von Bsp. Nr.
75	2-Cl-Ph	4-Cl-Ph	Me	Cyclopentyl	1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlor-phenyl)-5-cyclopentyl-3-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-Trifluoracetat	425		2,96	2	5,6,7,8,9,10, 11
76	2-Cl-Ph	4-Cl-Ph	Me	4-Trifluor-methylcyclohexyl	1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlor-phenyl)-3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)cyclohexyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo-[3,2-c]pyridin-Trifluoracetatg (cis/trans-Mischung)	507		3,11	2	5,6,7,8,9,10, 11
77	2-Cl-Ph	4-Cl-Ph	Me	4-Dimethyl-aminobenzyl	N-(4-([1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-3-methyl-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-yl)methyl)phenyl)-N,N-dimethylamin-Bis(trifluoracetat)	490		3,03	2	5,6,7,8,9,10, 11
78	2-Cl-Ph	4-Cl-Ph	Me	2-Trifluor-methylbenzyl	1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-3-methyl-5-{2-(trifluormethyl)benzyl}-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo-[3,2-c]pyridin-Trifluoracetat	515		3,22	2	5,6,7,8,9,10, 11
79	2-Cl-Ph	4-Cl-Ph	Me	Cyclohexyl-carbonyl	1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-5-(cyclohexyl-carbonyl)-3-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	467		3,95	2	5,6,7,8,9,10, 11

Tabelle 1

Lfd. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC-Name	MS m/z (MH ⁺)	TLC Rf (Lösungsmittel)	HPLC RT (min)	HPLC-Verfahren	Synthese-Verfahren von Bsp. Nr.
80	2-Cl-Ph	4-Cl-Ph	Me	1-Pyrrolidinyl-carbonyl	1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-3-methyl-5-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	454		3,71	2	5,6,7,8,9,10,11
81	2-Cl-Ph	4-Cl-Ph	Me	(2-Trifluoromethoxyphenyl)-sulfonyl	1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-3-methyl-5-[(2-(trifluormethoxy)phenyl)sulfonyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	581		4,24	2	5,6,7,8,9,10,11
82	2-Cl-Ph	4-Cl-Ph	Me	3-Pyridinylamino-carbonyl	1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-3-methyl-N-(3-pyridinyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-carboxamid-Trifluoracetat	477		2,41	2	5,6,7,8,9,10,11
83	2-Cl-Ph	4-Cl-Ph	Me	trans-2-Hydroxycyclopentyl	trans-2-[1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-3-methyl-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-yl]cyclopentanol	441		2,48	2	5,6,7,8,9,10,11
84	2-Me-Ph	4-MeO-Ph	H	Benzyl	5-Benzyl-2-(4-methoxyphenyl)-1-(2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-Hydrochlorid	409		2,30	2	5,6,7,8,9,10,11

Tabelle 1

Lfd. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC-Name	MS m/z (MH ⁺)	TLC R _F (Lösungsmittel)	HPLC RT (min)	HPLC-Verfahren	Synthese-Verfahren von Bsp. Nr.
85	2-Me-Ph	4-MeO-Ph	H	trans-2-Hydroxycyclohexyl	trans-2-[2-(4-Methoxyphenyl)-1-(2-methylphenyl)-4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-yl]cyclohexanol-Hydrochlorid	417		2,34	2	5,6,7,8,9,10,11
86	2-Me-Ph	4-MeO-Ph	Me	Benzyl	4-[5-Benzyl-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-yl]phenylmethyl-ether-Trifluoracetat	423		2,56	2	5,6,7,8,9,10,11
87	2-Me-Ph	4-MeO-Ph	Me	Benzyl	4-[5-Benzyl-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-yl]phenylmethyl-ether-Hydrochlorid	423		2,56	2	5,6,7,8,9,10,11
88	2-Me-Ph	4-Cl-Ph	Me	Benzyl	5-Benzyl-2-(4-chlorphenyl)-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	427		2,70	2	5,6,7,8,9,10,11
89	2-Me-Ph	Ph	Me	Benzyl	5-Benzyl-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-Hydrochlorid	393		2,49	2	5,6,7,8,9,10,11

Tabelle 1

Lfd. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC-Name	MS m/z (MH ⁺)	TLC Rf (Lösungsmittel)	HPLC RT (min)	HPLC-Verfahren	Synthese-Verfahren von Bsp. Nr.
90	2-Me-Ph	4-Cl-Ph	Me	H	2-(4-Chlorphenyl)-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-Trifluoracetat	336		2,46	2	1
91	2-Me-Ph	4-Cl-Ph	Me	4-Cyanobenzoyl	4-({[2-(4-Chlorphenyl)-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-yl]carbonyl}benzonitril	466		3,76	2	5,6,7,8,9,10,11
92	2-Me-Ph	Ph	Me	4-Cyanobenzoyl	4-({[3-Methyl-1-(2-methylphenyl)-2-phenyl-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-yl]carbonyl}benzonitril	432		3,41	2	5,6,7,8,9,10,11
93	2-Me-Ph	Ph	Me	3-Trifluoromethylbenzoyl	3-Methyl-1-(2-methylphenyl)-2-phenyl-5-[3-(trifluormethyl)benzoyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	475		3,80	2	5,6,7,8,9,10,11
94	2-Me-Ph	4-Cl-Ph	Me	3-Trifluoromethylbenzoyl	2-(4-Chlorphenyl)-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-5-[3-(trifluormethyl)benzoyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	509		4,00	2	5,6,7,8,9,10,11

Tabelle 1

Id. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC-Name	MS m/z (MH ⁺)	TLC Rf (Lösungsmittel)	HPLC RT (min)	HPLC-Verfahren	Synthese-Verfahren von Bsp. Nr.
95	2-Me-Ph	4-Cl-Ph	Me	4-Trifluormethoxybenzoyl	2-(4-chlorphenyl)-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-5-[4-(trifluormethoxy)benzoyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	525		4,14	2	5,6,7,8,9,10,11
96	2-Me-Ph	Ph	Me	4-Trifluormethoxybenzoyl	3-Methyl-1-(2-methylphenyl)-2-phenyl-5-[4-(trifluormethoxy)benzoyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	491		3,83	2	5,6,7,8,9,10,11
97	2-Me-Ph	Ph	Me	2,4-Difluorbenzoyl	5-(2,4-Difluorbenzoyl)-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	443		3,56	2	5,6,7,8,9,10,11
98	2-Me-Ph	4-Cl-Ph	Me	2,4-Difluorbenzoyl	2-(4-Chlorphenyl)-5-(2,4-difluorbenzoyl)-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	477		3,82	2	5,6,7,8,9,10,11
99	2-Me-Ph	4-MeO-Ph	H	Cyclohexylaminocarbonyl	N-Cyclohexyl-2-(4-methoxyphenyl)-1-(2-methylphenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-carboxamid	444		3,44	2	5,6,7,8,9,10,11

Tabelle 1

Lfd. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC-Name	MS m/z (MH ⁺)	TLC Rf (Lösungsmittel)	HPLC RT (min)	HPLC-Verfahren	Synthese-Verfahren von Bsp. Nr.
100	2-Me-Ph	4-MeO-Ph	H	(2-Trifluor-methylphenyl)-aminocarbonyl	2-(4-Methoxyphenyl)-1-(2-methylphenyl)-N-[2-(trifluormethyl)phenyl]-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-carboxamid	506		3,51	2	5,6,7,8,9,10,11
101	2-Me-Ph	4-MeO-Ph	H	Cyclohexyl-carbonyl	5-(Cyclohexylcarbonyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1-(2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	429		3,58	2	5,6,7,8,9,10,11
102	2-Me-Ph	4-MeO-Ph	H	4-Dimethyl-aminobenzoyl	4-{[2-(4-Methoxyphenyl)-1-(2-methylphenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-yl]carbonyl}-N,N-dimethylanilin-Hydrochlorid	466		3,26	2	5,6,7,8,9,10,11
103	2-Me-Ph	4-MeO-Ph	H	2-Trifluor-methylbenzoyl	2-(4-Methoxyphenyl)-1-(2-methylphenyl)-5-[2-(trifluormethyl)benzyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	492		3,51	2	5,6,7,8,9,10,11
104	2-Me-Ph	4-MeO-Ph	H	1,3-Benzodioxol-5-yl-carbonyl	5-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyphenyl)-1-(2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	468		3,33	2	5,6,7,8,9,10,11

Tabelle 1

Lfd. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC-Name	MS m/z (MH ⁺)	TLC Rf (Lösungsmittel)	HPLC RT (min)	HPLC-Verfahren	Synthese-Verfahren von Bsp. Nr.
105	2-Me-Ph	4-MeO-Ph	H	4-Trifluor-methoxybenzoyl	2-(4-Methoxyphenyl)-1-(2-methylphenyl)-5-[4-(trifluoromethoxy)benzoyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	508		3,69	2	5,6,7,8,9,10,11
106	2-Me-Ph	4-MeO-Ph	H	(1-Methylcyclohexyl)carbonyl	2-(4-Methoxyphenyl)-5-[(1-methylcyclohexyl)carbonyl]-1-(2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	444		3,95	2	5,6,7,8,9,10,11
107	2-Me-Ph	4-MeO-Ph	H	Phenylsulfonyl	2-(4-Methoxyphenyl)-1-(2-methylphenyl)-5-(phenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	460		3,68	2	5,6,7,8,9,10,11
108	2-Me-Ph	4-MeO-Ph	H	Cyclohexyl	5-Cyclohexyl-2-(4-methoxyphenyl)-1-(2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	402		2,45	2	5,6,7,8,9,10,11
109	2-Me-Ph	4-MeO-Ph	H	Cyclohexyl	5-Cyclohexyl-2-(4-methoxyphenyl)-1-(2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-Hydrochlorid	402		2,45	2	5,6,7,8,9,10,11

Tabelle 1

Lfd. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC-Name	MS m/z (MH ⁺)	TLC Rf (Lösungs- mittel)	HPLC RT (min)	HPLC- Verfah- ren	Synthese- Verfahren von Bsp.Nr.
110	2-Me- Ph	4-MeO-Ph	H	1-Benzyl-4- piperidinyl	5-(1-Benzyl-4-piperidinyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1-(2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	493		1,95	2	5,6,7,8,9,10, 11
111	2-Me- Ph	4-MeO-Ph	H	4-Dimethyl- aminobenzyl	4-([2-(4-Methoxyphenyl)-1-(2-methylphenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin-5-yl]methyl)-N,N-dimethylanilin	453		2,38	2	5,6,7,8,9,10, 11
112	2-Me- Ph	4-MeO-Ph	H	4-Trifluor- methylbenzyl	2-(4-Methoxyphenyl)-1-(2-methylphenyl)-5-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin	478		2,56	2	5,6,7,8,9,10, 11
113	2-Me- Ph	4-MeO-Ph	H	2-Trifluor- methylbenzyl	2-(4-Methoxyphenyl)-1-(2-methylphenyl)-5-[2-(trifluoromethyl)benzyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin	478		2,63	2	5,6,7,8,9,10, 11
114	2-Me- Ph	4-MeO-Ph	H	4-(1-Pyrro- lidinyl)benzyl	2-(4-Methoxyphenyl)-1-(2-methylphenyl)-5-[4-(1-pyrrolidinyl)benzyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin	479		2,69	2	5,6,7,8,9,10, 11

Tabelle 1

Lfd. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC-Name	MS m/z (MH ⁺)	TIC Rf. (Lösungs- mittel)	HPLC RT (min)	HPLC- Verfah- ren	Synthese- Verfahren von Bsp. Nr.
115	2-Me- Ph	4-MeO-Ph	Me	Cyclohexyl	5-Cyclohexyl-2-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1-(2-methyl-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-Hydrochlorid	416		2,52	2	5,6,7,8,9,10, 11
116	2-Me- Ph	4-MeO-Ph	Me	4-Dimethyl-aminobenzyl	4-({2-(4-Methoxyphenyl)-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo-[3,2-c]pyridin-5-yl)methyl}-N,N-dimethylanilin-Dihydrochlorid	467		2,52	2	5,6,7,8,9,10, 11
117	2-Me- Ph	4-MeO-Ph	Me	3-Trifluoromethylbenzyl	2-(4-Methoxyphenyl)-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-5-{3-(trifluormethyl)benzyl}-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo-[3,2-c]pyridin-Hydrochlorid	492		2,63	2	5,6,7,8,9,10, 11
118	2-Me- Ph	4-MeO-Ph	Me	4-Methylsulfonylbenzyl	2-(4-Methoxyphenyl)-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-5-{4-(methylsulfonyl)benzyl}-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo-[3,2-c]pyridin-Hydrochlorid	502		2,35	2	5,6,7,8,9,10, 11

Tabelle 1

Lfd. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC-Name	MS m/z (MH ⁺)	TLC Rf (Lösungsmittel)	HPLC RT (min)	HPLC-Verfahren	Synthese-Verfahren von Bsp.Nr.
119	2-Me-Ph	4-MeO-Ph	Me	Cyclohexyl-aminocarbonyl	N-Cyclohexyl-2-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-carboxamid	459		3,56	2	5,6,7,8,9,10,11
120	2-Me-Ph	4-MeO-Ph	Me	(2-Methoxyphenyl)aminocarbonyl	N-(2-Methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-carboxamid	483		3,61	2	5,6,7,8,9,10,11
121	2-Me-Ph	4-MeO-Ph	Me	Cyclohexyl-carbonyl	5-(Cyclohexylcarbonyl)-2-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	444		3,80	2	5,6,7,8,9,10,11
122	2-Me-Ph	4-MeO-Ph	Me	Isonicotinoyl	5-Isonicotinoyl-2-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-Hydrochlorid	439		2,75	2	5,6,7,8,9,10,11
123	2-Me-Ph	4-MeO-Ph	Me	(5-Dimethylaminonaphthalin)sulfonyl	5-([2-(4-Methoxyphenyl)-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-yl]sulfonyl)-N,N-dimethyl-1-naphthalinamin-Hydrochlorid	567		3,95	2	5,6,7,8,9,10,11

Tabelle 1

Lfd. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC-Name	MS m/z (MH ⁺)	TLC Rf (Lösungsmittel)	HPLC RT (min)	HPLC-Verfahren	Synthese-Verfahren von Bsp. Nr.
124	2-Me-Ph	4-MeO-Ph	Me	trans-2-Hydroxycyclohexyl	trans-2-[2-(4-Methoxyphenyl)-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-yl]-cyclohexanol-Hydrochlorid	432		2,30	2	5,6,7,8,9,10,11
125	2-Me-Ph	4-MeO-Ph	H	H	2-(4-Methoxyphenyl)-1-(2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin	320		2,11	2	1
126	2-Me-Ph	4-MeO-Ph	H	3-Trifluoromethylbenzyl	Methyl-4-[1-(2-methylphenyl)-5-[3-(trifluormethyl)benzyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-yl]phenylether-Hydrochlorid	478		2,46	2	5,6,7,8,9,10,11
127	2-Me-Ph	4-MeO-Ph	Me	4-Trifluoromethylbenzyl	2-(4-Methoxyphenyl)-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-5-[4-(trifluormethyl)benzyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-Hydrochlorid	492		2,61	2	5,6,7,8,9,10,11
128	2-Cl-Ph	4-Cl-Ph	Me	(R,R)-2-Hydroxycyclohexyl	(R,R)-2-[1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-3-methyl-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-yl]-cyclohexanol	456		2,70	2	5,6,7,8,9,10,11

Tabelle 1

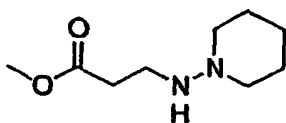
Lfd. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC-Name	MS m/z (MH ⁺)	TLC Rf (Lösungsmittel)	HPLC RT (min)	HPLC-Verfahren	Synthese-Verfahren von Bsp. Nr.
129	2-Cl-Ph	4-Cl-Ph	Me	(S,S)-2-Hydroxycyclohexyl	(S,S)-2-[1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-3-methyl-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-yl]cyclohexanol	456		2,70	2	5,6,7,8,9,10,11
130	2-Cl-Ph	4-Cl-Ph	Me	cis-2-Hydroxycyclohexyl	cis-2-[1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-3-methyl-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-yl]cyclohexanol	456		2,74	2	5,6,7,8,9,10,11
131	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	3-(2-Furylmethoxy)-2-hydroxy-1-propyl	1-[1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-yl]-3-(2-furylmethoxy)-2-propanol-Hydrochlorid	493		2,30	2	5,6,7,8,9,10,11
132	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	3-Butoxy-2-hydroxy-1-propyl	1-Butoxy-3-[1-(2-chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-yl]-2-propanol-Hydrochlorid	469		2,41	2	5,6,7,8,9,10,11
133	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	(2S)-3-Benzyl-oxy-2-hydroxy-1-propyl	(2S)-1-(Benzyloxy)-3-[1-(2-chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-yl]-2-propanol-Hydrochlorid	503		2,52	2	5,6,7,8,9,10,11

Tabelle 1

Lfd. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC-Name	MS m/z (MH ⁺)	TLC Rf (Lösungs- mittel)	HPLC RT (min)	HPLC- Verfah- ren	Synthese- Verfahren von Bsp.Nr.
134	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	3-[3-(Trifluor- methyl)-2- pyridinyl]oxy-2- hydroxy-1-propyl	1-[1-(2-Chlorphenyl)-2-(4- methoxyphenyl)-1,4,6,7- tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]- pyridin-5-yl]-3-([3-(trifluor- methyl)-2-pyridinyl]oxy)-2- propanol-Dihydrochlorid	558		2,41	2	5,6,7,8,9,10, 11
135	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	H	(2R)-3-(2-Chlor- phenoxy)-2- hydroxy-1-propyl	(2R)-1-(2-Chlorphenoxy)-3-[1- (2-chlorphenyl)-2-(4- methoxyphenyl)-1,4,6,7- tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]- pyridin-5-yl]-2-propanol- Hydrochlorid	523		3,63	2	5,6,7,8,9,10, 11

Beispiel 12

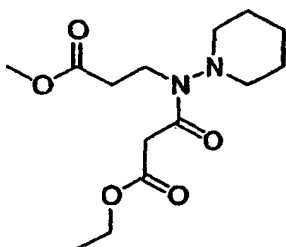
Herstellung von Methyl-N-(1-piperidiny)-β-alaninat



[0060] Zu einer Lösung von 1-Aminopiperidin (100 g, 1,00 mol) in trockenem MeOH (1,00 L) wurde bei 0°C Methylacrylat (99 mL, 1,10 mol) 2 h lang getropft. Die entstandene Mischung wurde über Nacht bei rt gerührt. Die Lösungsmittel wurden eingedampft, Hexan wurde zum Rückstand gegeben, und ein weißer Feststoff (Verunreinigung) wurde ausgefällt. Der Feststoff wurde abfiltriert, und das Filtrat wurde eingedampft, um 94,10 g (50,5%) des gewünschten Materials als gelbes Öl zu ergeben, welches ohne weitere Reinigung in Beispiel 13 eingesetzt wurde.

Beispiel 13

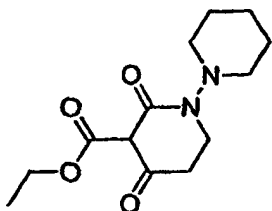
Herstellung von Methyl-N-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)-N-(1-piperidiny)-β-alaninat



[0061] Zu einer Lösung von Methyl-N-(1-piperidiny)-β-alaninat (94,10 g, 505,9 mmol) in CH₂Cl₂ (1,00 L) und von Et₃N (84,45 mL, 607,1 mmol) wurde bei 0°C langsam 2 h lang Ethylmalonylchlorid (70,98 mL, 556,5 mmol) gegeben. Die entstandene Aufschlämmung wurde bei rt 4 h lang gerührt. Die endgültige Farbe war gelb. Wasser wurde zugegeben, und die Phasen wurden getrennt. Die organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Blitz-Chromatografie mit einem Gradient von 9:1 bis 1:1 Toluol/EtOAc gereinigt, um das gewünschte Produkt als gelbes Öl zu ergeben (102 g, 67%), welches ohne weitere Reinigung in Beispiel 14 eingesetzt wurde.

Beispiel 14

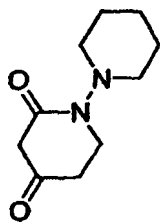
Herstellung von Ethyl-2,4-dioxo-1,1'-bipiperidin-3-carboxylat



[0062] Zu einer Lösung von Methyl-N-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)-N-(1-piperidiny)-β-alaninat (43 g, 143 mmol) in einer Mischung aus THF (2,26 L) und DMF (1,00 L) wurde Cs₂CO₃ (140 g, 430 mmol) gegeben. Die entstandene Mischung wurde am Rückfluss (77°C) 48 h lang erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde filtriert, und das Filtrat wurde eingedampft. Der Filtratrückstand und der abfiltrierte Feststoff wurden zusammengefasst und durch Blitz-Chromatografie mit 7:3-CH₂Cl₂/MeOH als Eluierungsmittel gereinigt, um 11,36 g partiell gereinigtes Titelmateriale zu ergeben. LC-MS: m/z (MH⁺) = 269,19, Retentionszeit = 2,20 min (Verfahren 2)

Beispiel 15

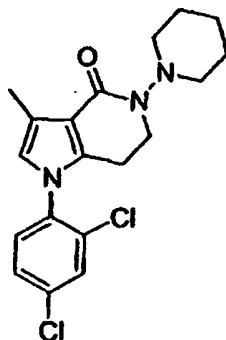
Herstellung von 1,1'-Bipiperidin-2,4-dion



[0063] Ethyl-2,4-dioxo-1,1'-bipiperidin-3-carboxylat (11,36 g, 42,38 mmol, Beispiel 14) wurde in 10%iger AcOH (200 mL) gelöst und am Rückfluss bei 125°C 1 h lang erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde eingedampft, und der Rückstand wurde durch Blitz-Chromatografie mit einem Gradient von 9:1 bis 1:1 CH₂Cl₂/Aceton gereinigt, um das Produkt als gelbes viskoses Öl zu ergeben (6,4 g, 22% Ausbeute für die 2 letzten Stufen).

Beispiel 16

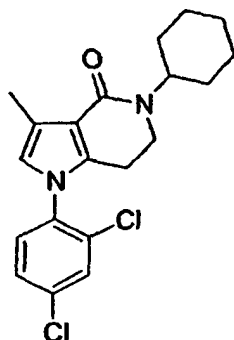
Herstellung von 1-(2,4-Dichlorphenyl)-3-methyl-5-(1-piperidiny)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on



[0064] Zu einer Lösung von 1,1'Bipiperidin-2,4-dion (Beispiel 15) (260 mg, 1,32 mmol) in trockenem Toluol (25 mL) wurden bei rt 1-[(2,4-Dichlorphenyl)amino]aceton (288 mg, 1,32 mmol, hergestellt in ähnlicher Weise wie in Beispiel 25) und dann p-TSA (p-Toluolsulfonsäure)(25 mg, 0,132 mmol) gegeben. Die Mischung wurde am Rückfluss unter Verwendung einer Dean-Stark-Falle erhitzt, und es wurden 10 mL Toluol in der Falle gesammelt. Dann wurde 1 Äquiv. p-TSA (250 mg, 1,32 mmol) zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde am Rückfluss 6 h lang erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde eingedampft, und der Rückstand wurde durch Blitz-Chromatografie mit 9:1-CH₂Cl₂/MeOH als Eulierungsmittel gereinigt, um das Titelmateriale als braunen Feststoff zu ergeben (215 mg, 93% Ausbeute), welches in Beispiel 18 eingesetzt wurde.

Beispiel 17

Herstellung von 5-Cyclohexyl-1-(2,4-dichlorphenyl)-3-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on

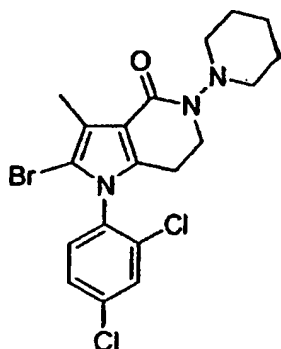


[0065] Eine Mischung aus 1-[(2,4-Dichlorphenyl)amino]aceton (0,56 g, 2,561 mmol, hergestellt in ähnlicher

Weise wie in Beispiel 25), 1,1'-Bipiperidin-2,4-dion (0,50 g, 2,561 mmol, Beispiel 15), p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (48,7 mg, 0,256 mmol) und aus Toluol (5 mL) wurde am Rückfluss 29 h unter Verwendung einer Dean-Stark-Falle erhitzt. Das gebildete Wasser wurde in der Falle gesammelt. Verdampfen flüchtiger Anteile ergab das Rohprodukt, das an Kieselgel unter Elution mit 1:7- bis 1:2-EtOAc/Hexanen gereinigt wurde, um das gereinigte Produkt als Feststoff zu ergeben (75,0 mg, 8%): $R_f = 0,14$ (1:2-EtOAc/Hexane).

Beispiel 18

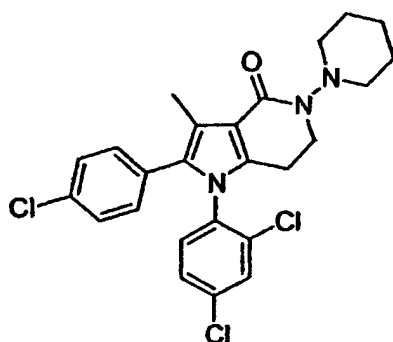
Herstellung von 2-Brom-1-(2,4-dichlorphenyl)-3-methyl-5-(1-piperidiny)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on



[0066] Zu einer Lösung von 1-(2,4-Dichlorphenyl)-3-methyl-5-(1-piperidiny)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on (200 mg, 0,529 mmol, Beispiel 16) wurde bei 0°C in trockenem DMF wurde NBS (N-Bromsuccinimid) (99 mg, 0,555 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h lang bei 0°C gerührt, worauf Wasser zugegeben wurde. Die entstandene Lösung wurde mehrmals mit Et₂O extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte wurden über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ gelöst und durch eine Schicht aus Kieselgel filtriert, um das Titelmateriale (180 mg, 75% Ausbeute) als orangefarbenen Feststoff zu ergeben, der in Beispiel 19 eingesetzt wurde.

Beispiel 19

Herstellung von 2-(4-Chlorphenyl)-1-(2,4-dichlorphenyl)-3-methyl-5-(1-piperidiny)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on

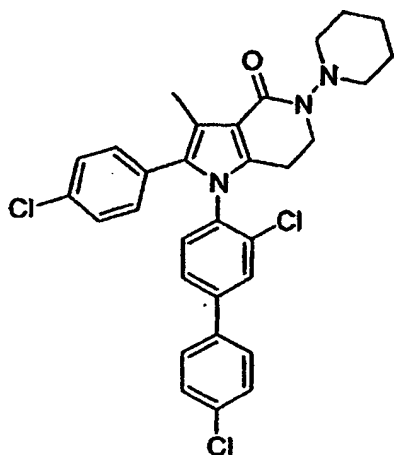


[0067] 2-Brom-1-(2,4-dichlorphenyl)-3-methyl-5-(1-piperidiny)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on (593 mg, 1,29 mmol, Beispiel 18), 4-Chlorborsäure (223 mg, 1,42 mmol) und Pd(PPh₃)₄ (149 mg, 0,129 mmol) wurden in DME (27 mL) und in Na₂CO₃ (1 M Lösung, 6,45 mL) gelöst. Die entstandene Lösung wurde mehrmals entgast, worauf der Kolben mit Argon gefüllt und das Ganze über Nacht bei 60°C erwärmt wurden. Die Lösungsmittel wurden dann verdampft, Wasser und EtOAc wurden zugegeben und die organische Schicht abgetrennt, über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Das Rohmaterial wurde durch Umkehrphasen-Chromatografie mit einem Gradient von 50 bis 80% Wasser/CH₃CN, enthaltend 0,01% TFA, gereinigt. Die Lösungsmittel wurden eingedampft, der Rückstand in CH₂Cl₂ gelöst und mit einer gesättigten wässrigen NaHCO₃-Lösung extrahiert. Die organische Schicht wurde über MgSO₄ getrocknet und eingedampft, um 300 mg (48% Ausbeute) der Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben. LC-MS: m/z (MH⁺) = 490, Retentionszeit = 4,06 min (Verfahren 2)

Beispiel 20

Herstellung von

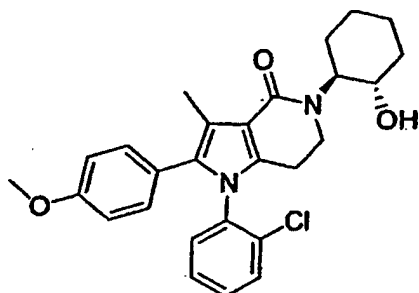
2-(4-Chlorphenyl)-1-(3,4'-dichlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-3-methyl-5-(1-piperidiny)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on



[0068] 2-Brom-1-(2,4-dichlorphenyl)-3-methyl-5-(1-piperidiny)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on (213 mg, 0,466 mmol), 4-Chlorphenylborsäure (109 mg, 0,699 mmol) und $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (54 mg, 0,0466 mmol) wurden in 1,4-Dioxan (10 mL) und in Na_2CO_3 (1 M Lösung, 2,33 mL) gelöst. Die entstandene Lösung wurde mehrmals entgast, worauf der Kolben mit Argon befüllt und das Ganze über Nacht am Rückfluss erhitzt wurde. Die Lösungsmittel wurden eingedampft, Wasser und EtOAc wurden zugefügt, die Phasen getrennt und die abgetrennte organische Schicht über MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Das Rohmaterial wurde durch Blitz-Chromatografie mit 9:1- $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ als Eluierungsmittel gereinigt. Fraktionen, enthaltend das gewünschte Material, wurden zusammengefasst, eingedampft und weiter durch Umkehrphasen-Chromatografie mit einem Gradient von 10 bis 100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{Wasser}$, enthaltend 0,01% TFA, gereinigt. Die HPLC-Lösungsmittel wurden eingedampft, um (a) die monoalkylierte Verbindung des TFA-Salzes (6,1 mg, 2,6% Ausbeute) als weißen Feststoff, LC-MS: m/z (MH^+) = 490, Retentionszeit = 4,06 min (Verfahren 2) sowie (b) die bisalkylierte Verbindung des TFA-Salzes 2-(4-Chlorphenyl)-1-(3,4'-dichlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-3-methyl-5-(1-piperidiny)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on-Trifluoracetat (9,4 mg, 7,1% Ausbeute) als weißen Feststoff, LC-MS: m/z (MH^+) = 566, Retentionszeit = 4,43 min (Verfahren 2), zu ergeben. Die letztere Verbindung wurde in CH_2Cl_2 gelöst und mit einem Überschuss (10 Äquiv.) 2 N HCl in Et_2O behandelt. Die entstandene Mischung wurde 10 min lang gerührt und dann eingedampft, um die endgültige Verbindung als das HCl-Salz 2-(4-Chlorphenyl)-1-(3,4'-dichlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-3-methyl-5-(1-piperidiny)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on-Hydrochlorid zu ergeben.

Beispiel 21

Herstellung von 1-(2-Chlorphenyl)-5-[(1S,2S)-2-hydroxycyclohexyl]-2-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on



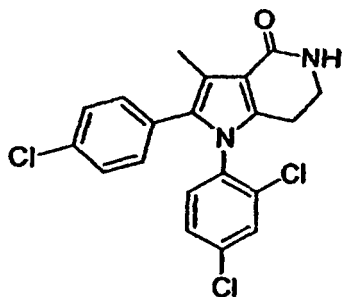
[0069] Das Ausgangsmaterial für dieses Beispiel, nämlich 5-[(1S,2S)-2-(Benzyloxy)cyclohexyl]-1-(2-chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on, wurde mit den folgenden in Schema 2 und in den Beispielen 12 bis 19 beschriebenen Verfahren mit (1S,2S)-2-(Benzyloxy)cyclohexylamin als R^4NH_2 (Schema 2) hergestellt. Dann wurde eine Probe

von

5-[(1S,2S)-2-(Benzyloxy)cyclohexyl]-1-(2-chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on (200 mg, 0,36 mmol) in Methylenchlorid (5 mL) gelöst. Trimethylsilyljodid (0,054 mL, 0,396 mmol) wurde zugetropft, und die Lösung wurde bei rt 18 h lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, und das Rohmaterial wurde an einer Kieselgel-Säule unter Elution mit Methylenchlorid und dann mit Methanol gereinigt. Das Produkt wurde als weißer Feststoff isoliert (40,0 mg, 24%). LC-MS: m/z (MH^+) = 465,3, Retentionszeit = 3,23 min (Verfahren 1)

Beispiel 22

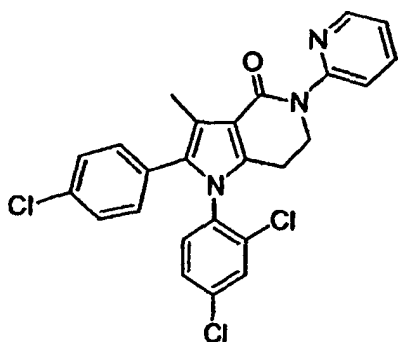
Herstellung von 2-(4-Chlorphenyl)-1-(2,4-dichlorphenyl)-3-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-9-on



[0070] Eine Lösung von 2-(4-Chlorphenyl)-1-(2,4-dichlorphenyl)-5-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on (1,13 g, 2,03 mmol, Tabelle 2, lfd. Nr. 176) in Trifluoressigsäure (40 mL) wurde bei Rückflusstemperatur 2 h lang erhitzt. Die Trifluoressigsäure wurde durch Verdampfen unter verringertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde mit Kieselgel-Chromatografie gereinigt. Elution zuerst mit 50% Ethylacetat in Hexan und dann in Ethylacetat ergab einen gelben Feststoff (600 mg, 73%). LC-MS: m/z (MH^+) = 405,0, Retentionszeit = 3,84 min (Verfahren 2)

Beispiel 23

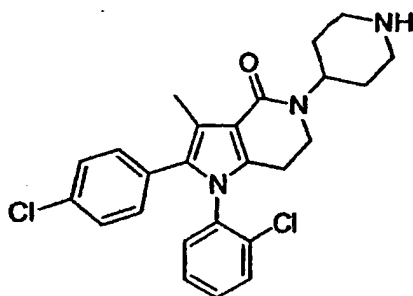
Herstellung von 2-(4-Chlorphenyl)-1-(2,4-dichlorphenyl)-3-methyl-5-(2-pyridinyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on



[0071] Eine Lösung von 2-(4-Chlorphenyl)-1-(2,4-dichlorphenyl)-3-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on (100 mg, 0,246 mmol, Beispiel 22) und von Kaliumhydrid (50 mg, 1,25 mmol) in 2-Brompyridin (5 mL) wurde bei 100°C 3 h lang erhitzt. Das 2-Brompyridin wurde unter verringertem Druck verdampft, worauf der Rückstand mit HPLC gereinigt wurde. Das Produkt (11,0 mg, 9,2%) wurde als TFA-Salz erhalten. LC-MS: m/z (MH^+) = 482,1, Retentionszeit = 4,28 min (Verfahren 2)

Beispiel 24

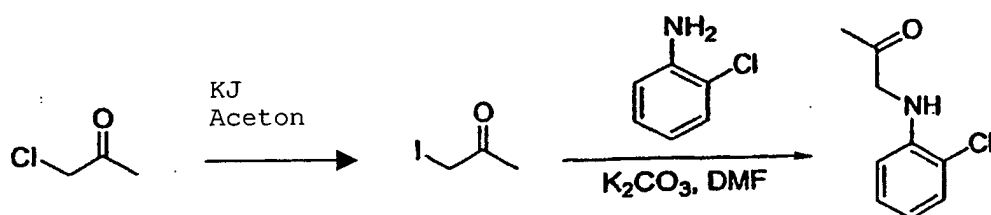
Herstellung von 1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-3-methyl-5-(4-piperidinyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on



[0072] Zu einer Lösung von 5-(1-Benzyl-4-piperidinyl)-1-(2-chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-3-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on (178 mg, 0,327 mmol, Tabelle 2, lfd. Nr. 185) in 1,2-Dichlorethan (5 mL) wurde bei rt Chlorethylchlorformiat (71 μ L, 0,654 mmol) gegeben. Die entstandene Mischung wurde am Rückfluss 3 h lang erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde eingedampft, worauf der Rückstand in MeOH gelöst und am Rückfluss 2 h lang erwärmt wurde. Die Lösungsmittel wurden eingedampft, und der Rückstand wurde durch Umkehrphasen-Chromatografie mit einem Gradient von 20 bis 60% CH₃CN/Wasser, enthaltend 0,01% TFA, gereinigt, um die Titelverbindung 1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-3-methyl-5-(4-piperidinyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on-TFA-Salz als gelben Feststoff zu ergeben (29 mg, 20% Ausbeute). LC-MS: m/z (MH⁺) = 454, Retentionszeit = 2,74 min (Verfahren 2)

Beispiel 25

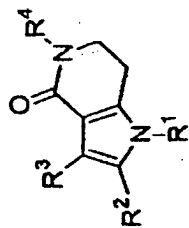
Herstellung von 1-[(2-Chlorphenyl)amino]acetone



[0073] Zu einer Lösung von Chloroacetone (8,0 mL, 0,100 mol) in 100 mL Aceton wurde KJ (33,20 g, 0,200 mol) gegeben. Die Suspension wurde unter Argon bei rt 24 h lang gerührt. Das Aceton wurde unter verringertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde mit Ether extrahiert. Die Ether-Lösung wurde unter verringertem Druck eingeeengt, um Jodoacetone als braune Flüssigkeit zu ergeben (18,00 g, 98%). Eine Mischung aus 2-Chloranilin (8,95 mL, 0,085 mol), Jodoacetone (18,00 g, 0,098 mol), K₂CO₃ (12,35 g, 0,090 mol) und aus DMF (200 mL) wurde unter Argon 48 h lang erhitzt. Die Mischung wurde auf rt abgekühlt, worauf Wasser zugegeben wurde. Die Mischung wurde mit Ether (3 × 300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde mit Wasser (2 × 300 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel unter Elution mit 1:5-EtOAc/Hexanen gereinigt, um das Produkt als braune Flüssigkeit zu ergeben (14,07 g, 77%), welches in Verfahren ähnlich denen der Beispiele 16 und 17 eingesetzt wurde.

[0074] Mit entsprechenden Ausgangsmaterialien und den für die Beispiele 12 bis 25 oben beschriebenen experimentellen Verfahrensweisen wurden die in Tabelle 2 angegebenen Verbindungen in ähnlicher Weise hergestellt:

Tabelle 2



Lfd. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC-NAME	MS m/z (MH ⁺)	TLC Rf (Lösungsmittel)	HPLC Ret.-zeit (LC-MS)	HPLC-Verfahren	Syntheseverfahren Bsp. Nr.
136	4-Cl-Ph	H	Me	Cyclohexyl	1-(4-Chlorphenyl)-5-cyclohexyl-3-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	343	0.31 (1:1 EtOAc/Hexan)	3,40	1	16,17
137	4-Cl-Ph	Br	Me	Cyclohexyl	2-Brom-1-(4-chlorphenyl)-5-cyclohexyl-3-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	421	0.30 (1:2 EtOAc/Hexan)	3,68	1	18
138	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	Me	Cyclohexyl	1,2-Bis(4-chlorphenyl)-5-cyclohexyl-3-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	453	0.43 (1:2 EtOAc/Hexan)	4,27	1	19,20
139	4-Cl-Ph	2,4-Cl ₂ -Ph	Me	Cyclohexyl	1-(4-Chlorphenyl)-5-cyclohexyl-2-(2,4-dichlorphenyl)-3-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	487	0.40 (1:2 EtOAc/Hexan)	4,36	1	19,20
140	2,4-Cl ₂ -Ph	4-Cl-Ph	Me	Cyclohexyl	2-(4-Chlorphenyl)-5-cyclohexyl-1-(2,4-dichlorphenyl)-3-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	487	0.41 (1:2 EtOAc/Hexan)	4,42	1	19,20
141	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	Cyclohexyl	5-Cyclohexyl-1-(2,4-dichlorphenyl)-3-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	377	0.36 (1:2 EtOAc/Hexan)	3,76	1	16,17

Tabelle 2

Lfd. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC-NAME	MS m/z (MH ⁺)	TLC Rf (Lösungsmittel)	HPLC Ret.-Zeit (IC-MS) min	HPLC-Verfahren	Syntheseverfahren Bsp. Nr.
142	2,4-Cl ₂ -Ph	Br	Me	Cyclohexyl	2-Brom-5-cyclohexyl-1-(2,4-dichlorphenyl)-3-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]4-on	455	0,45 (1:2 EtOAc/Hexan)	4,00	1	18
143	2,4-Cl ₂ -Ph	Me	H	Cyclohexyl	5-Cyclohexyl-1-(2,4-dichlorphenyl)-2-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	377	0,14 (1:2 EtOAc/Hexan)	3,57	1	16,17
144	2,4-Cl ₂ -Ph	4-MeO-Ph	Me	Cyclohexyl	5-Cyclohexyl-1-(2,4-dichlorphenyl)-3-methyl-2-[4-(methylsulfanyl)phenyl]-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	497		3,65	1	19,20
145	2,4-Cl ₂ -Ph	4-Vinyl-Ph	Me	Cyclohexyl	5-Cyclohexyl-1-(2,4-dichlorphenyl)-3-methyl-2-(4-vinylphenyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	479		4,34	1	19,20
146	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Thienyl	Me	Cyclohexyl	5-Cyclohexyl-1-(2,4-dichlorphenyl)-3-methyl-2-(3-thienyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	459		4,08	1	19,20
147	2,4-Cl ₂ -Ph	2-Thienyl	Me	Cyclohexyl	5-Cyclohexyl-1-(2,4-dichlorphenyl)-3-methyl-2-(2-thienyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	459		4,10	1	19,20
148	2,4-Cl ₂ -Ph	4-F-Ph	Me	Cyclohexyl	5-Cyclohexyl-1-(2,4-dichlorphenyl)-2-(4-fluorphenyl)-3-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	471		4,17	1	19,20
149	2,4-Cl ₂ -Ph	4-CF ₃ -Ph	Me	Cyclohexyl	5-Cyclohexyl-1-(2,4-dichlorphenyl)-2-(4-trifluormethylphenyl)-3-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	521		4,37	1	19,20

Tabelle 2

Lfd. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC-NAME	MS m/z (MH ⁺)	TLC R _F (Lösungsmittel)	HPLC Ret.-Zeit (LC-MS)	HPLC-Verfahren	Syntheseverfahren Bsp. Nr.
150	2,4-Cl ₂ -Ph	4-MeO-Ph	Me	Cyclohexyl	5-Cyclohexyl-1-(2,4-dichlorophenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	483		4,08	1	19,20
151	2-Me-Ph	H	Me	Cyclohexyl	5-Cyclohexyl-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	323	0,54 (2:1 Hexan / EtOAc)	3,51	1	16,17
152	2-Me-Ph	Br	Me	Cyclohexyl	2-Brom-5-cyclohexyl-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	401	0,22 (5:1 Hexan / EtOAc)	3,74	1	18
153	2,6-Cl ₂ -Ph	4-Cl-Ph	Me	Cyclohexyl	2-(4-Chlorphenyl)-5-cyclohexyl-1-(2,6-dichlorphenyl)-3-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	455	0,24 (5:1 Hexan / EtOAc)	3,8	1	19,20
154	2,4-Cl ₂ -Ph	4-Me-Ph	Me	Cyclohexyl	5-Cyclohexyl-1-(2,4-dichlorphenyl)-3-methyl-2-(4-methylphenyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	467		4,29	1	19,20
155	2,4-Cl ₂ -Ph	3-MeO-Ph	Me	Cyclohexyl	5-Cyclohexyl-1-(2,4-dichlorphenyl)-3-methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	483		4,10	1	19,20
156	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Me-Ph	Me	Cyclohexyl	5-Cyclohexyl-1-(2,4-dichlorphenyl)-3-methyl-2-(3-methylphenyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	467		4,27	1	19,20
157	2,4-Cl ₂ -Ph	Ph	Me	Cyclohexyl	5-Cyclohexyl-1-(2,4-dichlorphenyl)-3-methyl-2-phenyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	453		4,18	1	19,20

Tabelle 2

Lfd. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC-NAME	MS m/z (MH ⁺)	TLC R _F (Lösungsmittel)	HPLC Ret.-zeit (LC-MS)	HPLC-Verfahren	Syntheseverfahren Bsp. Nr.
158	2,4-Cl ₂ -Ph	3-CF ₃ -Ph	Me	Cyclohexyl	5-Cyclohexyl-1-(2,4-dichlorophenyl)-3-methyl-2-(3-trifluoromethylphenyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	521		4,34	1	19,20
159	2-Me-Ph	4-F-Ph	Me	Cyclohexyl	5-Cyclohexyl-2-(4-fluorophenyl)-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	417	0,44 (1:2 EtOAc/Hexan)	3,93	1	19,20
160	2-Me-Ph	4-MeO-Ph	Me	Cyclohexyl	5-Cyclohexyl-2-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	429	0,29 (1:2 EtOAc/Hexan)	3,87	1	19,20
161	2-Me-Ph	4-CF ₃ -Ph	Me	Cyclohexyl	5-Cyclohexyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	467	0,46 (1:2 EtOAc/Hexan)	4,18	1	19,20
162	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Cl-4-F-Ph	Me	Cyclohexyl	2-(3-Chlor-4-fluorophenyl)-5-cyclohexyl-1-(2,4-dichlorophenyl)-3-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	505	0,43 (1:2 EtOAc/Hexan)	4,38	1	19,20
163	2,4-Cl ₂ -Ph	3,4-(MeO) ₂ -Ph	Me	Cyclohexyl	5-Cyclohexyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	513	0,18 (1:2 EtOAc/Hexan)	3,91	1	19,20
164	2,4-Cl ₂ -Ph	3-NH ₂ -Ph	Me	Cyclohexyl	2-(3-Aminophenyl)-5-cyclohexyl-1-(2,4-dichlorophenyl)-3-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	468	0,31 (1:1 EtOAc/Hexan)	3,13	1	19,20
165	2,4-Cl ₂ -Ph	4-NH ₂ -Ph	Me	Cyclohexyl	2-(4-Aminophenyl)-5-cyclohexyl-1-(2,4-dichlorophenyl)-3-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	468	0,36 (1:1 EtOAc/Hexan)	3,16	1	19,20

Tabelle 2

Lfd. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC-NAME	MS m/z (MH ⁺)	TLC RE (Lösungsmittel)	HPLC Ret.-Zeit (IC-MS)	HPLC-Verfahren	Synthese-verfahren Bsp. Nr.
166	2,4-Cl ₂ -Ph	1-Benzothien-2-yl	Me	Cyclohexyl	2-(1-Benzothien-2-yl)-5-cyclohexyl-1-(2,4-dichlorphenyl)-3-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	509	0,39 (1:2 EtOAc/Hexan)	4,41	1	19,20
167	2,4-Cl ₂ -Ph	2-Furyl	Me	Cyclohexyl	5-Cyclohexyl-1-(2,4-dichlorphenyl)-2-(2-furyl)-3-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	443	0,39 (1:2 EtOAc/Hexan)	3,98	1	19,20
168	2,4-Cl ₂ -Ph	1,3-Benzodioxol-5-yl	Me	Cyclohexyl	2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-5-cyclohexyl-1-(2,4-dichlorphenyl)-3-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	497	0,32 (1:2 EtOAc/Hexan)	4,10	1	19,20
169	2-Cl-Ph	H	Me	Cyclohexyl	1-(2-Chlorphenyl)-5-cyclohexyl-3-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	343	0,37 (1:2 EtOAc/Hexan)	3,41	1	16,17
170	2,4-Cl ₂ -Ph	4-HOOC-Ph	Me	Cyclohexyl	4-[5-Cyclohexyl-1-(2,4-dichlorphenyl)-3-methyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-yl]benzoesäure	497	0,11 (1:1 EtOAc/Hexan)	3,90	1	19,20
171	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pyridinyl	Me	Cyclohexyl	5-Cyclohexyl-1-(2,4-dichlorphenyl)-3-methyl-2-(3-pyridinyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	454	0,08 (1:2 EtOAc/Hexan)	2,93	1	19,20
172	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	Me	Cyclohexyl	1-(2-Chlorphenyl)-5-cyclohexyl-2-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	449	0,31 (1:2 EtOAc/Hexan)	3,77	1	19,20
173	2-Cl-Ph	4-Cl-Ph	Me	Cyclohexyl	1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-5-cyclohexyl-3-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	453	0,41 (1:2 EtOAc/Hexan)	4,05	1	19,20

Tabelle 2

LED Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC-NAME	MS m/z (MH ⁺)	TLC R _F (Lö- sungs- mittel)	HPLC Ret.- Zeit. (LC-MS)	HPLC- Verfah- ren	Synthese- verfahren Bsp. Nr.
174	2-Cl-Ph	4-MeO- Ph	Me	(S,S)-2- Hydroxy- cyclohexyl	1-(2-Chlorphenyl)-5-[(1S,2S)-2- hydroxycyclohexyl]-2-(4-methoxy- phenyl)-3-methyl-1,5,6,7-tetra- hydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	465		3,23	1	21
175	2-Cl-Ph	4-Cl-Ph	Me	(S,S)-2- Hydroxy- cyclohexyl	1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlor- phenyl)-5-[(1S,2S)-2-hydroxy- cyclohexyl]-3-methyl-1,5,6,7-tetra- hydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	469		3,37	1	21
176	2,4-Cl ₂ - Ph	4-Cl-Ph	Me	2,4-(MeO) ₂ - Benzyl	2-(4-Chlorphenyl)-1-(2,4-dichlor- phenyl)-5-(2,4-dimethoxybenzyl)-3- methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H- pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	555		4,68	2	19,20
177	2,4-Cl ₂ - Ph	4-Cl-Ph	Me	1-Piperidinyl	2-(4-Chlorphenyl)-1-(2,4-dichlor- phenyl)-3-methyl-5-(1-piperidinyl)- 1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2- c]pyridin-4-on	490		4,06	2	19,20
178	2-Cl-4-(4- Cl-Ph)- Ph	4-Cl-Ph	Me	1-Piperidinyl	2-(4-Chlorphenyl)-1-(3,4'-dichlor- 1,1'-biphenyl-4-yl)-3-methyl-5-(1- piperidinyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H- pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	566		4,43	2	19,20
179	2,4-Cl ₂ - Ph	H	Me	1-Piperidinyl	1-(2,4-Dichlorphenyl)-3-methyl-5-(1- piperidinyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H- pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	378		3,44	2	16,17
180	2,4-Cl ₂ - Ph	H	Me	2,4-(MeO) ₂ - Benzyl	1-(2,4-Dichlorphenyl)-5-(2,4- dimethoxybenzyl)-3-methyl-1,5,6,7- tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2- c]pyridin-4-on	445		4,02	2	16,17
181	2,4-Cl ₂ - Ph	Br	Me	2,4-(MeO) ₂ - Benzyl	2-Brom-1-(2,4-Dichlorphenyl)-5- (2,4-dimethoxybenzyl)-3-methyl- 1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2- c]pyridin-4-on	523		4,32	2	18

Tabelle 2

Lfd. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC-NAME	MS m/z (MH ⁺)	TLC Rf (Lösungsmittel)	HPLC Ret.-Zeit. (LC-MS)	HPLC-Verfahren	Synthese-verfahren Bsp. Nr.
182	2,4-Cl ₂ -Ph	4-Cl-Ph	Me	H	2-(4-Chlorphenyl)-1-(2,4-dichlorphenyl)-3-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	405		3,84	2	22
183	2,4-Cl ₂ -Ph	4-Cl-Ph	Me	1-Piperidinyl	2-(4-Chlorphenyl)-1-(2,4-dichlorphenyl)-3-methyl-5-(1-piperidinyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on-Hydrochlorid	490		4,13	2	19,20
184	2,4-Cl ₂ -Ph	4-Cl-Ph	Me	2-Pyridinyl	2-(4-Chlorphenyl)-1-(2,4-dichlorphenyl)-3-methyl-5-(2-pyridinyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on-Trifluoracetat	482		4,28	2	23
185	2-Cl-Ph	4-Cl-Ph	Me	4-(N-Benzyl)-piperidinyl	5-(1-Benzyl-4-piperidinyl)-1-(2-chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-3-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on-Hydrochlorid	544		3,01	2	19,20
186	2-Cl-Ph	4-Cl-Ph	Me	4-Piperidinyl	1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-3-methyl-5-(4-piperidinyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on-Trifluoracetat	454		2,74	2	24
187	2-Cl-Ph	4-Me-Ph	Me	4-(N-Benzyl)-piperidinyl	5-(1-Benzyl-4-piperidinyl)-1-(2-chlorphenyl)-3-methyl-2-(4-chlorphenyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on-Hydrochlorid	524		4,44	2	19,20
188	2-Cl-Ph	4-CF ₃ -Ph	Me	4-(N-Benzyl)-piperidinyl	5-(1-Benzyl-4-piperidinyl)-1-(2-chlorphenyl)-3-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on-Hydrochlorid	578		2,89	2	19,20
189	2-Cl-Ph	4-MeO-Ph	Me	1-Piperidinyl	1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-5-(1-piperidinyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on-Hydrochlorid	450		3,33	2	19,20

Tabelle 2

Lfd. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC-NAME	MS m/z (MH ⁺)	TLC Rf (Lösungsmittel)	HPLC Ret.-Zeit (LC-MS)	HPLC-Verfahren	Syntheseverfahren Bsp. Nr.
190	2-Me-Ph	4-MeO-Ph	Me	1-Piperidinyl	2-(4-Methoxyphenyl)-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-5-(1-piperidinyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on-Hydrochlorid	430		3,29	2	19,20
191	2-Cl-Ph	4-Cl-Ph	Me	H	1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-3-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on	371		3,25	1	22
192	2-Cl-Ph	4-Cl-Ph	Me	1-Piperidinyl	1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-3-methyl-5-(1-piperidinyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on-Hydrochlorid	454		3,25	2	19,20

Bewertung der biologischen Aktivität

Bewertung der Wirksamkeit der Verbindungen auf die Herabsetzung der Nahrungsaufnahme (Appetitzügelung) in mageren Ratten, die über Nacht am Fasten gehalten wurden

Akuter Fütterungsassay unter Fasten und erneuter Fütterung

[0075] Der Zweck dieses Protokolls ist es, den Effekt einer Einzeldosis einer unbekannten Verbindung auf den Nahrungsverbrauch von mageren, über Nacht am Fasten gehaltenen Ratten zu ermitteln. Das Modell mit am Fasten gehaltenen und erneut gefütterten Ratten wird häufig auf dem Gebiet der Fettleibigkeit angewandt, um Verbindungen mit einem Potenzial für anorektische Effekte zu identifizieren. Dieses Tiermodell ist erfolgreich zur Identifikation und Charakterisierung des Wirksamkeitsprofils von Verbindungen angewandt worden, die im Management des Körpergewichts bei fettleibigen Menschen angewandt werden oder angewandt worden sind (siehe z.B. Balvet et al., Gen. Pharmacol. 13: 293–297, 1982; Grignaschi et al., Br. J. Pharmacol. 127: 1190–1194, 1999; McTavish and Heel, Drug 43: 713–733, 1992; Rowland et al., Life Sci. 36: 2295–2300, 1985).

[0076] Eine typische Studie schloss 60 bis 80 männliche Ratten (n = 10/Behandlungsgruppe) mit einem Durchschnittskörpergewicht von ca. 280 g ein. Die Ratten wurden in Standard-Tierräumen unter geregelter Temperatur und Feuchte und einem 12/12-Hell/Dunkel-Zyklus gehalten. Die Ratten wurden einzeln in aufgehängten Käfigen mit einem Mesh-Boden untergebracht. Wasser und Nahrung sind kontinuierlich verfügbar, es sei denn, die Tiere werden für die Studie am Fasten gehalten.

[0077] Der Vehikel-Test: Die Ratten werden auf Basis ihres Leistungsverhaltens in einem Vehikel-Test in Gruppen eingeteilt. Der Vehikel-Test wird 2 bis 7 Tage lang vor dem Wirksamkeitstest durchgeführt. Die Ratten werden über Nacht während der Dunkelphase (insgesamt 16 bis 18 h lang) am Fasten gehalten. Das Tier wird mit 0,5 mL entionisiertem Wasser dosiert. 1 h nach der Dosierung werden vorab gewogene Futternäpfe in den Heimkäfig des Tieres zurückgestellt. Den Ratten wird 1 h Fütterungszeit gewährt. Nach 1 h wird die verschüttete Menge in den Futternapf zurückgegeben, und es wird die Menge an verbrauchter Nahrung bestimmt. Die Ratten werden so in Gruppen eingeteilt, dass der Mittelwert und der Standardfehler des Mittelwertes des 1 h-Nahrungsverbrauchs ähnlich unter den Gruppen sind.

[0078] Der Wirksamkeitstest: Die Ratten werden über Nacht während der Dunkelphase (insgesamt 16 bis 18 h lang) am Fasten gehalten. Das Tier wird jeweils mit einer zugeordneten Behandlung (2 mg/mL) dosiert. 1 h nach Dosierung werden vorab gewogene Futternäpfe in den Käfig zurückgestellt. Die Nahrungsaufnahme wird 30, 60, 90, 180 und 240 min nach der Rückkehr zur Nahrungsaufnahme ermittelt und festgehalten. Zu jedem Zeitpunkt wird die verschüttete Menge in den Futternapf zurückgegeben, worauf die Futternäpfe gewogen werden. Die Menge an verbrauchter Nahrung wird für jeden Zeitpunkt bestimmt. Die Differenz unter den Behandlungsgruppen wird mit entsprechender statistischer Analyse ermittelt.

[0079] Verbindungen der vorliegenden Erfindung erwiesen sich als wirksam in diesem unter Fasten und erneuter Fütterung durchgeführten akuten Fütterungsassay. Als z.B. das Derivat trans-2-[1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-yl]cyclohexanol-Hydrochlorid (Tabelle 1, lfd. Nr. 18) mit 10 mg/kg p.o. dosiert wurde, wurde der Nahrungsverbrauch (relativ zum für die Vehikel-Vergleichsgruppe beobachteten Nahrungsverbrauch) um 33 bis 44% bei Messung zu Zeitpunkten von 30 bis 240 min verringert. Ebenso wurde, bei Dosierung des Derivats 1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-5-(1-piperidinyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on-Hydrochlorid (Tabelle 2, lfd. Nr. 189) mit 10 mg/kg p.o., der Nahrungsverbrauch (relativ zum für die Vehikel-Vergleichsgruppe beobachteten Nahrungsverbrauch) um 35 bis 52% bei Messung zu Zeitpunkten von 30 bis 240 min verringert.

Bewertung der Wirksamkeit der Verbindungen auf eine Verringerung des Körpergewichts und des Nahrungs- und Wasserverbrauchs in fettleibigen Zucker-fa/fa-Ratten

Chronischer Fütterungsassay

[0080] Der Zweck dieses Protokolls ist es, den Effekt einer chronischen Verabreichung einer unbekannten Verbindung auf das Körpergewicht und den Nahrungs- und Wasserverbrauch in fettleibigen Zucker-fa/fa-Ratten zu ermitteln. Fettleibige Zucker-fa/fa-Ratten werden häufig zur Bestimmung der Wirksamkeit einer Verbindung zur Herabsetzung des Körpergewichts herangezogen. Dieses Tiermodell ist erfolgreich zur Identifizierung und Charakterisierung des Wirksamkeitsprofils der Verbindungen angewandt worden, die im Management des Körpergewichts bei fettleibigen Menschen angewandt werden oder angewandt worden sind (siehe

z.B. Al-Barazanji et al., *Obes Res.* 8: 317–323, 2000; Assimacopoulos-Jeannet et al., *Am. J. Physiol.* 260 (2 Pt 2):R278–283; 1991; Dryden et al., *Horm. Metab. Res.* 31: 363–366, 1999; Edwards und Stevens, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 47: 865–872, 1999; Grinker et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.* 12: 265–275, 1980).

[0081] Eine typische Studie schließt 60 bis 80 männliche Zucker-fa/fa-Ratten ($n = 10$ /Behandlungsgruppe) mit einem Durchschnittskörpergewicht von ca. 550 g ein. Die Ratten werden in Standard-Tierräumen unter geregelter Temperatur und Feuchte und einem 12/12-Hell-Dunkel-Zyklus gehalten. Wasser und Nahrung sind kontinuierlich verfügbar. Die Ratten werden einzeln in großen Ratten-Schuhschachteln mit Bodenrost untergebracht. Die Tiere werden an die Bodenroste gewöhnt und mit Studie-Vehikel mindestens 4 Tage lang vor Aufnahme der 2-Tage-Basislinie-Messung des Körpergewichts und des 24-h-Nahrungs- und Wasserverbrauchs Scham-dosiert. Die Ratten werden in eine von 6 bis 8 Behandlungsgruppen auf Basis ihres auf die Basislinie bezogenen Körpergewichts eingeteilt. Die Gruppen werden so festgelegt, dass der Mittelwert und der Standardfehler des Mittelwerts des Körpergewichts ähnlich sind.

[0082] Den Tieren wird oral (2 mL/kg) täglich vor der Dunkelphase des HD-Zyklus über eine vorbestimmte Anzahl von Tagen (typisch 6 bis 14 Tage lang) die ihnen zugeteilte Dosis/Verbindung gegeben. Zu diesem Zeitpunkt werden das Körpergewicht sowie der Nahrungs- und Wasserverbrauch gemessen. Am letzten Tag werden die Tiere durch CO₂-Inhalation euthanisiert, und das Körpergewicht wird gemessen.

[0083] Die Wirksamkeit von Verbindungen der vorliegenden Erfindung auf die Verringerung oder den Vergleich des Körpergewichts wird mit diesem chronischen Fütterungsassay ermittelt. Als beispielsweise das Derivat 1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-5-(1-piperidinyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on-Hydrochlorid (Tabelle 2, lfd. Nr. 189) 1 Mal pro Tag mit 10 mg/kg p.o. dosiert wurde, gab es am 6. Behandlungstag keinen Anstieg des Körpergewichts von der Basislinie, wogegen ein ca. 2%iger Anstieg des Körpergewichts von der Basislinie der Vehikel-Vergleichsgruppe beobachtet wurde.

Messung der Gehirn-Einwirkfreigabe

[0084] Männlichen fettleibigen Zucker-fa/fa-Ratten werden Verbindungen in typischer Weise mit 10 mg/kg p.o. verabreicht, und die Gehirne werden dann 2 h nach der Dosierung zur Bestimmung der Hirnkonzentration gesammelt. Die Gehirne werden gewogen und mit 4 mL 10 mM Ammoniumacetat-Puffer (pH = 3) homogenisiert, worauf die Hirngewebe-Homogenatproben über Proteinfällung mit Acetonitril extrahiert werden. Die Proben werden verwirbelt, zentrifugiert und mit Flüssigchromatografie mit Massenspektrometer-Selektivnachweis (LC/MS/MS) unter Anwendung der erhitzten Vernebelungsgrenzfläche analysiert. Die Proben werden unter Anwendung einer gewichteten ($1/x^2$) linearen internen Standardkurve quantitativ bestimmt.

[0085] Bei Verbindungen der vorliegenden Erfindung wurde bei diesem Assay herausgefunden, dass sie in das Gehirn eindringen, was zu einer signifikanten Einwirkfreigabe des Gehirns führt. Als beispielsweise trans-2-[1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-yl]cyclohexanol-Hydrochlorid (Tabelle 1, lfd. Nr. 18) mit 10 mg/kg p.o. dosiert wurde, wurde ein Gehirnhomogenat-Freigabenniveau von > 500 nM ermittelt.

[0086] Eine Darlegung der verschiedenen Aktivitäten der Verbindungen der vorliegenden Erfindung kann mit in vitro-, ex vivo- und mit in vivo-Assayverfahren durchgeführt werden, die im Stand der Technik gut bekannt sind. Beispielsweise können zur Darlegung der Wirksamkeit eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Diabetes und damit zusammenhängender Störungen wie von Syndrom X, beeinträchtigter Glucose-Toleranz, beeinträchtigter Fasten-Glucose und von Hyperinsulinämie oder zur Behandlung atherosklerotischer Krankheiten und damit zusammenhängender Störungen wie von Hypertriglyceridämie und Hypercholesterämie die folgenden Assayverfahren angewandt werden.

Verfahren zur Messung des Blutglucosegehalts

[0087] db/db-Mäusen (erhalten von Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) wird Blut (entweder aus dem Auge oder aus der Schwanzvene) entnommen, und sie werden gemäß den äquivalenten mittleren Blutglucosegehaltsmengen in Gruppen eingeteilt. Sie werden oral (durch Gabe in einem pharmazeutisch zulässigen Vehikel) mit der Testverbindung 1 Mal täglich 14 Tage lang dosiert. Zu diesem Zeitpunkt wird den Tieren erneut Blut aus dem Auge oder aus der Schwanzvene entnommen, und die Blutglucosegehaltsmengen werden bestimmt. In jedem Fall werden die Glucosegehaltsmengen mit einem Glucometer Elite XL (Bayer Corporation, Elkhart, IN) gemessen.

Verfahren zur Messung des Triglyceridgehalts

[0088] hApoA1-Mäusen (erhalten von Jackson Laboratories, Bar, Harbor, ME) wird Blut (entweder aus dem Auge oder aus der Schwanzvene) entnommen, und sie werden gemäß gleichwertigen mittleren Serum-Triglyceridgehaltsmengen in Gruppen eingeteilt. Sie werden oral (durch Gabe in einem pharmazeutisch zulässigen Vehikel) mit der Testverbindung 1 Mal täglich 8 Tage lang dosiert. Den Tieren wird dann erneut aus dem Auge oder der Schwanzvene Blut entnommen, und die Serum-Triglyceridgehaltsmengen werden bestimmt. In jedem Fall werden die Triglyceridgehaltsmengen mit einem Technicon Axon Autoanalysegerät (Bayer Corporation, Tarrytown, NY) gemessen.

Verfahren zur Messung des HDL-Cholesteringehalts

[0089] Zur Bestimmung des Plasma-HDL-Cholesteringehalts wird hApoA1-Mäusen Blut entnommen, und sie werden gemäß gleichwertigen mittleren Plasma-HDL-Cholesteringehaltsmengen in Gruppen eingeteilt. Die Mäuse werden oral 1 Mal täglich mit Vehikel oder Testverbindung 7 Tage lang dosiert, worauf ihnen erneut Blut am 8. Tag entnommen wird. Das Plasma wird bezüglich HDL-Cholesterin mit dem Synchron Clinical System (CX4)(Beckman Coulter, Fullerton, CA) analysiert.

Verfahren zur Messung der Gehaltsmengen von Gesamt-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceriden und von Glucose

[0090] In einem weiteren in vivo-Assay wird fettleibigen Affen Blut entnommen, dann werden sie oral 1 Mal täglich mit Vehikel oder Testverbindung 4 Wochen lang dosiert, worauf ihnen erneut Blut entnommen wird. Das Serum wird bezüglich Gesamt-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceriden und Glucose mit dem Synchron Clinical System (CX4)(Beckman Coulter, Fullerton, CA) analysiert. Die Lipoprotein-Unterklasse wird mit NMR-Spektroskopie analysiert, wie beschrieben von Oliver et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98: 5306–5311, 2001).

Verfahren zur Messung des Effekts auf Herzgefäß-Parameter

[0091] Herzgefäß-Parameter (z.B. Herztätigkeit und Blutdruck) werden ebenfalls bewertet. SHR-Ratten werden oral 1 Mal täglich mit Vehikel oder Testverbindung 2 Wochen lang dosiert. Der Blutdruck und die Herztätigkeit werden mit einem Schwanz-Stehgreif-Verfahren bestimmt, wie beschrieben von Grinsell et al. (Am. J. Hypertens. 13: 370–375, 2000). Bei Affen werden der Blutdruck und die Herztätigkeit aufgenommen und messend verfolgt, wie beschrieben von Shen et al. (J. Pharmacol. Exp. Therap. 278: 1435–1443, 1996).

[0092] Außerdem können zur Darlegung der CNS-Aktivitäten der Verbindungen der vorliegenden Erfindung die folgenden in vivo-Assayverfahren angewandt werden.

Verfahren zum Testen des Erlernens einer Aufgabe und des räumlichen Gedächtnisses

[0093] Das Morris-Wasser-Labyrinth wird routinemäßig angewandt, um das Erlernen einer Aufgabe und das räumliche Gedächtnis zu bewerten (Jaspers et al., Neurosci. Lett. 117: 149–153, 1990; Morris, J. Neurosci. Methods 11: 47–60, 1984). Bei diesem Assay werden die Tiere in ein Wasserbecken gegeben, das im Quadranten eingeteilt ist. 1 Plattform ist in einem der Quadranten verborgen. Das Tier wird in das Wasserbecken gegeben, und es wird von ihm erwartet, die verborgene Plattform innerhalb einer vorbestimmten Zeit zu orten. Während einer Anzahl von Trainingsversuchen erlernt das Tier den Ort der Plattform und entflieht dem Becken. Das Tier erhält Mehrfachversuche bei dieser Aufgabe. Die zurückgelegte Gesamtstrecke, die Anzahl der Versuche zum Orten der Plattform, die Latenz zum Auffinden der Plattform und der Schwimmweg werden für jedes Tier "aufgenommen". Die Lernfähigkeit des Tiers wird durch die Zeitdauer oder die Anzahl von Versuchen gemessen, die zum Auffinden der verborgenen Plattform benötigt werden. Ein Gedächtnisdefizit oder eine Verbesserung werden durch die Anzahl von Versuchen oder durch die Latenz zum Auffinden der Plattform bei einem vorbestimmten Zeitverzug nach Aneignung ermittelt. Das Erlernen und das Gedächtnis können durch die Anzahl der Zeiten gemessen werden, in denen das Tier den Quadrant durchquert, wo die Plattform während der Aneignungsphase angeordnet war.

Verfahren zum Testen einer Arzneiabhängigkeit

[0094] Selbst-Verabreichung bei Lebewesen ist eine Voranzeige für das Missbrauchspotenzial einer Verbindung bei Menschen. Modifikationen an dieser Vorgehensweise können ebenfalls angewandt werden, um Ver-

bindungen zu identifizieren, die die Verstärkungseigenschaften von Arzneien mit Missbrauchspotenzial verhindern oder blockieren. Eine Verbindung, die die Selbst-Verabreichung einer Arznei auslöscht, vermag diesen Arznei missbrauch oder eine Abhängigkeit davon zu verhindern (Ranaldi et al., Psychopharmacol. 161: 442–448, 2002; Campbell et al., Exp. Clin. Psychopharmacol. 8: 312–25, 2000). In einem Selbst-Verabreichungstest werden Lebewesen in die Einsatzkammern gegeben, die sowohl einen aktiven als auch einen inaktiven Hebel enthalten. Jede Reaktion auf den aktiven Hebel erzeugt die Infusion von entweder der Testverbindung oder einer bekannten Arznei, die selbst-verabreicht ist. Betätigungen des inaktiven Hebels haben keine Wirkung, werden aber ebenfalls aufgenommen. Die Lebewesen werden dann trainiert, um Verbindung/Arznei über eine festgelegte Zeitdauer sich selbst zu verabreichen, indem sie Zugang zur Arznei während jeder täglichen Sitzung haben. Das Einschalten des Kammergehäuselichts signalisiert den Beginn der Sitzung und die Verfügbarkeit der Verbindung/Arznei. Am Ende der Sitzung wird das Gehäuselicht abgeschaltet. Anfänglich erfolgt eine Infusion mit Arznei mit jeder Betätigung des aktiven Hebels. Sobald das Verhalten zur Betätigung der Hebel entwickelt worden ist, wird die Anzahl von Betätigungen zur Erzeugung einer Infusion mit Arznei gesteigert. Nach Erhalt einer stabilen Verbindung/Arznei-Selbst-Verabreichung kann die Wirkung einer zweiten Verbindung auf das Arznei-verstärkte Verhalten bewertet werden. Die Verabreichung dieser zweiten Verbindung vor der Sitzung kann das Selbst-Verabreichungsverhalten entweder potenzieren, auslöschen oder überhaupt nicht verändern. Tests werden alle 2 Tage durchgeführt, und die Reihenfolge der Verabreichung der Dosismengen der Testverbindung wird gesteuert.

Pharmazeutische Zusammensetzungen

[0095] Auf der Grundlage der obigen Tests oder weiterer gut bekannter Assayverfahren zur Bestimmung der Wirksamkeit für eine Behandlung identifizierter Bedingungen in Säugern und durch Vergleich dieser Ergebnisse mit den Ergebnissen bekannter Medikamente, die zur Behandlung dieser Bedingungen angewandt werden, kann die effektive Dosierung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung unmittelbar und ohne Weiteres für die Behandlung einer jeden gewünschten Indikation ermittelt und bestimmt werden. Die Menge des Wirkbestandteils, die zur Behandlung einer dieser Bedingungen verabreicht wird, kann in breitem Umfang gemäß solcher Gesichtspunkte wie der besonderen Verbindung und angewandten Dosierungseinheit, dem Verabreichungsmodus, der Behandlungsdauer, dem Alter und Geschlecht des behandelten Patienten sowie der Natur und dem Ausmaß der behandelten Bedingung schwanken.

[0096] Die zu verabreichende Gesamtmenge des Wirkbestandteils kann ganz allgemein ca. 0,001 bis 200 und vorzugsweise ca. 0,01 bis ca. 200 mg/kg Körpergewicht pro Tag ausmachen. Eine Einheitsdosierung kann ca. 0,05 bis ca. 1.500 mg Wirkbestandteil enthalten und 1 oder mehrere Male pro Tag verabreicht werden. Die tägliche Dosierung zur Verabreichung durch Injektion, einschließlich intravenöser, intramuskulärer, subkutaner und parenteraler Injektionen, und zur Anwendung von Infusionstechniken kann ca. 0,01 bis ca. 200 mg/kg betragen. Das tägliche rektale Dosierungsregimen kann 0,01 bis 200 mg/kg Gesamtkörpergewicht betragen. Die transdermale Konzentration kann eine sein, die benötigt wird, um eine tägliche Dosierung von 0,01 bis 200 mg/kg aufrecht zu halten.

[0097] Natürlich schwankt das spezifische anfängliche und kontinuierliche Dosierungsregimen für jeden Patient abhängig von der Natur und Strenge der Bedingung gemäß Bestimmung durch den behandelnden Diagnostiker, gemäß der Aktivität der spezifischen angewandten Verbindung, dem Alter des Patienten, der Ernährung des Patienten, der Verabreichungszeit, dem Verabreichungsweg, der Ausscheidungsrate der Arznei, der Arzneikombinationen und dgl.. Der gewünschte Behandlungsmodus und die Anzahl der Dosismengen einer Verbindung der vorliegenden Erfindung oder eines pharmazeutisch zulässigen Salzes davon können mit Bestimmtheit von den einschlägigen Fachleuten unter Anwendung herkömmlicher Behandlungstests festgelegt werden.

[0098] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können angewandt und genutzt werden, um den gewünschten pharmakologischen Effekt durch Verabreichung an einen Patient, der dessen bedarf, in einer in geeigneter Weise zubereiteten pharmazeutischen Zusammensetzung zu erzielen. Ein Patient für den Anwendungszweck der vorliegenden Erfindung ist ein Säuger, einschließlich des Menschen, bei denen eine besondere Bedingung oder Krankheit behandelt werden müssen. Daher schließt die vorliegende Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen ein, die aus einem pharmazeutisch zulässigen Träger und einer pharmazeutisch wirksamen Menge einer mit den oben beschriebenen Verfahren identifizierten Verbindung oder eines pharmazeutisch zulässigen Salzes oder Esters davon zusammengesetzt sind. Ein pharmazeutisch zulässiger bzw. geeigneter Träger ist jeder Träger, der für einen Patienten bei Konzentrationen in Übereinstimmung mit der wirkungsvollen Aktivität des Wirkbestandteils relativ nicht-toxisch und unschädlich ist, so dass jegliche Nebeneffekte, die dem Träger zugeschrieben werden könnten, die vorteilhaften Effekte des Wirkbestandteils nicht

beeinträchtigen. Die pharmazeutisch wirkungsvolle Menge einer Verbindung ist diejenige Menge, die ein Ergebnis erzeugt oder einen Einfluss auf die besondere Bedingung ausübt, die behandelt wird. Die mit den hierin beschriebenen Verfahren identifizierten Verbindungen können mit einem pharmazeutisch zulässigen Träger unter Anwendung jeder wirkungsvollen herkömmlichen Dosierungseinheitsform verabreicht werden, einschließlich z.B. unmittelbarer und zeitlich verzögerter Freisetzzubereitungen, und zwar oral, parenteral, topisch oder dgl..

[0099] Zur oralen Verabreichung können die Verwendung zu festen oder flüssigen Zubereitungen wie z.B. Kapseln, Pillen, Tabletten, Pastillen, Rauten, Schmelzen, Pulvern, Lösungen, Suspensionen oder zu Emulsionen formuliert und gemäß Verfahren hergestellt werden, die im Stand der Technik zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen bekannt sind. Die festen Einheitsdosierungsformen können eine Kapsel sein, die den Typ einer gewöhnlichen Hart- oder Weichschalengelatine aufweist, die z.B. oberflächenaktive Mittel, Gleitmittel und inerte Filterstoffe wie Lactose, Saccharose, Calciumphosphat und Maisstärke enthält.

[0100] In einer weiteren Ausgestaltung können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung mit herkömmlichen Tablettengrundlagen wie Lactose, Saccharose und Maisstärke in Kombination mit Bindern wie Akazie, Maisstärke oder Gelatine, Zerfallsmitteln zur Unterstützung des Aufbrechens und Auflöses der Tablette nach der Verabreichung wie Kartoffelstärke, Alginsäure, Maisstärke und Guar-Gummi, Gleitmitteln zur Fließverbesserung der Tablettengranulierung und zur Verhinderung des Anhaftens von Tablettenmaterial an den Oberflächen der Tabletten-Matrizen und -Stanzen, z.B. mit Talkum Stearinsäure oder mit Magnesium-, Calcium- oder Zinkstearat, mit Farbstoffen, Färbemitteln und mit Geschmacksmitteln zur Verbesserung der ästhetischen Qualitäten der Tabletten und zur besseren Verträglichkeit beim Patienten tablettiert werden. Geeignete Exzipienten zur Anwendung in oralen flüssigen Dosierungsformen schließen Verdünnungsmittel wie Wasser und Alkohole, z.B. Ethanol, Benzylalkohol und Polyethylenalkohole, entweder mit oder ohne die Zugabe pharmazeutisch geeigneter oberflächenaktiver Mittel, Suspendiermittel oder Emulgatoren, ein. Verschiedene weitere Materialien können als Überzüge vorliegen oder auf sonstige Weise die physikalische Form der Dosierungseinheit modifizieren. Beispielsweise können Tabletten, Pillen oder Kapseln mit Schellack, Zucker oder mit beiden überzogen sein.

[0101] Dispergierbare Pulver und Körner eignen sich zur Zubereitung einer wässrigen Suspension. Sie stellen den Wirkbestandteil in Abmischung mit einem Dispergier- oder Benetzungsmittel, einem Suspendiermittel und einem oder mehreren Konservierungsstoffen bereit. Geeignete Dispergier- und/oder Benetzungs- und Suspendiermittel sind diejenigen, die bereits oben als Beispiele genannt sind. Zusätzliche Exzipienten, z.B. die bereits oben beschriebenen Süßungs-, Geschmacks- und Färbemittel, können ebenfalls vorhanden sein.

[0102] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können auch in der Form von Öl-in-Wasser-Emulsionen vorliegen. Die Öl-Phase kann ein pflanzliches Öl wie flüssiges Paraffin oder eine Mischung pflanzlicher Öle sein. Geeignete Emulgatoren können (1) natürlich vorkommende Gummiprodukte wie Akazie- und Tragacanth-Gummi, (2) natürlich vorkommende Phosphatide wie Sojabohne und Lecithin, (3) Ester oder Partialester aus Fettsäuren und Hexitanhydriden, z.B. Sorbitanmonooleat, und (4) Kondensationsprodukte der genannten Teilester mit Ethylenoxid, z.B. Polyoxyethylensorbitanmonooleat, sein. Die Emulsionen können auch Süßungs- und Geschmacksmittel enthalten.

[0103] Ölige Suspensionen können durch Suspendieren des Wirkbestandteils in einem pflanzlichen Öl, wie z.B. in Arachisöl (Erdnussöl), Oliven-, Sesam- oder Kokosnussöl, oder in einem Mineralöl wie flüssigem Paraffin formuliert werden. Die öligen Suspensionen können Verdickungsmittel wie z.B. Bienenwachs, Hartparaffin oder Cetylalkohol enthalten. Die Suspensionen können auch einen oder mehrere Konservierungsstoffe, z.B. Ethyl- oder n-Propyl-p-hydroxybenzoat, ein oder mehrere Färbemittel, ein oder mehrere Geschmacksmittel und ein oder mehrere Süßungsmittel wie Saccharose oder Saccharin enthalten.

[0104] Sirup-Produkte und Elixiere können mit Süßungsmitteln, wie mit Glycerin, Propylenglykol, Sorbit oder mit Saccharose formuliert werden. Solche Formulierungen können auch Linderungsmittel und Konservierungsstoffe, Geschmacks- und Färbungsmittel enthalten.

[0105] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auch parenteral, d.h. subkutan, intravenös, intramuskulär oder intraperitoneal, als injizierbare Dosierungen der Verbindung in einem physiologisch zulässigen Verdünnungsmittel mit einem pharmazeutischen Träger verabreicht werden, der eine sterile Flüssigkeit oder Mischung aus Flüssigkeiten wie Wasser, Kochsalzlösung, wässrige Dextrose und verwandte Zuckerlösungen, ein Alkohol wie etwa Ethanol, Isopropanol oder Hexadecylalkohol, ein Glykol wie Propylenglykol oder Polyethylenglykol, ein Glycerylketal wie 2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-methanol, ein Ether wie Poly(ethylen)gly-

kol 400, ein Öl, eine Fettsäure, ein Fettsäureester oder -glycerid oder ein acetyliertes Fettsäureglycerid mit oder ohne die Zugabe pharmazeutisch geeigneter oberflächenaktiver Mittel wie einer Seife oder eines Detergens, eines Suspendiermittels wie von Pectin, Carbomeren, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder von Carboxymethylcellulose oder eines Emulgators und weiterer pharmazeutischer Hilfsstoffe sein kann.

[0106] Beispielhafte Öle, die in den parenteralen Formulierungen der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, sind diejenigen aus Petroleum Produkte tierischen, pflanzlichen oder synthetischen Ursprungs, z.B. aus Erdnuss-, Sojabohnen-, Sesam-, Baumwollsaamen-, Mais-, Olivenöl, Petrolatum und aus Mineralöl. Geeignete Fettsäuren schließen Öl-, Stearin- und Isostearinsäure ein. Geeignete Fettsäureester sind z.B. Ethyloleat und Isopropylmyristat. Geeignete Seifen schließen Fett-Alkalimetall-, -Ammonium- und -Triethanolaminsalze und geeignete Detergenzien schließen kationische Detergenzien, z.B. Dimethyldialkylammoniumhalogenide, Alkylpyridiniumhalogenide und Alkylaminacetate, anionische Detergenzien, z.B. Alkyl-, Aryl- und Olefinsulfonate, Alkylolefinether und Monoglyceridsulfate und -sulfosuccinate, nicht-ionische Detergenzien, z.B. Fettaminoxide, Fettsäurealkanolamide und Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Copolymere, und amphotere Detergenzien, z.B. Alkyl- β -aminopropionate und 2-Alkylimidazolinammoniumsalze sowie Mischungen davon ein.

[0107] Die parenteralen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können in typischer Weise ca. 0,5 bis ca. 25 Gew.-% des Wirkbestandteils in Lösung enthalten. Konservierungsstoffe und Puffer können dabei ebenfalls in vorteilhafter Weise zur Anwendung gelangen. Zur Minimierung oder Eliminierung einer Reizung an der Einstichstelle können die entsprechenden Zusammensetzungen ein nicht-ionisches oberflächenaktives Mittel mit einer Hydrophil-Lipophil-Bilanz (HLB) von ca. 12 bis ca. 17 enthalten. Die Menge des oberflächenaktiven Mittels in einer solchen Formulierung macht ca. 5 bis ca. 15 Gew.-% aus. Das oberflächenaktive Mittel kann eine Einzelkomponente mit dem obigen HLB-Wert oder eine Mischung aus 2 oder mehr Komponenten mit dem gewünschten HLB-Wert sein.

[0108] Beispielhafte oberflächenaktive Mittel für parenterale Formulierungen sind die Klasse der Polyethylensorbitanfettsäureester, z.B. Sorbitanmonooleat, und der hochmolekularen Addukte von Ethylenoxid mit einer hydrophoben Base aus der Kondensation von Propylenoxid mit Propylenglykol.

[0109] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können auch in der Form steriler injizierbarer wässriger Suspensionen vorliegen. Solche Suspensionen können gemäß bekannten Verfahren mit geeigneten Dispergier- oder Benetzungsmitteln, wie z.B. mit Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Natriumalginat, Polyvinylpyrrolidon, Tragacanth- und Akazie-Gummi, mit Dispergier- oder Benetzungsmitteln, die ein natürlich vorkommendes Phosphatid wie Lecithin, ein Kondensationsprodukt eines Alkylenoxids mit Fettsäure, z.B. Polyoxyethylenstearat, ein Kondensationsprodukt von Ethylenoxid mit einem langkettigen aliphatischen Alkohol, z.B. Heptadecaethylenoxycetanol, ein Kondensationsprodukt von Ethylenoxid mit einem Partialester aus einer Fettsäure und einem Hexit wie Polyoxyethylensorbitmonoo-leat oder ein Kondensationsprodukt eines Ethylenoxids mit einem Partialester aus einer Fettsäure und einem Hexitanhydrid, z.B. Polyoxyethylensorbitanmonooleat, sein können, formuliert werden.

[0110] Die sterile injizierbare Zusammensetzung kann auch eine sterile injizierbare Lösung oder Suspension in einem nicht-toxischen parenteral geeigneten Verdünnungs- oder Lösungsmittel sein. Die Verdünnungs- und Lösungsmittel, die eingesetzt werden können, sind z.B. Wasser, Ringer's Lösung und isotonische Natriumchlorid-Lösung. Außerdem werden sterile fixierte Öle in herkömmlicher Weise als Lösungsmittel oder Suspendiermedien angewandt. Zu diesem Zweck kann jedes milde, fixierte Öl, einschließlich synthetischer Mono- oder Diglyceride, herangezogen werden. Außerdem können Fettsäuren wie Ölsäure zur Herstellung injizierbarer Formulierungen verwendet werden.

[0111] Zusammensetzungen der Erfindung können auch in der Form von Suppositorien zur rektalen Verabreichung der Arznei zubereitet werden. Diese Zusammensetzungen können durch Vermischen der Arznei mit einem geeigneten nicht-reizenden Exzipient hergestellt werden, der bei gewöhnlichen Temperaturen fest, aber bei der Rektaltemperatur flüssig ist, weil er im Rektum geschmolzen wurde, um die Arznei freizusetzen. Derartige Materialien sind z.B. Kakaobutter und Polyethylenglykol.

[0112] Als weitere Formulierung, die in den Verfahren der vorliegenden Erfindung zur Anwendung gelangt, werden transdermale Abgabevorrichtungen ("Pflaster") angewandt. Solche transdermalen Pflaster können verwendet werden, um eine kontinuierliche oder diskontinuierliche Infusion der Verbindungen der vorliegenden Erfindung in gesteuerten Mengen zu ergeben. Die Konstruktion und Verwendung transdermalen Pflaster zur Abgabe pharmazeutischer Mittel ist im Stand der Technik gut bekannt (siehe z.B. 5,023,252, die durch Bezug

nahme hierin aufgenommen wird). Solche Pflaster können zur kontinuierlichen pulsatilen oder bedarfsweisen Abgabe der pharmazeutischen Mittel aufgebaut sein.

[0113] Es kann wünschbar oder notwendig sein, die pharmazeutische Zusammensetzung beim Patient über eine mechanische Abgabevorrichtung einzuführen. Die Konstruktion und Verwendung mechanischer Abgabevorrichtungen zur Abgabe pharmazeutischer Mittel ist im Stand der Technik gut bekannt. Beispielsweise beinhalten direkte Verfahrenstechniken zur Verabreichung einer Arznei direkt in das Gehirn gewöhnlich die Anbringung eines Arznei-Abgabekatheters im Ventrikularsystem des Patienten, um die Blut-Hirn-Schranke zu umgehen. Ein derartiges implantierbares Abgabesystem, das zum Transport von Mitteln zu spezifischen anatomischen Körperregionen angewandt wird, ist in US 5,011,472 beschrieben, die durch Bezugnahme hierin aufgenommen wird.

[0114] Die Zusammensetzungen der Erfindung kann auch weitere herkömmliche pharmazeutisch zulässige Compoundierbestandteile, die allgemein als Träger oder Verdünnungsmittel bezeichnet werden, gemäß Notwendigkeit oder Wunsch enthalten. Jede Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung kann durch Zugabe eines Antioxidans wie von Ascorbinsäure oder durch weitere geeignete Konservierungsstoffe konserviert werden. Herkömmliche Verfahrensweisen zur Herstellung solcher Zusammensetzungen in geeigneten Dosierungsformen können angewandt werden.

[0115] Gewöhnlich verwendete pharmazeutische Bestandteile, die in entsprechend geeigneter Weise verwendet werden können, um die Zusammensetzung im Hinblick auf ihren Verabreichungsweg zu formulieren und zuzubereiten, schließen ein: Ansäuerungsmittel, z.B., ohne darauf eingeschränkt zu sein, Essig-, Zitronen-, Fumar-, Salz- und Salpetersäure sowie alkalisch stellende Mittel, wie, ohne darauf eingeschränkt zu sein, Ammoniak-Lösung, Ammoniumcarbonat, Diethanolamin, Monoethanolamin, Kaliumhydroxid, Natriumborat, Natriumcarbonat, Natriumhydroxid, Triethanolamin, Trolamin.

[0116] Weitere pharmazeutische Bestandteile schließen z.B., ohne darauf eingeschränkt zu sein, Adsorbentien (z.B. gepulverte Cellulose und Aktivkohle), Aerosol-Treibmittel (z.B. Kohlendioxid, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{CIC-CClF}_2$ und CClF_3), Luft-Verdrängungsmittel (z.B. Stickstoff und Argon), antifungale Konservierungsstoffe (z.B. Benzoesäure, Butylparaben, Ethylparaben, Methylparaben, Propylparaben, Natriumbenzoat), antimikrobielle Konservierungsstoffe (z.B. Benzalkoniumchlorid, Benzethoniumchlorid, Benzylalkohol, Cetylpyridiniumchlorid, Chlorbutanol, Phenol, Phenylethylalkohol, Phenylquecksilbernitrat und Thimerosal), Antioxidanzien (z.B. Ascorbinsäure, Ascorbylpalmitat, butyliertes Hydroxyanisol, butyliertes Hydroxytoluol, Hypophosphorsäure, Monothioglycerin, Propylgallat, Natriumascorbat, Natriumbisulfit, Natrium-Formaldehydsulfoxylat, Natriummetabisulfit), Bindermaterialien (d.h. Blockpolymere, natürlichen und synthetischen Gummi, Polyacrylate, Polyurethane, Silicone und Styrol-Butadien-Copolymere), Puffermittel (z.B. Kaliummetaphosphat, monobasisches Kaliumphosphat, Natriumacetat, wasserfreies Natriumzitat und Natriumzitat-Dihydrat), Trägermittel (z.B. Akazie-Sirup, aromatischen Sirup, aromatisches Elixier, Kirsch-, Kakao-, Orangen-Sirup, Sirup, Mais-, Mineral-, Erdnuss-, Sesamöl, bakteriostatische Natriumchlorid-Injektion und bakteriostatisches Wasser zur Injektion), Chelat-Bildner (z.B. Edetat-Dinatrium und Editinsäure), Färbemittel (z.B. FD&C Rot Nr. 3, RD&C Rot Nr. 20, FD&C Gelb Nr. 6, FD&C Blau Nr. 2, D&C Grün Nr. 5, D&C Orange Nr. 5, D&C Rot Nr. 8, Karamel und Eisenoxid-Rot), Klärungsmittel (z.B. Bentonit), Emulgatoren (ohne aber darauf eingeschränkt zu sein, wie Akazie, Ketomakrogol, Cetylalkohol, Glycerylmonostearat, Lecithin, Sorbitanmonoleat, Polyethylen-50-stearat), Verkapselungsmittel (z.B. Gelatine und Celluloseacetatphthalat), Geschmacksmittel (z.B. Anisöl, Zimtöl, Kakao, Menthol, Orangenöl, Pfefferminzöl und Vanillin), Feuchtigkeitsmittel (z.B. Glycerin, Propylenglykol und Sorbit), Glättungsmittel (z.B. Mineralöl und Glycerin), Öle (z.B. Arachis-, Mineralöl, Oliven-, Erdnuss-, Sesam- und Pflanzenöl), Salbengrundlagen (z.B. Lanolin, hydrophile Salbe, Polyethylenglykol-Salbe, Petrolatum, hydrophiles Petrolatum, weiße Salbe, gelbe Salbe und Rosenwasser-Salbe), Eindringsteigerungsmittel (transdermale Abgabe)(z.B. Monohydroxy- oder Polyhydroxyalkohole, gesättigte oder ungesättigte Fettalkohole, gesättigte oder ungesättigte Fettester, gesättigte oder ungesättigte Dicarbonsäuren, essentielle Öle, Phosphatidyl-derivate, Cephalin, Terpene, Amide, Ether, Ketone und Harnstoffe), Weichmacher (z.B. Diethylphthalat und Glycerin), Lösungsmittel (z.B. Alkohol, Maisöl, Baumwollsaamenöl, Glycerin, Isopropylalkohol, Mineralöl, Ölsäure, Erdnussöl, gereinigtes Wasser, Wasser zur Injektion, steriles Wasser zur Injektion und steriles Wasser zur Bewässerung), Versteifungsmittel (z.B. Cetylalkohol, Cetylestearwachs, mikrokristalles Wachs, Paraffin, Stearinalkohol, weißes und gelbes Wachs), Suppositorien-Grundlagen (z.B. Kakaobutter und Polyethylenglykole (Mischungen)), oberflächenaktive Mittel (z.B. Benzalkoniumchlorid, Nonoxynol-10, Oxtoxynol-9, Polysorbat-80, Natriumlaurylsulfat und Sorbitanmonopalmitat), Suspendiermittel (z.B. Agar, Bentonit, Carbomere, Carboxymethylcellulose-Natrium, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Kaolin, Methylcellulose, Tragacanth und Veegum (= MgAl-Silikat)), Süßungsmittel (z.B. Aspartam, Dextrose, Glycerin, Mannit, Propylenglykol, Saccharin-Natrium, Sorbit und Saccharose), Tabletten-Antianhaftmittel

(z.B. Magnesiumstearat und Talkum), Tabletten-Bindemittel (z.B. Akazie, Alginsäure, Carboxymethylcellulose-Natrium, komprimierbaren Zucker, Ethylcellulose, Gelatine, flüssige Glucose, Methylcellulose, Povidon und vorgelatinisierte Stärke), Tabletten- und Kapsel-Verdünnungsmittel (z.B. dibasisches Calciumphosphat, Kaolin, Lactose, Mannit, mikrokristalline Cellulose, pulverisierte Cellulose, gefälltes Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriumphosphat, Sorbit und Stärke), Tabletten-Überzugsmittel (z.B. flüssige Glucose Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose, Ethylcellulose, Celluloseacetat-phthalat und Schellack), Tabletten-Direktkompressionexzipienten (z.B. dibasisches Calciumphosphat), Tabletten-Zerfallmittel (z.B. Alginsäure, Carboxymethylcellulose-Calcium, mikrokristalline Cellulose, Polacrillin-Kalium, Natriumalginat, Natrium-Stärkeglycolat und Stärke), Tabletten-Gleitmittel (z.B. kolloidales Silica, Maisstärke und Talkum), Tabletten-Schmiermittel (z.B. Calciumstearat, Magnesiumstearat, Mineralöl, Stearinsäure und Zinkstearat), opak-machende Mittel für Tabletten/Kapseln (z.B. Titandioxid), Tabletten-Poliermittel (z.B. Karnuba-Wachs und weißes Wachs), Verdickungsmittel (z.B. Bienenwachs, Cetylalkohol und Paraffin), Tonizitätsmittel (z.B. Dextrose und Natriumchlorid), Viskositätssteigerungsmittel (z.B. Alginsäure, Betonit, Carbomere, Carboxymethylcellulose-Natrium, Methylcellulose, Povidon, Natriumalginat und Tragacanth) sowie Netzmittel (z.B. Heptadecaethylenoxycetanol, Lecithine, Polyethylensorbitmonooleat, Polyoxyethylensorbitmonooleat und Polyoxyethylenstearat) ein.

[0117] Die durch die hierin beschriebenen Verfahren identifizierten Verbindungen können als das einzige pharmazeutische Mittel oder in Kombination mit einem oder mehreren weiteren pharmazeutischen Mitteln verabreicht werden, wobei die Kombination keine inakzeptablen Nebeneffekte verursacht. Beispielsweise können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung mit bekannten Anti-Fettleibigkeitsmitteln oder mit bekannten antidiabetischen oder weiteren Indikationsmitteln und dgl. sowie mit Abmischungen und Kombinationen davon kombiniert werden.

[0118] Die durch die hierin beschriebenen Verfahren identifizierten Verbindungen können auch in freier Basenform oder in Zusammensetzungen in Forschung und Diagnostik oder als analytische Bezugsstandards und dgl. genutzt und angewandt werden. Daher schließt die vorliegende Erfindung auch Zusammensetzungen ein, die aus einem inerten Träger und einer wirksamen Menge einer durch die hierin beschriebenen Verfahren identifizierten Verbindung oder eines Salzes oder Esters davon zusammengesetzt sind. Ein inerter Träger ist jedes Material, das mit der enthaltenen Verbindung nicht in Wechselwirkung tritt und ihr Stützung, Beförderung, Masse, Aufspürmaterialeigenschaften und dgl. verleiht. Die wirkungsvolle Menge der Verbindung ist diejenige Menge, die ein Ergebnis erzeugt oder einen Einfluss auf die besondere durchzuführende Verfahrensweise ausübt.

[0119] Formulierungen, die sich zur subkutanen, intravenösen, intramuskulären Anwendung und dgl. eignen, geeignete pharmazeutische Träger sowie die Verfahrenstechniken zur Formulierung und Verabreichung können mit jedem der im Stand der Technik gut bekannten Verfahren hergestellt, zubereitet und angewandt werden (siehe z.B. Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 20. Ausgabe, 2000).

[0120] Die folgenden Beispiele sind zur weiteren Erläuterung der hierin beschriebenen Erfindung angegeben, sollen aber in keiner Weise den Umfang der Erfindung einschränken.

Kapsel-Formulierung

[0121] Eine Kapsel-Formel wird hergestellt aus:

Verbindung der Erfindung	40 mg
Stärke	109 mg
Magnesiumstearat	1 mg

[0122] Die Komponenten werden vermischt, durch ein geeignetes Mesh-Sieb gesiebt und in Hartgelatine-Kapseln abgefüllt.

Tabletten-Formulierung

[0123] Eine Tablette wird hergestellt aus:

Verbindung der Erfindung	25 mg
Cellulose, mikrokristallin	200 mg
kolloidales Siliziumdioxid	10 mg
Stearinsäure	5,0 mg

[0124] Die Bestandteile werden vermischt und zu Tabletten komprimiert. Geeignete wässrige und nicht-wässrige Überzüge können aufgebracht werden, um die Genießbarkeit zu erhöhen und die Eleganz und Stabilität oder eine Absorptionsverzögerung zu verbessern.

Steril-IV-Lösung

[0125] Eine 5 mg/mL-Lösung der gewünschten Verbindung der Erfindung wird mit sterilem, injizierbarem Wasser hergestellt, und der pH-Wert wird, falls notwendig, eingestellt. Die Lösung wird zur Verabreichung auf 1 bis 2 mg/mL mit steriler 5%iger Dextrose verdünnt und als IV-Infusion über 60 min verabreicht.

Intramuskuläre Suspension

[0126] Die folgende intramuskuläre Suspension wird hergestellt:

Verbindung der Erfindung	50 mg/mL
Natriumcarboxymethylcellulose	5 mg/mL
TWEEN 80	4 mg/mL
Natriumchlorid	90 mg/mL
Benzylalkohol	9 mg/mL

[0127] Die Suspension wird intramuskulär verabreicht.

Hartschale-Kapseln

[0128] Eine große Zahl von Einheitskapseln wird durch Befüllen von Standard-2-Stück-Hartgelatine-Kapseln mit jeweils 100 mg pulverisiertem Wirkbestandteil, 150 mg Lactose, 50 mg Cellulose und mit 6 mg Magnesiumstearat hergestellt.

Weichgelatine-Kapseln

[0129] Eine Mischung des Wirkbestandteils in einem verdaubaren Öl wie Sojabohnen-, Baumwollsaamen- oder Olivenöl wird zubereitet und mittels einer positiven Verdrängungspumpe in geschmolzene Gelatine gespritzt, um Weichgelatine-Kapseln zu bilden, die 100 mg Wirkbestandteil enthalten. Die Kapseln werden gewaschen und getrocknet. Der Wirkbestandteil kann in einer Mischung aus Polyethylenglykol, Glycerin und aus Sorbit gelöst sein, um eine mit Wasser mischbare Mischung der medizinisch anwendbaren Substanz herzustellen.

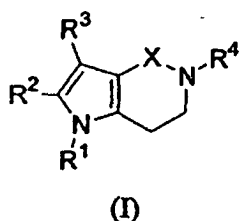
Tabletten/Kapseln zur unmittelbaren Freisetzung

[0130] Diese stellen feste orale Dosierungsformen dar, die mit herkömmlichen und neuen Verfahren hergestellt werden. Diese Einheiten werden oral ohne Wasser zur unmittelbaren Auflösung und Abgabe der Medikation eingenommen. Der Wirkbestandteil ist in einer Flüssigkeit vermischt, die einen Bestandteil wie Zucker, Gelatine, Pectin und Süßstoffe enthält. Diese Flüssigkeiten werden zu festen Tabletten oder Kapletten durch Gefriertrocknung und Festzustand-Extraktionstechniken verfestigt. Die Arzneiverbindungen können mit viskoelastischen und thermoelastischen Zuckern und Polymeren oder mit Brausekomponenten verpresst werden, um poröse Matrices zur unmittelbaren Freisetzung zu erzeugen, ohne Wasser zu benötigen.

[0131] Die hierin beschriebenen Strukturen, Materialien, Zusammensetzungen und Verfahren sollen lediglich repräsentative Beispiele der Erfindung darstellen, und es ist zu verstehen, dass der Umfang der Erfindung nicht auf den Umfang der Beispiele eingeschränkt ist. Die Fachleute werden erkennen, dass die Erfindung mit Variationen bei den offenbarten Strukturen, Materialien, Zusammensetzungen und Verfahren ausgeführt werden kann, wobei solche Variationen so anzusehen und zu bewerten sind, dass sie unter den Rahmen und Umfang der Erfindung fallen.

Patentansprüche

1. Eine Verbindung der Formel (I):



worin gilt:

R¹ ist Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, (C₁₋₆)Alkylthio, Trifluormethyl, Carboxyl, Amino, Cyano, Nitro, (C₁₋₆)Alkylcarbonylamino, (C₁₋₆)Alkylaminocarbonylamino oder von mit einem oder mehreren Halogenen substituiertem Phenyl;

R² ist Wasserstoff,

Halogen,

(C₁₋₆)Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl oder mit einem oder mehreren Fluoratomen,

Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₂₋₈)Alkenyl, (C₂₋₈)Alkynyl, (C₁₋₆)Alkoxy, (C₁₋₆)Alkylthio, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carboxyl, Amino, Cyano, Nitro, (C₁₋₆)Alkylcarbonylamino, (C₁₋₆)Alkylaminocarbonylamino oder von Phenyl,

oder

ein 5- bis 10-gliedriger aromatischer mono- oder bicyclischer heterocyclischer Rest, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano oder von Nitro;

R³ ist Wasserstoff, (C₁₋₆)Alkyl oder Benzyl;

X ist -C(=O)- oder CH₂,

mit der Maßgabe, dass gilt:

wenn X -C(=O)- ist, ist R⁴:

Wasserstoff,

(C₁₋₉)Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Hydroxy, Benzyloxy, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano oder von Fluor,

Benzyl oder Phenyl, gegebenenfalls substituiert am Phenylring mit einem oder mehreren Resten von (C₁₋₆)Alkyl, Hydroxy, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano, Nitro oder von Halogen,

Piperidin-4-yl, Piperidin-3-yl oder Pyrrolidin-3-yl, die jeweils am Stickstoffatom des Piperidin- oder Pyrrolidinrings mit (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Hydroxyalkyl, Benzyl oder mit Phenyl gegebenenfalls substituiert sind, worin die Benzyl- oder Phenylgruppe am Phenylring gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy oder von Trifluormethyl substituiert sind,

-NR⁵R⁶, worin R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 10-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest bilden, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten von (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Hydroxy-substituiertem (C₁₋₃)Alkyl, (C₁₋₃)Alkoxy-substituiertem (C₁₋₃)Alkyl, Benzyl, Phenyl, Hydroxy oder von Fluor substituiert ist,

oder

ein 5- bis 10-gliedriger aromatischer mono- oder bicyclischer heterocyclischer Rest, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano oder von Nitro, und wenn X = CH₂, ist R⁴:

(C₂₋₆)Alkyl,

cyclisches (C₃₋₇)Alkyl, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten von (C₁₋₆)Alkyl, Hydroxy, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano oder von Fluor substituiert ist,

2-Hydroxy-1-propyl, substituiert an der 3-Position mit (C₁₋₆)Alkoxy, Benzyloxy, Phenoxy, Pyridinyloxy oder mit Furylmethoxy, worin die Benzyloxy-, Phenoxy-, Pyridinyloxy- oder Furylmethoxygruppe am Phenyl-, Pyridinyl- oder Furylring mit einem oder mehreren Resten von Halogen, Cyano, Nitro, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy oder von Trifluormethyl gegebenenfalls substituiert ist,

Benzyl, das am Phenylring mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Hydroxy, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, (C₁₋₆)Alkylcarbonylamino, (C₁₋₆)Alkylsulfonyl, (C₁₋₆)Alkylamino, Bis(C₁₋₆)alkylamino oder mit -NR⁵R⁶ substituiert ist,

worin R⁵ und R⁶ des -NR⁵R⁶-Restes zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 10-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest bilden, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten von (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Hydroxy oder von Fluor substituiert ist,

Phenyl, substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, (C₁₋₆)Alkylaminocarbonyl, (C₁₋₆)Alkylaminosulfonyl, (C₁₋₆)Alkylsulfonyl oder von Phenyl,

Piperidin-4-yl, Piperidin-3-yl oder Pyrrolidin-3-yl, unsubstituiert oder substituiert am Stickstoffatom des Piperidin- oder Pyrrolidinrings mit (C₁₋₆)Alkyl, Hydroxy-substituiertem (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₃)Alkoxy-substituiertem (C₁₋₃)Al-

kyl, Benzyl oder mit Phenyl, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten von (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl oder von Cyano substituiert ist,

-(C=O)-R⁷

worin R⁷ ist:

(C₁₋₉)Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Hydroxy, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Fluor, Benzyloxy oder von Phenoxy, worin die Benzyloxy- oder Phenoxygruppe gegebenenfalls am Phenylring mit einem oder mehreren Halogenen substituiert sind,

(C₁₋₆)Alkoxy, Benzyloxy oder Phenoxy, die jeweils mit einem oder mehreren Resten von (C₁₋₆)Alkyl, Hydroxy, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl oder von Fluor gegebenenfalls substituiert sind,

Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, Hydroxy-substituiertem (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Cyano, Nitro, Bis[(C₁₋₆)alkyl]amino, (C₁₋₆)Alkylsulfonyl, (C₁₋₆)Alkylsulfonylamino, (C₁₋₆)Alkylcarbonylamino oder von (C₁₋₆)Alkylaminocarbonylamino, ein 5- bis 10-gliedriger aromatischer mono- oder bicyclischer heterocyclischer Rest, der jeweils mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano oder von Nitro gegebenenfalls substituiert ist,

-(C=O)NR⁸R⁹, worin R⁸ und R⁹, jeweils unabhängig von einander, sind:

Wasserstoff,

(C₁₋₉)Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Hydroxy, (C₁₋₆)Alkoxy, Benzyloxy, Trifluormethyl, Cyano oder von Fluor,

ein 5- bis 10-gliedriger aromatischer mono- oder bicyclischer heterocyclischer Rest, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano oder von Nitro,

Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano oder von Nitro, oder worin

R⁸ und R⁹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 10-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest bilden, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten von (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Hydroxy, Hydroxy-substituiertem (C₁₋₃)Alkyl, (C₁₋₃)Alkoxy-substituiertem (C₁₋₃)Alkyl, Benzyl, Phenyl oder von Fluor substituiert ist,

oder

-SO₂R¹⁰, worin R¹⁰ ist:

(C₁₋₉)Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Hydroxy, (C₁₋₆)alkoxy, Benzyloxy, Trifluormethyl, Cyano oder von Fluor,

Benzyl, worin der Phenylring gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten von (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro oder von Halogen substituiert ist,

Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano oder von Nitro,

1- oder 2-Naphthyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano, Bis[(C₁₋₆)alkyl]amino oder von (C₁₋₆)Alkylamino, oder

ein 5- bis 10-gliedriger aromatischer mono- oder bicyclischer heterocyclischer Rest, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano oder von Nitro

und pharmazeutische Salze und Ester davon.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, worin gilt:

R¹ ist Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, (C₁₋₆)Alkylthio, Trifluormethyl, Carboxyl, Amino, Cyano, Nitro, (C₁₋₆)Alkylcarbonylamino, (C₁₋₆)Alkylaminocarbonylamino oder von mit einem oder mehreren Halogenen substituiertem Phenyl;

R² ist Wasserstoff,

Halogen,

(C₁₋₆)Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl oder mit einem oder mehreren Fluoratomen,

Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₂₋₈)Alkenyl, (C₂₋₈)Alkinyl, (C₁₋₆)Alkoxy, (C₁₋₆)Alkylthio, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carboxyl, Amino, Cyano, Nitro, (C₁₋₆)Alkylcarbonylamino, (C₁₋₆)Alkylaminocarbonylamino oder von Phenyl,

oder

ein 5- bis 10-gliedriger aromatischer mono- oder bicyclischer heterocyclischer Rest, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano oder von Nitro;

R³ ist Wasserstoff, (C₁₋₆)Alkyl oder Benzyl;

X ist -C(=O)-;

R⁴ ist:

Wasserstoff,

(C₁₋₉)Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Hydroxy, Benzyloxy, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano oder von Fluor,

Benzyl oder Phenyl, gegebenenfalls substituiert am Phenylring mit einem oder mehreren Resten von (C₁₋₆)Alkyl, Hydroxy, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano, Nitro oder von Halogen,

Piperidin-4-yl, Piperidin-3-yl oder Pyrrolidin-3-yl, die jeweils am Stickstoffatom des Piperidin- oder Pyrrolidinrings mit (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Hydroxyalkyl, Benzyl oder mit Phenyl gegebenenfalls substituiert sind, worin die Benzyl- oder Phenylgruppe am Phenylring gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy oder von Trifluormethyl substituiert sind,

-NR⁵R⁶, worin R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 10-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest bilden, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten von (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Hydroxy-substituiertem (C₁₋₃)Alkyl, (C₁₋₃)Alkoxy-substituiertem (C₁₋₃)Alkyl, Benzyl, Phenyl, Hydroxy oder von Fluor substituiert ist,

oder

ein 5- bis 10-gliedriger aromatischer mono- oder bicyclischer heterocyclischer Rest, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)alkoxy, Trifluormethyl, Cyano oder von Nitro; und pharmazeutische Salze und Ester davon.

3. Verbindung gemäß Anspruch 1, worin gilt:

R¹ ist Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, (C₁₋₆)Alkylthio, Trifluormethyl, Carboxyl, Amino, Cyano, Nitro, (C₁₋₆)Alkylcarbonylamino, (C₁₋₆)Alkylaminocarbonylamino oder von mit einem oder mehreren Halogenen substituiertem Phenyl;

R² ist Wasserstoff,

Halogen,

(C₁₋₆)Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl oder mit einem oder mehreren Fluoratomen,

Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₂₋₈)Alkenyl, (C₂₋₈)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, (C₁₋₆)Alkylthio, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carboxyl, Amino, Cyano, Nitro, (C₁₋₆)Alkylcarbonylamino, (C₁₋₆)Alkylaminocarbonylamino oder von Phenyl,

oder

ein 5- bis 10-gliedriger aromatischer mono- oder bicyclischer heterocyclischer Rest, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano oder von Nitro;

R³ ist Wasserstoff, (C₁₋₆)Alkyl oder Benzyl;

X ist -CH₂;

R⁴ ist:

(C₂₋₆)Alkyl,

cyclisches (C₃₋₇)Alkyl, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten von (C₁₋₆)Alkyl, Hydroxy, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano oder von Fluor substituiert ist,

2-Hydroxy-1-propyl, substituiert an der 3-Position mit (C₁₋₆)Alkoxy, Benzyloxy, Phenoxy, Pyridinyloxy oder mit Furylmethoxy, worin die Benzyloxy-, Phenoxy-, Pyridinyloxy- oder Furylmethoxygruppe am Phenyl-, Pyridinyl- oder Furylring mit einem oder mehreren Resten von Halogen, Cyano, Nitro, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy oder von Trifluormethyl gegebenenfalls substituiert ist,

Benzyl, das am Phenylring mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Hydroxy, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, (C₁₋₆)Alkylcarbonylamino, (C₁₋₆)Alkylsulfonyl, (C₁₋₆)Alkylamino, Bis(C₁₋₆)alkylamino oder mit -NR⁵R⁶ substituiert ist,

worin R⁵ und R⁶ des -NR⁵R⁶-Restes zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 10-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest bilden, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten von (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Hydroxy oder von Fluor substituiert ist,

Phenyl, substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, (C₁₋₆)Alkylaminocarbonyl, (C₁₋₆)Alkylaminosulfonyl, (C₁₋₆)Alkylsulfonyl oder von Phenyl,

Piperidin-4-yl, Piperidin-3-yl oder Pyrrolidin-3-yl, unsubstituiert oder substituiert am Stickstoffatom des Piperidin- oder Pyrrolidinrings mit (C₁₋₆)Alkyl, Hydroxy-substituiertem (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₃)Alkoxy-substituiertem (C₁₋₃)Alkyl, Benzyl oder mit Phenyl, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten von (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl oder von Cyano substituiert ist,

-(C=O)-R⁷

worin R^7 ist:

(C_{1-9})Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Hydroxy, (C_{1-6})Alkoxy, Trifluormethyl, Fluor, Benzyloxy oder von Phenoxy, worin die Benzyloxy- oder Phenoxygruppe gegebenenfalls am Phenylring mit einem oder mehreren Halogen substituiert sind,

(C_{1-6})Alkoxy, Benzyloxy oder Phenoxy, die jeweils mit einem oder mehreren Resten von (C_{1-6})Alkyl, Hydroxy, (C_{1-6})Alkoxy, Trifluormethyl oder von Fluor gegebenenfalls substituiert sind,

Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C_{1-6})Alkyl, Hydroxy-substituiertem (C_{1-6})Alkyl, (C_{1-6})alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Cyano, Nitro, Bis[(C_{1-6})alkyl]amino, (C_{1-6})Alkylsulfonyl, (C_{1-6})Alkylsulfonylamino, (C_{1-6})Alkylcarbonylamino oder von (C_{1-6})Alkylaminocarbonylamino, ein 5- bis 10-gliedriger aromatischer mono- oder bicyclischer heterocyclischer Rest, der jeweils mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C_{1-6})Alkyl, (C_{1-6})Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano oder von Nitro gegebenenfalls substituiert ist,

-(C=O)NR⁸R⁹, worin R⁸ und R⁹, jeweils unabhängig von einander, sind:

Wasserstoff,

(C_{1-9})Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Hydroxy, (C_{1-6})Alkoxy, Benzyloxy, Trifluormethyl, Cyano oder von Fluor,

ein 5- bis 10-gliedriger aromatischer mono- oder bicyclischer heterocyclischer Rest, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C_{1-6})Alkyl, (C_{1-6})Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano oder von Nitro,

Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C_{1-6})Alkyl, (C_{1-6})Alkoxy, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano oder von Nitro, oder worin

R⁸ und R⁹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 10-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest bilden, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten von (C_{1-6})Alkyl, (C_{1-6})Alkoxy, Hydroxy, Hydroxy-substituiertem (C_{1-3})Alkyl, (C_{1-3})Alkoxy-substituiertem (C_{1-3})Alkyl, Benzyl, Phenyl oder von Fluor substituiert ist,

oder

-SO₂R¹⁰, worin R¹⁰ ist:

(C_{1-9})Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Hydroxy, (C_{1-6})alkoxy, Benzyloxy, Trifluormethyl, Cyano oder von Fluor,

Benzyl, worin der Phenylring gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten von (C_{1-6})Alkyl, (C_{1-6})Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro oder von Halogen substituiert ist,

Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C_{1-6})Alkyl, (C_{1-6})Alkoxy, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano oder von Nitro,

1- oder 2-Naphthyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C_{1-6})Alkyl, (C_{1-6})Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano, Bis[(C_{1-6})alkyl]amino oder von (C_{1-6})Alkylamino, oder

ein 5- bis 10-gliedriger aromatischer mono- oder bicyclischer heterocyclischer Rest, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C_{1-6})Alkyl, (C_{1-6})Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano oder von Nitro;

und pharmazeutische Salze und Ester davon.

4. Verbindung gemäß Anspruch 3, worin gilt:

R¹ ist Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Halogen- oder (C_{1-6})Alkylresten;

R² ist Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C_{1-6})Alkyl, (C_{1-6})Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carboxyl oder von Amino;

R³ ist Wasserstoff oder (C_{1-6})Alkyl;

X ist -CH₂;

R⁴ ist:

(C_{2-6})Alkyl,

cyclisches (C_{3-7})Alkyl, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten von (C_{1-6})Alkyl, Hydroxy, (C_{1-6})Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano oder von Fluor substituiert ist, oder

2-Hydroxy-1-propyl, substituiert an der 3-Position mit (C_{1-6})Alkoxy, Benzyloxy, Phenoxy, Pyridinyloxy oder mit Furylmethoxy, worin die Benzyloxy-, Phenoxy-, Pyridinyloxy- oder Furylmethoxygruppe gegebenenfalls am Phenyl-, Pyridinyl- oder Furylring mit einem oder mehreren Resten von Halogen, Cyano, Nitro, (C_{1-6})Alkyl, (C_{1-6})Alkoxy oder von Trifluormethyl substituiert ist;

und pharmazeutische Salze und Ester davon.

5. Verbindung gemäß Anspruch 4, worin gilt:

R¹ ist Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Halogen- oder (C_{1-6})Alkylresten;

R² ist Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C_{1-6})Alkyl, (C_{1-6})Alkoxy oder von Trifluormethyl;

R³ ist Wasserstoff oder (C₁₋₆)Alkyl;

X ist CH₂;

R⁴ ist:

(C₂₋₆)Alkyl,

Cyclopentyl oder Cyclohexyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Hydroxy- oder Fluorresten, oder

2-Hydroxy-1-propyl, substituiert an der 3-Position mit (C₁₋₆)-Alkoxy, Benzyloxy oder mit Phenoxy, worin die Benzyloxy- oder Phenoxygruppe gegebenenfalls am Phenylring mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy oder von Trifluormethyl substituiert sind;

und pharmazeutische Salze und Ester davon.

6. Verbindung gemäß Anspruch 5, worin gilt:

R¹ ist Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Halogen- oder (C₁₋₆)Alkylresten;

R² ist Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy oder von Trifluormethyl;

R³ ist Wasserstoff oder (C₁₋₆)Alkyl;

X ist CH₂;

R⁴ ist:

Cyclopentyl oder Cyclohexyl, gegebenenfalls substituiert an der 2-Position mit Hydroxy, oder

2-Hydroxy-1-propyl, substituiert an der 3-Position mit (C₁₋₆)Alkoxy, Benzyloxy oder mit Phenoxy, worin die Benzyloxy- oder Phenoxygruppe gegebenenfalls am Phenylring mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy oder von Trifluormethyl substituiert sind; und pharmazeutische Salze und Ester davon.

7. Verbindung gemäß Anspruch 3, worin gilt:

R¹ ist Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Halogen- oder (C₁₋₆)Alkylresten;

R² ist Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carbonyl oder von Amino;

R³ ist Wasserstoff oder (C₁₋₆)Alkyl;

X ist CH₂;

R⁴ ist:

Benzyl, das am Phenylring mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Hydroxy, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, (C₁₋₆)-Alkylcarbonylamino, (C₁₋₆)Alkylsulfonyl, (C₁₋₆)Alkylamino, Bis[(C₁₋₆)alkyl]amino oder von -NR⁵R⁶ substituiert ist,

worin R⁵ und R⁶ des -NR⁵R⁶-Restes zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-bis 10-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest bilden, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten von (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Hydroxy oder von Fluor substituiert ist;

und pharmazeutische Salze und Ester davon.

8. Verbindung gemäß Anspruch 7, worin gilt:

R¹ ist Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Halogen- oder (C₁₋₆)Alkylresten;

R² ist Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy oder von Trifluormethyl;

R³ ist Wasserstoff oder (C₁₋₆)Alkyl;

X ist CH₂;

R⁴ ist:

Benzyl, das am Phenylring mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano, (C₁₋₆)Alkylcarbonylamino, Bis[(C₁₋₆)alkyl]amino oder von 1-Pyrrolidinyl substituiert ist;

und pharmazeutische Salze und Ester davon.

9. Verbindung gemäß Anspruch 3, worin gilt:

R¹ ist Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Halogen- oder (C₁₋₆)Alkylresten;

R² ist Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carbonyl oder von Amino,

R³ ist Wasserstoff oder (C₁₋₆)Alkyl;

X ist CH₂;

R⁴ ist:

-(C=O)-R⁷

worin R⁷ ist:

(C₁₋₉)Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Hydroxy, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Fluor, Benzyloxy oder von Phenoxy, worin die Benzyloxy- oder Phenoxygruppe gegebenenfalls am Phenylring mit einem oder mehreren Halogenen substituiert sind,
 (C₁₋₆)Alkoxy, Benzyloxy oder Phenoxy, die jeweils mit einem oder mehreren Resten von (C₁₋₆)Alkyl, Hydroxy, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl oder von Fluor gegebenenfalls substituiert sind,
 Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, Hydroxy-substituiertem (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Cyano, Nitro, Bis[(C₁₋₆)alkyl]amino, (C₁₋₆)Alkylsulfonyl, (C₁₋₆)Alkylsulfonylamino, (C₁₋₆)Alkylcarbonylamino oder von (C₁₋₆)Alkylaminocarbonylamino, oder
 ein 5- bis 10-gliedriger aromatischer mono- oder bicyclischer heterocyclischer Rest, der jeweils mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano oder von Nitro gegebenenfalls substituiert ist;
 und pharmazeutische Salze und Ester davon.

10. Verbindung gemäß Anspruch 9, worin gilt:

R¹ ist Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Halogen- oder (C₁₋₆)Alkylresten;
 R² ist Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy oder von Trifluormethyl;
 R³ ist Wasserstoff oder (C₁₋₆)Alkyl;
 X ist CH₂;
 R⁴ ist:

-(C=O)-R⁷

worin R⁷ ist:

(C₁₋₉)Alkyl,
 Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder von Cyano, oder
 3-Pyridinyl oder 4-Pyridinyl;
 und pharmazeutische Salze und Ester davon.

11. Verbindung gemäß Anspruch 3, worin gilt:

R¹ ist Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Halogen- oder (C₁₋₆)Alkylresten;
 R² ist Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carboxyl oder von Amino;
 R³ ist Wasserstoff oder (C₁₋₆)Alkyl;
 X ist CH₂;
 R⁴ ist:
 -SO₂R¹⁰, worin R¹⁰ ist:
 (C₁₋₉)Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Hydroxy, (C₁₋₆)Alkoxy, Benzyloxy, Trifluormethyl, Cyano oder von Fluor,
 Benzyl, worin der Phenylring gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten von (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro oder von Halogen substituiert ist,
 Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano oder von Nitro,
 1- oder 2-Naphthyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano, Bis[(C₁₋₆)alkyl]amino oder von (C₁₋₆)Alkylamino, oder
 ein 5- bis 10-gliedriger aromatischer mono- oder bicyclischer heterocyclischer Rest, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano oder von Nitro;
 und pharmazeutische Salze und Ester davon.

12. Verbindung gemäß Anspruch 11, worin gilt:

R¹ ist Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Halogen- oder (C₁₋₆)Alkylresten;
 R² ist Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy oder von Trifluormethyl;
 R³ ist Wasserstoff oder (C₁₋₆)Alkyl;
 X ist CH₂;
 R⁴ ist:
 -SO₂R¹⁰, worin R¹⁰ ist:

(C₁₋₉)Alkyl, oder

Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder von Cyano;
und pharmazeutische Salze und Ester davon.

13. Verbindung gemäß Anspruch 2, worin gilt:

R¹ ist Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Halogen- oder (C₁₋₆)Alkylresten;

R² ist Wasserstoff, Halogen oder Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carboxyl oder von Amino;

R³ ist Wasserstoff oder (C₁₋₆)Alkyl;

X ist -C(=O)-;

R⁴ ist:

Wasserstoff,

(C₁₋₉)Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Hydroxy, Benzyloxy, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano oder von Fluor,

Benzyl oder Phenyl, gegebenenfalls substituiert am Phenylring mit einem oder mehreren Resten von (C₁₋₆)Alkyl, Hydroxy, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano, Nitro oder von Halogen,

Piperidin-4-yl, Piperidin-3-yl oder Pyrrolidin-3-yl, die jeweils am Stickstoffatom des Piperidin- oder Pyrrolidinrings mit (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Hydroxyalkyl, Benzyl oder mit Phenyl gegebenenfalls substituiert sind, worin die Benzyl- oder Phenylgruppe gegebenenfalls am Phenylring mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy oder von Trifluormethyl substituiert sind,

-NR⁵R⁶, worin R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 10-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest bilden, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten vom (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Hydroxy-substituiertem (C₁₋₃)Alkyl, (C₁₋₃)Alkoxy-substituiertem (C₁₋₃)Alkyl, Benzyl, Phenyl, Hydroxy oder von Fluor substituiert ist,

oder

ein 5- bis 10-gliedriger aromatischer mono- oder bicyclischer heterocyclischer Rest, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano oder von Nitro;

und pharmazeutische Salze und Ester davon.

14. Verbindung gemäß Anspruch 13, worin gilt:

R¹ ist Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Halogen- oder (C₁₋₆)Alkylresten;

R² ist Wasserstoff, Halogen oder Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carboxyl oder von Amino;

R³ ist Wasserstoff oder (C₁₋₆)Alkyl;

X ist -C(=O)-;

R⁴ ist:

Wasserstoff,

Cyclohexyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Hydroxy, Benzyloxy, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano oder von Fluor,

Benzyl, gegebenenfalls substituiert am Phenylring mit einem oder mehreren Resten von (C₁₋₆)Alkyl, Hydroxy, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano, Nitro oder von Halogen,

Piperidin-4-yl, gegebenenfalls substituiert am Stickstoffatom des Piperidinrings mit (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Hydroxyalkyl, Benzyl oder mit Phenyl, worin die Benzyl- oder Phenylgruppe gegebenenfalls am Phenylring mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy oder von Trifluormethyl substituiert sind,

Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl oder Azepan-1-yl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Hydroxy-substituiertem (C₁₋₃)Alkyl, (C₁₋₃)Alkoxy-substituiertem (C₁₋₃)Alkyl, Benzyl, Phenyl, Hydroxy oder von Fluor,

oder

2-Pyridinyl oder 4-Pyridinyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl oder von Cyano;

und pharmazeutische Salze und Ester davon.

15. Verbindung gemäß Anspruch 19, worin gilt:

R¹ ist Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Halogen- oder (C₁₋₆)Alkylresten;

R² ist Wasserstoff, Halogen oder Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carboxyl oder von Amino;

R³ ist Wasserstoff oder (C₁₋₆)Alkyl;

X ist -C(=O)-;

R⁴ ist:

Wasserstoff,

Cyclohexyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Hydroxy, (C₁₋₆)Alkoxy oder von Fluor,

Benzyl, gegebenenfalls substituiert am Phenylring mit einem oder mehreren Resten von (C₁₋₆)Alkyl, Hydroxy, (C₁₋₆)Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano oder von Halogen,

Piperidin-4-yl, gegebenenfalls substituiert am Stickstoffatom des Piperidinrings mit Benzyl, worin die Benzylgruppe am Phenylring gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy oder von Trifluormethyl substituiert ist,

Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl oder Azepan-1-yl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy, Hydroxy-substituiertem (C₁₋₃)Alkyl, Hydroxy oder von Fluor,

oder
2-Pyridinyl oder 4-Pyridinyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren (C₁₋₆)Alkylresten;
und pharmazeutische Salze und Ester davon.

16. Verbindung gemäß Anspruch 15, worin gilt:

R¹ ist Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Halogen- oder (C₁₋₆)Alkylresten;

R² ist Wasserstoff, Halogen oder Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy oder von Trifluormethyl;

R³ ist Wasserstoff oder (C₁₋₆)Alkyl;

X ist -C(=O)-;

R⁴ ist:

Wasserstoff,

Cyclohexyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Hydroxyresten,

Benzyl, gegebenenfalls substituiert am Phenylring mit einem oder mehreren Halogenresten,

Piperidin-4-yl, gegebenenfalls substituiert am Stickstoffatom des Piperidinrings mit Benzyl, worin die Benzylgruppe am Phenylring gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenresten substituiert ist,

Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl oder Azepan-1-yl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren (C₁₋₆)Alkylresten,

oder

2-Pyridinyl gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren (C₁₋₆)Alkylresten;

und pharmazeutische Salze und Ester davon.

17. Verbindung gemäß Anspruch 16, worin gilt:

R¹ ist Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Halogen- oder (C₁₋₆)Alkylresten;

R² ist Wasserstoff, Halogen oder Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, (C₁₋₆)Alkyl, (C₁₋₆)Alkoxy oder von Trifluormethyl;

R³ ist Wasserstoff oder (C₁₋₆)Alkyl;

X ist -C(=O)-;

R⁴ ist:

Wasserstoff,

Cyclohexyl, gegebenenfalls substituiert an der 2-Position mit Hydroxy,

Benzyl, gegebenenfalls substituiert am Phenylring mit einem oder mehreren Halogenen,

Piperidin-4-yl, gegebenenfalls substituiert am Stickstoffatom des Piperidinrings mit Benzyl,

Piperidin-1-yl

oder

2-Pyridinyl;

und pharmazeutische Salze und Ester davon.

18. Verbindung gemäß Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

1-(2-Chlorphenyl)-5-cyclohexyl-2-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on;

1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-5-cyclohexyl-3-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-Hydrochlorid;

1-(2-Chlorphenyl)-2-(9-chlorphenyl)-5-cyclohexyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-Hydrochlorid;

1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-5-(1-piperidinyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on-Hydrochlorid;

1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-5-[4-(trifluormethyl)benzoyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin;

1-(2-Chlorphenyl)-5-(4-fluorbenzyl)-2-(4-methoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-Hydro-

chlorid;

(1S,2S)-2-[1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-3-methyl-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-yl]cyclohexanol-Hydrochlorid;

(1S,2S)-2-[1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-yl]cyclohexanol-Hydrochlorid; und

1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-5-[(1S,2S)-2-hydroxycyclohexyl]-3-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on.

19. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine wirksame Menge einer Verbindung gemäß Anspruch 1 oder pharmazeutisch zulässiger Salze oder Ester davon in Kombination mit einem pharmazeutisch zulässigen Träger.

20. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine wirksame Menge einer Verbindung gemäß Anspruch 18 oder pharmazeutisch zulässiger Salze oder Ester davon in Kombination mit einem pharmazeutisch zulässigen Träger.

21. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine wirksame Menge einer Verbindung gemäß Anspruch 1 oder pharmazeutisch zulässiger Salze oder Ester davon in Kombination mit einem pharmazeutisch zulässigen Träger und einem oder mehreren hypoglycemischen Mitteln.

22. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 21, worin das genannte hypoglycemische Mittel aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus Insulin, Biguanidinen, Sulfonylharnstoffen, Insulin-Sekretagen, α -Glycosidase-Inhibitoren und aus β_3 -Adrenorezeptoragonisten.

23. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine wirksame Menge einer Verbindung gemäß Anspruch 18 oder pharmazeutisch zulässiger Salze oder Ester davon in Kombination mit einem pharmazeutisch zulässigen Träger und einem oder mehreren hypoglycemischen Mitteln.

24. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 23, worin das genannte hypoglycemische Mittel aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus Insulin, Biguanidinen, Sulfonylharnstoffen, Insulin-Sekretagen, α -Glycosidase-Inhibitoren und aus β_3 -Adrenorezeptoragonisten.

25. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine wirksame Menge einer Verbindung gemäß Anspruch 1 oder pharmazeutisch zulässiger Salze oder Ester davon in Kombination mit einem pharmazeutisch zulässigen Träger und einem oder mehreren Mitteln, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus HMG CoA-Reduktaseinhibitor, Gallensäure-bindenden Mitteln, Fibrinsäurederivaten und aus Mitteln, die den Überdruck steuern.

26. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine wirksame Menge einer Verbindung gemäß Anspruch 18 oder pharmazeutisch zulässiger Salze oder Ester davon in Kombination mit einem pharmazeutisch zulässigen Träger und einem oder mehreren Mitteln, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus HMG CoA-Reduktaseinhibitor, Gallensäure-bildenden Mitteln, Fibrinsäurederivaten und aus Mitteln, die den Überdruck steuern.

27. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine wirksame Menge einer Verbindung gemäß Anspruch 1 oder pharmazeutisch zulässiger Salze oder Ester davon in Kombination mit einem pharmazeutisch zulässigen Träger und einem oder mehreren Mitteln, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Mitteln, die die Thermogenese, Lipolyse, Darmbeweglichkeit, Fettabsorption und das Sättigungsgefühl modulieren.

28. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine wirksame Menge einer Verbindung gemäß Anspruch 18 oder pharmazeutisch zulässiger Salze oder Ester davon in Kombination mit einem pharmazeutisch zulässigen Träger und einem oder mehreren Mitteln, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Mitteln, die die Thermogenese, Lipolyse, Darmbeweglichkeit, Fettabsorption und das Sättigungsgefühl modulieren.

29. Zusammensetzung, umfassend eine wirksame Menge einer Verbindung gemäß Anspruch 1 oder eines Salzes oder Esters davon in Kombination mit einem inerten Träger.

30. Zusammensetzung, umfassend eine wirksame Menge einer Verbindung gemäß Anspruch 18 oder eines Salzes oder Esters davon in Kombination mit einem inerten Träger.

31. Verwendung einer pharmazeutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Fettleibigkeit und mit Fettleibigkeit in Zusammenhang stehenden Störungen.

32. Verwendung gemäß Anspruch 31, worin die genannten mit Fettleibigkeit zusammenhängenden Störungen Dyslipidämie, Hypertriglyceridämie, Überdruck, Diabetes, Syndrom X, atherosklerotische Krankheiten, Herzkranzgefäßkrankheiten, Gehirngefäßkrankheiten, periphere Gefäßkrankheiten, Cholesterin-Gallensteine, Krebs, menstruale Abnormitäten, Unfruchtbarkeit, polyzystische Eierstöcke, Osteoarthritis und Schlafapnoe (Schlaf-Atmungsstillstand) einschließen.

33. Verwendung einer pharmazeutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß Anspruch 18 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Fettleibigkeit und mit Fettleibigkeit zusammenhängenden Störungen.

34. Verwendung gemäß Anspruch 33, worin die genannten mit Fettleibigkeit zusammenhängenden Störungen Dyslipidämie, Hypertriglyceridämie, Überdruck, Diabetes, Syndrom X, atherosklerotische Krankheiten, Herzkranzgefäßkrankheiten, Gehirngefäßkrankheiten, periphere Gefäßkrankheiten, Cholesterin-Gallensteine, Krebs, menstruale Abnormitäten, Unfruchtbarkeit, polyzystische Eierstöcke, Osteoarthritis und Schlaf-Atmungsstillstand einschließen.

35. Verwendung einer pharmazeutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Steuerung von Appetit und Nahrungsaufnahme.

36. Verwendung einer pharmazeutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß Anspruch 18 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Steuerung von Appetit und Nahrungsaufnahme.

37. Verwendung einer pharmazeutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Bulimie.

38. Verwendung einer pharmazeutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß Anspruch 18 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Bulimie.

39. Verwendung einer pharmazeutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß Anspruch 1 in Kombination mit einem oder mehreren hypoglycemischen Mitteln zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Fettleibigkeit und mit Fettleibigkeit zusammenhängenden Störungen.

40. Verwendung einer pharmazeutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß Anspruch 18 in Kombination mit einem oder mehreren hypoglycemischen Mitteln zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Fettleibigkeit und mit Fettleibigkeit zusammenhängenden Störungen.

41. Verwendung einer pharmazeutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß Anspruch 1 in Kombination mit einem oder mehreren Mitteln, die die Verdauung und/oder den Metabolismus modulieren, zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Fettleibigkeit und mit Fettleibigkeit zusammenhängenden Störungen.

42. Verwendung gemäß Anspruch 41, worin die genannten Mittel, die die Verdauung und/oder den Metabolismus modulieren, Mittel einschließen, die die Thermogenese, Lipolyse, Darmbeweglichkeit, Fettabsorption und das Sättigungsgefühl modulieren.

43. Verwendung gemäß Anspruch 41, worin die genannten Mittel, die die Verdauung und/oder den Metabolismus modulieren, β_3 -Adrenorezeptormittel einschließen.

44. Verwendung einer pharmazeutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß Anspruch 18 in Kombination mit einem oder mehreren Mitteln, die die Verdauung und/oder den Metabolismus modulieren, zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Fettleibigkeit und mit Fettleibigkeit zusammenhängenden Störungen.

45. Verwendung gemäß Anspruch 44, worin die genannten Mittel, die die Verdauung und/oder den Metabolismus modulieren, Mittel einschließen, die die Thermogenese, Lipolyse, Darmbeweglichkeit, Fettabsorption und das Sättigungsgefühl modulieren.

46. Verwendung gemäß Anspruch 44, worin die genannten Mittel, die die Verdauung und/oder den Metabolismus modulieren, β_3 -Adrenorezeptormittel einschließen.

47. Verwendung einer pharmazeutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß Anspruch 1 in Verbindung mit einem oder mehreren Mitteln, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus HMG CoA-Reduktaseinhibitor, Gallensäurebindenden Mitteln, Fibrinsäurederivaten und aus Mitteln, die den Überdruck steuern, zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Fettleibigkeit und mit Fettleibigkeit zusammenhängenden Störungen.

48. Verwendung einer pharmazeutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß Anspruch 18 in Kombination mit einem oder mehreren Mitteln, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus HMG CoA-Reduktaseinhibitor, Gallensäurebildenden Mitteln, Fibrinsäurederivaten und aus Mitteln, die den Überdruck steuern, zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Fettleibigkeit und mit Fettleibigkeit zusammenhängenden Störungen.

49. Verwendung einer pharmazeutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Störungen des zentralen Nervensystems.

50. Verwendung einer pharmazeutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Kognitions- und Gedächtnisstörungen.

51. Verwendung einer pharmazeutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Substanz- oder Verhaltenssüchten.

52. Verwendung einer pharmazeutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß Anspruch 18 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Störungen des zentralen Nervensystems.

53. Verwendung einer pharmazeutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß Anspruch 18 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Kognitions- und Gedächtnisstörungen.

54. Verwendung einer pharmazeutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß Anspruch 18 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Substanz- oder Verhaltenssüchten.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen