

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
2. September 2010 (02.09.2010)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2010/097374 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 209/20 (2006.01) C07D 237/08 (2006.01)
C07D 211/66 (2006.01) C07D 237/24 (2006.01)
C07D 239/28 (2006.01) A61K 31/165 (2006.01)
C07D 307/24 (2006.01) A61K 31/38 (2006.01)
C07D 309/24 (2006.01) A61K 31/435 (2006.01)
C07D 333/38 (2006.01) A61K 31/505 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2010/052236

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. Februar 2010 (23.02.2010)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
09153780.3 26. Februar 2009 (26.02.2009) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Straße 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **MACK, Jürgen** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **CECI, Angelo** [IT/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **DOODS, Henri** [NL/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **HAUEL, Norbert** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **KONETZKI, Ingo** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse

173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **PRIEPKE, Henning** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **SCHULER-METZ, Annette** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **WALTER, Rainer** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(74) Anwälte: **HAMMANN, Heinz** et al.; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

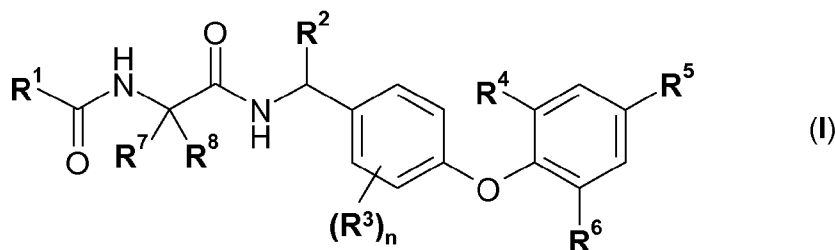
Erklärungen gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: COMPOUNDS FOR USE AS BRADYKININ B1 ANTAGONISTS

(54) Bezeichnung : VERBINDUNGEN ALS BRADYKININ-B1-ANTAGONISTEN



(57) Abstract: The invention relates to the compounds of the general formula (I) wherein n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ are defined as described in the description, to enantiomers thereof, to diastereomers thereof, to mixtures and salts thereof, in particular physiologically compatible salts thereof having organic or inorganic acids or bases having valuable properties, to the production thereof, to pharmaceuticals comprising the pharmacologically effective compounds thereof, to the production and to the use thereof.

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ wie in der Beschreibung erwähnt definiert sind, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen, deren Herstellung, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthalten, deren Arzneimittel, deren Herstellung und deren Verwendung.



WO 2010/097374 A1



Veröffentlicht:

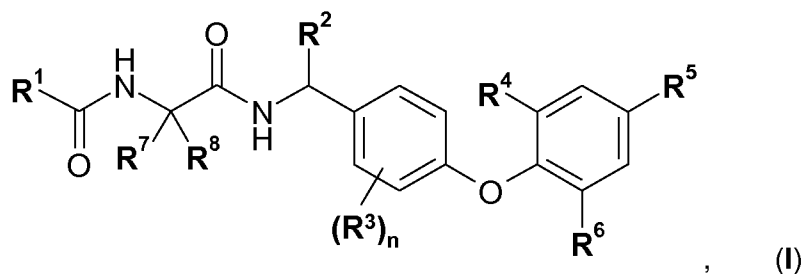
— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)

- 1 -

VERBINDUNGEN ALS BRADYKININ-B1-ANTAGONISTEN

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I



5

in der n , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 wie nachstehend beschrieben definiert sind,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen, deren Herstellung, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltenden Arzneimittel, deren Herstellung und deren Verwendung.

15

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten in einer Ausführungsform 1

n eine der Ziffern 0, 1 oder 2,

- 20 R^1 (a) eine gegebenenfalls mit einem Rest $R^{1.1}$ substituierte C_{1-6} -Alkylgruppe,
 (b) eine C_{1-3} -Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,
 (c) eine gegebenenfalls mit einem Rest $R^{1.2}$ substituierte C_{3-6} -Cycloalkylgruppe, in der eine $-CH_2$ -Einheit durch eine $-C(O)-$ Gruppe ersetzt sein kann,
 25 (d) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten $R^{1.3}$ substituierte Aryl- C_{0-2} -alkylengruppe,
 (e) ein gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten $R^{1.4}$ substituierter fünfgliedriger Heteroaryl- C_{0-2} -alkylen-Rest, der mindestens ein N-, O- oder S-Atom enthält

und der gegebenenfalls zusätzlich ein, zwei oder drei weitere N-Atome enthält und der zusätzlich benzo-kondensiert sein kann,

(f) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten $R^{1.4}$ substituierter sechsgliedriger Heteroaryl- C_{0-2} -alkylen-Rest, der ein, zwei oder drei N-Atome enthält und der zusätzlich benzo-kondensiert sein kann,

(g) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten $R^{1.4}$ substituierter neun- oder zehngliedriger Heteroaryl-Rest, der ein, zwei oder drei N-Atome enthält,

(h) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten $R^{1.4}$ substituierter 5- oder 6-gliedriger Heterocyclus, in dem eine oder zwei $-CH_2$ -Einheiten durch eine $-C(O)-$ Gruppe ersetzt sein können,

(i) $-O-R^{1.1.1}$,

(j) $-NR^{1.1.3}R^{1.1.4}$;

$R^{1.1}$ Halogen, $-CN$, C_{3-6} -Cycloalkyl, $-OR^{1.1.1}$, $-SR^{1.1.1}$, $-C(O)R^{1.1.1}$, $-S(O)_2R^{1.1.2}$, $-CO_2R^{1.1.1}$, $-O-C(O)-R^{1.1.1}$, $-NR^{1.1.3}R^{1.1.4}$, $-NR^{1.1.3}-C(O)-R^{1.1.1}$, $-NR^{1.1.3}-C(O)-R^{1.1.1}$, $-NR^{1.1.3}-CO_2R^{1.1.1}$ oder $-C(O)-NR^{1.1.3}R^{1.1.4}$,

$R^{1.1.1}$ (a) H,

(b) C_{1-4} -Alkyl,

(c) eine C_{1-3} -Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

(d) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten $R^{1.1.1.1}$ substituierte Phenylgruppe,

(e) C_{3-6} -Cycloalkyl oder

(f) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten $R^{1.1.1.2}$ substituierte Pyridylgruppe,

$R^{1.1.1.1}$ unabhängig voneinander

(a) Halogen, $-CN$, $-OH$, $-O-C_{1-4}$ -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, C_{1-4} -Alkyl, oder

(b) eine C_{1-3} -Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

$R^{1.1.1.2}$ unabhängig voneinander Halogen oder C_{1-4} -Alkyl,

$R^{1.1.2}$ (a) C_{1-4} -Alkyl,

- (b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,
(c) -O-C₁₋₄-Alkyl oder
(d) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R**^{1.1.1} substituierte Phenylgruppe,

5

R^{1.1.3}, **R**^{1.1.4} unabhängig voneinander

- (a) H,
(b) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R**^{1.1.4.1} substituierte C₁₋₄-Alkylgruppe,
(c) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R**^{1.1.1.1} substituierte Phenylgruppe,
(d) C₃₋₆-Cycloalkyl, oder

10

R^{1.1.3} und **R**^{1.1.4} zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, der zusätzlich ein weiteres Heteroatom ausgewählt aus N, O und S enthalten kann, oder

15

R^{1.1.3} und **R**^{1.1.4} zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, ein cyclisches Imid bilden,

20

R^{1.1.4.1} unabhängig voneinander Halogen, -NH₂, -NH(C₁₋₄-Alkyl), -N(C₁₋₄-Alkyl)₂ oder -SO₂-**R**^{1.1.2},

25

- R**^{1.2} (a) Halogen, -CN, OH, -O-CH₃ oder Phenyl,
(b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

30

- R**^{1.3} (a) Halogen, -CN, -OR^{1.1.1}, -SR^{1.1.1}, -CO₂**R**^{1.1.1}, C₁₋₆-Alkyl oder
(b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

R^{1.4} unabhängig voneinander

- 4 -

- (a) Halogen, -CN, -OR^{1.1.1}, -SR^{1.1.1}, -S(O)-R^{1.1.2}, -S(O)₂-R^{1.1.2}, -NR^{1.1.3}R^{1.1.4},
 -N(R^{1.4.1})-C(O)-C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl,
 (b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen
 und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,
 5 oder
 (c) eine Oxo-Gruppe,

R^{1.4.1} H oder C₁₋₄-Alkyl,

10 R^{1.5} -OH oder -O-C₁₋₃-Alkyl,

- R² (a) H,
 (b) C₁₋₄-Alkyl,
 (c) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen
 15 und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

R³ unabhängig voneinander

- (a) H, Halogen, -CN, -OH, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, -O-C₁₋₄-Alkyl, -O-CF₃,
 -O-C₃₋₆-Cycloalkyl, -N(C₁₋₃-Alkyl)₂, -C(O)-NH₂, -(SO₂)NH₂, -SO₂-C₁₋₃-Alkyl, oder
 20 (b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen
 und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

R⁴ (a) H, Halogen, -CN, -OH,

- (b) C₁₋₆-Alkyl,
 25 (c) C₁₋₃-Alkyl oder -O-C₁₋₃-Alkyl, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2
 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert
 sein kann,
 (d) C₃₋₇-Cycloalkyl,
 (e) -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,
 30 (f) -NH₂, -NH(C₁₋₃-Alkyl), -N(C₁₋₃-Alkyl)₂,
 (g) -C(O)-R^{4.1},
 (h) -S-C₁₋₄-Alkyl, -SO₂-R^{4.1},

- R^{4.1}** -NH₂, -NH(C₁₋₆-Alkyl), -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, *N*-Acetidinyl, *N*-Pyrrolidinyl, *N*-Piperidinyl, *N*-Morpholinyl, -OH, -O-C₁₋₈-Alkyl oder -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,
- R⁵**
- 5 (a) H, Halogen, -CN, -OH,
 (b) C₁₋₆-Alkyl,
 (c) C₁₋₃-Alkyl oder -O-C₁₋₃-Alkyl, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluor-
 atomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein
 kann,
 (d) C₃₋₇-Cycloalkyl,
 10 (e) C₂₋₄-Alkynyl,
 (f) -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,
 (g) -NH₂, -NH(C₁₋₃-Alkyl), -N(C₁₋₃-Alkyl)₂,
 (h) -C(O)-**R^{5.1}**,
 (i) -S-C₁₋₄-Alkyl, -SO-C₁₋₄-Alkyl, -SO₂-C₁₋₄-Alkyl,
- 15 **R^{5.1}** -NH₂, -NH(C₁₋₆-Alkyl), -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, *N*-Acetidinyl, *N*-Pyrrolidinyl, *N*-Piperidinyl, *N*-Morpholinyl, -OH, -O-C₁₋₈-Alkyl oder -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,
- R⁶**
- 20 (a) H, Halogen, -CN, -OH,
 (b) C₁₋₆-Alkyl,
 (c) C₁₋₃-Alkyl oder -O-C₁₋₃-Alkyl, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluor-
 atomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein
 kann,
 (d) C₃₋₇-Cycloalkyl,
 25 (e) -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,
 (f) -NH₂, -NH(C₁₋₃-Alkyl), -N(C₁₋₃-Alkyl)₂,
 (g) -C(O)-**R^{6.1}**,
 (h) -S-C₁₋₃-Alkyl, -SO₂-**R^{6.2}**,
- 30 **R^{6.1}** -NH₂, -NH(C₁₋₆-Alkyl), -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, *N*-Acetidinyl, *N*-Pyrrolidinyl, *N*-Piperidinyl, *N*-Morpholinyl, -OH, -O-C₁₋₈-Alkyl oder -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,
- R^{6.2}** -NH₂, -NH(C₁₋₆-Alkyl), -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, *N*-Acetidinyl, *N*-Pyrrolidinyl, *N*-Piperidinyl oder *N*-Morpholinyl und

- R⁷**
- (a) Wasserstoff oder eine gegebenenfalls mit einem Rest **R^{7.1}** substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe,
 - (b) eine gegebenenfalls mit einem Rest **R^{7.2}** substituierte C₃₋₆-Cycloalkylgruppe, in
5 der eine -CH₂-Einheit durch eine -C(O)-Gruppe ersetzt sein kann,
 - (c) eine gegebenenfalls mit einem Rest **R^{7.3}** substituierte C₂₋₆-Alkynylgruppe,
 - (d) eine gegebenenfalls mit einem Rest **R^{7.4}** substituierte C₂₋₆-Alkenylgruppe,
 - (e) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{7.5}** substituierte Aryl-C₀₋₂-alkylengruppe,
 - 10 (f) ein gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{7.5}** substituierter fünfgliedriger Heteroaryl-C₀₋₂-alkylen-Rest, der mindestens ein N-, O- oder S-Atom enthält und der gegebenenfalls zusätzlich ein, zwei oder drei weitere N-Atome enthält und der zusätzlich benzo-kondensiert sein kann,
 - (g) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{7.5}** substituierter sechsgliedriger
15 Heteroaryl-C₀₋₂-alkylen-Rest, der ein, zwei oder drei N-Atome enthält und der zusätzlich benzo-kondensiert sein kann,

- R⁸**
- (a) Wasserstoff,
 - (b) eine C₁₋₆-Alkylgruppe,

20

oder

- R⁷** und **R⁸** zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine gegebenenfalls durch den Rest **R^{7.1}** einmal oder mehrmals substituierte
- 25 C₃₋₆-Cycloalkylen-, C₄₋₆-Cycloalkenylen- oder C₄₋₁₀-Bicycloalkylengruppe, in denen
- (1) eine -CH₂-Einheit durch ein Heteroatom O, N, S oder durch eine Gruppe -C(O)-, -C=N(OH)-, -SO- oder -SO₂- ersetzt sein kann,
 - (2) die C₃₋₆-Cycloalkylen-, C₄₋₆-Cycloalkenylen- oder C₄₋₁₀-Bicycloalkylengruppe zusätzlich benzokondensiert sein können;

30

R^{7.1}, R^{7.2}, R^{7.3}, R^{7.4} R^{7.5}

- (a) H, Halogen, -CN, -OH,
- (b) C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₄-Alkynyl,

- (c) C₁₋₃-Alkyl oder -O-C₁₋₃-Alkyl, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluor-
atomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein
können,
- (d) C₃₋₇-Cycloalkyl,
- 5 (e) -O-C₁₋₆-Alkyl, O-C₀₋₂-alkylen-Aryl,
- (f) -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,
- (g) -NH₂, -NH(C₁₋₃-Alkyl), -N(C₁₋₃-Alkyl)₂, -NH(Allyl), -N(Allyl)₂,
- (h) -N-Methylpiperidin-4-yl,
- 10 deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbeson-
dere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren
oder Basen.

Eine Ausführungsform 2 der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der
15 obigen allgemeinen Formel I, in der **n**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **R⁶**, **R⁷** und **R⁸** wie voranstehend
unter der Ausführungsform 1 erwähnt definiert sind und

- R¹** (a) eine gegebenenfalls mit einem Rest **R^{1.1}** substituierte C₁₋₄-Alkylgruppe,
- (b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen
20 und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,
- (c) eine gegebenenfalls mit einem Rest **R^{1.2}** substituierte C₃₋₆-Cycloalkylgruppe,
- (d) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.3}** substituierte
Aryl-C₀₋₂-alkylengruppe,
- (e) ein gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.4}** substituierter fünfgliedriger
25 Heteroaryl-C₀₋₂-alkylen-Rest, der mindestens ein N-, O- oder S-Atom enthält
und der gegebenenfalls zusätzlich ein, zwei oder drei weitere N-Atome enthält
und der zusätzlich benzo-kondensiert sein kann,
- (f) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter sechsgliedriger
Heteroaryl-C₀₋₂-alkylen-Rest, der ein, zwei oder drei N-Atome enthält und der
30 zusätzlich benzo-kondensiert sein kann,
- (g) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter neun- oder
zehngliedriger Heteroaryl-Rest, der ein, zwei oder drei N-Atome enthält,

(h) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten $R^{1.4}$ substituierter 5- oder 6-gliedriger Heterocyclus, in dem eine oder zwei $-CH_2$ -Einheiten durch eine $-C(O)$ -Gruppe ersetzt sein können,

(i) $-O-R^{1.1.1}$,

5 (j) $-NR^{1.1.3}R^{1.1.4}$,

$R^{1.1}$ $-CN$,

$R^{1.1.1}$ (a) H,

10 (b) C_{1-4} -Alkyl,

(c) eine C_{1-3} -Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

(d) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten $R^{1.1.1.1}$ substituierte Phenylgruppe,

(e) C_{3-6} -Cycloalkyl oder

15 (f) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten $R^{1.1.1.2}$ substituierte Pyridylgruppe,

$R^{1.1.1.1}$ unabhängig voneinander

(a) Halogen, $-CN$, $-OH$, $-O-C_{1-4}$ -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, C_{1-4} -Alkyl, oder

20 (b) eine C_{1-3} -Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

$R^{1.1.1.2}$ unabhängig voneinander Halogen oder C_{1-4} -Alkyl,

$R^{1.1.3}$, $R^{1.1.4}$ unabhängig voneinander

25 (a) H,

(b) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten $R^{1.1.4.1}$ substituierte C_{1-4} -Alkylgruppe,

(c) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten $R^{1.1.1.1}$ substituierte Phenylgruppe,

30 (d) C_{3-6} -Cycloalkyl, oder

$R^{1.1.3}$ und $R^{1.1.4}$ zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, der zusätzlich ein weiteres Heteroatom ausgewählt aus N, O und S enthalten kann, oder

$R^{1.1.3}$ und $R^{1.1.4}$ zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, ein cyclisches Imid bilden,

- 5 $R^{1.1.4.1}$ unabhängig voneinander Halogen, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}\text{-Alkyl})$, $-N(C_{1-4}\text{-Alkyl})_2$ oder $-SO_2-R^{1.1.2}$,

$R^{1.2}$ $-CN$ oder $-CF_3$,

- 10 $R^{1.3}$ (a) Halogen, $-CN$, $-OR^{1.1.1}$, $C_{1-3}\text{-Alkyl}$ oder
(b) eine $C_{1-2}\text{-Alkyl}$ gruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

- $R^{1.4}$ unabhängig voneinander
15 (a) Halogen, $-CN$, $-OR^{1.1.1}$, $-S(O)-R^{1.1.2}$, $-S(O)_2-R^{1.1.2}$, $-NR^{1.1.3}R^{1.1.4}$,
 $-N(R^{1.4.1})-C(O)-C_{1-4}\text{-Alkyl}$, $C_{1-3}\text{-Alkyl}$,
(b) eine Oxo-Gruppe,

- $R^{1.4.1}$ H oder $C_{1-4}\text{-Alkyl}$

20

bedeuten,

- deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren
25 oder Basen.

Eine Ausführungsform 3 der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in der n , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 wie voranstehend unter der Ausführungsform 1 oder 2 erwähnt definiert sind und

30

- R^2 (a) H,
(b) Methyl, Ethyl, in denen jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und die Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein können, bedeuten,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

- 5 Eine Ausführungsform 4 der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in der R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 wie voranstehend unter der Ausführungsform 1, 2 oder 3 erwähnt definiert sind und

n 0 oder 1 und

10

R^3 unabhängig voneinander H, Halogen, Methyl bedeuten,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

15

Eine Ausführungsform 5 der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in der n , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 wie voranstehend unter der Ausführungsform 1, 2, 3 oder 4 erwähnt definiert sind und

20

R^4 (a) H, Halogen, -CN,
(b) C_{1-3} -Alkyl bedeutet,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

25

Eine Ausführungsform 6 der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in der n , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 und R^8 wie voranstehend unter der Ausführungsform 1, 2, 3, 4 oder 5 erwähnt definiert sind und

30

R^5 (a) H, Halogen, -CN, -OH,
(b) C_{1-3} -Alkyl,

- (c) C₁₋₃-Alkyl oder -O-C₁₋₃-Alkyl, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluor-
atomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein
können,
(d) C₂₋₄-Alkynyl,
5 (e) -O-C₃₋₆-Cycloalkyl,
(f) -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂,
(g) -S-CH₃, -SO-CH₃, -SO₂-CH₃ bedeuten,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbeson-
10 dere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren
oder Basen.

Eine Ausführungsform 7 der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der
obigen allgemeinen Formel I, in denen n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷ und R⁸ wie voranstehend
15 unter der Ausführungsform 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 erwähnt definiert sind und

- R⁶ (a) H, Halogen, -CN,
(b) C₁₋₃-Alkyl oder -O-C₁₋₃-Alkyl, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluor-
atomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein
20 können,
(c) C₃₋₅-Cycloalkyl,
(d) -NH₂, -NH(C₁₋₃-Alkyl), -N(C₁₋₃-Alkyl)₂ bedeutet,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbeson-
25 dere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren
oder Basen.

Eine Ausführungsform 8 der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der
obigen allgemeinen Formel I, in denen n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ wie voranstehend
30 unter der Ausführungsform 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 erwähnt definiert sind und

- R⁷ (a) Wasserstoff oder eine gegebenenfalls mit einem Rest R^{7.1} substituierte
C₁₋₆-Alkylgruppe,
(b) eine C₃₋₆-Cycloalkylgruppe,

- (c) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten $R^{7.5}$ substituierte Aryl- C_{0-2} -alkylengruppe,
- (d) ein gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten $R^{7.5}$ substituierter fünfgliedriger Heteroaryl- C_{0-2} -alkylen-Rest, der mindestens ein N-, O- oder S-Atom enthält und der gegebenenfalls zusätzlich ein, zwei oder drei weitere N-Atome enthält und der zusätzlich benzo-kondensiert sein kann,
- (e) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten $R^{7.5}$ substituierter sechsgliedriger Heteroaryl- C_{0-2} -alkylen-Rest, der ein, zwei oder drei N-Atome enthält und der zusätzlich benzo-kondensiert sein kann,

- R^8 (a) Wasserstoff,
(b) Methyl oder Ethyl,

oder

R^7 und R^8 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine gegebenenfalls durch den Rest $R^{7.1}$ einmal oder mehrmals substituierte C_{3-6} -Cycloalkylen-, C_{4-6} -Cycloalkenylen- oder C_{4-10} -Bicycloalkylengruppe, in denen

(1) eine $-CH_2-$ -Einheit durch ein Heteroatom O, N, S oder durch eine Gruppe $-C(O)-$, $-C=N(OH)-$, $-SO-$ oder $-SO_2-$ ersetzt sein kann,

(2) die C_{3-6} -Cycloalkylen-, C_{4-6} -Cycloalkenylen- oder C_{4-10} -Bicycloalkylengruppe zusätzlich benzokondensiert sein können;

- $R^{7.1}$, $R^{7.5}$ (a) H, Halogen, $-CN$, $-OH$,
(b) C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{2-4} -Alkynyl,
(c) C_{3-6} -Cycloalkyl,
(d) $-O-C_{1-6}$ -Alkyl, $-O-C_{0-2}$ -alkylen-Aryl,
(e) $-O-C_{3-7}$ -Cycloalkyl,
(f) $-NH_2$, $-NH(C_{1-3}$ -Alkyl), $-N(C_{1-3}$ -Alkyl) $_2$, $-NH(Allyl)$, $-N(Allyl)_2$,
(g) N-Methylpiperidin-4-yl- bedeuten,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

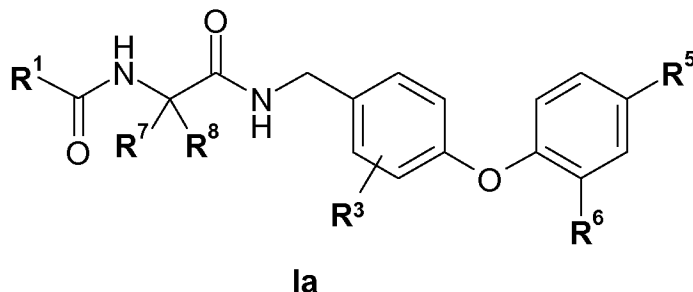
- 5 Eine Ausführungsform 9 der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **I**, in denen **n**, **R¹**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **R⁶**, **R⁷** und **R⁸** wie voranstehend unter der Ausführungsform 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 erwähnt definiert sind und

R² H bedeutet,

10

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

- 15 Eine Ausführungsform 10 der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **Ia**, in der **R¹**, **R³**, **R⁵**, **R⁶**, **R⁷** und **R⁸** wie voranstehend unter der Ausführungsform 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 erwähnt definiert sind



- 20 deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

- 25 Eine Ausführungsform 11 der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **I** oder **Ia**, in der **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁷** und **R⁸** wie voranstehend unter der Ausführungsform 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 erwähnt definiert sind und

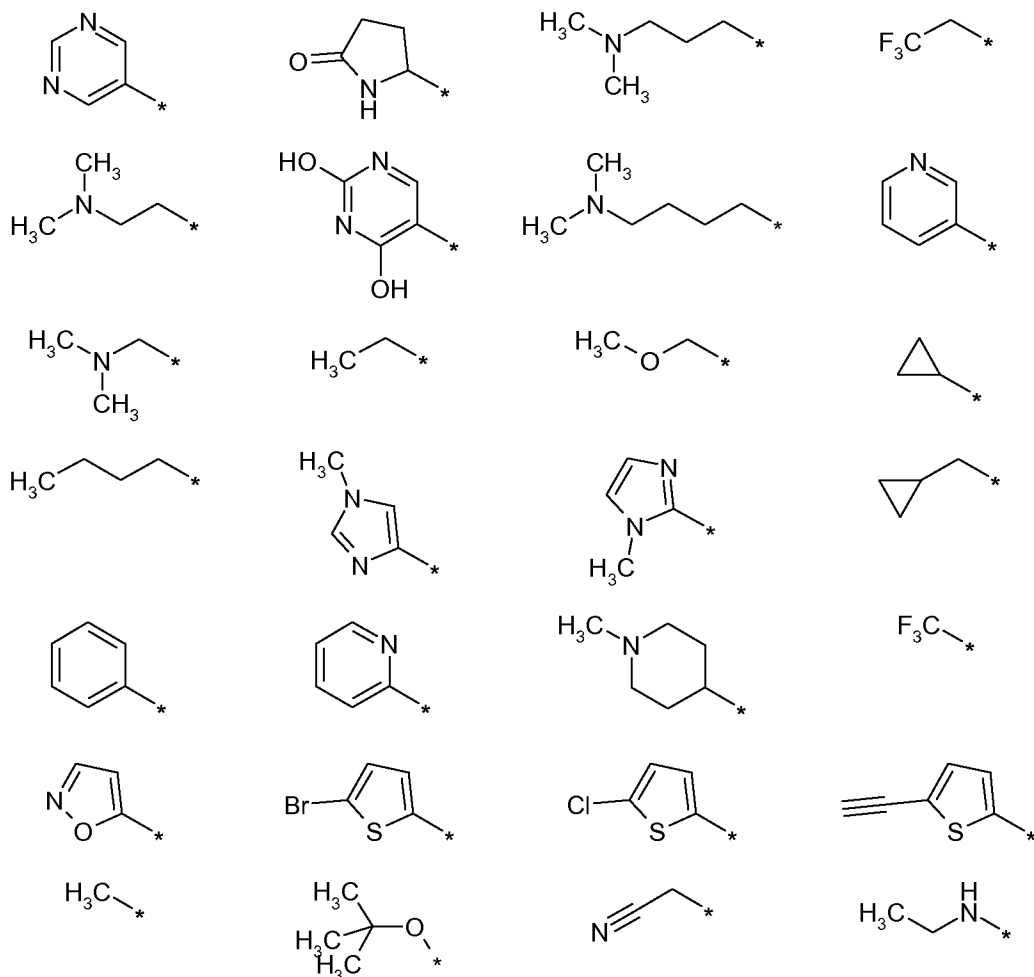
R⁵ -O-C₁₋₃-Alkyl,

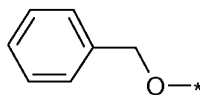
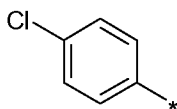
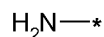
R⁶ -CN, -CF₃, -Cl, -Br bedeuten,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

Eine Ausführungsform **12** der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **I** oder **1a**, in der **n**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **R⁶**, **R⁷** und **R⁸** wie
 10 voranstehend unter der Ausführungsform **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **7**, **8**, **9**, **10** oder **11** erwähnt definiert sind und

R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



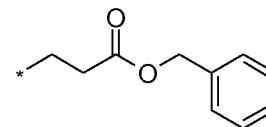
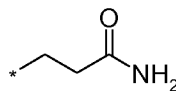
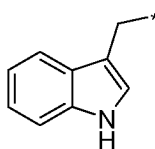
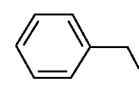
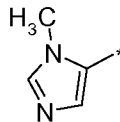
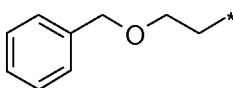
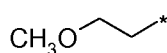
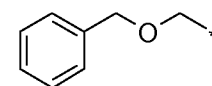
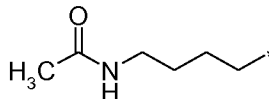
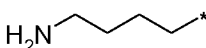
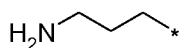
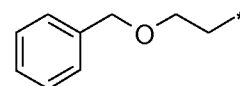
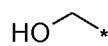
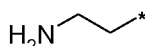
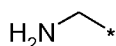
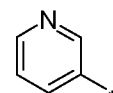
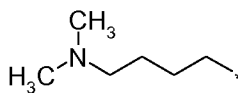
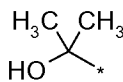
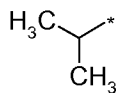
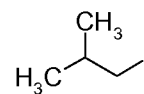
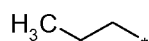
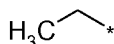


bedeutet,

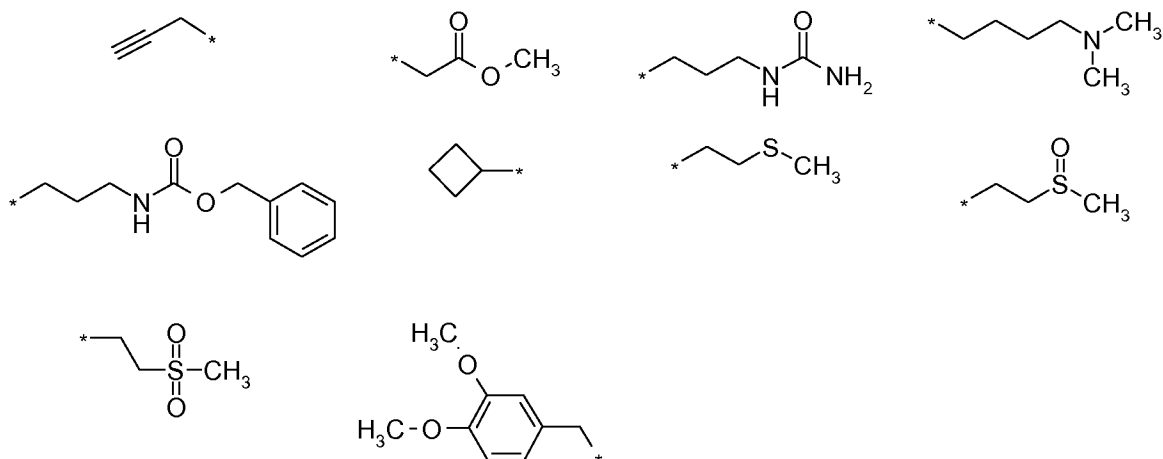
deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

Eine Ausführungsform **13** der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **I** oder **Ia**, in der **n**, **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵** und **R⁶** wie voranstehend
10 unter der Ausführungsform **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **7**, **8**, **9**, **10**, **11** oder **12** erwähnt definiert ist und

R⁷ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



- 16 -

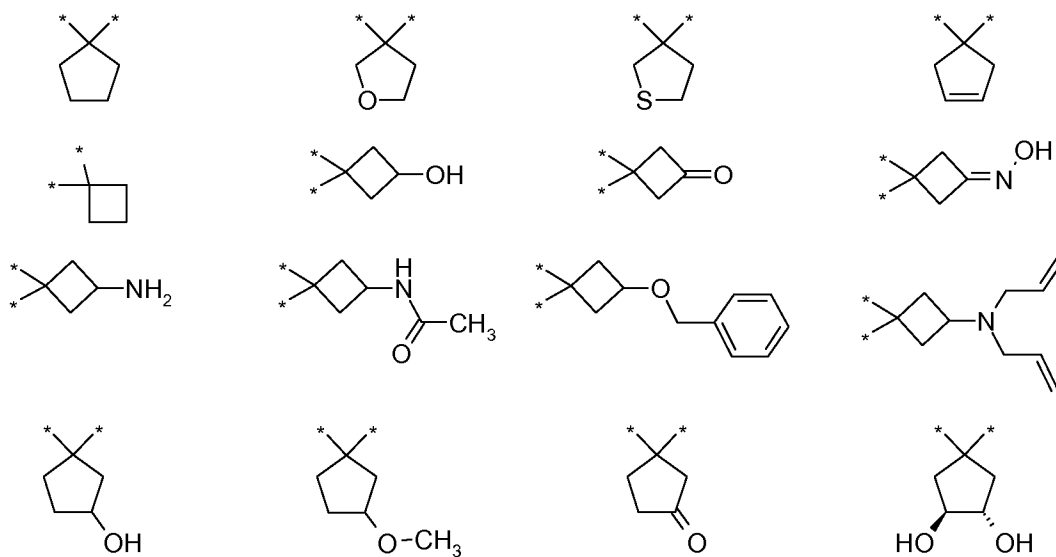


und

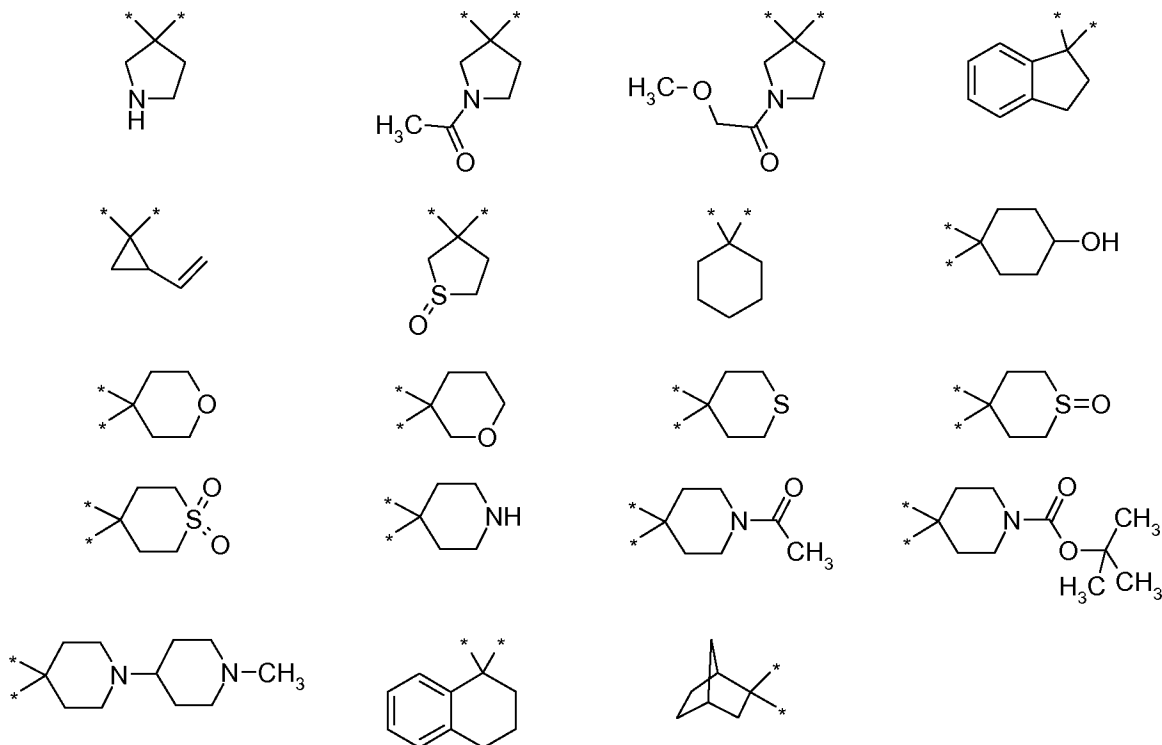
- R⁸** (a) Wasserstoff,
 5 (b) Methyl oder Ethyl,

oder

- R⁷** und **R⁸** zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine der
 10 nachfolgend aufgeführten Gruppen bedeuten:



- 17 -



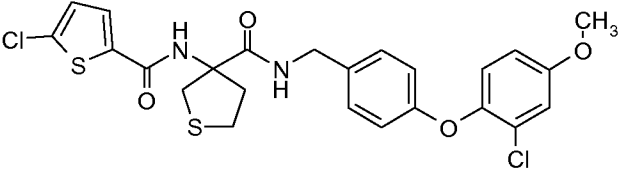
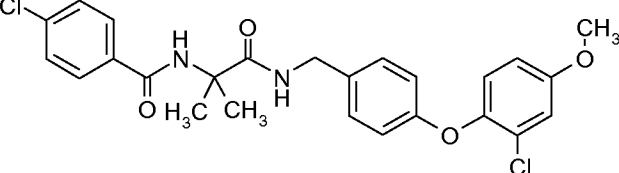
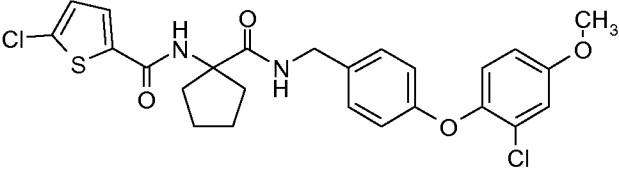
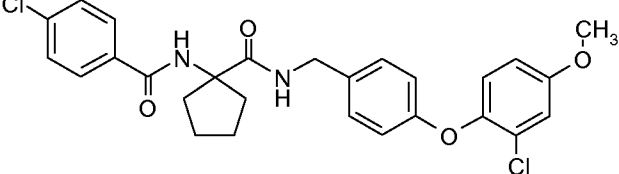
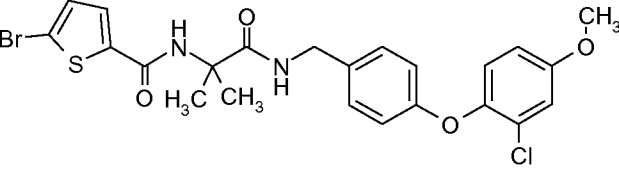
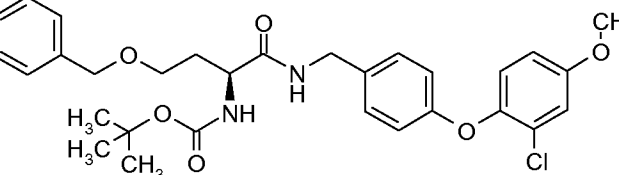
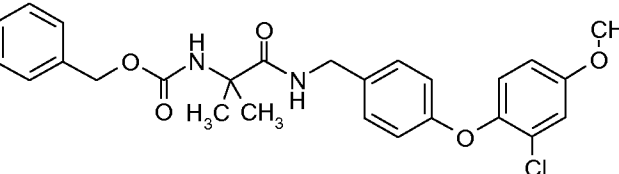
bedeuten,

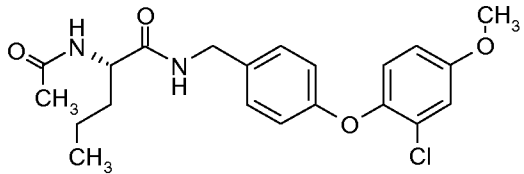
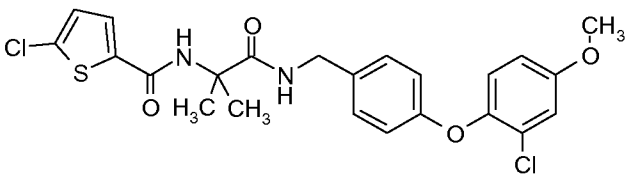
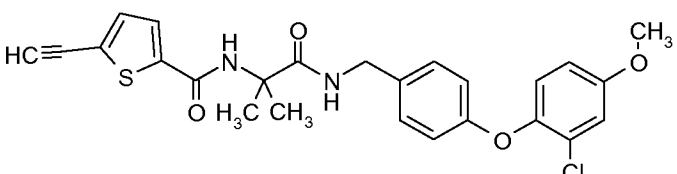
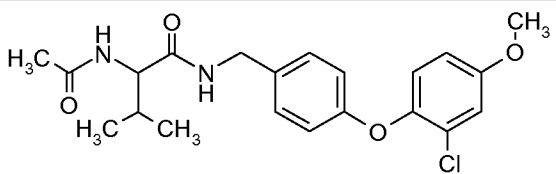
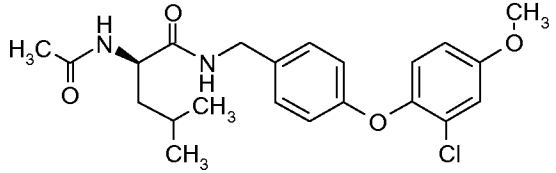
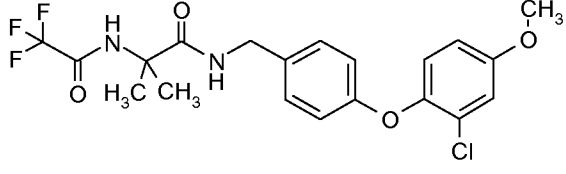
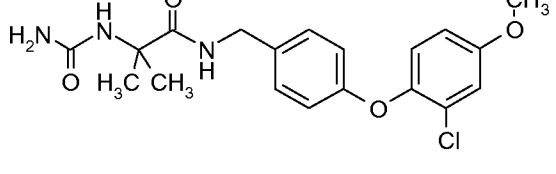
deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

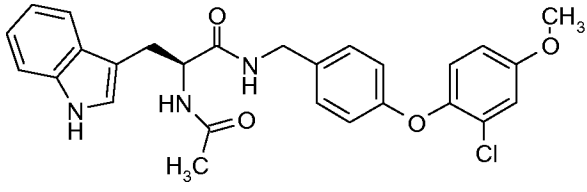
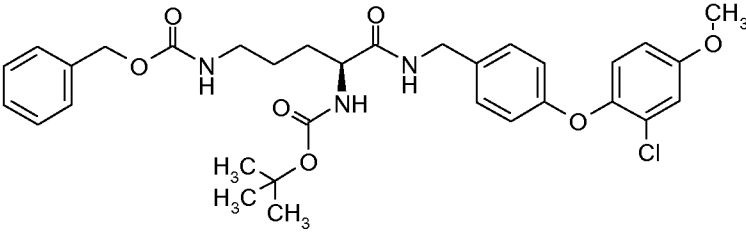
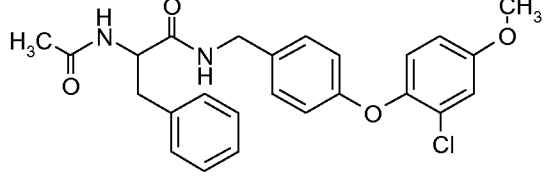
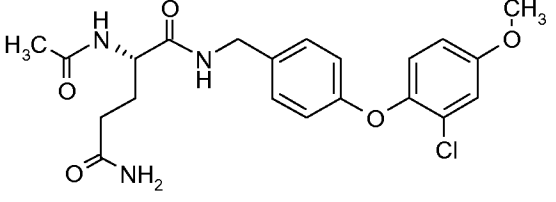
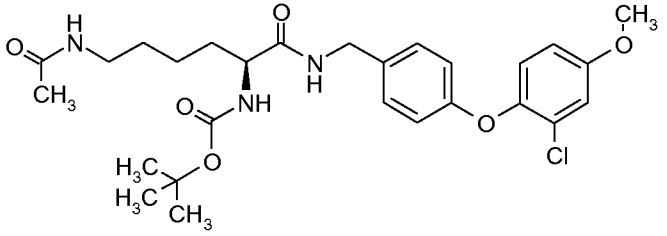
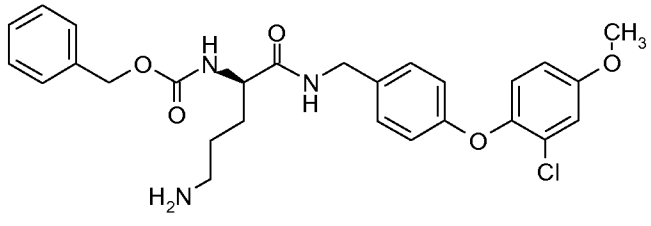
Ganz besonders bevorzugt gemäß vorliegender Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel **I** oder **Ia** nämlich:

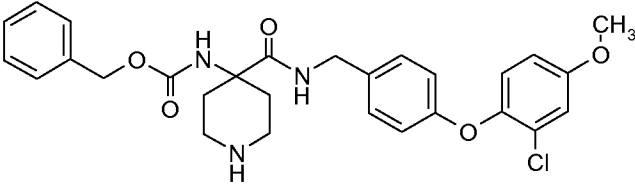
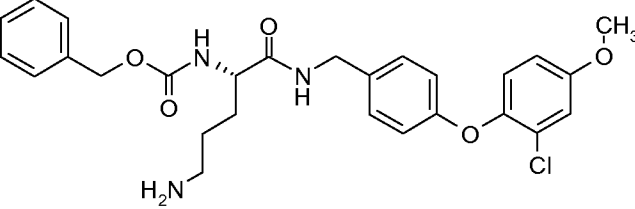
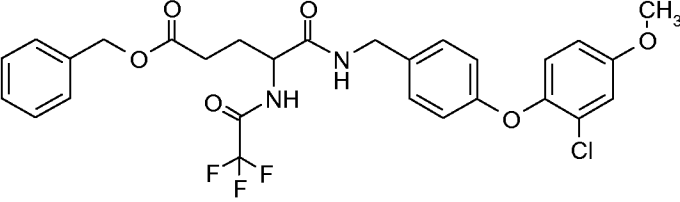
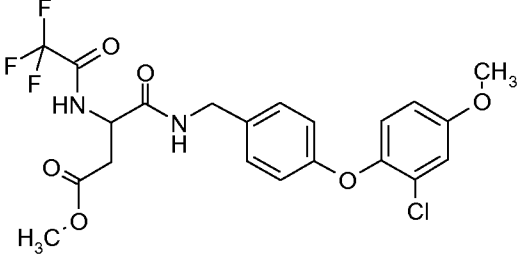
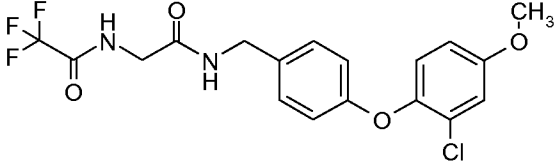
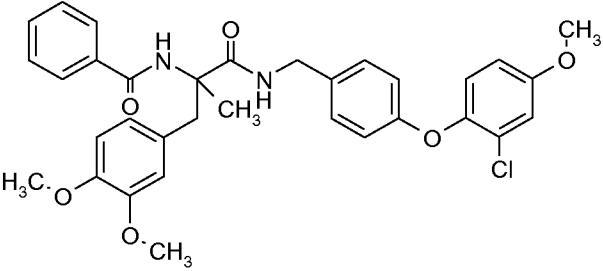
10

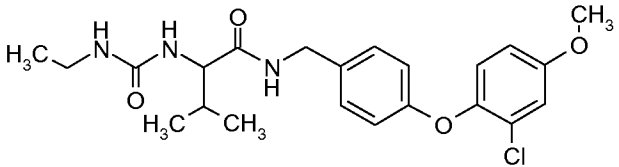
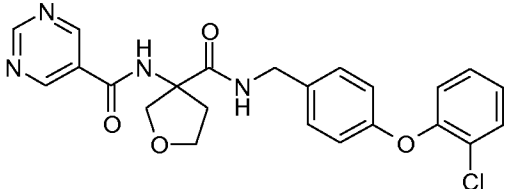
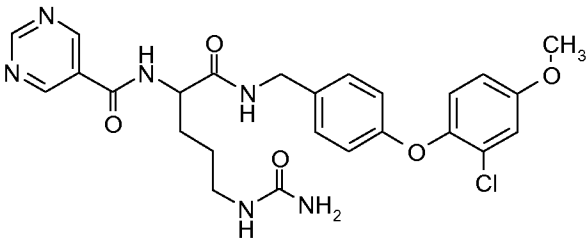
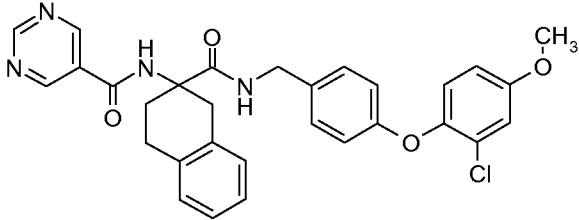
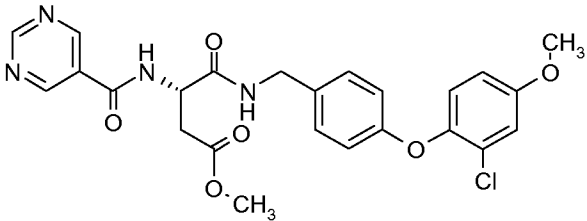
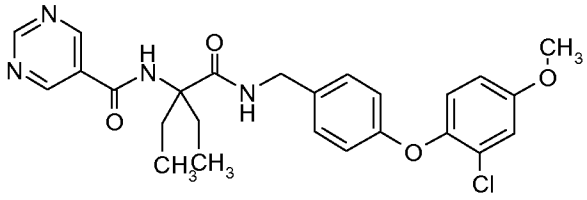
Nr.	Struktur
(1)	

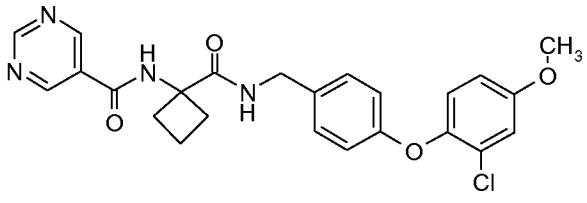
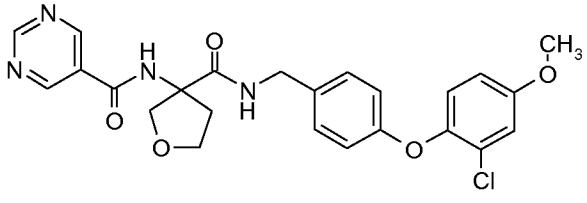
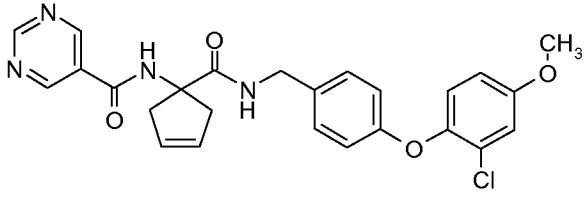
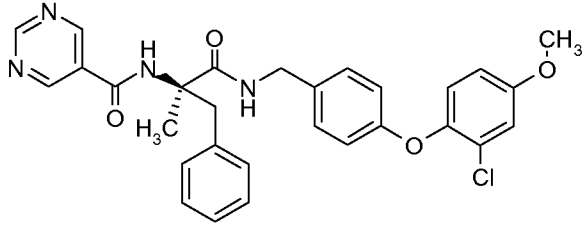
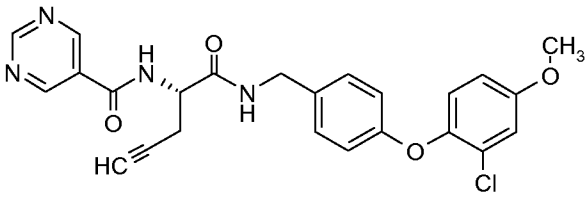
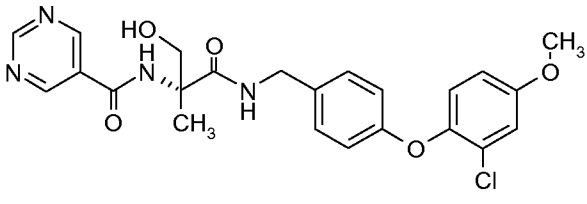
Nr.	Struktur
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	
(6)	
(7)	
(8)	

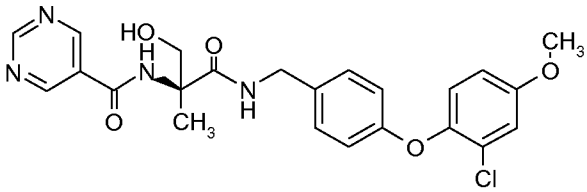
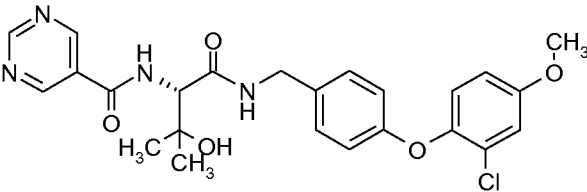
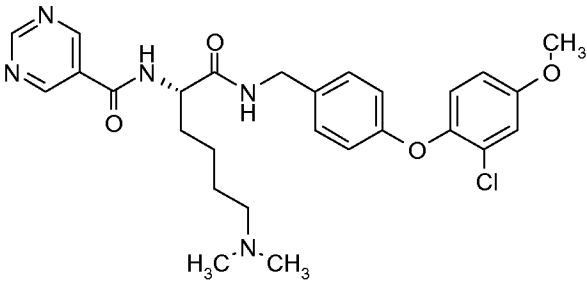
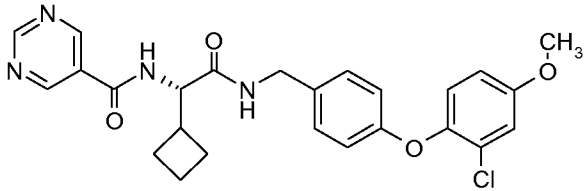
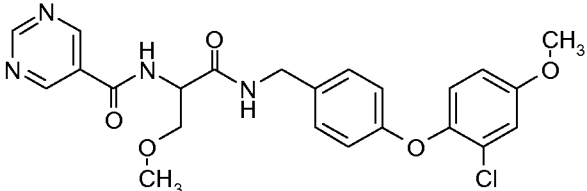
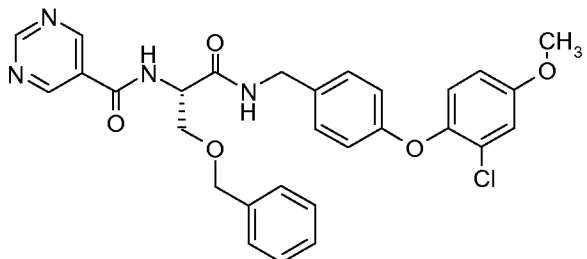
Nr.	Struktur
(9)	
(10)	
(11)	
(12)	
(13)	
(14)	
(15)	

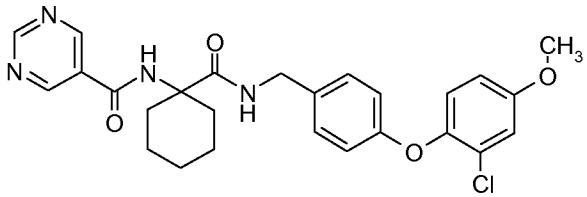
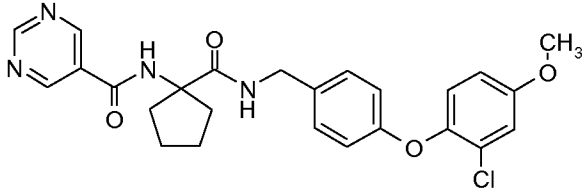
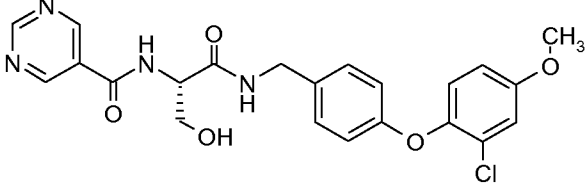
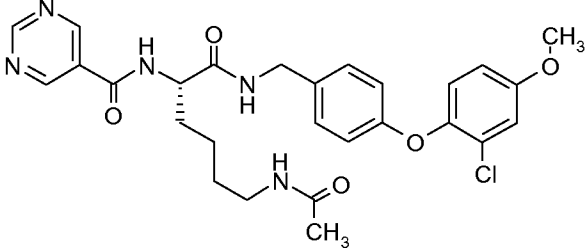
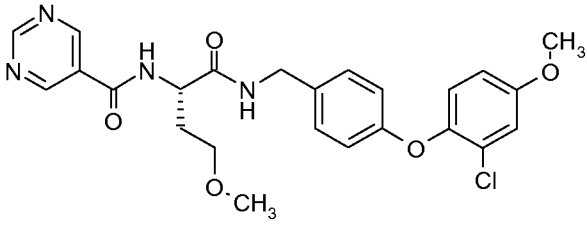
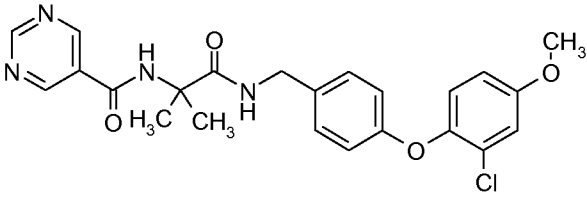
Nr.	Struktur
(16)	
(17)	
(18)	
(19)	
(20)	
(21)	

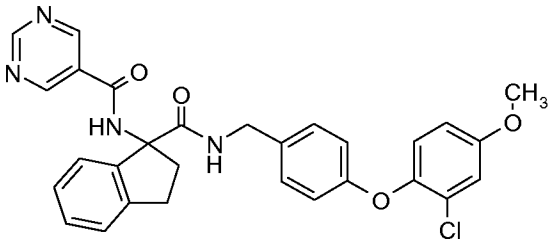
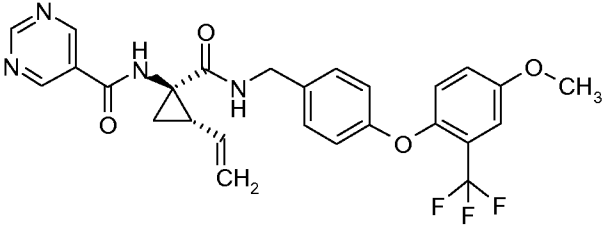
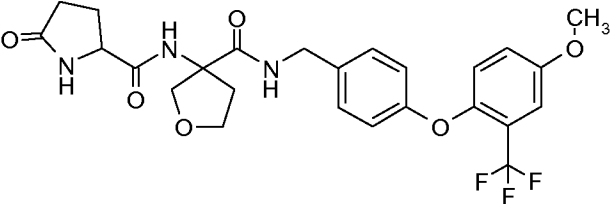
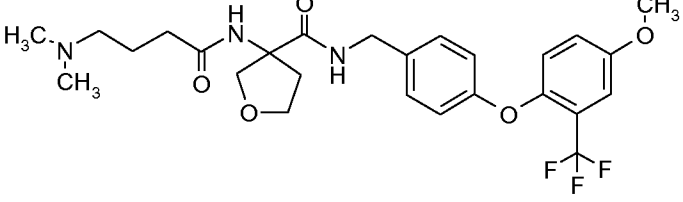
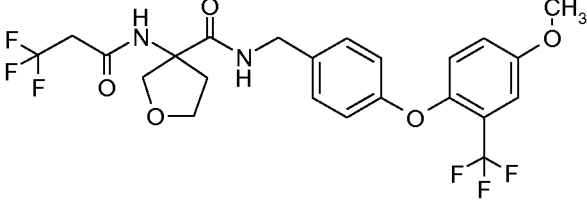
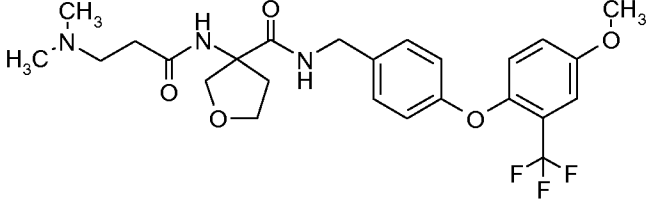
Nr.	Struktur
(22)	
(23)	
(24)	
(25)	
(26)	
(27)	

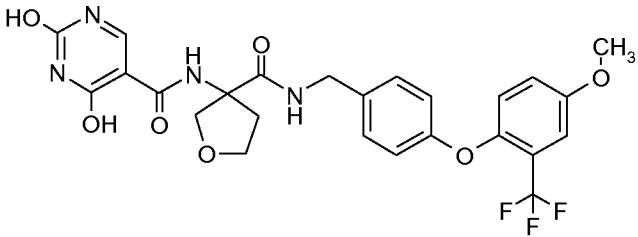
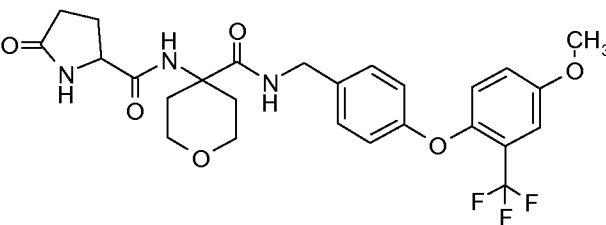
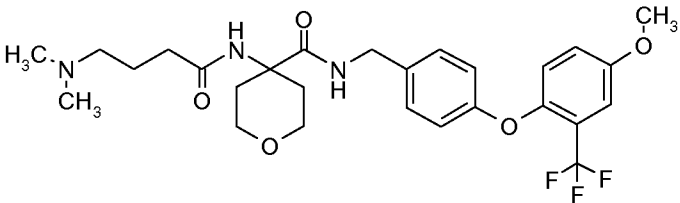
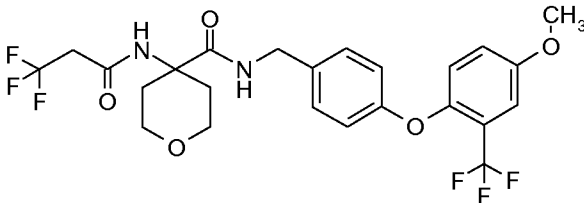
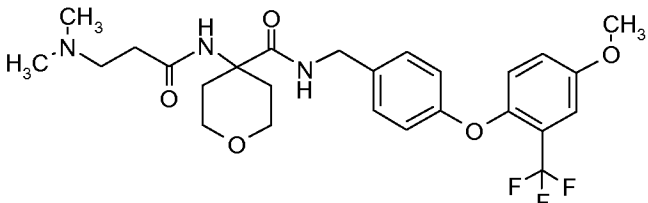
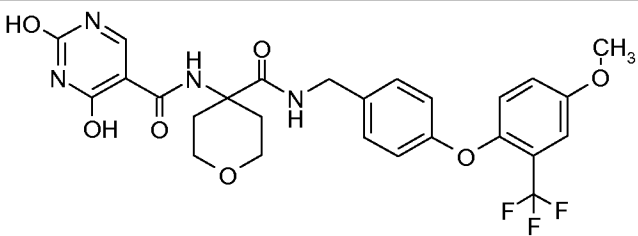
Nr.	Struktur
(28)	
(29)	
(30)	
(31)	
(32)	
(33)	

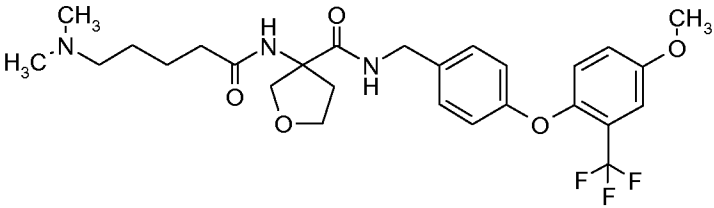
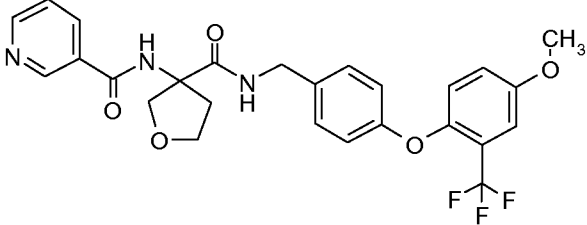
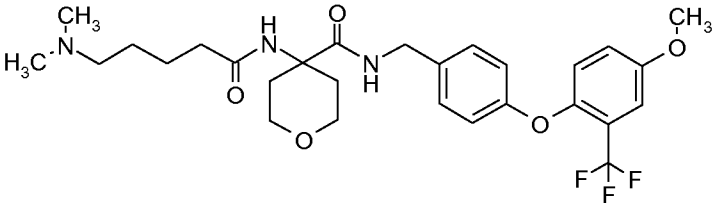
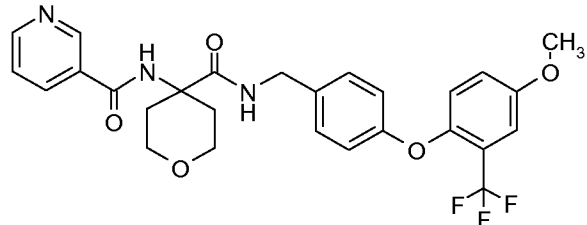
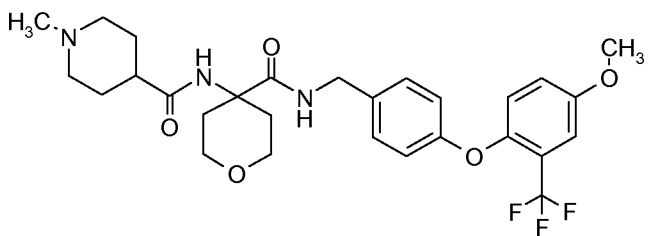
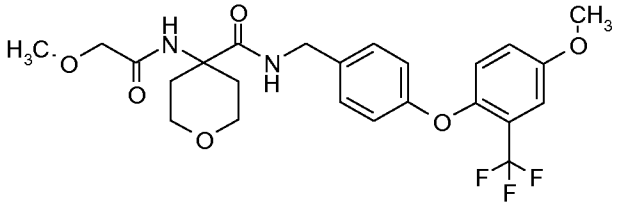
Nr.	Struktur
(34)	
(35)	
(36)	
(37)	
(38)	
(39)	

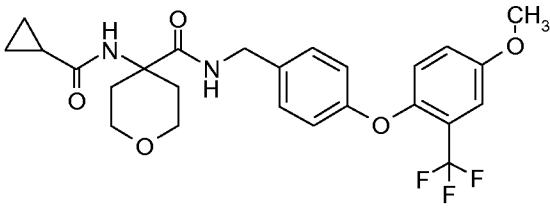
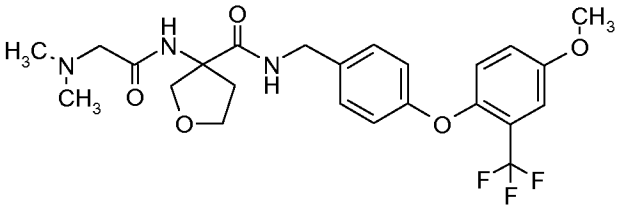
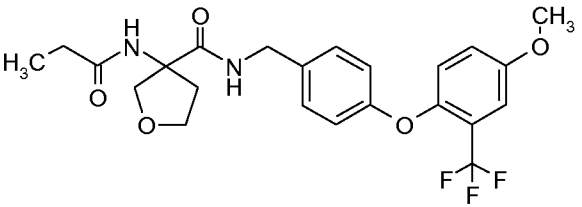
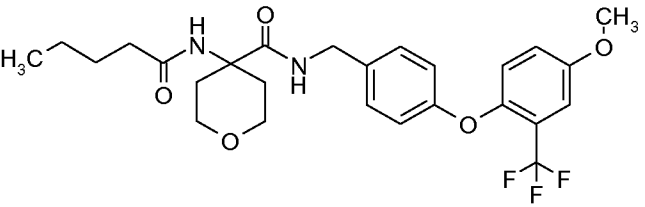
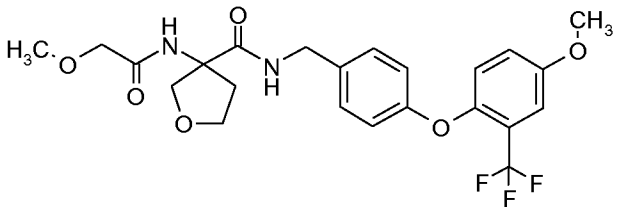
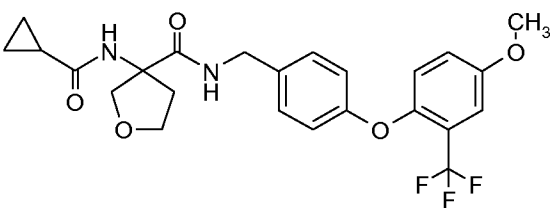
Nr.	Struktur
(40)	
(41)	
(42)	
(43)	
(44)	
(45)	

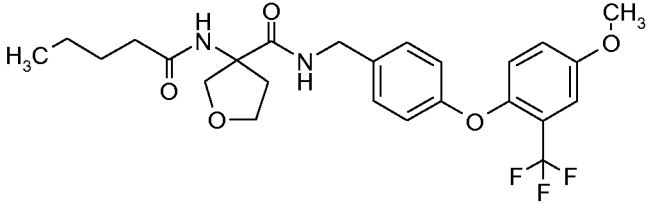
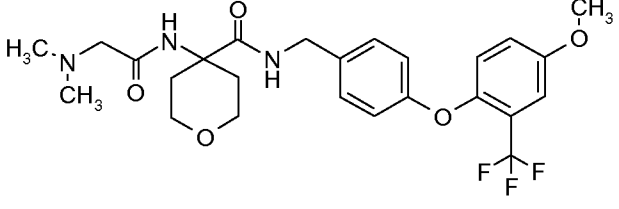
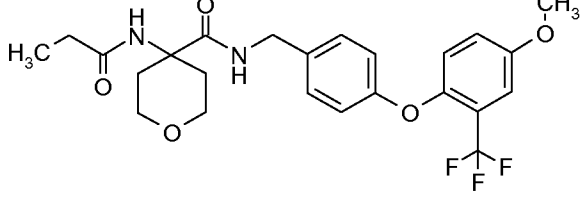
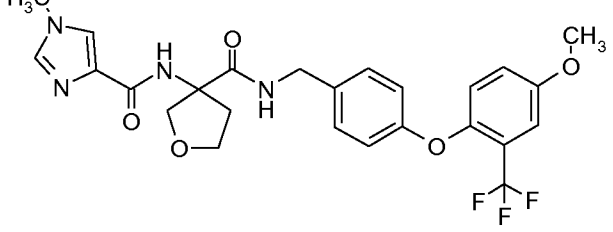
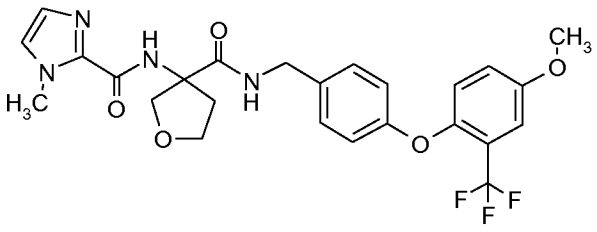
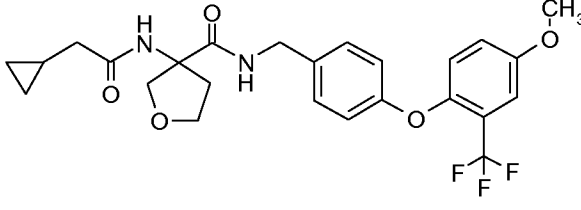
Nr.	Struktur
(46)	 <chem>COc1ccc(Cl)c(Oc1Cc2c(NC(=O)C3CCCCC3NC(=O)c4ccnc4)cc2</chem>
(47)	 <chem>COc1ccc(Cl)c(Oc1Cc2c(NC(=O)C3CCCC3NC(=O)c4ccnc4)cc2</chem>
(48)	 <chem>COc1ccc(Cl)c(Oc1Cc2c(NC(=O)C[C@H](O)NC(=O)c3ccnc3)cc2</chem>
(49)	 <chem>CC(=O)NCC[C@H](C(=O)Nc1ccc(Oc2cc(Cl)cc2OC)cc1)NC(=O)c3ccnc3</chem>
(50)	 <chem>COCC[C@H](C(=O)Nc1ccc(Oc2cc(Cl)cc2OC)cc1)NC(=O)c3ccnc3</chem>
(51)	 <chem>CC(C)(C(=O)Nc1ccc(Oc2cc(Cl)cc2OC)cc1)NC(=O)c3ccnc3</chem>

Nr.	Struktur
(52)	
(53)	
(54)	
(55)	
(56)	
(57)	

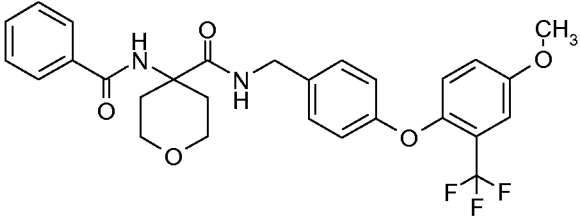
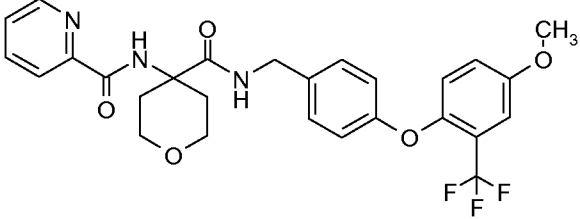
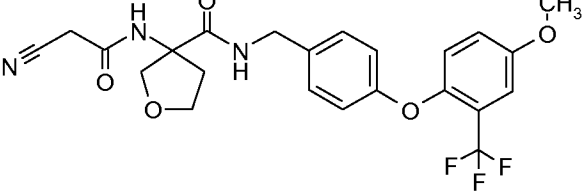
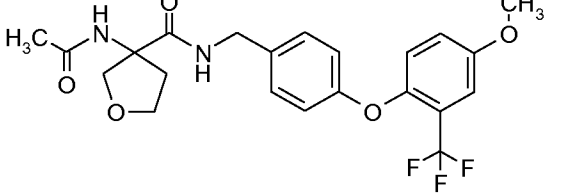
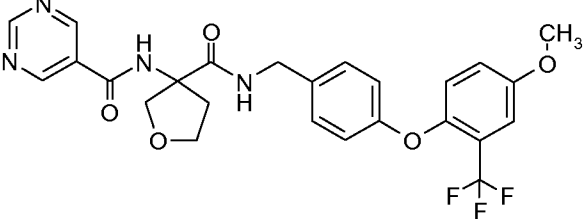
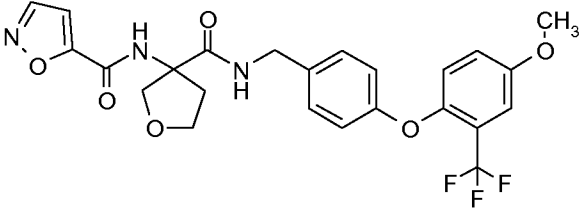
Nr.	Struktur
(58)	
(59)	
(60)	
(61)	
(62)	
(63)	

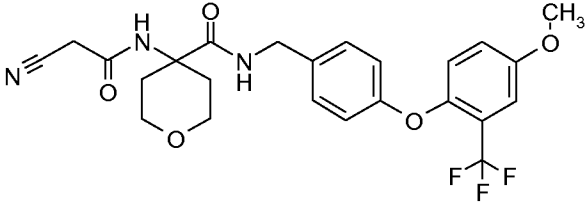
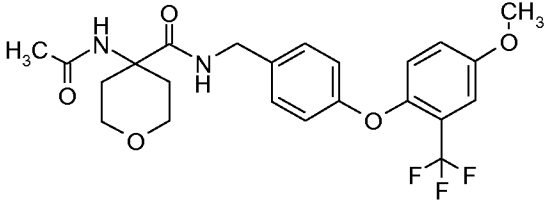
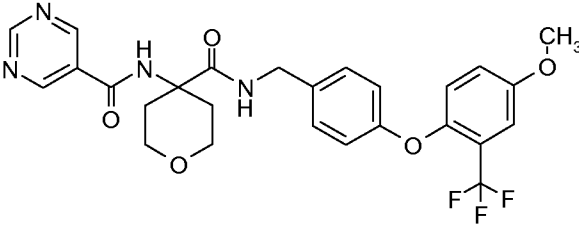
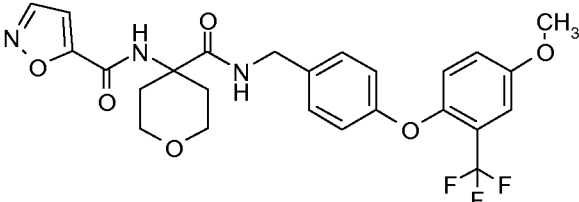
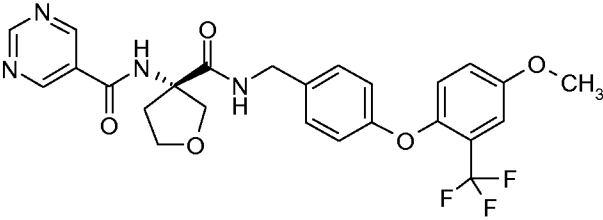
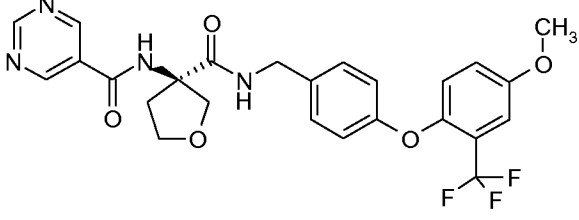
Nr.	Struktur
(64)	 <chem>COc1cc(OC(=O)NCCc2ccc(Oc3cc(OC)c(C(F)(F)F)c3)cc2)cc(C(F)(F)F)c1</chem>
(65)	 <chem>COc1cc(OC(=O)NCCc2ccc(Oc3cc(OC)c(C(F)(F)F)c3)cc2)cc(C(F)(F)F)c1</chem>
(66)	 <chem>COc1cc(OC(=O)NCCc2ccc(Oc3cc(OC)c(C(F)(F)F)c3)cc2)cc(C(F)(F)F)c1</chem>
(67)	 <chem>COc1cc(OC(=O)NCCc2ccc(Oc3cc(OC)c(C(F)(F)F)c3)cc2)cc(C(F)(F)F)c1</chem>
(68)	 <chem>COc1cc(OC(=O)NCCc2ccc(Oc3cc(OC)c(C(F)(F)F)c3)cc2)cc(C(F)(F)F)c1</chem>
(69)	 <chem>COc1cc(OC(=O)NCCc2ccc(Oc3cc(OC)c(C(F)(F)F)c3)cc2)cc(C(F)(F)F)c1</chem>

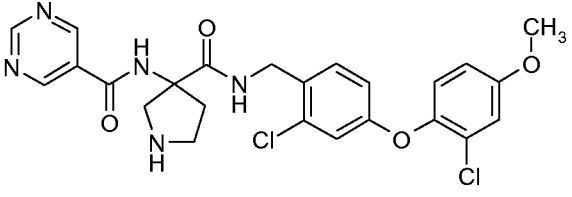
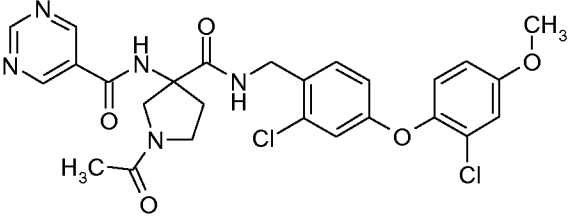
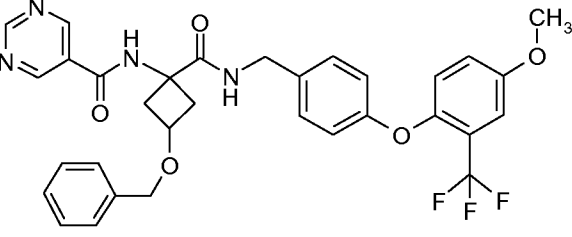
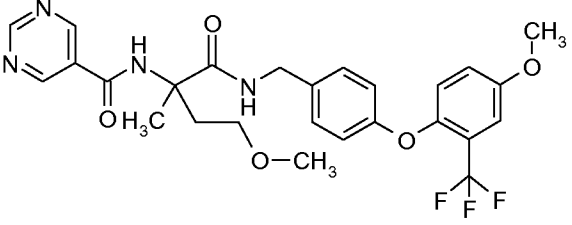
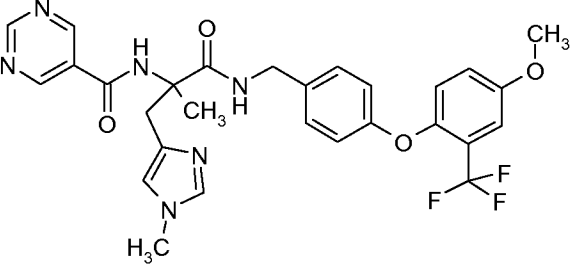
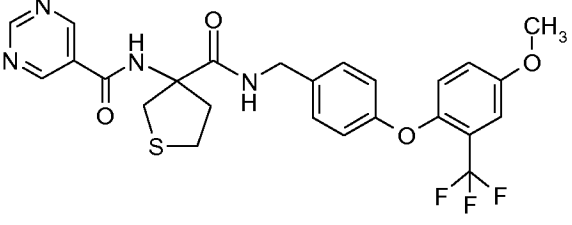
Nr.	Struktur
(70)	
(71)	
(72)	
(73)	
(74)	
(75)	

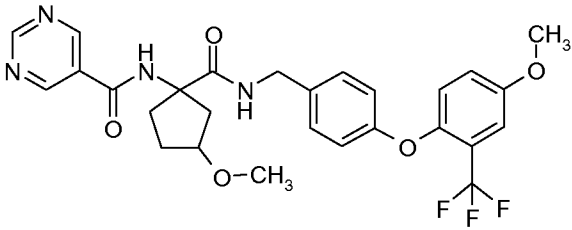
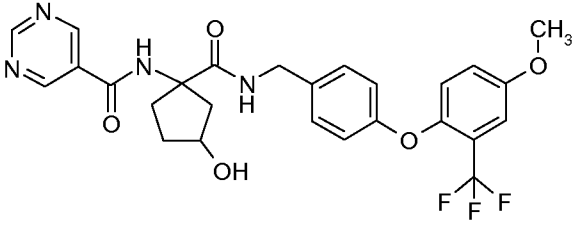
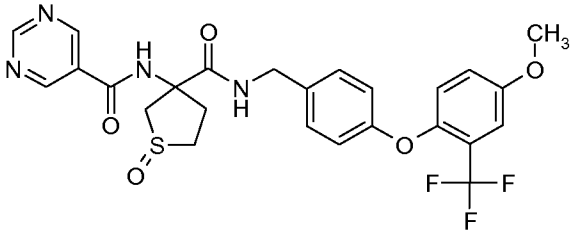
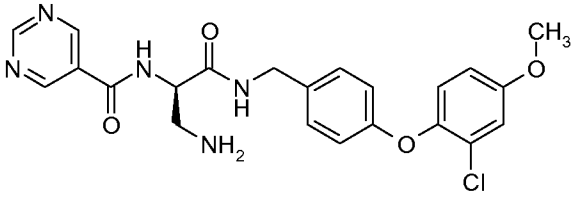
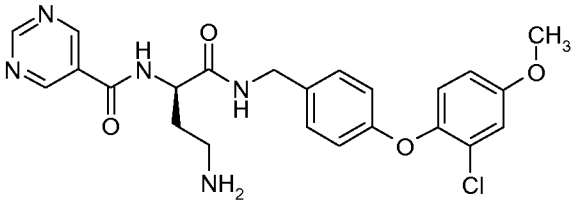
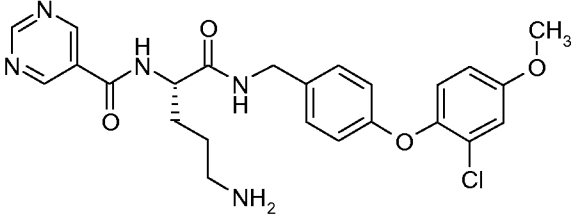
Nr.	Struktur
(76)	
(77)	
(78)	
(79)	
(80)	
(81)	

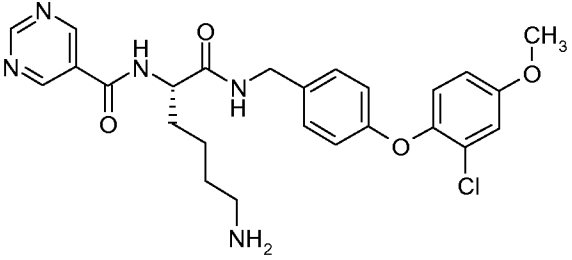
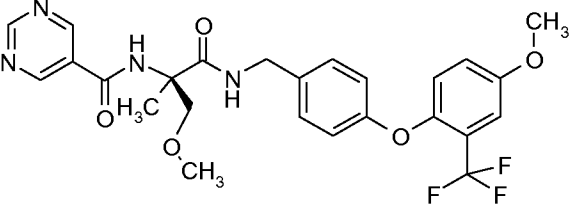
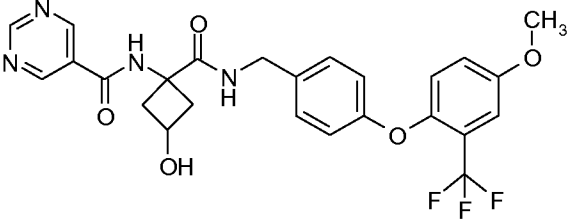
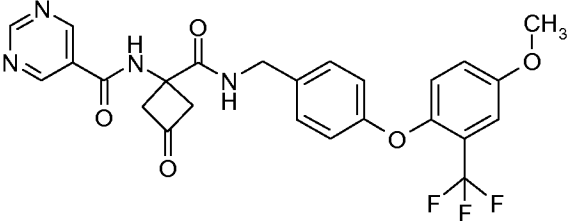
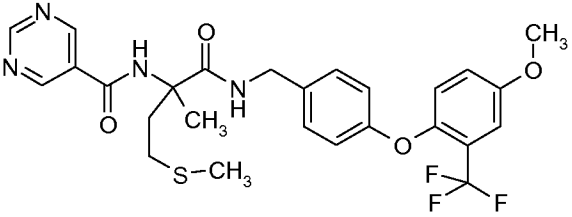
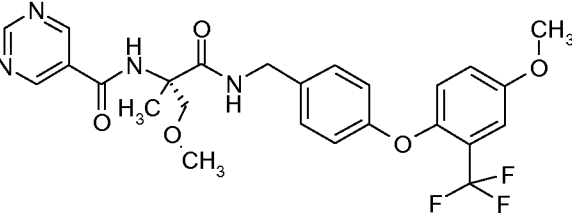
Nr.	Struktur
(82)	
(83)	
(84)	
(85)	
(86)	
(87)	

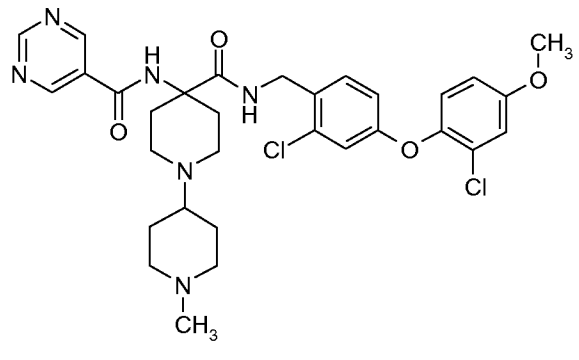
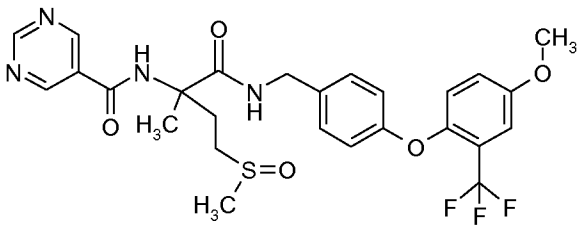
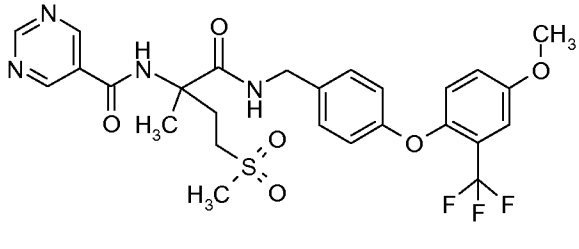
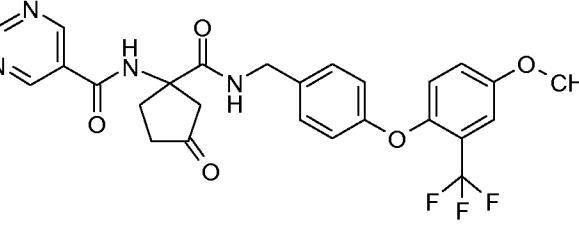
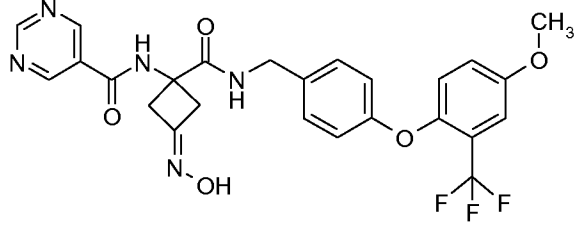
Nr.	Struktur
(88)	
(89)	
(90)	
(91)	
(92)	
(93)	

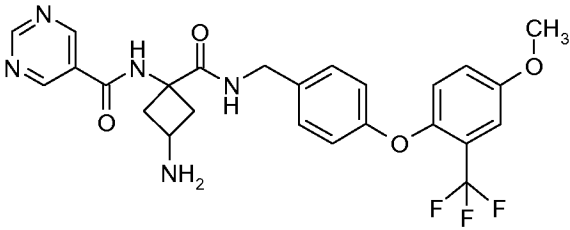
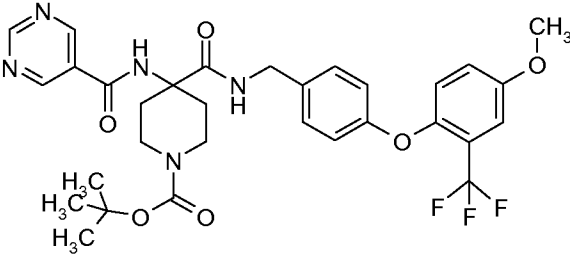
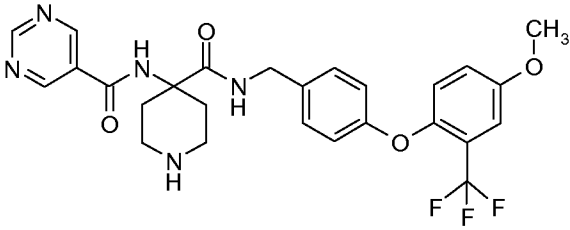
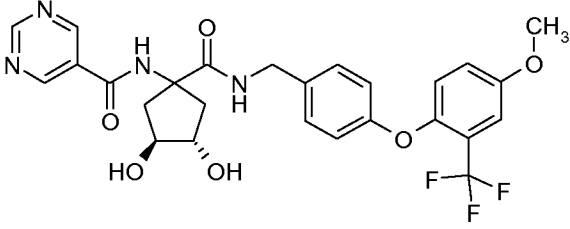
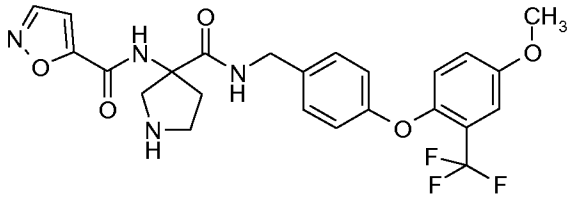
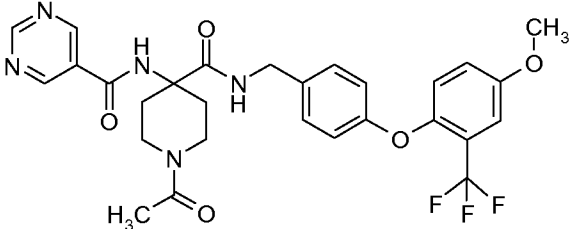
Nr.	Struktur
(94)	
(95)	
(96)	
(97)	
(98)	
(99)	

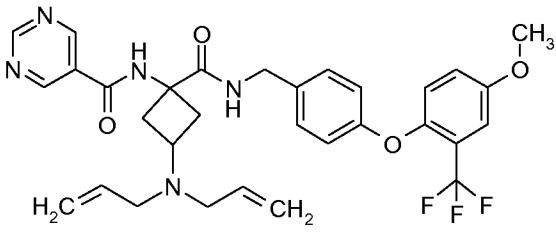
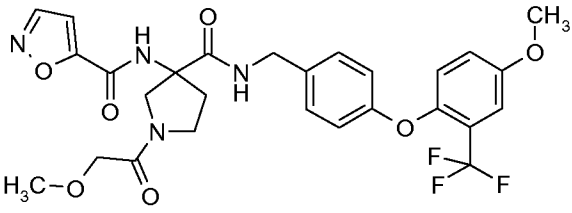
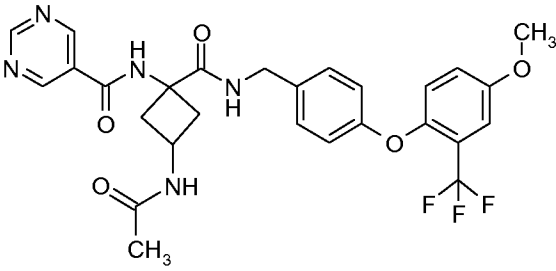
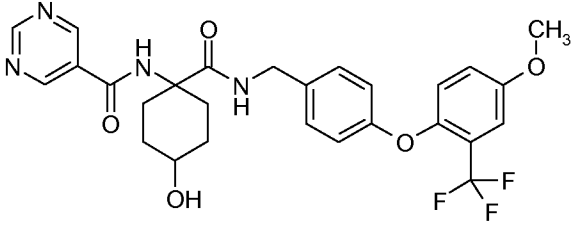
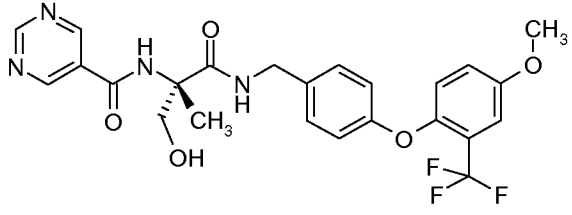
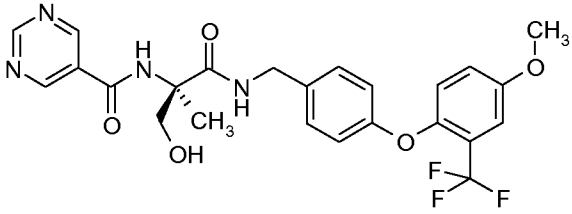
Nr.	Struktur
(100)	 <chem>COc1cc(OC)c(Cl)cc1Oc2ccc(cc2)CN[C@@H]3CC[C@H]3C(=O)N[C@@H]4C=CN=CC=C4C(=O)O</chem>
(101)	 <chem>CC(=O)N[C@@H]3CC[C@H]3C(=O)N[C@@H]4C=CN=CC=C4C(=O)N[C@@H]5C=CC(=CC=C5)Oc6cc(OC)c(Cl)cc6</chem>
(102)	 <chem>COc1cc(OC)c(C(F)(F)F)cc1Oc2ccc(cc2)CN[C@@H]3C[C@H](COc4ccccc4)C3C(=O)N[C@@H]5C=CN=CC=C5C(=O)O</chem>
(103)	 <chem>COc1cc(OC)c(C(F)(F)F)cc1Oc2ccc(cc2)CN[C@@H]3C[C@H](OC)C3C(=O)N[C@@H]4C=CN=CC=C4C(=O)C(=O)OC</chem>
(104)	 <chem>COc1cc(OC)c(C(F)(F)F)cc1Oc2ccc(cc2)CN[C@@H]3C[C@H](C)C3C(=O)N[C@@H]4C=CN=CC=C4C(=O)N[C@@H]5C=NC=C5C</chem>
(105)	 <chem>COc1cc(OC)c(C(F)(F)F)cc1Oc2ccc(cc2)CN[C@@H]3CCSC3C(=O)N[C@@H]4C=CN=CC=C4C(=O)O</chem>

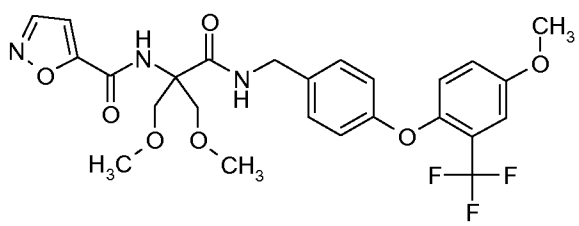
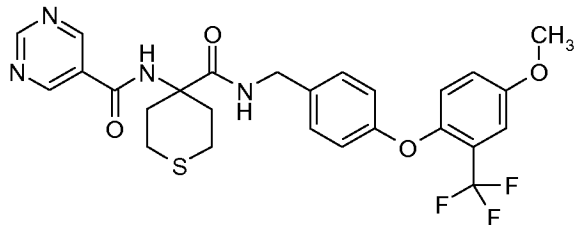
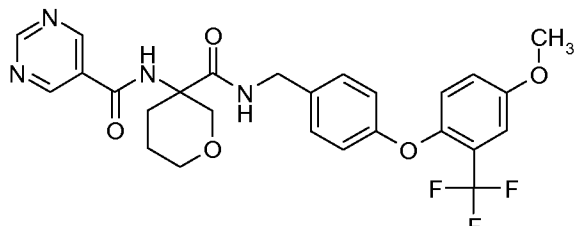
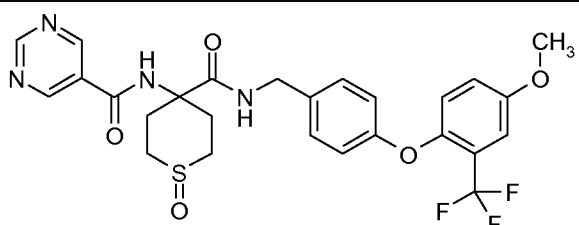
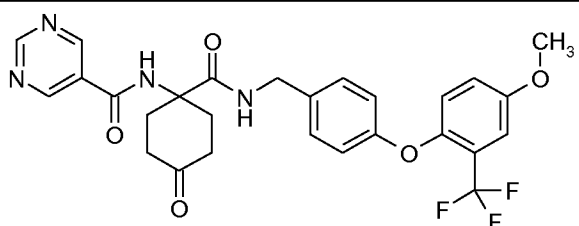
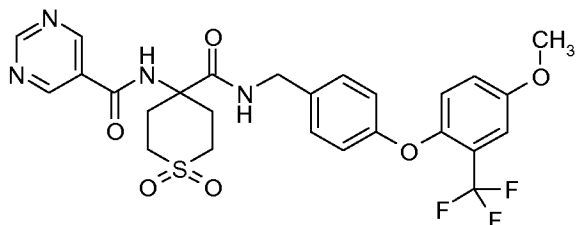
Nr.	Struktur
(106)	
(107)	
(108)	
(109)	
(110)	
(111)	

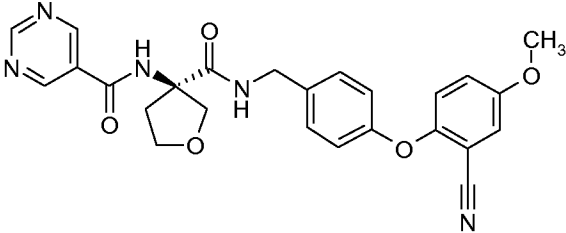
Nr.	Struktur
(112)	
(113)	
(114)	
(115)	
(116)	
(117)	

Nr.	Struktur
(118)	 <chem>CN1CCN(C1C(=O)Nc2ccncc2)C(=O)NCCc3ccc(Oc4cc(Cl)cc(OC)c4)cc3</chem>
(119)	 <chem>CS(=O)CC(C)(C(=O)Nc1ccc(Oc2cc(F)(F)Fcc2OC)cc1)C(=O)Nc3ccncc3</chem>
(120)	 <chem>CS(=O)CC(C)(C(=O)Nc1ccc(Oc2cc(F)(F)Fcc2OC)cc1)C(=O)Nc3ccncc3</chem>
(121)	 <chem>O=C1CCCC1C(=O)Nc2ccc(Oc3cc(F)(F)Fcc3OC)cc2C(=O)Nc4ccncc4</chem>
(122)	 <chem>OC1=CC2(C1)C(=O)Nc3ccc(Oc4cc(F)(F)Fcc4OC)cc3C(=O)Nc5ccncc5</chem>

Nr.	Struktur
(123)	
(124)	
(125)	
(126)	
(127)	
(128)	

Nr.	Struktur
(129)	
(130)	
(131)	
(132)	
(133)	
(134)	

Nr.	Struktur
(135)	
(136)	
(137)	
(138)	
(139)	
(140)	

Nr.	Struktur
(141)	

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

5

VERWENDETE BEGRIFFE UND DEFINITIONEN

Soweit nicht anders angegeben, sind alle Substituenten voneinander unabhängig. Sollten an einer Gruppe z.B. mehrere C₁₋₆-Alkylgruppen als Substituenten sein, so könnte im Fall von drei Substituenten C₁₋₆-Alkyl unabhängig voneinander einmal Methyl, einmal *n*-Propyl und einmal *tert*-Butyl bedeuten.

Im Rahmen dieser Anmeldung können bei der Definition von möglichen Substituenten, diese auch in Form einer Strukturformel dargestellt werden. Dabei wird, falls vorhanden, ein Stern (*) in der Strukturformel des Substituenten als der Verknüpfungspunkt zum Rest des Moleküls verstanden.

Ebenfalls mit vom Gegenstand dieser Erfindung umfasst sind die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome, beispielsweise ein, zwei, drei, vier oder fünf Wasserstoffatome, durch Deuterium ausgetauscht sind.

Unter dem Begriff "C₁₋₃-Alkyl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, unter dem Begriff "C₁₋₄-Alkyl" verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, unter dem Begriff "C₁₋₆-Alkyl" verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und unter dem Begriff "C₁₋₈-Alkyl" verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 8 Kohlenstoff-

atomen verstanden. Beispielsweise werden hierfür genannt: Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, *iso*-Propyl, *n*-Butyl, *iso*-Butyl, *sec*-Butyl, *tert*-Butyl, *n*-Pentyl, Neopentyl, *n*-Hexyl, *n*-Heptyl und *n*-Octyl. Gegebenenfalls werden für die vorstehend genannten Gruppen auch die Abkürzungen Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, etc. verwendet. Sofern nicht anders

5 beschrieben, umfassen die Definitionen Propyl und Butyl alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfasst beispielsweise Propyl *n*-Propyl und *iso*-Propyl, Butyl umfasst *iso*-Butyl, *sec*-Butyl und *tert*-Butyl.

Weiterhin umfassen die voranstehend genannten Begriffe auch solche Reste, in denen jede Methylengruppe mit bis zu zwei und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen

10 substituiert sein kann.

Unter dem Begriff " C_{0-2} -Alkylen" werden verzweigte und unverzweigte Alkylengruppen mit 0 bis 2 Kohlenstoffatomen verstanden, wobei eine C_0 -Alkylengruppe eine Bindung darstellt. Beispielsweise werden hierfür genannt: Methylen, Ethylen und Ethan-1,1-diyl.

15 Weiterhin umfassen die voranstehend genannten Begriffe auch solche Reste, in denen jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen substituiert sein kann.

Unter dem Begriff " C_{3-7} -Cycloalkyl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden cyclische Alkylgruppen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen und unter dem Begriff

20 " C_{3-6} -Cycloalkyl" cyclische Alkylgruppen mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen verstanden. Beispielsweise werden hierfür genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl. Soweit nicht anders beschrieben, können die cyclischen Alkylgruppen substituiert sein mit einem oder mehreren Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, *iso*-Propyl, *tert*-Butyl, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom und Jod.

Unter dem Begriff " C_{3-6} -Cycloalkylen" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden cyclische Alkylengruppen mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen verstanden.

25 Beispielsweise werden hierfür genannt: Cyclopropylen, Cyclobutylen, Cyclopentylen oder Cyclohexylen. Soweit nicht anders beschrieben, können die cyclischen Alkylengruppen substituiert sein mit einem oder mehreren Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend

30 aus Methyl, Ethyl, *iso*-Propyl, *tert*-Butyl, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom und Jod.

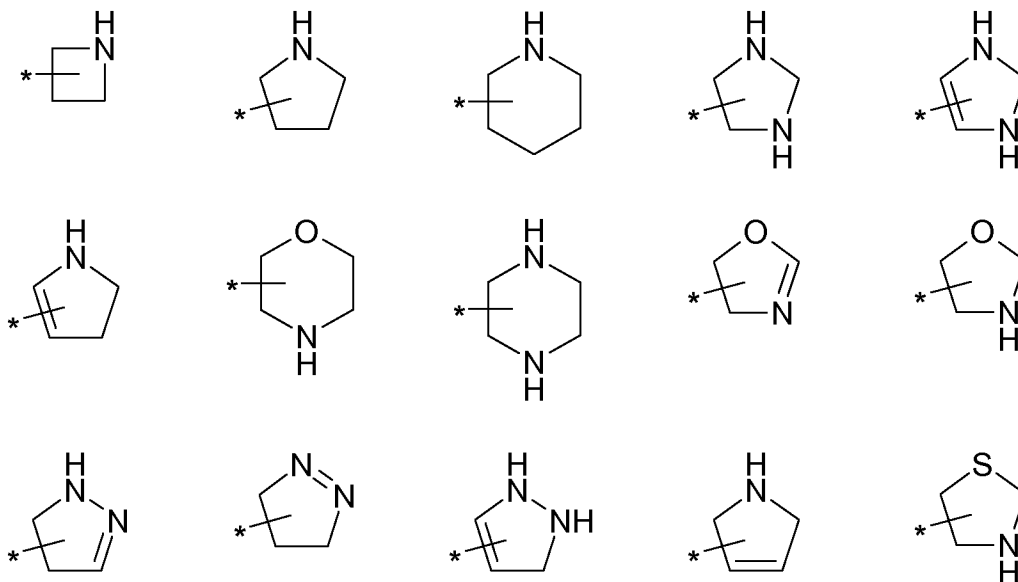
Unter dem Begriff " C_{2-4} -Alkynyl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkynylgruppen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen verstanden,

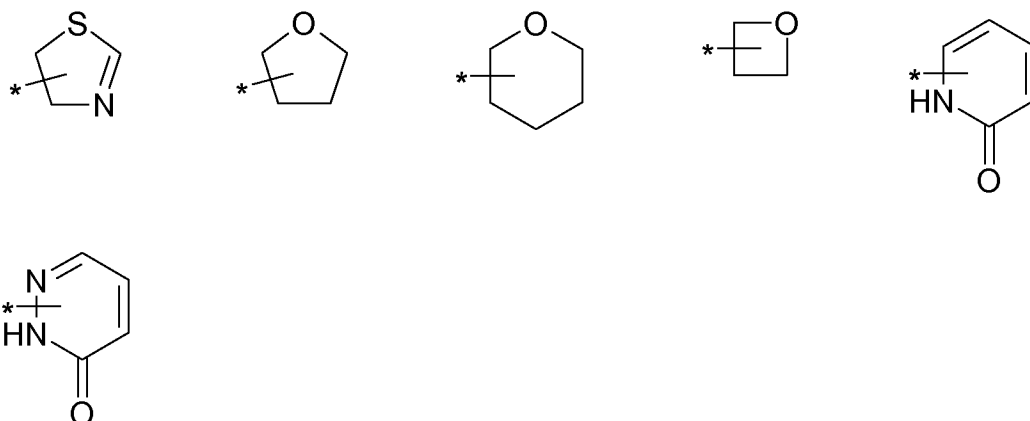
soweit sie mindestens eine Dreifachbindung aufweisen. Beispielsweise werden hierfür genannt: Ethinyl, Propinyl oder Butinyl. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propinyl und Butinyl alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfasst beispielsweise Propinyl 1-Propinyl und 2-Propinyl, Butinyl umfasst 1-Butinyl,
 5 2-Butinyl und 3-Butinyl etc.

"Halogen" steht im Rahmen der vorliegenden Erfindung für Fluor, Chlor, Brom oder Jod. Sofern nicht gegenteilig angegeben, gelten Fluor, Chlor und Brom als bevorzugte Halogene.

10

Unter dem Begriff "heterocyclische Ringe" oder "Heterocyclus" werden stabile 5- oder 6-gliedrige monocyclische Ringsysteme verstanden, die sowohl gesättigt als auch einfach oder zweifach ungesättigt sein können und neben Kohlenstoffatomen ein oder zwei Heteroatome tragen können, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus
 15 Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. Dabei können sowohl Stickstoff- als auch Schwefelheteroatome optional oxidiert sein. Die voranstehend genannten Heterocyclen können über ein Kohlenstoffatom oder über ein Stickstoffatom mit dem restlichen Molekül verknüpft sein. Als Beispiele seien folgende Verbindungen genannt:



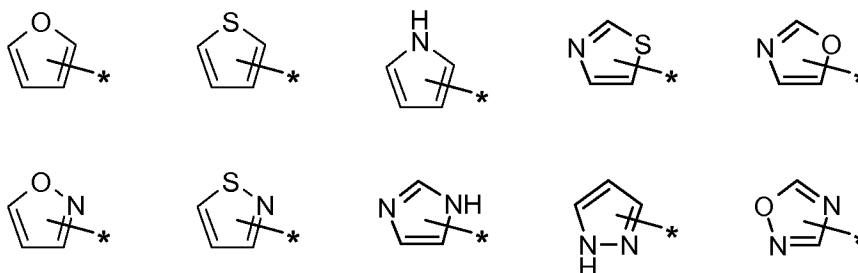


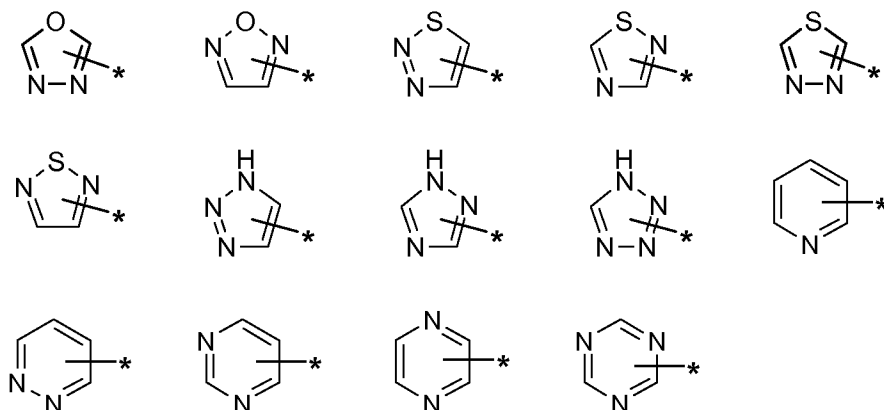
"Cyclische Imide" umfassen beispielsweise Succinimid, Maleimid und Phthalimid.

Unter dem Begriff "Aryl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden
 5 aromatische Ringsysteme mit 6 oder 10 Kohlenstoffatomen verstanden. Beispielsweise
 werden hierfür Phenyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl genannt; bevorzugter Arylrest ist
 Phenyl. Soweit nicht anders beschrieben, können die Aromaten substituiert sein mit
 einem oder mehreren Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl,
n-Propyl, *iso*-Propyl, *tert*-Butyl, Hydroxy, Methoxy, Trifluormethoxy, Fluor, Chlor, Brom
 10 und Jod, wobei die Reste gleich oder verschieden sein können.

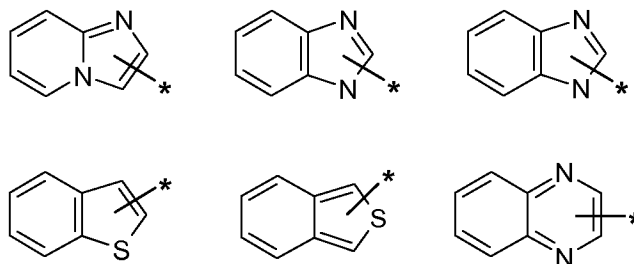
Unter dem Begriff "Heteroaryl" werden fünf- oder sechsgliedrige heterocyclische
 Aromaten verstanden, die ein, zwei, drei oder vier Heteroatome, ausgewählt aus der
 Gruppe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, enthalten können und zusätzlich so viele
 15 konjugierte Doppelbindungen enthalten, dass ein aromatisches System gebildet wird.
 Diese Heteroaryle können zusätzlich mit einem Phenylring benzo-kondensiert sein, so
 dass neun- oder zehngliedrige bicyclische Heteroaryle gebildet werden.

Als Beispiele für fünf- oder sechsgliedrige Heteroaromaten seien genannt:





Als Beispiele für neun- oder zehngliedrige heterocyclische Aromaten seien genannt:



Soweit nicht anders beschrieben, können die voranstehend genannten Heteroaryle

- 5 substituiert sein mit einem oder mehreren Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, *iso*-Propyl, *tert*-Butyl, Hydroxy, Methoxy, Trifluormethoxy, Fluor, Chlor, Brom und Jod, wobei die Reste gleich oder verschieden sein können. Weiterhin kann ein im Heteroarylrest vorhandenes Stickstoffatom oxidiert sein, wodurch ein N-Oxid entsteht.

10

Unter dem Begriff "Oxo-Gruppe" wird ein Sauerstoff-Substituent an einem Kohlenstoffatom verstanden, was zur Ausbildung einer Carbonylgruppe -C(O)- führt. Das Einführen einer Oxo-Gruppe als Substituent an einem nichtaromatischen Kohlenstoffatom führt zu einer Umwandlung einer -CH₂-Gruppe in eine -C(O)-Gruppe. Das Einführen einer Oxo-

15 Gruppe an einem aromatischen Kohlenstoffatom führt zur Umwandlung einer -CH-Gruppe in eine -C(O)-Gruppe und kann den Verlust der Aromatizität zur Folge haben.

Verbindungen der allgemeinen Formel I können, sofern sie geeignete basische Funktionen enthalten, beispielsweise Aminogruppen, insbesondere für pharmazeutische Anwendungen in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren übergeführt werden. Als anorganische Säuren kommen hierfür
5 beispielsweise Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure oder *p*-Toluolsulfonsäure in Frage, als organische Säuren kommen beispielsweise Äpfelsäure, Bernsteinsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Mandelsäure, Milchsäure, Weinsäure oder Zitronensäure in Betracht.

10

Weiterhin lassen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I, sofern sie geeignete Carbonsäurefunktionen enthalten, insbesondere für pharmazeutische Anwendungen in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Basen überführen. Als anorganische Basen kommen hierfür beispielsweise Alkali- oder
15 Erdalkalimetallhydroxide, beispielsweise Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, oder Carbonate, Ammoniak, Zink- oder Ammoniumhydroxide in Frage; als organische Amine kommen beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Cyclohexylamin oder Dicyclohexylamin in Betracht.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können als Racemate vorliegen, sofern sie nur ein Chiralitätselement besitzen, sie können aber auch als reine Enantiomere, d.h. in (*R*)- oder (*S*)-Form gewonnen werden.

Die Anmeldung umfasst jedoch auch die einzelnen diastereomeren Antipodenpaare oder deren Gemische, die dann vorliegen, wenn mehr als ein Chiralitätselement in den
25 Verbindungen der allgemeinen Formel I vorhanden ist, sowie die einzelnen optisch aktiven Enantiomeren, aus denen sich die erwähnten Racemate zusammensetzen.

Verbindungen mit einer Kohlenstoff-Doppelbindung können sowohl in der E- als auch Z-
30 Form vorliegen.

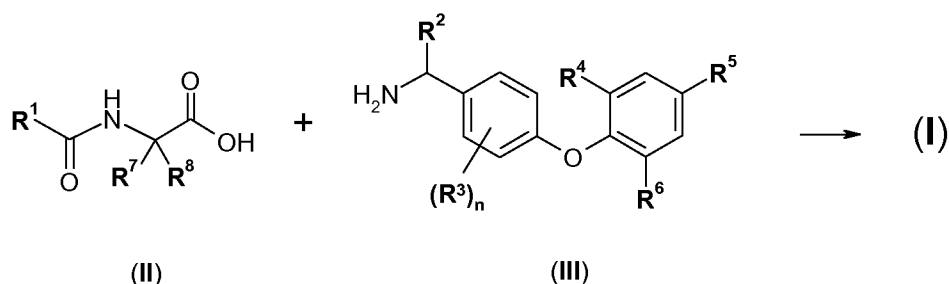
Falls eine Verbindung in verschiedenen tautomeren Formen vorliegen kann, so ist die dargestellte Verbindung nicht auf eine tautomere Form beschränkt, sondern umfasst alle tautomeren Formen. Dies gilt insbesondere auch bei stickstoffhaltigen Heteroarylen:



HERSTELLUNGSVERFAHREN

- 5 Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

(A) Amid-Kupplung:



10

Die dargestellte Verknüpfung von Carbonsäuren der allgemeinen Formel II, in der alle Reste wie vorstehend erwähnt definiert sind, mit Aminen der allgemeinen Formel III, in der alle Reste wie vorstehend erwähnt definiert sind, unter Bildung von Carbonsäureamiden der allgemeinen Formel I, in der alle Reste wie vorstehend erwähnt definiert sind, kann mit herkömmlichen Methoden zur Amidbildung durchgeführt werden.

15

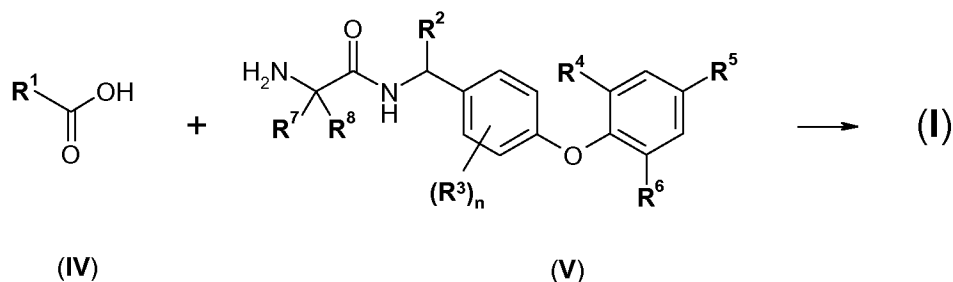
Die Kupplung wird bevorzugt unter Verwendung von aus der Peptidchemie bekannten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2) durchgeführt, wobei zum Beispiel Carbodiimide, wie z.B. Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC) oder Ethyl-(3-dimethylamino-propyl)-carbodiimid, O-(1H-Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorphosphat (HBTU) oder -tetrafluorborat (TBTU) oder 1H-Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphonium-hexafluorphosphat (BOP) eingesetzt werden. Durch Zugabe von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder von 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-di-hydro-1,2,3-benzotriazin (HOObt) kann die Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert werden. Die Kupplungen werden normalerweise mit äquimolaren Anteilen der Kupplungskomponenten sowie des Kupplungsreagenz in Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran (THF), Acetonitril, Dimethylformamid

20

25

(DMF), Dimethylacetamid (DMA), *N*-Methylpyrrolidon (NMP) oder Gemischen aus diesen durchgeführt. Sofern erforderlich, wird zusätzlich eine Hilfsbase wie beispielsweise Diisopropylethylamin (DIPEA, Hünig-Base) eingesetzt.

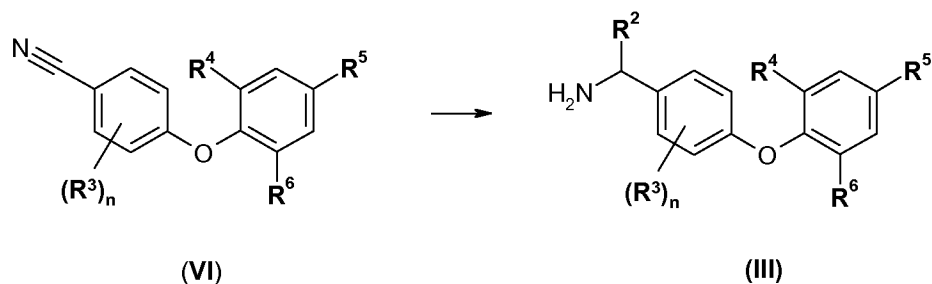
5 (B) Amid-Kupplung:



Eine alternative Methode zur Darstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I besteht in der Verknüpfung von Carbonsäuren der allgemeinen Formel IV, in der alle
 10 Reste wie vorstehend erwähnt definiert sind, mit Aminen der allgemeinen Formel V, in der alle Reste wie vorstehend erwähnt definiert sind.

Weiter ist es möglich, die Carbonsäuren der allgemeinen Formel IV in Carbonsäurechloride zu überführen und diese anschließend mit Aminen der allgemeinen Formel V
 15 umzusetzen. Die Synthese von Carbonsäurechloriden erfolgt nach literaturbekannten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. E5/1).

(C) Reduktion der Nitrilgruppe:



20

Die Reduktion eines Nitrils der allgemeinen Formel VI zu einem Amin der allgemeinen Formel III, in der alle Reste wie vorstehend erwähnt definiert sind, kann unter Standard-Bedingungen der katalytischen Hydrogenolyse mit einem Katalysator wie beispielsweise Raney-Nickel in einem Lösungsmittel wie ammoniakalischem Methanol oder Ethanol oder

mit einem Reduktionsmittel wie Lithiumaluminiumhydrid, Diboran oder Natriumborhydrid in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, gegebenenfalls in Gegenwart einer Lewisäure wie Aluminiumchlorid, durchgeführt werden.

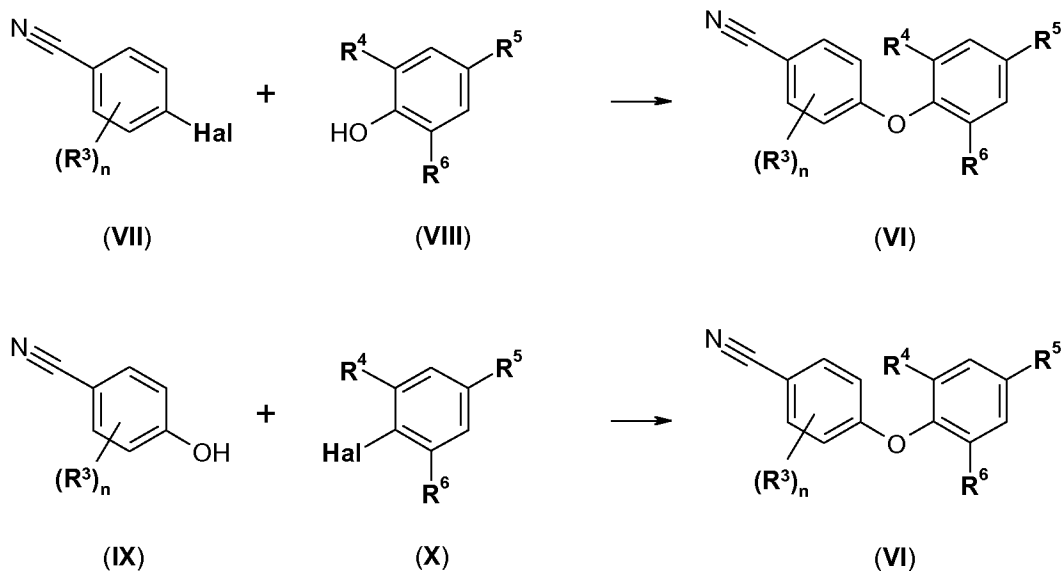
Verbindungen der allgemeinen Formel **III**, in denen der Rest **R²** nicht Wasserstoff,

sondern ein Alkylrest bedeutet, lassen sich ebenfalls aus Verbindungen der allgemeinen Formel **VI** herstellen. So werden beispielsweise aus der Umsetzung eines Nitrils der allgemeinen Formel **VI** mit einem Alkylgrignard-Reagenz Ketone erhalten, die mittels reduktiver Aminierung in die Verbindungen der allgemeinen Formel **III** überführt werden können. Die reduktive Aminierung erfolgt nach bekannten Verfahren, beispielsweise mit einem Reduktionsmittel wie Natriumtriacetoxyborhydrid, Natriumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Dichlormethan gegebenenfalls unter Zusatz von Essigsäure.

Alternativ können die erhaltenen Ketone auch in Oxime überführt werden. Die anschliessende Reduktion der Oxime liefert dann Verbindungen der allgemeinen Formel

III.

(D) nucleophile aromatische Substitution oder Übergangsmetall katalysierte Kupplung:



Die Reaktion eines Phenols der allgemeinen Formel **VIII**, in der alle Reste wie vorstehend erwähnt definiert sind, mit einem Nitril der allgemeinen Formel **VII**, in der **R³** und **n** wie vorstehend erwähnt definiert sind, und **Hal** ein Fluor-, Chlor- Brom- oder Jodatome bedeutet, erfolgt nach bekannten Verfahren, beispielsweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid und zweckmäßigerweise in

Gegenwart einer Base wie Triethylamin, Natronlauge oder Kaliumcarbonat bei einer Temperatur von 20°C bis 160°C. Ist das Phenol der allgemeinen Formel **VIII** flüssig, kann die Reaktion auch ohne Lösungsmittel und zusätzlicher Base durchgeführt werden.

- 5 Eine alternative Methode zur Darstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel **VI** stellt die Palladium katalysierte Reaktion eines Nitrils der allgemeinen Formel **VII**, in dem **Hal** Chlor, Brom oder Jod bedeutet, mit einem Phenol der allgemeinen Formel **VIII** dar. Reaktionsbedingungen für diese Umsetzung sind aus der Literatur bekannt.
- 10 Verbindungen der allgemeinen Formel **VI** können auch durch Umsetzung von Zwischenprodukten der allgemeinen Formeln **IX** und **X** erhalten werden. Dabei kommen die gleichen Reaktionsbedingungen zur Anwendung wie bei den Umsetzungen der Zwischenprodukte **VII** und **VIII**.
- 15 Methodenbeschreibung zur cynoB1-Rezeptorbindung
CHO -Zellen, die den Cynomolgus B1-Rezeptor exprimieren, werden in „HAM'S F-12 Medium“ kultiviert. Von konfluenten Kulturen wird das Medium entfernt, die Zellen werden mit PBS-Puffer gewaschen, abgeschabt oder mit Versene abgelöst und durch Zentrifugieren isoliert. Anschließend werden die Zellen in Suspension homogenisiert, das
20 Homogenat zentrifugiert und resuspendiert. Nach Bestimmung des Proteingehalts werden 200 µl des Homogenats (50 bis 250 µg Protein/Assay) für 60-180 Minuten bei Raumtemperatur mit 0.5 bis 5.0 nM Kallidin (DesArg10,Leu9), [3,4-Prolyl-3,4,3H(N)] und ansteigenden Konzentrationen der Testsubstanz in einem Gesamtvolumen von 250 µl inkubiert. Die Inkubation wird durch rasche Filtration durch GF/B-Glasfaserfilter, die mit
25 Polyethyleneimine (0.3%) vorbehandelt wurden, beendet. Die an das Protein gebundene Radioaktivität wird mit einem TopCount NXT gemessen. Als nichtspezifische Bindung wird die gebundene Radioaktivität in Gegenwart von 1.0 µM (DesArg10) Kallidin definiert. Die Analyse der Konzentrations-Bindungskurve kann mit Hilfe einer computergestützten nichtlinearen Kurvenanpassung erfolgen, um für die Testsubstanz die entsprechenden
30 K_i-Wert zu ermittelt.

Testergebnisse vom cynoBK1-Rezeptorbindungsassay:

Beispiel Nr.	%Inhibierung bei 10 μ mol/L	K _i [nM]
98	100	
119	100	
115	100	
106	100	
53	100	
120	100	
108	100	
121	100	
99	99	
107	99	
117	99	
93	99	
105	99	
101	99	
92	98	
103	98	
138	98	82
116	98	
114	98	
35	97	79
132	97	
90	96	
133	96	122
139	96	114
131	96	

Beispiel Nr.	%Inhibierung bei 10 μ mol/L	K _i [nM]
136	94	239
96	93	
137	92	306
94	92	
130	90	
123	90	
134	90	
47	89	
122	88	
100	85	
140	84	>500
91	82	
125	82	
97	81	
113	81	
102	80	
33	79	
29	77	
46	76	
32	75	
2	75	
36	73	
129	72	
127	66	
104	63	

Beispiel Nr.	%Inhibierung bei 10 μ mol/L	K _i [nM]
124	59	
30	58	
109	52	
38	45	
48	45	
44	45	
128	43	
95	43	
135	43	>500
110	42	
42	38	
50	35	
111	31	
112	25	
41	22	
118	19	
32	17	
49	17	
37	17	
43	16	
45	11	
39	11	
52	5	
31	4	
141		445

INDIKATIONEN

5 Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung von Krankheiten und Krankheitssymptomen, die wenigstens teilweise durch die Stimulierung von Bradykinin-B1-Rezeptoren hervorgerufen werden, oder in denen eine Antagonisierung des Bradykinin-1-Rezeptors eine Symptomverbesserung bewirken kann.

10

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung umfasst die erfindungsgemäßen Verbindungen der eingangs erwähnten allgemeinen Formel I zur Verwendung als Arzneimittel.

15 Aufgrund ihrer pharmakologischen Wirkung eignen sich die Substanzen zur Behandlung

(a) von **akuten Schmerzen**, wie beispielsweise Zahnschmerzen, peri- und postoperativen Schmerzen, traumatischen Schmerzen, Muskelschmerzen, Verbrennungsschmerzen, Schmerzen bei Sonnenbrand, Trigeminusneuralgie, Schmerzen bei Koliken, sowie bei Spasmen des Magen-Darm-Trakts oder des Uterus;

20 (b) von **Eingeweideschmerzen**, wie beispielsweise chronischen Beckenschmerzen, gynäkologischen Schmerzen, Schmerzen vor und während der Menstruation, Schmerzen bei Pankreatitis, bei peptischen Ulzera, bei interstitieller Zystitis, bei Nierenkolik, Cholecystitis, Prostatitis, bei Angina pectoris, Schmerzen bei Kolon irritabile, bei nicht-ulzeröser Dyspepsie und bei Gastritis, Prostatitis, nicht-kardialen Thoraxschmerzen und

25 Schmerzen bei myokardialer Ischämie und Herzinfarkt;

(c) von **neuropathischen Schmerzen**, wie beispielsweise schmerzhaften Polyneuropathien, Schmerzen bei diabetischer Neuropathie, AIDS-assoziierten neuropathischen Schmerzen, bei nicht-herpes-assoziiierter Neuralgie, bei Post-zoster Neuralgie, bei Nervenverletzungen, bei Schädel-Hirn-Trauma, Schmerzen bei

30 Nervenschädigungen infolge von Toxinen oder Chemotherapie, Phantomschmerzen, Schmerzen bei multipler Sklerose, bei Nervenwurzelabriss und schmerzhaften traumatisch bedingten Einzelnervenschädigungen, sowie zentralem Schmerz wie z.B. nach Schlaganfall, Rückenmarksverletzungen oder Tumoren;

- (d) von **entzündlichen / Schmerzrezeptor-vermittelten Schmerzen** im Zusammenhang mit Erkrankungen wie beispielsweise Osteoarthritis, rheumatoider Arthritis, rheumatischem Fieber, Tendo-Synovitis, Bursitis, Sehnenentzündungen, Gicht und Gicht-Arthritis, traumatische Arthritiden, Vulvodynie, Schädigungen und
- 5 Erkrankungen der Muskeln und Faszien, juveniler Arthritis, Spondylitis, Psoriasis-Arthritis, Myositiden, Zahnerkrankungen, Influenza und anderen Virusinfektionen wie Erkältungen, systemischer Lupus erythematodes oder Schmerzen bei Verbrennungen;
- (e) von **Tumorschmerzen** im Zusammenhang mit Krebserkrankungen, wie beispielsweise lymphatischer oder myeloischer Leukämie, Hodgkin Erkrankung, Non-
- 10 Hodgkin Lymphomen, Lymphogranulomatose, Lymphosarkomen, soliden malignen Tumoren und ausgedehnten Metastasen;
- (f) von **Kopfschmerz-Erkrankungen** unterschiedlicher Ursache, wie beispielsweise Cluster-Kopfschmerz, Migräne (mit oder ohne Aura) und Spannungskopfschmerz;
- (g) von Schmerzzuständen gemischter Ursache, wie beispielsweise chronische
- 15 Rückenschmerzen, einschließlich Lumbago, oder Fibromyalgie.

Weiterhin eignen sich die Verbindungen zur Behandlung

- (h) von entzündlichen Erkrankungen oder Entzündungserscheinungen bei Sonnenbrand und Verbrennungen, von Zahnfleischentzündungen, Ödemen nach
- 20 Traumata durch Verbrennungen, Hirnödemen und Angioödemen, Darmerkrankungen einschließlich Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, Reizdarmsyndrom, Pankreatitis, Nephritis, Zystitis (interstitielle Zystitis), Uveitis; entzündlichen Erkrankungen der Haut (wie z.B. Psoriasis und Ekzeme), vaskulären Bindegewebserkrankungen, Zerrungen und Frakturen, sowie muskuloskeletale Erkrankungen mit Entzündungserscheinungen wie
- 25 akutes rheumatisches Fieber, Polymyalgia Rheumatica, reaktive Arthritiden, Rheumatoide Arthritis, Spondylarthritiden, aber auch Osteoarthritis, sowie entzündliche Bindegewebserkrankungen anderer Genese, und Kollagenosen jeglicher Genese wie systemischer Lupus Erythematodes, Sklerodermie, Polymyositis, dermatomyositis, Sjögren Syndrom, Morbus Still oder Feltz Syndrom;
- 30 (i) von entzündlichen Veränderungen im Zusammenhang mit Erkrankungen der Atemwege wie Asthma bronchiale, einschließlich allergischem Asthma (atopisch und nicht-atopisch) sowie Bronchospasmen bei Anstrengung, beruflich-bedingtem Asthma, viraler oder bakterieller Exazerbation einer bestehenden Asthma-Erkrankung und anderen nicht-allergisch bedingten asthmatischen Erkrankungen;

- (j) von chronischer Bronchitis sowie chronisch obstruktiver Lungen-Erkrankung (COPD) einschließlich Lungenemphysem, virale oder bakterielle Exazerbation von chronischer Bronchitis oder chronisch obstruktiver Bronchitis, akutem Atemnotsyndrom des Erwachsenen (ARDS), Bronchitis, Lungenentzündung, allergischer Rhinitis (saisonal und ganzjährig), vasomotorischer Rhinitis und Staublungen-Erkrankungen wie Aluminose, Anthrakose, Asbestose, Chalikose, Siderose, Silikose, Tabakose, Byssinose, exogen allergische Alveolitiden, Lungenfibrose, Bronchiektasien, Lungenerkrankungen bei alpha1-Antritypsinmangel und Husten;
- (k) von Diabetes Mellitus und dessen Folgen (wie beispielsweise diabetische Vaskulopathie, diabetische Neuropathie, diabetische Retinopathie) und von diabetischen Symptomen bei Insulitis (beispielsweise Hyperglycämie, Diurese, Proteinurie und erhöhte renale Nitrit- und Kallikrein-Exkretion);
- (l) von Sepsis und septischem Schock nach bakteriellen Infektionen oder nach Trauma;
- (m) von Juckreiz (Pruritus) verursachenden Syndromen und allergischen Hautreaktionen;
- (n) von Verletzungen des Zentralnervensystems;
- (o) von Wunden und Gewebeschädigungen;
- (p) von benigner Prostata-Hyperplasie und hyperaktiver Blase;
- (q) von vaskulären Erkrankungen wie Panarteriitis nodosa, Polyarthritis nodosa, Periarteriitis nodosa, Arteriitis temporalis, Wegnersche Granulomatose, Riesenzellarthritis, Arteriosklerose, Erythema nodosum;
- (r) von Störungen der Motilität oder Spasmen von respiratorischen, genito-urinalen, gastro-intestinalen inklusive biliärer, oder vaskulären Strukturen und Organen;
- (s) von post-operativem Fieber;
- (t) zur Behandlung und Vorbeugung von kardiovaskulären Erkrankungen, wie beispielsweise Bluthochdruck und verwandte Erkrankungen;
- (u) zur Behandlung und Vorbeugung von Krebs und verwandten Erkrankungen;
- (v) zur Behandlung und Vorbeugung von psychiatrischen Erkrankungen, wie beispielsweise Depressionen;
- (w) zur Behandlung und Vorbeugung von Harninkontinenz und verwandten Erkrankungen;

- (x) zur Behandlung und Vorbeugung von krankhaftem Übergewicht und verwandten Erkrankungen;
- (y) zur Behandlung und Vorbeugung von Arteriosklerose und verwandten Erkrankungen; und
- 5 (z) zur Behandlung und Vorbeugung von Epilepsie.

Die Substanzen eignen sich zur kausalen Behandlung im Sinne einer Verlangsamung oder Unterbrechung des Voranschreitens chronisch progredienter Erkrankungen, insbesondere von Osteoarthritis, Rheumatoider Arthritis und Spondylarthritiden.

10

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung umfasst die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen der eingangs erwähnten allgemeinen Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels für eine therapeutische Anwendung in den voranstehend genannten Indikationen.

15

Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Behandlung von Osteoarthritis, Rheumatoider Arthritis oder COPD eingesetzt.

20

Unter dem Ausdruck "Behandlung" oder "Therapie" ist eine therapeutische Behandlung von Patienten mit manifester, akuter oder chronischer Indikation zu verstehen, wobei einerseits die symptomatische (palliative) Behandlung zur Linderung der Krankheits-symptome und andererseits die kausale oder kurative Behandlung der Indikation mit dem Ziel, den pathologischen Zustand zu beenden, den Schweregrad des pathologischen Zustands zu vermindern oder die Progression des pathologischen Zustands zu verzögern, abhängig von der Art oder Schwere der Indikation, eingeschlossen sind.

25

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur akuten und prophylaktischen Behandlung von akuten Schmerzen, Eingeweideschmerzen, neuropathischen Schmerzen, entzündlichen / Schmerzrezeptor-vermittelten Schmerzen, Tumorschmerzen, Kopfschmerz-Erkrankungen und Schmerzzuständen gemischter Ursache sowie weiterer der voranstehend genannten Erkrankungen. Dabei ist die Verwendung dadurch gekennzeichnet, dass sie die Verabreichung einer wirksamen

30

Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel I oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon an einen Patienten beinhaltet, der einer solchen Behandlung bedarf.

Unter dem Begriff "Patient" wird vorzugsweise ein Mensch verstanden.

5

Neben der Eignung als Humantherapeutika, sind diese Substanzen auch nützlich in der veterinärmedizinischen Therapie von Haustieren, exotischen Tieren und Nutztieren.

KOMBINATIONEN

10

Zur Behandlung von Schmerzen kann es vorteilhaft sein, die erfindungsgemäßen Verbindungen mit belebenden Stoffen wie Koffein oder anderen schmerzlindernden Wirkstoffen zu kombinieren. Stehen zur Behandlung der Ursache der Schmerzen geeignete Wirkstoffe zur Verfügung, so können diese mit den erfindungsgemäßen

15 Verbindungen kombiniert werden.

Für eine Kombinationstherapie kommen beispielsweise die folgenden Verbindungen in Frage:

20 Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), wie beispielsweise Propionsäure-Derivate, die ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Alminoprofen, Bucloxinsäure, Carprofen, Fenoprofen, Ibuprofen, Ketoprofen, Naproxen, Oxaprozin, Pirprofen, Pranoprofen und Tiaprofensäure; Essigsäure-Derivate, die ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Indomethacin, Acemetacin, Alcofenac, Isoxepac, Sulindac und
25 Tolmetin; Fenaminsäure-Derivate, die ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Meclofenaminsäure, Mefenaminsäure und Tolfenaminsäure; Biphenyl-Carboxylsäure-Derivate; Oxicame, die ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Meloxicam, Piroxicam und Tenoxicam; Salicylsäure-Derivate, die ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Acetylsalicylsäure und Sulfasalazin; Pyrazolone, die
30 ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Apazon und Feprazon); Coxibe, die ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Celecoxib und Etoricoxib.

Opiat Rezeptor Agonisten, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus wie Morphin, Darvon, Tramadol und Buprenorphin.

Cannabinoid Agonisten, wie beispielsweise GW-1000.

5 Natriumkanalblocker, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Carbamazepin, Mexiletin, Pregabalin, Tectin und Ralfinamide.

N-Typ Calciumkanalblocker, wie beispielsweise Ziconotid.

10 Serotonerge und noradrenerge Modulatoren, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Duloxetine und Amitriptylin.

Corticosteroide, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Betamethason, Budesonid, Cortison, Dexamethason, Hydrocortison, Methylprednisolon, Prednisolon, Prednison und Triamcinolon.

15 Histamin H1-Rezeptorantagonisten, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Brompheniramin, Chlorpheniramin, Dexchlorpheniramin, Triprolidin, Clemastin, Diphenhydramin, Diphenylpyralin, Tripelennamin, Hydroxyzin, Promethazin, Trimeprazin, Azatadin, Cyproheptadin, Antazolin, Pheniramin, Pyrilamin, 20 Loratadin, Cetirizin, Desloratadin, Fexofenadin und Levocetirizin.

Leukotrien Antagonisten und 5-Lipoxygenasehemmer, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Zafirlukast, Montelukast, Pranlukast und Zileuton.

25 Lokalanästhetika, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Ambroxol und Lidocain.

TRPV1 Antagonisten, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus AZD-1386, JTS-653 und PHE-377.

30 Nikotinrezeptor Agonisten, wie beispielsweise A-366833.

P2X3-Rezeptor Antagonisten, wie beispielsweise A-317491.

anti-NGF Antikörper und NGF Antagonisten, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus JNJ-42160443 und PPH 207.

NK1 und NK2 Antagonisten, wie beispielsweise CP-728663.

5

NMDA Antagonisten, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus CNS-5161, AZ-756 und V-3381.

Kaliumkanal Modulatoren, wie beispielsweise CL-888.

10

GABA Modulatoren, wie beispielsweise Baclofen.

Anti-Migräne Therapeutika, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Sumatriptan, Zolmitriptan, Naratriptan und Eletriptan.

15

Zur Behandlung von einer oder mehrerer der voranstehend genannten Atemwegserkrankungen kann es vorteilhaft sein, die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung von

20

Atemwegserkrankungen zu kombinieren. Stehen zur Behandlung der Ursache der Atemwegserkrankungen geeignete Wirkstoffe zur Verfügung, so können diese mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kombiniert werden.

25

Gegebenenfalls können die Verbindungen der allgemeinen Formel I auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen eingesetzt werden. Bevorzugt gelangen hierbei solche Wirkstoffe zur Anwendung, die beispielsweise ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Betamimetika, Anticholinergika, Corticosteroiden, weiteren PDE4-Inhibitoren, LTD4-Rezeptor (CysLT1, CysLT2, CysLT3) Antagonisten, Inhibitoren von MAP Kinasen wie zum Beispiel p38, ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, JNK3 oder SAP, LTB4-Rezeptor (BLT1, BLT2) Antagonisten, EGFR-Hemmern, H1-Rezeptor Antagonisten, Antihistaminika, H4-Rezeptor Antagonisten, PAF-Antagonisten und PI3-Kinase Inhibitoren CXCR1 und/ oder CXCR2 Rezeptor Antagonisten und Substanzen gegen Husten.

30

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch in Form von Zwei- oder Dreifachkombinationen davon eingesetzt werden, wie beispielsweise Kombinationen von

Verbindungen der Formel I mit ein oder zwei Verbindungen aus der Gruppe bestehend aus

- Betamimetika, Corticosteroiden, PDE4-Inhibitoren, EGFR-Hemmer und LTD4-Antagonisten,
- 5 • Anticholinergika, Betamimetika, Corticosteroiden, PDE4-Inhibitoren, EGFR-Hemmern und LTD4-Antagonisten,
- PDE4-Inhibitoren, Corticosteroiden, EGFR-Hemmern und LTD4-Antagonisten,
- EGFR-Hemmern, PDE4-inhibitoren und LTD4-Antagonisten,
- EGFR-Hemmern und LTD4-Antagonisten,
- 10 • CCR3-Inhibitoren, iNOS-Inhibitoren (inducible nitric oxide synthase-Inhibitoren), (6R)-L-erythro-5,6,7,8-tetrahydrobiopterin (im folgenden "BH4" genannt) und dessen Derivate, die in der WO 2006/120176 genannt sind, und SYK-Inhibitoren (spleen tyrosine kinase-Inhibitoren),
- Anticholinergika, Betamimetika, Corticosteroiden, PDE4-Inhibitoren und MRP4-
- 15 Inhibitoren.

Auch die Kombinationen dreier Wirkstoffe je einer der oben genannten Verbindungsklassen ist Bestandteil der Erfindung.

- 20 Als **Betamimetika** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Arformoterol, Carmoterol, Formoterol, Indacaterol, Salmeterol, Albuterol, Bambuterol, Bitolterol, Broxaterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Hexoprenalin, Ibuterol, Isoetharin, Isoprenalin, Levosalbutamol, Mabuterol, Meluadrin, Metaproterenol, Milveterol,
- 25 Orciprenalin, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Rimiterol, Ritodrin, Salmefamol, Soterenol, Sulphonterol, Terbutalin, Tiaramid, Tolubuterol und Zinterol oder
- 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
 - 8-{2-[2-(2,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-
 - 30 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
 - 8-{2-[2-(3,5-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
 - 8-{2-[2-(4-Ethoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,

- 8-{2-[2-(4-Fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- N-(5-{2-[3-(4,4-Diethyl-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-2-hydroxy-phenyl)-methansulfonamid,
- 5 • N-(5-{2-[3-(4,4-Diethyl-6-fluoro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-2-hydroxy-phenyl)-methansulfonamid,
- N-(5-{2-[3-(4,4-Diethyl-6-methoxy-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-2-hydroxy-phenyl)-methansulfonamid,
- N-(5-{2-[1,1-Dimethyl-3-(2-oxo-4,4-dipropyl-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-2-hydroxy-phenyl)-methansulfonamid,
- 10 • 8-{2-[1,1-Dimethyl-3-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoimidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 8-{2-[1,1-Dimethyl-3-(6-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoimidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 15 • 8-{2-[1,1-Dimethyl-3-(2-oxo-5-trifluormethyl-2,3-dihydro-benzoimidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 8-{2-[1,1-Dimethyl-3-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoimidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- N-[2-Hydroxy-5-((1R)-1-hydroxy-2-{2-[4-(2-hydroxy-2-phenyl-ethylamino)-phenyl]-ethylamino}-ethyl)-phenyl]-formamid
- 20 • 8-Hydroxy-5-((1R)-1-hydroxy-2-{2-[4-(6-methoxy-biphenyl-3-ylamino)-phenyl]-ethylamino}-ethyl)-1H-chinolin-2-on,
- 8-Hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-(6-phenethylamino-hexylamino)-ethyl]-1H-chinolin-2-on,
- 25 • 5-[(1R)-2-(2-{4-[4-(2-Amino-2-methyl-propoxy)-phenylamino]-phenyl}-ethylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-chinolin-2-on,
- [3-(4-{6-[(2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-5-methyl-phenyl]-harnstoff,
- 4-((1R)-2-{6-[2-(2,6-Dichlor-benzyloxy)-ethoxy]-hexylamino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxymethyl-phenol,
- 30 • 3-(4-{6-[(2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-benzenesulfonamid,

- 3-(3-{7-[(2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-heptyloxy}-propyl)-benzenesulfonamid,
- 4-((1R)-2-{6-[4-(3-Cyclopentanesulfonyl-phenyl)-butoxy]-hexylamino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxymethyl-phenol,
- 5 • *N*-1-Adamantanyl-2-{3-[(2R)-2-((2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]ethyl)amino)propyl]phenyl}acetamid,
- (1R)-5-{2-[6-(2,2-Difluor-2-phenyl-ethoxy)-hexylamino]-1-hydroxy-ethyl}-8-hydroxy-1H-chinolin-2-on
- (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-Difluor-4-phenylbutoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxyl-methyl)phenol,
- 10 • (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-Difluor-2-phenylethoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxyl-methyl)phenol,
- (R,S)-4-(2-{[4,4-Difluor-6-(4-phenylbutoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxyl-methyl)phenol,
- 15 • (R,S)-4-(2-{[6-(4,4-Difluor-4-phenylbutoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxyl-methyl)phenol,
- (R,S)-5-(2-{[6-(2,2-Difluor-2-phenylethoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-8-hydroxy-chinolin-2(1H)-on,
- (R,S)-[2-({6-[2,2-Difluor-2-(3-methylphenyl)ethoxy]hexyl]amino)-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol,
- 20 • 4-(1R)-2-{[6-(2,2-Difluor-2-phenylethoxy)hexyl]amino}-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxyl-methyl)phenol,
- (R,S)-2-(Hydroxymethyl)-4-(1-hydroxy-2-{[4,4,5I5-tetrafluor-6-(3-phenylpropoxy)-hexyl]amino}ethyl)phenol,
- 25 • (R,S)-[5-(2-{[6-(2,2-Difluor-2-phenylethoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxy-phenyl]formamid,
- (R,S)-4-[2-({6-[2-(3-Bromophenyl)-2,2-difluoroethoxy]hexyl]amino)-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol,
- (R, S)-*N*-[3-(1,1 -Difluor-2-{[6-({2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]-ethyl)amino]hexyl]oxy}ethyl)phenyl]-harnstoff,
- 30 • 3-[3-(1,1-Difluor-2-{[6-({2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl) phenyl]ethyl)-amino]hexyl]oxy}ethyl)phenyl]imidazolidin-2,4-dion,

- (R,S)-4-[2-({6-[2,2-Difluor-2-(3-methoxyphenyl)ethoxy]hexyl}amino)-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol,
 - 5-((1R)-2-[[6-(2,2-Difluor-2-phenylethoxy)hexyl]amino]-1-hydroxyethyl)-8-hydroxy-chinolin-2(1H)-on,
 - 5 • 4-((1R)-2-[4,4-Difluor-6-(4-phenylbutoxy)hexyl]amino)-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxyl-methyl)phenol,
 - (R,S)-4-(2-[[6-(3,3-Difluor-3-phenylpropoxy)hexyl]amino]-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxyl-methyl)phenol,
 - (R,S)-(2-[[6-(2,2-Difluor-2-phenylethoxy)-4,4-difluorohexyl]amino]-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol,
 - 10 • (R,S)-4-(2-[[6-(2,2-Difluor-3-phenylpropoxy)hexyl]amino]-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxyl-methyl)phenol,
 - 3-[2-(3-Chlor-phenyl)-ethoxy]-N-(2-diethylamino-ethyl)-N-{2-[2-(4-hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-benzothiazol-7-yl)-ethylamino]-ethyl}-propionamid,
 - 15 • N-(2-Diethylamino-ethyl)-N-{2-[2-(4-hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-benzothiazol-7-yl)-ethylamino]-ethyl}-3-(2-naphthalen-1-yl-ethoxy)-propionamid,
 - 7-[2-(2-{3-[2-(2-Chlor-phenyl)-ethylamino]-propylsulfanyl}-ethylamino)-1-hydroxy-ethyl]-4-hydroxy-3H-benzothiazol-2-on,
- 20 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze der Betamimetika ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat,
- 25 Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

Als **Anticholinergika** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Tiotropiums Salzen, bevorzugt das Bromidsalz, Oxitropiums Salzen, bevorzugt das Bromidsalz, Flutropiumsalzen, bevorzugt das Bromidsalz, Ipratropiums Salzen, bevorzugt das Bromidsalz, Acridiniumsalze, bevorzugt das Bromidsalz, Glycopyrroniumsalzen, bevorzugt das Bromidsalz, Trosipiums Salzen, bevorzugt das Chloridsalz, Tolterodin, (3R)-1-Phenethyl-

30

3-(9H-xanthen-9-carbonyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octan-Salze. In den vorstehend genannten Salzen stellen die Kationen die pharmakologisch aktiven Bestandteile dar. Als Anionen X⁻ können die vorstehend genannten Salze bevorzugt enthalten Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat oder p-Toluolsulfonat, wobei Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Methansulfonat oder p-Toluolsulfonat als Gegenionen bevorzugt sind. Von allen Salzen sind die Chloride, Bromide, Iodide und Methansulfonate besonders bevorzugt.

Weitere Anticholinergika können ausgewählt sein aus der Gruppe bestehend aus

- 2,2-Diphenylpropionsäuretrophenolester-Methobromid,
- 10 • 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-Methobromid,
- 2-Fluor-2,2-Diphenylelessigsäurescopinester-Methobromid,
- 2-Fluor-2,2-Diphenylelessigsäuretrophenolester-Methobromid,
- 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäuretrophenolester-Methobromid,
- 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäurescopinester-Methobromid,
- 15 • 4,4'-Difluorbenzilsäuretrophenolester-Methobromid,
- 4,4'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid,
- 3,3'-Difluorbenzilsäuretrophenolester-Methobromid,
- 3,3'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid,
- 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäuretrophenolester-Methobromid,
- 20 • 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäuretrophenolester-Methobromid,
- 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurescopinester-Methobromid,
- 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäurescopinester-Methobromid,
- 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäuretrophenolester-Methobromid,
- 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurescopinester-Methobromid,
- 25 • Benzilsäurecyclopropyltropinester-Methobromid,
- 2,2-Diphenylpropionsäurecyclopropyltropinester-Methobromid,
- 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid,
- 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid,
- 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid,
- 30 • 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid,
- 4,4'-Difluorbenzilsäuremethylestercyclopropyltropinester-Methobromid,
- 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäuretrophenolester-Methobromid,
- 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurescopinester-Methobromid,

- 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid,
- 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurescopinester-Methobromid,
- 9-Ethyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid,
- 9-Difluormethyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid, und
- 5 • 9-Hydroxymethyl-xanthen-9-carbonsäurescopinester-Methobromid.

Die vorstehend genannten Verbindungen sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch als Salze einsetzbar, in denen statt des Methobromids, die Salze Metho-X zur Anwendung gelangen, wobei X die vorstehend für X⁻ genannten Bedeutungen haben

10 kann.

- Als **Corticosteroide** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Beclomethason, Betamethason, Budesonid, Butixocort, Ciclesonid, Deflazacort, Dexamethason,
- 15 Etiprednol, Flunisolid, Fluticason, Loteprednol, Mometason, Prednisolon, Prednison, Rofleponid, Triamcinolon und Tipredane oderPregna-1,4-dien-3,20-dion, 6-Fluor-11-hydroxy-16,17-[(1-methylethyliden)-bis(oxy)]-21-[[4-[(nitrooxy)methyl]benzoyl]oxy]-, (6-alpha,11-beta,16-alpha)-(9Cl) (NCX-1024)
- 16,17-Butylidendioxy-6,9-difluor-11-hydroxy-17-(methylthio)androst-4-en-3-on (RPR-20 106541),
 - 6,9-Difluor-17-[(2-furanylcarbonyl)oxy]-11-hydroxy-16-methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbothionsäure-(S)-fluormethylester,
 - 6,9-Difluor-11-hydroxy-16-methyl-3-oxo-17-propionyloxy-androsta-1,4-dien-17-carbo-
 - thionsäure (S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-3S-yl)ester, und
 - 25 • 6-alpha,9-alpha-Difluor-11-beta-hydroxy-16alpha-methyl-3-oxo-17alpha-(2,2,3,3-tetramethylcyclopropylcarbonyl)oxy-androsta-1,4-dien-17beta-carbonsäure-cyanomethylester,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und

30 gegebenenfalls in Form ihrer Salze und Derivate, ihrer Solvate und/oder Hydrate. Jede Bezugnahme auf Steroide schließt eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende Salze oder Derivate, Hydrate oder Solvate mit ein. Beispiele möglicher Salze und Derivate der Steroide können sein: Alkalisalze, wie beispielsweise Natrium- oder

Kaliumsalze, Sulfobenzoate, Phosphate, Isonicotinate, Acetate, Dichloroacetate, Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder auch Furoate.

Als **PDE4-Inhibitoren** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur

5 Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Enprofyllin, Theophyllin, Roflumilast, Ariflo (Cilomilast), Tofimilast, Pumafentrin, Lirimilast, Apremilast, Arofyllin, Atizoram, Oglemilast und Tetomilast oder

- 5-[(N-(2,5-Dichlor-3-pyridinyl)-carboxamid]-8-methoxy-chinolin (D-4418),
- 5-N-(3,5-Dichlor-1-oxido-4-pyridinyl)-carboxamid]-8-methoxy-2-(trifluormethyl)-chinolin
10 (D-4396 (Sch-351591)), N-(3,5-Dichlorpyrid-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]glyoxylsäureamid (AWD-12-281 (GW-842470)), 9-[(2-Fluorphenyl)methyl]-N-methyl-2-(trifluormethyl)-9H-purin-6-amin (NCS-613),
- 4-[(2R)-2-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-2-phenylethyl]-pyridin (CDP-840),
- N-[(3R)-3,4,6,7-Tetrahydro-9-methyl-4-oxo-1-phenylpyrrolo[3,2,1-jk][1,4]benzo-
15 diazepin-3-yl]-4-pyridincarboxamid (PD-168787),
- 4-[6,7-Diethoxy-2,3-bis(hydroxymethyl)-1-naphthalenyl]-1-(2-methoxyethyl)-2(1H)-pyridinon (T-440),
- 2-[4-[6,7-Diethoxy-2,3-bis(hydroxymethyl)-1-naphthalenyl]-2-pyridinyl]-4-(3-pyridinyl)-1(2H)-phthalazinon (T-2585),
- 20 • (3-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxybenzyl)-6-ethylamino-8-isopropyl-3H-purin (V-11294A),
- beta-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isindol-2-propanamid (CDC-801),
- Imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazin-6(5H)-on, 9-ethyl-2-methoxy-7-methyl-5-propyl- (D-22888)
- 25 • 5-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-3-[(3-methylphenyl)methyl]-, (3S,5S)-2-Piperidinon (HT-0712),
- 4-[1-[3,4-bis(difluoromethoxy)phenyl]-2-(3-methyl-1-oxido-4-pyridinyl)ethyl]-alpha,alpha-bis(trifluoromethyl)-Benzenemethanol (L-826141),
- N-(3,5-Dichlor-1-oxo-pyridin-4-yl)-4-difluormethoxy-3-cyclopropylmethoxybenzamid,
- 30 • (-)-p-[(4aR*, 10bS*)-9-Ethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-8-methoxy-2-methylbenzo[s]-[1,6]naphthyridin-6-yl]-N,N-diisopropylbenzamid,
- (R)-(+)-1-(4-Brombenzyl)-4-[(3-cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidon,

- 3-(Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1-(4-N'-[N-2-cyano-S-methyl-isothioureido]-benzyl)-2-pyrrolidon,
- cis[4-Cyano-4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)cyclohexan-1-carbonsäure],
- 2-Carbomethoxy-4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)-cyclohexan-1-on,
- cis[4-Cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxyphenyl)cyclohexan-1-ol],
- (R)-(+)-Ethyl[4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetat,
- (S)-(-)-Ethyl[4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetat,
- 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(2-thienyl)-9*H*-pyrazolo[3,4-*c*]-1,2,4-triazolo-
- [4,3-*a*]pyridin und
- 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(*tert*-butyl)-9*H*-pyrazolo[3,4-*c*]-1,2,4-triazolo-
- [4,3-*a*]pyridin,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-*p*-toluolsulfonat.

20

Als **EGFR-Hemmer** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Cetuximab, Trastuzumab, Panitumumab (= ABX-EGF), Mab ICR-62, Gefitinib, Canertinib und Erlotinib oder

- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(*N,N*-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(*N,N*-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

30

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,
- 5 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((R)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 10 • 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 15 • 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 20 • 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- 25 • 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 30 • 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,

- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)-amino]-chinazolin,
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
- 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-ethoxy-chinolin,
- 4-{[3-Chlor-4-(3-fluor-benzyloxy)-phenyl]amino}-6-(5-{[(2-methansulfonyl-ethyl)amino]-methyl}-furan-2-yl)chinazolin,
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-{[4-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{2-[4-(2-oxo-morpholin-4-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(*tert*-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(methoxymethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-acetylamino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-hydroxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(dimethylamino)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-acetylamino-ethoxy)-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methansulfonylamino-ethoxy)-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-aminocarbonylmethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahydropyran-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)sulfonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-ethansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin,

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- 5 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-acetylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(*tert*-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 10 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-methyl-piperazin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 15 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- 20 • 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- 25 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-isopropoxyloxycarbonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 30 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[N-(2-methoxy-acetyl)-N-methyl-amino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 5 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(2-methyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 10 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(N-methyl-N-2-methoxyethyl-amino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-ethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(2-methoxyethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 15 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(3-methoxypropyl-amino)-carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 20 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-acetyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 25 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-dimethylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 30 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-ethoxy-chinolin ;
- [4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(homomorpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-
- 5 amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 10 • 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, und
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxy-
- 15 carbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, ihrer Solvate und/oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Säureadditionssalze

20 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

- 25 Als **LTD4-Rezeptor Antagonisten** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Montelukast, Pranlukast und Zafirlukast, oder(E)-8-[2-[4-[4-(4-Fluorphenyl)butoxy]phenyl]ethenyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-1-benzopyran-4-on (MEN-91507),
- 30 • 4-[6-Acetyl-3-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenylthio)propoxy]-2-propylphenoxy]-buttersäure (MN-001),
- 1-(((R)-(3-(2-(6,7-Difluor-2-chinolinyl)ethenyl)phenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)phenyl)-thio)methylcyclopropan-essigsäure,

- 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-Dichlorthieno[3,2-b]pyridin-5-yl)-(E)-ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)propyl)thio)methyl)cyclopropanessigsäure und
- [2-[[2-(4-*tert*-Butyl-2-thiazolyl)-5-benzofuranyl]oxymethyl]phenyl]essigsäure,

5 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, 10 Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat. Unter Salzen oder Derivaten zu deren Bildung die LTD4-Rezeptor Antagonisten gegebenenfalls in der Lage sind, werden beispielsweise verstanden: Alkalisalze, wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumsalze, Erdalkalisalze, Sulfobenzoate, Phosphate, Isonicotinate, Acetate, Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder auch Furoate.

15

Als **Histamin H1 Rezeptor Antagonisten** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Epinastin, Cetirizin, Azelastin, Fexofenadin, Levocabastin, Loratadin, Mizolastin, Ketotifen, Emedastin, Dimetinden, Clemastin, Bamipin, Cexchlorpheniramin, Pheniramin, 20 Doxylamin, Chlorphenoxamin, Dimenhydrinat, Diphenhydramin, Promethazin, Ebastin, Olopatadine, Desloratidin und Meclozin, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, 25 Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

Als **Histamin H4 Rezeptor Antagonisten** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung wie beispielsweise (5-Chlor-1H-indol-2-yl)-(4-methyl-30 1-piperazinyl)-Methanon (JNJ-7777120), gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid,

Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat

5 Als **MAP Kinase Inhibitoren** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

- Bentamapimod (AS-602801)
- Doramapimod,
- 5-Carbamoylindole (SD-169),
- 10 • 6-[(Aminocarbonyl)(2,6-difluorphenyl)amino]-2-(2,4-difluorphenyl)-3-pyridincarboxamid (VX-702),
- alpha-[2-[[2-(3-Pyridinyl)ethyl]amino]-4-pyrimidinyl]-2-benzothiazoleacetonitril (AS-601245),
- 9,12-Epoxy-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pyrrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocin-10-
15 Carboxylsäure (CEP-1347), und
- 4-[3-(4-Chlorphenyl)-5-(1-methyl-4-piperidinyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin (SC-409),

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder
20 Hydrate.

Als **Neurokinin (NK1 oder NK2) Antagonisten** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: Saredutant, Nepadutant und Figopitant, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate,
25 Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als **Substanzen gegen Husten** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Hydrocodone,
30 Caramiphen, Carbetapentane und Dexamethorphan, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als Substanzen bevorzugter **CXCR1 oder CXCR2 Antagonisten** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, wie z.B. 3-[[3-[(Dimethylamino)carbonyl]-2-hydroxyphenyl]amino]-4-[[[(R)-1-(5-methylfuran-2-yl)propyl]amino]-cyclobut-3-en-1,2-dion (SCH-527123),

- 5 gegebenfalls in Form seiner Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenfalls in Form seiner pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

- Die zur Erzielung einer schmerzstillenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt bei
10 intravenöser Gabe zweckmäßigerweise 0.01 bis 3 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.1 bis 1 mg/kg, und bei oraler Gabe 0.1 bis 8 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.5 bis 3 mg/kg, jeweils 1 bis 3 x täglich. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen können intravenös, subkutan, intramuskulär, intrarektal, intranasal, durch Inhalation, transdermal oder oral verabreicht werden, wobei zur Inhalation insbesondere Aerosol-
15 formulierungen geeignet sind. Sie können gegebenfalls zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten
20 Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Dosieraerosole oder Zäpfchen eingearbeitet werden.

EXPERIMENTELLER TEIL

- 25 Für die hergestellten Verbindungen liegen in der Regel Massenspektren und/oder ¹H-NMR-Spektren vor. Die bei den Fließmitteln angegebenen Verhältnisse beziehen sich auf Volumeneinheiten der jeweiligen Lösungsmittel. Die angegebenen Volumeneinheiten bei Ammoniak beziehen sich auf eine konzentrierte Lösung von Ammoniak in Wasser.
30 Soweit nicht anders vermerkt sind die bei den Aufarbeitungen der Reaktionslösungen verwendeten Säure-, Basen- und Salzlösungen wässrige Systeme der angegebenen Konzentrationen.

Zu chromatographischen Reinigungen wird Kieselgel der Firma Millipore (MATREXTM, 35 bis 70 µm) oder Alox (E. Merck, Darmstadt, Aluminiumoxid 90 standardisiert, 63 bis 200 µm, Artikel-Nr: 1.01097.9050) verwendet.

5 In den Versuchsbeschreibungen werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

	DC	Dünnschichtchromatogramm
	DIPEA	Diisopropylethylamin
	DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
	DMAP	4-Dimethylaminopyridin
10	DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
	DMSO	Dimethylsulfoxid
	HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluroniumhexafluorophosphat
	NaHMDS	Natriumbis(trimethylsilyl)amid
	R _t	Retentionszeit
15	R _f	Relation zur Front
	<i>tert</i>	tertiär
	TBTU	2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat
	THF	Tetrahydrofuran
	TEA	Triethylamin
20	TFA	Trifluoressigsäure

Folgende analytische HPLC-Methoden wurden verwendet:

25 Methode 1: Säule: Interchim Strategy C18, 5 µM, 4.6 x 50 mm
 Detektion: 220 – 320 nm
 Fließmittel A: Wasser / 0.1% Ameisensäure
 Fließmittel B: Acetonitril
 Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	95.0	5.0	3.0
0.3	95.0	5.0	3.0
2.0	2.0	98.0	3.0
2.4	2.0	98.0	3.0

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
2.45	95.0	5.0	3.0
2.8	95.0	5.0	3.0

Methode 2: Säule: Merck Cromolith Flash RP18e, 4.6 x 25 mm

Fließmittel A: Wasser / 0.1% Ameisensäure

Fließmittel B: Acetonitril / 0.1% Ameisensäure

5

Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	90.0	10.0	1.6
2.7	10.0	90.0	1.6
3.0	10.0	90.0	1.6
3.3	90.0	10.0	1.6

Methode 3: Säule: Sunfire C18, 3.5 μ M, 4.6 x 50 mm

Detektion: 180 – 820 nm

Fließmittel A: Wasser / 0.1% Trifluoressigsäure

10

Fließmittel B: Acetonitril / 0.1% Trifluoressigsäure

Temperatur: 40°C

Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	95.0	5.0	1.5
2.0	0.0	100.0	1.5
2.5	0.0	100.0	1.5
2.6	95.0	5.0	1.5

Methode 4: Säule: Sunfire C18, 3.5 μ M, 4.6 x 50 mm

15

Detektion: 180 – 820 nm

Fließmittel A: Wasser / 0.1% Trifluoressigsäure

Fließmittel B: Acetonitril / 0.1% Trifluoressigsäure

Temperatur: 40°C

Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
-------------	----	----	---------------------

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	95.0	5.0	1.5
2.0	0.0	100.0	1.5
3.0	0.0	100.0	1.5
3.4	95.0	5.0	1.5

5 Methode 5: Säule: Sunfire C18, 3.5 μ M, 4.6 x 50 mm
 Detektion: 100 – 1000 nm
 Fließmittel A: Wasser / 0.1% Ameisensäure
 Fließmittel B: Acetonitril / 0.1% Ameisensäure
 Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	90.0	10.0	1.5
2.0	10.0	90.0	1.5
5.0	10.0	90.0	1.5
5.5	95.0	5.0	1.5

10 Methode 6: Säule: Zorbax Stable Bond RP18, 3.5 μ M, 4.6 x 75 mm
 Fließmittel A: Wasser / 0.15% Ameisensäure
 Fließmittel B: Acetonitril
 Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	95.0	5.0	1.6
4.0	50.0	50.0	1.6
4.5	10.0	90.0	1.6
5.0	10.0	90.0	1.6
5.5	90.0	10.0	1.6

15 Methode 7: Säule: Zorbax Stable Bond RP18, 3.5 μ M, 4.6 x 75 mm
 Fließmittel A: Wasser / 0.15% Ameisensäure
 Fließmittel B: Acetonitril
 Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	95.0	5.0	1.6
4.5	10.0	90.0	1.6
5.0	10.0	90.0	1.6
5.5	90.0	10.0	1.6

Methode 8: Säule: X Bridge C18, 2.5 μ M, 3.0 x 3.0 mm

Detektion: 180 – 820 nm

Fließmittel A: Wasser / 0.032% Ammoniak

5

Fließmittel B: Acetonitril

Temperatur: 40°C

Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	95.0	5.0	1.5
2.0	0.0	100.0	1.5

Methode 9: Säule: Zorbax Stable Bond C18, 1.8 μ M, 3 x 30 mm

10

Fließmittel A: Wasser / 0.15% Ameisensäure

Fließmittel B: Acetonitril

Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	95.0	5.0	1.6
1.0	10.0	5.0	1.6
2.5	10.0	98.0	1.6
2.75	95.0	5.0	1.6

Methode 10: Säule: Varian XRS C18, 5 μ M, 4.6 x 50 mm

15

Detektion: 220 – 320 nm

Fließmittel A: Wasser / 0.1% Ameisensäure

Fließmittel B: Acetonitril

Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	95.0	5.0	3.0

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.3	95.0	5.0	3.0
2.0	2.0	98.0	3.0
2.4	2.0	98.0	3.0
2.45	95.0	5.0	3.0
2.8	95.0	5.0	3.0

Methode 11: Säule: Xbridge C18, 5 μ M, 3.0 x 30 mm

Detektion: 100 – 1000 nm

Fließmittel A: Wasser / 0.1% Ammoniak

Fließmittel B: Acetonitril / 0.1% Ammoniak

Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	95.0	5.0	1.4
0.8	10.0	90.0	1.4
2.0	10.0	90.0	1.4
2.8	95.0	5.0	1.4

Methode 12: Säule: Xbridge C18, 5 μ M, 3.0 x 30 mm

Detektion: 100 – 1000 nm

Fließmittel A: Wasser / 0.1% Ammoniak

Fließmittel B: Acetonitril / 0.1% Ammoniak

Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	95.0	5.0	1.4
1.8	10.0	90.0	1.4
2.0	10.0	90.0	1.4
2.2	95.0	5.0	1.4

Folgende präparative Methoden wurden für die Umkehrphasen-Chromatographie verwendet:

Präparative Methode 1:

Säule: Atlantis C18 5 μ M, 100 x 30 mm

Detektion: 210 – 500 nm

Fließmittel A: Wasser / 0.1% Trifluoressigsäure

Fließmittel B: Acetonitril

5

Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	95.0	5.0	5
0.5	95.0	5.0	50
8.0	5.0	95.0	50
9.0	5.0	95.0	50
9.5	95.0	5.0	50
10.0	95.0	5.0	50
10.1	95.0	5.0	5

Präparative Methode 2: Säule: Varian Pursuit 5 μ M, 50 x 200 mm

Fließmittel A: Wasser / 0.1% Trifluoressigsäure

Fließmittel B: Acetonitril / 0.1% Trifluoressigsäure

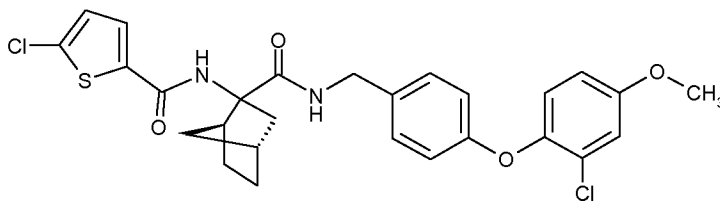
10

Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	95.0	5.0	180
1.15	95.0	5.0	180
12.4	2.0	98.0	180
14.0	2.0	98.0	180
15.3	95.0	5.0	180
15.3	95.0	5.5	180

Folgende Mikrowellen-Apparaturen wurde verwendet: Biotage EmrysOptimizer™, CEM Explorer™, CEM Discover™

15 Beispiel 1: 5-Chlor-N-((1S,4R)-2-(4-(2-chlor-4-methoxyphenoxy)benzylcarbamoyl)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)thiophen-2-carboxamid

1a) 4-(2-Chlor-4-methoxyphenoxy)benzonitril

4.5 g (37.16 mMol) 4-Fluorbenzonitril und 5.89 g (37.16 mMol) 2-Chlor-4-methoxyphenol
in 150 ml DMSO wurden mit 10.25 g (74.31 mMol) Kaliumcarbonat versetzt und 2h bei
5 120°C gerührt. Der Ansatz wurde über Alox B filtriert und im Vakuum zur Trockne
eingedampft.

Ausbeute: 84% der Theorie

C₁₄H₁₀ClNO₂ (259.69)

R_t (Methode 3) 2.74 min.

10

1b) (4-(2-Chlor-4-methoxyphenoxy)phenyl)methanamin

8.13 g (31.31 mMol) 4-(2-Chlor-4-methoxyphenoxy)benzonitril wurden in 100 ml
methanolischem Ammoniak gelöst, mit 800 mg Raney-Nickel versetzt und bei 55°C und
einem Wasserstoff-Druck von 3 bar hydriert. Anschließend wurde der Katalysator
15 abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wurde
über Kieselgel gereinigt (Dichlormethan + 10% Methanol: Ammoniak (9:1)).

Ausbeute: 70% der Theorie

C₁₄H₁₄ClNO₂ (263.72)

R_t (Methode 3) 1.85 min.

20

1c) 5-Chlorothiophen-2-carbonsäurechlorid

30 g (184.5 mMol) 5-Chlorothiophen-2-carbonsäure wurden mit 94 ml Thionylchlorid
versetzt und bei 80°C 2 h gerührt. Die Reaktion wurde im Vakuum zur Trockne
eingedampft und mit Toluol nachgedampft.

25 Ausbeute: 103% der Theorie

C₅H₂Cl₂OS (181.04)

1d) (2S)-2-(5-Chlorothiophen-2-carboxamido)bicyclo[2.2.1]heptan-2-carbonsäure

Zu einer Lösung von 1.9 g (12.24 mMol) 2-Aminobicyclo[2.2.1]heptan-2-carbonsäure
30 (racemisch) in 150 ml Acetonitril wurden 3.67 ml (13.62 mMol) (E)-Trimethylsilyl 2,2,2-

trifluor-N-(trimethylsilyl)acetimidat gegeben und 3h bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wurde die Reaktion mit 3.74 ml (26.93 mMol) TEA zersetzt. 1.99 g (12.24 mMol) 5-Chlorothiophen-2-carbonyl chlorid, gelöst in 75 ml Acetonitril, wurden zu der Reaktion getropft und 2h bei 70°C gerührt. Die Reaktion wurde warm filtriert. Das Filtrat wurde mit 150 ml Wasser versetzt, 30min. gerührt, mit 2N Natriumcarbonatlösung auf pH=10 gestellt und nochmals 5min. gerührt. Der unlösliche Niederschlag wurde abfiltriert und verworfen. Das Filtrat wurde mittels 6N Salzsäure auf pH=2.5 gestellt und der erhaltene Niederschlag abgesaugt und bei 55°C im Trockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 51% der Theorie

10 $C_{13}H_{12}Cl_2N_2$ (267.15)

R_f - Wert = 0.71 Essigsäureethylester 9 : Ethanol 1

1e) 5-Chlor-N-((1S,4R)-2-(4-(2-chlor-4-methoxyphenoxy)benzylcarbamoyl)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)thiophen-2-carboxamid

15 Zu einer Lösung von 3.30 mg (11 µMol) (2S)-2-(5-Chlorthiophen-2-carboxamido)bicyclo[2.2.1]heptan-2-carbonsäure (aus 1d) in 100 µl DMF wurden 5.61 µl (40 µMol) TEA, 3.37 mg (10.5 µMol) TBTU in 100µl DMF gelöst und 2.64 mg (10 µMol) (4-(2-Chlor-4-methoxyphenoxy)phenyl)methanamin (aus 1b, gelöst in 200µl DMF) gegeben und das Gemisch 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit 50 µl Wasser versetzt, über Alox B filtriert mit DMF/Methanol (9/1) gewaschen und im Vakuum bis zur Trockne eingeengt.

Ausbeute: 96% der Theorie

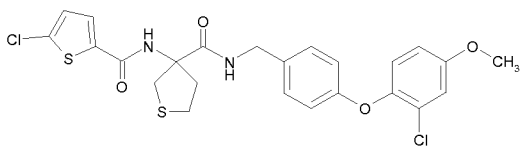
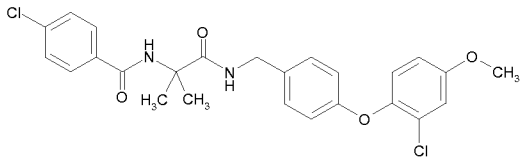
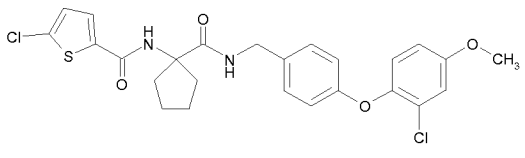
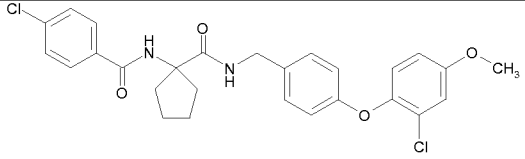
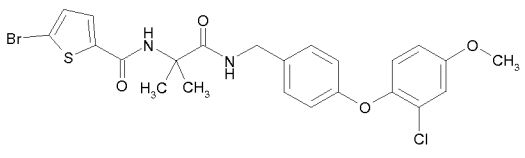
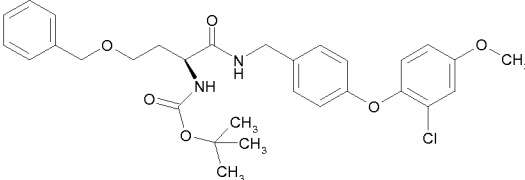
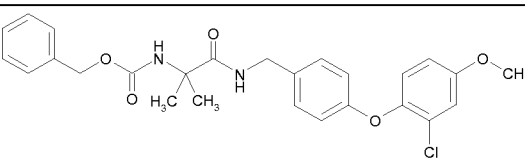
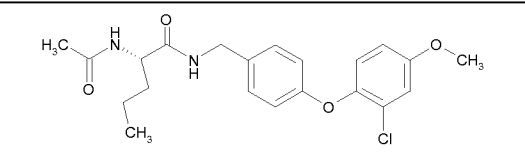
$C_{27}H_{26}Cl_2N_2O_4S$ (545.49)

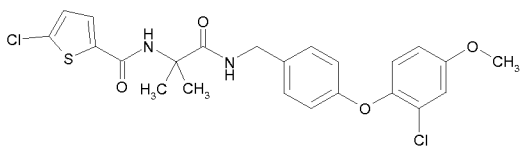
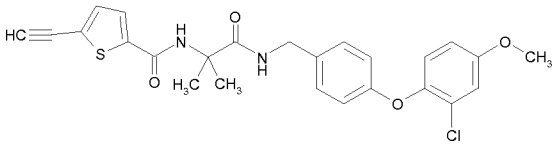
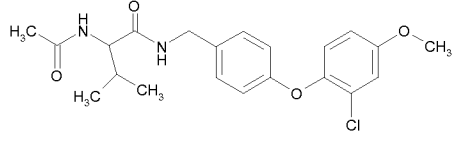
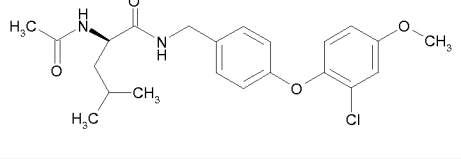
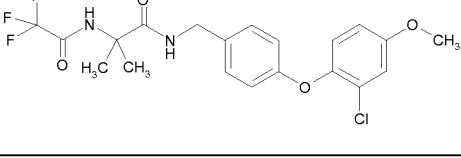
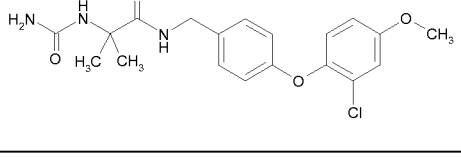
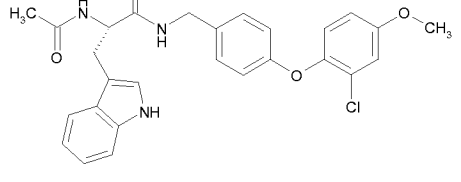
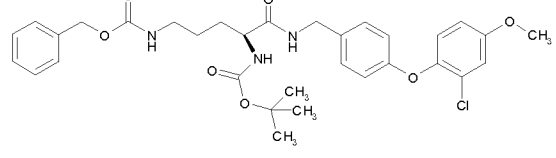
R_t (Methode 3) 2.75 min.

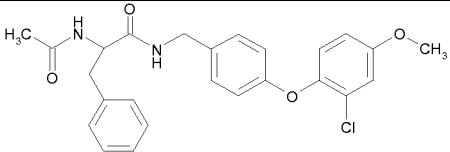
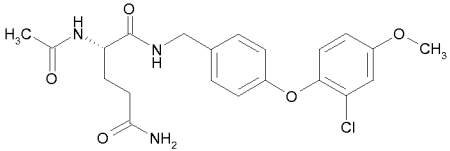
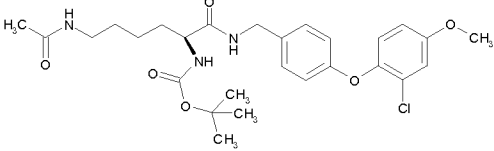
25

Analog zu Beispiel 1 wurden die folgenden Substanzen synthetisiert:

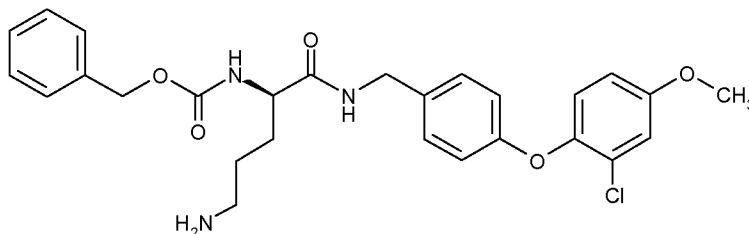
Beispiel Nr.	Strukturformel	Molmasse	Retentionszeit [min.] (Methode 3)

Beispiel Nr.	Strukturformel	Molmasse	Retentionszeit [min.] (Methode 3)
2		537.49	2.61
3		487.38	2.53
4		519.45	2.61
5		513.42	2.59
6		537.86	2.56
7		555.07	2.55
8		482.96	2.37
9		404.89	2.29

Beispiel Nr.	Strukturformel	Molmasse	Retentionszeit [min.] (Methode 3)
10		493.41	2.56
11		482.99	2.49
12		404.89	2.09
13		418.92	2.17
14		444.83	2.31
15		391.85	1.91
16		491.97	2.31
17		612.12	2.59

Beispiel Nr.	Strukturformel	Molmasse	Retentionszeit [min.] (Methode 3)
18		452.94	2.19
19		433.89	1.79
20		534.05	2.12

Beispiel 21: (R)-Benzyl 5-amino-1-(4-(2-chlor-4-methoxyphenoxy)benzylamino)-1-oxopentan-2-ylcarbamate



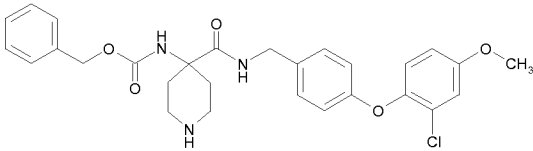
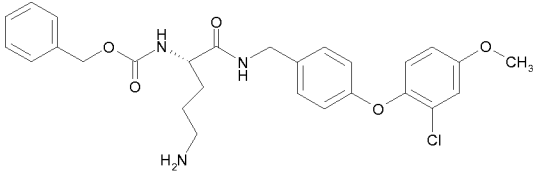
- 5 Zu einer Lösung von 4.03 mg (11 µMol) (S)-2-(Benzyloxycarbonylamino)-5-(*tert*-butoxy-carbonylamino)pentansäure in 100 µl DMF wurden 5.61 µl (40 µMol) TEA, 3.37 mg (10.5 µMol) TBTU, gelöst in 100µl DMF, und 2.64 mg (10 µMol) 4-(2-Chlor-4-methoxy-phenoxy)phenyl)methanamin (aus 1b, gelöst in 200µl DMF) gegeben und das Gemisch 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit 50 µl Wasser
- 10 versetzt, über Alox B filtriert mit DMF/Methanol (9/1) gewaschen und im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde mit 200 µl Dichlormethan /TFA (1/1) versetzt und 4h geschüttelt. Der Ansatz wurde bis zur Trockene eingedampft.

Ausbeute: 98% der Theorie

C₂₇H₃₀ClN₃O₅ (512.01)

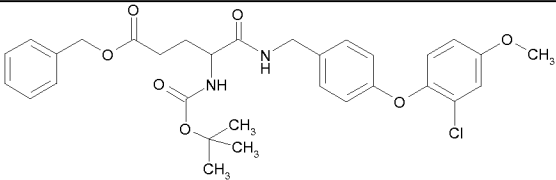
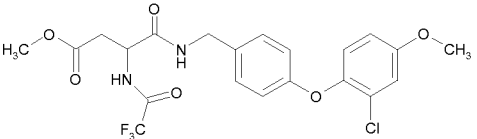
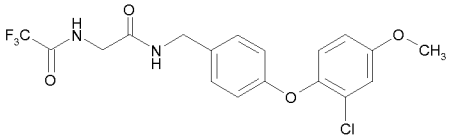
15 R_t (Methode 3) 1.90 min.

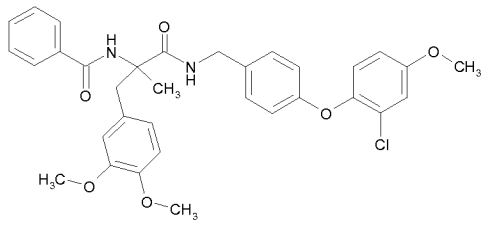
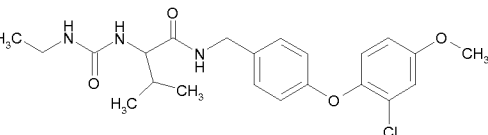
Analog zu Beispiel 21 wurden die folgenden Substanzen synthetisiert:

Beispiel Nr.	Strukturformel	Molmasse	Retentionszeit [min.] (Methode 3)
22		524.01	1.93
23		512.00	1.91

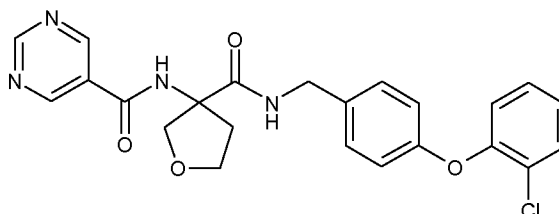
Analog zu Beispiel 1 wurden die folgenden Substanzen synthetisiert:

5

Beispiel Nr.	Strukturformel	Molmasse	Retentionszeit [min.] (Methode 3)
24		578.97	2.44
25		488.84	2.27
26		416.78	2.19

Beispiel Nr.	Strukturformel	Molmasse	Retentionszeit [min.] (Methode 3)
27		589.08	2.38
28		433.93	2.13

Beispiel 29: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(3-(4-(2-chlorphenoxy)benzylcarbamoyl)-tetrahydrofuran-3-yl)amid



5 29a) (4-(2-Chlorphenoxy)phenyl)methanamin hydrochlorid

Zu 10.08 g (439 mMol) Lithiumaluminiumhydrid in 548 ml THF wurden 100.81 g (439 mMol) 4-(2-Chlorphenoxy)-bezonitril, gelöst in 88 ml THF, zugetroft und 2h unter Rückfluss gekocht. Der Ansatz wird mit Celite versetzt und unter Eiskühlung wurde soviel Wasser zugetroft bis keine Wasserstoffentwicklung mehr auftrat. Das Gemisch wird über
 10 Celite abgesaugt, mit THF gewaschen und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in *tert*-Butylmethylether aufgenommen und durch Zugabe von Isopropanol/HCl als Salz gefällt.

Ausbeute: 25% der Theorie

C₁₃H₁₂ClNO*HCl (270.15)

15 R_f - Wert = 0.69 Chloroform 9 : Methanol 1 : Ammoniak 7

29b) 3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-tetrahydrofuran-3-carbonsäure

Zu 1 g (7.63 mMol) 3-Amino-tetrahydrofuran-3-carbonsäure und 1.07 ml (7.63 mMol) TEA in 10 ml Dioxan/Wasser(1/1) wurden bei 0°C 1.83 g (8.39 mMol) Di-*tert*-butyl-dicarbonat, gelöst in 3 ml Dioxan, gegeben. Anschließend wurde 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde über HPLC
5 (Microsorb C18; 8 µm 41.4 x 250 mm mit Acetonitril / Wasser / Trifluoressigsäure 10 / 90 / 01 => 100 / 0 / 0.1 mit 180 ml Flussrate) gereinigt.

Ausbeute: 62% der Theorie

C₁₀H₁₇NO₅ (231.25)

R_t (Methode 2) 1.25 min.

10

29c) *tert*-Butyl-3-(4-(2-chlorphenoxy)benzylcarbamoyl)tetrahydrofuran-3-ylcarbamate

Zu einer Lösung von 0.4 g (1.73 mMol) 3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-tetrahydrofuran-3-carbonsäure in 16 ml THF wurden 0.76 ml (6.92 mMol) N-Methylmorpholin und 0.62 g (1.94 mMol) TBTU zugegeben und 30min. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend
15 wurden 0.47 g (1.73 mMol) (4-(2-Chlorphenoxy)phenyl)methanamin hydrochlorid (aus 29a) zugegeben und das Gemisch 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Ansäuern mit 10%iger TFA bildete sich ein Niederschlag, der abgesaugt und getrocknet wurde.

Ausbeute: 44% der Theorie

C₂₃H₂₇ClN₂O₅ (446.92)

20 R_t (Methode 2) 2.02 min.

29d) 3-Amino-N-(4-(2-chlorphenoxy)benzyl)tetrahydrofuran-3-carboxamid trifluoroacetat

0.34 g (0.76 mMol) *tert*-Butyl 3-(4-(2-chlorphenoxy)benzylcarbamoyl)tetrahydrofuran-3-ylcarbamate wurden in 3 ml Dichlormethan gelöst, mit 0.66 ml (8.59 mMol) Trifluoressigsäure versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde bis zur Trockne eingeeengt.

C₁₈H₁₉ClN₂O₃*C₂HF₃O₂ (460.83)

R_t (Methode 2) 1.40 min.

30

29e) Pyrimidin-5-carbonsäure

20 g (131.5 mMol) Ethyl-pyrimidin-5-carboxylat wurden mit 24 ml 6N Natronlauge versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde mit 6N Salzsäure leicht sauer gestellt, der Niederschlag abgesaugt und mit Isopropanol gewaschen.

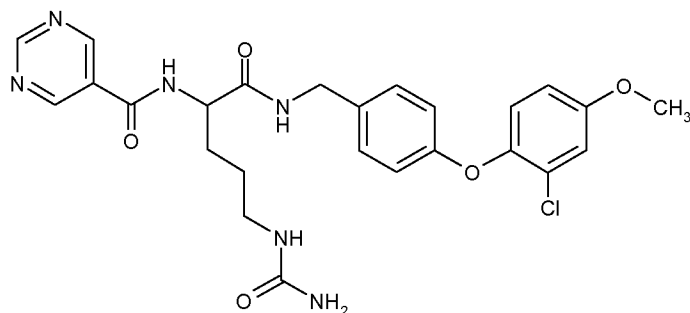
$C_5H_4N_2O_2$ (124.1)
 R_t (Methode 2) 0.45 min.

29f) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(3-(4-(2-chlorphenoxy)benzylcarbamoyl)-
 5 tetrahydrofuran-3-yl)amid

Analog Beispiel (1e) wurde ausgehend von 3-Amino-N-(4-(2-chlorphenoxy)benzyl)-
 tetrahydrofuran-3-carboxamid trifluoroacetat (aus 28d), TBTU, TEA und Pyrimidin-5-
 carbonsäure (aus 29e) die Titelverbindung hergestellt.

$C_{23}H_{21}ClN_4O_4$ (452.89)
 10 R_t (Methode 2) 1.76 min.

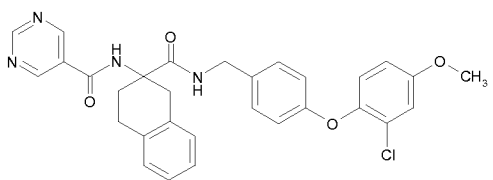
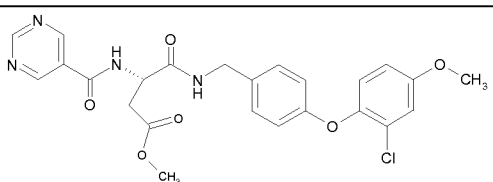
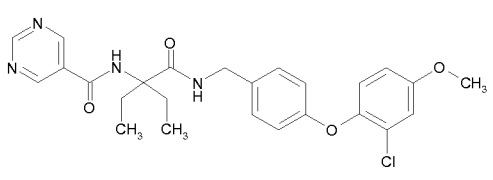
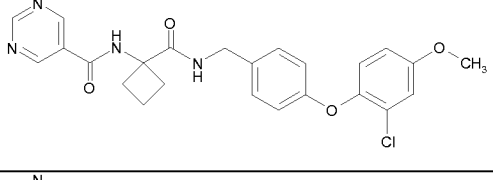
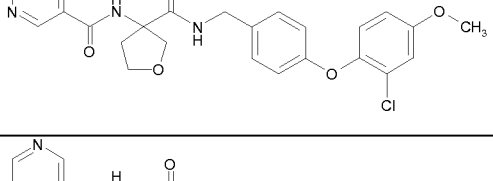
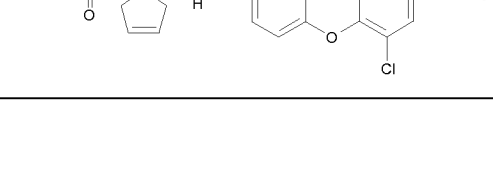
Beispiel 30: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-(4-(2-chlor-4-methoxyphenoxy)benzyl-
 amino)-1-oxo-5-ureidopentan-2-yl)amid

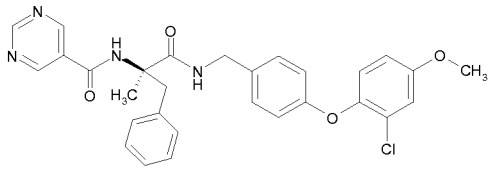
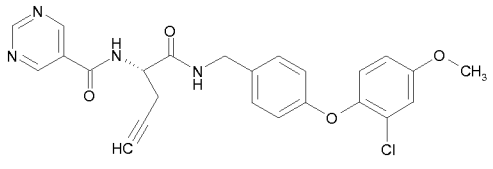
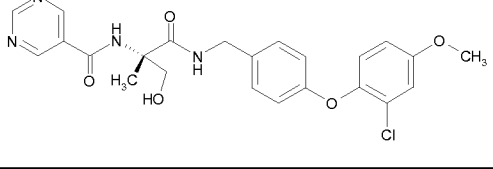
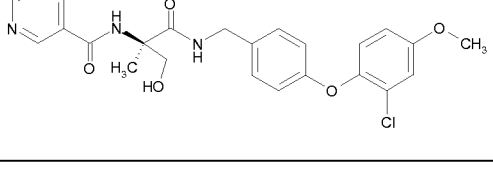
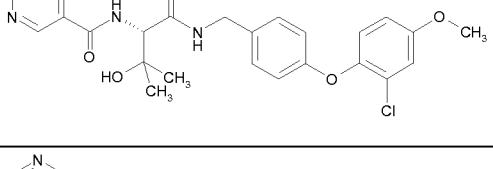
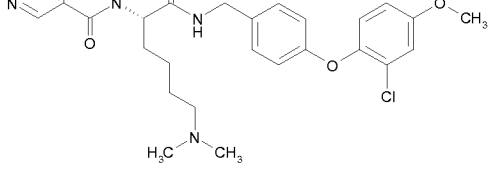
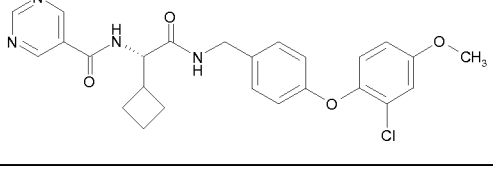


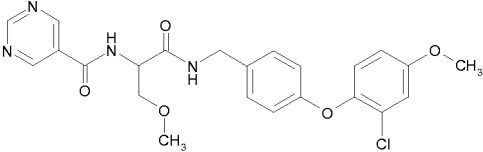
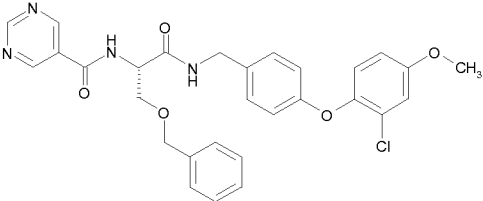
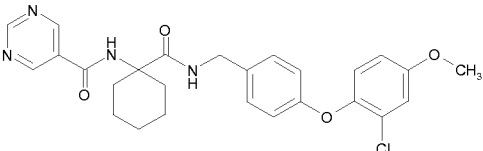
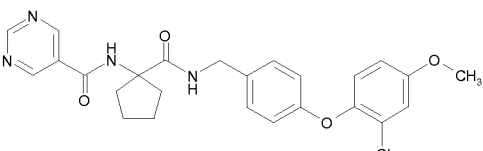
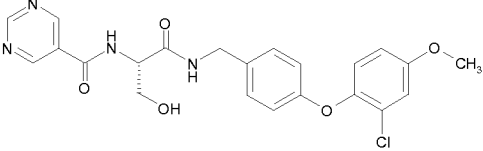
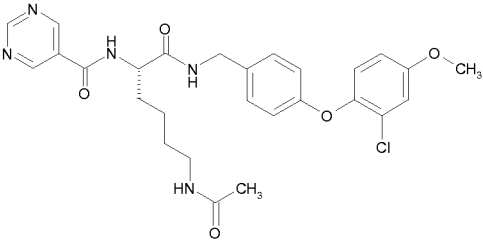
- 15 26.4 mg (0.1 mMol) 2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-5-ureidopentansäure wurden in 0.5 ml
 DMF und 20 μ l (0.14 mMol) TEA gelöst und mit 32.1 mg (0.1 mMol) TBTU, gelöst in 0.5
 ml DMF, versetzt. Dieses Gemisch wurde zu 26.0 mg (0.1 mMol) (4-(2-Chlor-4-methoxy-
 phenoxy)phenyl)methanamin (aus 1b) in 1ml DMF gegeben und über Nacht bei
 Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Gemisch über Alox B filtriert mit
 20 DMF/Methanol (9:1) gewaschen und im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Der
 Rückstand wurde mit 2ml TFA versetzt und mehrere Tage bei Raumtemperatur stehen
 gelassen. Der Ansatz wurde bis zur Trockene eingedampft. Das Rohprodukt wurde in 1ml
 DMF gelöst und eine Lösung bestehend aus 12.4 mg (0.1 mMol) Pyrimidin-5-carbon-
 säure, 140 μ l (1.0 mMol) TEA und 32.1 mg (0.1 mMol) TBTU in 1 ml DMF wurde
 25 zugegeben. Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch über Alox B
 filtriert, mit DMF/Methanol (9:1) gewaschen und im Vakuum bis zur Trockne eingengt.
 Das so erhaltene Rohprodukt wurde chromatographisch (Präparative Methode 1)
 gereinigt.

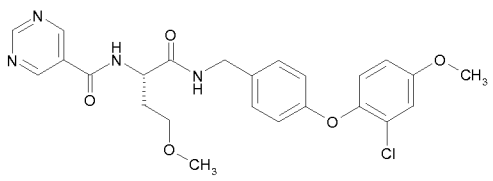
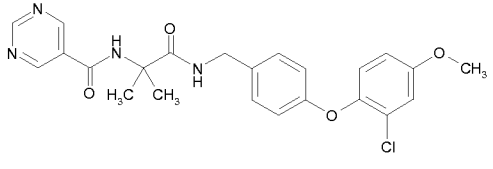
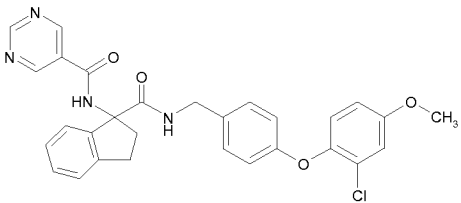
Ausbeute: 42% der Theorie
 $C_{26}H_{28}N_6O_5$ (504.54)
 R_t (Methode 3) 1.78 min.

- 5 Analog zu Beispiel 30 wurden die folgenden Substanzen synthetisiert:

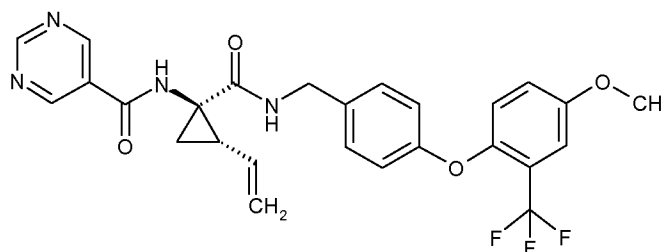
Beispiel Nr.	Strukturformel	Molmasse	Retentionszeit [min.] (Methode 3)
31		543.02	2.26
32		498.92	2.02
33		482.97	2.19
34		466.92	2.05
35		482.92	1.95
36		478.93	2.06

Beispiel Nr.	Strukturformel	Molmasse	Retentionszeit [min.] (Methode 3)
37		531.01	2.25
38		464.91	2.05
39		470.91	1.88
40		470.91	1.88
41		484.94	1.96
42		526.03	1.64
43		480.95	2.13

Beispiel Nr.	Strukturformel	Molmasse	Retentionszeit [min.] (Methode 3)
44		470.91	1.98
45		547.01	2.22
46		494.98	2.17
47		480.95	2.09
48		456.88	1.85
49		540.02	1.85

Beispiel Nr.	Strukturformel	Molmasse	Retentionszeit [min.] (Methode 3)
50		484.94	2.01
51		454.91	2.00
52		528.99	2.21

Beispiel 53: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-((1R,2S)-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)-phenoxy)benzylcarbamoyl)-2-vinylcyclopropyl)-amid



5 53a) 1-(Benzyloxy)-4-methoxy-2-(trifluormethyl)benzol

18 g (166.7 mMol) Benzylalkohol wurden zu 6.7 g (167.5 mMol) einer 60%igen Natriumhydriddispersion in Parafinöl in 167 ml N-Methylpyrrolidin gegeben und 30min. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 27 g (139.1 mMol) 1-Fluor-4-methoxy-2-(trifluormethyl)benzol, gelöst in 512 ml N-Methylpyrrolidin, zugegeben und 2h bei 100°C
 10 gerührt. Das Gemisch wurde anschließend mit Wasser verdünnt und mit Essigsäure-ethylester extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Das

so erhaltene Rohprodukt wurde über Kieselgel (Essigsäureethylester + 2-5% Petrolether) chromatographiert.

Ausbeute: 76% der Theorie

$C_{15}H_{13}F_3O_2$ (282.26)

5 R_f - Wert = 0.4 (Essigsäureethylester 7 : Petrolether 93)

53b) 4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenol

30 g (106.3 mMol) 1-(Benzyloxy)-4-methoxy-2-(trifluormethyl)benzol wurden in 60 ml Essigsäureethylester über 3 g Pd/Kohle (10%) bei Raumtemperatur und einem

10 Wasserstoff-Druck von 50 psi hydriert. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wurde über Kieselgel (Essigsäureethylester + 6-10% Petrolether) chromatographiert.

Ausbeute: 97% der Theorie

$C_8H_7F_3O_2$ (192.14)

15 R_f - Wert = 0.2 Essigsäureethylester 10 : Petrolether 90

53c) 4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)-benzonitril

Analog Beispiel (1a) wurde aus 4-Fluorbenzonitril, 4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenol und Kaliumcarbonat die Titelverbindung hergestellt.

20 Ausbeute: 41% der Theorie

$C_{15}H_{10}F_3NO_2$ (293.24)

R_t (Methode 2) 2.23 min.

53d) (4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)phenyl)methanamin

25 Analog Beispiel (1b) wurde aus 4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzonitril die Titelverbindung hergestellt.

Ausbeute: 70% der Theorie

$C_{15}H_{14}F_3NO_2$ (297.27)

R_t (Methode 2) 1.39 min.

30

53e) (1R,2S)-Methyl 1-(pyrimidin-5-carboxamido)-2-vinylcyclopropanecarboxylatamid

Analog Beispiel (1e) wurde aus (1R,2S)-Methyl 1-amino-2-vinylcyclopropanecarboxylat hydrochlorid und Pyrimidin-5-carbonsäure (aus 29e) mittels TBTU die Titelverbindung hergestellt.

$C_{12}H_{13}N_3O_3$ (247.25)
 R_t (Methode 2) 1.73 min.

53f) (1R,2S)-1-(Pyrimidin-5-carboxamido)-2-vinylcyclopropanecarbonsäure

5 Analog Beispiel (29e) wurde aus (1R,2S)-Methyl 1-(pyrimidin-5-carboxamido)-2-vinylcyclopropanecarboxylatamid und Natronlauge die Titelverbindung hergestellt.

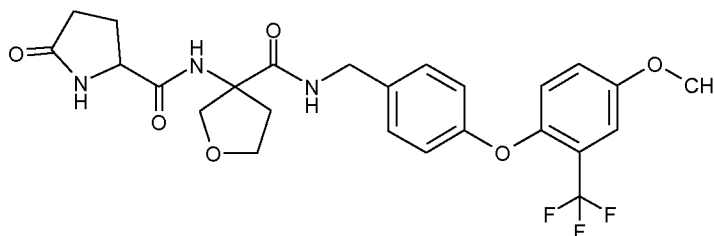
$C_5H_4N_2O_2$ (124.1)
 R_t (Methode 2) 1.55 min.

10 53g) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-((1R,2S)-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)-2-vinylcyclopropyl)amid

Analog Beispiel (1e) wurde ausgehend von (4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)-phenyl)methanamin (aus 53d), TBTU, TEA und (1R,2S)-1-(Pyrimidin-5-carboxamido)-2-vinylcyclopropanecarbonsäure (aus 53f) die Titelverbindung hergestellt.

15 $C_{12}H_{13}N_3O_3$ (247.25)
 R_t (Methode 3) 2.20 min.

Beispiel 54: N-(3-(4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)-tetrahydrofuran-3-yl)-5-oxopyrrolidin-2-carboxamid



20

54a) 3-Amino-N-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzyl)tetrahydrofuran-3-carboxamid hydrochlorid

Zu einer Lösung von 462 mg (2 mMol) 3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)tetrahydrofuran-3-carbonsäure (aus 29b) in 20 ml DMF wurden 400 μ l (2.85 mMol) TEA und 640 mg (1.99 mMol) TBTU gegeben und 5 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 668 mg (2 mMol) (4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)phenyl)methanamin (aus 53d) zugegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde bis zur Trockne eingeeengt und das Reaktionsprodukt mittels HPLC (Präparative Methode1) isoliert. Das Produkt wurde dann in 5 ml TFA gelöst, mit 5 ml 4N Salzsäure

25

versetzt und 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde bis zur Trockne eingengt, der Rückstand in Wasser/Acetonitril gelöst und lyophilisiert.

Ausbeute: 42% der Theorie

$C_{20}H_{21}F_3N_2O_4 \cdot HCl$ (446.85)

5 R_t (Methode 4) 1.94 min.

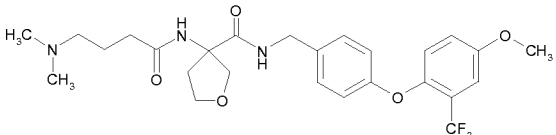
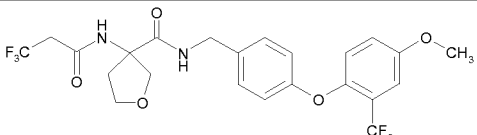
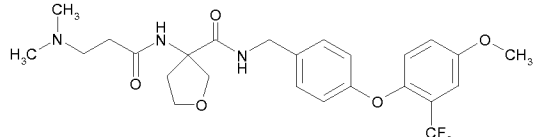
54b) N-(3-(4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)tetrahydrofuran-3-yl)-5-oxopyrrolidin-2-carboxamid

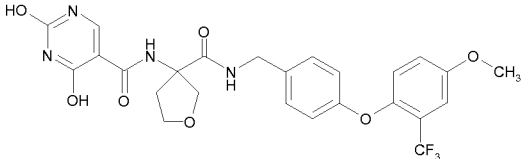
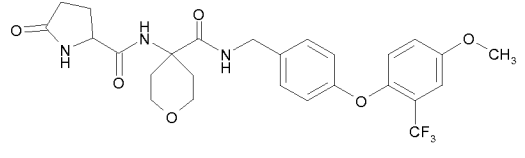
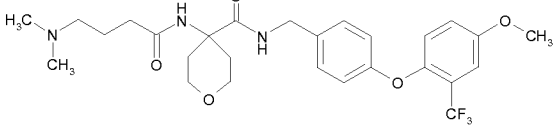
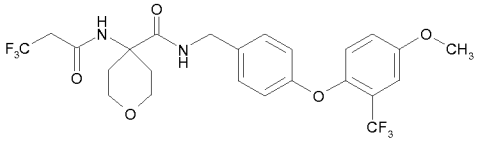
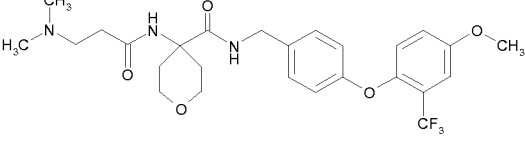
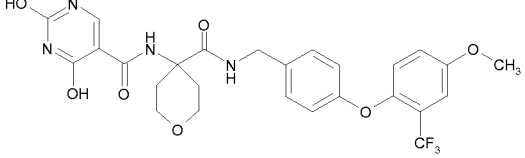
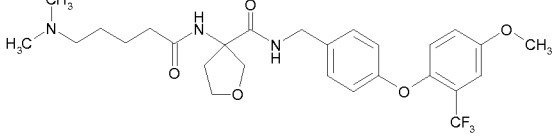
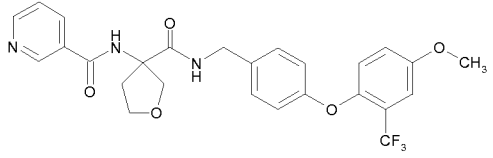
10 Analog Beispiel (1e) wurde aus 3-Amino-N-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)-benzyl)tetrahydrofuran-3-carboxamid hydrochlorid (aus 54a) und 5-Oxopyrrolidin-2-carbonsäure die Titelverbindung hergestellt.

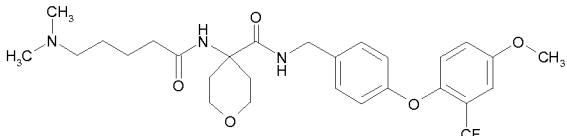
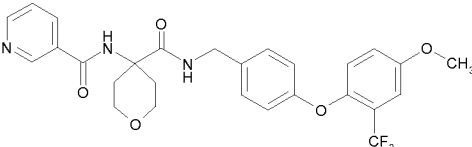
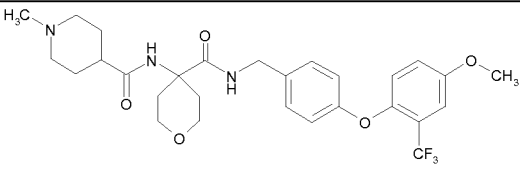
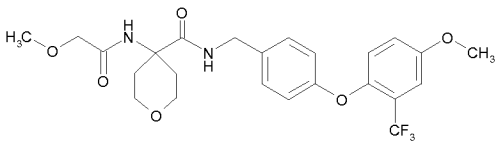
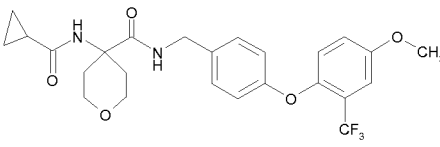
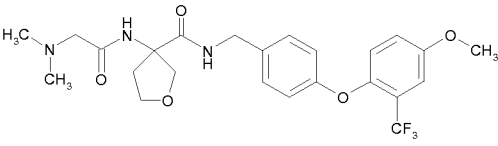
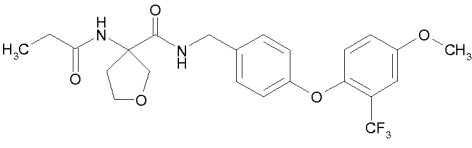
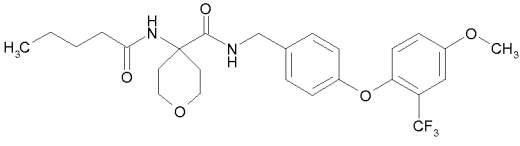
$C_{25}H_{26}F_3N_3O_6$ (521.50)

R_t (Methode 3) 1.91 min.

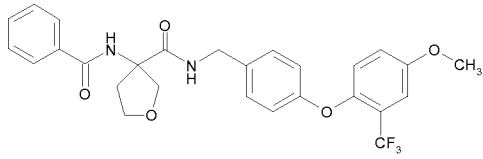
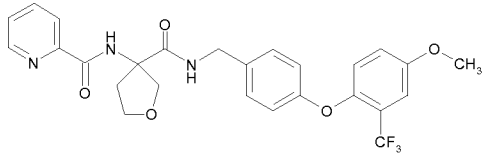
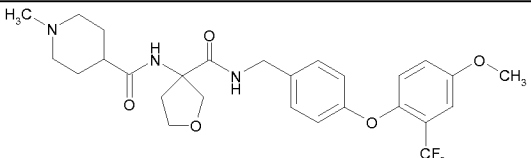
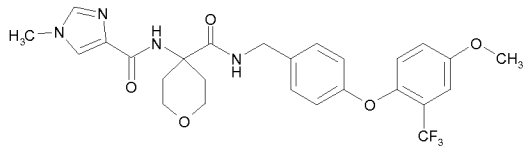
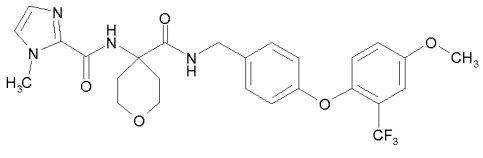
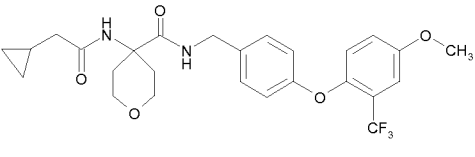
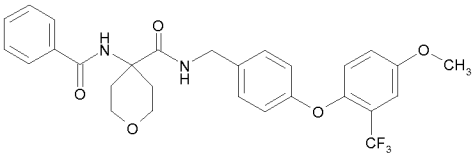
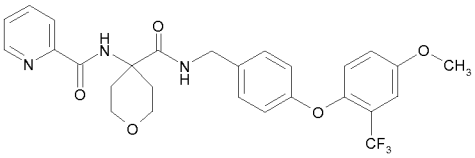
15 Analog zu Beispiel 54 wurden die folgenden Substanzen synthetisiert:

Beispiel Nr.	Strukturformel	Molmasse	Retentionszeit [min.] (Methode 3)
55		523.55	1.71
56		520.40	2.21
57		509.52	1.70

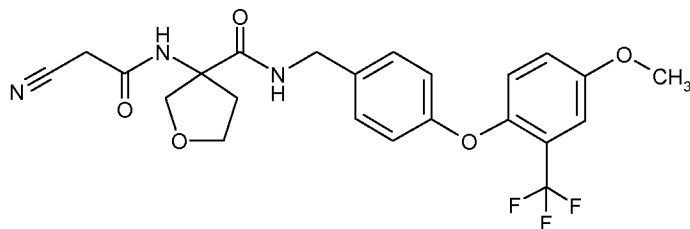
Beispiel Nr.	Strukturformel	Molmasse	Retentionszeit [min.] (Methode 3)
58		548.47	1.96
59		535.52	1.91
60		537.58	1.69
61		534.45	2.21
62		523.55	1.69
63		562.50	1.95
64		537.58	1.71
65		515.49	1.81

Beispiel Nr.	Strukturformel	Molmasse	Retentionszeit [min.] (Methode 3)
66		551.60	1.71
67		529.51	1.81
68		549.59	1.72
69		496.48	2.09
70		492.49	2.14
71		495.50	1.71
72		466.45	2.10
73		508.53	2.25

Beispiel Nr.	Strukturformel	Molmasse	Retentionszeit [min.] (Methode 3)
74		482.45	2.11
75		478.46	2.13
76		494.51	2.25
77		509.52	1.71
78		480.48	2.11
79		518.49	1.77
80		518.49	1.90
81		492.49	2.19

Beispiel Nr.	Strukturformel	Molmasse	Retentionszeit [min.] (Methode 3)
82		514.50	2.26
83		515.49	2.23
84		535.56	1.71
85		532.52	1.77
86		532.52	1.88
87		506.52	2.19
88		528.52	2.26
89		529.51	2.23

Beispiel 90: 3-(2-Cyanoacetamido)-N-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)-benzyl)tetrahydrofuran-3-carboxamid



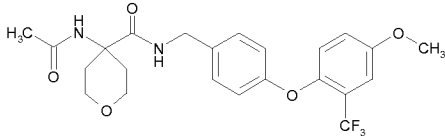
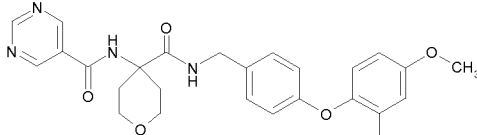
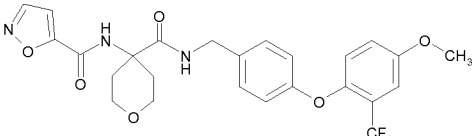
Analog Beispiel (1e) wurde aus 3-Amino-N-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)-benzyl)tetrahydrofuran-3-carboxamid Hydrochlorid (aus 54a) und 2-Cyanoessigsäure die
5 Titelverbindung hergestellt.

$C_{23}H_{22}F_3N_3O_5$ (477.44)

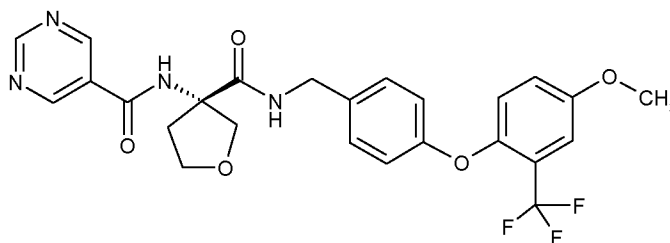
R_t (Methode 3) 2.10 min.

10 Analog zu Beispiel 90 wurden die folgenden Substanzen synthetisiert:

Beispiel Nr.	Strukturformel	Molmasse	Retentionszeit [min.] (Methode 3)
91		452.43	2.03
92		516.47	2.04
93		505.47	2.16
94		491.46	2.11

Beispiel Nr.	Strukturformel	Molmasse	Retentionszeit [min.] (Methode 3)
95		466.45	2.03
96		530.50	2.05
97		519.47	2.15

Beispiel 98: Pyrimidin-5-carbonsäure-(S)-N-(3-(4-(4-methoxy-2-(trifluoromethyl)-phenoxy)benzylcarbamoyl)tetrahydrofuran-3-yl)amid



5 98a) (S)-Phenethyl-3-aminotetrahydrofuran-3-carboxylat

19.37 g (50 mMol) (S)-Phenethyl-3-aminotetrahydrofuran-3-carboxylat-(S)-2-hydroxy-2-phenylacetat wurden in 75 ml THF und 75 ml Wasser suspendiert, mit 6.3 g (75 mMol) Natriumhydrogencarbonat versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen wurden
 10 mit 14%iger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wurde direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 85% der Theorie

C₁₃H₁₇NO₃ (235.28)

15 R_t (Methode 1) 1.19 min.

98b) (S)-Phenethyl 3-(pyrimidin-5-carboxamido)tetrahydrofuran-3-carboxylat

Zu einer Lösung von 0.5 g (4 mMol) Pyrimidin-5-carbonsäure in 14 ml DMF wurden 1.11 ml (10.1 mMol) N-Methylmorpholin und 1.42 g (4.43 mMol) TBTU gegeben und 30 Min.

- 5 bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 0.95 g (4 mMol) (S)-Phenethyl-3-aminotetrahydrofuran-3-carboxylat zugegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde bis zur Trockne eingeeengt und das so erhaltene Rohprodukt mittels HPLC (Präparative Methode 2) gereinigt.

Ausbeute: 93% der Theorie

10 $C_{18}H_{19}N_3O_4$ (341.36)

R_t (Methode 1) 1.58 min.

98c) (S)-3-(Pyrimidin-5-carboxamido)tetrahydrofuran-3-carbonsäure

- 15 Zu einer Lösung von 0.74 g (2.17 mMol) (S)-Phenethyl 3-(pyrimidin-5-carboxamido)-tetrahydrofuran-3-carboxylat in 14 ml Ethanol wurden 8.68 ml (8.68 mMol) einer 1N Natronlauge gegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit 4N Salzsäure sauer gestellt und mittels HPLC (Präparative Methode 2) gereinigt.

Ausbeute: 62% der Theorie

$C_{10}H_{11}N_3O_4$ (237.21)

20 R_t (Methode 1) 0.74 min.

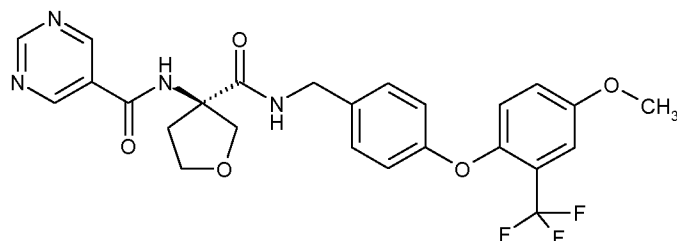
98d) Pyrimidin-5-carbonsäure-(S)-N-(3-(4-(4-methoxy-2-(trifluoromethyl)phenoxy)-benzylcarbamoyl)tetrahydrofuran-3-yl)amid

- 25 Analog Beispiel (1e) wurde aus (4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)phenyl)-methanamin (aus 53d) und (S)-3-(Pyrimidin-5-carboxamido)tetrahydrofuran-3-carbonsäure (aus 98c) die Titelverbindung hergestellt.

$C_{25}H_{23}F_3N_4O_5$ (516.47)

R_t (Methode 1) 1.82 min.

- 30 Beispiel 99: Pyrimidin-5-carbonsäure-(R)-N-(3-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)tetrahydrofuran-3-yl)amid



99a) (R)-Butyl 3-aminotetrahydrofuran-3-carboxylat

Analog Beispiel (98a) wurde ausgehend von (R)-Butyl 3-aminotetrahydrofuran-3-carboxylat (R)-2-hydroxy-2-phenylacetat und Natriumhydrogencarbonat die
5 Titelverbindung hergestellt.

$C_9H_{17}NO_3$ (187.24)

99b) (R)-Butyl 3-(pyrimidin-5-carboxamido)tetrahydrofuran-3-carboxylat

Analog Beispiel (98b) wurde aus Pyrimidin-5-carbonsäure und (R)-Butyl 3-amino-
10 tetrahydrofuran-3-carboxylat zugegeben die Titelverbindung hergestellt.

$C_{14}H_{19}N_3O_4$ (293.32)

R_t (Methode 1) 1.50 min.

99c) (R)-3-(Pyrimidin-5-carboxamido)tetrahydrofuran-3-carbonsäure

Analog Beispiel (98c) wurde ausgehend (R)-Butyl 3-(pyrimidin-5-carboxamido)tetra-
15 hydrofuran-3-carboxylat und 1N Natronlauge die Titelverbindung hergestellt.

$C_{10}H_{11}N_3O_4$ (237.21)

R_t (Methode 1) 0.70 min.

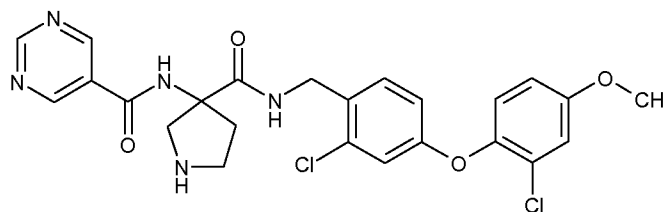
20 99d) Pyrimidin-5-carbonsäure-(R)-N-(3-(4-(4-methoxy-2-(trifluoromethyl)phenoxy)-benzylcarbamoyl)tetrahydrofuran-3-yl)amid

Analog Beispiel (1e) wurde aus (4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)phenyl)-methanamin (aus 53d) und (R)-3-(Pyrimidin-5-carboxamido)tetrahydrofuran-3-carbon-
säure (aus 99c) die Titelverbindung hergestellt.

25 $C_{25}H_{23}F_3N_4O_5$ (516.47)

R_t (Methode 1) 1.83 min.

Beispiel 100: Pyrimidin-5-carbonsäure- N-(3-(2-chlor-4-(2-chloro-4-methoxyphenoxy)-benzylcarbamoyl)pyrrolidin-3-yl)amid



100a) 1-(tert-Butoxycarbonyl)-3-(pyrimidin-5-carboxamido)pyrrolidin-3-carbonsäure

Zu einer Lösung von 0.4 g (1.74 mMol) 3-Amino-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-carbonsäure in 4 ml Pyridin wurden 0.25 g (1.74 mMol) Pyrimidin-4-carbonsäurechlorid zugegeben und das Gemisch 1h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde bis zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde in 1M Kaliumhydrogensulfatlösung aufgenommen und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt.

Ausbeute: 93% der Theorie

10 $C_{15}H_{20}N_4O_5$ (336.34)

R_t (Methode 1) 1.45 min.

100b) tert-Butyl 3-(2-chlor-4-(2-chlor-4-methoxyphenoxy)benzylcarbamoyl)-3-(pyrimidin-5-carboxamido)pyrrolidin-1-carboxylat

15 Analog Beispiel (1e) wurde ausgehend von (4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)-phenyl)-methanamin (aus 53d), TBTU, TEA und 1-(tert-Butoxycarbonyl)-3-(pyrimidin-5-carboxamido)pyrrolidin-3-carbonsäure die Titelverbindung hergestellt.

$C_{29}H_{31}Cl_2N_5O_6$ (616.49)

R_t (Methode 1) 2.05 min.

20

100c) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(3-(2-chlor-4-(2-chloro-4-methoxyphenoxy)benzylcarbamoyl)pyrrolidin-3-yl)amid

0.78 g (0.89 mMol) tert-Butyl-3-(2-chlor-4-(2-chlor-4-methoxyphenoxy)benzylcarbamoyl)-3-(pyrimidin-5-carboxamido)pyrrolidin-1-carboxylat (aus 100b) wurden mit 5.26 ml (21.05 mMol) 4N Salzsäure in Dioxan versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft.

25

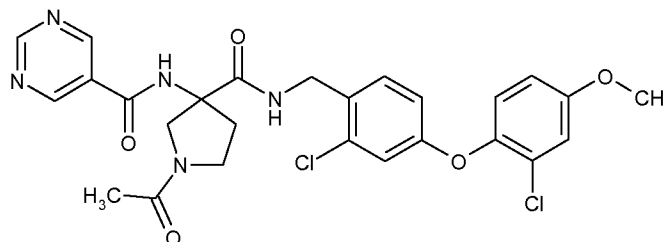
Ausbeute: 112% der Theorie

$C_{24}H_{23}Cl_2N_5O_4 \cdot HCl$ (552.84)

R_t (Methode 1) 1.47 min.

30

Beispiel 101: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-acetyl-3-(2-chlor-4-(2-chlor-4-methoxyphenoxy)benzylcarbamoyl)pyrrolidin-3-yl)amid



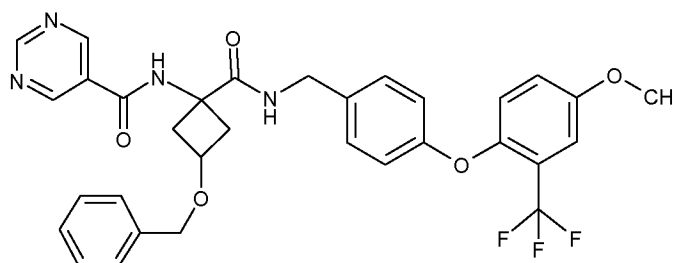
0.2 g (0.36 mMol) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(3-(2-chlor-4-(2-chloro-4-methoxyphenoxy)-benzylcarbamoyl)pyrrolidin-3-yl)amid (aus 100c), gelöst in 1 ml Pyridin, wurden mit 0.03 ml (0.36 mMol) Acetylchlorid versetzt und 1h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsprodukt wurde mittels HPLC (Präparative Methode2) gereinigt.

Ausbeute: 72% der Theorie

$C_{26}H_{25}Cl_2N_5O_5$ (558.41)

10 R_t (Methode 1) 1.79 min.

Beispiel 102: Pyrimidin-5-carbonsäure- N-(3-(benzyloxy)-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluoromethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)cyclobutyl)amid



15 102a) Ethyl 1-amino-3-(benzyloxy)cyclobutancarboxylat Hydrochlorid

0.2 g (0.9 mMol) 1-Amino-3-benzyloxy-cyclobutan-1-carbonsäure wurden mit 15 ml ethanolischer Salzsäure versetzt und 3h bei Rückfluss gekocht. Das Gemisch wurde anschließend im Vakuum zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 97% der Theorie

20 $C_{14}H_{19}NO_3 \cdot HCl$ (285.77)

R_t (Methode 2) 1.32 min.

102b) Ethyl 3-(benzyloxy)-1-(pyrimidin-5-carboxamido)cyclobutancarboxylat

Zu einer Lösung von 109.33 mg (0.88 mMol) Pyrimidin-5-carbonsäure in 7 ml DMF wurden 488 μ l (2.85 mMol) TEA und 380 mg (1.99 mMol) HATU gegeben und 5 min. bei

Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 265 mg (0.88 mMol) Ethyl 1-amino-3-(benzyloxy)cyclobutancarboxylat Hydrochlorid zugegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden nochmals HATU, TEA und Pyrimidin-5-carbonsäure zugegeben und 6h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde dann
 5 zur Trockne eingengt, der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen und 1 mal mit 20%iger Zitronensäurelösung, 3 mal mit Wasser, 1 mal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 70% der Theorie

10 $C_{19}H_{21}N_3O_4$ (355.39)

R_t (Methode 2) 1.94 min.

102c) 3-(Benzyloxy)-1-(pyrimidin-5-carboxamido)cyclobutancarbonsäure

Analog Beispiel (99c) wurde ausgehend von (Ethyl 3-(benzyloxy)-1-(pyrimidin-5-carboxamido)cyclobutancarboxylat mit 1N Natronlauge die Titelverbindung hergestellt.

$C_{17}H_{17}N_3O_4$ (327.33)

R_t (Methode 2) 1.62 min.

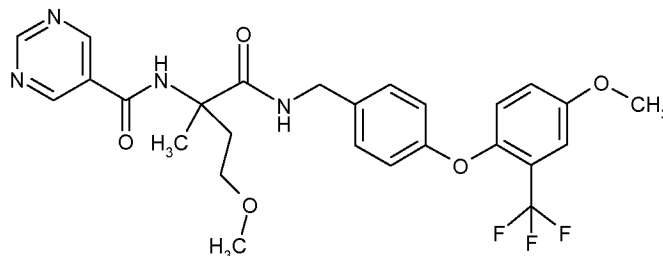
102d) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(3-(benzyloxy)-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluoromethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)cyclobutyl)amid

Analog Beispiel (1e) wurde aus (4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)phenyl)-methanamin (aus 53d) und 3-(Benzyloxy)-1-(pyrimidin-5-carboxamido)-cyclobutancarbonsäure (aus 102c) die Titelverbindung hergestellt.

$C_{32}H_{29}F_3N_4O_5$ (606.59)

25 R_t (Methode 5) 2.69 min.

Beispiel 103: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(4-methoxy-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluoromethyl)phenoxy)benzylamino)-2-methyl-1-oxobutan-2-yl)amid



103a) Ethyl 2-(diphenylmethylenamino)-4-methoxybutanoat

Zu einer Lösung von 15 g (56.11 mMol) Ethyl 2-(diphenylmethylenamino)acetat in 150 ml THF wurden bei -72 °C 60 ml (60 mMol) einer 1-molaren NaHMDS-Lösung in THF innerhalb 50 min. zugetropft. Das Gemisch wurde 30 min. bei dieser Temperatur gerührt und dann wurden 11 ml (117.1 mMol) 1-Brom-2-methoxyethan zugetropft. Nach 2h bei -71°C wurde das Eisbad entfernt und die Reaktion innerhalb 2h auf 5°C erwärmt. Das Gemisch wurde bei dieser Temperatur filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in ca. 300 ml Petrolether aufgenommen und der Niederschlag abgesaugt. Das Filtrat wurde eingeeengt und das so erhaltene Rohprodukt über Kieselgel gereinigt (Cyclohexan / EE = 8 / 2).

Ausbeute: 44% der Theorie

$C_{20}H_{23}NO_3$ (325.40)

R_f - Wert = 0.58 Methylenchlorid / Methanol 80 : 20

103b) Ethyl 2-(diphenylmethylenamino)-4-methoxy-2-methylbutanoat

Analog Beispiel (103a) wurde ausgehend von Ethyl 2-(diphenylmethylenamino)-4-methoxybutanoat, 1 mol/l NaHMDS-Lösung und Methyljodid die Titelverbindung hergestellt.

$C_{21}H_{25}NO_3$ (339.43)

R_f - Wert = 0.67 Methylenchlorid 80 : Methanol 20

103c) Ethyl 2-amino-4-methoxy-2-methylbutanoat Hydrochlorid

400 mg (1.18 mMol) Ethyl 2-(diphenylmethylenamino)-4-methoxy-2-methylbutanoat wurden in 1.5 ml THF gelöst, mit 0.49 ml (1.95 mMol) 4 N Salzsäure versetzt und 1.5h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde im Vakuum zur Trockne eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die Wasserphase wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft und mit Ethanol nachgedampft.

Ausbeute: 97% der Theorie

$C_8H_{17}NO_3 \cdot HCl$ (211.69)

R_f - Wert = 0.67 RP8-DC: Methanol + 5%ige Natriumchloridlösung (6 : 4)

103d) Ethyl 4-methoxy-2-methyl-2-(pyrimidin-5-carboxamido)butanoat

Analog Beispiel (98b) wurde aus Pyrimidin-5-carbonsäure und (Ethyl 2-amino-4-methoxy-2-methylbutanoat Hydrochlorid die Titelverbindung hergestellt.

$C_{18}H_{19}N_3O_4$ (281.31)

R_f - Wert = 0.55 Methylenchlorid + Methanol + Ammoniak (9 : 1 : 0.1)

103e) 4-Methoxy-2-methyl-2-(pyrimidin-5-carboxamido)butansäure

- 5 Analog Beispiel (98c) wurde aus Ethyl 4-methoxy-2-methyl-2-(pyrimidin-5-carboxamido)butanoat mit 1N Natronlauge die Titelverbindung hergestellt.

$C_{11}H_{15}N_3O_4$ (253.25)

R_f - Wert = 0.68 RP8-DC: Methanol + 5%ige Natriumchloridlösung (6 : 4)

- 10 103f) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(3-(benzyloxy)-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)cyclobutyl)amid

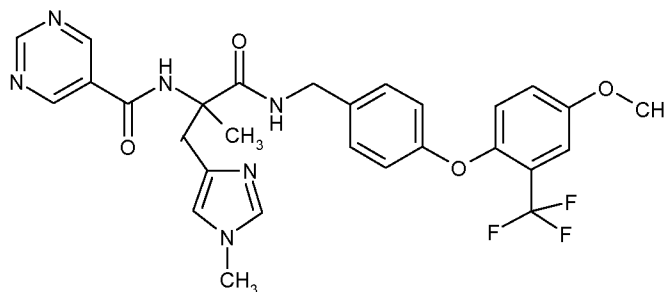
Analog Beispiel (1e) wurde aus (4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)phenyl)-methanamin (aus 53d) und 4-Methoxy-2-methyl-2-(pyrimidin-5-carboxamido)butansäure (aus 103e) die Titelverbindung hergestellt.

- 15 $C_{26}H_{27}F_3N_4O_5$ (532.51)

R_f - Wert = 0.50 Kieselgel; Methylenchlorid Methanol Ammoniak (9 : 1 : 0.1)

Beispiel 104: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylamino)-2-methyl-3-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-1-oxopropan-2-yl)-amid

20



104a) Methyl 2-amino-3-(1H-imidazol-4-yl)-2-methylpropanoat

- 25 Zu einer Lösung von 1 g (4.13 mMol) 2-Amino-3-(1H-imidazol-4-yl)-2-methylpropansäuredihydrochlorid in 10 ml Methanol wurden 0.66 ml (12.39 mMol) konz. Schwefelsäure zugetropft und 3h unter Rückfluss gekocht. Dann wurden nochmals 0.15 ml konz. Schwefelsäure zugetropft und über Nacht weiter erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung auf pH=8 eingestellt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingengt.

Ausbeute: 89% der Theorie

$C_8H_{13}N_3O_2$ (183.21)

R_f - Wert = 0.25 Kieselgel; Methylenchlorid + Ethanol + Ammoniak (80 : 20 : 0.2)

- 5 104b) Methyl 3-(1H-imidazol-4-yl)-2-methyl-2-(pyrimidin-5-carboxamido)propanoat
Analog Beispiel (1e) wurde aus Pyrimidin-5-carbonsäure und Methyl 2-amino-3-(1H-imidazol-4-yl)-2-methylpropanoat die Titelverbindung hergestellt.

$C_{13}H_{15}N_5O_3$ (289.29)

R_f - Wert = 0.52 Kieselgel; Methylenchlorid + Ethanol + Ammoniak (80 : 20 : 0.2)

10

- 104c) Methyl 2-methyl-3-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-2-(pyrimidin-5-carboxamido)-propanoat

Zu einer Lösung von 0.8 g (2.77 mMol) Methyl 3-(1H-imidazol-4-yl)-2-methyl-2-(pyrimidin-5-carboxamido)propanoat in 15 ml Acetonitril wurden bei -15°C 0.27 g einer 50%igen Natriumhydrid-Dispersion in Mineralöl zugegeben. Anschließend wurden 0.34 ml (5.53 mMol) Methyljodid zugegeben, auf -5°C erwärmt und 2h bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 5 ml Methanol versetzt, 15 min. gerührt und dann zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel; Methylenchlorid + Ethanol 92 : 8)

- 20 Ausbeute: 26% der Theorie

$C_{14}H_{17}N_5O_3$ (303.32)

R_f - Wert = 0.5 Kieselgel; Methylenchlorid + Ethanol (80 : 20)

25

- 104d) 2-Methyl-3-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-2-(pyrimidin-5-carboxamido)-propansäure

Analog Beispiel (98c) wurde aus Methyl 2-methyl-3-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-2-(pyrimidin-5-carboxamido)propanoat mit 2N Natronlauge die Titelverbindung hergestellt.

$C_{13}H_{15}N_5O_3$ (289.29)

R_t (Methode 6) 0.90 min.

30

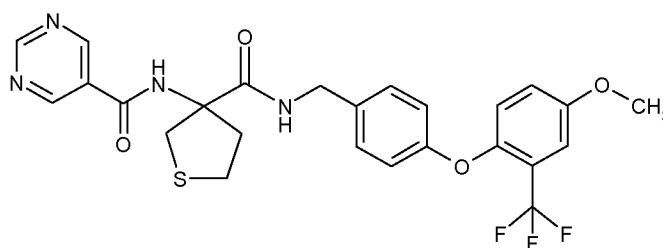
- 104e) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)-benzylamino)-2-methyl-3-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-1-oxopropan-2-yl)amid

Analog Beispiel (1e) wurde aus (4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)phenyl)-methanamin (aus 53d) und 2-Methyl-3-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-2-(pyrimidin-5-carboxamido)propansäure (aus 104d) die Titelverbindung hergestellt.

$C_{28}H_{27}F_3N_6O_4$ (568.55)

5 R_t (Methode 7) 3.51 min.

Beispiel 105: Pyrimidin-5-carbonsäure- N-(3-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)tetrahydrothiophen-3-yl)amid



10 105a) Ethyl 3-aminotetrahydrothiophene-3-carboxylat

Analog Beispiel (104a) wurde aus 3-Aminotetrahydro-3-thiophen-carbonsäure die Titelverbindung hergestellt.

$C_7H_{13}NO_2S$ (175.25)

R_f - Wert = 0.29 Kieselgel; Methylenchlorid + Ethanol + Ammoniak (95 : 5 : 0.5)

15

105b) Ethyl 3-(pyrimidin-5-carboxamido)tetrahydrothiophen-3-carboxylat

Analog Beispiel (1e) wurde aus Pyrimidin-5-carbonsäure und Ethyl 3-aminotetrahydrothiophene-3-carboxylat die Titelverbindung hergestellt.

$C_{12}H_{15}N_3O_3S$ (281.33)

20 R_f -Wert = 0.49 Kieselgel; Methylenchlorid + Ethanol + Ammoniak (9 : 1 : 0.1)

105c) 3-(Pyrimidin-5-carboxamido)tetrahydrothiophen-3-carbonsäure

Analog Beispiel (98c) wurde aus Ethyl 3-(pyrimidin-5-carboxamido)tetrahydrothiophen-3-carboxylat mit 1N Natronlauge die Titelverbindung hergestellt.

25 $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ (253.28)

R_f -Wert = 0.71 RP8-DC; Methanol + 5%ige Natriumchloridlösung (6 : 4)

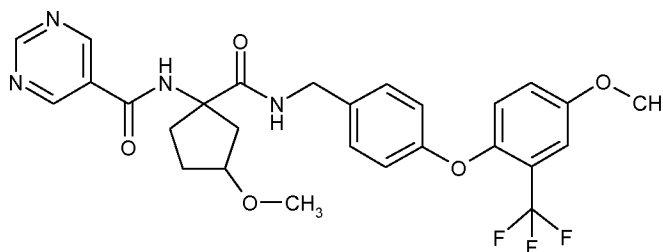
105d) Pyrimidin-5-carbonsäure- N-(3-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)tetrahydrothiophen-3-yl)amid

Analog Beispiel (1e) wurde aus (4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)phenyl)-methanamin (aus 53d) und 3-(Pyrimidin-5-carboxamido)tetrahydrothiophen-3-carbonsäure (aus 105c) die Titelverbindung hergestellt.

$C_{25}H_{23}F_3N_4O_4S$ (532.54)

5 R_f -Wert = 0.43 Kieselgel; Methylenchlorid + Ethanol + Ammoniak (9 : 1 : 0.1)

Beispiel 106: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(3-methoxy-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)cyclopentyl)amid



10 106a) *tert*-Butyl 3-hydroxy-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluoromethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)cyclopentylcarbamate

Analog Beispiel (1e) wurde ausgehend von (4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)phenyl)-methanamin (aus 53d) und 1-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-hydroxycyclopentan-carbonsäure mit TBTU die Titelverbindung hergestellt.

15 $C_{26}H_{31}F_3N_2O_6$ (524.53)

R_t (Methode 4) 2.51 min.

106b) *tert*-Butyl 3-methoxy-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)cyclopentylcarbamate

20 Zu einer Lösung von 87 mg (0.17 mMol) *tert*-Butyl 3-hydroxy-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluoromethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)cyclopentylcarbamate in 5 ml THF wurden 384 mg (3.32 mMol) Silberoxid und 470 mg (1.66 mMol) Methyljodid gegeben und 3h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden nochmals die gleichen Mengen Methyljodid und Silberoxid zugegeben und über Nacht bei 60°C gerührt. Am nächsten Tag wurden erneut
25 die gleichen Mengen Methyljodid und Silberoxid zugegeben und weitere 4h bei 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert und das Produkt mittels HPLC (Methode 1) isoliert.

Ausbeute: 24% der Theorie

$C_{27}H_{33}F_3N_2O_6$ (538.56)

R_t (Methode 4) 2.72 min.

106c) 1-Amino-3-methoxy-N-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzyl)-cyclopentancarboxamid trifluoroacetat

- 5 Analog Beispiel (30d) wurde aus *tert*-Butyl 3-methoxy-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)-phenoxy)benzylcarbamoyl)cyclopentylcarbammat mit Trifluoressigsäure die Titelverbindung hergestellt.

C₂₂H₂₅F₃N₂O₄*C₂HF₃O₂ (552.46)

R_t (Methode 4) 2.06 min.

10

106d) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(3-methoxy-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)cyclopentyl)amid

Analog Beispiel (1e) wurde aus 1-Amino-3-methoxy-N-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)-phenoxy)benzyl)cyclopentancarboxamid trifluoroacetat (aus 106c) und Pyrimidin-5-

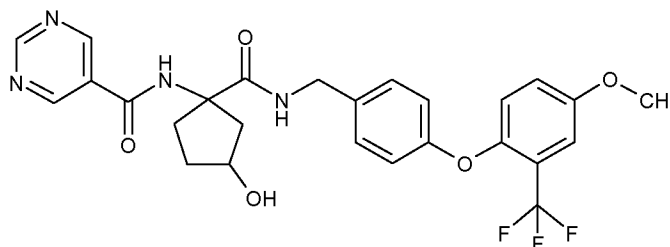
- 15 carbonsäure die Titelverbindung hergestellt.

C₂₇H₂₇F₃N₄O₅ (544.52)

R_t (Methode 4) 2.41 min.

Beispiel 107: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(3-hydroxy-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluoromethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)cyclopentyl)amid

20



107a) 1-Amino-3-hydroxy-N-(4-(4-methoxy-2-(trifluoromethyl)phenoxy)benzyl)-cyclopentancarboxamid Trifluoroacetat

- 25 Analog Beispiel (29d) wurde aus *tert*-Butyl 3-hydroxy-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)-phenoxy)benzylcarbamoyl)cyclopentylcarbammat (aus 106a) mit Trifluoressigsäure die Titelverbindung hergestellt.

C₂₁H₂₃F₃N₂O₄*C₂HF₃O₂ (538.44)

R_t (Methode 4) 2.02 min.

107b) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(3-hydroxy-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)-phenoxy)benzylcarbamoyl)cyclopentyl)amid

Analog Beispiel (1e) wurde aus 1-Amino-3-hydroxy-N-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)-phenoxy)benzyl)cyclopentancarboxamid trifluoroacetat (aus 107a) und Pyrimidin-5-

5 carbonsäure mit TBTU die Titelverbindung hergestellt.

$C_{26}H_{25}F_3N_4O_5$ (530.50)

R_t (Methode 8) 2.20 min.

Die Substanz wurde so als Gemisch der vier diastereomeren Formen erhalten. Mittels

10 HPLC an chiraler Phase wurde das Diastereomerengemisch in die vier Komponenten getrennt (Säule: Daicel IC; 250 mm x 10 mm; 5 μ m; 10°C; mobile Phase: Hexan + Ethanol (85 : 15), isokratisch; Flussrate: 6 ml/min.)

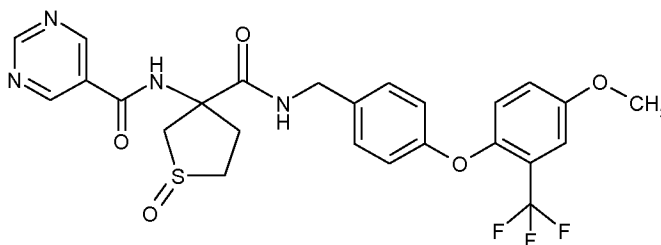
Diastereomer A: R_t = 18.792 min.

Diastereomer B: R_t = 20.846 min.

15 Diastereomer C: R_t = 24.658 min.

Diastereomer D: R_t = 30.296 min.

Beispiel 108: Pyrimidin-5-carbonsäure-{3-[4-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenoxy)-benzylcarbamoyl]-1-oxo-tetrahydro-1 λ 4*-thiophen-3-yl}-amid



20

Zu einer Lösung von 70 mg (0.13 mMol) Pyrimidin-5-carbonsäure- N-(3-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)tetrahydrothiophen-3-yl)amid (aus 105d) in 5 ml Methylenchlorid und 0.5 ml Eisessig wurden unter Eiskühlung 33 mg (0.13 mMol) 3-Chlorperoxybenzoesäure gegeben und 30 min unter Kühlung gerührt. Das Gemisch wurde mit

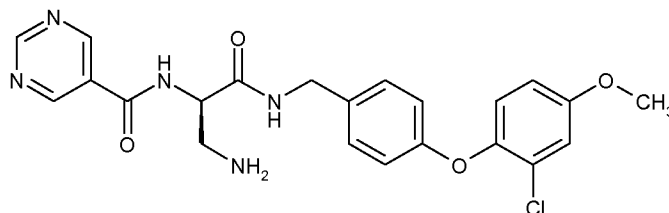
25 gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mittels HPLC gereinigt.

Ausbeute: 25% der Theorie

$C_{25}H_{23}F_3N_4O_5S$ (548.54)

R_f - Wert = 0.41 Kieselgel; Methylenchlorid + Ethanol + Ammoniak (8 : 2 : 0.2)

Beispiel 109: Pyrimidin-5-carbonsäure-(R)-N-(3-amino-1-(4-(2-chlor-4-methoxyphenoxy)-benzylamino)-1-oxopropan-2-yl)amid



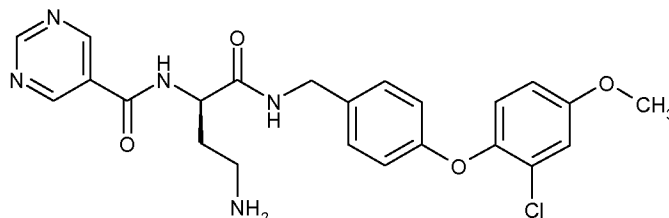
5

Analog Beispiel (21a) wurde aus (R)-*tert*-Butyl 2-amino-3-(4-(2-chlor-4-methoxyphenoxy)-benzylamino)-3-oxopropylcarbamate Trifluoressigsäure, TBTU, TEA, Pyrimidin-5-carbonsäure und Trifluoressigsäure die Titelverbindung hergestellt.

C₂₂H₂₂ClN₅O₄ (455.89)

10 R_t (Methode 8) 1.92 min.

Beispiel 110: Pyrimidin-5-carbonsäure-(R)-N-(4-amino-1-(4-(2-chlor-4-methoxyphenoxy)-benzylamino)-1-oxobutan-2-yl)amid



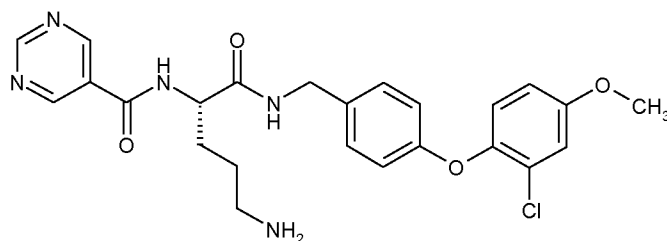
15 Analog Beispiel (21a) wurde aus (R)-*tert*-Butyl 3-amino-4-(4-(2-chlor-4-methoxyphenoxy)-benzylamino)-4-oxobutylcarbamate Trifluoressigsäure, TBTU, TEA, Pyrimidin-5-carbonsäure und Trifluoressigsäure die Titelverbindung hergestellt.

C₂₃H₂₄ClN₅O₄ (469.92)

R_t (Methode 8) 1.97 min.

20

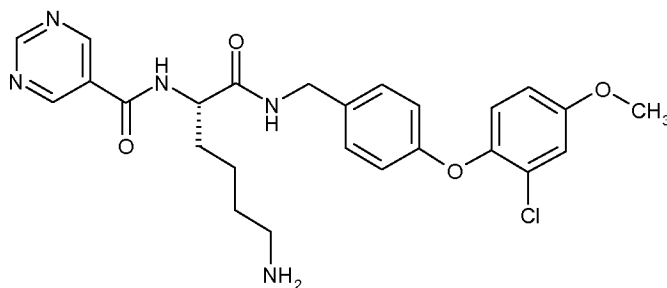
Beispiel 111: Pyrimidin-5-carbonsäure-{4-amino-1-[4-(2-chlor-4-methoxyphenoxy)-benzylcarbamoyl]-butyl}-amid



Analog Beispiel (21a) wurde ausgehend von (S)-*tert*-Butyl 4-amino-5-(4-(2-chlor-4-methoxyphenoxy)benzylamino)-5-oxopentylcarbamate Trifluoracetat, TBTU, TEA, Pyrimidin-5-carbonsäure und Trifluoressigsäure die Titelverbindung hergestellt.

5 $C_{24}H_{26}ClN_5O_4$ (483.95)
 R_t (Methode 8) 2.05 min.

Beispiel 112: Pyrimidin-5-carbonsäure-(S)-N-(6-amino-1-(4-(2-chlor-4-methoxyphenoxy)benzylamino)-1-oxohexan-2-yl)amid

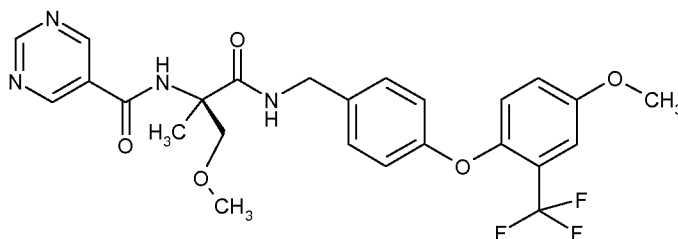


10

Analog Beispiel (21a) wurde ausgehend von (S)-*tert*-Butyl 4-amino-5-(4-(2-chlor-4-methoxyphenoxy)benzylamino)-5-oxopentylcarbamate Trifluoracetat, TBTU, TEA, Pyrimidin-5-carbonsäure und Trifluoressigsäure die Titelverbindung hergestellt.

$C_{25}H_{28}ClN_5O_4$ (497.97)
 15 R_t (Methode 8) 2.12 min.

Beispiel 113: Pyrimidin-5-carbonsäure -(R)-N-(3-methoxy-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluoromethyl)phenoxy)benzylamino)-2-methyl-1-oxopropan-2-yl)amid



20 113a) (R)-Methyl 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-methoxy-2-methylpropanoat

Analog Beispiel (106b) wurde ausgehend von (R)-2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-hydroxy-2-methylpropansäure, Silberoxid und Methyljodid in Acetonitril die Titelverbindung hergestellt.

$C_{11}H_{21}NO_5$ (247.29)

5

113b) Lithium (R)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-methoxy-2-methylpropanoat

Zu einer Lösung von 1.69 g (4.44 mMol) (R)-Methyl 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-methoxy-2-methylpropanoat in 20 ml Methanol wurden 22.21 ml (22.21 mMol) einer 1N Lithiumhydroxidlösung gegeben und 45 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion

10 wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft.

$C_{10}H_{18}NO_5 \cdot Li$ (239.19)

113c) (R)-Ethyl 2-amino-3-methoxy-2-methylpropanoat Hydrochlorid

0.93 g (3.88 mMol) Lithium (R)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-methoxy-2-methyl-

15 propanoat wurden mit 22 ml ethanolischer Salzsäure versetzt und 7 h unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

$C_7H_{15}NO_3 \cdot HCl$ (197.66)

20 113d) (R)-Ethyl 3-methoxy-2-methyl-2-(pyrimidin-5-carboxamido)propanoat

Analog Beispiel (1e) wurde ausgehend von (R)-Ethyl 2-amino-3-methoxy-2-methylpropanoat hydrochlorid, TBTU, TEA, Pyrimidin-5-carbonsäure die Titelverbindung hergestellt.

$C_{12}H_{17}N_3O_4$ (267.28)

25 R_f - Wert = 0.19 Kieselgel; Methylenchlorid + Ethanol (95 : 5)

113e) (R)-3-Methoxy-2-methyl-2-(pyrimidine-5-carboxamido)propansäure Dihydrochlorid

0.8 g (2.99 mMol) (R)-Ethyl 3-methoxy-2-methyl-2-(pyrimidin-5-carboxamido)propanoat in 20 ml Methanol wurden mit 6N Salzsäure versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft und mit Acetonitril nachgedampft.

30

Ausbeute: 86% der Theorie

$C_{10}H_{13}N_3O_4 \cdot 2HCl$ (312.15)

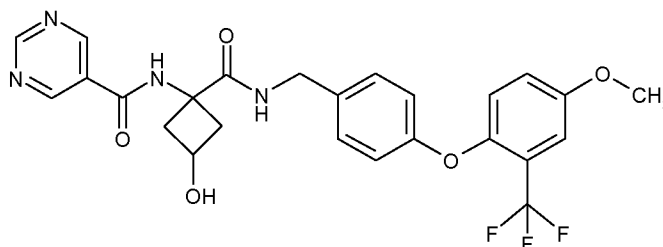
113f) Pyrimidin-5-carbonsäure -(R)-N-(3-methoxy-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluoromethyl)phenoxy)benzylamino)-2-methyl-1-oxopropan-2-yl)amid

Analog Beispiel (1e) wurde aus (4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)phenyl)-methanamin (aus 53d) und (R)-3-Methoxy-2-methyl-2-(pyrimidin-5-carboxamido)-propansäure Dihydrochlorid (aus 113e) die Titelverbindung hergestellt.

$C_{25}H_{25}F_3N_4O_5$ (518.49)

R_t (Methode 7) 4.14 min.

10 Beispiel 114: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(3-hydroxy-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluoromethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)cyclobutyl)amid



114a) Ethyl 1-amino-3-(benzyloxy)cyclobutancarboxylat Hydrochlorid

Analog Beispiel (113c) wurde ausgehend von 1-Amino-3-benzyloxycyclobutan-1-carbonsäure und ethanolischer Salzsäure die Titelverbindung hergestellt.

Ausbeute: 98% der Theorie (Rohprodukt)

$C_{14}H_{19}NO_3 \cdot HCl$ (285.77)

R_t (Methode 2) 1.35 min.

20 114b) Ethyl 1-amino-3-hydroxycyclobutancarboxylat hydrochlorid

200 mg (0.7 mMol) (R)-Ethyl 3-methoxy-2-methyl-2-(pyrimidin-5-carboxamido)propanoat in 5 ml Ethanol wurden mit 200 mg Pd/Kohle (10%) versetzt und bei Raumtemperatur unter 50 psi Wasserstoffdruck hydriert. Anschließend wurde filtriert und im Vakuum zur Trockne eingedampft.

25 Ausbeute: 95% der Theorie

$C_7H_{13}NO_3 \cdot HCl$ (195.64)

R_t (Methode 2) 0.27 min.

114c) Ethyl 3-hydroxy-1-(pyrimidin-5-carboxamido)cyclobutancarboxylat

Analog Beispiel (1e) wurde aus Ethyl 1-amino-3-hydroxycyclobutancarboxylat Hydrochlorid und Pyrimidin-5-carbonsäure die Titelverbindung hergestellt.

$C_{12}H_{15}N_3O_4$ (265.27)

5 114d) 3-Hydroxy-1-(pyrimidin-5-carboxamido)cyclobutancarbonsäure

Analog Beispiel (98c) wurde aus Ethyl 3-hydroxy-1-(pyrimidin-5-carboxamido)cyclobutan-carboxylat mit 1N Natronlauge in THF und Ethanol die Titelverbindung hergestellt.

$C_{10}H_{11}N_3O_4$ (237.21)

R_t (Methode 2) 0.29 min.

10

114e) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(3-hydroxy-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)cyclobutyl)amid

Analog Beispiel (1e) wurde aus (4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)phenyl)-methanamin (aus 53d) und 3-Hydroxy-1-(pyrimidin-5-carboxamido)cyclobutancarbonsäure (aus 114d) die Titelverbindung hergestellt.

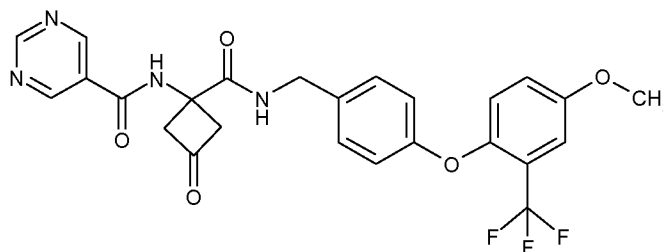
15

$C_{25}H_{25}F_3N_4O_5$ (518.49)

R_t (Methode 5) 2.27 min.

Beispiel 115: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)-3-oxocyclobutyl)amid

20



40 mg (0.08 mMol) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(3-hydroxy-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)cyclobutyl)amid (aus 114e) in 2 ml Acetonitril wurden mit 44 mg (0.1 mMol) Dess-Martin-Periodan versetzt und 4h bei Raumtemperatur gerührt.

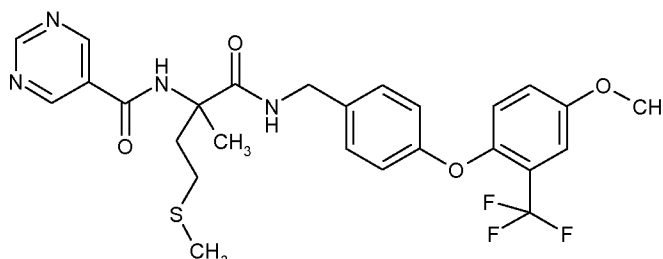
25 Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mittels HPLC gereinigt.

Ausbeute: 70% der Theorie

$C_{25}H_{21}F_3N_4O_5$ (514.45)

R_t (Methode 5) 2.41 min.

Beispiel 116: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)-benzylamino)-2-methyl-4-(methylthio)-1-oxobutan-2-yl)amid



5 116a) Methyl 2-amino-2-methyl-4-(methylthio)butanoat

500 mg (3.06 mMol) 2-Amino-2-methyl-4-(methylthio)butansäure in 13.21 ml (80.09 mMol) Methanol wurden bei 80°C mit 0.1 ml (1.84 mMol) Schwefelsäure versetzt und über Nacht bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand wurde in halbgesättigter Kaliumcarbonatlösung gelöst und mit Methylenchlorid
10 extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingengt.

Ausbeute: 30% der Theorie

$C_7H_{15}NO_2S$ (177.27)

15 116b) Methyl-2-methyl-4-(methylthio)-2-(pyrimidin-5-carboxamido)butanoat

Analog Beispiel (1e) wurde aus Pyrimidin-5-carbonsäure und Methyl 2-amino-2-methyl-4-(methylthio)butanoat die Titelverbindung hergestellt.

$C_{12}H_{17}N_3O_3S$ (283.35)

R_t (Methode 10) 1.48 min.

20

116c) 2-Methyl-4-(methylthio)-2-(pyrimidin-5-carboxamido)butansäure

Analog Beispiel (98c) wurde aus Methyl 2-methyl-4-(methylthio)-2-(pyrimidin-5-carboxamido)butanoat mit 2N Natronlauge in Methanol die Titelverbindung hergestellt.

$C_{11}H_{15}N_3O_3S$ (269.32)

25 R_t (Methode 10) 1.32 min.

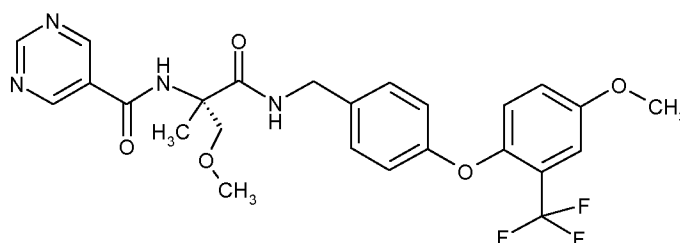
116d) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)-benzylamino)-2-methyl-4-(methylthio)-1-oxobutan-2-yl)amid

Analog Beispiel (1e) wurde aus (4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)phenyl)-methanamin (aus 53d) und 2-Methyl-4-(methylthio)-2-(pyrimidin-5-carboxamido)-butansäure (aus 116c) die Titelverbindung hergestellt.

$C_{26}H_{27}F_3N_4O_4S$ (548.58)

5 R_t (Methode 10) 2.02 min.

Beispiel 117: Pyrimidin-5-carbonsäure (S)-N-(3-methoxy-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylamino)-2-methyl-1-oxopropan-2-yl)amid



10 117a) (S)-Methyl 2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-methoxy-2-methylpropanoat

Analog Beispiel (106b) wurde ausgehend von (S)-2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-hydroxy-2-methylpropansäure, Silberoxid und Methyljodid in Acetonitril die Titelverbindung hergestellt.

$C_{11}H_{21}NO_5$ (247.29)

15

117b) (S)-Methyl 2-amino-3-methoxy-2-methylpropanoat Hydrochlorid

Analog Beispiel (113c) wurde ausgehend von (S)-Methyl 2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-methoxy-2-methylpropanoat und ethanolischer Salzsäure die Titelverbindung hergestellt.

$C_6H_{13}NO_3 \cdot HCl$ (183.63)

20

117c) (S)-Methyl 3-methoxy-2-methyl-2-(pyrimidin-5-carboxamido)propanoat

Analog Beispiel (1e) wurde aus (S)-Methyl 2-amino-3-methoxy-2-methylpropanoat Hydrochlorid und Pyrimidin-5-carbonsäure die Titelverbindung hergestellt.

$C_{11}H_{15}N_3O_4$ (253.25)

25 R_f - Wert = 0.31 Kieselgel; Methylenchlorid + Ethanol (95 : 5)

117d) (S)-3-Methoxy-2-methyl-2-(pyrimidin-5-carboxamido)propansäure

Analog Beispiel (98c) wurde aus (S)-Methyl 3-methoxy-2-methyl-2-(pyrimidin-5-carboxamido)propanoat mit 2N Natronlauge in Methanol die Titelverbindung hergestellt.

30 $C_{10}H_{13}N_3O_4$ (239.23)

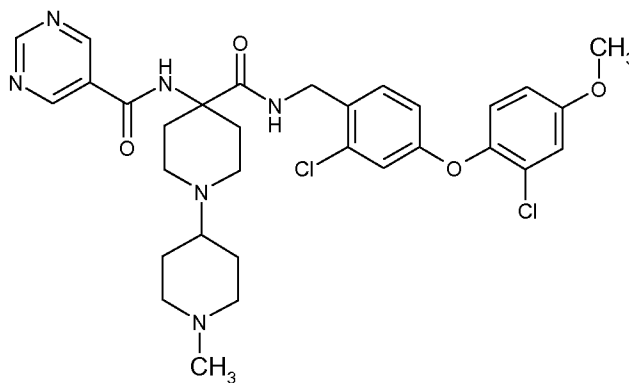
117e) Pyrimidin-5-carbonsäure (S)-N-(3-methoxy-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylamino)-2-methyl-1-oxopropan-2-yl)amid

Analog Beispiel (1e) wurde aus (4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)phenyl)-methanamin (aus 53d) und (S)-3-Methoxy-2-methyl-2-(pyrimidin-5-carboxamido)propansäure (aus 117d) die Titelverbindung hergestellt.

$C_{25}H_{25}F_3N_4O_5$ (518.49)

R_t (Methode 9) 2.02 min.

10 Beispiel 118: N-(2-Chlor-4-(2-chlor-4-methoxyphenoxy)benzyl)-1'-methyl-4-(pyrimidin-5-carboxamido)-1,4'-bipiperidin-4-carboxamid



118a) 2-Chlor-4-(2-chlor-4-methoxyphenoxy)benzonitril

Analog Beispiel (1a) wurde aus 2-Chlor-4-fluorbenzonitril und 2-Chlor-4-methoxyphenol in DMSO die Titelverbindung hergestellt.

$C_{14}H_9Cl_2NO_2$ (294.13)

R_t (Methode 1) 2.25 min.

118b) (2-Chlor-4-(2-chlor-4-methoxyphenoxy)phenyl)methanamin Trifluoroacetat

Analog Beispiel (29a) wurde ausgehend von Lithiumaluminiumhydrid und 2-Chlor-4-(2-chlor-4-methoxyphenoxy)benzonitril in THF die Titelverbindung hergestellt.

$C_{14}H_{13}Cl_2NO_2 \cdot C_2HF_3O_2$ (412.19)

R_t (Methode 1) 1.40 min.

118c) Methyl 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1'-methyl-1,4'-bipiperidin-4-carboxylat

Zu einer Lösung von 0.21 ml (1.79 mMol) 1-Methyl-4-piperidon in 10 ml Dichlormethan wurden 0.1 ml (1.79 mMol) Eisessig und 0.46 g (1.79 mMol) Methyl 4-(tert-butoxy-

carbonylamino)piperidin-4-carboxylat gegeben und 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 0.57 g (2.69 mMol) Natriumtriacetoxyborhydrid zugefügt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter Natriumhydrogensulfatlösung versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 91% der Theorie

$C_{18}H_{33}N_3O_4$ (355.47)

118d) Methyl 4-amino-1'-methyl-1,4'-bipiperidin-4-carboxylat Trihydrochlorid

0.71 g (2 mMol) Methyl 4-(*tert*-butoxycarbonylamino)-1'-methyl-1,4'-bipiperidin-4-carboxylat wurden mit 4 ml (16 mMol) 4 mol/l Salzsäure versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde bis zur Trockne eingeengt und das so erhaltene Rohprodukt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

$C_{13}H_{25}N_3O_2 \cdot 3HCl$ (364.74)

118e) Methyl 1'-methyl-4-(pyrimidin-5-carboxamido)-1,4'-bipiperidin-4-carboxylat

Analog Beispiel (1e) wurde aus Methyl 4-amino-1'-methyl-1,4'-bipiperidin-4-carboxylat Trihydrochlorid und Pyrimidin-5-carbonsäure die Titelverbindung hergestellt.

$C_{11}H_{15}N_3O_4$ (361.44)

R_t (Methode 10) 0.18 min.

118f) Natrium 1'-methyl-4-(pyrimidin-5-carboxamido)-1,4'-bipiperidin-4-carboxylat

Analog Beispiel (98c) wurde aus Methyl 1'-methyl-4-(pyrimidin-5-carboxamido)-1,4'-bipiperidin-4-carboxylat mit 2N Natronlauge in Methanol die Titelverbindung hergestellt.

$C_{17}H_{24}N_5O_3$ (369.39)

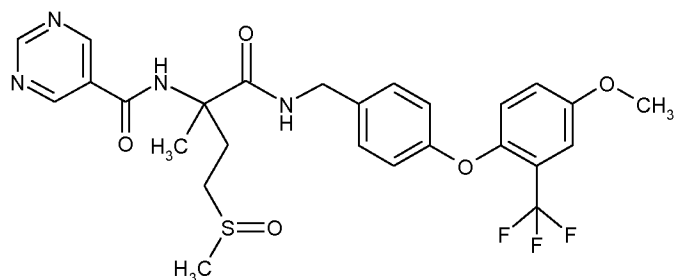
118g) N-(2-Chlor-4-(2-chlor-4-methoxyphenoxy)benzyl)-1'-methyl-4-(pyrimidin-5-carboxamido)-1,4'-bipiperidin-4-carboxamid

Analog Beispiel (1e) wurde aus (2-Chlor-4-(2-chlor-4-methoxyphenoxy)phenyl)-methanamin Trifluoroacetat (aus 118b) und Natrium 1'-methyl-4-(pyrimidin-5-carboxamido)-1,4'-bipiperidin-4-carboxylat (aus 118f) die Titelverbindung hergestellt.

$C_{31}H_{36}Cl_2N_6O_4$ (627.57)

R_t (Methode 10) 1.31 min.

Beispiel 119: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-(4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)-benzylamino)-2-methyl-4-(methylsulfinyl)-1-oxobutan-2-yl)amid

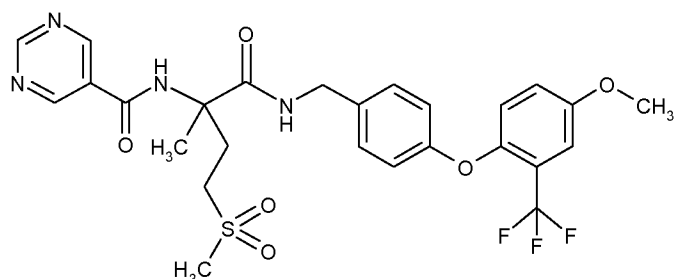


Analog Beispiel (108a) wurde aus Pyridin-5-carbonsäure-N-(1-(4-(4-methoxy-2-(trifluor-
methyl)phenoxy)benzylamino)-2-methyl-4-(methylthio)-1-oxobutan-2-yl)amid (aus 116d),
mit 3-Chlorperoxybenzoesäure in Eisessig die Titelverbindung hergestellt.

$C_{26}H_{27}F_3N_4O_5S$ (564.58)

R_t (Methode 10) 1.75 min.

Beispiel 120: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)-benzylamino)-2-methyl-4-(methylsulfonyl)-1-oxobutan-2-yl)amid

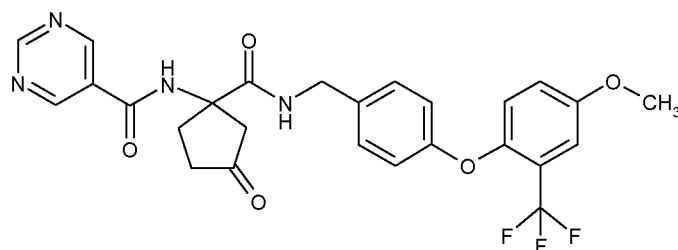


Analog Beispiel (108a) wurde aus Pyridin-5-carbonsäure-N-(1-(4-(4-methoxy-2-(trifluor-
methyl)phenoxy)benzylamino)-2-methyl-4-(methylthio)-1-oxobutan-2-yl)amid (aus 116d),
mit 3-Chlorperoxybenzoesäure in Eisessig die Titelverbindung hergestellt.

$C_{26}H_{27}F_3N_4O_6S$ (580.58)

R_t (Methode 10) 1.84 min.

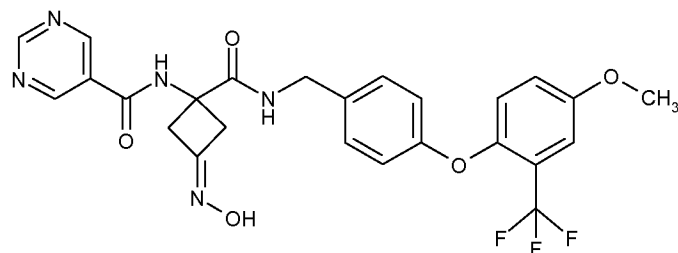
Beispiel 121: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)-benzylcarbamoyl)-3-oxocyclopentyl)amid



Analog Beispiel (115a) wurde aus Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(3-hydroxy-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluoromethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)cyclopentyl)amid (aus 107b) mit Dess-Martin-Periodan die Titelverbindung hergestellt.

5 $C_{26}H_{23}F_3N_4O_5$ (528.48)
 R_t (Methode 4) 2.32 min.

Beispiel 122: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(3-(hydroxyimino)-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluoromethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)cyclobutyl)amid



10

73 mg (0.14 mMol) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-(4-(4-methoxy-2-(trifluoromethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)-3-oxocyclobutyl)amid (aus 115a) in 2 ml Ethanol wurden mit 26 μ l (0.43 mMol) 50%ige Hydroxylaminlösung in Wasser versetzt und 2h unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft und das so

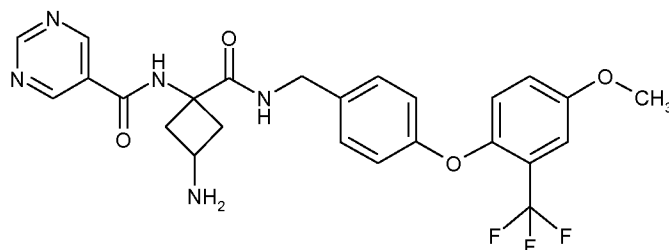
15 erhaltene Rohprodukt mittels HPLC gereinigt.

Ausbeute: 49% der Theorie

$C_{25}H_{22}F_3N_5O_5$ (529.47)

R_t (Methode 11) 1.14 min.

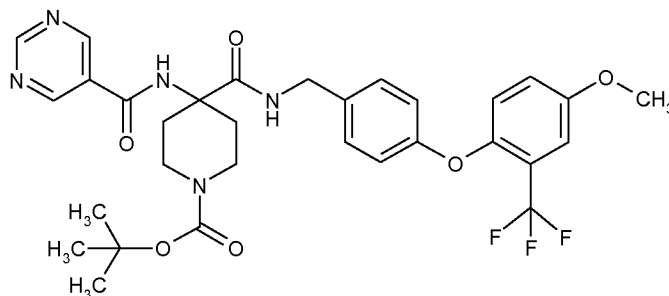
20 Beispiel 123: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(3-amino-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluoromethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)cyclobutyl)amid



Analog Beispiel (1b) wurde aus Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(3-(hydroxyimino)-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)cyclobutyl)amid (aus 122a) in methanolischem Ammoniak die Titelverbindung hergestellt.

5 $C_{25}H_{24}F_3N_5O_4$ (515.49)
 R_t (Methode 5) 1.96 min.

Beispiel 124: tert-Butyl 4-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)-4-(pyrimidin-5-carboxamido)piperidin-1-carboxylat



10

124a) 1-tert-Butyl 4-methyl 4-(pyrimidin-5-carboxamido)piperidin-1,4-dicarboxylat

Analog Beispiel (1e) wurde aus 1-tert-Butyl 4-methyl 4-aminopiperidin-1,4-dicarboxylat und Pyrimidin-5-carbonsäure die Titelverbindung hergestellt.

$C_{17}H_{24}N_4O_5$ (364.40)
 15 R_t (Methode 2) 1.85 min.

124b) 1-(tert-Butoxycarbonyl)-4-(pyrimidin-5-carboxamido)piperidin-4-carbonsäure

Analog Beispiel (98c) wurde ausgehend von 1-tert-Butyl 4-methyl 4-(pyrimidin-5-carboxamido)piperidin-1,4-dicarboxylat und 1N Natronlauge in THF die Titelverbindung hergestellt.

20

$C_{16}H_{22}N_4O_5$ (350.37)
 R_t (Methode 2) 1.79 min.

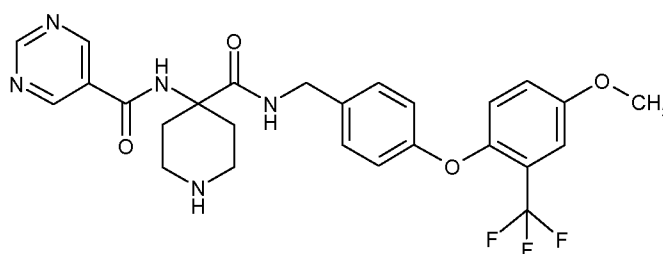
124c) tert-Butyl 4-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)-4-(pyrimidin-5-carboxamido)piperidin-1-carboxylat

Analog Beispiel (1e) wurde ausgehend von (4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)-phenyl)methanamin (aus 53d) und 1-(tert-Butoxycarbonyl)-4-(pyrimidin-5-carboxamido)-piperidin-4-carbonsäure (aus 124b) die Titelverbindung hergestellt.

$C_{31}H_{34}F_3N_5O_6$ (629.63)

R_t (Methode 2) 2.57 min.

Beispiel 125: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(4-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)piperidin-4-yl)amid

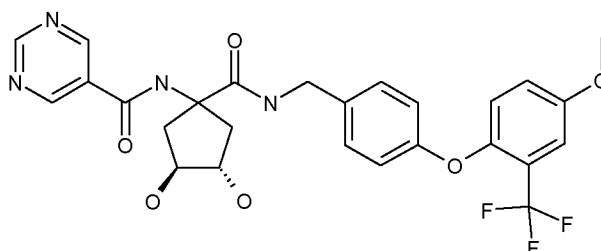


Analog Beispiel (29d) wurde ausgehend von tert-Butyl 4-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)-4-(pyrimidin-5-carboxamido)piperidin-1-carboxylat mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan die Titelverbindung hergestellt.

$C_{26}H_{26}F_3N_5O_4$ (529.52)

R_t (Methode 2) 1.85 min.

Beispiel 126: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-((3S,4S)-3,4-dihydroxy-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)cyclopentyl)amid



126a) tert-Butyl 1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)-cyclopent-3-enylcarbamat

Analog Beispiel (1e) wurde ausgehend von (4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)-phenyl)methanamin (aus 53d) und 1-(tert-Butoxycarbonylamino)cyclopent-3-encarbonsäure die Titelverbindung hergestellt.

$C_{26}H_{29}F_3N_2O_5$ (629.63)
 R_t (Methode 4) 2.74 min.

126b) 1-Amino-N-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzyl)cyclopent-3-en-carboxamid Trifluoroacetat

Analog Beispiel (30d) wurde aus *tert*-Butyl 1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)-benzylcarbamoyl)cyclopent-3-enylcarbamate mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan die Titelverbindung hergestellt.

$C_{21}H_{21}F_3N_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$ (520.42)
 R_t (Methode 4) 2.01 min.

126c) N-(1-(4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)cyclopent-3-enyl)pyrimidin-5-carboxamid

Analog Beispiel (1e) wurde aus 1-Amino-N-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)-benzyl)cyclopent-3-enecarboxamid Trifluoroacetat und Pyrimidin-5-carbonsäure die Titelverbindung hergestellt.

$C_{26}H_{23}N_4O_4$ (512.48)
 R_t (Methode 2) 2.41 min.

126d) N-(3-(4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)-6-oxabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pyrimidin-5-carboxamid

Analog Beispiel (109a) wurde aus N-(1-(4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)-benzylcarbamoyl)cyclopent-3-enyl)pyrimidin-5-carboxamid mit 3-Chlorperoxybenzoesäure in Dichlormethan die Titelverbindung hergestellt.

$C_{26}H_{23}F_3N_4O_5$ (528.48)
 R_t (Methode 4) 2.32 min.

126e) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-((3S,4S)-3,4-dihydroxy-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)cyclopentyl)amid

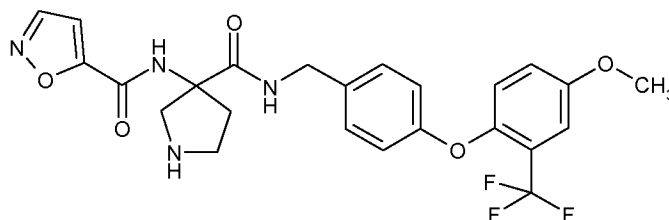
100 mg (0.19 mMol) N-(3-(4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)-6-oxabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pyrimidin-5-carboxamid (aus 126d) in 2.5 ml Acetonitril wurden mit 1 ml Schwefelsäure versetzt und 15 min. bei 80°C gerührt. Das Gemisch wurde mit 1N Natronlauge versetzt und die Phasen wurden getrennt. Aus der Acetonitrilphase wurde mittels HPLC (Präparative Methode 1) das Produkt isoliert.

Ausbeute: 4% der Theorie

$C_{26}H_{25}F_3N_4O_6$ (546.50)

R_t (Methode 4) 2.32 min.

- 5 Beispiel 127: N-(3-(4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)pyrrolidin-3-yl)isoxazol-5-carboxamid



127a) 1-(tert-Butoxycarbonyl)-3-(isoxazol-5-carboxamido)pyrrolidin-3-carbonsäure

- 10 Analog Beispiel (100b) wurde aus 3-Amino-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-carbonsäure und Isoxazole-5-carbonylchlorid in Pyridin die Titelverbindung hergestellt.

$C_{14}H_{19}N_3O_6$ (325.32)

R_t (Methode 10) 1.55 min.

- 15 127b) tert-Butyl 3-(isoxazol-5-carboxamido)-3-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)pyrrolidin-1-carboxylat

Analog Beispiel (1e) wurde aus (4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)phenyl)-methanamin (aus 53d) und 1-(tert-Butoxycarbonyl)-3-(isoxazol-5-carboxamido)pyrrolidin-3-carbonsäure die Titelverbindung hergestellt.

$C_{29}H_{31}F_3N_4O_7$ (604.57)

- 20 R_t (Methode 10) 2.14 min.

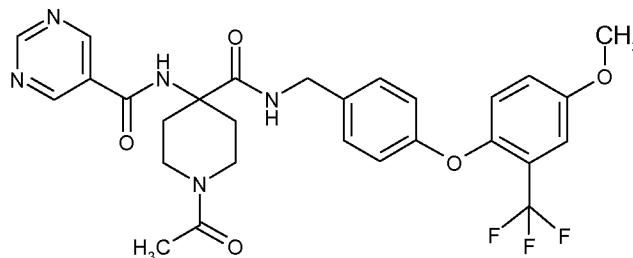
127c) N-(3-(4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)pyrrolidin-3-yl)-isoxazol-5-carboxamid

- 25 Analog Beispiel (29d) wurde aus tert-Butyl 1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)-benzylcarbamoyl)cyclopent-3-enylcarbammat mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan die Titelverbindung hergestellt.

$C_{24}H_{23}F_3N_4O_5$ (504.46)

R_t (Methode 10) 1.45 min.

Beispiel 128: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-acetyl-4-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)-phenoxy)benzylcarbonyl)piperidin-4-yl)amid



128a) Methyl 4-(pyrimidin-5-carboxamido)piperidin-4-carboxylat Trifluoracetat

5 Analog Beispiel (30d) wurde aus 1-*tert*-Butyl 4-methyl 4-(pyrimidin-5-carboxamido)-piperidin-1,4-dicarboxylat (aus 124a) mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan die Titelverbindung hergestellt.

$C_{12}H_{16}N_4O_3 \cdot C_2HF_3O_2$ (378.30)

R_t (Methode 12) 0.897 min.

10

128b) Methyl 1-acetyl-4-(pyrimidin-5-carboxamido)piperidin-4-carboxylat

Die Titelverbindung wurde aus Methyl 4-(pyrimidin-5-carboxamido)piperidin-4-carboxylat Trifluoracetat und Acetylchlorid in Pyridin hergestellt.

$C_{14}H_{18}N_4O_4$ (306.32)

15

128c) 1-Acetyl-4-(pyrimidin-5-carboxamido)piperidin-4-carbonsäure

Analog Beispiel (98c) wurde aus Methyl 1-acetyl-4-(pyrimidin-5-carboxamido)piperidin-4-carboxylat mit 1N Natronlauge in THF die Titelverbindung hergestellt.

$C_{13}H_{16}N_4O_4$ (292.29)

20

128d) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-acetyl-4-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)-phenoxy)benzylcarbonyl)piperidin-4-yl)amid

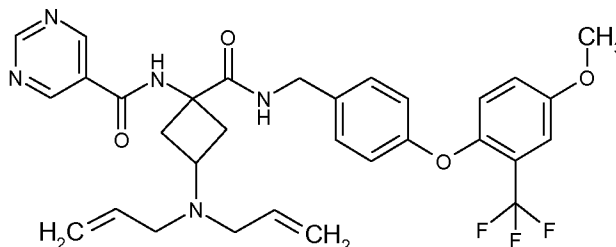
Analog Beispiel (1e) wurde aus (4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)phenyl)-methanamin (aus 53d) und 1-Acetyl-4-(pyrimidin-5-carboxamido)piperidin-4-carbonsäure (aus 128c) die Titelverbindung hergestellt.

25

$C_{28}H_{28}F_3N_5O_5$ (571.55)

R_t (Methode 2) 2.13 min.

Beispiel 129: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(3-(diallylamino)-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluoromethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)cyclobutyl)amid



129a) Ethyl 1-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-hydroxycyclobutancarboxylat

- 5 Analog Beispiel (29b) wurde ausgehend von Ethyl 1-amino-3-hydroxycyclobutan-carboxylat hydrochlorid (aus 114b), TEA und Di-*tert*-butyldicarbonat in DMF die Titelverbindung hergestellt.

$C_{12}H_{21}NO_5$ (259.30)

R_t (Methode 2) 1.64 min.

10

129b) Ethyl 1-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-oxocyclobutanecarboxylat

Analog Beispiel (115a) wurde aus Ethyl 1-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-hydroxycyclo-butancarboxylat mit Dess-Martin-Periodan in Dichlormethan die Titelverbindung hergestellt.

15 $C_{12}H_{19}NO_5$ (257.28)

R_t (Methode 2) 1.94 min.

129c) Ethyl 1-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-(diallylamino)cyclobutancarboxylat

- 20 Analog Beispiel (118c) wurde aus Ethyl 1-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-oxocyclo-butancarboxylat und Diallylamin mit Natriumtriacetoxyborhydrid die Titelverbindung hergestellt.

$C_{18}H_{30}N_2O_4$ (338.44)

R_t (Methode 2) 1.50 min.

25 129d) 1-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-(diallylamino)cyclobutancarbonsäure

Analog Beispiel (98c) wurde aus Ethyl 1-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-(diallylamino)-cyclobutancarboxylat mit 1N Natronlauge in THF und Ethanol die Titelverbindung hergestellt.

$C_{16}H_{26}N_2O_4$ (310.39)

R_t (Methode 2) 1.27 min.

129e) tert-Butyl 3-(diallylamino)-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzyl-carbamoyl)cyclobutylcarbamate

- 5 Analog Beispiel (1e) wurde aus (4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)phenyl)-methanamin (aus 53d) und 1-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-(diallylamino)-cyclobutancarbonsäure die Titelverbindung hergestellt.

C₃₁H₃₈F₃N₃O₅ (589.65)

R_t (Methode 5) 2.25 min.

10

129f) 1-Amino-3-(diallylamino)-N-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzyl)-cyclobutanecarboxamid

Analog Beispiel (29d) wurde aus tert-Butyl 3-(diallylamino)-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)cyclobutylcarbamate mit Trifluoressigsäure in

- 15 Dichlormethan die Titelverbindung hergestellt.

C₂₆H₃₀F₃N₃O₃ (489.53)

R_t (Methode 5) 1.93 min.

129g) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(3-(diallylamino)-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)cyclobutyl)amid

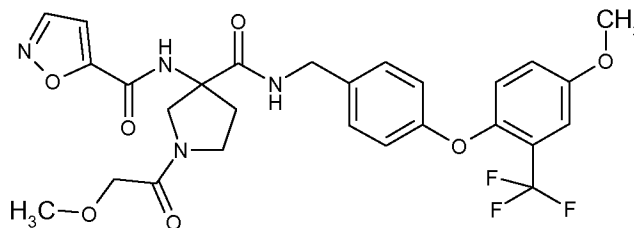
20

Analog Beispiel (1e) wurde aus 1-Amino-3-(diallylamino)-N-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzyl)cyclobutanecarboxamid (aus 129f) und Pyrimidin-5-carbonsäure die Titelverbindung hergestellt.

C₃₁H₃₂F₃N₅O₄ (595.62)

- 25 R_t (Methode 5) 2.09 min.

Beispiel 130: N-(3-(4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)-1-(2-methoxyacetyl)pyrrolidin-3-yl)isoxazol-5-carboxamid

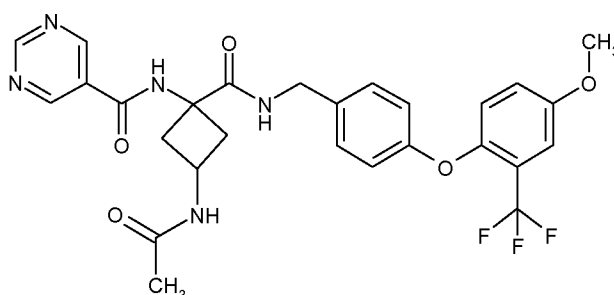


Analog Beispiel (100b) wurde aus N-(3-(4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)-benzylcarbamoyl)pyrrolidin-3-yl)isoxazol-5-carboxamid Trifluoacetat (aus 127c) und Methoxyacetylchlorid in Pyridin die Titelverbindung hergestellt.

$C_{27}H_{27}F_3N_4O_7$ (576.52)

5 R_t (Methode 10) 1.82 min.

Beispiel 131: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(3-acetamido-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluoromethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)cyclobutyl)amid



10 Zu einer Lösung von 18 mg (0.03 mMol) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(3-amino-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)cyclobutyl)amid trifluoroacetat (aus 123a) in 1 ml Dichlormethan wurden 20.1 µl (0.14 mMol) TEA, 3.54 mg (0.03 mMol) DMAP und 2.29 µl (0.03 mMol) Acetylchlorid zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand
15 wurde in Acetonitril aufgenommen, filtriert und eingengt. Das so erhaltene Produkt wurde mittels HPLC gereinigt.

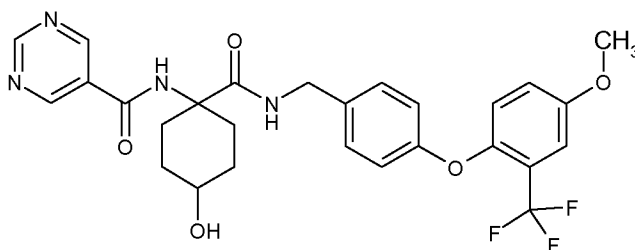
Ausbeute: 31% der Theorie

$C_{27}H_{26}F_3N_5O_5$ (557.52)

R_t (Methode 5) 2.29 min.

20

Beispiel 132: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(4-hydroxy-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)cyclohexyl)amid



132a) *tert*-Butyl 4-hydroxy-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzyl)-
carbamoyl)cyclohexylcarbamate

Analog Beispiel (1e) wurde aus (4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)phenyl)-
methanamin (aus 53d) und 1-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-4-hydroxycyclohexan-
5 carbonsäure die Titelverbindung hergestellt.

$C_{27}H_{33}F_3N_2O_6$ (538.56)

R_t (Methode 5) 2.57 min.

132b) 1-Amino-4-hydroxy-N-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzyl)-
10 cyclohexancarboxamid Trifluoroacetat

Analog Beispiel (29d) wurde aus *tert*-Butyl 4-hydroxy-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)-
phenoxy)benzylcarbamoyl)cyclohexylcarbamate mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan
die Titelverbindung hergestellt.

$C_{22}H_{25}F_3N_2O_4 \cdot C_2HF_3O_2$ (552.46)

15 R_t (Methode 5) 1.83 min.

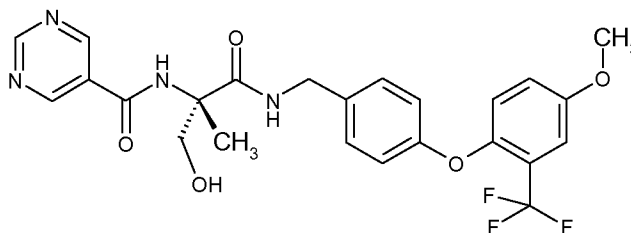
132c) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(4-hydroxy-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)-
20 phenoxy)benzylcarbamoyl)cyclohexyl)amid

Analog Beispiel (1e) wurde aus 1-Amino-4-hydroxy-N-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)-
phenoxy)benzyl)cyclohexancarboxamid trifluoroacetat (aus 132b) und Pyrimidin-5-carbon-
säure die Titelverbindung hergestellt.

$C_{27}H_{27}F_3N_4O_5$ (544.52)

R_t (Methode 5) 2.78 min.

25 Beispiel 133: Pyrimidin-5-carbonsäure-(S)-N-(3-hydroxy-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluor-
methyl)phenoxy)benzylamino)-2-methyl-1-oxopropan-2-yl)amid



133a) (S)-*tert*-Butyl 3-hydroxy-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylamino)-
2-methyl-1-oxopropan-2-ylcarbamate

Analog Beispiel (1e) wurde aus (4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)phenyl)-methanamin (aus 53d) und (S)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-hydroxy-2-methylpropansäure die Titelverbindung hergestellt.

$C_{24}H_{29}F_3N_2O_6$ (498.49)

5 R_t (Methode 10) 2.07 min.

133b) (S)-2-Amino-3-hydroxy-N-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzyl)-2-methylpropanamid Hydrochlorid

250 mg (0.51 mMol) (S)-*tert*-Butyl 3-hydroxy-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)-benzylamino)-2-methyl-1-oxopropan-2-ylcarbamate wurden mit 1.23 ml (4.91 mMol) 4N Salzsäure in Dioxan versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum zur Trockne eingeeengt.

Ausbeute: 100% der Theorie

$C_{19}H_{21}F_3N_2O_4 \cdot HCl$ (434.84)

15 R_t (Methode 10) 1.42 min.

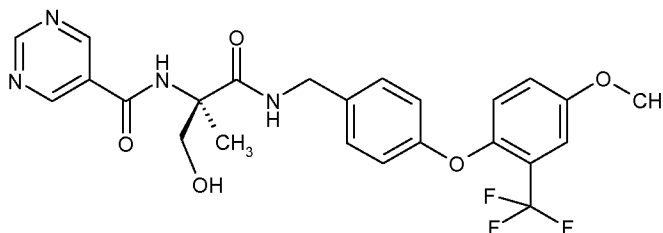
133c) Pyrimidin-5-carbonsäure-(S)-N-(3-hydroxy-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylamino)-2-methyl-1-oxopropan-2-yl)amid

Analog Beispiel (1e) wurde aus (S)-2-Amino-3-hydroxy-N-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzyl)-2-methylpropanamid hydrochlorid (aus 133b) und Pyrimidin-5-carbonsäure die Titelverbindung hergestellt.

$C_{24}H_{23}F_3N_4O_5$ (504.46)

R_t (Methode 10) 1.79 min.

25 Beispiel 134: Pyrimidin-5-carbonsäure-(R)-N-(3-hydroxy-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylamino)-2-methyl-1-oxopropan-2-yl)amid



134a) (R)-*tert*-Butyl 3-hydroxy-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)-benzylamino)-2-methyl-1-oxopropan-2-ylcarbamate

Analog Beispiel (1e) wurde aus (4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)phenyl)-methanamin (aus 53d) und (R)-2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-hydroxy-2-methylpropansäure die Titelverbindung hergestellt.

$C_{24}H_{29}F_3N_2O_6$ (498.49)

5 R_t (Methode 10) 2.07 min.

134b) (R)-2-Amino-3-hydroxy-N-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzyl)-2-methylpropanamid hydrochlorid

250 mg (0.51 mMol) (R)-*tert*-Butyl 3-hydroxy-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)-benzylamino)-2-methyl-1-oxopropan-2-ylcarbamate wurden mit 1.23 ml (4.91 mMol) 4N Salzsäure in Dioxan versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum zur Trockne eingeeengt.

Ausbeute: 100% der Theorie

$C_{19}H_{21}F_3N_2O_4 \cdot HCl$ (434.84)

15 R_t (Methode 10) 1.42 min.

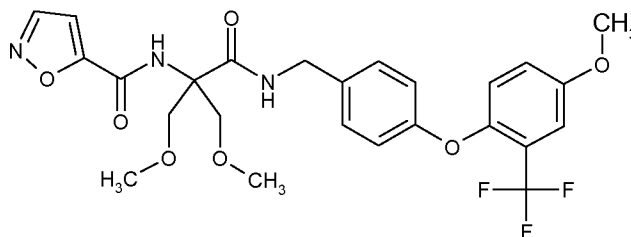
134c) Pyrimidin-5-carbonsäure-(R)-N-(3-hydroxy-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylamino)-2-methyl-1-oxopropan-2-yl)amid

Analog Beispiel (1e) wurde aus (R)-2-Amino-3-hydroxy-N-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzyl)-2-methylpropanamid Hydrochlorid (aus 134b) und Pyrimidin-5-carbonsäure die Titelverbindung hergestellt.

$C_{24}H_{23}F_3N_4O_5$ (504.46)

R_t (Methode 10) 1.79 min.

25 Beispiel 135: N-(3-Methoxy-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylamino)-2-(methoxymethyl)-1-oxopropan-2-yl)isoxazol-5-carboxamid



135a) 2-(Isoxazole-5-carboxamido)-3-methoxy-2-(methoxymethyl)propansäure

Analog Beispiel (100b) wurde aus 2-Amino-3-methoxy-2-(methoxymethyl)propansäure und Isoxazole-5-carbonylchlorid in Pyridin die Titelverbindung hergestellt.

$C_{10}H_{14}N_2O_6$ (258.23)

R_t (Methode 10) 1.25 min.

5

135b) N-(3-Methoxy-1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylamino)-2-(methoxymethyl)-1-oxopropan-2-yl)isoxazol-5-carboxamid

Analog Beispiel (1e) wurde aus (4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)phenyl)-methanamin (aus 53d) und 2-(Isoxazole-5-carboxamido)-3-methoxy-2-(methoxymethyl)propansäure (aus 127a) die Titelverbindung hergestellt.

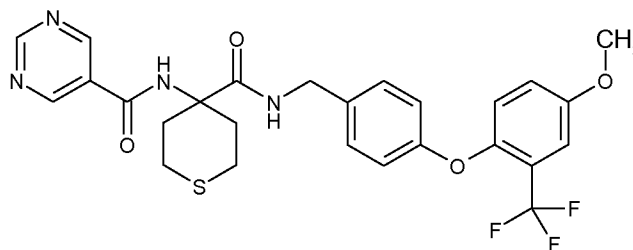
10

$C_{25}H_{26}F_3N_3O_7$ (537.49)

R_t (Methode 10) 2.10 min.

Beispiel 136: Pyrimidin-5-carbonsäure- N-(4-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)-benzylcarbamoyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amid

15



136a) (tert-Butyl 4-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)-tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylcarbamate

Analog Beispiel (1e) wurde aus (4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)phenyl)-methanamin (aus 53d) und 4-(tert-Butoxycarbonylamino)tetrahydro-2H-thiopyran-4-carbonsäure die Titelverbindung hergestellt.

20

$C_{26}H_{31}F_3N_2O_5S$ (540.60)

R_t (Methode 5) 2.87 min.

25 136b) 4-Amino-N-(4-(4-methoxy-2-(trifluoromethyl)phenoxy)benzyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-carboxamide Trifluoressigsäure

Analog Beispiel (29d) wurde aus (tert-Butyl 4-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)-benzylcarbamoyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylcarbamate mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan die Titelverbindung hergestellt.

$C_{21}H_{23}F_3N_2O_3S \cdot C_2HF_3O_2$ (554.50)

R_t (Methode 5) 2.06 min.

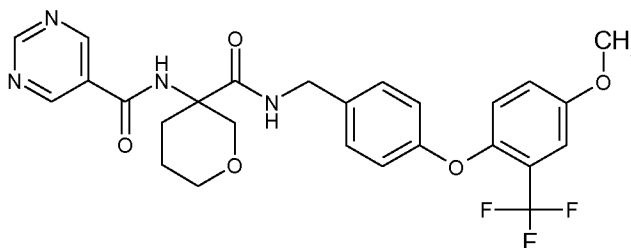
136c) Pyrimidin-5-carbonsäure- N-(4-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)-benzylcarbamoyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amid

Analog Beispiel (1e) wurde aus 4-Amino-N-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)-benzyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-carboxamide Trifluoracetat (aus 136b) und Pyrimidin-5-carbonsäure die Titelverbindung hergestellt.

$C_{26}H_{25}F_3N_4O_4S$ (546.56)

R_t (Methode 5) 2.53 min.

Beispiel 137: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(3-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)-benzylcarbamoyl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)amid



137a) Butyl 3-aminotetrahydro-2H-pyran-3-carboxylat

4.69 g (37.21 mMol) 3-Aminotetrahydro-2H-pyran-3-carbonitril, gelöst in 87 ml (109.28 mMol) Butanol, wurden bei 0°C mit 10 ml (826.50 mMol) 9.5 mol/l butanolischer Salzsäure versetzt und übers Wochenende bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde anschließend im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt und mit 2-Methyltetrahydrofuran extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 27% der Theorie

$C_{10}H_{19}NO_3$ (201.26)

137b) Butyl 3-(pyrimidin-5-carboxamido)tetrahydro-2H-pyran-3-carboxylat

Analog Beispiel (1e) wurde aus Butyl 3-aminotetrahydro-2H-pyran-3-carboxylat und Pyrimidin-5-carbonsäure die Titelverbindung hergestellt.

$C_{15}H_{21}N_3O_4$ (307.35)

R_t (Methode 10) 1.59 min.

137c) Natrium 3-(pyrimidin-5-carboxamido)tetrahydro-2H-pyran-3-carboxylat

Analog Beispiel (99c) wurde ausgehend von Butyl 3-(pyrimidin-5-carboxamido)tetrahydro-2H-pyran-3-carboxylat und 1N Natronlauge in Ethanol die Titelverbindung hergestellt.

$C_{11}H_{12}N_3O_4 \cdot Na$ (273.22)

R_t (Methode 10) 1.08 min.

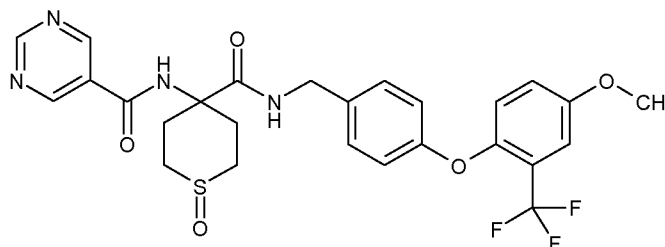
137d) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(3-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)amid

Analog Beispiel (1e) wurde aus (4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)phenyl)-methanamin (aus 53d) und Natrium 3-(pyrimidin-5-carboxamido)tetrahydro-2H-pyran-3-carboxylat (aus 137c) die Titelverbindung hergestellt.

$C_{26}H_{25}F_3N_4O_5$ (530.50)

R_t (Methode 10) 1.90 min.

Beispiel 138: Pyrimidin-5-carbonsäure {4-[4-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenoxy)-benzylcarbamoyl]-1-oxo-hexahydro-1 λ *4*-thiopyran-4-yl}-amid



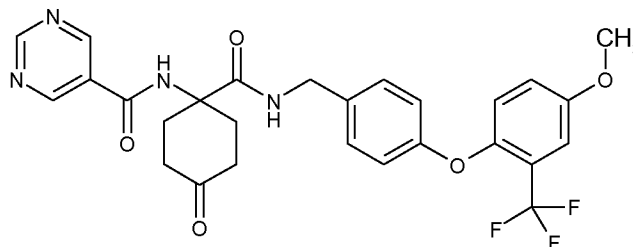
60 mg (0.11 mMol) Pyrimidin-5-carbonsäure- N-(4-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)-phenoxy)benzylcarbamoyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amid (aus 136c), gelöst in 2.8 ml Acetonitril und 1.2 ml Wasser, wurden mit 10.63 mg (0.02 mMol) Cer(III)sulfat und 22.41 mg (0.06 mMol) Bariumbromat versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde anschließend filtriert und im Vakuum zur Trockne eingedunstet. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels HPLC gereinigt.

Ausbeute: 87% der Theorie

$C_{26}H_{25}F_3N_4O_5S$ (562.56)

R_t (Methode 5) 2.28 min.

Beispiel 139: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)-benzylcarbamoyl)-4-oxocyclohexyl)amid



139a) tert-Butyl 1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzylcarbamoyl)-4-oxo-
cyclohexylcarbamate

Analog Beispiel (1e) wurde aus (4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)phenyl)-methanamin (aus 53d) und 1-(tert-Butoxycarbonylamino)-4-oxocyclohexancarbonsäure die Titelverbindung hergestellt.

$C_{27}H_{31}F_3N_2O_6$ (536.54)

R_t (Methode 5) 2.70 min.

139b) 1-Amino-N-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)benzyl)-4-oxocyclo-
hexancarboxamid hydrochlorid

150 mg (0.3 mMol) tert-Butyl 1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)-benzylcarbamoyl)-4-oxocyclohexylcarbamate, gelöst in 3 ml Dioxan, wurden mit 1.49 ml (2.98 mMol) 2-molarer Salzsäurelösung in Diethylether versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden 3ml wässrige halbkonzentrierte Salzsäure zugegeben und 3h bei 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend im Vakuum zur Trockne eingengt.

Ausbeute: 100% der Theorie

$C_{22}H_{23}F_3N_2O_4 \cdot HCl$ (472.88)

R_t (Methode 2) 1.84 min.

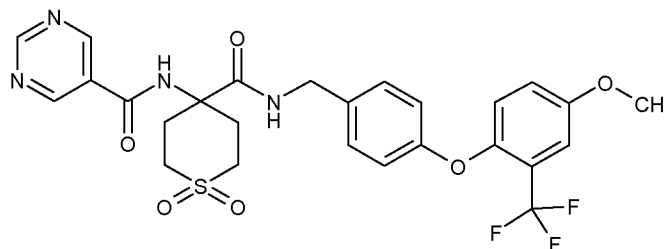
139c) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)-benzylcarbamoyl)-4-oxocyclohexyl)amid

Analog Beispiel (1e) wurde aus 1-Amino-N-(4-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)-benzyl)-4-oxocyclohexancarboxamid hydrochlorid (aus 139b) und Pyrimidin-5-carbonsäure die Titelverbindung hergestellt.

$C_{27}H_{25}F_3N_4O_5$ (542.51)

R_t (Methode 5) 2.48 min.

Beispiel 140: Pyrimidin-5-carbonsäure {4-[4-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenoxy)-benzylcarbamoyl]-1,1-dioxo-hexahydro-1lambda*6*-thiopyran-4-yl}-amid



5

140a) {4-[4-(4-Methoxy-2-trifluoromethyl-phenoxy)-benzylcarbamoyl]-1,1-dioxo-hexahydro-1lambda*6*-thiopyran-4-yl}-carbaminsäure-*tert*-butylester

Analog Beispiel (1e) wurde aus (4-(4-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenoxy)-phenyl)methanamin (aus 53d) und 4-N-Boc-amino-4-carboxy-1,1-dioxo-tetrahydrothiopyran die

10 Titelverbindung hergestellt.

C₂₆H₃₁F₃N₂O₇S (572.59)

R_t (Methode 5) 2.65 min.

140b) 4-Amino-1,1-dioxo-hexahydro-1lambda*6*-thiopyran-4-carbonsäure-4-(4-methoxy-2-trifluoromethyl-phenoxy)-benzylamid

15

150 mg (0.3 mMol) {4-[4-(4-Methoxy-2-trifluormethyl-phenoxy)-benzylcarbamoyl]-1,1-dioxo-hexahydro-1lambda*6*-thiopyran-4-yl}-carbaminsäure-*tert*-butylester (140a), gelöst in 3 ml Dioxan, wurden mit 2 ml halbkonzentrierter Salzsäure versetzt und 1.5 h bei 60°C gerührt. Die Reaktion wurde zur Trockne eingedampft und mit Toluol versetzt und
20 nochmals eingedampft.

Ausbeute: 100% der Theorie

C₂₁H₂₃F₃N₂O₅S·HCl (508.94)

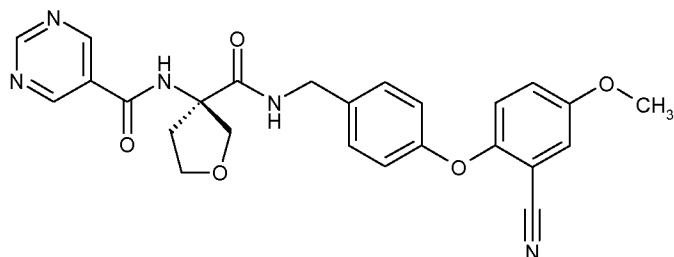
R_t (Methode 5) 2.07 min.

25 140c) Pyrimidin-5-carbonsäure {4-[4-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenoxy)-benzylcarbamoyl]-1,1-dioxo-hexahydro-1lambda*6*-thiopyran-4-yl}-amid

Analog Beispiel (1e) wurde aus 4-Amino-1,1-dioxo-hexahydro-1lambda*6*-thiopyran-4-carbonsäure-4-(4-methoxy-2-trifluoromethyl-phenoxy)-benzylamid (140b) und Pyrimidin-5-carbonsäure die Titelverbindung hergestellt.

$C_{26}H_{25}F_3N_4O_6S$ (578.56)
 R_t (Methode 5) 2.39 min.

Beispiel 141: Pyrimidin-5-carbonsäure-(R)-{3-[4-(2-cyano-4-methoxy-phenoxy)-benzyl-carbamoyl]-tetrahydro-furan-3-yl}-amid



Analog Beispiel (1e) wurde aus (4-(2-Cyano-4-methoxy-phenoxy)phenyl)-methanamin und (R)-3-(Pyrimidin-5-carboxamido)-tetrahydrofuran-3-carbonsäure (aus 99c) die Titelverbindung hergestellt.

$C_{25}H_{23}N_5O_5$ (473.49)
 R_t (Methode 2) 1.94 min.

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben pharmazeutische Darreichungsformen, die als Wirkstoff eine beliebige Verbindung der allgemeinen Formel I enthalten, ohne jedoch den Umfang der vorliegenden Erfindung darauf einzuschränken:

Beispiel I

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	75.0 mg
Mannitol	500 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	10.0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel II

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

5

Zusammensetzung:

	(1) Wirkstoff	50.0 mg
	(2) Milchzucker	98.0 mg
10	(3) Maisstärke	50.0 mg
	(4) Polyvinylpyrrolidon	15.0 mg
	(5) Magnesiumstearat	2.0 mg
		215.0 mg

15

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wässrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepresst, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe.

Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

20

Beispiel III

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

25

Zusammensetzung:

	(1) Wirkstoff	350.0 mg
	(2) Milchzucker	136.0 mg
	(3) Maisstärke	80.0 mg
30	(4) Polyvinylpyrrolidon	30.0 mg
	(5) Magnesiumstearat	4.0 mg
		600.0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wässrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepresst, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

5

Beispiel IV

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

10 Zusammensetzung:

	(1) Wirkstoff	50.0 mg
	(2) Maisstärke getrocknet	58.0 mg
	(3) Milchzucker pulverisiert	50.0 mg
15	(4) Magnesiumstearat	2.0 mg
		160.0 mg

Herstellung:

20 (1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

Beispiel V

25

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

30	(1) Wirkstoff	350.0 mg
	(2) Maisstärke getrocknet	46.0 mg
	(3) Milchzucker pulverisiert	30.0 mg
	(4) Magnesiumstearat	4.0 mg
		430.0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

- 5 Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Gr6Be 0 abgefüllt.

Beispiel VI

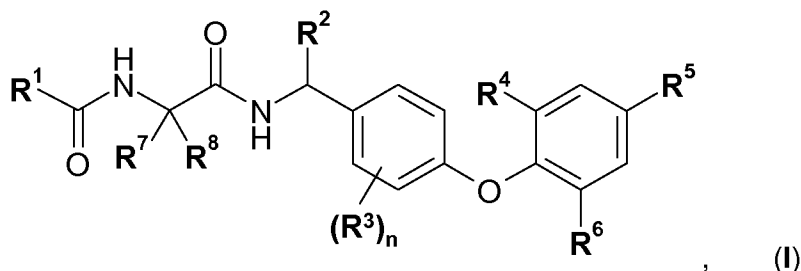
- 10 Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält:

	Wirkstoff	100.0 mg
	Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600.0 mg
15	Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460.0 mg
	Polyethylensorbitanmonostearat	840.0 mg
		2000.0 mg

PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

n eine der Ziffern 0, 1 oder 2,

- R¹**
- (a) eine gegebenenfalls mit einem Rest **R^{1.1}** substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe,
 - (b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,
 - (c) eine gegebenenfalls mit einem Rest **R^{1.2}** substituierte C₃₋₆-Cycloalkylgruppe, in der eine -CH₂-Einheit durch eine -C(O)-Gruppe ersetzt sein kann,
 - (d) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.3}** substituierte Aryl-C₀₋₂-alkylengruppe,
 - (e) ein gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.4}** substituierter fünfgliedriger Heteroaryl-C₀₋₂-alkylen-Rest, der mindestens ein N-, O- oder S-Atom enthält und der gegebenenfalls zusätzlich ein, zwei oder drei weitere N-Atome enthält und der zusätzlich benzo-kondensiert sein kann,
 - (f) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter sechsgliedriger Heteroaryl-C₀₋₂-alkylen-Rest, der ein, zwei oder drei N-Atome enthält und der zusätzlich benzo-kondensiert sein kann,
 - (g) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter neun- oder zehngliedriger Heteroaryl-Rest, der ein, zwei oder drei N-Atome enthält,
 - (h) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter 5- oder 6-gliedriger Heterocyclus, in dem eine oder zwei -CH₂-Einheiten durch eine -C(O)-Gruppe ersetzt sein können,
 - (i) -O-**R^{1.1.1}**,

(j) $-\text{NR}^{1.1.3}\text{R}^{1.1.4}$;

$\text{R}^{1.1}$ Halogen, $-\text{CN}$, C_{3-6} -Cycloalkyl, $-\text{OR}^{1.1.1}$, $-\text{SR}^{1.1.1}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1.1.1}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1.1.2}$,
 $-\text{CO}_2\text{R}^{1.1.1}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{1.1.1}$, $-\text{NR}^{1.1.3}\text{R}^{1.1.4}$, $-\text{NR}^{1.1.3}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{1.1.1}$, $-\text{NR}^{1.1.3}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{1.1.1}$,
 5 $-\text{NR}^{1.1.3}-\text{CO}_2\text{R}^{1.1.1}$ oder $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{1.1.3}\text{R}^{1.1.4}$,

$\text{R}^{1.1.1}$ (a) H,
 (b) C_{1-4} -Alkyl,
 (c) eine C_{1-3} -Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen
 10 und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,
 (d) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten $\text{R}^{1.1.1.1}$ substituierte Phenylgruppe,
 (e) C_{3-6} -Cycloalkyl oder
 (f) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten $\text{R}^{1.1.1.2}$ substituierte Pyridylgruppe,

15 $\text{R}^{1.1.1.1}$ unabhängig voneinander
 (a) Halogen, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, C_{1-4} -Alkyl, oder
 (b) eine C_{1-3} -Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen
 und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

20 $\text{R}^{1.1.1.2}$ unabhängig voneinander Halogen oder C_{1-4} -Alkyl,

$\text{R}^{1.1.2}$ (a) C_{1-4} -Alkyl,
 (b) eine C_{1-3} -Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen
 und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,
 25 (c) $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -Alkyl oder
 (d) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten $\text{R}^{1.1.1.1}$ substituierte Phenylgruppe,

$\text{R}^{1.1.3}$, $\text{R}^{1.1.4}$ unabhängig voneinander
 (a) H,
 30 (b) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten $\text{R}^{1.1.4.1}$ substituierte
 C_{1-4} -Alkylgruppe,
 (c) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten $\text{R}^{1.1.1.1}$ substituierte Phenylgruppe,
 (d) C_{3-6} -Cycloalkyl, oder

R^{1.1.3} und **R^{1.1.4}** zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, der zusätzlich ein weiteres Heteroatom ausgewählt aus N, O und S enthalten kann, oder

- 5 **R^{1.1.3}** und **R^{1.1.4}** zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, ein cyclisches Imid bilden,

R^{1.1.4.1} unabhängig voneinander Halogen, -NH₂, -NH(C₁₋₄-Alkyl), -N(C₁₋₄-Alkyl)₂ oder -SO₂-**R^{1.1.2}**,

10

R^{1.2} (a) Halogen, -CN, OH, -O-CH₃ oder Phenyl,
(b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

- 15 **R^{1.3}** (a) Halogen, -CN, -OR^{1.1.1}, -SR^{1.1.1}, -CO₂R^{1.1.1}, C₁₋₆-Alkyl oder
(b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

- R^{1.4}** unabhängig voneinander
20 (a) Halogen, -CN, -OR^{1.1.1}, -SR^{1.1.1}, -S(O)-R^{1.1.2}, -S(O)₂-R^{1.1.2}, -NR^{1.1.3}R^{1.1.4},
-N(R^{1.4.1})-C(O)-C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl,
(b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,
oder

- 25 (c) eine Oxo-Gruppe,

R^{1.4.1} H oder C₁₋₄-Alkyl,

R^{1.5} -OH oder -O-C₁₋₃-Alkyl,

30

R² (a) H,
(b) C₁₋₄-Alkyl,
(c) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

R³ unabhängig voneinander

- (a) H, Halogen, -CN, -OH, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, -O-C₁₋₄-Alkyl, -O-CF₃,
 -O-C₃₋₆-Cycloalkyl, -N(C₁₋₃-Alkyl)₂, -C(O)-NH₂, -(SO₂)NH₂, -SO₂-C₁₋₃-Alkyl, oder
 5 (b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen
 und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

R⁴ (a) H, Halogen, -CN, -OH,

- (b) C₁₋₆-Alkyl,
 10 (c) C₁₋₃-Alkyl oder -O-C₁₋₃-Alkyl, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluor-
 atomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein
 kann,
 (d) C₃₋₇-Cycloalkyl,
 (e) -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,
 15 (f) -NH₂, -NH(C₁₋₃-Alkyl), -N(C₁₋₃-Alkyl)₂,
 (g) -C(O)-**R^{4.1}**,
 (h) -S-C₁₋₄-Alkyl, -SO₂-**R^{4.1}**,

R^{4.1} -NH₂, -NH(C₁₋₆-Alkyl), -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, *N*-Acetidinyl, *N*-Pyrrolidinyl, *N*-Piperidinyl,
 20 *N*-Morpholinyl, -OH, -O-C₁₋₈-Alkyl oder -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,

R⁵ (a) H, Halogen, -CN, -OH,

- (b) C₁₋₆-Alkyl,
 (c) C₁₋₃-Alkyl oder -O-C₁₋₃-Alkyl, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluor-
 25 atomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein
 kann,
 (d) C₃₋₇-Cycloalkyl,
 (e) C₂₋₄-Alkinyl,
 (f) -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,
 30 (g) -NH₂, -NH(C₁₋₃-Alkyl), -N(C₁₋₃-Alkyl)₂,
 (h) -C(O)-**R^{5.1}**,
 (i) -S-C₁₋₄-Alkyl, -SO-C₁₋₄-Alkyl, -SO₂-C₁₋₄-Alkyl,

- R^{5.1}** -NH₂, -NH(C₁₋₆-Alkyl), -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, *N*-Acetidinyl, *N*-Pyrrolidinyl, *N*-Piperidinyl, *N*-Morpholinyl, -OH, -O-C₁₋₈-Alkyl oder -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,
- R⁶**
- 5 (a) H, Halogen, -CN, -OH,
 (b) C₁₋₆-Alkyl,
 (c) C₁₋₃-Alkyl oder -O-C₁₋₃-Alkyl, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluor-
 atomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein
 kann,
 (d) C₃₋₇-Cycloalkyl,
 10 (e) -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,
 (f) -NH₂, -NH(C₁₋₃-Alkyl), -N(C₁₋₃-Alkyl)₂,
 (g) -C(O)-**R^{6.1}**,
 (h) -S-C₁₋₃-Alkyl, -SO₂-**R^{6.2}**,
- 15 **R^{6.1}** -NH₂, -NH(C₁₋₆-Alkyl), -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, *N*-Acetidinyl, *N*-Pyrrolidinyl, *N*-Piperidinyl, *N*-Morpholinyl, -OH, -O-C₁₋₈-Alkyl oder -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,
- R^{6.2}** -NH₂, -NH(C₁₋₆-Alkyl), -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, *N*-Acetidinyl, *N*-Pyrrolidinyl, *N*-Piperidinyl oder *N*-Morpholinyl und
- 20 **R⁷**
- (a) Wasserstoff oder eine gegebenenfalls mit einem Rest **R^{7.1}** substituierte
 C₁₋₆-Alkylgruppe,
 (b) eine gegebenenfalls mit einem Rest **R^{7.2}** substituierte C₃₋₆-Cycloalkylgruppe, in
 der eine -CH₂-Einheit durch eine -C(O)-Gruppe ersetzt sein kann,
 25 (c) eine gegebenenfalls mit einem Rest **R^{7.3}** substituierte C₂₋₆-Alkynylgruppe,
 (d) eine gegebenenfalls mit einem Rest **R^{7.4}** substituierte C₂₋₆-Alkenylgruppe,
 (e) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{7.5}** substituierte
 Aryl-C₀₋₂-alkylengruppe,
 (f) ein gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{7.5}** substituierter fünfgliedriger
 30 Heteroaryl-C₀₋₂-alkylen-Rest, der mindestens ein N-, O- oder S-Atom enthält
 und der gegebenenfalls zusätzlich ein, zwei oder drei weitere N-Atome enthält
 und der zusätzlich benzo-kondensiert sein kann,

- (g) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten $R^{7.5}$ substituierter sechsgliedriger Heteroaryl- C_{0-2} -alkylen-Rest, der ein, zwei oder drei N-Atome enthält und der zusätzlich benzo-kondensiert sein kann,

- 5 R^8 (a) Wasserstoff,
(b) eine C_{1-6} -Alkylgruppe,

oder

- 10 R^7 und R^8 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine gegebenenfalls durch den Rest $R^{7.1}$ einmal oder mehrmals substituierte C_{3-6} -Cycloalkylen-, C_{4-6} -Cycloalkenylen- oder C_{4-10} -Bicycloalkylengruppe, in denen
- (1) eine $-CH_2$ -Einheit durch ein Heteroatom O, N, S oder durch eine Gruppe $-C(O)-$, $-C=N(OH)-$, $-SO-$ oder $-SO_2-$ ersetzt sein kann,
- 15 (2) die C_{3-6} -Cycloalkylen-, C_{4-6} -Cycloalkenylen- oder C_{4-10} -Bicycloalkylengruppe zusätzlich benzokondensiert sein können;

$R^{7.1}$, $R^{7.2}$, $R^{7.3}$, $R^{7.4}$ $R^{7.5}$

- (a) H, Halogen, $-CN$, $-OH$,
- 20 (b) C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{2-4} -Alkynyl,
- (c) C_{1-3} -Alkyl oder $-O-C_{1-3}$ -Alkyl, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluor-
atomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein
können,
- (d) C_{3-7} -Cycloalkyl,
- 25 (e) $-O-C_{1-6}$ -Alkyl, $-O-C_{0-2}$ -alkylen-Aryl,
- (f) $-O-C_{3-7}$ -Cycloalkyl,
- (g) $-NH_2$, $-NH(C_{1-3}\text{-Alkyl})$, $-N(C_{1-3}\text{-Alkyl})_2$, $-NH(\text{Allyl})$, $-N(\text{Allyl})_2$,
- (h) $-N$ -Methylpiperidin-4-yl,

- 30 bedeuten,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der n , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 wie in Anspruch 1 definiert sind und

- R^1
- (a) eine gegebenenfalls mit einem Rest $R^{1.1}$ substituierte C_{1-4} -Alkylgruppe,
 - 5 (b) eine C_{1-3} -Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,
 - (c) eine gegebenenfalls mit einem Rest $R^{1.2}$ substituierte C_{3-6} -Cycloalkylgruppe,
 - (d) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten $R^{1.3}$ substituierte Aryl- C_{0-2} -alkylengruppe,
 - 10 (e) ein gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten $R^{1.4}$ substituierter fünfgliedriger Heteroaryl- C_{0-2} -alkylen-Rest, der mindestens ein N-, O- oder S-Atom enthält und der gegebenenfalls zusätzlich ein, zwei oder drei weitere N-Atome enthält und der zusätzlich benzo-kondensiert sein kann,
 - (f) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten $R^{1.4}$ substituierter sechsgliedriger
 - 15 Heteroaryl- C_{0-2} -alkylen-Rest, der ein, zwei oder drei N-Atome enthält und der zusätzlich benzo-kondensiert sein kann,
 - (g) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten $R^{1.4}$ substituierter neun- oder zehngliedriger Heteroaryl-Rest, der ein, zwei oder drei N-Atome enthält,
 - (h) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten $R^{1.4}$ substituierter 5- oder 6-gliedriger
 - 20 Heterocyclus, in dem eine oder zwei $-CH_2$ -Einheiten durch eine $-C(O)-$ Gruppe ersetzt sein können,
 - (i) $-O-R^{1.1.1}$,
 - (j) $-NR^{1.1.3}R^{1.1.4}$,

25 $R^{1.1}$ $-CN$,

- $R^{1.1.1}$
- (a) H,
 - (b) C_{1-4} -Alkyl,
 - (c) eine C_{1-3} -Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen
 - 30 und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,
 - (d) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten $R^{1.1.1.1}$ substituierte Phenylgruppe,
 - (e) C_{3-6} -Cycloalkyl oder
 - (f) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten $R^{1.1.1.2}$ substituierte Pyridylgruppe,

R^{1.1.1.1} unabhängig voneinander

- (a) Halogen, -CN, -OH, -O-C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₁₋₄-Alkyl, oder
- (b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

5

R^{1.1.1.2} unabhängig voneinander Halogen oder C₁₋₄-Alkyl,

R^{1.1.3}, R^{1.1.4} unabhängig voneinander

- (a) H,
- (b) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.1.4.1}** substituierte C₁₋₄-Alkylgruppe,
- (c) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.1.1.1}** substituierte Phenylgruppe,
- (d) C₃₋₆-Cycloalkyl, oder

15

R^{1.1.3} und **R^{1.1.4}** zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, der zusätzlich ein weiteres Heteroatom ausgewählt aus N, O und S enthalten kann, oder

20 **R^{1.1.3}** und **R^{1.1.4}** zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, ein cyclisches Imid bilden,

R^{1.1.4.1} unabhängig voneinander Halogen, -NH₂, -NH(C₁₋₄-Alkyl), -N(C₁₋₄-Alkyl)₂ oder -SO₂-**R^{1.1.2}**,

25

R^{1.2} -CN oder -CF₃,

R^{1.3} (a) Halogen, -CN, -OR^{1.1.1}, C₁₋₃-Alkyl oder

- (b) eine C₁₋₂-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

30

R^{1.4} unabhängig voneinander

- (a) Halogen, -CN, -OR^{1.1.1}, -S(O)-**R^{1.1.2}**, -S(O)₂-**R^{1.1.2}**, -NR^{1.1.3}**R^{1.1.4}**,
-N(**R^{1.4.1}**)-C(O)-C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₃-Alkyl,

(b) eine Oxo-Gruppe,

$R^{1.4.1}$ H oder C_{1-4} -Alkyl,

5 bedeuten,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der n , R^1 , R^3 , R^4 ,
10 R^5 , R^6 , R^7 und R^8 wie in Anspruch 1 oder 2 definiert sind und

R^2 (a) H,

(b) Methyl, Ethyl, in denen jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und die
Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein können, bedeutet,

15

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der R^1 , R^2 , R^4 , R^5 ,
20 R^6 , R^7 und R^8 wie in Anspruch 1, 2 oder 3 definiert sind und

20

n 0 oder 1,

R^3 unabhängig voneinander H, Halogen, Methyl bedeuten,

25 deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der n , R^1 , R^2 , R^3 ,
 R^5 , R^6 , R^7 und R^8 wie in Anspruch 1, 2, 3 oder 4 definiert sind und

30 R^4 (a) H, Halogen, -CN,

(b) C_{1-3} -Alkyl bedeutet,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der **n**, **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁶**, **R⁷** und **R⁸** wie in Anspruch 1, 2, 3, 4 oder 5 definiert sind und

R⁵ (a) H, Halogen, -CN, -OH,

5 (b) C₁₋₃-Alkyl,

(c) C₁₋₃-Alkyl oder -O-C₁₋₃-Alkyl, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluor-
atomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein
können,

(d) C₂₋₄-Alkynyl,

10 (e) -O-C₃₋₆-Cycloalkyl,

(f) -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂,

(g) -S-CH₃, -SO-CH₃, -SO₂-CH₃ bedeutet,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

15

7. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der **n**, **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **R⁷** und **R⁸** wie in Anspruch 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 definiert sind und

R⁶ (a) H, Halogen, -CN,

20 (b) C₁₋₃-Alkyl oder -O-C₁₋₃-Alkyl, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluor-
atomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein
können,

(c) C₃₋₅-Cycloalkyl,

(d) -NH₂, -NH(C₁₋₃-Alkyl), -N(C₁₋₃-Alkyl)₂ bedeutet,

25

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

8. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der **n**, **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵** und **R⁶** wie in Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 definiert sind und

30

R⁷ (a) Wasserstoff oder eine gegebenenfalls mit einem Rest **R^{7.1}** substituierte
C₁₋₆-Alkylgruppe,

(b) eine C₃₋₆-Cycloalkylgruppe,

- (c) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten $R^{7.5}$ substituierte Aryl- C_{0-2} -alkylengruppe,
- (d) ein gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten $R^{7.5}$ substituierter fünfgliedriger Heteroaryl- C_{0-2} -alkylen-Rest, der mindestens ein N-, O- oder S-Atom enthält und der gegebenenfalls zusätzlich ein, zwei oder drei weitere N-Atome enthält und der zusätzlich benzo-kondensiert sein kann,
- (e) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten $R^{7.5}$ substituierter sechsgliedriger Heteroaryl- C_{0-2} -alkylen-Rest, der ein, zwei oder drei N-Atome enthält und der zusätzlich benzo-kondensiert sein kann,

10

- R^8 (a) Wasserstoff,
(b) Methyl oder Ethyl,

oder

15

R^7 und R^8 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine gegebenenfalls durch den Rest $R^{7.1}$ einmal oder mehrmals substituierte

C_{3-6} -Cycloalkylen-, C_{4-6} -Cycloalkenylen- oder C_{4-10} -Bicycloalkylengruppe, in denen

- (1) eine $-CH_2-$ -Einheit durch ein Heteroatom O, N, S oder durch eine Gruppe $-C(O)-$, $-C=N(OH)-$, $-SO-$ oder $-SO_2-$ ersetzt sein kann,
- (2) die C_{3-6} -Cycloalkylen-, C_{4-6} -Cycloalkenylen- oder C_{4-10} -Bicycloalkylengruppe zusätzlich benzokondensiert sein können;

25

 $R^{7.1}$, $R^{7.5}$

- (a) H, Halogen, $-CN$, $-OH$,
(b) C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{2-4} -Alkynyl,
(c) C_{3-6} -Cycloalkyl,
(d) $-O-C_{1-6}$ -Alkyl, $O-C_{0-2}$ -alkylen-Aryl,
(e) $-O-C_{3-7}$ -Cycloalkyl,
(f) $-NH_2$, $-NH(C_{1-3}$ -Alkyl), $-N(C_{1-3}$ -Alkyl) $_2$, $-NH(Allyl)$, $-N(Allyl)_2$,
(g) N-Methylpiperidin-4-yl- bedeuten,

30

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

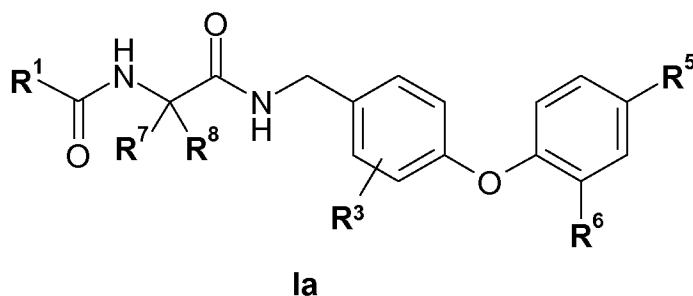
9. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der n , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 wie in Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 definiert sind und

R^2 H bedeutet,

5

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

10. Verbindungen der allgemeinen Formel Ia,



10 in der R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 wie in einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 definiert sind,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

15 11. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 oder der allgemeinen Formel Ia gemäß Anspruch 10, in der R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 wie in Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 definiert sind und

R^5 -O-C₁₋₃-Alkyl,

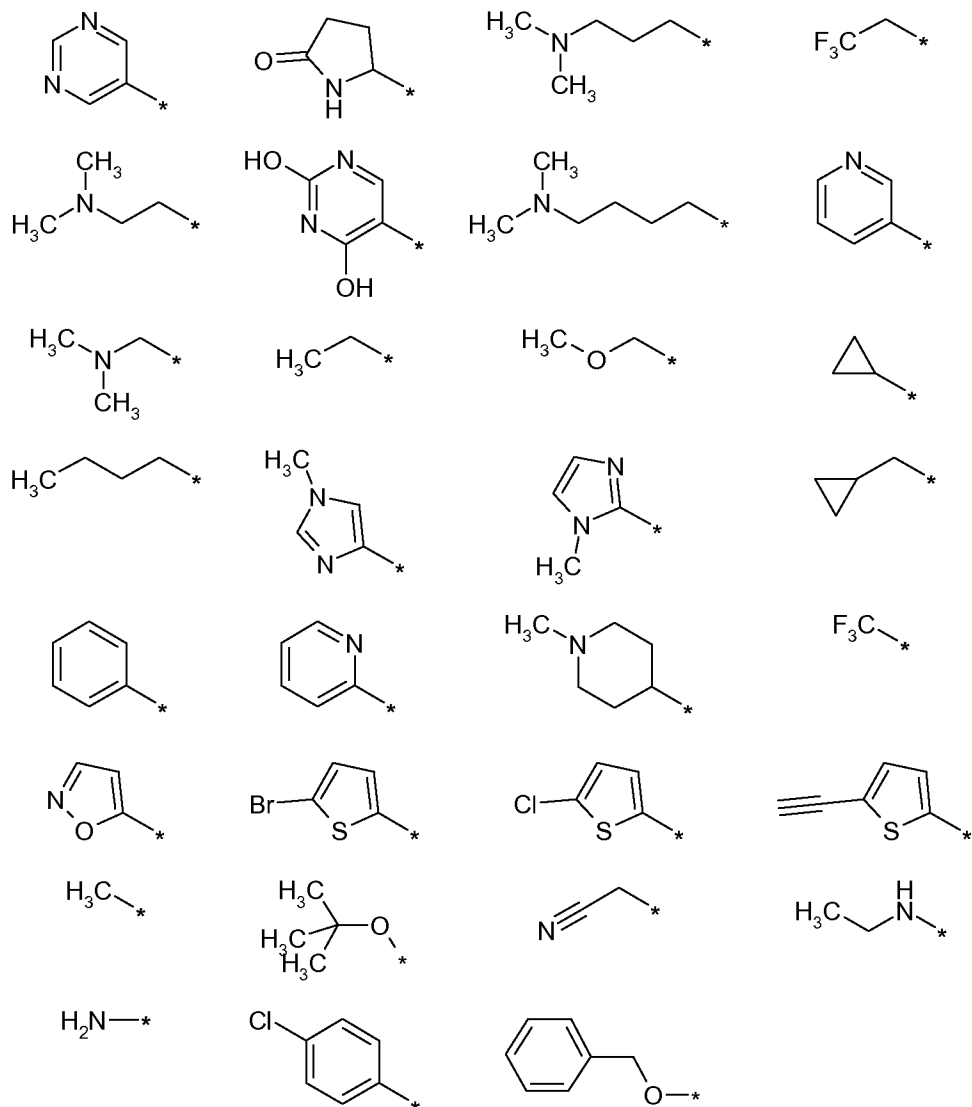
20

R^6 -CN, -CF₃, -Cl, -Br bedeuten,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

25 12. Verbindungen der allgemeinen Formel I oder Ia gemäß einem der vorherigen Ansprüche, in der n , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 wie in Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder 11 definiert sind und

- 161 -

R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

Bedeutet,

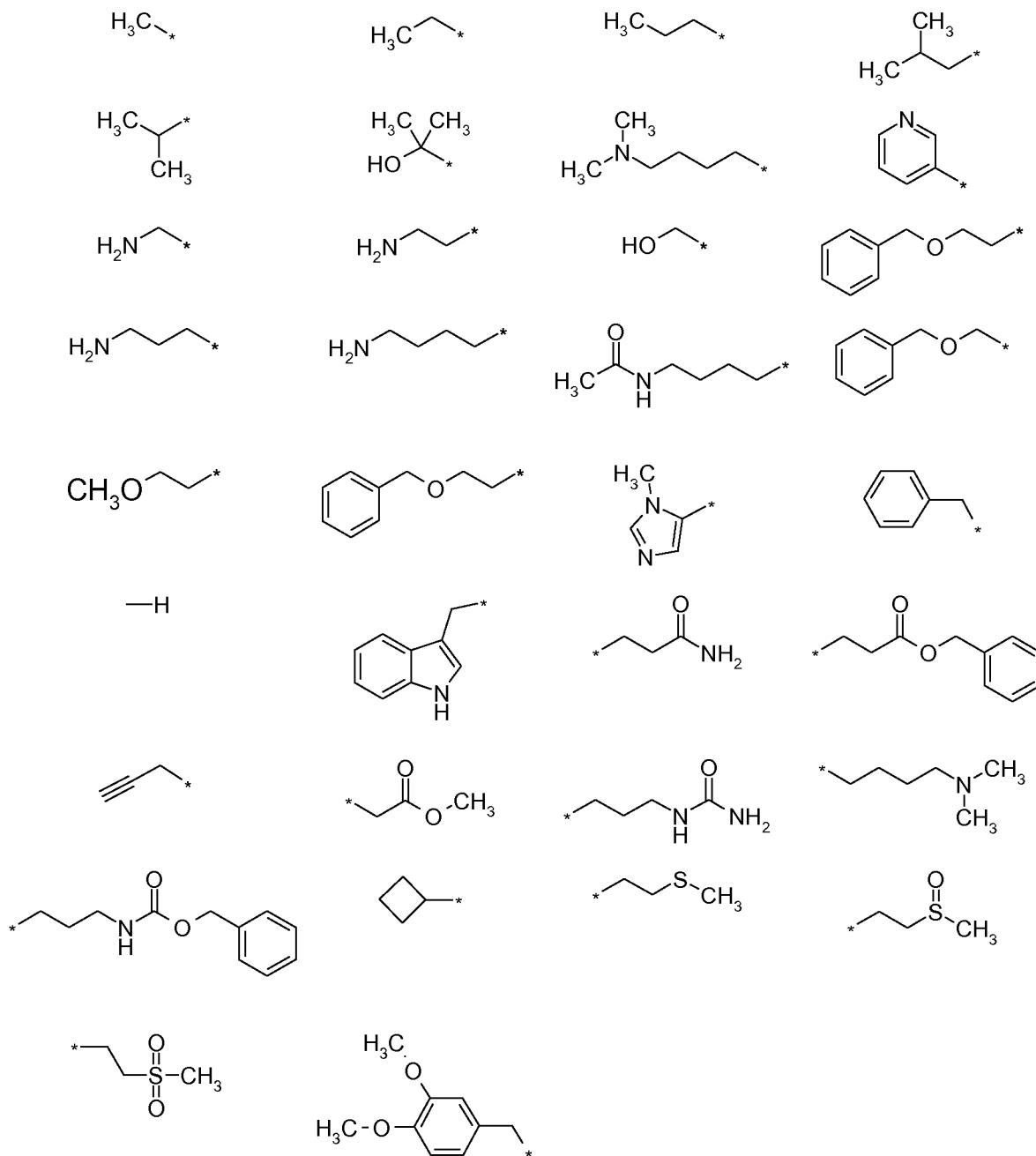
- 5 deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

13. Verbindungen der allgemeinen Formel I oder Ia gemäß einem der vorherigen Ansprüche, in der **n**, **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵** und **R⁶** wie voranstehend unter Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12 definiert sind und

10

R⁷ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

- 162 -



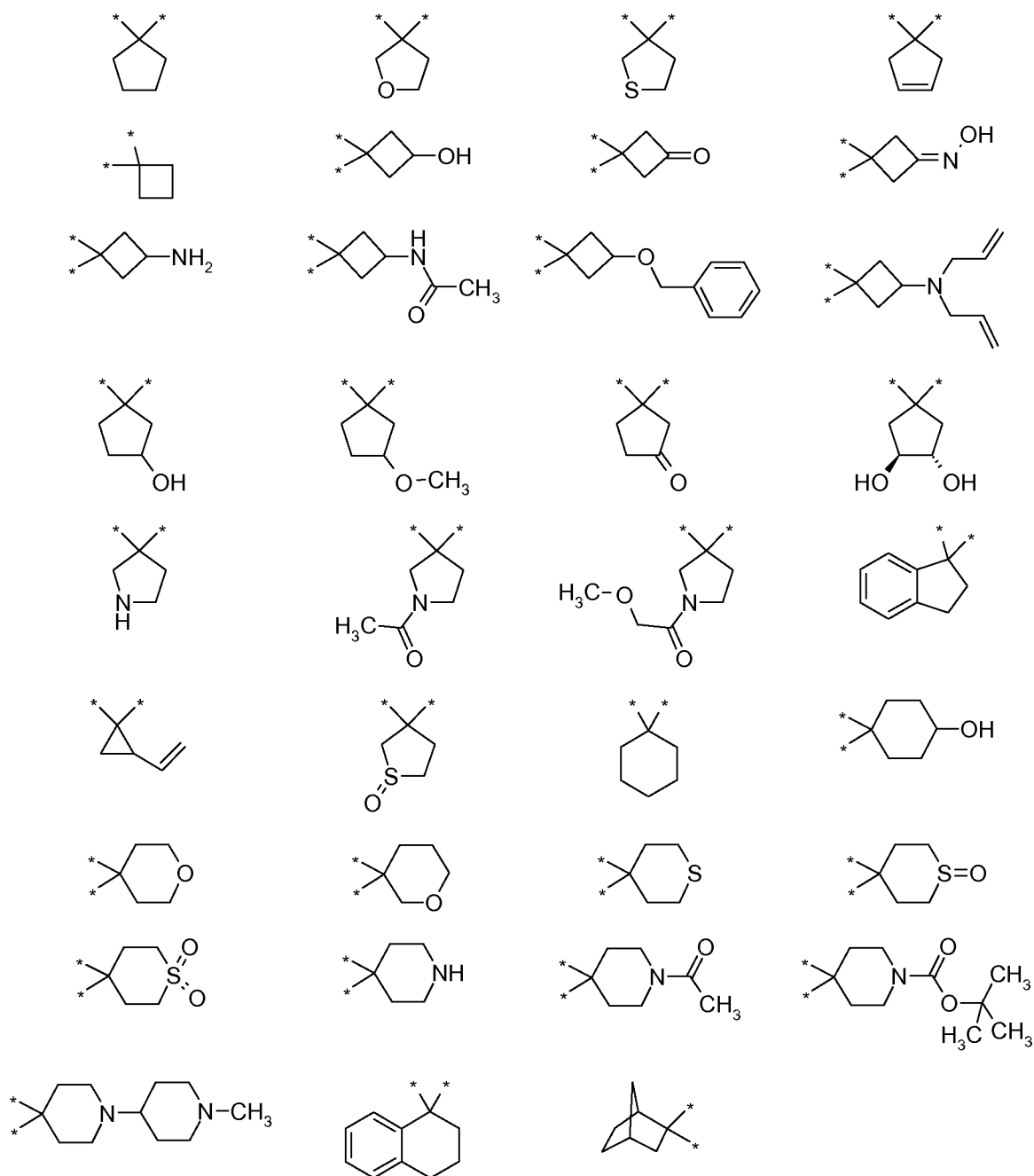
und

R⁸ (a) Wasserstoff,

5 (b) Methyl oder Ethyl bedeuten,

oder

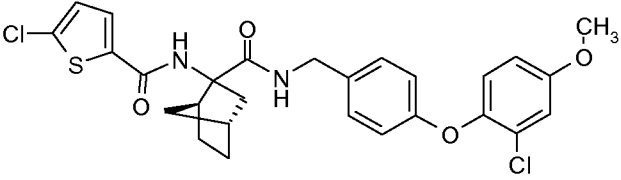
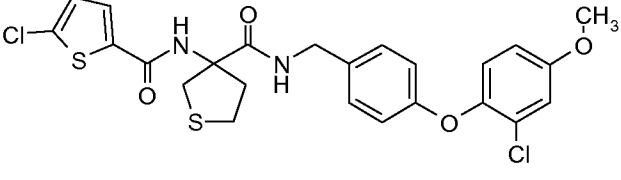
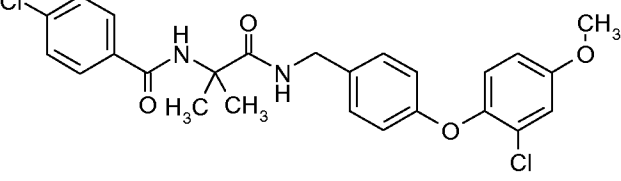
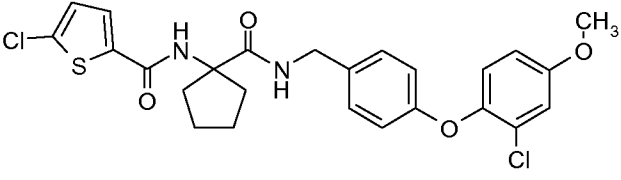
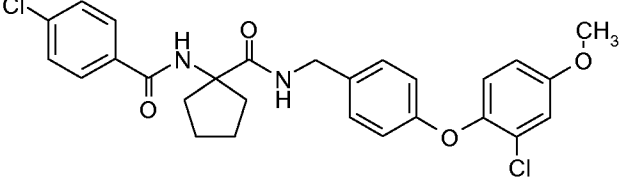
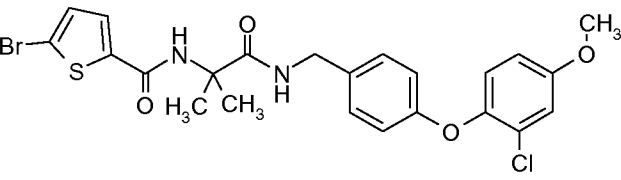
R^7 und R^8 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine der nachfolgend aufgeführten Gruppen bilden:

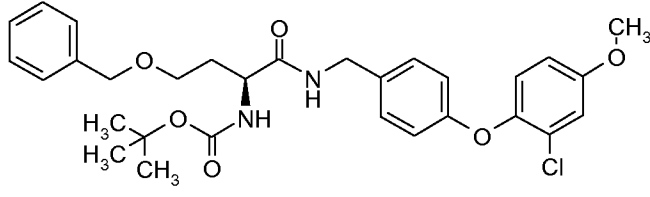
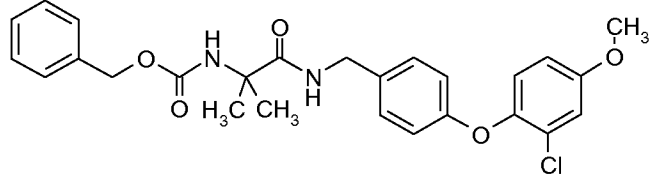
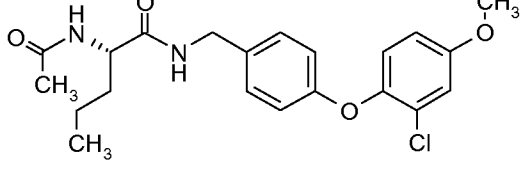
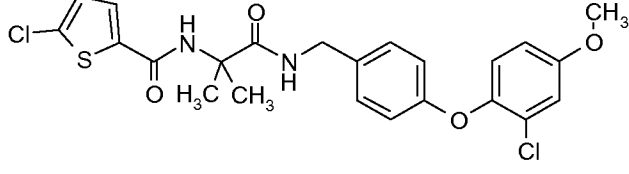
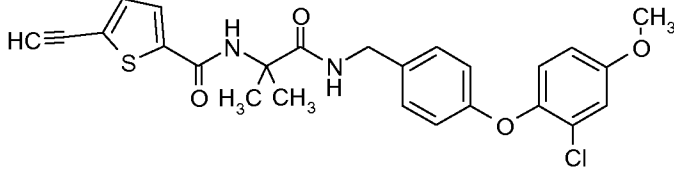
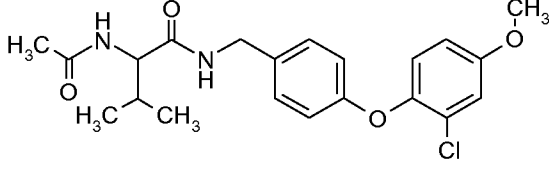
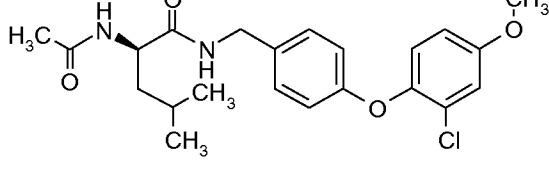


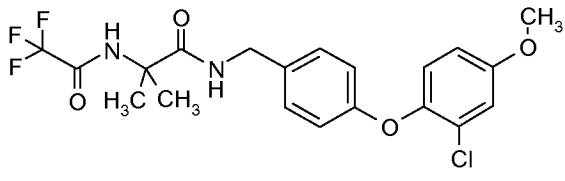
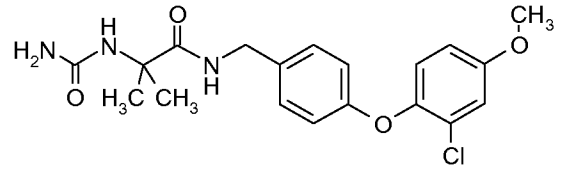
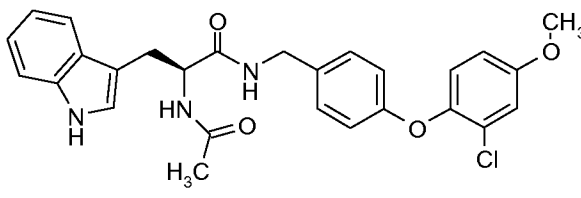
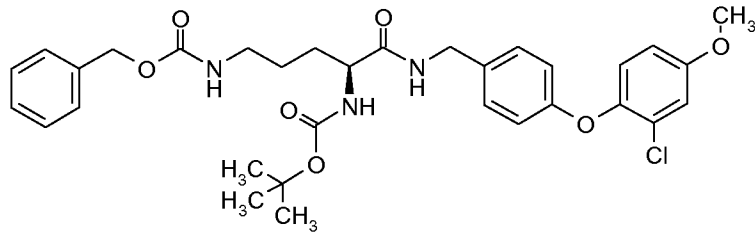
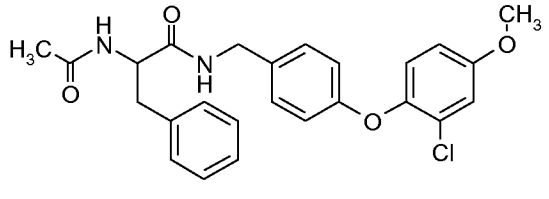
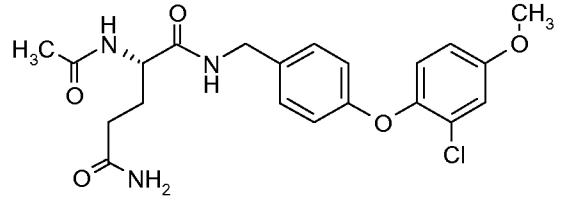
deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

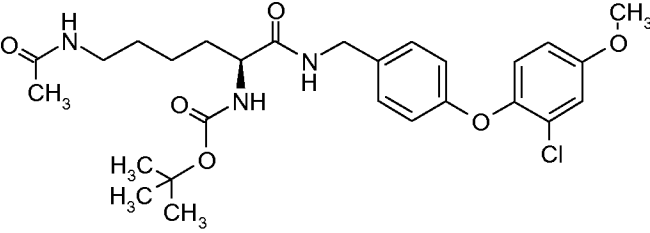
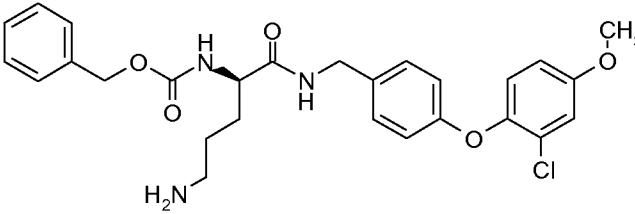
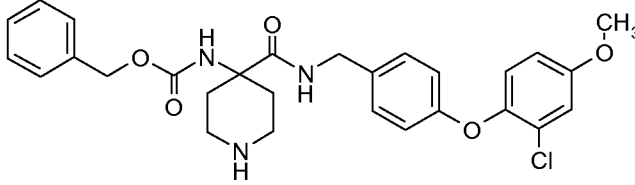
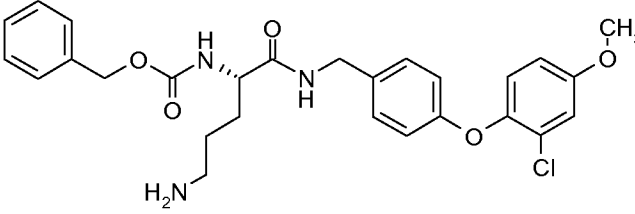
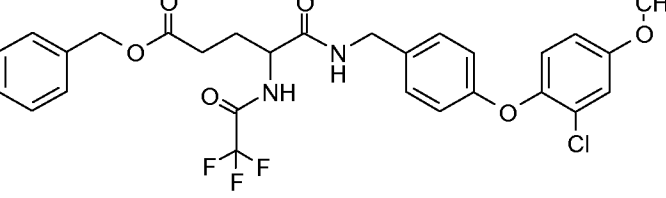
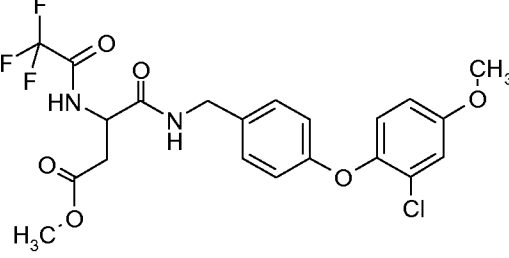
14. Verbindungen der allgemeinen Formel I oder Ia gemäß einem der vorherigen Ansprüche, nämlich

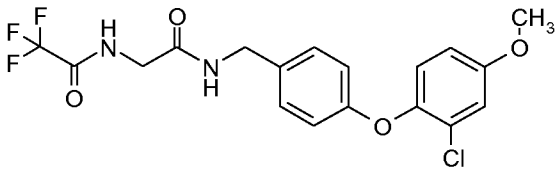
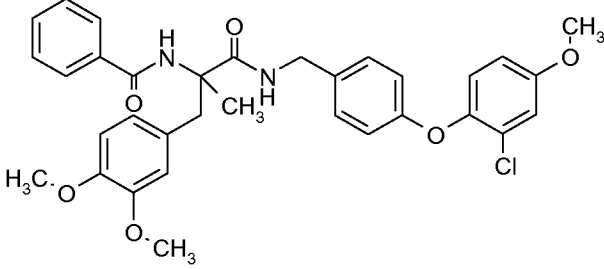
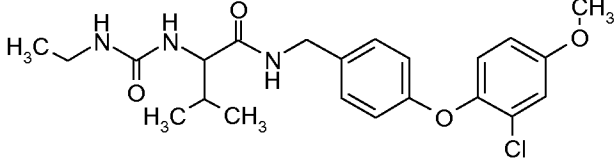
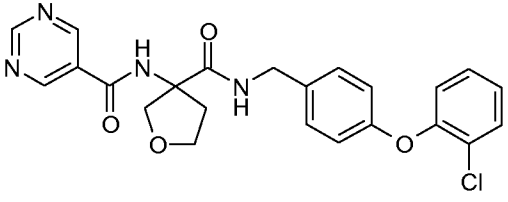
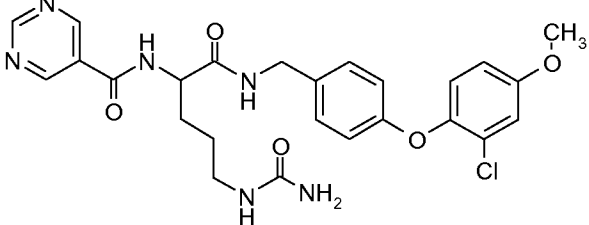
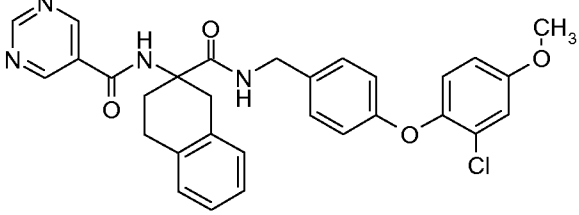
5

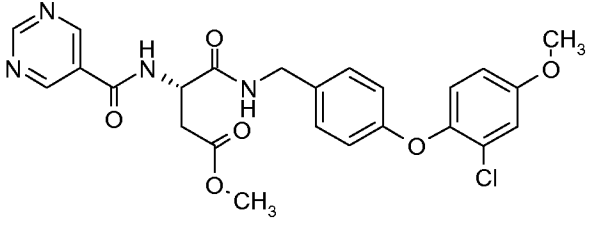
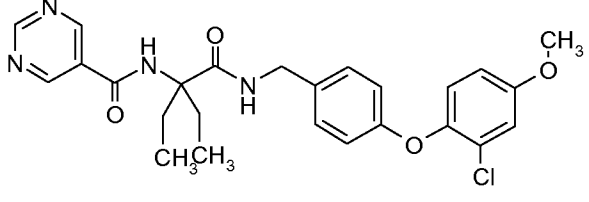
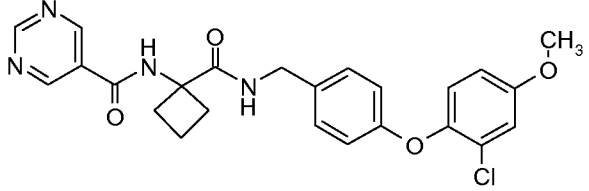
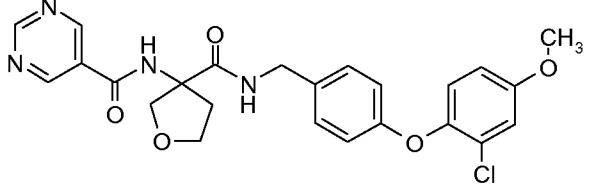
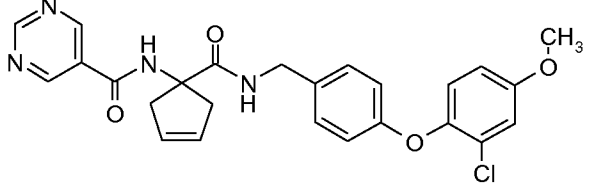
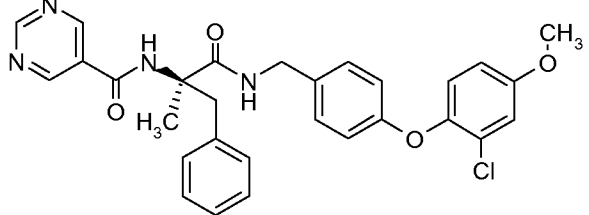
Nr.	Struktur
(1)	
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	
(6)	

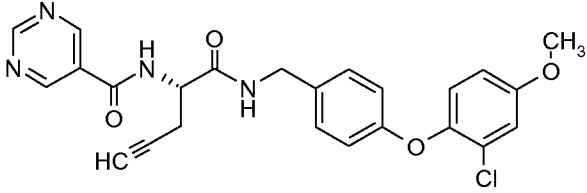
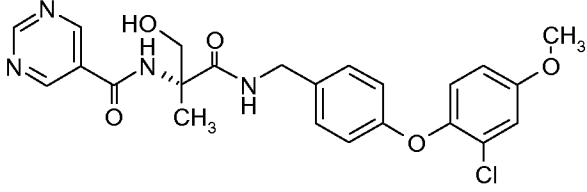
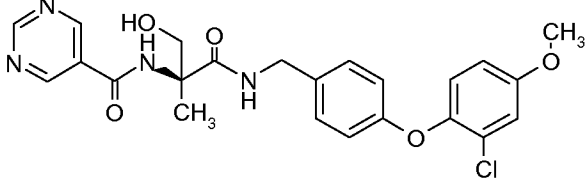
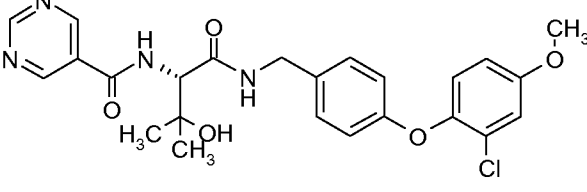
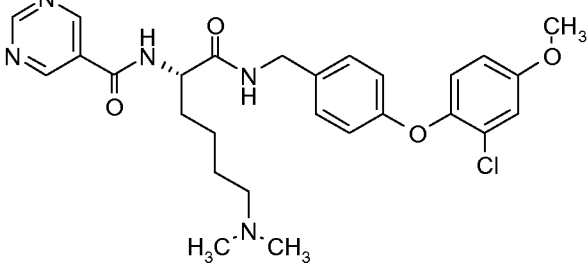
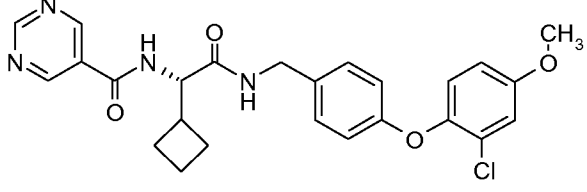
Nr.	Struktur
(7)	
(8)	
(9)	
(10)	
(11)	
(12)	
(13)	

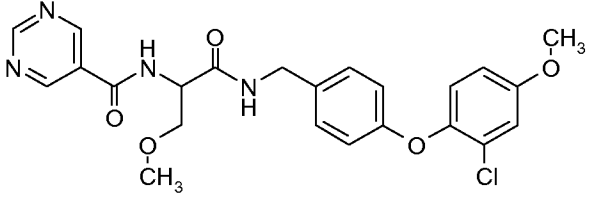
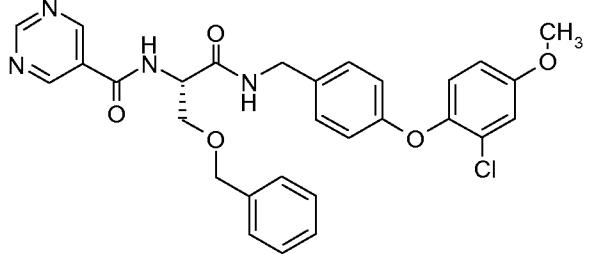
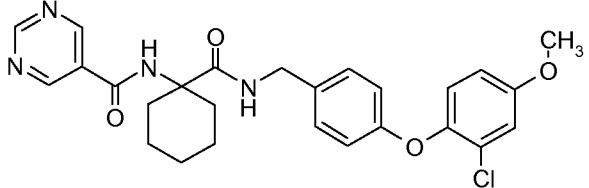
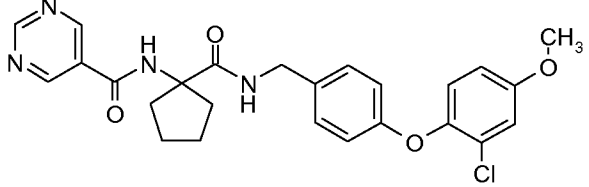
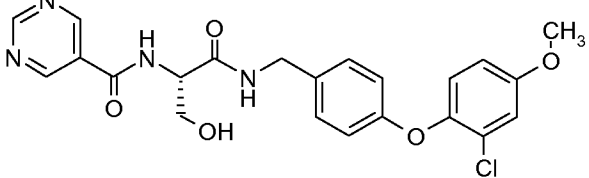
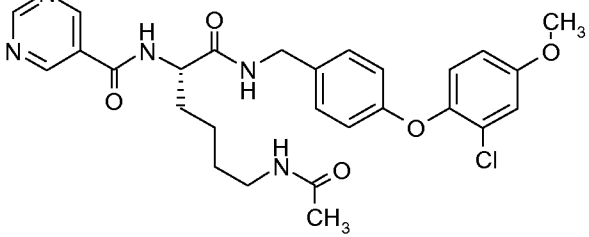
Nr.	Struktur
(14)	
(15)	
(16)	
(17)	
(18)	
(19)	

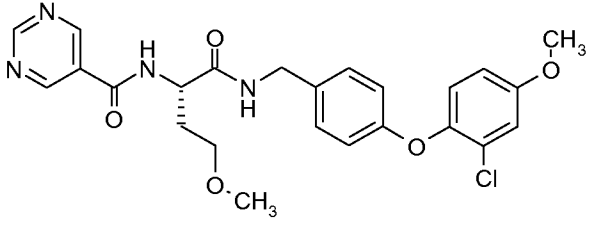
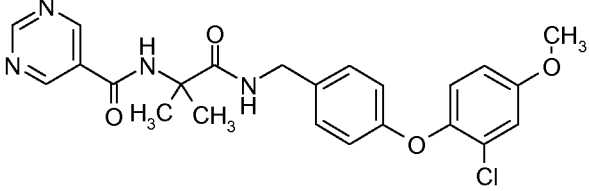
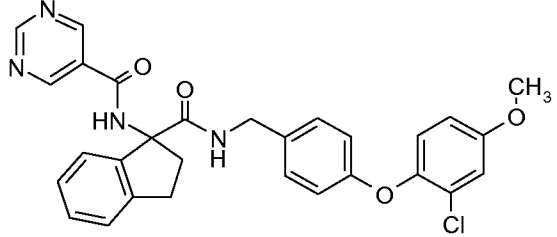
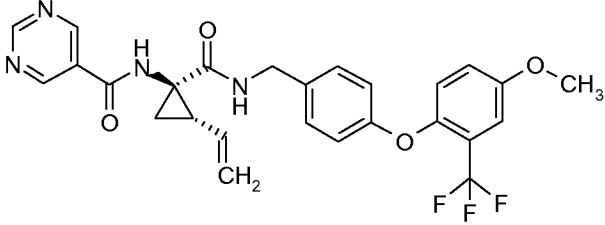
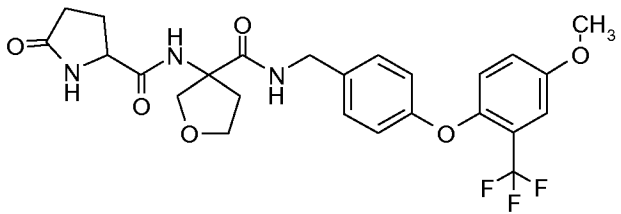
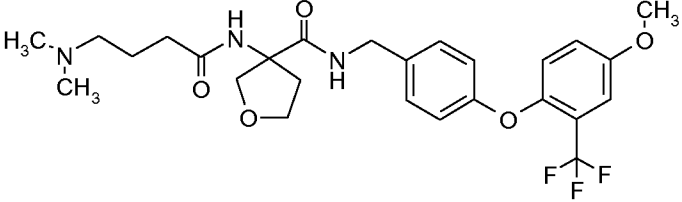
Nr.	Struktur
(20)	
(21)	
(22)	
(23)	
(24)	
(25)	

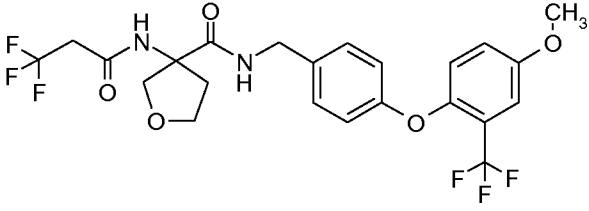
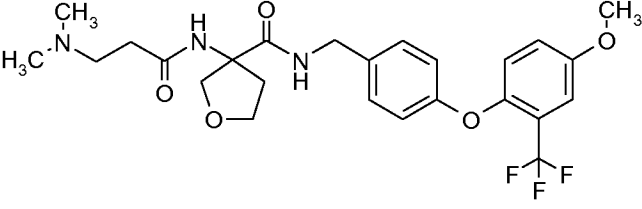
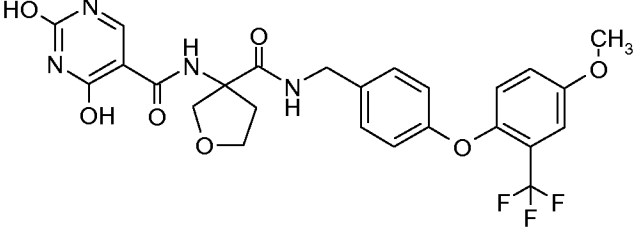
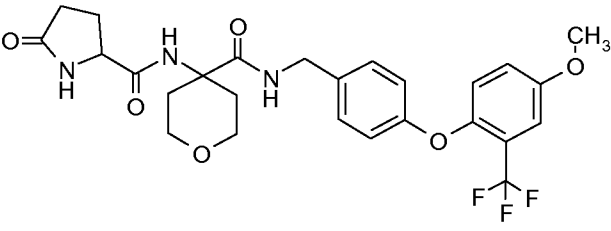
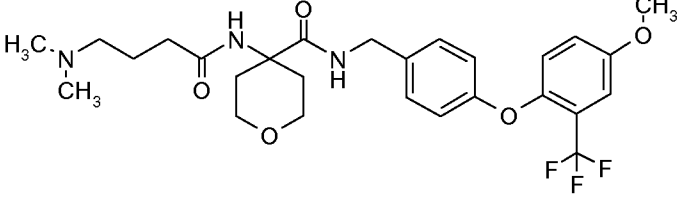
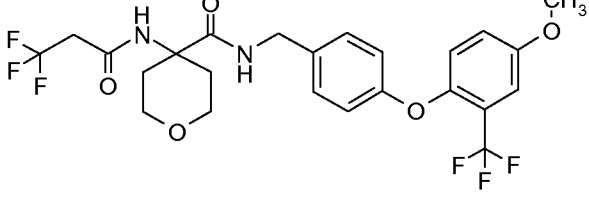
Nr.	Struktur
(26)	
(27)	
(28)	
(29)	
(30)	
(31)	

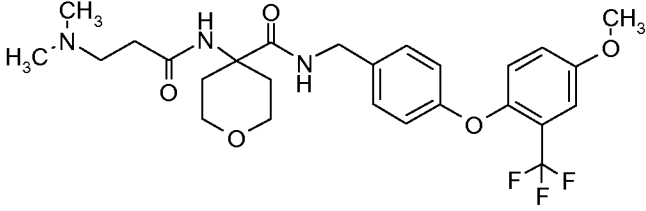
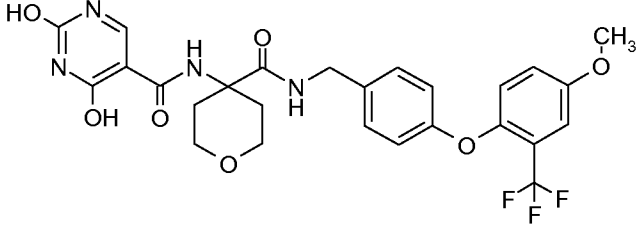
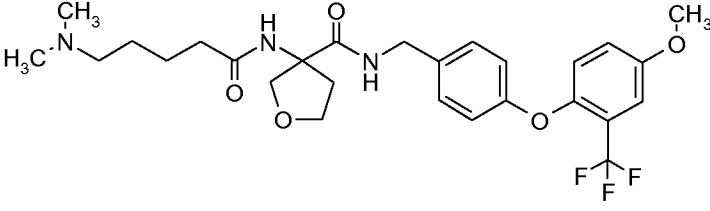
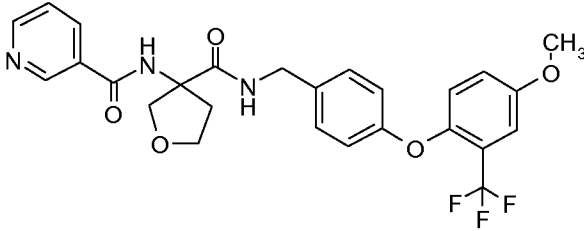
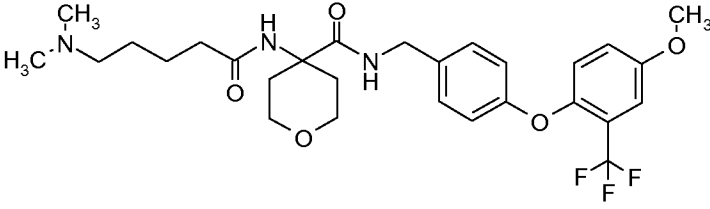
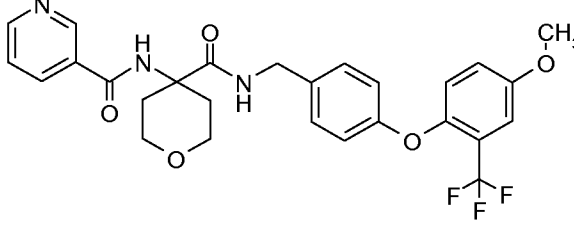
Nr.	Struktur
(32)	
(33)	
(34)	
(35)	
(36)	
(37)	

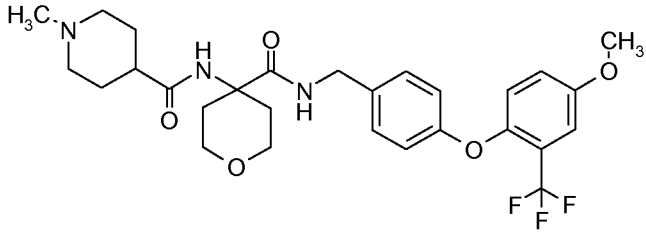
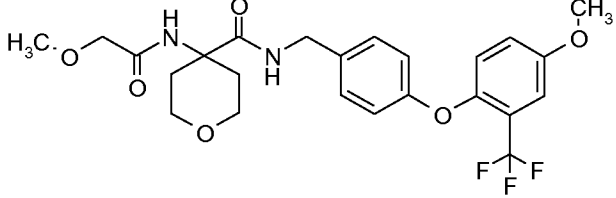
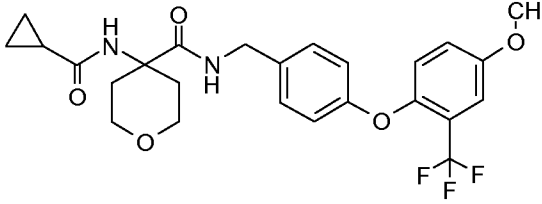
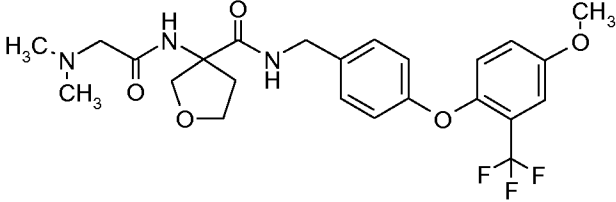
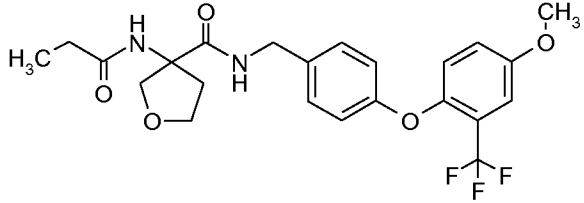
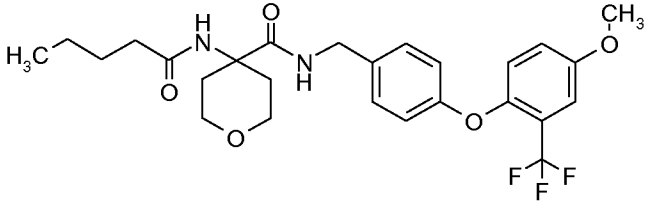
Nr.	Struktur
(38)	
(39)	
(40)	
(41)	
(42)	
(43)	

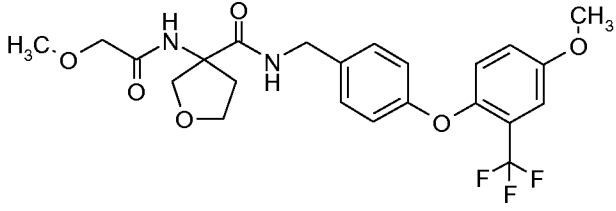
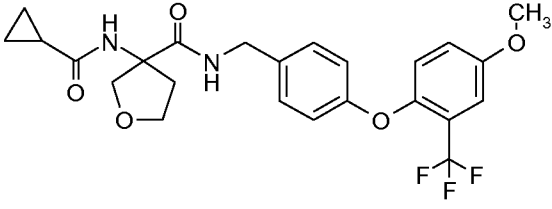
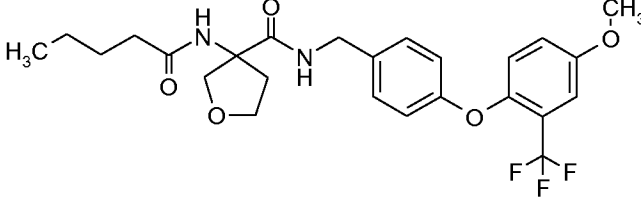
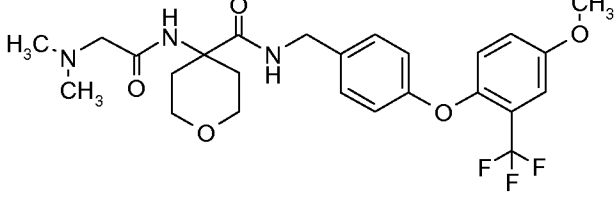
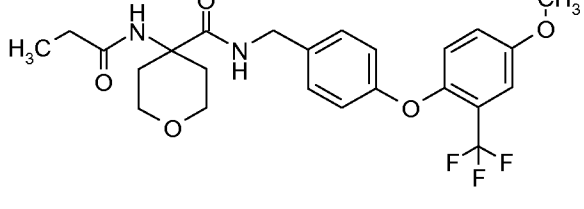
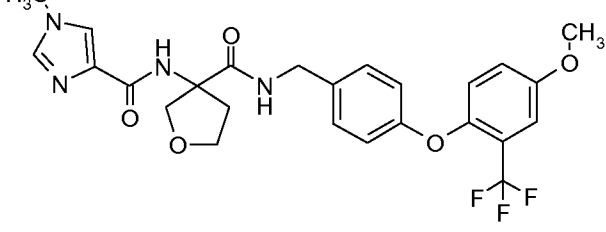
Nr.	Struktur
(44)	
(45)	
(46)	
(47)	
(48)	
(49)	

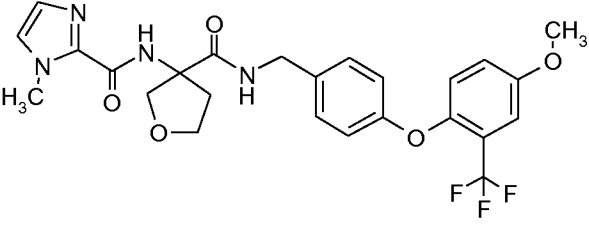
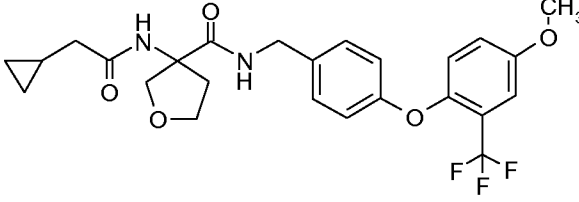
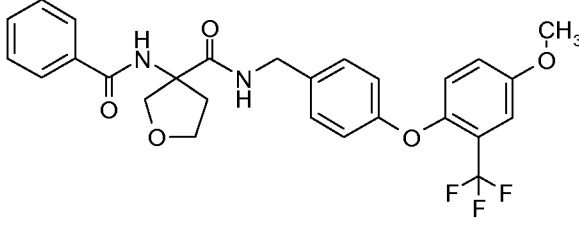
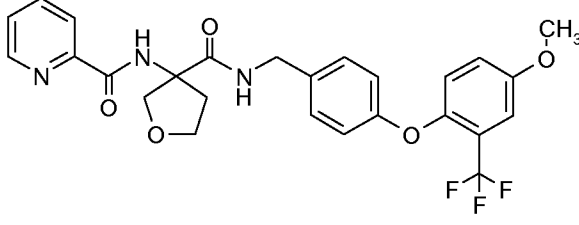
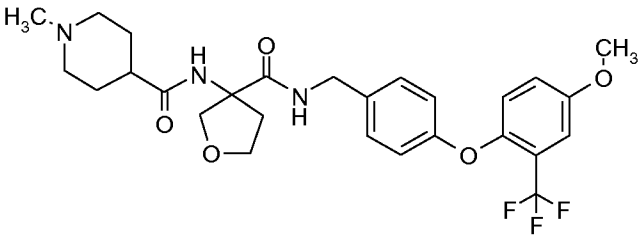
Nr.	Struktur
(50)	
(51)	
(52)	
(53)	
(54)	
(55)	

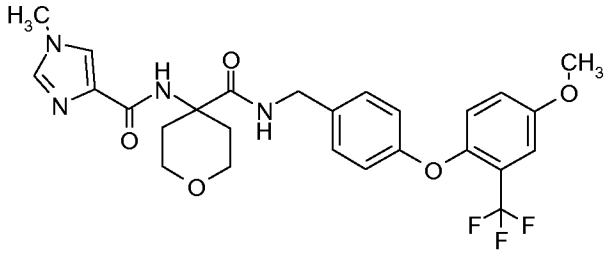
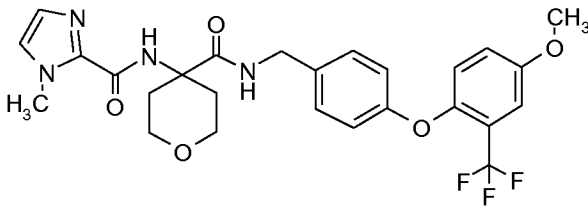
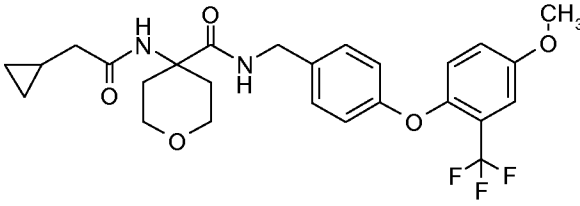
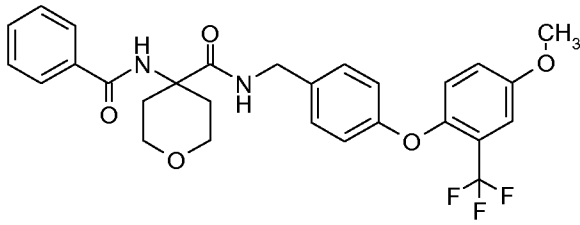
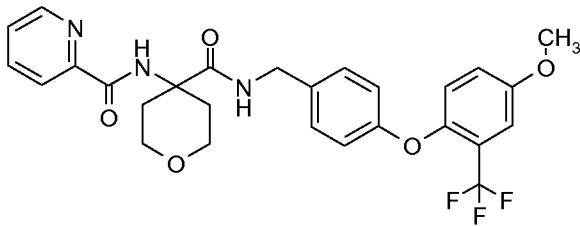
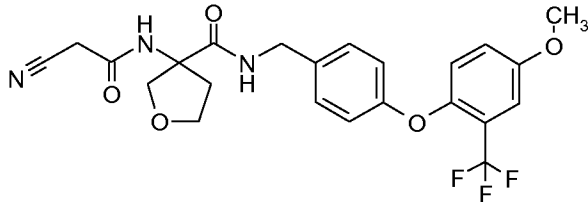
Nr.	Struktur
(56)	
(57)	
(58)	
(59)	
(60)	
(61)	

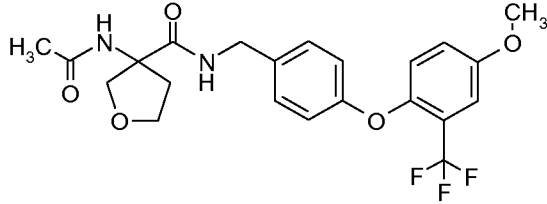
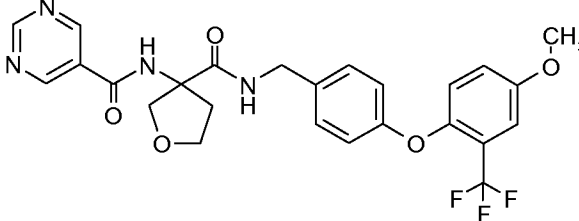
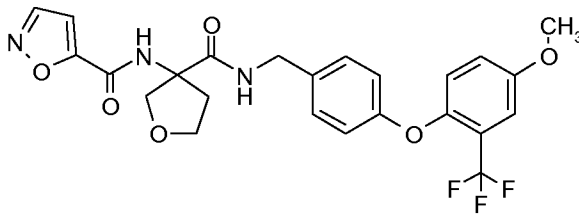
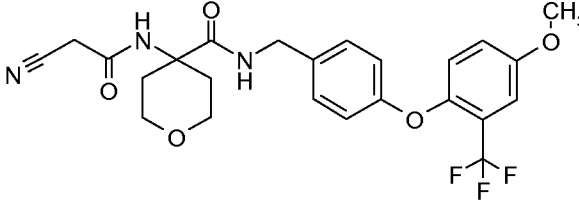
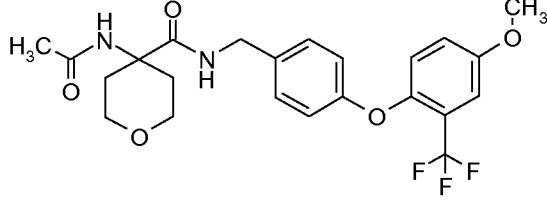
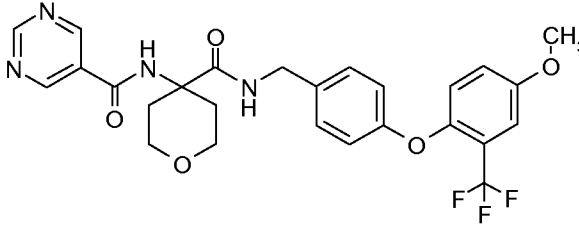
Nr.	Struktur
(62)	 <chem>CN(C)CC(=O)N1CCOCC1C(=O)NCCc2ccc(Oc3cc(OC)c(C(F)(F)F)cc3)cc2</chem>
(63)	 <chem>Oc1cc(O)c(C(=O)N2CCOCC2C(=O)NCCc3ccc(Oc4cc(OC)c(C(F)(F)F)cc4)cc3)c(C#N)n1</chem>
(64)	 <chem>CN(C)CCCCC(=O)N1CCOC1C(=O)NCCc2ccc(Oc3cc(OC)c(C(F)(F)F)cc3)cc2</chem>
(65)	 <chem>CN1CCOC1C(=O)NCCc2ccc(Oc3cc(OC)c(C(F)(F)F)cc3)cc2C(=O)NCCc4ccncc4</chem>
(66)	 <chem>CN(C)CCCCC(=O)N1CCOCC1C(=O)NCCc2ccc(Oc3cc(OC)c(C(F)(F)F)cc3)cc2</chem>
(67)	 <chem>CN1CCOCC1C(=O)NCCc2ccc(Oc3cc(OC)c(C(F)(F)F)cc3)cc2C(=O)NCCc4ccncc4</chem>

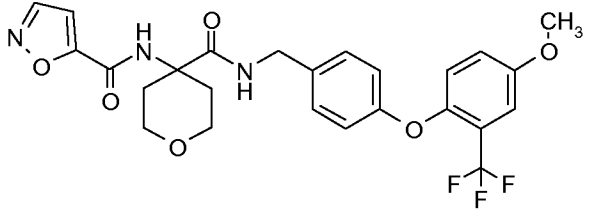
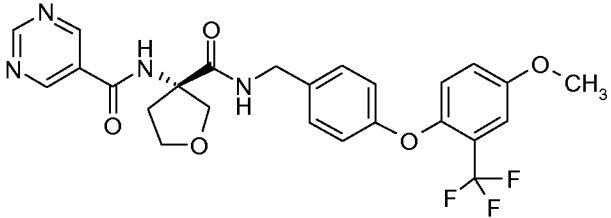
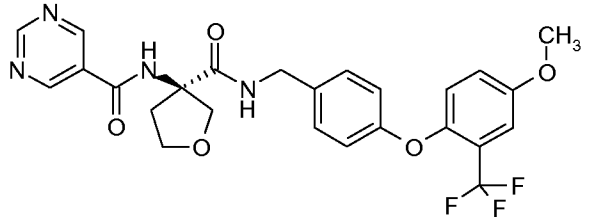
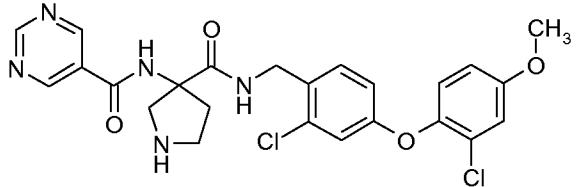
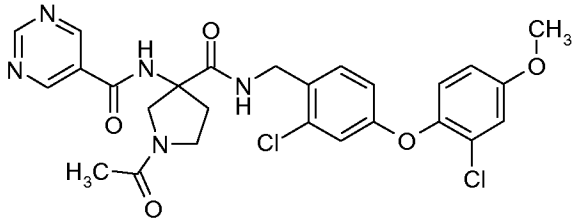
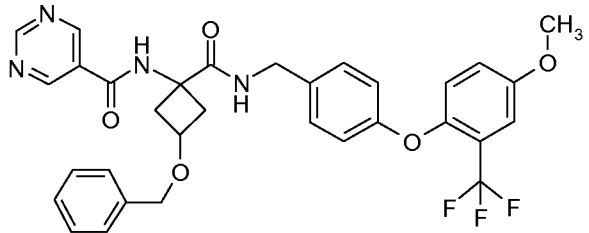
Nr.	Struktur
(68)	
(69)	
(70)	
(71)	
(72)	
(73)	

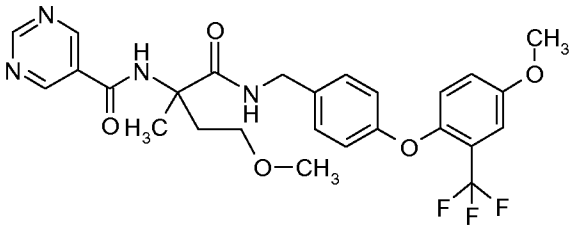
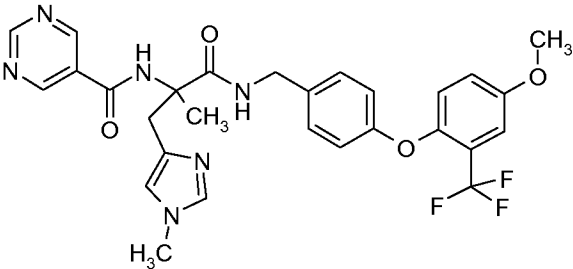
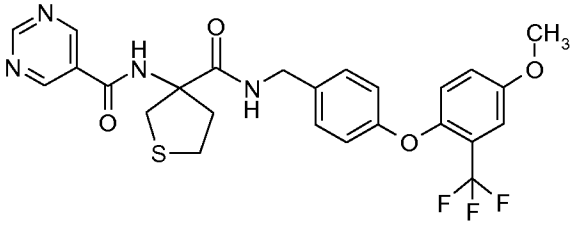
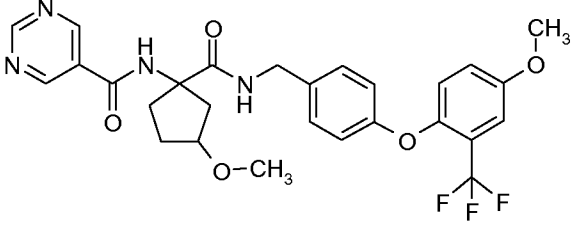
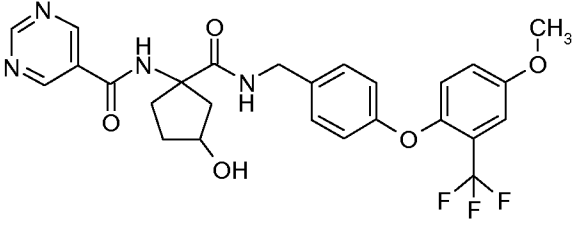
Nr.	Struktur
(74)	
(75)	
(76)	
(77)	
(78)	
(79)	

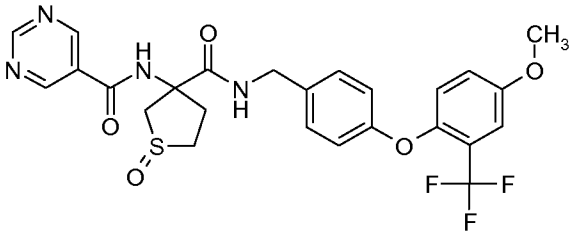
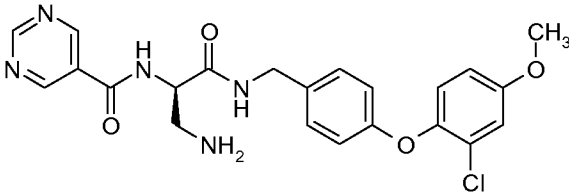
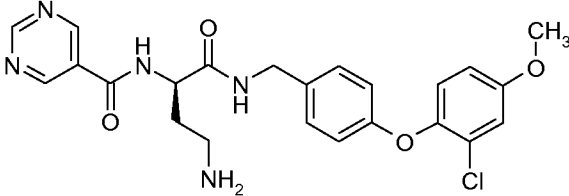
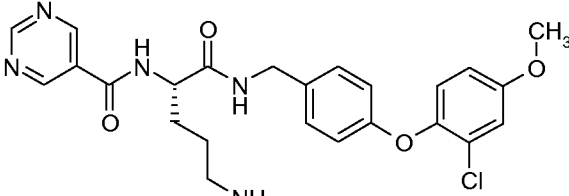
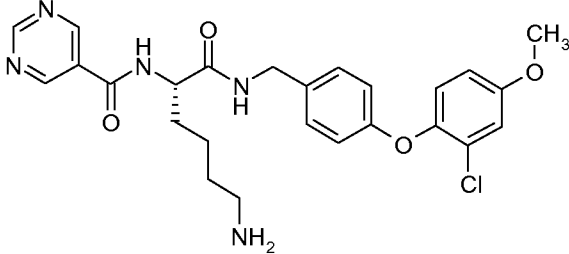
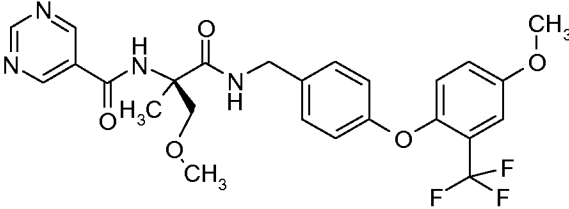
Nr.	Struktur
(80)	
(81)	
(82)	
(83)	
(84)	

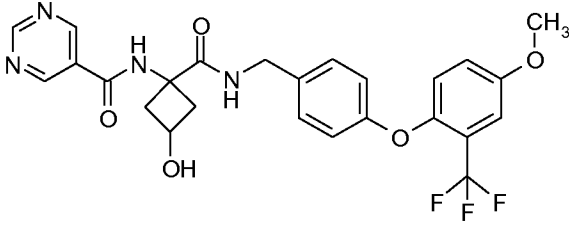
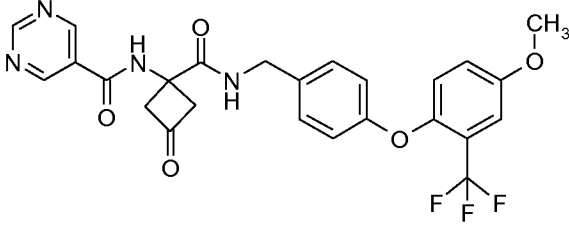
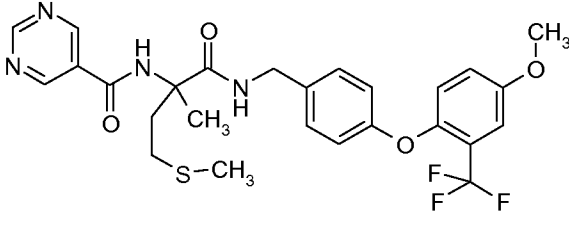
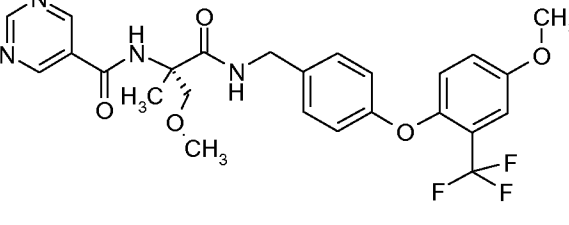
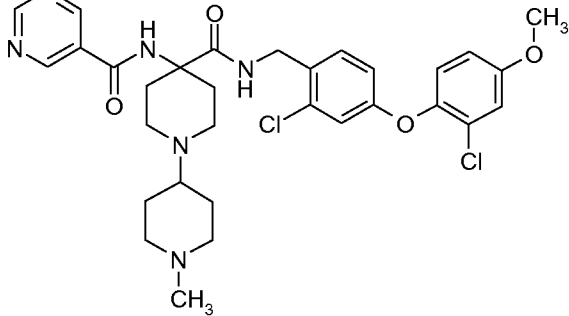
Nr.	Struktur
(85)	
(86)	
(87)	
(88)	
(89)	
(90)	

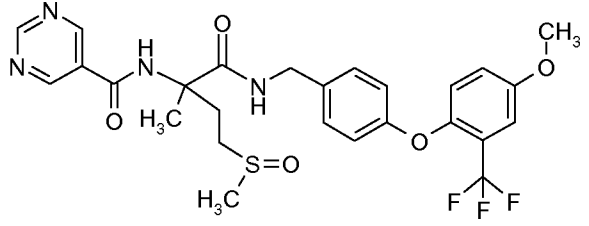
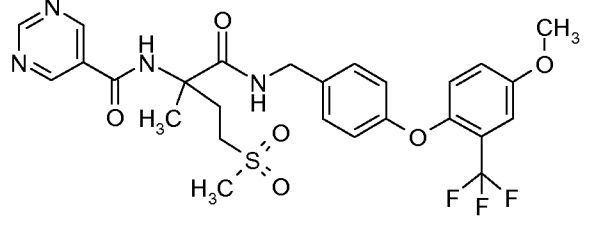
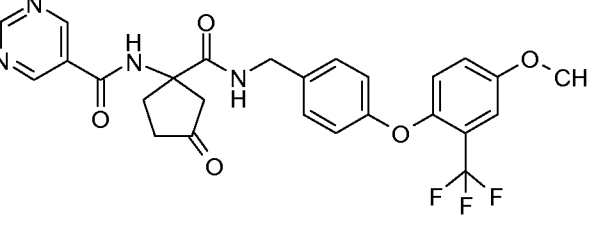
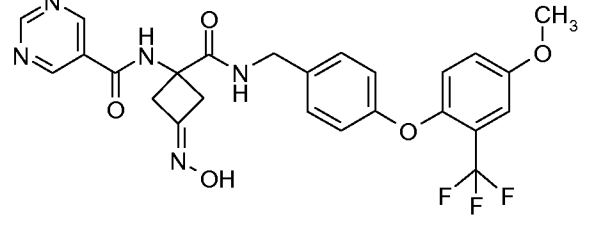
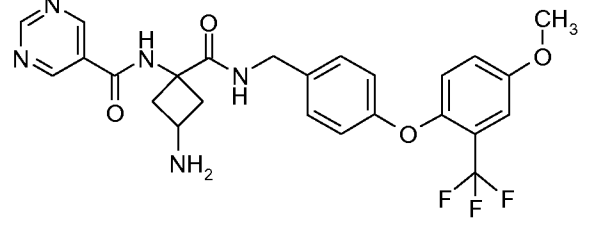
Nr.	Struktur
(91)	
(92)	
(93)	
(94)	
(95)	
(96)	

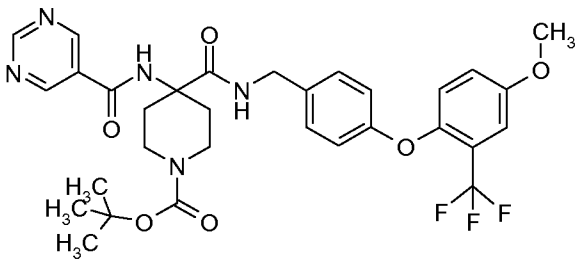
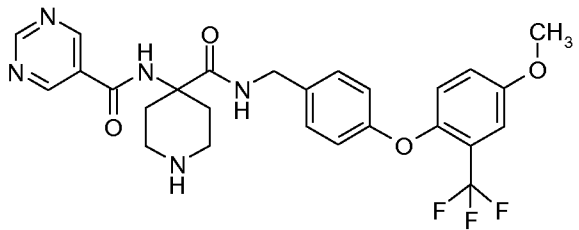
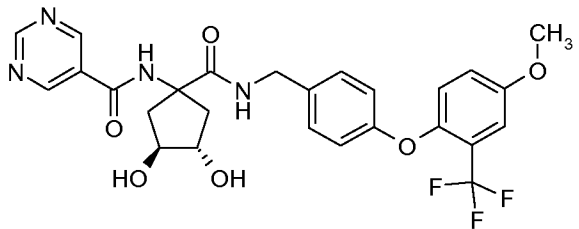
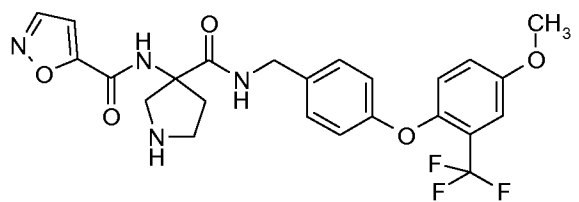
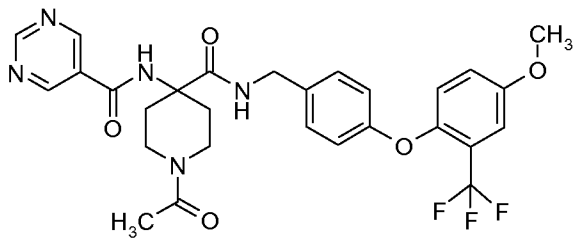
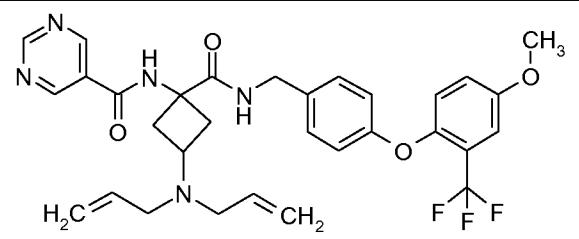
Nr.	Struktur
(97)	
(98)	
(99)	
(100)	
(101)	
(102)	

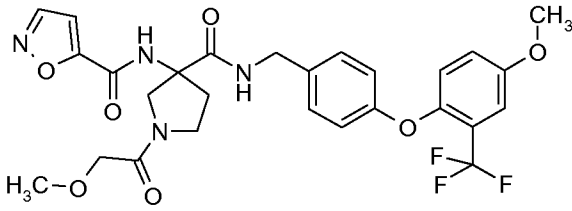
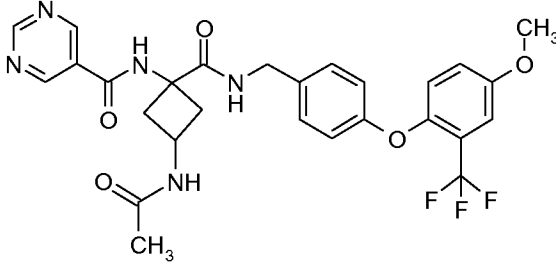
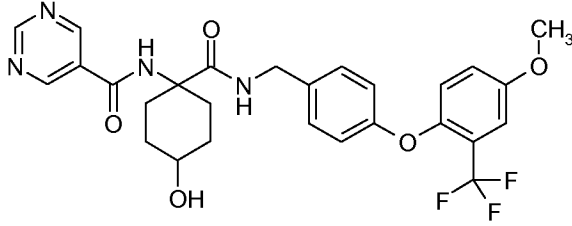
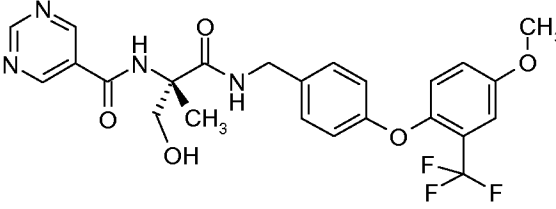
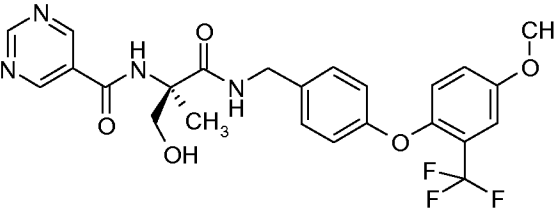
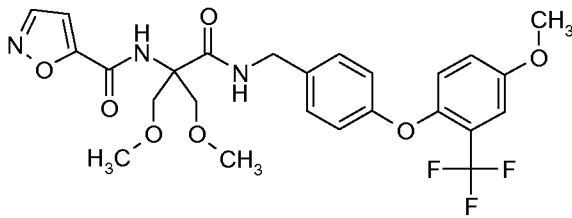
Nr.	Struktur
(103)	
(104)	
(105)	
(106)	
(107)	

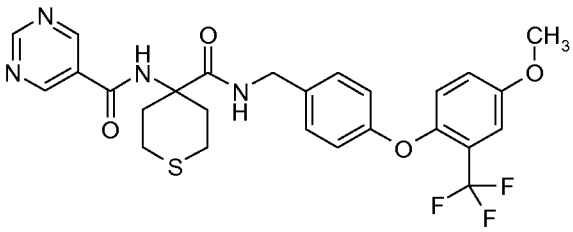
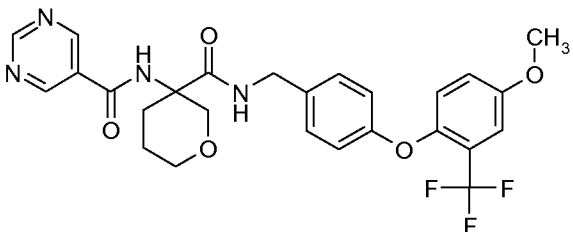
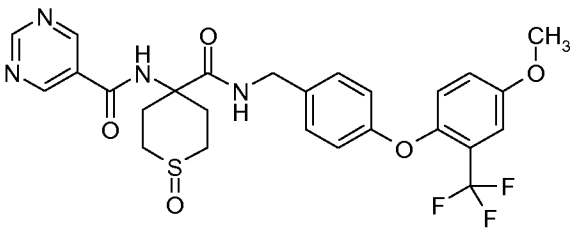
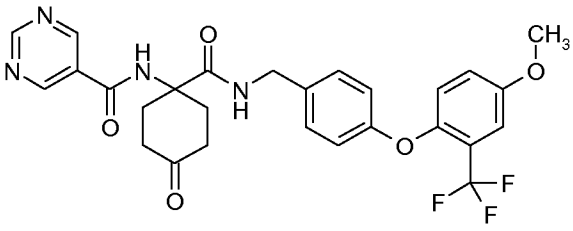
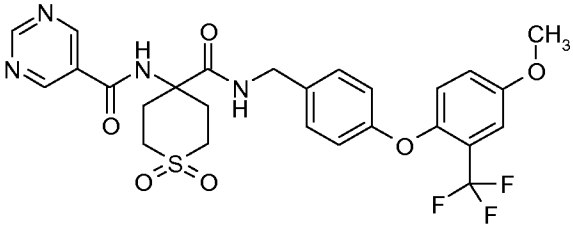
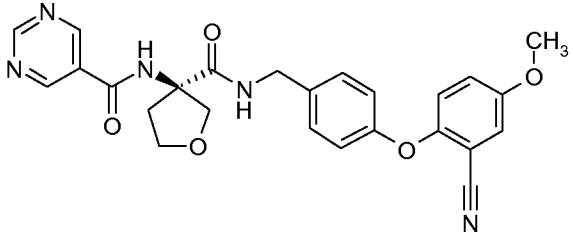
Nr.	Struktur
(108)	
(109)	
(110)	
(111)	
(112)	
(113)	

Nr.	Struktur
(114)	
(115)	
(116)	
(117)	
(118)	

Nr.	Struktur
(119)	
(120)	
(121)	
(122)	
(123)	

Nr.	Struktur
(124)	
(125)	
(126)	
(127)	
(128)	
(129)	

Nr.	Struktur
(130)	 <chem>COC(=O)N1CCN(C1C(=O)N2C=CC=C2C3=CC(=CC=C3)OC4=CC(=CC=C4)C(F)(F)F)C(=O)N5C=CC=C5</chem>
(131)	 <chem>CC(=O)N1C(=C(C1C(=O)N2C=CC=C2C3=CC(=CC=C3)OC4=CC(=CC=C4)C(F)(F)F)C(=O)N5C=CC=C5)N</chem>
(132)	 <chem>COC(=O)N1C(=C(C1C(=O)N2C=CC=C2C3=CC(=CC=C3)OC4=CC(=CC=C4)C(F)(F)F)O)C(=O)N5C=CC=C5</chem>
(133)	 <chem>COC(=O)N1C(=C(C1C(=O)N2C=CC=C2C3=CC(=CC=C3)OC4=CC(=CC=C4)C(F)(F)F)O)C</chem>
(134)	 <chem>COC(=O)N1C(=C(C1C(=O)N2C=CC=C2C3=CC(=CC=C3)OC4=CC(=CC=C4)C(F)(F)F)O)C</chem>
(135)	 <chem>COC(=O)N1C(=C(C1C(=O)N2C=CC=C2C3=CC(=CC=C3)OC4=CC(=CC=C4)C(F)(F)F)OC5OC)C(OC5OC)C(=O)N6C=CC=C6</chem>

Nr.	Struktur
(136)	 <chem>COC1=CC=C(C(=C1)C(F)(F)F)Oc2ccc(cc2)CNCC3SCCNC3C(=O)Nc4ccncc4</chem>
(137)	 <chem>COC1=CC=C(C(=C1)C(F)(F)F)Oc2ccc(cc2)CNCC3OCCNC3C(=O)Nc4ccncc4</chem>
(138)	 <chem>COC1=CC=C(C(=C1)C(F)(F)F)Oc2ccc(cc2)CNCC3SC(=O)CCNC3C(=O)Nc4ccncc4</chem>
(139)	 <chem>COC1=CC=C(C(=C1)C(F)(F)F)Oc2ccc(cc2)CNCC3CC(=O)CNC3C(=O)Nc4ccncc4</chem>
(140)	 <chem>COC1=CC=C(C(=C1)C(F)(F)F)Oc2ccc(cc2)CNCC3SC(=O)CC(=O)NC3C(=O)Nc4ccncc4</chem>
(141)	 <chem>COC1=CC=C(C(=C1)C(F)(F)F)Oc2ccc(cc2)CNCC3OC[C@H](C3)C(=O)Nc4ccncc4</chem>

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

15. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach einem der vorherigen
5 Ansprüche mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

16. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung nach einem der vorherigen
Ansprüche neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder
Verdünnungsmitteln.

10

17. Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6,
7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 oder 15 zur Verwendung als Arzneimittel.

18. Verbindung der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 15 zur
15 Herstellung eines Arzneimittels zur akuten und prophylaktischen Behandlung von
Schmerzen, Eingeweideschmerzen, neuropathischen Schmerzen, entzündlichen /
Schmerzrezeptor-vermittelten Schmerzen, Tumorschmerzen und Kopfschmerz-
Erkrankungen.

20 19. Verbindung der allgemeinen Formel I nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis
15 zur Herstellung eines Arzneimittels zur akuten und prophylaktischen Behandlung von
Osteoarthritis.

20. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 16, dadurch
25 gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Weg eine Verbindung nach einem der
Ansprüche 1 bis 15 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel
eingearbeitet wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/052236

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D209/20 C07D211/66 C07D239/28 C07D307/24 C07D309/14
C07D333/38 C07D405/12 C07C237/08 C07C237/24 A61K31/165
A61K31/38 A61K31/435 A61K31/505 A61K31/506

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2009/027450 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; HAUER NORBERT [DE]; CECI ANGELO [DE]; C) 5 March 2009 (2009-03-05) claims 1-19	1-12, 15-20
A	WO 03/066577 A1 (MERCK & CO INC [US]; WOOD MICHAEL R [US]; ANTHONY NEVILLE J [US]; BOCK) 14 August 2003 (2003-08-14) claims 1-42	1, 15-20
A	EP 1 097 929 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO [JP]) 9 May 2001 (2001-05-09) claims 1,15; examples 3(8)-3(13),7,9,10	1, 15-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 July 2010

Date of mailing of the international search report

05/08/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rufet, Jacques

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/052236

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009027450	A1	05-03-2009	AR 070750 A1	05-05-2010
			CA 2697946 A1	05-03-2009
			EP 2188254 A1	26-05-2010
WO 03066577	A1	14-08-2003	AT 309202 T	15-11-2005
			AU 2003216169 A1	02-09-2003
			BR 0307508 A	07-12-2004
			CA 2474373 A1	14-08-2003
			CN 1630633 A	22-06-2005
			DE 60302240 D1	15-12-2005
			DE 60302240 T2	13-07-2006
			DK 1501787 T3	20-03-2006
			EC SP045217 A	28-09-2004
			EP 1501787 A1	02-02-2005
			ES 2250899 T3	16-04-2006
			HR 20040677 A2	30-06-2005
			IS 7372 A	26-07-2004
			JP 4098249 B2	11-06-2008
			JP 2005517006 T	09-06-2005
			MA 27108 A1	20-12-2004
			MX PA04007660 A	10-11-2004
			NZ 534062 A	30-06-2006
			TW 259079 B	01-08-2006
EP 1097929	A1	09-05-2001	WO 0004005 A1	27-01-2000
			US 6903119 B1	07-06-2005

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/052236

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07D209/20 C07D211/66 C07D239/28 C07D307/24 C07D309/14
C07D333/38 C07D405/12 C07C237/08 C07C237/24 A61K31/165
A61K31/38 A61K31/435 A61K31/505 A61K31/506

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07D C07C A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X,P	WO 2009/027450 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; HAUER NORBERT [DE]; CECI ANGELO [DE]; C) 5. März 2009 (2009-03-05) Ansprüche 1-19	1-12, 15-20
A	WO 03/066577 A1 (MERCK & CO INC [US]; WOOD MICHAEL R [US]; ANTHONY NEVILLE J [US]; BOCK) 14. August 2003 (2003-08-14) Ansprüche 1-42	1,15-20
A	EP 1 097 929 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO [JP]) 9. Mai 2001 (2001-05-09) Ansprüche 1,15; Beispiele 3(8)-3(13),7,9,10	1,15-20



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. Juli 2010

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

05/08/2010

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rufet, Jacques

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/052236

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 2009027450	A1	05-03-2009	AR	070750 A1	05-05-2010
			CA	2697946 A1	05-03-2009
			EP	2188254 A1	26-05-2010
WO 03066577	A1	14-08-2003	AT	309202 T	15-11-2005
			AU	2003216169 A1	02-09-2003
			BR	0307508 A	07-12-2004
			CA	2474373 A1	14-08-2003
			CN	1630633 A	22-06-2005
			DE	60302240 D1	15-12-2005
			DE	60302240 T2	13-07-2006
			DK	1501787 T3	20-03-2006
			EC	SP045217 A	28-09-2004
			EP	1501787 A1	02-02-2005
			ES	2250899 T3	16-04-2006
			HR	20040677 A2	30-06-2005
			IS	7372 A	26-07-2004
			JP	4098249 B2	11-06-2008
			JP	2005517006 T	09-06-2005
			MA	27108 A1	20-12-2004
			MX	PA04007660 A	10-11-2004
			NZ	534062 A	30-06-2006
			TW	259079 B	01-08-2006
EP 1097929	A1	09-05-2001	WO	0004005 A1	27-01-2000
			US	6903119 B1	07-06-2005