

(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
27. Oktober 2005 (27.10.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/100285 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07C**

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP2005/003710**

(22) Internationales Anmeldedatum:
8. April 2005 (08.04.2005)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 017 933.6 14. April 2004 (14.04.2004) **DE**

(71) **Anmelder** (nur für AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MC, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NA, NE, NI, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK): **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM (DE).

(71) **Anmelder** (nur für DE): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM (DE).

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder** (nur für US): **STENKAMP, Dirk** [DE/DE]; Bonifaz-Locher-Weg 8, 88400 BIBERACH (DE). **MUELLER, Stephan Georg** [DE/DE]; Maelzerstrasse 13, 88447 WARTHAUSEN (DE). **LUSTENBERGER, Philipp** [CH/DE]; Maelzerstrasse 8, 88447

WARTHAUSEN (DE). **LEHMANN-LINTZ, Thorsten** [DE/DE]; Ameisenberg 1, 88416 OCHSENHAUSEN (DE). **ROTH, Gerald Jürgen** [DE/DE]; Akazienweg 47, 88400 BIBERACH (DE). **RUDOLF, Klaus** [DE/DE]; Oeschweg 11, 88447 WARTHAUSEN (DE). **SCHINDLER, Marcus** [DE/DE]; Bonifaz-Locher-Weg 6, 88400 BIBERACH (DE). **THOMAS, Leo** [DE/DE]; Georg-Schinbain-Str. 221, 88400 BIBERACH (DE). **LOTZ, Ralf R. H.** [DE/DE]; Schluesslerstr. 28, 88433 SCHEMMERHOFEN (DE).

(74) **Gemeinsamer Vertreter:** **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**; Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM (DE).

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

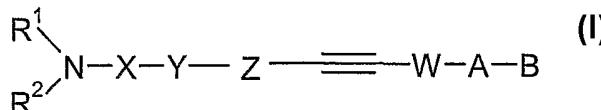
(84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,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

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) **Title:** NOVEL ALKYNE COMPOUNDS EXHIBITING AN MCH ANTAGONISTIC EFFECT AND DRUGS CONTAINING SAID COMPOUNDS

(54) **Bezeichnung:** NEUE ALKIN-VERBINDUNGEN MIT MCH-ANTAGONISTISCHER WIRKUNG UND DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL

WO 2005/100285 A2



eating disorders, in particular adiposity, bulimia, anorexia, hyperphagia and diabetes.

(57) **Abstract:** The invention relates to an alkyne compound of general formula (I) in which A, B, W, X, Y, Z, R¹ and R² groups and residuals have the meanings given in claim 1. Drugs containing at least one type of inventive alkyne are also disclosed. The inventive drugs exhibiting an MCH-receptor antagonistic activity are suitable for treating metabolic disturbances and/or

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft Alkin-Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in der die Gruppen und Reste A, B, W, X, Y, Z, R¹ und R² die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen. Ferner betrifft die Erfindung Arzneimittel enthaltend mindestens ein erfindungsgemäßes Alkin. Auf Grund der MCH-Rezeptor antagonistischen Aktivität eignen sich die erfindungsgemäßigen Arzneimittel zur Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Adipositas, Bulimie, Anorexie, Hyperphagia und Diabetes.



Veröffentlicht:

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

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

Neue Alkin-Verbindungen mit MCH-antagonistischer Wirkung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Alkin-Verbindungen, deren physiologisch verträglichen Salze und deren Verwendung als MCH-Antagonisten sowie deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist. Ein weiterer Gegenstand dieser
10 Erfindung betrifft die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung zur Beeinflussung des Essverhaltens sowie zur Reduzierung des Körpergewichts und/ oder zum Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts eines Säugetiers. Ferner sind Zusammensetzungen und Arzneimittel, jeweils enthaltend eine erfindungsgemäße Verbindung, sowie Verfahren zu deren Herstellung Gegenstand dieser Erfindung. Weitere Gegenstände dieser Erfindung betreffen
15 Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Hintergrund der Erfindung

Die Aufnahme von Nahrung und deren Umsetzung im Körper spielt für alle Lebewesen eine existentielle Rolle im Leben. Daher führen Abweichungen bei der Aufnahme und Umsetzung 20 der Nahrung in der Regel zu Störungen und auch Krankheiten. Die Veränderung der menschlichen Lebens- und Ernährungsgewohnheiten, insbesondere in Industrieländern, hat in den letzten Jahrzehnten die Entstehung krankhaften Übergewichtes („Fettsucht“, Adipositas oder auch Obesitas genannt) begünstigt. Adipositas führt bei den Betroffenen unmittelbar zu einer Einschränkung der Mobilität und einer Verminderung der Lebensqualität. Erschwerend 25 kommt hinzu, dass Adipositas oft weitere Krankheiten zur Folge hat, wie beispielsweise Diabetes, Dyslipidaemie, Bluthochdruck, Arteriosklerose und koronare Herzkrankungen. Darüber hinaus führt alleine das hohe Körpergewicht zu einer verstärkten Belastung des Stütz- und Bewegungsapparates, was zu chronischen Beschwerden und Krankheiten, wie Arthritis 30 oder Osteoarthritis, führen kann. Somit stellt Adipositas ein schwerwiegendes gesundheitliches Problem für die Gesellschaft dar.

Der Begriff Adipositas bezeichnet einen Überschuss an Fettgewebe im Körper. In diesem Zusammenhang ist Adipositas grundsätzlich als jeglicher erhöhter Grad an Körperfettgehalt zu sehen, der zu einem gesundheitlichen Risiko führt. Es existiert keine scharfe Abtrennung 35 zwischen Normalgewichtigen und an Adipositas leidenden Individuen, jedoch steigt das mit Adipositas einhergehende gesundheitliche Risiko wahrscheinlich kontinuierlich mit zunehmender Fettleibigkeit an. Aus Gründen der Vereinfachung werden im Zusammenhang mit

der vorliegenden Erfindung vorzugsweise die Individuen mit einem Körpergewichtsindex (BMI = body mass index), der als das in Kilogramm gemessene Körpergewicht geteilt durch die Körpergröße (in Metern) im Quadrat definiert ist, oberhalb des Wertes 25, insbesondere oberhalb 30, als an Adipositas leidend betrachtet.

5

Abgesehen von körperlicher Aktivität und Ernährungsumstellung existiert derzeit keine überzeugende Behandlungsmöglichkeit zur effektiven Reduzierung des Körpergewichts. Da Adipositas jedoch einen hohen Risikofaktor bei der Entstehung ernsthafter und sogar lebensbedrohlicher Erkrankungen darstellt, ist es umso wichtiger, pharmazeutische Wirkstoffe 10 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Adipositas bereit zu stellen. Ein in neuester Zeit vorgeschlagener Ansatz ist der therapeutische Einsatz von MCH-Antagonisten (u.a. WO 01/21577, WO 01/82925).

Melanin-konzentrierendes Hormon (melanin-concentrating hormone, MCH) ist ein zyklisches Neuropeptid bestehend aus 19 Aminosäuren. Es wird in Säugetieren vorwiegend im Hypothalamus synthetisiert und erreicht von dort weitere Gehirnregionen über die Projektionen hypothalamischer Neurone. Seine biologische Aktivität wird im Menschen über zwei unterschiedliche G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs) aus der Familie Rhodopsin-verwandter GPCRs vermittelt, die MCH-Rezeptoren 1 und 2 (MCH-1R, MCH-2R).

20

Untersuchungen der Funktion von MCH in Tiermodellen ergeben gute Anhaltspunkte für eine Rolle des Peptides bei der Regulation der Energiebilanz, d.h. Veränderung metabolischer Aktivität und Futteraufnahme [1, 2]. Beispielsweise wird nach intraventrikulärer Applikation von MCH bei Ratten die Futteraufnahme im Vergleich zu Kontrolltieren gesteigert. Daneben reagieren transgene Ratten, die mehr MCH produzieren als Kontrolltiere, nach Gabe einer fettreichen Diät mit einer deutlicheren Gewichtssteigerung als Tiere mit nicht experimentell verändertem MCH-Spiegel. Auch konnte festgestellt werden, dass eine positive Korrelation zwischen Phasen gesteigerten Verlangens nach Futter und der Menge an MCH mRNA im Hypothalamus von Ratten besteht. Von besonderer Aussagekraft bezüglich der Funktion von MCH sind aber Experimente mit MCH „knock out“ Mäusen. Ein Verlust des Neuropeptides führt 30 zu mageren Tieren mit verminderter Fettmasse, die deutlich weniger Nahrung zu sich nehmen als Kontrolltiere.

Die anorektischen Effekte von MCH werden in Nagetieren vermutlich über den $G_{\alpha s}$ -gekoppelten MCH-1R vermittelt [3-6], daim Gegensatz zum Primaten, Frettchen und Hund, bei Nagern bisher kein zweiter MCH Rezeptor nachgewiesen werden konnte. Verlust des MCH-1R führt bei „knock out“ Mäusen zu einer geringeren Fettmasse, einem erhöhten Energieumsatz und bei

fettreicher Diät keine Gewichtssteigerung im Vergleich zu Kontrolltieren. Ein weiterer Hinweis für die Bedeutung des MCH- Systems bei der Regulation der Energiebilanz stammt aus Experimenten mit einem Rezeptor-Antagonisten (SNAP-7941) [3]. In Langzeit-Versuchen verlieren die mit diesem Antagonisten behandelten Tiere deutlich an Gewicht.

5

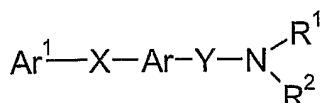
Neben seiner anorektischen Wirkung werden mit dem MCH-1R-Antagonisten SNAP-7941 noch weitere anxiolytische und antidepressive Effekte in Verhaltensexperimenten mit Ratten erzielt [3]. Damit liegen deutliche Hinweise vor, dass das MCH-MCH-1R-System nicht nur an der Regulation der Energiebilanz sondern auch der Affektivität beteiligt ist.

10

Literatur:

1. Qu, D., et al., *A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour*. Nature, 1996. **380**(6571): p. 243-7.
2. Shimada, M., et al., *Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean*. Nature, 1998. **396**(6712): p. 670-4.
3. Borowsky, B., et al., *Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist*. Nat Med, 2002. **8**(8): p. 825-30.
4. Chen, Y., et al., *Targeted disruption of the melanin-concentrating hormone receptor-1 results in hyperphagia and resistance to diet-induced obesity*. Endocrinology, 2002. **143**(7): p. 2469-77.
5. Marsh, D.J., et al., *Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. **99**(5): p. 3240-5.
6. Takekawa, S., et al., *T-226296: a novel, orally active and selective melanin-concentrating hormone receptor antagonist*. Eur J Pharmacol, 2002. **438**(3): p. 129-35.

In der Patentliteratur werden bestimmte Amin-Verbindungen als MCH Antagonisten vorgeschlagen. So werden in der WO 01/21577 (Takeda) Verbindungen der Formel

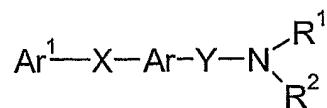


in der Ar^1 eine cyclische Gruppe, X einen Spacer, Y eine Bindung oder einen Spacer, Ar einen aromatischen Ring, der mit einem nicht-aromatischen Ring kondensiert sein kann, R^1 und R^2 unabhängig voneinander H oder eine Kohlenwasserstoff-Gruppe bedeuten, wobei R^1 und R^2 zusammen mit dem angrenzenden N-Atom einen N-haltigen Heteroring bilden können und R^2 mit Ar auch einen spirocyclischen Ring bilden kann, R zusammen mit dem angrenzenden N-

- 4 -

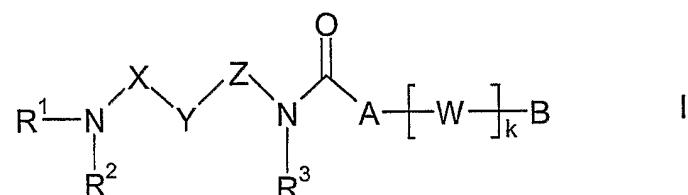
Atom und Y einen N-haltigen Heteroring bilden kann, als MCH-Antagonisten zur Behandlung von u.a. Adipositas beschrieben.

Ferner werden in der WO 01/82925 (Takeda) ebenfalls Verbindungen der Formel



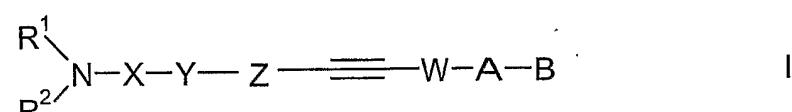
in der Ar^1 eine cyclische Gruppe, X und Y Spacer-Gruppen, Ar einen gegebenenfalls substituierten kondensierten polycyclischen aromatischen Ring, R^1 und R^2 unabhängig voneinander H oder eine Kohlenwasserstoff-Gruppe bedeuten, wobei R^1 und R^2 zusammen mit dem angrenzenden N-Atom einen N-haltigen heterocyclischen Ring bilden können und R^2 zusammen mit dem angrenzenden N-Atom und Y einen N-haltigen Heteroring bilden kann, als MCH-Antagonisten zur Behandlung von u.a. Obesitas beschrieben.

In der WO 2004/024702 werden Carbonsäureamid-Verbindungen der Formel I



15 in der Y, A und B cyclische Gruppen und X, Z und W Brücken oder Bindungen bedeuten können, als MCH-Antagonisten vorgeschlagen.

In der WO 04/039780 A1 werden Alkin-Verbindungen der Formel I

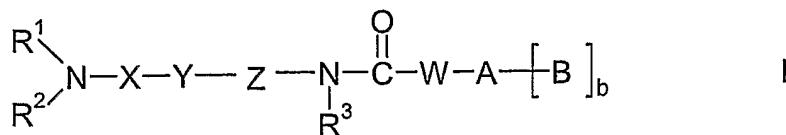


20 in der Y, A und B cyclische Gruppen und X, Z und W Brücken oder Bindungen bedeuten können, als MCH-Antagonisten beschrieben. Unter anderem werden darin folgende Substanzen genannt:

6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,
6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-methyl-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-

25 chinolin,
5-(4-Chloro-phenyl)-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-chroman-6-ylethinyl]-pyridin.

In der WO 04/039764 A1 werden Amid-Verbindungen der Formel I



in der Y, A und B cyclische Gruppen und X eine Alkylen-Brücke, Z eine Brücke oder Bindung bedeuten können und W ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus $-\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b}\text{---O}$ -, $-\text{CR}^{7a}=\text{CR}^{7c}$ -, $-\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b}\text{---NR}^8$ -, $-\text{CR}^{7a}\text{R}^{7b}\text{---CR}^{7c}\text{R}^{7d}$ - und $-\text{NR}^8\text{---CR}^{6a}\text{R}^{6b}$ - als MCH-Antagonisten beschrieben.

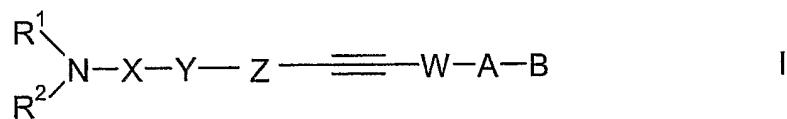
Aufgabe der Erfindung

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Alkin-Verbindungen aufzuzeigen, insbesondere solche, die eine besonders hohe Aktivität als MCH-Antagonisten besitzen.

- 10 Ebenfalls ist es eine Aufgabe dieser Erfindung, neue Alkin-Verbindungen bereit zu stellen, die es erlauben, dass Essverhalten von Säugetieren zu beeinflussen und insbesondere bei Säugetieren eine Reduzierung des Körpergewichts zu erreichen und/oder eine Zunahme des Körpergewichts zu verhindern.
- 15 Ferner ist es eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue Arzneimittel bereit zu stellen, welche zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet sind. Insbesondere liegt dieser Erfindung die Aufgabe zugrunde, Arzneimittel zur Behandlung von metabolischen Störungen, wie Adipositas und/oder Diabetes sowie von mit 20 Adipositas und Diabetes einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, zur Verfügung zu stellen. Weitere Aufgaben der vorliegenden Erfindung beziehen sich auf das Aufzeigen von vorteilhaften Verwendungen der erfindungsgemäßen Verbindungen. Ebenfalls eine Aufgabe dieser Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Alkin-Verbindungen bereit zu stellen. Weitere Aufgaben der vorliegenden Erfindung ergeben sich für 25 den Fachmann unmittelbar aus den vorhergehenden und nachfolgenden Ausführungen.

Gegenstand der Erfindung

Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Alkin-Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

10 R^1, R^2 bedeuten unabhängig voneinander H, C_{1-8} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl oder einen gegebenenfalls mit gleichen oder verschiedenen Resten R^{20} ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierten Phenyl- oder Pyridinylrest, wobei die Alkyl- oder Cycloalkyl-Gruppe mit gleichen oder verschiedenen Resten R^{11} ein- oder mehrfach substituiert sein kann, und wobei eine $-\text{CH}_2$ -Gruppe in Position 3 oder 4 einer 5, 6 oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ oder $-\text{NR}^{13}-$ 15 ersetzt sein kann, oder

20 R^1 und R^2 bilden eine C_{3-8} -Alkylen-Brücke, in der eine nicht mit dem N-Atom der $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}$ -Gruppe benachbarte $-\text{CH}_2$ -Gruppe durch $-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-(\text{SO}_2)-$, $-\text{CO}-$, $-\text{C}(\text{=CH}_2)-$ oder $-\text{NR}^{13}-$ ersetzt sein kann,

25 wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch gleiche oder verschiedene Reste R^{14} ersetzt sein können, und

wobei die zuvor definierte Alkylen-Brücke mit einer oder zwei gleichen oder 30 verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy derart substituiert sein kann, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy

- über eine Einfach- oder Doppelbindung,
- über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,
- über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder
- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt;

- 7 -

X eine C₁₋₄-Alkylen-Brücke, wobei in der Bedeutung C₂₋₄-Alkylen ein oder zwei C-Atome einfach mit R¹⁰ substituiert sein können, oder

5 eine C₃₋₄-Alkylen-Brücke, in der eine nicht mit dem N-Atom der R¹R²N-Gruppe unmittelbar benachbarte -CH₂-CH₂-Gruppe durch -CH=CH- oder -C≡C- ersetzt ist,

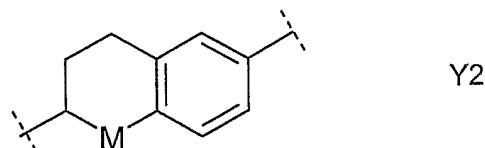
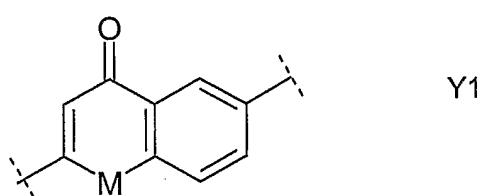
10 wobei die vorstehend für X angegebenen Bedeutungen einen Substituenten ausgewählt aus C₂₋₆-Alkenyl-, C₂₋₆-Alkinyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl und C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl sowie unabhängig ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene C₁₋₄-Alkyl-Substituenten aufweisen können, wobei zwei Alkyl-Gruppen unter Ausbildung einer 3 bis 7-gliedrigen oder eine Alkyl- und eine Alkenyl-Gruppe unter Ausbildung einer 5 bis 7-gliedrigen cyclischen Gruppe miteinander verbunden sein können, und

15 W, Z unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder eine C₁₋₂-Alkylen-Brücke,

wobei zwei benachbarte C-Atome mit einer zusätzlichen C₁₋₄-Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

20 25 wobei ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C₁₋₃-Alkyl-Resten substituiert sein können, wobei zwei Alkylreste unter Ausbildung eines carbocyclischen Rings miteinander verbunden sein können, und

Y ist ausgewählt aus den Bedeutungen der Teilformeln Y1 und Y2



worin die Gruppe M O, S oder NR^M bedeutet, wobei R^M ausgewählt ist aus den Bedeutungen H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Alkenyl, C₃₋₆-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl und C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, und

5

wobei in den Teilformeln Y1 und Y2 eine oder mehrere C-Atome unabhängig voneinander mit R²⁰ substituiert sein können, und

A ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indolyl, Dihydroindolyl, Chinolinyl, Dihydrochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Isochinolinyl, Dihydroisochinolinyl, Tetrahydro-isochinolinyl, Benzimidazolyl-, Benzoxazolyl, Thienyl, Furanyl, Benzothienyl oder Benzofuranyl, wobei die genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R²⁰, im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder eine oder mehrere NH-Gruppen mit R²¹ substituiert sein können,

B eine der für A angegebenen Bedeutungen oder

20

C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkenyl, C₁₋₆-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₅₋₇-Cycloalkenyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkenyl- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkinyl-, worin ein oder mehrere C-Atome unabhängig voneinander ein- oder mehrfach mit Halogen und/ oder einfach mit Hydroxy oder Cyano und/ oder cyclische Gruppen ein- oder mehrfach mit gleichen oder verschiedenen Resten R²⁰ substituiert sein können,

Cy eine carbo- oder heterocyclische Gruppe ausgewählt aus einer der folgenden Bedeutungen

30

- eine gesättigte 3- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine ungesättigte 4- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine Phenyl-Gruppe,
- eine gesättigte 4- bis 7-gliedrige oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem N-, O- oder S-Atom als Heteroatom,
- eine gesättigte oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit zwei oder mehreren N-Atomen oder mit einem oder zwei N-Atomen und einem O- oder S-Atom als Heteroatome,

35

- 9 -

- eine aromatische heterocyclische 5- oder 6-gliedrige Gruppe mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S,

5 wobei die zuvor angeführten gesättigten 6- oder 7-gliedrigen Gruppen auch als verbrückte Ringsysteme mit einer Imino-, (C₁₋₄-alkyl)-imino-, Methylen-, (C₁₋₄-alkyl)-methylen- oder Di-(C₁₋₄-alkyl)-methylen-Brücke vorliegen können, und

10 10 wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R²⁰, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit R²¹ substituiert sein können,

15 R¹⁰ Hydroxy, ω -Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy oder C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-,

20 R¹¹ Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, R¹⁵-O-, R¹⁵-O-CO-, R¹⁵-CO-O-, Cyano, R¹⁶R¹⁷N-, R¹⁸R¹⁹N-CO- oder Cy-, wobei in den zuvor angegebenen Gruppen ein oder mehrere C-Atome unabhängig voneinander durch Substituenten ausgewählt aus Halogen, OH, CN, CF₃, C₁₋₃-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl substituiert sein können;

R¹³ eine der für R¹⁷ angegebenen Bedeutungen,

25 R¹⁴ Halogen, Cyano, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, R¹⁵-O-, R¹⁵-O-CO-, R¹⁵-CO-, R¹⁵-CO-O-, R¹⁶R¹⁷N-, R¹⁸R¹⁹N-CO-, R¹⁵-O-C₁₋₃-alkyl, R¹⁵-O-CO-C₁₋₃-alkyl, R¹⁵-SO₂-NH-, R¹⁵-O-CO-NH-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁵-SO₂-NH-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁵-CO-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁵-CO-O-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁶R¹⁷N-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁸R¹⁹N-CO-C₁₋₃-alkyl- oder Cy-C₁₋₃-alkyl-,

30 R¹⁵ H, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl, Pyridinyl oder Pyridinyl-C₁₋₃-alkyl,

35 R¹⁶ H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, C₄₋₇-Cycloalkenyl, C₄₋₇-Cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl, ω -Hydroxy-C₂₋₃-alkyl, ω -(C₁₋₄-Alkoxy)-C₂₋₃-alkyl, Amino-C₂₋₆-alkyl, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₂₋₆-alkyl, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₂₋₆-alkyl oder Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₆-alkyl-,

- 10 -

- 5 R^{17} eine der für R^{16} angegebenen Bedeutungen oder
 Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkyl, Pyridinyl, C_{1-4} -Alkylcarbonyl,
 Hydroxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy carbonyl-, C_{1-4} -Alkoxy carbonyl- C_{1-3} -alkyl,
 C_{1-4} -Alkylcarbonylamino- C_{2-3} -alkyl, N -(C_{1-4} -Alkylcarbonyl)- N -(C_{1-4} -Alkyl)-amino-
 C_{2-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkylsulfonyl, C_{1-4} -Alkylsulfonylamino- C_{2-3} -alkyl oder
 N -(C_{1-4} -Alkylsulfonyl)- N -(C_{1-4} -Alkyl)-amino- C_{2-3} -alkyl;
- 10 R^{18} , R^{19} unabhängig voneinander H oder C_{1-6} -Alkyl,
- 15 10 R^{20} Halogen, Hydroxy, Cyano, C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{2-6} -Alkinyl, C_{3-7} -Cycloalkyl,
 C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, R^{22} - C_{1-3} -alkyl oder eine der für R^{22}
 angegebenen Bedeutungen,
- 20 15 R^{21} C_{1-4} -Alkyl, ω -Hydroxy- C_{2-6} -alkyl, ω - C_{1-4} -Alkoxy- C_{2-6} -alkyl, ω - C_{1-4} -Alkyl-amino- C_{2-6} -
 alkyl, ω -Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{2-6} -alkyl, ω -Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{2-6} -alkyl,
 Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkyl-carbonyl, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl, C_{1-4} -
 Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl, C_{1-4} -Alkylaminosulfonyl, Di- C_{1-4} -alkylaminosulfonyl
 oder Cyclo- C_{3-6} -alkylen-imino-sulfonyl,
- 25 20 R^{22} Pyridinyl, Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkoxy, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{2-4} -alkoxy-, OHC -,
 $HO-N=HC$ -, C_{1-4} -Alkoxy- $N=HC$ -, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkylthio, Carboxy,
 C_{1-4} -Alkylcarbonyl, C_{1-4} -Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl,
 Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminocarbonyl, Cyclo- C_{3-6} -alkyl-amino-carbonyl-, Cyclo- C_{3-6} -
 alkylenimino-carbonyl, Phenylaminocarbonyl, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{2-4} -alkyl-
 aminocarbonyl, C_{1-4} -Alkyl-sulfonyl, C_{1-4} -Alkyl-sulfinyl, C_{1-4} -Alkyl-sulfonylamino,
 Amino, C_{1-4} -Alkylamino, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino, C_{1-4} -Alkyl-carbonyl-amino, Cyclo-
 C_{3-6} -alkylenimino, Phenyl- C_{1-3} -alkylamino, N -(C_{1-4} -Alkyl)-phenyl- C_{1-3} -alkylamino,
 Acetylamino-, Propionylamino, Phenylcarbonyl, Phenylcarbonylamino,
 Phenylcarbonylmethylamino, Hydroxy- C_{2-3} -alkylaminocarbonyl, (4-
 Morpholinyl)carbonyl, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl, (1-Piperidinyl)carbonyl,
 (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl,
 Methylendioxy, Aminocarbonylamino oder C_{1-4} -Alkylaminocarbonylamino
 bedeuten,
- 35 30 wobei in den zuvor genannten Gruppen und Resten, insbesondere in W, X, Z, R^{13} bis R^{22} ,
 jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder
 zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br und/oder jeweils ein

- 11 -

oder mehrere Phenyl-Ringe unabhängig voneinander zusätzlich ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, Cyano, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, 5 C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- und Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- aufweisen können und/oder einfach mit Nitro substituiert sein können, und

das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann,

10 deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze,

wobei folgende Verbindungen erfindungsgemäß nicht mit umfasst sind:

15 6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,

6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-methyl-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin und

20 5-(4-Chloro-phenyl)-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-chroman-6-ylethinyl]-pyridin.

Die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung, einschließlich der physiologisch verträglichen Salze, besitzen im Vergleich zu bekannten, strukturell vergleichbaren Verbindungen eine besondere Wirkung als Antagonisten des MCH-Rezeptors, insbesondere 25 des MCH-1 Rezeptors, und zeigen sehr gute Affinitäten in MCH-Rezeptorbindungsstudien. Darüber hinaus besitzen die erfindungsgemäß Verbindungen eine hohe bis sehr hohe Selektivität bezüglich des MCH-Rezeptors. Generell weisen die erfindungsgemäß Verbindungen eine geringe Toxizität, eine gute orale Absorbierbarkeit und intracerebrale Transitivität, insbesondere Hirngängigkeit, auf.

30 Gegenstand der Erfindung sind auch die jeweiligen Verbindungen in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der Tautomere sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren. Ebenfalls mit vom Gegenstand dieser Erfindung 35 umfasst sind die erfindungsgemäß Verbindungen, einschließlich deren Salze, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Deuterium ausgetauscht sind.

- 12 -

Ferner sind die physiologisch verträglichen Salze der vorstehend und nachfolgend beschriebenen erfindungsgemäßen Alkin-Verbindungen ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung.

5 Ebenfalls eine Gegenstand dieser Erfindung sind Zusammensetzungen, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Alkin-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz neben gegebenenfalls einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen.

Weiterhin sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Alkin-Verbindung
10 und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßes Salzes zur
15 Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers.

Weiterhin ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Reduzierung des Körpergewichts und/ oder zum Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts eines Säugetiers ein Gegenstand dieser
20 Erfindung.

Ebenfalls ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßes Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels mit MCH-Rezeptor antagonistischer Aktivität, insbesondere mit
25 MCH-1 Rezeptor antagonistischer Aktivität.

Darüber hinaus ist ein Gegenstand dieser Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßes Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von
30 Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist.

Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßes Salzes zur
35 Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Adipositas, Bulimie, Bulimie nervosa, Cachexia, Anorexie, Anorexie nervosa und Hyperphagia, geeignet ist.

Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung liegt in der Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von mit 5 Adipositas einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere von Diabetes, besonders Typ II Diabetes, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, Insulin-~~Resistenz~~, pathologischer Glukosetoleranz, Encephalorrhagie, Herzinsuffizienz, Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, Arthritis und 10 Gonitis geeignet ist.

Darüber hinaus hat die vorliegende Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von 15 Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligne Mastocytose, systemische Mastocytose, emotionalen Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen, Fortpflanzungsstörungen, sexuelle Störungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, Formen der Dementia und hormonelle Störungen geeignet ist, zum Gegenstand.

20 Weiterhin ein Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Miktionsstörungen, wie beispielsweise Harninkontinenz, überaktiver Harnblase, Harndrang, Nykturie und Enuresis, geeignet ist.

25 Darüber hinaus hat die vorliegende Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Abhängigkeiten und/oder Entzugssymptomen geeignet ist, zum Gegenstand.

30 Darüber hinaus bezieht sich ein Gegenstand dieser Erfindung auf Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Wege mindestens eine erfindungsgemäße Alkin-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

35 Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist ein Arzneimittel, enthaltend einen ersten Wirkstoff, der aus den erfindungsgemäßen Alkin-Verbindungen und/ oder den entsprechenden Salzen

- 14 -

ausgewählt ist, sowie einen zweiten Wirkstoff, der aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes, Wirkstoffen zur Behandlung diabetischer Komplikationen, Wirkstoffen zur Behandlung von Adipositas, vorzugsweise anderen als MCH-Antagonisten, Wirkstoffen zur Behandlung von Bluthochdruck, Wirkstoffen zur Behandlung von Dyslipidemia oder Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, Wirkstoffen zur Behandlung von Arthritis, Wirkstoffen zur Behandlung von Angstzuständen und Wirkstoffen zur Behandlung von Depressionen, neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägern toffen und/oder Verdünnungsmitteln.

10 Des weiteren betrifft ein Gegenstand dieser Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel A.5



15 wobei in den Formeln A.1, A.2, A.3, A.4 und A.5 R^1 , R^2 , Y, X, W, A und B eine der zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen besitzen,

bei dem eine Halogenverbindung der Formel A.1

20 HO-X-Y-Hal (A.1)

worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet, mit einer Alkinverbindung der Formel A.2

25 H-C≡C-W-A-B (A.2)

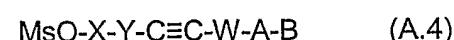
in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt wird, und

30 die erhaltene Verbindung der Formel A.3



mit Methansulfonsäurechlorid (MsCl) zum Methansulfonat-Derivat A.4 umgesetzt wird,

35



das mit einem Amin der Formel H-NR¹R² zu dem Endprodukt A.5 weiter umgesetzt wird.

5 Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel B.5



10 wobei in den Formeln B.1, B.2, B.3, B.4 und B.5 R¹, R², X, Y, Z, A und B eine der zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen besitzen,

bei dem eine Halogenverbindung der Formel B.1

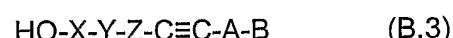
15 Hal-A-B (B.1)

worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet,
mit einer Alkinverbindung der Formel B.2

20 HO-X-Y-Z-C≡C-H (B.2)

in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und
Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt wird, und

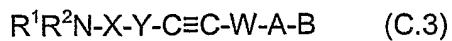
25 die erhaltene Verbindung der Formel B.3



mit Methansulfonsäurechlorid (MsCl) zum Methansulfonat-Derivat B.4 umgesetzt wird,
30 MsO-X-Y-Z-C≡C-A-B (B.4)

das mit einem Amin der Formel H-NR¹R² zu dem Endprodukt B.5 weiter umgesetzt wird.

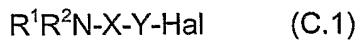
35 Ferner betrifft ein Gegenstand dieser Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel C.3



wobei in den Formeln C.1, C.2 und C.3 R^1 , R^2 , X, Y, W, A und B eine der zuvor und

5 nachfolgend angegebenen Bedeutungen besitzen,

bei dem eine Halogenverbindung der Formel C.1



10

worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet,

mit einer Alkinverbindung der Formel C.2



15

in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel zu dem Endprodukt C.3 weiter umgesetzt wird.

20

Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel D.3



25

wobei in den Formeln D.1, D.2 und D.3 R^1 , R^2 , X, Y, Z, A und B eine der zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen besitzen,

bei dem eine Halogenverbindung der Formel D.2

30



worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet,

mit einer Alkinverbindung der Formel D.1

35



in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel zu dem Endprodukt D.3 umgesetzt wird.

Die in der erfindungsgemäßen Synthese verwendeten Ausgangsstoffe und Zwischenprodukte
5 sind ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfundung.

Detailierte Beschreibung der Erfindung

Sofern nicht anders angegeben besitzen die vorkommenden Gruppen, Reste und
10 Substituenten, insbesondere A, B, W, X, Y, Z, Cy, R¹, R¹, R², R¹⁰, R¹¹, R¹³ bis R²², R^M, die zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen.

Kommen Gruppen, Reste und/oder Substituenten in einer Verbindung mehrfach vor, so können
diese jeweils die gleiche oder verschiedene der angegebenen Bedeutungen aufweisen.

15 Sind R¹ und R² nicht über eine Alkylenbrücke miteinander verbunden, so bedeuten R¹ und R² unabhängig voneinander vorzugsweise eine unsubstituierte oder eine mit gleichen oder verschiedenen Resten R¹¹ ein- oder mehrfach substituierte C₁₋₈-Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-Gruppe, wobei eine -CH₂-Gruppe in Position 3 oder 4 einer 5, 6 oder 7-gliedrigen
20 Cycloalkylgruppe durch -O-, -S- oder -NR¹³- ersetzt sein kann, oder ein gegebenenfalls mit gleichen oder verschiedenen Resten R²⁰ ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierter Phenyl- oder Pyridinylrest, und wobei einer oder beide der Reste R¹ und R² auch H bedeuten können.

25 Bevorzugte Bedeutungen des Rests R¹¹ sind hierbei F, Cl, Br, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, R¹⁵-O-, Cyano, R¹⁶R¹⁷N-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-, Pyrrolidinyl, N-(C₁₋₄-alkyl)-pyrrolidinyl, Piperidinyl, N-(C₁₋₄-alkyl)-piperidinyl, Phenyl und Pyridyl, wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome unabhängig voneinander ein- oder mehrfach mit F, C₁₋₃-Alkyl oder Hydroxy-C₁₋₃-Alkyl, und/oder ein oder zwei C-Atome
30 unabhängig voneinander einfach mit Cl, Br, OH, CF₃ oder CN substituiert sein können, und wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R²⁰, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit R²¹ substituiert sein können. Falls R¹¹ eine der Bedeutungen R¹⁵-O-, Cyano, R¹⁶R¹⁷N- oder Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-
35 aufweist, ist vorzugsweise das mit R¹¹ substituierte C-Atom der Alkyl- oder Cycloalkyl-Gruppe nicht unmittelbar mit einem Heteroatom, wie beispielsweise der Gruppe -N-X-, verbunden.

Bevorzugt bedeuten die Reste R¹, R² unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₅-Alkenyl, C₃₋₅-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, Hydroxy-C₃₋₇-cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, (Hydroxy-C₃₋₇-cycloalkyl)-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxy-C₂₋₄-alkyl-, ω -NC-C₂₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-C₂₋₄-alkyl-, Hydroxy-C₁₋₄-alkoxy-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Carboxyl-C₁₋₄-alkyl-, Amino-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₂₋₄-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₂₋₄-alkyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₄-alkyl-, Pyrrolidin-3-yl, N-(C₁₋₄-alkyl)-pyrrolidin-3-yl, Pyrrolidinyl-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-pyrrolidinyl-C₁₋₃-alkyl, Piperidin-3-yl, Piperidin-4-yl, N-(C₁₋₄-Alkyl)-piperidin-3-yl, N-(C₁₋₄-Alkyl)-piperidin-4-yl, Piperidinyl-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-piperidinyl-C₁₋₃-alkyl-, Tetrahydropyran-3-yl, Tetrahydropyran-4-yl, Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl, Pyridyl oder Pyridyl-C₁₋₃-alkyl-, wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome unabhängig voneinander ein- oder mehrfach mit F, C₁₋₃-Alkyl oder Hydroxy-C₁₋₃-Alkyl, und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl, Br, OH, CF₃ oder CN substituiert sein können, und wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R²⁰, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit R²¹ substituiert sein können. Bevorzugte Substituenten der zuvor genannten Phenyl- oder Pyridylreste sind ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, Cyano, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- und Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, wobei ein Phenylrest auch einfach mit Nitro substituiert sein kann.

Besonders bevorzugte Bedeutungen der Reste R¹ und/oder R² sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₅-Alkenyl, C₃₋₅-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, Hydroxy-C₃₋₇-cycloalkyl, Dihydroxy-C₃₋₆-alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, Tetrahydropyran-3-yl, Tetrahydropyran-4-yl, (Hydroxy-C₃₋₇-cycloalkyl)-C₁₋₃-alkyl-, ω -(C₁₋₄-Alkoxy)-C₂₋₃-alkyl, Pyridyl und Benzyl, wobei eine Alkyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkyl-alkylgruppe zusätzlich ein- oder zweifach mit Hydroxy und/oder Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, und/oder ein- oder mehrfach mit F oder C₁₋₃-Alkyl und/oder einfach mit CF₃, Br, Cl oder CN substituiert sein kann, und wobei einer der Reste R¹ und R² auch H bedeuten kann.

Ganz besonders bevorzugte Reste R¹ und/oder R² sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, Prop-2-enyl, But-2-enyl, Prop-2-inyl, But-2-inyl, 2-Methoxyethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl, Hydroxy-C₃₋₇-cycloalkyl, (Hydroxy-C₁₋₃-alkyl)-hydroxy-C₃₋₇-cycloalkyl, Dihydroxy-C₃₋₅-alkyl, 2-Hydroxy-1-(hydroxymethyl)-ethyl, 1,1-Di(hydroxymethyl)-ethyl, (1-Hydroxy-C₃₋₆-cycloalkyl)-methyl, Tetrahydropyran-3-yl, Tetrahydropyran-4-yl, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, Benzyl

- 19 -

und Pyridyl, wobei die genannten Gruppen ein- oder mehrfach mit F und/oder C₁₋₃-Alkyl substituiert sein können, und wobei die Phenyl- und Pyridyl-Ringe wie angegeben substituiert sein können.

- 5 Beispiele ganz besonders bevorzugter Reste R¹ und/oder R² sind daher H, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, Prop-2-enyl, Prop-2-ynyl, 2-Methoxyethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl, Hydroxy-cyclopentyl, Hydroxy-cyclohexyl, (Hydroxymethyl)-hydroxy-cyclopentyl, (Hydroxymethyl)-hydroxy-cyclohexyl, 2,3-Dihydroxypropyl, (1-Hydroxy-cyclopropyl)-methyl, Tetrahydropyran-3-yl, Tetrahydropyran-4-yl, 10 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, Benzyl und Pyridyl.

Besonders bevorzugt weist mindestens einer der Reste R¹, R², ganz besonders bevorzugt beide Reste, eine von H verschiedene Bedeutung auf.

- 15 Bilden R¹ und R² eine Alkylen-Brücke, so handelt es sich hierbei bevorzugt um eine C₃₋₇-Alkylen-Brücke oder eine C₃₋₇-Alkylen-Brücke, insbesondere C₄₋₇-Alkylen-Brücke, in der eine nicht mit dem N-Atom der R¹R²N-Gruppe benachbarte -CH₂-Gruppen durch -CH=N-, -CH=CH-, -O-, -S-, -CO- oder -NR¹³- ersetzt ist,
- 20 wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch gleiche oder verschiedene Reste R¹⁴ ersetzt sein können, und

- wobei die zuvor definierte Alkylen-Brücke mit einer carbo- oder heterocyclischen Gruppe Cy derart substituiert sein kann, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy 25 - über eine Einfach- oder Doppelbindung,
- über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,
 - über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder
 - über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten 30 Ringsystems erfolgt.

- Weiterhin bevorzugt bilden R¹ und R² derart eine Alkylen-Brücke, dass R¹R²N- eine Gruppe bedeutet, die ausgewählt ist aus Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepan, 2,5-Dihydro-1H-pyrrol, 1,2,3,6-Tetrahydro-pyridin, 2,3,4,7-Tetrahydro-1H-azepin, 2,3,6,7-Tetrahydro-1H-azepin, 35 Piperazin, worin die freie Imin-Funktion mit R¹³ substituiert ist, Piperidin-4-on, Morpholin und Thiormorpholin,

- 20 -

besonders bevorzugt ausgewählt ist aus Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, worin die freie Imin-Funktion mit R^{13} substituiert ist, und Morpholin,

wobei gemäß der allgemeinen Definition von R^1 und R^2 ein- oder mehrere H-Atome durch
5 gleiche oder verschiedene Reste R^{14} ersetzt sein können, und/ oder die zuvor genannten Gruppen in einer gemäß der allgemeinen Definition von R^1 und R^2 angegebenen Weise mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy substituiert sein kann, wobei die Gruppe Cy ein- oder mehrfach mit R^{20} substituiert sein kann.

10 Hierbei besonders bevorzugte Gruppen Cy sind C_{3-7} -Cycloalkyl, Aza- C_{4-7} -cycloalkyl-, insbesondere Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-, sowie 1- C_{1-4} -Alkyl-aza- C_{4-7} -cycloalkyl-, wobei die Gruppe Cy ein- oder mehrfach mit R^{20} substituiert sein kann.

15 Die von R^1 und R^2 gebildete C_{3-8} -Alkylen-Brücke, in der wie angegeben - CH_2 -Gruppen ersetzt sein können, kann, wie beschrieben, mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy substituiert sein, die wie zuvor angegeben substituiert sein können.

20 Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über eine Einfachbindung verbunden ist, ist Cy bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{3-7} -Cycloalkyl, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-, 1H-Imidazol, Thienyl und Phenyl.

25 Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems verbunden ist, ist Cy bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{3-7} -Cycloalkyl, Aza- C_{4-8} -cycloalkyl-, Oxa- C_{4-8} -cycloalkyl-, 2,3-Dihydro-1H-chinazolin-4-on.

30 Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems verbunden ist, ist Cy bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{4-7} -Cycloalkyl, Phenyl, Thienyl.

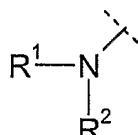
35 Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems verbunden ist, bedeutet Cy bevorzugt C_{4-8} -Cycloalkyl oder Aza- C_{4-8} -cycloalkyl.

- 21 -

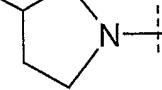
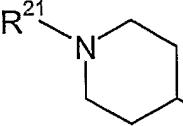
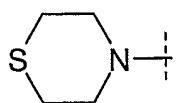
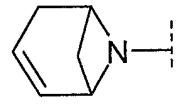
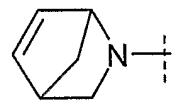
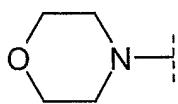
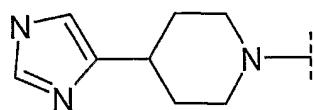
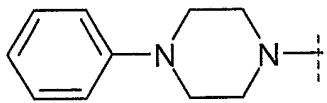
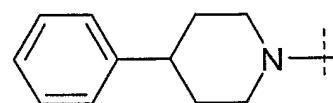
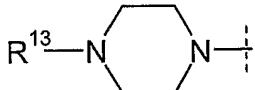
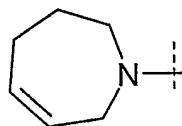
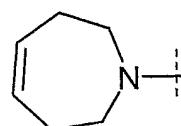
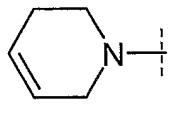
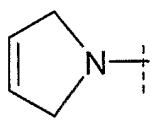
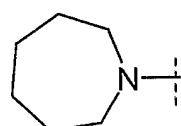
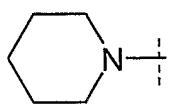
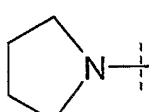
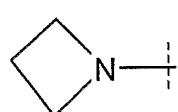
Für den Fall, dass die heterocyclische Gruppe R^1R^2N- mit einer Gruppe Cy substituiert ist, ist die Gruppe Cy vorzugsweise über eine Einfachbindung mit der Gruppe R^1R^2N- verbunden, wobei Cy bevorzugt ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C_{3-7} -Cycloalkyl und Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-, wobei diese Gruppen wie angegeben, vorzugsweise durch Fluor, CF_3 , C_{1-3} -Alkyl, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl und Hydroxy, substituiert sein können.

5

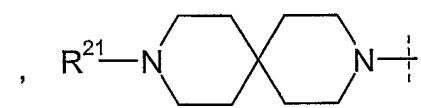
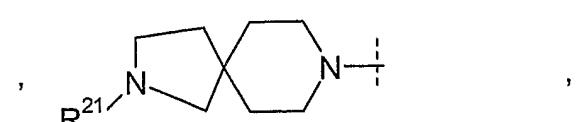
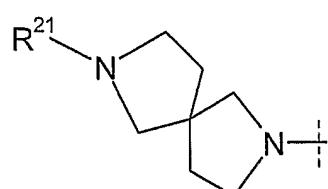
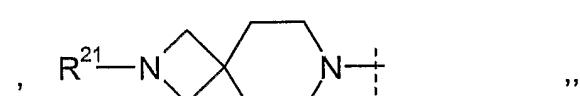
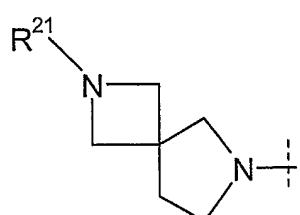
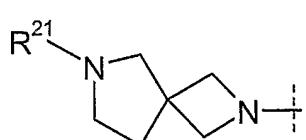
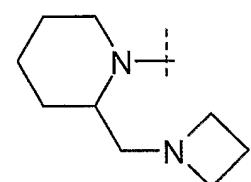
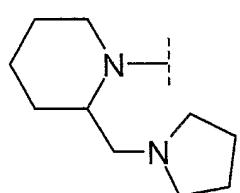
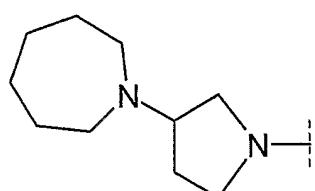
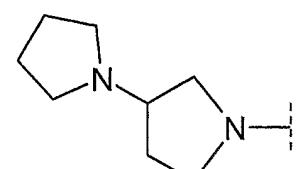
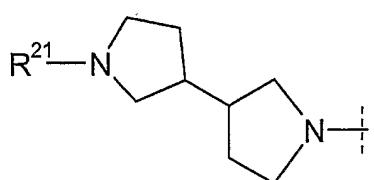
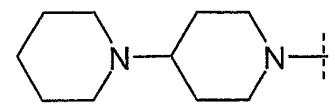
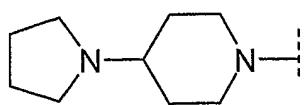
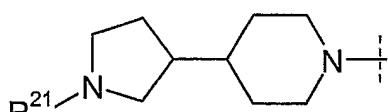
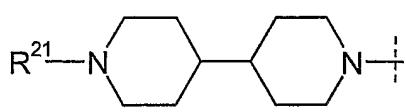
Besonders bevorzugt besitzt die Gruppe



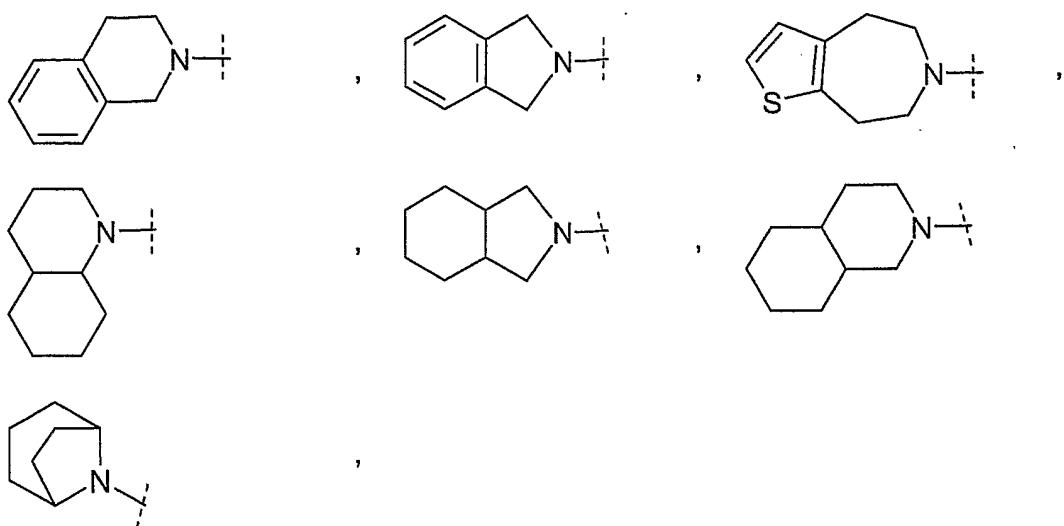
eine Bedeutung gemäß einer der folgenden Teilformeln



- 22 -



- 23 -



worin ein- oder mehrere H-Atome des durch die Gruppe R^1R^2N - gebildeten Heterocyclus durch gleiche oder verschiedene Reste R^{14} ersetzt sein können, und

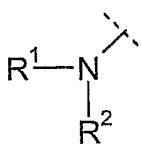
- 5 wobei der durch die Gruppe R^1R^2N - gebildete Heterocyclus durch ein oder zwei, vorzugsweise eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe substituiert sein kann, wobei die Cycloalkyl-Gruppe ein oder mehrfach mit R^{20} substituiert sein kann, und

- 10 wobei der mit dem durch die Gruppe R^1R^2N - gebildeten Heterocyclus verbundene Ring ein- oder mehrfach an einem oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines Phenyl-Rings auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein kann und

worin R^{13} , R^{14} , R^{20} , R^{21} die zuvor und nachstehend angegebenen Bedeutungen besitzen.

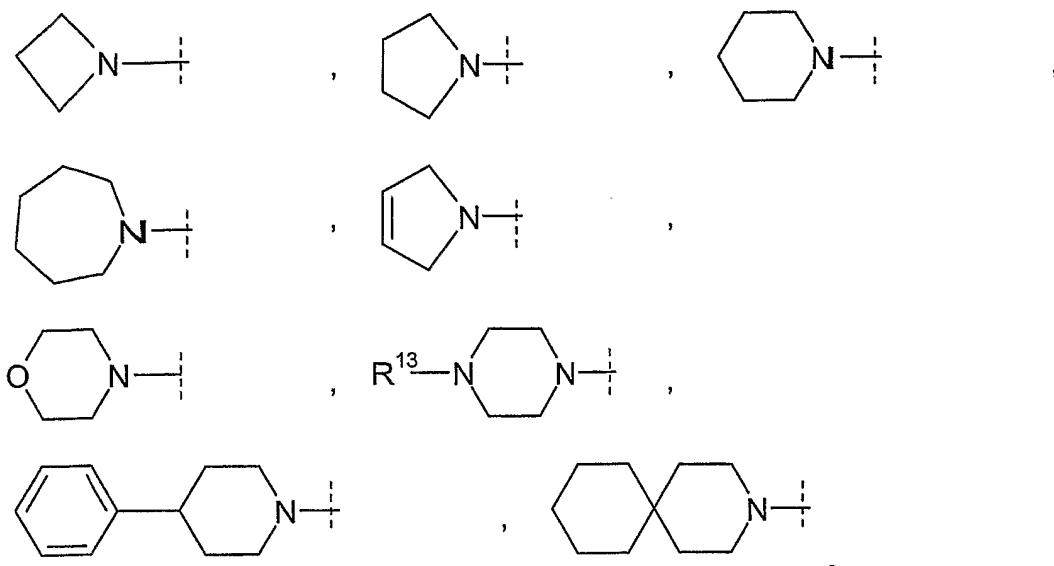
- 15 Ist der durch die Gruppe R^1R^2N - gebildete Heterocyclus wie angegeben durch eine oder zwei mit R^{20} ein- oder mehrfach substituierte Cycloalkylgruppen substituiert, so bedeuten die Substituenten R^{20} unabhängig voneinander vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-3} -alkyl, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom oder CF_3 , insbesondere Hydroxy.

Ganz besonders bevorzugt besitzt die Gruppe

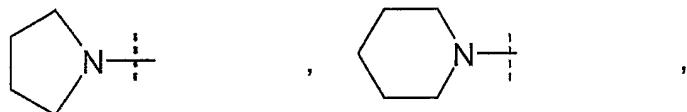


- 20 eine Bedeutung gemäß einer der folgenden Teilformeln

- 24 -



insbesondere

wobei R^{13} die zuvor und nachstehend angegebenen Bedeutungen besitzt, und

5 wobei der durch die Gruppe R^1R^2N - gebildete Heterocyclus mit C_{3-6} -Cycloalkyl, Hydroxy- C_{3-6} -cycloalkyl oder (Hydroxy- C_{3-6} -cycloalkyl)- C_{1-3} -alkyl substituiert sein kann, und

10 wobei der durch die Gruppe R^1R^2N - gebildete Heterocyclus ein-, zwei- oder dreifach mit gleichen oder verschiedenen Resten R^{14} substituiert sein kann. Die Substituenten R^{14} bedeutet hierbei vorzugsweise unabhängig voneinander F, Cl, Br, OH, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-3} -alkyl, Hydroxy- C_{1-4} -alkyl oder CF_3 , insbesondere Hydroxy, C_{1-3} -Alkyl, CF_3 oder Hydroxy- C_{1-3} -alkyl.

15 Sind die zuvor angegebenen Teilformeln wie angegeben substituiert, so sind folgende Bedeutungen der Gruppe R^1R^2N besonders bevorzugt: Hydroxypyrrolidinyl, Hydroxypiperidinyl, 3,4-Dihydroxypyrrolidinyl, 3,4-Dihydroxypiperidinyl, 3,5-Dihydroxypiperidinyl, (Hydroxymethyl)-pyrrolidinyl, (Hydroxymethyl)-piperidinyl, (Hydroxymethyl)-hydroxy-pyrrolidinyl, (Hydroxymethyl)-hydroxy-piperidinyl,

20 wobei in den angegebenen Gruppen eine Hydroxymethyl-Gruppe am C-Atom ein- oder zweifach mit Methyl substituiert sein kann, wobei zwei Methyl-Substituenten unter Bildung einer

- 25 -

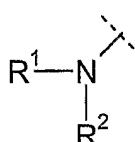
Cyclopropylgruppe miteinander verbunden sein können, und

wobei in einer oder zwei Hydroxy-Gruppen das H-Atom durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann, und

5

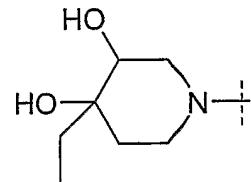
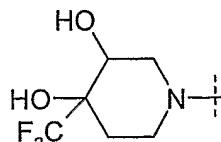
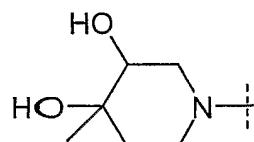
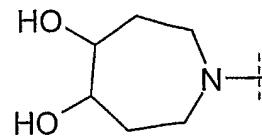
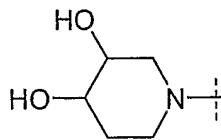
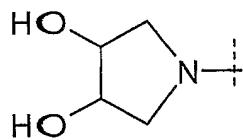
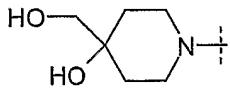
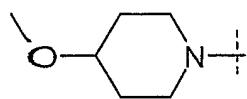
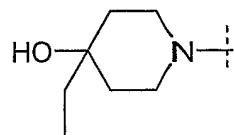
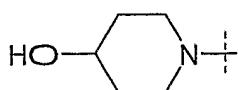
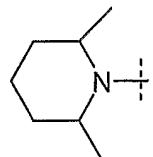
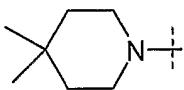
wobei die angegebenen Gruppen keine weiteren Substituenten aufweisen oder einen oder zwei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus Fluor, Hydroxy, C₁₋₃-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, CF₃ aufweisen.

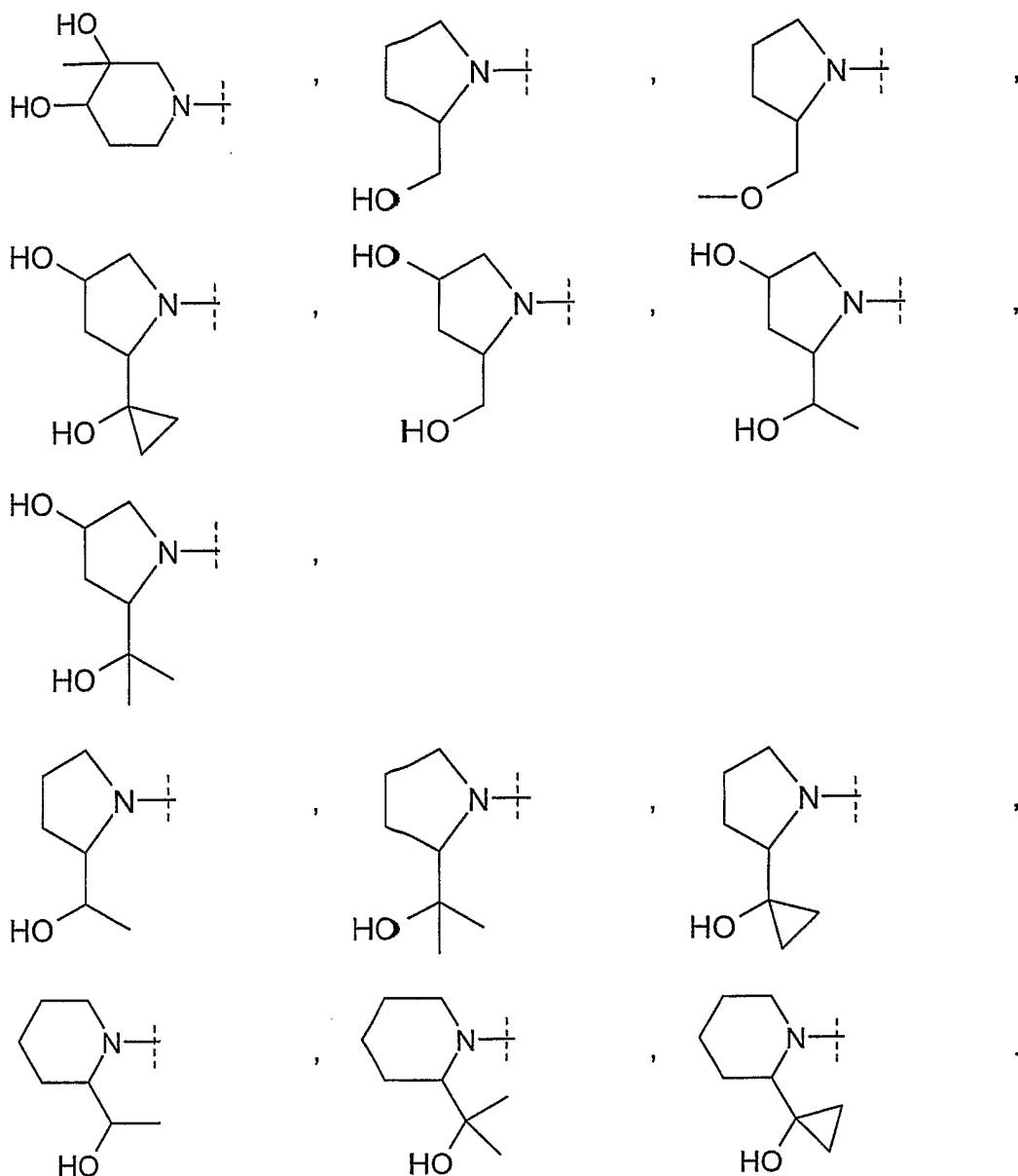
10 Die folgenden Teilformeln stellen ganz besonders bevorzugte Bedeutungen der zuvor



angegebenen heterocyclischen Gruppe

dar:





worin die angegebenen Gruppen nicht weiter substituiert sind, oder

worin Methyl- oder Ethylgruppen durch Fluor ein-, zwei- oder dreifach substituiert sein können, und worin ein oder mehrere an Kohlenstoff gebundene H-Atome des durch die Gruppe R^1R^2N

5 gebildeten Heterocyclus unabhängig voneinander durch Fluor, Chlor, CN, CF_3 , C_{1-3} -Alkyl, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, insbesondere C_{1-3} -Alkyl oder CF_3 , vorzugsweise Methyl, Ethyl, CF_3 substituiert sein können.

In den zuvor aufgeführten bevorzugten und besonders bevorzugten Bedeutungen von R^1R^2N
10 sind folgende Definitionen des Substituenten R^{14} bevorzugt: F, Cl, Br, Cyano, C_{1-4} -Alkyl, C_{2-4} -Alkenyl, C_{2-4} -Alkinyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, Hydroxy, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -

4-Alkoxy, ω -(C₁₋₄-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-, Carboxy, C₁₋₄-Alkoxy carbonyl-, Hydroxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonylamino-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonylamino-C₁₋₃-alkyl, Amino-, C₁₋₄-Alkyl-amino-, C₃₋₇-Cycloalkyl-amino-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-, Amino-5 C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-carbonyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-amino-carbonyl-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Pyridinyl-oxy-, Pyridinyl-amino-, Pyridinyl-C₁₋₃-alkyl-amino-.

10

Besonders bevorzugte Bedeutungen des Substituenten R¹⁴ sind F, Cl, Br, C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, ω -(C₁₋₄-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-carbonyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-amino-carbonyl-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Pyridinyl-oxy-, Pyridinyl-amino-, Pyridinyl-C₁₋₃-alkyl-amino-.

15

Pyridylamino.

20

In den genannten bevorzugten Bedeutungen von R¹⁴ können jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein. So umfassen bevorzugte Bedeutungen von R¹⁴ beispielsweise auch -CF₃, -OCF₃, CF₃-CO- und CF₃-CHOH-.

Ganz besonders bevorzugte Bedeutungen des Substituenten R¹⁴ sind C₁₋₃-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, Methoxymethyl, Hydroxy, CF₃, CF₃-CHOH-, insbesondere Hydroxy, Methyl, Ethyl, CF₃ und Hydroxymethyl.

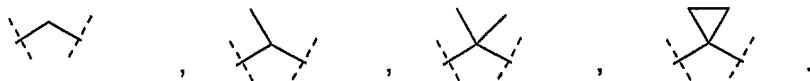
25

Gemäß einer bevorzugten ersten Ausführungsform ist die Gruppe X eine Methylen-, Ethylen- oder Propylen-Brücke, besonders bevorzugt eine Methylen oder Ethylen-Brücke, die unsubstituiert ist oder mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C₁₋₃-Alkyl-Substituenten und/oder einem Substituenten ausgewählt aus C₂₋₆-Alkenyl-, C₂₋₆-Alkinyl-, C₃₋₆-Cycloalkyl oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl substituiert ist, wobei zwei Alkyl-Substituenten unter Ausbildung einer 3- bis 6-gliedrigen Cycloalkyl-Gruppe oder ein Alkyl- und ein Alkenyl-Substituent unter Ausbildung einer 5- oder 6-gliedrigen Cycloalkenylgruppe miteinander verbunden sein können. Gemäß dieser Ausführungsform ist X in der Bedeutung Methylen oder Ethylen vorzugsweise unsubstituiert oder ein- oder zweifach mit Methyl, Ethyl oder i-Propyl substituiert, wobei zwei Alkyl-Substituenten miteinander unter Bildung einer C₃₋₆-Cycloalkyl-Gruppe verbunden sein können.

Besonders bevorzugt gemäß dieser Ausführungsform ist X eine -CH₂-Brücke, die unsubstituiert ist oder mit Methyl ein- oder zweifach substituiert ist, wobei zwei Methylgruppen unter Bildung einer Cyclopropylgruppe miteinander verbunden sein können. Ganz besonders bevorzugt ist X eine unsubstituierte -CH₂-Brücke.

5

Beispiele besonders bevorzugter Bedeutungen von X sind daher

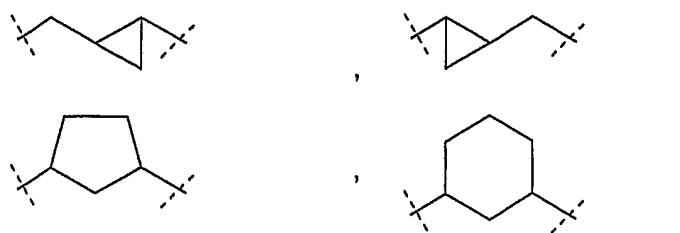


Gemäß einer weiteren Ausführungsform ist die Gruppe X vorzugsweise eine unverzweigte Propylen- oder Butylen-Brücke, wobei ein oder zwei C-Atome einfach mit Hydroxy, Hydroxy-C₁-alkyl oder C₁₋₃-Alkoxy, insbesondere Hydroxy, substituiert sein können, und wobei ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C₁₋₃-Alkyl-Substituenten und/oder einem Substituenten ausgewählt aus C₂₋₆-Alkenyl-, C₂₋₆-Alkinyl-, C₃₋₆-Cycloalkyl oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl substituiert sein können, wobei zwei Alkyl-Substituenten unter Ausbildung einer 3- bis 6-gliedrigen Cycloalkyl-Gruppe oder ein Alkyl- und ein Alkenyl-Substituent unter Ausbildung einer 5- oder 6-gliedrigen Cycloalkenylgruppe miteinander verbunden sein können. In der Gruppe X können ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder Cl, vorzugsweise F substituiert sein.

Gemäß einer ebenfalls weiteren Ausführungsform ist die Gruppe X vorzugsweise eine unverzweigte Propylen- oder Butylen-Brücke, in der eine nicht mit dem N-Atom der R¹R²N-Gruppe unmittelbar benachbarte -CH₂-CH₂-Gruppe durch -CH=CH- oder -C≡C- ersetzt ist, insbesondere eine -CH₂-CH=CH- oder -CH₂-C≡C- Brücke, wobei die für X angegebenen Bedeutungen unsubstituiert sind oder einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus Fluor und C₁₋₃-Alkyl und/oder einen Cyclopropyl-Substituenten aufweisen, wobei zwei Alkyl-Gruppen unter Ausbildung einer C₃₋₆-Cycloalkyl-Gruppe miteinander verbunden sein können.

Eine weitere bevorzugte Bedeutung von X ist auch C₃₋₄-Alkylen, insbesondere Propylen, das einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus Fluor, Chlor, Hydroxy und C₁₋₃-Alkyl und/oder einen Cyclopropyl-Substituenten aufweist, wobei zwei Alkyl-Substituenten unter Ausbildung einer C₃₋₆-Cycloalkyl-Gruppe miteinander verbunden sein können.

In der Bedeutung substituiertes Propylen bevorzugte Bedeutungen sind beispielsweise

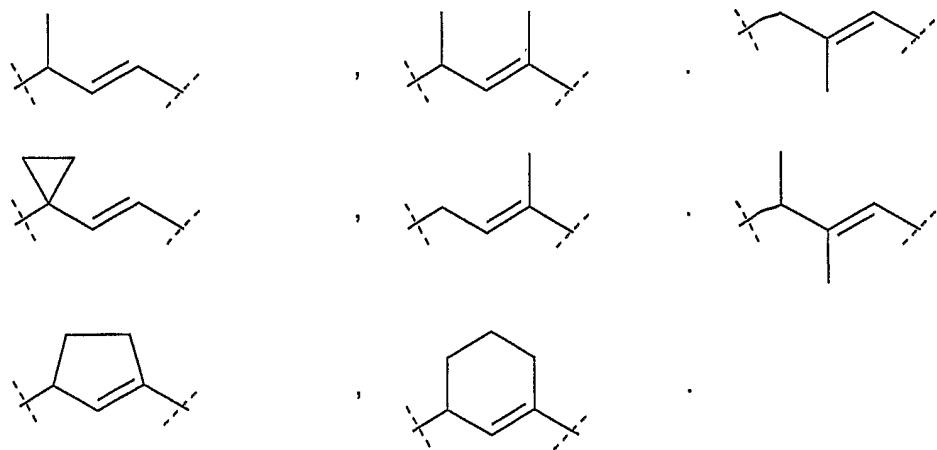


Darüber hinaus bevorzugte Bedeutungen von X sind $-\text{CH}_2\text{CH=CH-}$ oder $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C-}$, wobei die für X angegebenen Bedeutungen unsubstituiert sind oder einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus Fluor und C₁₋₃-Alkyl

5 und/oder einen Cyclopropyl-Substituenten aufweisen, wobei zwei Alkyl-Gruppen unter Ausbildung einer C₃₋₆-Cycloalkyl-Gruppe miteinander verbunden sein können. Besonders bevorzugt sind die zuvor für X genannten Bedeutungen ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Resten ausgewählt aus Methyl, Ethyl und i-Propyl substituiert, wobei zwei Alkyl-Gruppen wie angegeben unter Ausbildung einer cyclischen Gruppe miteinander verbunden sein

10 können.

Weiterhin bevorzugte Bedeutungen von X ist $-\text{CH}_2\text{CH=CH-}$ und substituiertes $-\text{CH}_2\text{CH=CH-}$ ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



15 Für X in der Bedeutung substituiertes Alkenylen ist vorstehend lediglich eine der beiden möglichen E/Z-Konfigurationen angegeben. Selbstverständlich ist auch die andere der beiden E/Z-Konfigurationen erfundungsgemäß jeweils mit umfasst.

Bevorzugte Bedeutungen des Rests R^{10} sind -OH, Methoxy und Hydroxymethyl, insbesondere -OH.

5

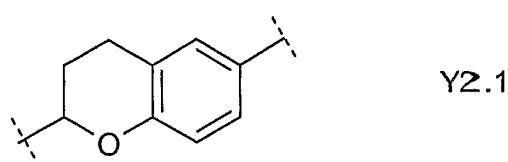
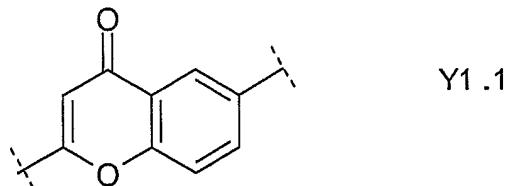
Die Brücke W bedeutet vorzugsweise eine Einfachbindung oder Ethylen, besonders bevorzugt eine Einfachbindung.

Die Brücke Z bedeutet vorzugsweise eine Einfachbindung oder Ethylen, das einen oder zwei 10 Methyl-Substituenten aufweisen kann, die unter Ausbildung einer Cyclopropylgruppe miteinander verbunden sein können. Besonders bevorzugt bedeutet Z eine Einfachbindung.

Bevorzugte Bedeutungen des Rests R^M in der Gruppe Y, für den Fall, dass M NR^M bedeutet, sind ausgewählt aus H, C_{1-3} -Alkyl, Prop-2-enyl, Prop-2-inyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, C_{3-6} -15 Cycloalkylmethyl. Ganz besonders bevorzugt bedeutet hierbei R^M H oder C_{1-3} -Alkyl, insbesondere H oder Methyl.

Diejenigen Alkin-Verbindungen sind bevorzugt, in denen M vorzugsweise O oder S bedeutet.

20 Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe Y sind ausgewählt aus den Teilformeln



wobei beide Teilformeln unsubstituiert sind oder in beiden Teilformeln ein oder mehrere, vorzugsweise ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit R^{20} substituiert sind.

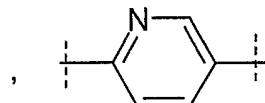
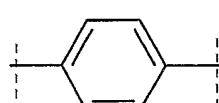
25 Besonders bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe Y sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, C_{1-4} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, Hydroxy, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_{2-4} -Alkinyl, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonylamino-, Amino-, C_{1-4} -Alkyl-amino-, Di-

(C₁₋₄-alkyl)-amino-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-carbonyl- und Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-carbonyl-.

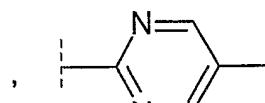
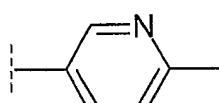
Ganz besonders bevorzugte Substituenten R²⁰ der Gruppe Y sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C₁₋₃-Alkyl, C₂₋₃-Alkenyl, C₂₋₃-Alkinyl, C₁₋₃-Alkoxy, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, im Falle eines Phenylrings auch Nitro. Beispiele ganz besonders bevorzugter Bedeutungen des Substituenten R²⁰ sind F, Cl, Br, Methyl, Ethyl, Acetyl oder Methoxy.

Vorzugsweise ist die Gruppe A ausgewählt aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl oder Pyridazinyl, die ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R²⁰, im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, substituiert sein können.

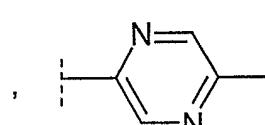
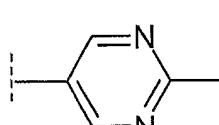
Ganz besonders bevorzugt ist A eine der nachfolgend aufgeführten Gruppen



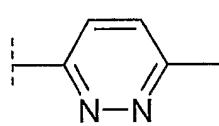
,



,

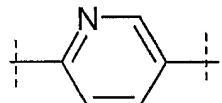


,

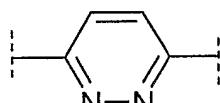


,

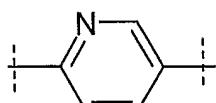
insbesondere



oder



ganz besonders bevorzugt



wobei die aufgeführten Gruppen, wie zuvor angegeben substituiert sein können.

Besonders bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe A sind unabhängig voneinander Fluor, Chlor, Brom, Amino, CF_3 , Methoxy und C_{1-3} -Alkyl.

5 Vorzugsweise ist die Gruppen A unsubstituiert oder mit R^{20} , wie angegeben, monosubstituiert.

Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe B gemäß einer ersten bevorzugten Ausführungsform sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Pyridyl, Thienyl und Furanyl. Besonders bevorzugt bedeutet die Gruppe B Phenyl. Die Gruppe B in den angegebenen Bedeutungen

10 kann ein- oder mehrfach mit gleichen oder verschiedenen Resten R^{20} , eine Phenylgruppe zusätzlich auch einfach mit Nitro substituiert sein. Vorzugsweise ist die Gruppe B unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert, insbesondere unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert. Im Falle einer Einfachsubstitution ist der Substituent vorzugsweise in *para*-Position zur Gruppe A.

15

Bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe B sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, C_{1-4} -Alkyl, Hydroxy, CHF_2 , CHF_2-O , Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_{2-4} -Alkinyl, Carboxy, C_{1-4} -Alkoxy carbonyl-, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonylamino-, Amino-, C_{1-4} -Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-20 amino-, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino-carbonyl- und Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-carbonyl-.

Besonders bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe B sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, CF_3 , C_{1-3} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy und Trifluormethoxy.

25

Ganz besonders bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe B sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlor und Methoxy.

Gemäß einer zweiten Ausführungsform ist die Bedeutung der Gruppe B vorzugsweise ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{2-6} -Alkinyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{5-7} -Cycloalkenyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkenyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkenyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkinyl-, wobei ein oder mehrere C-Atome in den zuvor für B genannten Gruppen ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können. In den cyclischen Gruppen gemäß der zuvor angeführten Ausführungsform können ein oder mehrere C-Atomen mit R^{20} substituiert sein.

35

Besonders bevorzugt sind gemäß dieser Ausführungsform die Gruppen C_{3-6} -Alkyl, C_{3-6} -Alkenyl, C_{3-6} -Alkinyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl, Cycloheptyl, Cycloheptenyl,

Cyclopentyl-C₁₋₃-alkyl-, Cyclopentenyl-C₁₋₃-alkyl-, Cyclohexyl-C₁₋₃-alkyl-, Cyclohexenyl-C₁₋₃-alkyl-, Cycloheptyl-C₁₋₃-alkyl-, Cycloheptenyl-C₁₋₃-alkyl-, wobei ein oder mehrere C-Atome in den zuvor für B genannten Gruppen ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können, und wobei in cyclischen Gruppen ein oder mehrere C-Atome mit gleichen oder verschiedenen R²⁰ substituiert sein können.

5

Ganz besonders bevorzugt bedeutet B gemäß dieser zweiten Ausführungsform Cyclohexenyl, das unsubstituiert ist oder 1, 2 oder 3 gleiche oder verschiedene Substituenten R²⁰, insbesondere Methyl, aufweist.

10

Nachfolgend werden bevorzugte Definitionen weiterer erfindungsgemäßer Substituenten angegeben:

R⁴ bedeutet vorzugsweise H, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl und C₃₋₆-Cycloalkyl-methyl,

15 insbesondere H, Methyl, Ethyl, Propyl, i-Propyl, n-Propyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexymethyl. Ganz besonders bevorzugt bedeutet R⁴ H oder Methyl.

Bevorzugt weist der Substituent R¹³ eine der für R¹⁶ angegebenen Bedeutungen auf. Besonders

20 bevorzugt bedeutet R¹³ H, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-,

ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl-, ω-(C₁₋₄-Alkoxy)-C₂₋₃-alkyl-. Ganz besonders bevorzugt bedeutet R¹³ H oder C₁₋₄-Alkyl. Die zuvor angegebenen Alkylgruppen können einfach mit Cl oder ein- oder mehrfach mit F substituiert sein.

25 Bevorzugte Bedeutungen des Substituenten R¹⁵ sind H, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, wobei, wie eingangs definiert, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können. Besonders bevorzugt bedeutet R¹⁵ H, CF₃, Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl.

30

Der Substituent R¹⁶ bedeutet vorzugsweise H, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl- oder ω-(C₁₋₄-Alkoxy)-C₂₋₃-alkyl-, wobei, wie eingangs definiert, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können. Besonders bevorzugt bedeutet R¹⁶ H, CF₃, C₁₋₃-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-.

35

Vorzugsweise weist der Substituent R¹⁷ eine der für R¹⁶ als bevorzugt angegebenen Bedeutungen auf oder bedeutet Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl, Pyridinyl oder C₁₋₄-Alkylcarbonyl. Besonders bevorzugt besitzt R¹⁷ eine der für R¹⁶ als bevorzugt angegebenen Bedeutungen.

- 5 Vorzugsweise bedeutet einer oder bedeuten beide der Substituenten R¹⁸ und R¹⁹ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl, insbesondere Wasserstoff.

Der Substituent R²⁰ bedeutet vorzugsweise Halogen, Hydroxy, Cyano, C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, C₂₋₄-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, R²²-C₁₋₃-alkyl oder 10 eine der für R²² als bevorzugt angegebenen Bedeutungen, wobei, wie eingangs definiert, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können.

15 Besonders bevorzugte Bedeutungen der Gruppe R²⁰ sind Halogen, Hydroxy, Cyano, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, C₃₋₇-Cycloalkyl und C₁₋₄-Alkoxy, wobei, wie eingangs definiert, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können. Ganz 20 besonders bevorzugt bedeutet R²⁰ F, Cl, Br, I, OH, Cyano, Methyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Acetyl, Methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder iso-Propoxy.

Der Substituent R²² bedeutet vorzugsweise C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, Carboxy, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfonyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfinyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfonylamino-, Amino-, C₁₋₄-alkylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-amino-, Hydroxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl, Aminocarbonylamino- oder C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl-amino-, wobei, wie eingangs definiert, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können. Ganz 30 besonders bevorzugte Bedeutungen von R²² sind C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, Amino-, C₁₋₄-alkylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, worin ein oder mehrere H-Atome durch Fluor ersetzt sein können.

Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe R²¹ sind C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl-, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁₋₃-alkyl, -SO₂-N(C₁₋₃-alkyl)₂ und Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-sulfonyl-, wobei, wie eingangs definiert, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F

und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können. Ganz besonders bevorzugt bedeutet R^{21} C_{1-4} -Alkyl oder CF_3 .

5 Cy bedeutet vorzugsweise eine C_{3-7} -Cycloalkyl-, insbesondere eine C_{3-6} -Cycloalkyl-Gruppe,
 eine C_{5-7} -Cycloalkenyl-Gruppe, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl,
 Thiomorpholinyl, Aryl oder Heteroaryl, und wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein-
 oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R^{20} , im
 Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-
 Gruppen mit R^{21} substituiert sein können. Ganz besonders bevorzugte Bedeutungen der
 10 Gruppe Cy sind C_{3-6} -Cycloalkyl, Pyrrolidinyl und Piperidinyl, die wie angegeben substituiert sein
 können.

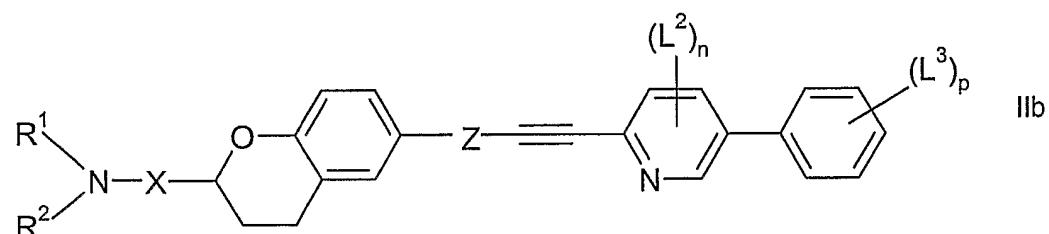
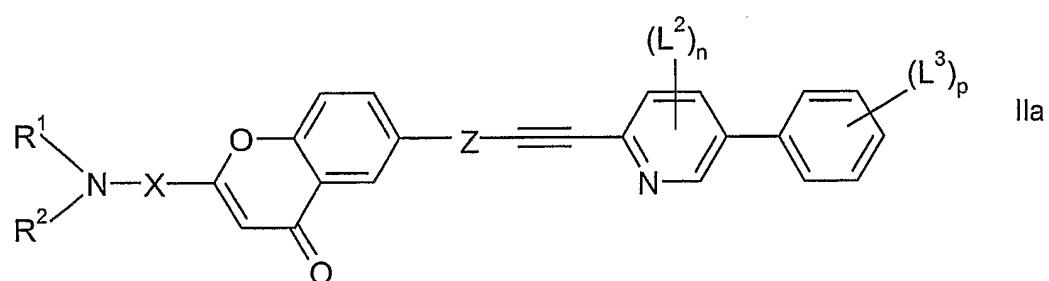
Der Begriff Aryl bedeutet vorzugsweise Phenyl oder Naphthyl, insbesondere Phenyl.

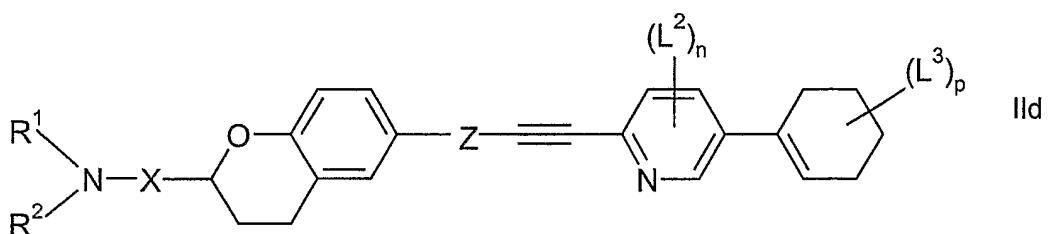
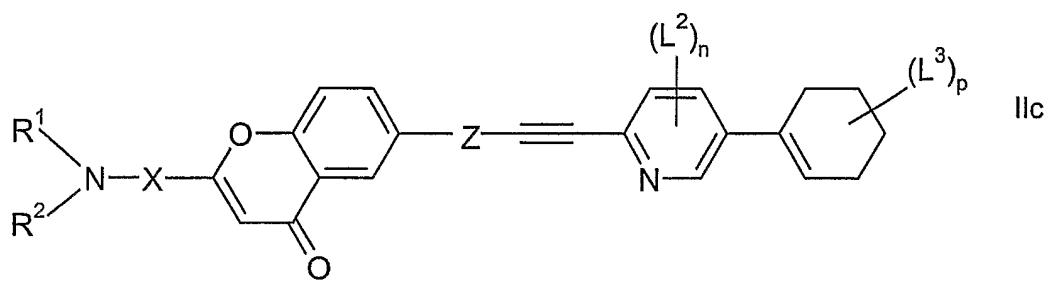
15 Der Begriff Heteroaryl umfasst vorzugsweise Pyridyl, Indolyl, Chinolinyl und Benzoxazolyl.

Diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen sind bevorzugt, in denen eine oder mehrere der Gruppen, Reste, Substituenten und/oder Indizes eine der zuvor als bevorzugt angegebenen Bedeutungen aufweisen.

20

Besonders bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen können mit einer allgemeinen Formel IIa bis IIc, insbesondere IIa und IIb





beschrieben werden, in der

die Chroman- und Chromenon-Gruppe unsubstituiert oder ein- oder zweifach mit L¹ substituiert

5 ist,

R¹, R², X und Z eine der zuvor genannten Bedeutungen besitzen und

L¹, L²,

10 L³, unabhängig voneinander eine der für R²⁰ angegebenen Bedeutungen besitzen, und

n, p unabhängig voneinander die Werte 0, 1 oder 2, p auch den Wert 3, bedeuten.

Bevorzugt bedeuten in den Formeln IIa bis IIId, insbesondere IIa und IIb

15

X eine unsubstituierte -CH₂-Brücke oder

eine -CH₂-Brücke, die ein- oder zweifach mit C₁₋₃-Alkyl, insbesondere Methyl, substituiert ist, wobei zwei Alkyl-Substituenten unter Bildung einer C₃₋₆-

20 Cycloalkylgruppe, insbesondere Cyclopropyl, miteinander verbunden sein können,

Z eine Einfachbindung,

- 5 L¹ Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₃-Alkoxy, C₁₋₄-Alkoxy carbonyl,
 Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, insbesondere C₁₋₃-Alkyl,
- 10 L² Fluor, Chlor, Brom, CN, Amino, CF₃, Methoxy und C₁₋₃-Alkyl,
- 15 n 0 oder 1,
- 20 L³ unabhängig voneinander ausgewählt aus den Bedeutungen Fluor, Chlor, Brom,
 Cyano, Nitro, C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy, ω -Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, Trifluormethyl,
 Trifluormethoxy, C₂₋₄-Alkinyl, Carboxy, C₁₋₄-Alkoxy carbonyl-, ω -(C₁₋₄-Alkoxy)-
 C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl amino-, Amino-, C₁₋₄-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-
 amino-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-carbonyl- oder
 Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-carbonyl-, besonders bevorzugt Fluor, Chlor, Brom, Cyano,
 CF₃, C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy und Trifluormethoxy, mit der Maßgabe, dass ein Phenyl-
 Ring nur einfach mit Nitro substituiert sein kann, und
- 25 p 0, 1, 2 oder 3, insbesondere 1 oder 2.
- 30 Ganz besonders bevorzugt bedeuten in den Formeln IIa, IIb, IIc, IId
 R¹, R² unabhängig voneinander C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₅-Alkenyl, C₃₋₅-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, Hydroxy-C₃₋₇-cycloalkyl, Dihydroxy-C₃₋₆-alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-,
 Tetrahydropyran-3-yl, Tetrahydropyran-4-yl, (Hydroxy-C₃₋₇-cycloalkyl)-C₁₋₃-alkyl-,
 ω -(C₁₋₄-Alkoxy)-C₂₋₃-alkyl, Pyridyl oder Benzyl, wobei eine Alkyl-, Cycloalkyl- oder
 Cycloalkyl-alkylgruppe zusätzlich ein- oder zweifach mit Hydroxy und/oder Hydroxy-
 C₁₋₃-alkyl, und/oder ein- oder mehrfach mit F oder C₁₋₃-Alkyl und/oder einfach mit
 CF₃, Br, Cl oder CN substituiert sein kann, und wobei einer der Reste R¹ und R²
 auch H bedeuten kann, und wobei Phenyl- und Pyridyl-Ringe ein- oder mehrfach mit
 gleichen oder verschiedenen Resten R²⁰, Phenyl auch einfach mit Nitro substituiert
 sein können, oder
- 35 R¹, R² sind miteinander verbunden und bilden zusammen mit dem N-Atom, an das diese
 gebunden sind, eine heterocyclische Gruppe, die ausgewählt ist aus Pyrrolidin,
 Piperidin, Piperazin, worin die freie Imin-Funktion mit R¹³ substituiert ist, und
 Morpholin,

worin ein oder mehrere H-Atome durch gleiche oder verschiedene Reste R^{14} ersetzt sein können, und

wobei die zuvor definierte heterocyclische Gruppe über eine Einfachbindung mit einer carbo- oder heterocyclischen Gruppe Cy substituiert sein kann, wobei Cy ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C_{3-7} -Cycloalkyl und Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-, wobei Cy ein- oder mehrfach mit gleichen oder verschiedenen Resten R^{20} substituiert sein kann, wobei R^{20} wie zuvor definiert ist und vorzugsweise ausgewählt ist aus Fluor, CF_3 , C_{1-3} -Alkyl, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl und Hydroxy, und

10

R^{14} ausgewählt aus F, Cl, Br, C_{1-4} -Alkyl, Hydroxy, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-amino- C_{1-3} -alkyl-, N-(C_{3-7} -Cycloalkyl)-N-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{1-3} -alkyl-, Aminocarbonyl und Pyridylamino, wobei in den genannten Bedeutungen jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können.

20 Die in dem experimentellen Teil aufgeführten Verbindungen, einschließlich deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere sowie deren Gemische und deren Salze, sind erfindungsgemäß bevorzugt.

25 Im folgenden werden Begriffe, die zuvor und nachfolgend zur Beschreibung der erfindungsgemäß Verbindungen verwendet werden, näher definiert.

Die Bezeichnung Halogen bezeichnet ein Atom ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br und I, insbesondere F, Cl und Br.

30 Die Bezeichnung C_{1-n} -Alkyl, wobei n einen Wert von 3 bis 8 besitzt, bedeutet eine gesättigte, verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, tert-Pentyl, n-Hexyl, iso-Hexyl, etc..

35 Die Bezeichnung C_{1-n} -Alkylen, wobei n einen Wert von 1 bis 8 besitzen kann, bedeutet eine gesättigte, verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 1 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylen (- CH_2 -), Ethylen (- CH_2-CH_2 -), 1-Methyl-ethylen (-

CH(CH₃)-CH₂-), 1,1-Dimethyl-ethylen (-C(CH₃)₂-CH₂-), n-Prop-1,3-ylen (-CH₂-CH₂-CH₂-), 1-Methylprop-1,3-ylen (-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-), 2-Methylprop-1,3-ylen (-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-), etc., sowie die entsprechenden spiegelbildlichen Formen.

- 5 Der Begriff C_{2-n}-Alkenyl, wobei n einen Wert von 3 bis 6 besitzt, bezeichnet eine verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 2 bis n C-Atomen und einer C=C-Doppelbindung. Beispiele solcher Gruppen umfassen Vinyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, iso-Propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 2-Methyl-1-propenyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Hexenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl-, 5-10 Hexenyl etc..

- Der Begriff C_{2-n}-Alkinyl, wobei n einen Wert von 3 bis 6 besitzt, bezeichnet eine verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 2 bis n C-Atomen und einer C≡C-Dreifachbindung. Beispiele solcher Gruppen umfassen Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl, 1-Butinyl, 2-Butinyl, 3-15 Butinyl, 2-Methyl-1-propinyl, 1-Pentinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl, 3-Methyl-2-butinyl, 1-Hexinyl, 2-Hexinyl, 3-Hexinyl, 4-Hexinyl-, 5-Hexinyl etc..

- Der Begriff C_{1-n}-Alkoxy bezeichnet eine C_{1-n}-Alkyl-O-Gruppe, worin C_{1-n}-Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, iso-Propoxy, n-Butoxy, 20 iso-Butoxy, sec-Butoxy, tert-Butoxy, n-Pentoxy, iso-Pentoxy, neo-Pentoxy, tert-Pentoxy, n-Hexoxy, iso-Hexoxy etc..

- Der Begriff C_{1-n}-AlkyIthio bezeichnet eine C_{1-n}-Alkyl-S-Gruppe, worin C_{1-n}-Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, iso-Propylthio, n-25 Butylthio, iso-Butylthio, sec-Butylthio, tert-Butylthio, n-Pentylthio, iso-Pentylthio, neo-Pentylthio, tert-Pentylthio, n-Hexylthio, iso-Hexylthio, etc..

- Der Begriff C_{1-n}-AlkyIcarbonyl bezeichnet eine C_{1-n}-Alkyl-C(=O)-Gruppe, worin C_{1-n}-Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, n-30 Propylcarbonyl, iso-Propylcarbonyl, n-Butylcarbonyl, iso-Butylcarbonyl, sec-Butylcarbonyl, tert-Butylcarbonyl, n-Pentylcarbonyl, iso-Pentylcarbonyl, neo-Pentylcarbonyl, tert-Pentylcarbonyl, n-Hexylcarbonyl, iso-Hexylcarbonyl, etc..

- Der Begriff C_{3-n}-Cycloalkyl bezeichnet eine gesättigte mono-, bi-, tri- oder spirocarbocyclische, 35 vorzugsweise monocarbocyclische Gruppe mit 3 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl,

- 40 -

Cyclononyl, Cyclododecyl, Bicyclo[3.2.1.]octyl, Spiro[4.5]decyl, Norpinyl, Norbonyl, Norcaryl, Adamantyl, etc..

Der Begriff C_{5-n} -Cycloalkenyl bezeichnet eine einfach ungesättigte mono-, bi-, tri- oder

5 spirocarbocyclische, vorzugsweise monocarbocyclische Gruppe mit 5 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, Cyclooctenyl, Cyclononenyl, etc..

Der Begriff C_{3-n} -Cycloalkylcarbonyl bezeichnet eine C_{3-n} -Cycloalkyl-C(=O)-Gruppe, worin C_{3-n} -

10 Cycloalkyl wie oben definiert ist.

Der Begriff Aryl bezeichnet ein carbocyclisches, aromatisches Ringsystem, wie beispielsweise Phenyl, Biphenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Phenanthrenyl, Fluorenyl, Indenyl, Pentalenyl, Azulenyl, Biphenylenyl, etc.. Eine besonders bevorzugte Bedeutung von "Aryl" ist Phenyl.

15

Der Begriff Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- bezeichnet einen 4- bis 7-gliedrigen Ring, der 3 bis 6 Methylen-Einheiten sowie eine Imino-Gruppe aufweist, wobei die Bindung zum Rest des Moleküls über die Imino-Gruppe erfolgt.

20 Der Begriff Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-carbonyl bezeichnet einen zuvor definierten Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-Ring, der über die Imino-Gruppe mit einer Carbonyl-Gruppe verbunden ist.

Der in dieser Anmeldung verwendete Begriff Heteroaryl bezeichnet ein heterocyclisches, aromatisches Ringsystem, das neben mindestens einem C-Atom ein oder mehrere

25 Heteroatome ausgewählt aus N, O und/oder S umfasst. Beispiele solcher Gruppen sind Furanyl, Thiophenyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,3,5-Triazolyl, Pyranyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, 1,2,3-Triazinyl, 1,2,4-Triazinyl, 1,3,5-Triazinyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl,

30 Tetrazolyl, Thiadiazinyl, Indolyl, Isoindolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl (Thianaphthetyl), Indazolyl, Benzimidazolyl, Benzthiazolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Purinyl, Chinazolinyl, Chinozillinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Chinoxalinyl, Naphthyridinyl, Pteridinyl, Carbazolyl, Azepinyl, Diazepinyl, Acridinyl, etc.. Der Begriff Heteroaryl umfasst auch die partiell hydrierten Vertreter heterocyclischer, aromatischer Ringsysteme, insbesondere der 35 oben aufgeführten Ringsysteme. Beispiele solcher partiell hydrierten Heterocyclen sind 2,3-Dihydrobenzofuranyl, Pyrolinyl, Pyrazolinyl, Indolinyl, Oxazolidinyl, Oxazolinyl, Oxazepinyl, etc..

Besonders bevorzugt bedeutet Heteroaryl ein heteroaromatisches mono- oder bicyclisches Ringsystem.

Begriffe, wie C₃₋₇-Cycloalkyl-C_{1-n}-alkyl, Aryl-C_{1-n}-alkyl, Heteroaryl-C_{1-n}-alkyl, etc. bezeichnen C_{1-n}-
5 Alkyl, wie oben definiert, das mit einer C₃₋₇-Cycloalkyl-, Aryl- oder Heteroaryl-Gruppe substituiert ist.

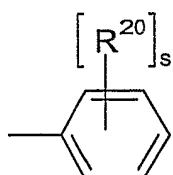
Manche der zuvor angeführten Begriffe können mehrfach in der Definition einer Formel oder Gruppe verwendet werden und besitzen jeweils unabhängig voneinander eine der
10 angegebenen Bedeutungen. So können beispielsweise in der Gruppe Di-C₁₋₄-alkyl-amino die beiden Alkylgruppen die gleiche oder verschiedene Bedeutungen aufweisen.

Der Begriff "ungesättigt", beispielsweise in "ungesättigte carbocyclische Gruppe" oder "ungesättigte heterocyclische Gruppe", wie er insbesondere in der Definition der Gruppe Cy
15 verwendet wird, umfasst neben den einfach oder mehrfach ungesättigten Gruppen auch die entsprechenden vollständig ungesättigten Gruppen, insbesondere jedoch die ein- und zweifach ungesättigten Gruppen.

Der in dieser Anmeldung verwendete Begriff "gegebenenfalls substituiert" bedeutet, dass die so
20 bezeichnete Gruppe entweder unsubstituiert oder ein- oder mehrfach mit den angegebenen Substituenten substituiert ist. Falls die betreffende Gruppe mehrfach substituiert ist, so können die Substituenten gleich oder verschieden sein.

Die vorstehend und nachfolgend verwendete Schreibweise, bei der in einer cyclischen Gruppe
25 eine Bindung eines Substituenten zur Mitte dieser cyclischen Gruppe hin dargestellt ist, bedeutet, sofern nicht anders angegeben, dass dieser Substituent an jede freie, ein H-Atom tragende Position der cyclischen Gruppe gebunden sein kann.

So kann in dem Beispiel



der Substituent R²⁰ im Fall s = 1 an

jede der freien Positionen des Phenylrings gebunden sein; im Fall s = 2 können unabhängig voneinander ausgewählte Substituenten R²⁰ an unterschiedliche, freie Positionen des
30 Phenylrings gebunden sein.

- Das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom (Imino- oder Amino-Gruppe) kann jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein. Unter einem von einem N-Atom in-vivo abspaltbaren Rest versteht man beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine
- 5 C₁₋₁₆-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine C₁₋₁₆-Alkoxycarbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Pentoxy carbonyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder
- 10 Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl-C₁₋₆-alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₂₋₄-alkoxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₄-alkoxycarbonyl- oder R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO-Gruppe, in der
- 15 R_e eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phényl- C₁₋₃-alkylgruppe,
- R_f ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und
- 20 R_g ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-Gruppe, in der R_e bis R_g wie vorstehend erwähnt definiert sind, darstellen,
- wobei zusätzlich für eine Aminogruppe die Phthalimidogruppe in Betracht kommt, wobei die vorstehend erwähnten Esterreste ebenfalls als in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe verwendet werden können.
- 25 Die zuvor beschriebenen Reste und Substituenten können in der beschriebenen Weise ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein. Bevorzugte fluorierte Alkylreste sind Fluormethyl, Difluormethyl und Trifluormethyl. Bevorzugte fluorierte Alkoxyreste sind Fluormethoxy, Difluormethoxy und Trifluormethoxy. Bevorzugte fluorierte Alkylsulfinyl- und
- 30 Alkylsulfonylgruppen sind Trifluormethylsulfinyl und Trifluormethylsulfonyl.
- Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können Säuregruppen besitzen, hauptsächlich Carboxylgruppen, und/oder basische Gruppen wie z.B. Aminofunktionen. Verbindungen der allgemeinen Formel I können deshalb als innere Salze, als
- 35 Salze mit pharmazeutisch verwendbaren anorganischen Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Sulfinsäure oder organischen Säuren (wie beispielsweise Maleinsäure, Fumarsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Essigsäure) oder als Salze mit pharmazeutisch

verwendbaren Basen wie Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxiden oder Carbonaten, Zink- oder Ammoniumhydroxiden oder organischen Aminen wie z.B. Diethylamin, Triethylamin, Triethanolamin u.a. vorliegen.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind unter Anwendung im Prinzip bekannter Syntheseverfahren erhältlich. Bevorzugt werden die Verbindungen nach den nachfolgend näher erläuterten erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren erhalten.

In den beiden nachfolgenden Reaktionsschemata A und B wird die Synthese der 10 erfindungsgemäßen Verbindungen A.5 und B.5 dargestellt, wobei R¹, R², X, Y, Z, W, A und B eine der zuvor beschriebenen Bedeutungen aufweisen. Hal bedeutet Chlor, Brom oder Iod, insbesondere Brom oder Iod, besonders bevorzugt Iod.

Gemäß Reaktionsschema A wird die Halogenverbindung A.1 mit der Alkinverbindung A.2 in 15 einem molaren Verhältnis von etwa 1,5 : 1 bis 1 : 1,5 unter Schutzgasatmosphäre in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt.

Eine hierbei bevorzugte Menge an Kupfer(I)iodid liegt im Bereich von 1 bis 15 mol%, insbesondere von 5 bis 10 mol% bezogen auf das Edukt A.1.

20 Geeignete Palladium-Katalysatoren sind beispielsweise Pd(PPh₃)₄, Pd₂(dba)₃, Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd(CH₃CN)₂Cl₂, Pd(dppf)Cl₂. Der Palladium-Katalysator wird vorzugsweise in einer Menge von 1 bis 15 mol%, insbesondere 5 bis 10 mol% bezogen auf das Edukt A.1 eingesetzt.

25 Geeignete Basen sind insbesondere Amine, wie beispielsweise Triethylamin oder Ethyldiisopropylamin, sowie Cs₂CO₃. Die Base wird vorzugsweise mindestens in equimolarer Menge bezogen auf das Edukt A.1, im Überschuss oder auch als Lösungsmittel eingesetzt. Des weiteren sind geeignete Lösungsmittel Dimethylformamid oder Ether, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, einschließlich deren Gemische. Die Umsetzung erfolgt in einem Zeitraum von etwa 2 bis 24 Stunden in einem Temperaturbereich von etwa 20 bis 90°C.

30 Die erhaltene Alkinverbindung A.3 wird direkt oder nach vorheriger Aufreinigung mit Methansulfonsäurechlorid zum Methansulfonat-Derivat A.4 umgesetzt. Die hierbei einzuhaltenden Reaktionsbedingungen sind dem Fachmann als solche bekannt. Vorteilhafte Lösungsmittel sind halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Dichlormethan.

35 Geeignete Reaktionstemperaturen liegen üblicherweise in einem Bereich von 0 bis 30°C.

- 44 -

Die das Methansulfonat-Derivat A.4 enthaltende Reaktionslösung oder das aufgereinigte Methansulfonat-Derivat A.4, gelöst in einem geeigneten Lösungsmittel, wird mit einem Amin H-NR¹R² zu dem Endprodukt A.5 umgesetzt und anschließend gegebenenfalls aufgereinigt.

Besitzt das Amin H-NR¹R² eine weitere primäre oder sekundäre Aminfunktion, so wird diese

5 vorteilhaft vorher mit einer Schutzgruppe versehen, die nach beendeter Reaktion unter Verwendung literaturbekannter Verfahren wieder abgespalten werden kann. Das so erhaltene Produkt kann beispielsweise durch Umsetzung mit einer entsprechenden Säure in die Salzform überführt werden. Ein hierbei bevorzugtes molares Verhältnis des Derivats A.4 zur

Aminverbindung liegt im Bereich von 1,5 : 1 bis 1 : 1,5. Geeignete Lösungsmittel sind

10 Dimethylformamid oder Ether, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, einschließlich deren Gemische.

Die Umsetzung zum Produkt A.5 erfolgt vorteilhaft in einem Temperaturbereich von etwa 20 bis 90°C.

15 Reaktionsschema A:

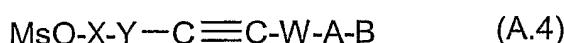


(A.1) (A.2)

CuI
↓ [Pd]



↓ MsCl



↓ HNR¹R²

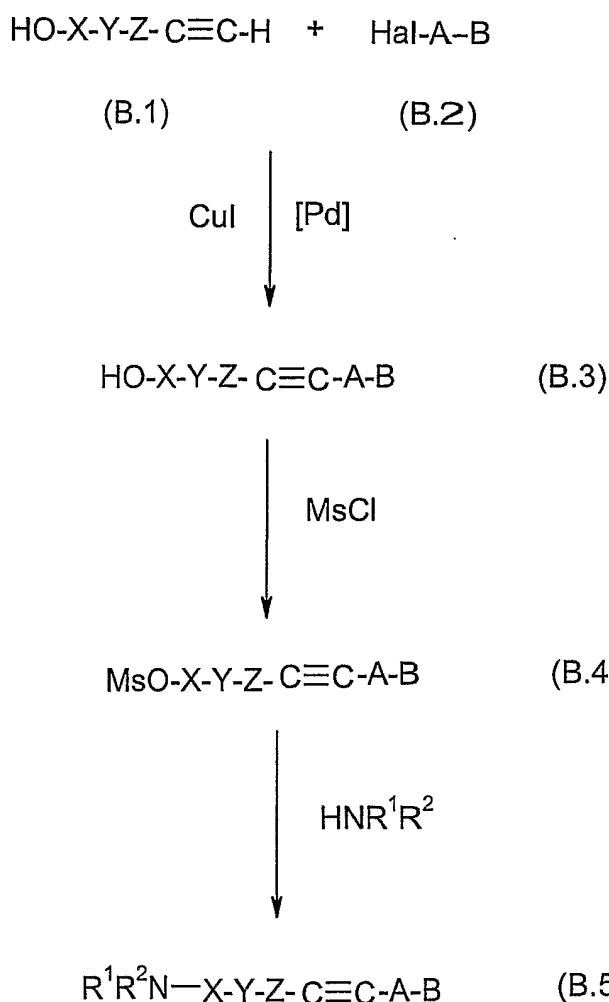


Gemäß Reaktionsschema B wird die Halogenverbindung B.2 mit der Alkinverbindung B.1 in einem molaren Verhältnis von etwa 1,5 : 1 bis 1 : 1,5 unter Schutzgasatmosphäre in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt. Angaben zu geeigneten Reaktionsbedingungen, einschließlich Katalysatoren, Basen und Lösungsmitteln, können den Erläuterungen zu Reaktionsschema A entnommen werden.

Die erhaltene Alkinverbindung B.3 wird direkt oder nach vorheriger Aufreinigung mit Methansulfonsäurechlorid zum Methansulfonat-Derivat B.4 umgesetzt. Die hierbei enthaltenden Reaktionsbedingungen sind wiederum dem zu Schema A Gesagtem zu entnehmen.

Die das Methansulfonat-Derivat B.4 enthaltende Reaktionslösung oder das aufgereinigte Methansulfonat-Derivat B.4, gelöst in einem geeigneten Lösungsmittel, wird mit einem Amin $\text{H}-\text{NR}^1\text{R}^2$ zu dem Endprodukt B.5 umgesetzt und anschließend gegebenenfalls aufgereinigt. Auch hier finden die Ausführungen zu Schema A Anwendung.

Reaktionschema B:



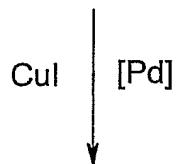
5

Gemäß dem weiteren Reaktionsschema C wird die Halogenverbindung C.1 mit der Alkinverbindung C.2 in einem molairen Verhältnis von etwa 1,5 : 1 bis 1 : 1,5 unter Schutzgasatmosphäre in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel unmittelbar zu dem 10 Produkt C.3 umgesetzt. Angaben zu geeigneten Reaktionsbedingungen, einschließlich Katalysatoren, Basen und Lösungsmitteln, können den Erläuterungen zu Reaktionsschema A entnommen werden.

Reaktionsschema C:



(C.1) (C.2)



5

Eine hierzu alternative Synthese ist in dem Reaktionsschema D dargestellt. Hiernach wird die Halogenverbindung D.2 mit der Alkinverbindung D.1 in einem molaren Verhältnis von etwa 1,5 : 1 bis 1 : 1,5 unter Schutzgasatmosphäre in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel unmittelbar zu dem Produkt D.3 umgesetzt. Auch hier sind die Angaben zu geeigneten Reaktionsbedingungen, einschließlich Katalysatoren, Basen und Lösungsmitteln, den Erläuterungen zu Reaktionsschema A zu entnehmen.

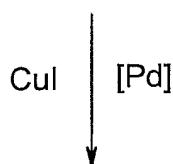
10

Reaktionsschema D:

15



(D.1) (D.2)



Die Umsetzungen gemäß der Schemata A, B, C und D sind besonders vorteilhaft mit den

entsprechenden Iod-Verbindungen A.1, B.2, C.1 bzw. D.2 durchzuführen. Für den Fall, dass Hal in den Verbindungen A.1, B.2, C.1 bzw. D.2 Brom bedeutet, ist es vorteilhaft diese zuvor in die entsprechende Iodverbindung zu überführen. Ein hierbei besonders vorteilhaftes Verfahren ist die Aryl-Finkelstein-Reaktion (Klapars, Artis; Buchwald, Stephen L.. Copper-Catalyzed Halogen Exchange in Aryl Halides: An Aromatic Finkelstein Reaction. Journal of the American Chemical Society (2002), 124(50), 14844-14845). So kann beispielsweise die Halogenverbindung A.1, B.2, C.1 bzw. D.2 mit Natriumiodid in Gegenwart von *N,N'*-Dimethyl-ethylendiamin und

Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel zur entsprechenden Iodverbindung umgesetzt werden. Ein hierbei vorteilhaftes molaren Verhältnis der Halogenverbindung zu Natriumiodid ist 1 : 1,8 bis 1 : 2,3. N,N'-Dimethyl-ethylendiamin wird vorteilhaft in einem molaren Verhältnis von 10 bis 30 mol% bezogen auf die Halogenverbindung A.1, B.2, C.1 bzw. D.2 eingesetzt.

- 5 Bevorzugte Mengen an Kupfer(I)iodid liegen im Bereich von 5 bis 20 mol% bezogen auf die Halogenverbindung A.1, B.2, C.1 bzw. D.2. Ein hierbei geeignetes Lösungsmittel ist beispielsweise 1,4-Dioxan. Geeignete Reaktionstemperaturen liegen im Bereich von etwa 20 bis 110°C. Die Umsetzung ist nach 2 bis 72 Stunden im wesentlichen beendet.
- 10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind vorteilhaft auch nach den in den nachfolgenden Beispielen beschriebenen Verfahren zugänglich, wobei diese hierzu auch mit dem Fachmann beispielsweise aus der Literatur bekannten Verfahren kombiniert werden können.
- 15 Stereoisomere Verbindungen der Formel (I) lassen sich prinzipiell nach üblichen Methoden trennen. Die Trennung der jeweiligen Diastereomeren gelingt auf Grund ihrer unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften, z.B. durch fraktionierte Kristallisation aus geeigneten Lösemitteln, durch Hochdruckflüssigkeits- oder Säulenchromatographie unter Verwendung chiraler oder bevorzugt achiraler stationärer Phasen.
- 20 Die Trennung von unter die allgemeine Formel (I) fallenden Racematen gelingt beispielsweise durch HPLC an geeigneten chiralen stationären Phasen (z. B. Chiral AGP, Chiraldak AD). Racemate, die eine basische oder saure Funktion enthalten, lassen sich auch über die diastereomeren, optisch aktiven Salze trennen, die bei Umsetzung mit einer optisch aktiven Säure, beispielsweise (+)- oder (-)-Weinsäure, (+)- oder (-)-Diacetylweinsäure, (+)- oder (-)-Monomethyltartrat oder (+)-Camphersulfonsäure, bzw. einer optisch aktiven Base, beispielsweise mit (R)-(+)-1-Phenylethylamin, (S)-(-)-1-Phenylethylamin oder (S)-Brucin, entstehen.
- 25 30 Nach einem üblichen Verfahren zur Isomerentrennung wird das Racemat einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit einer der vorstehend angegebenen optisch aktiven Säuren bzw. Basen in äquimolarer Menge in einem Lösemittel umgesetzt und die erhaltenen kristallinen, diastereomeren, optisch aktiven Salze unter Ausnutzung ihrer verschiedenen Löslichkeit getrennt. Diese Umsetzung kann in jeder Art von Lösemitteln durchgeführt werden, solange sie einen ausreichenden Unterschied hinsichtlich der Löslichkeit der Salze aufweisen. Vorzugsweise werden Methanol, Ethanol oder deren Gemische, beispielsweise im Volumenverhältnis 50:50, verwendet. Sodann wird jedes der optisch aktiven Salze in Wasser

gelöst, mit einer Base, wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder mit einer geeigneten Säure, beispielsweise mit verdünnter Salzsäure oder wässriger Methansulfonsäure, vorsichtig neutralisiert und dadurch die entsprechende freie Verbindung in der (+)- oder (-)-Form erhalten.

- 5 Jeweils nur das (R)- oder (S)-Enantiomer bzw. ein Gemisch zweier optisch aktiver, unter die allgemeine Formel (I) fallender diastereomerer Verbindungen wird auch dadurch erhalten, dass man die oben beschriebenen Synthesen mit jeweils einer geeigneten (R)- bzw. (S)-konfigurierten Reaktionskomponente durchführt.
- 10 Wie vorstehend genannt, können die Verbindungen der Formel (I) in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung, in ihre physiologisch und pharmakologisch verträglichen Salze überführt werden. Diese Salze können einerseits als physiologisch und pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel (I) mit anorganischen oder organischen Säuren vorliegen. Andererseits kann die Verbindung der Formel (I) im Falle von
- 15 acidisch gebundenem Wasserstoff durch Umsetzung mit anorganischen Basen auch in physiologisch und pharmakologisch verträgliche Salze mit Alkali- oder Erdalkalimetallkationen als Gegenion überführt werden. Zur Darstellung der Säureadditionssalze kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Essigsäure,
- 20 Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht. Ferner können Mischungen der vorgenannten Säuren eingesetzt werden. Zur Darstellung der Alkali- und Erdalkalimetallsalze der Verbindung der Formel (I) mit acidisch gebundenem Wasserstoff kommen vorzugsweise die Alkali- und Erdalkalihydroxide und -hydride in Betracht, wobei die Hydroxide und Hydride der Alkalimetalle, insbesondere des Natriums und Kaliums bevorzugt, Natrium- und Kaliumhydroxid besonders bevorzugt sind.
- 25

Die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung, einschließlich der physiologisch verträglichen Salze, besitzen eine Wirkung als Antagonisten des MCH-Rezeptors, insbesondere des MCH-1 Rezeptors, und zeigen gute Affinitäten in MCH-Rezeptorbindungsstudien. Pharmakologische Testsysteme für MCH-antagonistische Eigenschaften werden im nachfolgenden experimentellen Teil beschrieben.

Als Antagonisten des MCH-Rezeptors sind die erfindungsgemäßigen Verbindungen vorteilhaft als pharmazeutische Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten geeignet, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen. Generell weisen die erfindungsgemäßigen

- 50 -

Verbindungen eine geringe Toxizität, eine gute orale Absorbierbarkeit und intracerebrale Transfusionsfähigkeit, insbesondere Hirngängigkeit, auf.

- Daher sind MCH-Antagonisten, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung aufweisen, 5 besonders bei Säugetieren, wie beispielsweise Ratten, Mäusen, Meerschweinchen, Hasen, Hunden, Katzen, Schafen, Pferden, Schweinen, Rindern, Affen sowie Menschen, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet.
- 10 Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, sind insbesondere metabolische Störungen, wie beispielsweise Adipositas, und Essstörungen, wie beispielsweise Bulimie, einschließlich Bulimie nervosa. Die Indikation Adipositas umfasst vor allem exogener Adipositas, hyperinsulinärer Adipositas, hyperplasmischer Adipositas, hyperphysealer Adipositas, hypoplasmischer Adipositas, 15 hypothyroider Adipositas, hypothalamischer Adipositas, symptomatischer Adipositas, infantiler Adipositas, Oberkörperadipositas, alimentärer Adipositas, hypogonadaler Adipositas, zentraler Adipositas. Des weiteren sind in diesem Indikationsumfeld auch Cachexia, Anorexie und Hyperphagia zu nennen.
- 20 Erfindungsgemäße Verbindungen können insbesondere geeignet sein, den Hunger zu reduzieren, Appetit zu zügeln, das Essverhalten zu kontrollieren und/oder ein Sättigungsgefühl hervorzurufen.
- Darüber hinaus können zu den Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH 25 in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, auch Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligne Mastozytose, systemische Mastozytose, emotionale Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen, Fortpflanzungsstörungen, sexuellen Störungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, Formen der Dementia und hormonelle Störungen zählen.
- 30 Erfindungsgemäße Verbindungen sind auch als Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung weiterer Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere solcher die mit Adipositas einhergehen, wie beispielsweise von Diabetes, Diabetes mellitus, insbesondere Typ II Diabetes, Hyperglykämie, insbesondere chronischer Hyperglykämie, diabetischen Komplikationen, 35 einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, etc., Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Encephalorrhagie, Herzinsuffizienz,

- 51 -

Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, ~~Arthritis~~ und Gonitis geeignet.

Erfindungsgemäße MCH Antagonisten und Formulierungen können vorteilhaft in Kombination
5 mit einer alimentären Therapie, wie beispielsweise einer alimentären Diabetes-Therapie, und Übung eingesetzt werden.

Ein weiteres Indikationsgebiet, für das die erfundungsgemäßen Verbindungen vorteilhaft geeignet sind, ist die Prophylaxe und/oder Behandlung von Miktionssstörungen, wie
10 beispielsweise Harninkontinenz, überaktiver Harnblase, Harndrang, Nykturie, Enuresis, wobei die überaktive Blase und der Harndrang mit oder nicht mit benigner Prostatahyperplasie in Verbindung zu stehen brauchen.

Allgemein sind die erfundungsgemäßen Verbindungen potentiell geeignet, Abhängigkeiten, wie
15 beispielsweise Alkohol- und/oder Nikotinabhängigkeit, und/oder Entzugssymptome, wie beispielsweise eine Gewichtszunahme bei der Nikotinentwöhnung von Rauchern, vorzubeugen und/oder zu behandeln. Unter "Abhängigkeit" wird hier allgemein ein unwiderstehlicher Drang, ein Suchtmittel einzunehmen und/oder bestimmte Handlungen auszuführen, insbesondere um entweder ein Gefühl des Wohlbefindens zu erzielen oder um Missemmpfindungen auszuschalten,
20 verstanden. Insbesondere wird hier unter "Abhängigkeit" eine Suchtmittel-Abhängigkeit verstanden. Unter "Entzugssymptomen" werden hier allgemein Symptome verstanden, die beim Entzug von Suchtmitteln bei von einer oder mehreren solcher Suchtmitteln abhängigen Patienten auftreten oder auftreten können. Die erfundungsgemäßen Verbindungen sind insbesondere potentiell als Wirkstoffe zur Reduzierung oder zum Beenden des Konsums von
25 Tabak, zur Behandlung oder Vorbeugung einer Nikotin-Abhängigkeit und/oder zur Behandlung oder Vorbeugung von Nikotin Entzugssymptomen, zur Reduzierung des Verlangens nach Tabak und/oder Nikotin und allgemein als Mittel gegen das Rauchen geeignet. Weiterhin können die erfundungsgemäßen Verbindungen nützlich sein, um der bei der Nikotinentwöhnung von Rauchern typischen Gewichtszunahme vorzubeugen oder diese zumindest zu reduzieren.
30 Die Substanzen können weiterhin als Wirkstoffe geeignet sein, die das Verlangen auf und/oder einen Rückfall in eine Abhängigkeit von Suchtmitteln verhindern oder zumindest reduzieren. Unter Suchtmittel werden insbesondere aber nicht ausschließlich psycho-motorisch aktive Substanzen, wie Betäubungsmittel oder Rauschdrogen, insbesondere Alkohol, Nikotin, Kokain, Amphetamin, Opiate, Benzodiazepine und Barbiturate verstanden.

35

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmässigerweise bei intravenöser oder subcutaner Gabe 0,001 bis 30 mg/kg Körpergewicht,

vorzugsweise 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht, und bei oraler, nasaler oder inhalativer Gabe 0,01 bis 50 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,1 bis 30 mg/kg Körpergewicht, jeweils einmal bis dreimal täglich.

- 5 Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, wie sie nachfolgend näher beschrieben werden, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, 10 Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Oblaten, Pulver, Granulate, Lösungen, Emulsionen, Sirupe, Inhalationsaerosole, Salben, Suppositorien einarbeiten.

- 15 Neben Arzneimitteln umfasst die Erfindung auch Zusammensetzungen, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Alkin-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz neben gegebenenfalls einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen. Solche Zusammensetzungen können beispielsweise auch Lebensmittel, die fest oder flüssig sein 20 können, sein, in die die erfindungsgemäße Verbindung eingearbeitet ist.

Für die oben erwähnten Kombinationen kommen als weitere Wirksubstanzen insbesondere solche in Betracht, die beispielsweise die therapeutische Wirksamkeit eines erfindungsgemäßen MCH-Antagonisten im Hinblick auf eine der genannten Indikationen 25 verstärken und/oder die eine Reduzierung der Dosierung eines erfindungsgemäßen MCH-Antagonisten erlauben. Vorzugsweise sind ein oder mehrere weiteren Wirksubstanzen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

- Wirkstoffe zur Behandlung von Diabetes,
- Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen,
- 30 - Wirkstoffe zur Behandlung von Adipositas, vorzugsweise andere als MCH-Antagonisten,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Dyslipidemia, einschließlich Arteriosklerose,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Arthritis,
- 35 - Wirkstoffe zur Behandlung von Angstzuständen,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Depressionen.

Nachfolgend werden die zuvor genannten Wirkstoffklassen anhand von Beispielen näher erläutert.

Beispiele von Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes sind Insulin Sensibilisatoren, Insulin

5 Sekretionsbeschleuniger, Biguanide, Insuline, α -Glucosidase Inhibitoren, β 3 Adreno Rezeptor Agonisten.

Insulin Sensibilisatoren umfassen Glitazone, insbesondere Pioglitazone und seine Salze (vorzugsweise Hydrochloride), Troglitazone, Rosiglitazone und seine Salze (vorzugsweise Maleate), JTT-501, GI-262570, MCC-555, YM-440, DRF-2593, BM-13-1258, KRP-297, R-10 119702, GW-1929.

Insulin Sekretionsbeschleuniger umfassen Sulfonylharnstoffe, wie beispielsweise Tolbutamide, Chlorpropamide, Tolzamide, Acetohexamide, Glycropyramide und seine Ammonium-Salze, Glibenclamide, Gliclazide, Glimepiride. Weitere Beispiele von Insulin 15 Sekretionsbeschleunigern sind Repaglinide, Nateglinide, Mitiglinide (KAD-1229), JTT-608.

Biguanide umfassen Metformin, Buformin, Phenformin.

20 Insuline umfassen aus Tieren, insbesondere Rindern oder Schweinen, gewonnene Insuline, halbsynthetische Human-Insuline, die enzymatisch aus tierisch gewonnenem Insulin synthetisiert werden, Human-Insulin, das gentechnologisch, beispielsweise aus Escherichia coli oder Hefen, erhalten wird. Ferner wird als Insulin Insulin-Zink (enthaltend 0,45 bis 0,9 Gewichtsprozent Zink) und Protamin-Insulin-Zink erhältlich aus Zinkchlorid, 25 Protaminsulfat und Insulin, verstanden. Darüber hinaus kann Insulin aus Insulin-Fragmenten oder Derivaten (beispielsweise INS-1, etc.) erhalten werden.

30 Insulin kann auch unterschiedliche Arten umfassen, beispielsweise bezüglich der Eintrittszeit und Dauer der Wirkung ("ultra immediate action type", "immediate action type", "two phase type", "intermediate type", "prolonged action type", etc.), die in Abhängigkeit vom pathologischen Zustand der Patienten ausgewählt werden.

α -Glucosidase Inhibitoren umfassen Acarbose, Voglibose, Miglitol, Emiglitate.

35 β 3 Adreno Rezeptor Agonisten umfassen AJ-9677, BMS-196085, SB-226552, AZ40140.

Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung von Diabetes umfassen Ergoset, Pramlintide, Leptin, BAY-27-9955 sowie Glykogen Phosphorylase Inhibitoren, Sorbitol Dehydrogenase Inhibitoren, Protein Tyrosin Phosphatase 1B Inhibitoren, Dipeptidyl Protease Inhibitoren, Glipizid, Glyburide.

5

Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen umfassen beispielsweise Aldose Reduktase Inhibitoren, Glykations Inhibitoren, Protein Kinase C Inhibitoren, DPPIV Blocker, GLP-1 oder GLP-1 Analoge, SGLT-2 Inhibitoren.

10 Aldose Reduktase Inhibitoren sind beispielsweise Tolrestat, Epalrestat, Imirestat, Zenarestat, SNK-860, Zopolrestat, ARI-50i, AS-3201.

Ein Beispiel eines Glykations Inhibitoren ist Pimagedine.

15 Protein Kinase C Inhibitoren sind beispielsweise NGF, LY-333531.

DPPIV Blocker sind beispielsweise LAF237 (Novartis), MK431 (Merck) sowie 815541, 823093 und 825964 (alle GlaxoSmithkline).

20 GLP-1 Analoge sind beispielsweise Liraglutide (NN2211) (NovoNordisk), CJC1131 (Conjuchem), Exenatide (Amlitin).

SGLT-2 Inhibitoren sind beispielsweise AVE-2268 (Aventis) und T-1095 (Tanabe, Johnson&Johnson).

25

Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen umfassen Alprostadil, Thiapride Hydrochlorid, Cilostazol, Mexiletine Hydrochlorid, Ethyl eicosapentate, Memantine, Pimagedine (ALT-711).

30 Wirkstoffe zur Behandlung von Adipositas, vorzugsweise andere als MCH-Antagonisten, umfassen Lipase Inhibitoren und Anorektika.

Ein bevorzugtes Beispiel eines Lipase Inhibitoren ist Orlistat.

35 Beispiele bevorzugter Anorektika sind Phentermin, Mazindol, Dexfenfluramine, Fluoxetine, Sibutramine, Baiamine, (S)-Sibutramine, SR-141716, NGD-95-1.

Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung von Adipositas umfassen Lipstatin.

Ferner werden für die Zwecke dieser Anmeldung zu der Wirkstoffgruppe der Anti-
5 Adipositas-Wirkstoffe auch die Anorektika gezählt, wobei die β_3 Agonisten, thyromimetische Wirkstoffe und NPY Antagonisten hervorzuheben sind. Der Umfang der hierbei als bevorzugte Anti-Adipositas oder anorektische Wirkstoffe in Frage kommenden Substanzen wird durch folgende weitere Liste beispielhaft angegeben:

Phenylpropanolamin, Ephedrin, Pseudoephedrin, Phentermin, ein Cholecystokinin-A
10 (nachfolgend als CCK-A bezeichnet) Agonist, ein Monoamin Wiederaufnahme (reuptake)-Inhibitor (wie beispielsweise Sibutramine), ein sympathomimetischer Wirkstoff, ein

serotonerger Wirkstoff (wie beispielsweise Dexfenfluramine, Fenfluramine, oder ein 5-HT2C Agonist wie BVT.933 oder APD356, oder Duloxetin), ein Dopamin-Agonist (wie beispielsweise Bromocriptine oder Pramipexol), ein Melanocyten-stimulierender

15 Hormonrezeptor Agonist oder Mimetikum, ein Analog zum Melanocyten-stimulierenden Hormon, ein Cannabinoid-Rezeptor Antagonist (Rimonabant, ACOMPLIA TM), ein MCH Antagonist, das OB Protein (nachfolgend als Leptin bezeichnet), ein Leptin Analog, ein Fettsäuresynthase (FAS) Antagonist, ein Leptin Rezeptor Agonist, ein Galanin Antagonist,

20 ein GI Lipase Inhibitor oder Verminderer (wie beispielsweise Orlistat). Weitere Anorektika umfassen Bombesin Agonisten, Dehydroepiandrosteron oder seine Analoga,

Glucocorticoid Rezeptor Agonisten und Antagonisten, Orexin Rezeptor Antagonisten, Urocortin Bindungsprotein Antagonisten, Agonisten des Glukagon ähnlichen Peptid-1 Rezeptors, wie beispielsweise Exendin, AC 2993, CJC-1131, ZP10 oder GRT0203Y,

25 DPPIV Hemmer und ciliäre neurotrophe Faktoren, wie beispielsweise Axokine. Zudem sind in diesem Zusammenhang Therapieformen zu erwähnen, die durch Steigerung der Fettsäureoxidation in peripherem Gewebe zu Gewichtsverlust führen, wie beispielsweise Hemmer der Acetyl-CoA Carboxylase.

Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck umfassen Inhibitoren des Angiotensin

30 umwandelnden Enzyms, Kalzium Antagonisten, Kalium-Kanal Öffner, Angiotensin II Antagonisten.

Inhibitoren des Angiotensin umwandelnden Enzyms umfassen Captopril, Enalapril, Alacepril, Delapril (Hydrochloride), Lisinopril, Imidapril, Benazepril, Cilazapril, Temocapril,
35 Trandolapril, Manidipine (Hydrochloride).

Beispiele von Kalzium Antagonisten sind Nifedipine, Amlodipine, Efonidipine, Nicardipine.

Kalium-Kanal Öffner umfassen Levcromakalim, L-27152, AL0671, NIP-121.

Angiotensin II Antagonisten umfassen Telmisartan, Losartan, Candesartan Cilexetil,
5 Valsartan, Irbesartan, CS-866, E4177.

Wirkstoffe zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, umfassen HMG-CoA Reduktase Inhibitoren, Fibrat-Verbindungen.

10 HMG-CoA Reduktase Inhibitoren umfassen Pravastatin, Simvastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Lipantil, Cerivastatin, Itavastatin, ZD-4522 und deren Salze.

Fibrat-Verbindungen umfassen Bezafibrate, Clinofibrate, Clofibrate, Simfibrate.

15 Wirkstoffe zur Behandlung von Dyslipidemia, einschließlich Arteriosklerose, umfassen z.B. Medikamente die den HDL Speigel erhöhen, wie z.B. Nikotinsäure und deren Derivate bzw. Zubereitungen, wie z.B Niaspan, sowie Agonisten des Nikotinsäurerezeptors.

20 Wirkstoffe zur Behandlung von Arthritis umfassen NSAIDs (non-steroidal antiinflammatory drugs), insbesondere COX2-Inhibitoren, wie beispielsweise Meloxicam oder Ibuprofen.

Wirkstoffe zur Behandlung von Angstzuständen umfassen Chlordiazepoxide, Diazepam, Oxazepam, Medazepam, Cloxazepam, Bromazepam, Lorazepam, Alprazolam, Fludiazepam.

25 Wirkstoffe zur Behandlung von Depressionen umfassen Fluoxetine, Fluvoxamine, Imipramine, Paroxetine, Sertraline.

Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßigweise 1/5 der üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung.

30 In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung auch die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers. Diese Verwendung beruht insbesondere darauf, dass erfindungsgemäße Verbindungen geeignet sein können, den Hunger zu reduzieren, Appetit zu zügeln, das Essverhalten zu kontrollieren und/oder ein Sättigungsgefühl hervorzurufen. Das Essverhalten wird vorteilhaft dahingehend beeinflusst, dass die Nahrungsaufnahme reduziert wird. Daher finden die erfindungsgemäßen Verbindungen

vorteilhaft Anwendung zur Reduzierung des Körpergewichts. Eine weitere erfindungsgemäße Verwendung ist das Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts, beispielsweise in Menschen, die zuvor Maßnahmen zur Gewichtsreduzierung ergriffen hatten und anschließend an einer Beibehaltung des reduzierten Körpergewichts interessiert sind. Gemäß dieser

5 Ausführungsform handelt es sich vorzugsweise um eine nicht-therapeutische Verwendung. Solch eine nicht-therapeutische Verwendung kann eine kosmetische Anwendung, beispielsweise zur Veränderung der äußereren Erscheinung, oder eine Anwendung zur Verbesserung der Allgemeinbefindens sein. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden vorzugsweise für Säugetiere, insbesondere Menschen, nicht-therapeutisch verwendet, die

10 keine diagnostizierten Störungen des Essverhaltens, keine diagnostizierte Adipositas, Bulimie, Diabetes und/ oder keine diagnostizierten Miktionstörungen, insbesondere Harninkontinenz aufweisen. Bevorzugt sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur nicht-therapeutischen Verwendung für Menschen geeignet, deren Körpergewichtsindex (BMI = body mass index), der als das in Kilogramm gemessene Körpergewicht geteilt durch die Körpergröße (in Metern) im

15 Quadrat definiert ist, unterhalb des Wertes 30, insbesondere unterhalb 25, liegt.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Vorbemerkungen:

20 Für hergestellte Verbindungen liegen in der Regel IR-, ¹H-NMR und/oder Massenspektren vor. Wenn nicht anders angegeben, werden R_f-Werte unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05714) ohne Kammersättigung bestimmt. Die unter der Bezeichnung Alox ermittelten R_f-Werte werden unter Verwendung von DC-Fertigplatten Aluminiumoxid 60 F₂₅₄ (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05713) ohne

25 Kammersättigung bestimmt. Die bei den Fliessmitteln angegebenen Verhältnisse beziehen sich auf Volumeneinheiten der jeweiligen Lösungsmittel. Die angegebenen Volumeneinheiten bei NH₃-Lösungen beziehen sich auf eine konzentrierte Lösung von NH₃ in Wasser. Soweit nicht anders vermerkt sind die bei den Aufarbeitungen der Reaktionslösungen verwendeten Säure-, Basen- und Salzlösungen wässrige Systeme der angegebenen

30 Konzentrationen.

Bei den asymmetrischen Dihydroxylierungen werden der von der Firma Aldrich vertriebene „AD-Mix Alpha“ (Artikelnummer: 39,275-8) und „AD-Mix-Beta“ (Artikelnummer: 39,276-6) verwendet. Zu chromatographischen Reinigungen wird Kieselgel der Firma Millipore (MATREXTM, 35-70 my) verwendet. Zu chromatographischen Reinigungen wird Alox (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.01097.9050) verwendet. Die angegebenen HPLC-Daten werden unter nachstehend angeführten Parametern gemessen:

Analytische Säulen: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) - C18; 3.5 µm; 4.6 x 75 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 0.8 mL / min; Injektionsvolumen: 5 µL; Detektion bei 254 nm (Methoden A, B und C)

5

Methode A:

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)
0	95	5
9	10	90
10	10	90
11	90	10

Methode B:

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)
0	95	5
4	10	90
10	10	90
11	90	10

Methode C:

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)
0	95	5
8	50	50
9	10	90
10	10	90
11	90	10

10

Präparative Säule: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) - C18; 3.5 µm; 30 x 100 mm; Säulentemperatur: Raumtemperatur; Fluss: 30 mL / min; Detektion bei 254 nm.

Bei präparativen HPLC-Reinigungen werden in der Regel die gleichen Gradienten verwendet, die bei der Erhebung der analytischen HPLC-Daten benutzt wurden.

15 Die Sammlung der Produkte erfolgt massengesteuert, die Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und gefriergetrocknet.

Temperaturen werden in Grad Celsius (°C) angegeben; Zeiträume werden in der Regel in Minuten (min), Stunden (h) oder Tage (d) angegeben.

Falls nähere Angaben zur Konfiguration fehlen, bleibt offen, ob es sich um reine Enantiomere handelt oder ob partielle oder gar völlige Racemisierung eingetreten ist.

5

Vorstehend und nachfolgend werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

abs.	absolut
CDI	Carbonyldiimidazol
Cyc	Cyclohexan
10 DCM	Dichlormethan
DIPE	Diisopropylether
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen

15 EtOAc Essigsäureethylester

EtOH Ethanol

i. vac. im Vakuum

MeOH Methanol

MTBE Methyl-tert-butylether

20 PE Petrolether

RT Raumtemperatur (ca. 20°C)

TBAF Tetrabutylammoniumfluorid-hydrat

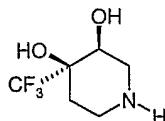
THF Tetrahydrofuran

verd. verdünnt

25 →* kennzeichnet die Bindungsstelle eines Rests

Amin A1

(3S,4R)-4-Trifluormethyl-piperidin-3,4-diol



30 A1a 1-Benzyl-4-trifluormethyl-pyridiniumchlorid

Zu einer Lösung von 10.0 g (65.94 mmol) 4-Trifluormethyl-pyridin in 40 mL Acetonitril wird eine Lösung von 7.59 mL (65.94 mmol) Benzylchlorid in 10 mL Acetonitril zugegeben und das Gemisch 2 h bei 80 °C gerührt. Weitere 1.5 mL Benzylchlorid werden zugegeben und das Gemisch 22 h bei 80 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf RT gekühlt und mit MTBE

- 60 -

versetzt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit MTBE gewaschen, i. vac. getrocknet und im Exsikkator gelagert.

Ausbeute: 14.48 g (80% d. Theorie)

$C_{13}H_{11}F_3N \cdot Cl$ (M= 273.681)

5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 238 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 238

A1b 1-Benzyl-4-trifluormethyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin

Zu einer Lösung von 14.48 g (52.91 mmol) 1-Benzyl-4-trifluormethyl-pyridiniumchlorid in 100 mL EtOH wird unter starker Kühlung bei 0 °C portionsweise 3.0 g (79.36 mmol) NaBH₄ 10 zugegeben, anschliessend die Kühlung entfernt und das Reaktionsgemisch 1.5 h bei 14 °C gerührt. Unter Kühlung werden innerhalb von 30 min 50 mL Wasser und anschliessend 50 mL EtOH zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird weitere 30 min gerührt, die entstandenen Suspension filtriert und das Filtrat i. vac. eingeengt.

Ausbeute: 11.72 g (92% d. Theorie)

15 $C_{13}H_{14}F_3N$ (M= 241.252)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 242 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 242

HPLC-MS: 3.60 min (Methode B)

A1c (3S,4R)-1-Benzyl-4-trifluormethyl-piperidin-3,4-diol

20 43.80 g AD-Mix-Beta werden in 3 L tert-Butanol/Wasser (1:1) vorgelegt und 20 min bei RT gerührt. Das Gemisch wird auf 0 °C gekühlt, 2.97 g (31.25 mmol) Methansulfonamid und 7.54 g (31.25 mmol) 1-Benzyl-4-trifluormethyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin werden zugegeben, das Kühlbad entfernt und 8 d bei RT gerührt. Weitere 22 g AD-Mix-Beta und 1.5 g 25 Methansulfonamid werden zugegeben und erneut 7 d bei RT gerührt. 11.2 g Natriumsulfit werden zugegeben und 1 h gerührt. 200 mL halbgesättigte NaHCO₃-Lösung werden zugegeben und die wässrige Phase mit DCM erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und i. vac. eingeengt. Das Rohprodukt wird mittels MPLC-MS (Grom-Sil 120 ODS 4, 10 µm, Gradient 0.15% Ammoniumacetat in Wasser / Acetonitril 90:10 → 10:90 in 10 Min) gereinigt. Die Eluate werden vereinigt, i. vac. eingeengt und mit 100 mL 30 halbgesättigte NaHCO₃-Lösung neutralisiert. Die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und i. vac. eingeengt.

Ausbeute: 1.51 g (17% d. Theorie)

$C_{13}H_{16}F_3NO_2$ (M= 275.267)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 276 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 276

35 R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

A1d (3S,4R)-4-Trifluormethyl-piperidin-3,4-diol

Ein Gemisch von 1.50 g (5.45 mmol) (3S,4R)-1-Benzyl-4-trifluormethyl-piperidin-3,4-diol und 170 mg Pd/C (10%) in 17 mL MeOH wird bei RT und 3 bar Wasserstoffdruck 5 h hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeengt.

Ausbeute: 910 mg (90% d. Theorie)

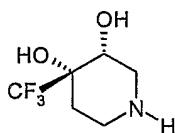
5 C₆H₁₀F₃NO₂ (M= 185.144)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 186 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 186

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 7:3:0.3)

Amin A2

10 (3R,4S)-4-Trifluormethyl-piperidin-3,4-diol



A2a (3R,4S)-1-Benzyl-4-trifluormethyl-piperidin-3,4-diol

Das Produkt wird analog A1c ausgehend von Zwischenprodukt A1b und AD-Mix-Alpha erhalten.

Das Rohprodukt wird mittels HPLC-MS gereinigt.

15 Ausbeute: 1.09 g (16% d. Theorie)

C₁₃H₁₆F₃NO₂ (M= 275.267)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 276 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 276

HPLC-MS: 3.70 min (Methode A)

20 A2b (3R,4S)-4-Trifluormethyl-piperidin-3,4-diol

Das Produkt wird analog A1d ausgehend aus (3R,4S)-1-Benzyl-4-trifluormethyl-piperidin-3,4-diol erhalten.

Ausbeute: 665 mg (91% d. Theorie)

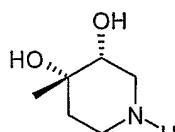
C₆H₁₀F₃NO₂ (M= 185.144)

25 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 186 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 186

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 7:3:0.3)

Amin A3

(3R,4S)-4-Methyl-piperidin-3,4-diol



30

A3a 1-Benzyl-4-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin

Das Produkt wird analog A1b ausgehend von 10.0 g (45.5 mmol) 1-Benzyl-4-methyl-pyridiniumchlorid erhalten.

Ausbeute: 7.15 g (84% d. Theorie)

$C_{13}H_{17}N$ ($M= 187.281$)

5 ber.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 188 gef.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 188

R_f -Wert: 0.95 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

A3b (3R,4S)-1-Benzyl-4-methyl-piperidin-3,4-diol

Unter Stickstoffatmophäre werden 14 g AD-Mix-Alpha in 50 mL Wasser und 50 mL tert-Butanol

10 vorgelegt und die Mischung 20 min bei RT gerührt. Anschliessend wird auf 0°C gekühlt, 0.95 g (10.0 mmol) Methansulfonsäureamid und 1.87 g (10.0 mmol) 1-Benzyl-4-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin zugegeben, das Kühlbad entfernt und das Reaktionsgemisch 24 h bei RT gerührt. Zum Reaktionsgemisch werden 3.5 g Natriumsulfit zugegeben und 1 h nachgerührt. Man versetzt mit 200 mL DCM und 200 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung, trennt die organische 15 Phase ab und extrahiert diese mit 100 mL KHSO₄-Lösung. Die wässrige Phase wird mit gesättigter K₂CO₃-Lösung alkalisch gestellt, mit 200 mL EtOAc extrahiert und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird das Rohprodukt chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 19:1:0.1) gereinigt.

Ausbeute: 1.23 g (56% d. Theorie)

20 $C_{13}H_{19}NO_2$ ($M= 221.296$)

ber.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 222 gef.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 222

R_f -Wert: 0.56 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 19:1:0.1)

A3c (3R,4S)-4-Methyl-piperidin-3,4-diol

25 Das Produkt wird analog A1d ausgehend von 1.23 g (5.57 mmol) (3R,4S)-1-Benzyl-4-methyl-piperidin-3,4-diol erhalten.

Ausbeute: 730 mg (quant. Ausbeute)

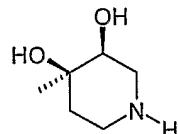
$C_6H_{13}NO_2$ ($M= 131.173$)

ber.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 132 gef.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 132

30 HPLC-MS: 0.93 min (Methode C)

Amin A4

(3S,4R)-4-Methyl-piperidin-3,4-diol



- 63 -

A4a (3S,4R)-1-Benzyl-4-methyl-piperidin-3,4-diol

Das Produkt wird analog A3b ausgehend von 5.0 g (26.7 mmol) 1-Benzyl-4-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin und AD-Mix-Beta erhalten.

Ausbeute: 4.68 g (79% d. Theorie)

5 $C_{13}H_{19}NO_2$ ($M= 221.296$)

ber.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 222 gef.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 222

R_f -Wert: 0.54 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

A4b (3S,4R)-4-Methyl-piperidin-3,4-diol

10 Das Produkt wird analog A1d ausgehend von 4.68 g (21.14 mmol) (3S,4R)-1-Benzyl-4-methyl-piperidin-3,4-diol erhalten.

Ausbeute: 2.33 g (84% d. Theorie)

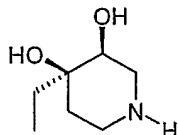
$C_6H_{13}NO_2$ ($M= 131.173$)

ber.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 132 gef.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 132

15 R_f -Wert: 0.05 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

Amin A5

(3S,4R)-4-Ethyl-piperidin-3,4-diol



20 **A5a 1-Benzyl-4-ethyl-pyridiniumchlorid**

Das Produkt wird analog A1a ausgehend von 100 mL (933 mmol) 4-Ethylpyridin erhalten.

Ausbeute: 143 g (66% d. Theorie)

$C_{14}H_{16}N * Cl$ ($M= 233.736$)

ber.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 198 gef.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 198

25 R_f -Wert: 0.12 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

A5b 1-Benzyl-4-ethyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin

Das Produkt wird analog A1b ausgehend von 143 g (614 mmol) 1-Benzyl-4-ethyl-pyridiniumchlorid erhalten.

30 Ausbeute: 99 g (80% d. Theorie)

$C_{14}H_{19}N$ ($M= 201.307$)

ber.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 202 gef.: Molpeak ($M+H$) $^+$: 202

R_f -Wert: 0.91 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

- 64 -

A5c (3S,4R)-1-Benzyl-4-ethyl-piperidin-3,4-diol

Das Produkt wird analog A3b ausgehend von 14.37 g (71.4 mmol) 1-Benzyl-4-ethyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin und AD-Mix-Beta erhalten.

Ausbeute: 11.46 g (68% d. Theorie)

5 C₁₄H₂₁NO₂ (M= 235.322)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 236 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 236

R_f-Wert: 0.58 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5)

A5d (3S,4R)-4-Ethyl-piperidin-3,4-diol

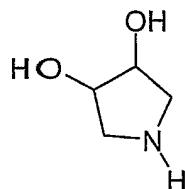
10 Das Produkt kann analog A1d ausgehend von (3S,4R)-1-Benzyl-4-ethyl-piperidin-3,4-diol erhalten werden.

Analog zur beschriebenen Sequenz kann das Enantiomer (3R,4S)-4-Ethyl-piperidin-3,4-diol erhalten werden.

15

Amin A6

cis-Pyrrolidin-3,4-diol



A6a 1-Benzyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol

20 Zu einer Lösung von 10 mL (127 mmol) 2,5-Dihydro-1*H*-pyrrol in 100 mL Acetonitril werden 14.6 mL (127 mmol) Benzylchlorid zugetropft, wobei sich das Reaktionsgemisch auf 45°C erwärmt. Nach 1.5 h wird zur Suspension 300 mL MTBE gegeben, der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Der Rückstand wird chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 19:1:0.1) gereinigt.

25 Ausbeute: 4.0 g (20% d. Theorie)

C₁₁H₁₃N (M= 159.228)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 160 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 160

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 19:1:0.1)

30 A6b cis-1-Benzyl-pyrrolidin-3,4-diol

Das Produkt wird analog A3b ausgehend von 4.0 g (25.1 mmol) 1-Benzyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol und AD-Mix-Beta erhalten.

Ausbeute: 0.97 g (20% d. Theorie)

- 65 -

C₁₁H₁₅NO₂ (M= 193.242)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 194 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 194R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

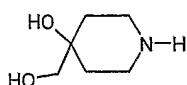
5 A6c cis-Pyrrolidin-3,4-diol

Das Produkt wird analog A1d ausgehend von 0.97 g (5.04 mmol) cis-1-Benzyl-pyrrolidin-3,4-diol erhalten.

Ausbeute: 0.52 g (quant. Ausbeute)

C₄H₉NO₂ (M= 103.120)10 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 104 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 104R_f-Wert: 0.05 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 5:5:0.5)Amin A7

4-Hydroxymethyl-piperidin-4-ol



15

A7a 1-Benzyl-4-hydroxymethyl-piperidin-4-ol

Das Produkt wird analog A3b ausgehend von 3.15 g (16.83 mmol) 1-Benzyl-4-methylen-piperidin und AD-Mix-Alpha erhalten.

Ausbeute: 2.92 g (79% d. Theorie)

20 C₁₃H₁₉NO₂ (M= 221.296)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 222 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 222R_f-Wert: 0.12 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

A7b 4-Hydroxymethyl-piperidin-4-ol

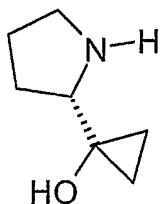
25 Das Produkt wird analog A1d ausgehend von 2.92 g (13.21 mmol) 1-Benzyl-4-hydroxymethyl-piperidin-4-ol erhalten.

Ausbeute: 1.88 g (quant. Ausbeute)

C₆H₁₃NO₂ (M= 131.173)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 132 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 13230 R_f-Wert: 0.06 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 5:5:0.5)

Amin A8

(S)-1-Pyrrolidin-2-yl-cyclopropanol



A8a 1-((S)-1-Benzyl-pyrrolidin-2-yl)-cyclopropanol

5 Zu einer auf -15°C gekühlten Lösung von 5.0 g (21.43 mmol) N-Benzyl-L-prolinethylester in 80 mL trockenem Diethylether werden zuerst langsam 6.91 mL (23.57 mmol) Titan(IV)-isopropoxid und dann 14.3 mL (42.9 mmol, 3 M in Diethylether) Ethylmagnesiumumbromid zugetropft und das Reaktionsgemisch 30 min bei dieser Temperatur nachgerührt. Anschliessend werden bei ca 10°C 5.4 mL (42.9 mmol) Bortrifluorid-Diethylether-Komplex zugesetzt und weitere 75 h bei RT 10 gerührt. Unter Kühlen wird mit 50 mL 1 M NaOH versetzt, 1 h bei RT nachgerührt, mit 100 mL Diethylether versetzt, die organische Phase abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 0.745 g (16% d. Theorie)

15 $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}$ ($M= 217.307$)ber.: Molpeak ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 218 gef.: Molpeak ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 218R_f-Wert: 0.17 (Kieselgel, EtOAc)

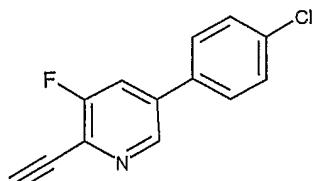
A8b (S)-1-Pyrrolidin-2-yl-cyclopropanol

20 Das Produkt wird analog A1d ausgehend von 745 mg (3.43 mmol) 1-((S)-1-Benzyl-pyrrolidin-2-yl)-cyclopropanol erhalten.

Ausbeute: 350 mg (80% d. Theorie)

 $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}$ ($M= 127.184$)ber.: Molpeak ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 128 gef.: Molpeak ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 12825 R_f-Wert: 0.10 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 5:5:0.5)Zwischenprodukt A9

5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-3-fluor-pyridin



A9a 2,5-Dibrom-3-fluor-pyridin

Zu einer Lösung von 6.50 g (25.80 mmol) 2,5-Dibrom-pyridin-3-ylamin und 15 mL konz. HCl (180.62 mmol) in 15 mL Wasser wird bei -5 °C eine Lösung von 1.78 g (25.80 mmol) Natriumnitrit in 3.5 mL Wasser zugetropft und das Gemisch 30 min gerührt. Bei 0 °C werden 5 11.41 mL (77.41 mmol) Hexafluorphosphorsäure (60% in Wasser) zugegeben und das Gemisch 1 h bei 0 °C gerührt. Das gebildete Diazoniumsalz wird abfiltriert, mit kaltem Wasser, Isopropanol und Diethylether gewaschen und im Exsikkator i. vac. getrocknet. Petrolether (100-140 °C) wird auf 90 °C erhitzt, das Diazoniumsalz wird portionsweise zugegeben und das Gemisch gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr beobachtet werden kann. Das 10 Reaktionsgemisch wird auf RT gekühlt, mit gesättigter Na₂CO₃-Lösung alkalisch gestellt und die wässrige Phase mit MTBE erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Na₂CO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wird in DCM gelöst, über Kieselgel filtriert und das Filtrat i. vac. eingeengt.

15 Ausbeute: 3.30 (51% d. Theorie)

C₅H₂Br₂FN (M= 254.883)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 253/255/257 (Br₂) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 253/255/257 (Br₂)

R_f-Wert: 0.63 (Kieselgel, PE/EtOAc 9:1)

20 A9b 5-Brom-2-[(tert-butyl-dimethyl-silanyl)-ethinyl]-3-fluor-pyridin

Unter einer Argonatmosphäre wird zu einer Lösung von 3.20 g (12.56 mmol) 2,5-Dibrom-3-fluor-pyridin, 5.22 mL Triethylamin (37.67 mmol), 59.8 mg (0.31 mmol) CuI und 220.3 mg (0.31 mmol) Bis-triphenylphosphan-palladium(II)-chlorid in 30 mL abs. THF bei 15 °C 2.62 mL (13.811 mmol) tert-Butyl-ethinyl-dimethyl-silan zugegeben und das Gemisch 2 h bei RT gerührt.

25 Dann werden erneut 1 mL tert-Butyl-ethinyl-dimethyl-silan zugegeben und 1 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird i. vac. eingeengt und der Rückstand in EtOAc aufgenommen. Die organische Phase wird mit halbgesättigter NaHCO₃-Lösung, 5% NH₃-Lösung und Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, PE/DCM 9:1) gereinigt.

30 Ausbeute: 1.62 g (41% d. Theorie)

C₁₃H₁₇BrFNSi (M= 314.269)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 314/316 (Br) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 314/316 (Br)

HPLC-MS: 7.85 min (Methode B)

A9c 2-[(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-ethinyl]-5-(4-chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin

Zu einer Lösung von 1.61 g (5.14 mmol) 5-Brom-2-[(tert-butyl-dimethyl-silanyl)-ethinyl]-3-fluor-pyridin und 0.90 g (5.65 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure in 30 mL 1,4-Dioxan werden 10 mL MeOH, 10 mL 2 N Na_2CO_3 -Lösung und 94 mg (0.13 mmol) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ zugegeben und das Gemisch 15 min unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird i. vac. eingengeht und mit EtOAc verdünnt. Die organische Phase wird mit Wasser und halbgesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, PE/DCM 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.25 g (70% d. Theorie)

10 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClFNSi}$ ($M= 345.913$)

ber.: Molpeak ($\text{M}+\text{H})^+$: 346/348 (Cl) gef.: Molpeak ($\text{M}+\text{H})^+$: 346/348 (Cl)

HPLC-MS: 8.83 min (Methode B)

A9d 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-3-fluor-pyridin

15 Zu einer Lösung von 1.25 g (3.61 mmol) 2-[(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-ethinyl]-5-(4-chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin in 30 mL DCM wird bei RT 1.14 g (3.61 mmol) TBAF zugegeben und das Gemisch 2 h gerührt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand mit PE verrührt, der Niederschlag abfiltriert, mit PE gewaschen und an Luft getrocknet.

20 Ausbeute: 0.72 g (86% d. Theorie)

$\text{C}_{13}\text{H}_7\text{ClFN}$ ($M= 231.653$)

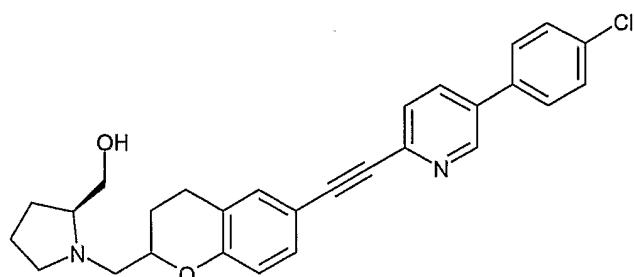
ber.: Molpeak ($\text{M}+\text{H})^+$: 232/234 (Cl) gef.: Molpeak ($\text{M}+\text{H})^+$: 232/234 (Cl)

HPLC-MS: 5.81 min (Methode B)

25

Beispiel 1.1

((S)-1-{6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-benzopyran-2-ylmethyl}-pyrrolidin-2-yl)-methanol



1.1a (6-Iod-1-benzopyran-2-yl)-methanol

Zu einer Lösung von 1.64 g (10.00 mmol) 1-Benzopyran-2-yl-methanol und 1.40 g (5.50 mmol) Iod in 15 mL DCM wird eine fein verriebene Mischung aus 4 g Kieselgel (0.2-0.5 mm) und 2.02 g (5.0 mmol) Eisen(III)nitrat-nonahydrat zugegeben und 12 h bei RT gerührt. Weitere 5 g Kieselgel werden zugegeben und das Reaktionsgemisch i. vac. eingeengt. Säulenchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc 7:3) ergab das Produkt.

Ausbeute: 1.80 g (62% d. Theorie)

$C_{10}H_{11}O_2$ (M= 290.098)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 290 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 290

10 R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, PE/EtOAc 4:1)

1.1b 5-Brom-2-[(tert-butyl-dimethyl-silanyl)-ethinyl]-pyridin

Unter einer Argonatmosphäre wird zu einer Lösung von 49.90 g (201.01 mmol) 2,5-Dibrompyridin und 43.00 mL (225.57 mmol) tert-Butyl-ethinyl-dimethyl-silan in 500 mL abs. THF und 120 mL Triethylamin bei -7 °C 0.80 g (4.20 mmol) Cul und 2.90 g (4.13 mmol) Bis-triphenylphosphoran-palladium(II)-chlorid zugegeben und das Gemisch 30 min bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird 3.5 h bei RT gerührt, anschliessend filtriert und das Filtrat i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde in 1 L EtOAc gelöst, die organische Phase mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. vac. eingeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in den nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 59.5 g (quant. Ausbeute)

$C_{13}H_{18}BrNSi$ (M= 296.278)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 296/298 (Br) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 296/298 (Br)

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 8:1)

25

1.1c 2-[(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-ethinyl]-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin

Zu einer Lösung von 59.5 g (201.01 mmol) 5-Brom-2-[(tert-butyl-dimethyl-silanyl)-ethinyl]-pyridin und 36.5 g (233.40 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure in 600 mL 1,4-Dioxan werden 250 mL MeOH, 220 mL 2 N Na_2CO_3 -Lösung und 1.80 g (2.46 mmol) $PdCl_2(dppf)$ zugegeben und das Gemisch 1 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird i. vac. eingeengt und mit EtOAc verdünnt. Die organische Phase wird mit Wasser und halbgesättigter $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyc/EtOAc 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 38.5 g (58% d. Theorie)

35 $C_{19}H_{22}ClNSi$ (M= 327.923)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 328/330 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 328/330 (Cl)

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 8:1)

1.1d 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin

Zu einer Lösung von 46.50 g (142.00 mmol) 2-[(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-ethinyl]-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin in 1 L DCM werden bei RT 43.66 g (156.00 mmol) TBAF zugegeben und das Gemisch 2 h gerührt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wird mit DIPE verrührt, der Niederschlag abfiltriert und mit PE gewaschen.

Ausbeute: 26.0 g (86% d. Theorie)

10 C₁₃H₈CIN (M= 213.662)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 214/216 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 214/216 (Cl)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 4:1)

1.1e {6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-benzopyran-2-yl}-methanol

15 Unter einer Argonatmosphäre wird zu einer Lösung von 1.62 g (5.58 mmol) (6-iod-1-benzopyran-2-yl)-methanol, 1.20 g (5.60 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin, 204.1 mg (0.25 mmol) PdCl₂(dppf) und 2.36 mL (17.00 mmol) Triethylamin in 50 mL Acetonitril 48.6 mg (0.25 mmol) Cul zugegeben und das Gemisch 6 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegossen, der Niederschlag abfiltriert und an Luft getrocknet. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient DCM/EtOAc 100:0 → 50:50 in 30 min) gereinigt.

Ausbeute: 0.85 g (41% d. Theorie)

C₂₃H₁₈CINO₂ (M= 375.847)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 376/378 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 376/378 (Cl)

25 R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel, DCM/EtOAc 9:1)

1.1f Methansulfonsäure-6-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-benzopyran-2-ylmethylester

Zu einer Lösung von 0.85 g (2.26 mmol) 6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-benzopyran-2-yl)-methanol und 403 µL (5.00 mmol) Pyridin in 20 mL DCM werden bei 0 °C 389 µL (5.00 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugetropft und das Gemisch 2 h bei RT gerührt. Weitere 806 µL (10.00 mmol) Methansulfonsäurechlorid werden zugegeben und das Gemisch 16 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser und verd. Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, über Aktivkohle filtriert und i. vac. eingeengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, DCM/EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.70 g (68% d. Theorie)

- 71 -

 $C_{24}H_{20}ClNO_4S$ (M= 453.939)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 454/456 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 454/456 (Cl)R_f-Wert: 0.53 (Kieselgel, DCM/EtOAc 9:1)

5 1.1g ((S)-1-{6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-benzopyran-2-ylmethyl}-pyrrolidin-2-yl)-methanol

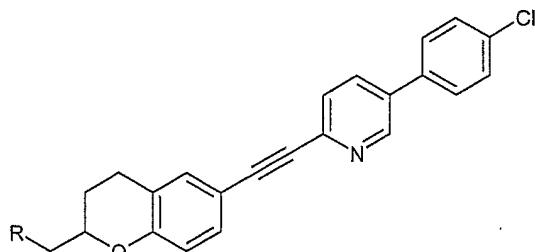
Eine Lösung von 113.5 mg (0.25 mmol) Methansulfonsäure-6-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-benzopyran-2-ylmethylester und 120 μ L (1.10 mmol) (S)-1-Pyrrolidin-2-yl-methanol in 2 mL DMF wird 24 h bei 80 °C gerührt und anschliessend auf Wasser gegossen. Der Niederschlag wird mit Wasser, wenig Aceton und DIPE gewaschen und an Luft getrocknet.

10 Ausbeute: 80 mg (70% d. Theorie)

 $C_{28}H_{27}ClN_2O_2$ (M= 458.979)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 459/461 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 459/461 (Cl)R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel, DCM/EtOAc 9:1)

15

Analog werden folgende Beispiele ausgehend von Methansulfonsäure-6-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-benzopyran-2-ylmethylester (Beispiel 1.1f) hergestellt:

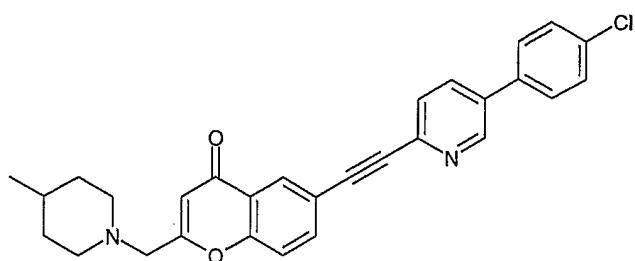


Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massenspektrum	R _f -Wert (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)
1.2		17	$C_{30}H_{31}ClN_2O$	471/473 [M+H] ⁺	0.40
1.3		76	$C_{30}H_{31}ClN_2O$	471/473 [M+H] ⁺	0.40

20

Beispiel 2.1

6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-1-benzopyran-4-on



2.1a 6-Brom-2-hydroxymethyl-1-benzopyran-4-on

Zu einer Lösung von 26.91 g (100.00 mmol) 6-Brom-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure in 250 mL THF werden 17.03 g (105.00 mmol) CDI zugegeben und das Gemisch bis zum Ende

5 der Gasentwicklung im Wasserbad erwärmt. Dieses Gemisch wird auf eine Suspension von 1.89 g (50.00 mmol) Natriumborhydrid in 500 mL Wasser gegossen, wobei die Temperatur unter 10 °C gehalten wird, und weitere 2 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 500 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gegossen, 1 h bei RT gerührt und die wässrige Phase mit DIPE erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser 10 gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. vac. eingeengt.

Ausbeute: 19.50 g (76% d. Theorie)

$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrO}_3$ ($M= 255.065$)

ber.: Molpeak ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 255/257 (Br) gef.: Molpeak ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 255/257 (Br)

R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

15

2.1b 6-Brom-2-brommethyl-1-benzopyran-4-on

Zu einer Lösung von 2.55 g (10.00 mmol) 6-Brom-2-hydroxymethyl-1-benzopyran-4-on in 50 mL MTBE wird bei 0 °C eine Lösung von 0.47 mL (5.00 mmol) Phosphortribromid in 2.5 mL MTBE

20 zugetropft und das Gemisch 16 h bei RT gerührt. Eiswasser wird zugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die organische Phase wird mit Eiswasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient PE/EtOAc 80:20 → 50:50 in 20 Min) gereinigt.

Ausbeute: 1.69 g (53% d. Theorie)

$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Br}_2\text{O}_2$ ($M= 317.961$)

ber.: Molpeak ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 317/319/321 (2Br) gef.: Molpeak ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 317/319/321 (2Br)

R_f -Wert: 0.63 (Kieselgel, PE/EtOAc 6:4)

25

2.1c 6-Brom-2-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-1-benzopyran-4-on

Eine Mischung von 0.60 g (1.89 mmol) 6-Brom-2-brommethyl-1-benzopyran-4-on, 223 μL (1.89

30 mmol) 4-Methylpiperidin und 525 mg (3.80 mmol) Kaliumcarbonat in 50 mL Acetonitril wird 3 h bei RT gerührt und anschliessend i. vac. eingeengt. Der Rückstand wird in MTBE

aufgenommen, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, über Aktivkohle filtriert und i. vac. eingeengt.

Ausbeute: 450 mg (71% d. Theorie)

$C_{16}H_{18}BrNO_2$ (M= 336.224)

5 bér.: Molpeak ($M+H$)⁺: 336/338 (Br) gef.: Molpeak ($M+H$)⁺: 336/338 (Br)

HPLC-MS: 3.90 min (Methode B)

2.1d 6-Iod-2-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-1-benzopyran-4-on

Unter einer Argonatmosphäre wird eine Mischung von 450 mg (1.34 mmol) 6-Brom-2-(4-methyl-

10 piperidin-1-ylmethyl)-1-benzopyran-4-on, 26 mg (0.134 mmol) Cul, 400 mg (2.68 mmol) NaI und 28 μ L (0.268 mmol) N,N'-Dimethyl-ethan-1,2-diamin in 1.4 mL 1,4-Dioxan 20 h auf 110 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit verdünnter $NaHCO_3$ -Lösung versetzt und die wässrige Phase mit MTBE erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wird mittels HPLC-MS (Zorbax Bonus

15 C18 Amid-Phase 5 μ m, Gradient 0.15 % Ameisensäure in Wasser / Acetonitril 10 / 90 \rightarrow 90 / 10 v/v) gereinigt. Die Eluate werden i. vac. eingeengt, mit 5% Na_2CO_3 -Lösung versetzt und die wässrige Phase mit MTBE erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 220 mg (43% d. Theorie)

20 $C_{16}H_{18}INO_2$ (M= 383.224)

bér.: Molpeak ($M+H$)⁺: 384 gef.: Molpeak ($M+H$)⁺: 384

HPLC-MS: 4.0 min (Methode B)

2.1e 6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-1-benzopyran-

25 4-on

Das Produkt wird analog zu Beispiel 1.1e ausgehend von 6-Iod-2-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-1-benzopyran-4-on und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (Beispiel 1.1d) erhalten.

Das Rohprodukt wird mittels HPLC-MS (Zorbax Bonus C18 Amid-Phase 5 μ m, Gradient 0.15 % Ameisensäure in Wasser / Acetonitril 10 / 90 \rightarrow 90 / 10 v/v) gereinigt.

30 Ausbeute: 20.5 mg (22% d. Theorie)

$C_{29}H_{25}ClN_2O_2$ (M= 468.974)

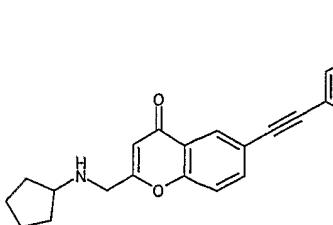
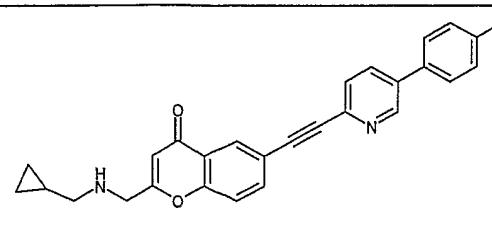
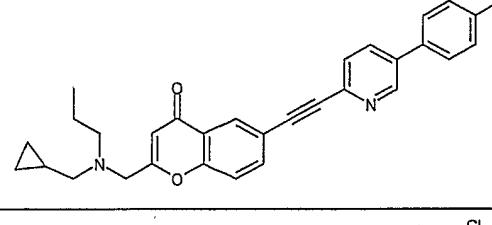
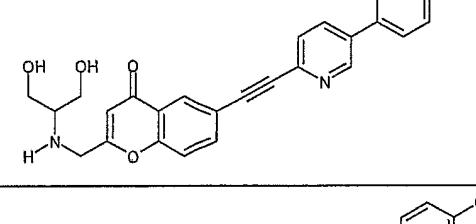
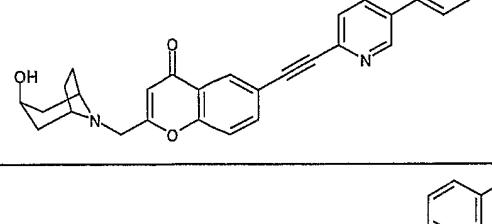
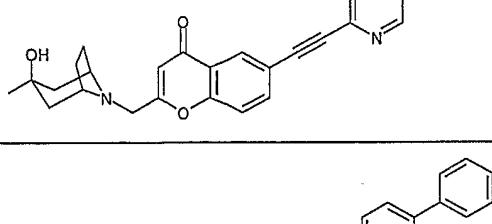
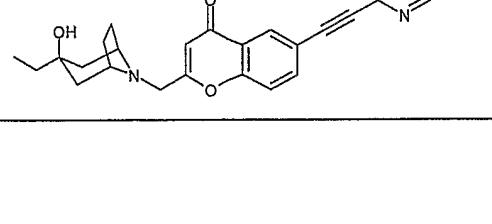
bér.: Molpeak ($M+H$)⁺: 469/471 (Cl) gef.: Molpeak ($M+H$)⁺: 469/471 (Cl)

HPLC-MS: 5.1 min (Methode B)

35 Analog zu 2.1c, 2.1d und 2.1e werden folgende Verbindungen erhalten:

Bei- spiel	Struktur	Aus- beute in %	Massen- spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
2.2				
2.3				
2.4		3	485/487 [M+H] ⁺	4.39 min (B)
2.5		4	499/501 [M+H] ⁺	4.52 min (B)
2.6				
2.7				
2.8				

2.9				
2.10				
2.11				
2.12				
2.13				
2.14				
2.15				

2.16				
2.17				
2.18				
2.19				
2.20				
2.21				
2.22				

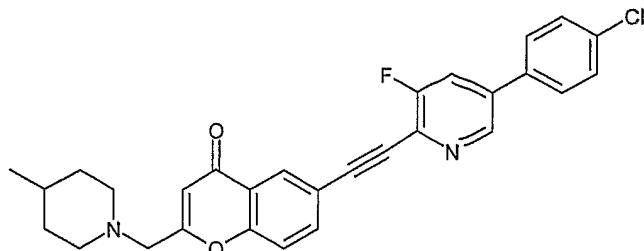
2.23				
2.24				
2.25		21	483/485 [M+H] ⁺	4.8 min (B)
2.26				
2.27				
2.28				
2.29				

Analog zu 2.1c, 2.1d und 2.1e (mit Verbindung A9 als Edukt) werden folgende Verbindungen erhalten:

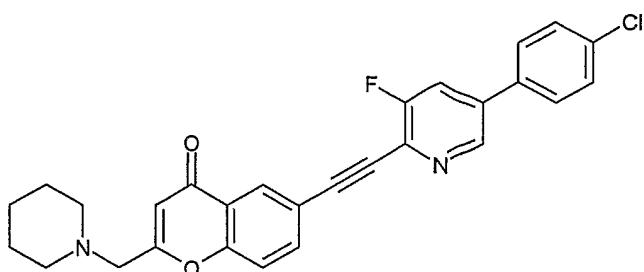
Beispiel

Struktur

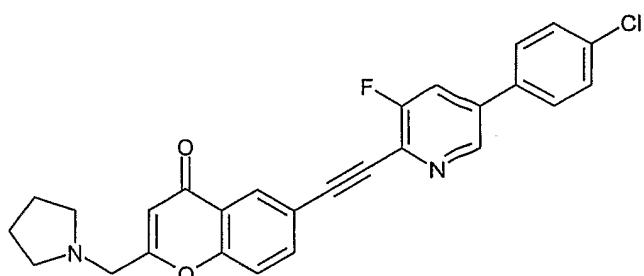
3.1



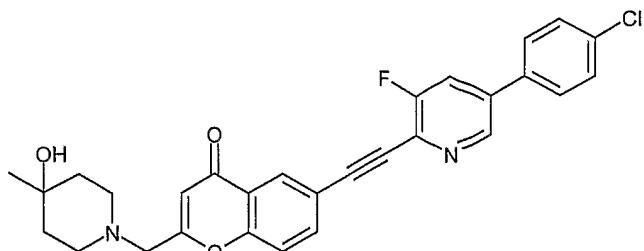
3.2



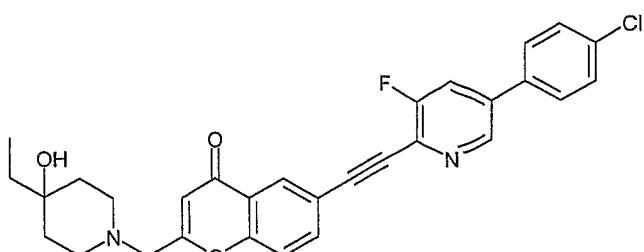
3.3



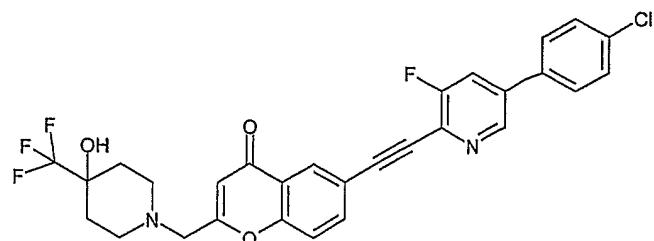
3.4



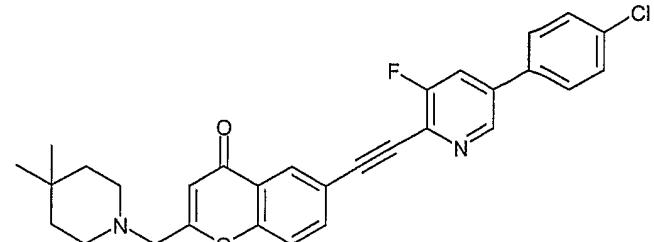
3.5



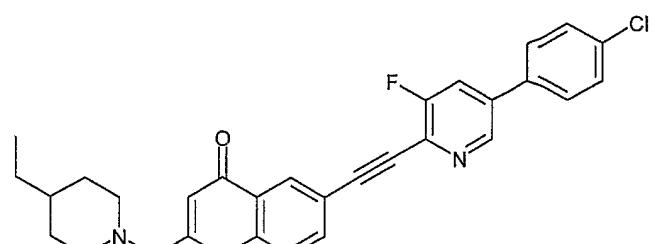
3.6



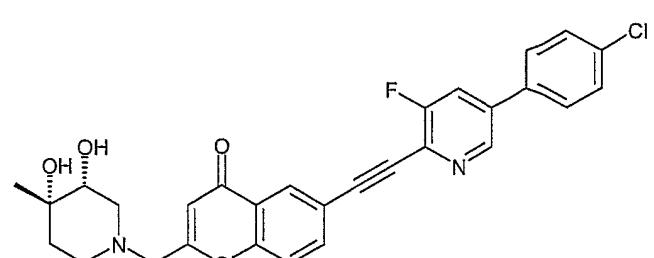
3.7



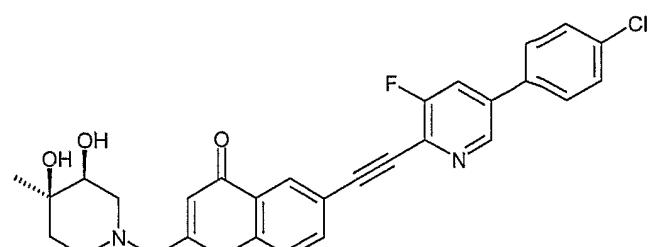
3.8



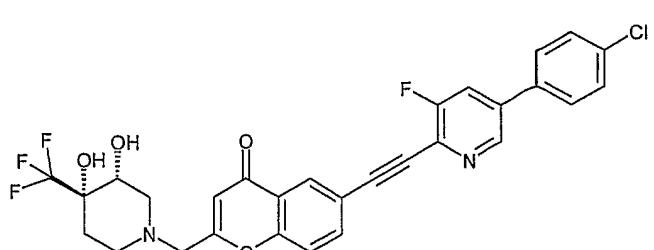
3.9



3.10



3.11



- 3.12

3.13

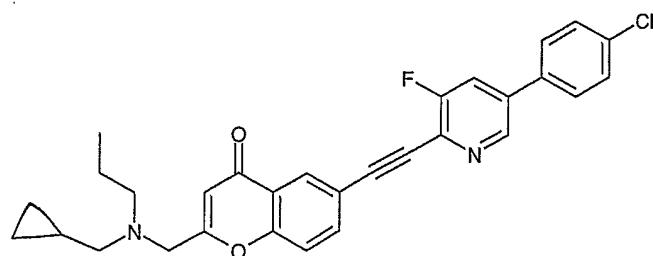
3.14

3.15

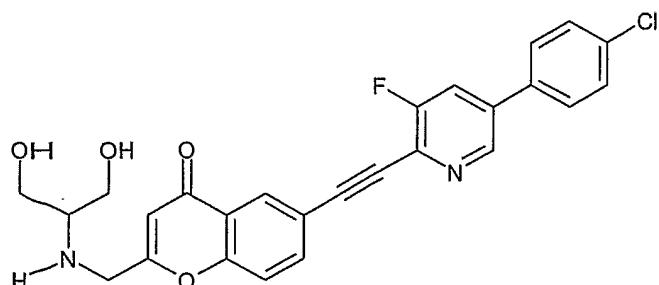
3.16

3.17

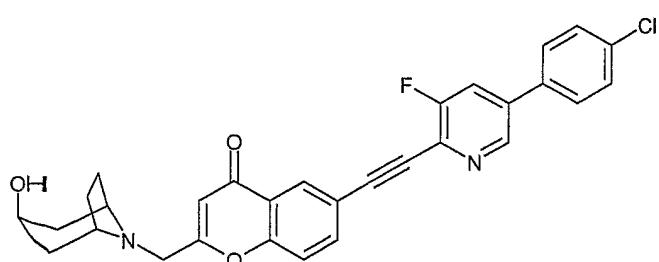
3.18



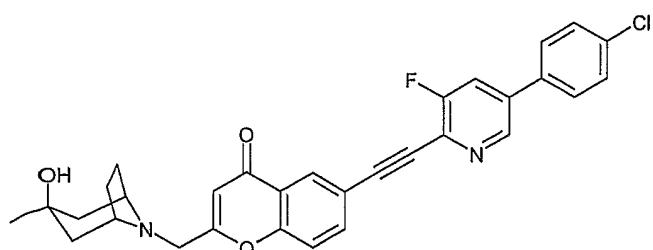
3.19



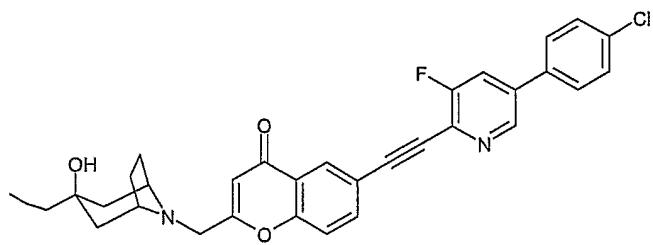
3.20



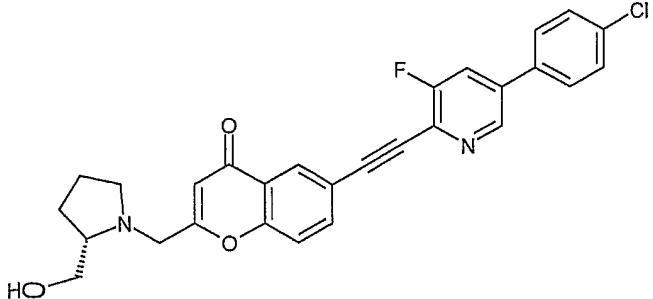
3.21



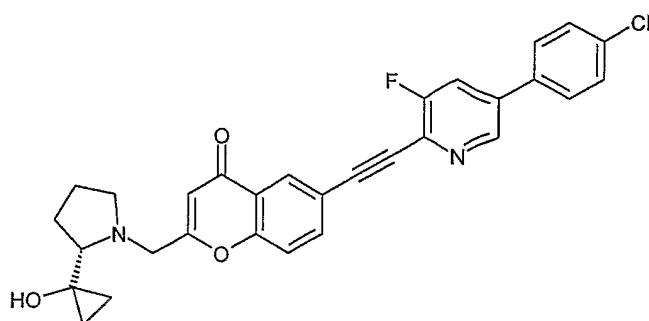
3.22



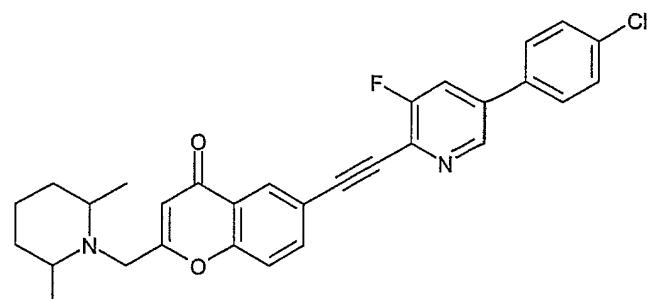
3.23



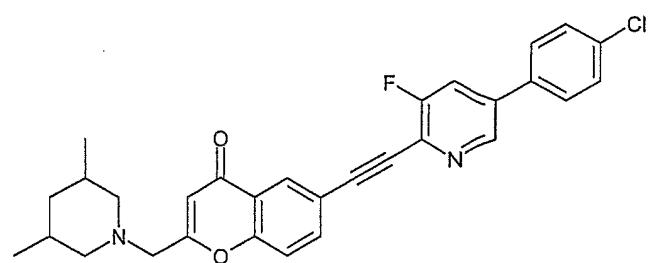
3.24



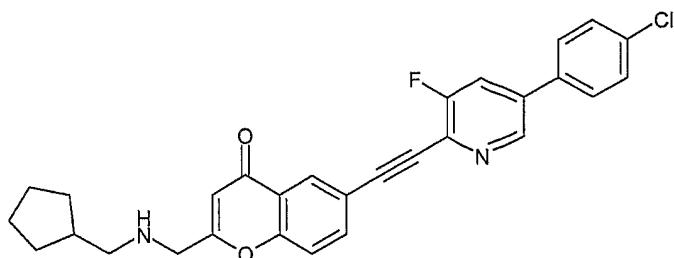
3.25



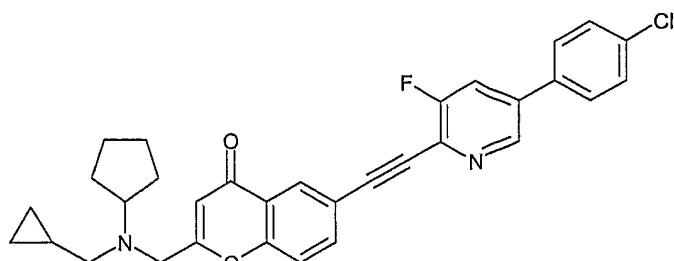
3.26



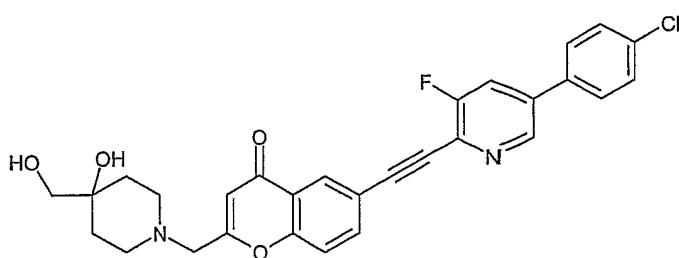
3.27



3.28



3.29



Nachfolgend werden Testverfahren zur Bestimmung einer MCH-Rezeptor antagonistischen Aktivität beschrieben. Darüber hinaus können auch weitere dem Fachmann bekannte Testverfahren, beispielsweise über die Inhibition der MCH-Rezeptor vermittelten Hemmung der cAMP-Produktion, wie von Hoogduijn M et al. in "Melanin-concentrating hormone and its receptor are expressed and functional in human skin", Biochem. Biophys. Res Commun. 296 (2002) 698-701 sowie über die biosensorische Messung der Bindung von MCH an den MCH Rezeptor in Gegenwart antagonistischer Substanzen durch Plasmonresonanz, wie von Karlsson OP und Lofas S. in "Flow-Mediated On-Surface Reconstitution of G-Protein Coupled Receptors for Applications in Surface Plasmon Resonance Biosensors", Anal. Biochem. 300 (2002), 132-138 beschrieben, eingesetzt werden. Weitere Testmethoden auf MCH-Rezeptor antagonistische Aktivität sind in den einleitend genannten Literaturstellen und Patentdokumenten enthalten, deren Beschreibung der Testmethoden hiermit in diese Anmeldung aufgenommen wird.

15 MCH-1 Rezeptorbindungs test

Methode: MCH Bindung an hMCH-1R transfizierten Zellen
Spezies: Human
Testzelle: hMCH-1R stabil-transfiziert in CHO/Galpha16 Zellen
Resultate: IC50 Werte

20 Membranen aus mit humanem hMCH-1R stabil-transfizierten CHO/Galpha16 Zellen werden mit Hilfe einer Spritze resuspendiert (Nadel 0.6 x 25 mm) und in Testpuffer (50 mM HEPES, 10 mM MgCl₂, 2 mM EGTA, pH 7.00; 0.1 % Rinderserum-Albumin (Protease-frei), 0.021 % Bacitracin, 1 µg/mL Aprotinin, 1 µg/mL Leupeptin and 1 µM Phosphoramidon) auf eine Konzentration von 5 bis 15 µg/mL verdünnt.

25 200 Mikroliter dieser Membranfraktion (enthält 1 bis 3 µg Protein) werden für 60 Minuten bei Raumtemperatur mit 100 pM ¹²⁵I-tyrosyl melanine concentrating hormone (¹²⁵I-MCH kommerziell erhältlich von NEN) und steigende Konzentrationen der Testverbindung in einem Endvolumen von 250 Mikroliter inkubiert. Nach der Inkubation wird die Reaktion unter Benutzung eines Zellernters durch 0.5% PEI behandelte Glasfiberfilter (GF/B, Unifilter Packard) 30 filtriert. Die membrangebundene auf dem Filter retenierte Radioaktivität wird anschliessend nach Zugabe von Szintillatorsubstanz (Packard Microscint 20) in einem Messgerät bestimmt (TopCount von Packard).

Die nichtspezifische Bindung ist definiert als gebundene Radioaktivität in Gegenwart von 1 Mikromolar MCH während der Inkubationsperiode.

35 Die Analyse der Konzentration-Bindungskurve erfolgt unter der Annahme einer Rezeptorbindungsstelle.

Standard:

Nichtmarkiertes MCH kompetiert mit markiertem ^{125}I -MCH um die Rezeptorbindung mit einem IC50 Wert zwischen 0.06 bis 0.15 nM.

Der KD-Wert des Radioliganden beträgt 0.156 nM.

5

MCH-1 Rezeptor-gekoppelter Ca^{2+} Mobilisierungstest

Methode: Calciummobilisierungstest mit humanem MCH (FLIPR³⁸⁴)

Spezies: Human

10 Testzellen: Mit hMCH-R1 stabil-transfizierte CHO/ Galpha 16 Zellen

Resultate: : 1. Messung: % Stimulation der Referenz (MCH 10⁻⁶M)

2. Messung: pKB Wert

Reagentien:	HBSS (10x)	(GIBCO)
	HEPES Puffer (1M)	(GIBCO)
	Pluronic F-127	(Molecular Probes)
	Fluo-4	(Molecular Probes)
	Probenecid	(Sigma)
	MCH	(Bachem)
	Rinderserum-Albumin (Protease frei)	(Serva)
	DMSO	(Serva)
	Ham's F12	(BioWhittaker)
	FCS	(BioWhittaker)
	L-Glutamine	(GIBCO)
	Hygromycin B	(GIBCO)
	PENStrep	(BioWhittaker)
	Zeocin	(Invitrogen)

15 Klonale CHO/Galpha16 hMCH-R1 Zellen werden in Ham's F12 Zellkulturmedium (mit L-Glutamine; BioWhittaker; Cat.Nr.: BE12-615F) kultiviert. Dieses enthält pro 500 mL 10% FCS, 1% PENStrep, 5 mL L-Glutamine (200 mM Stocklösung), 3 mL Hygromycin B (50 mg/mL in PBS) and 1.25 mL Zeocin (100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ Stocklösung). Einen Tag vor dem Experiment werden die Zellen auf 384-Well-Mikrotiterplatte (schwarzwandig mit durchsichtigem Boden, Hersteller: Costar) in einer Dichte von 2500 Zellen pro Kavität ausplattiert und in dem obenbeschriebenen Medium über Nacht bei 37°C, 5% CO_2 und 95% relativer Luftfeuchtigkeit kultiviert. Am Tag des Experiments werden die Zellen mit Zellkulturmedium, dem 2 mM Fluo-4 and 4.6 mM Probenecid zugesetzt ist, bei 37°C für 45 Minuten inkubiert. Nach der Beladung mit Fluoreszenzfarbstoff werden die Zellen viermal mit Hanks Pufferlösung (1 \times HBSS, 20 mM HEPES), welche mit

0.07% Probenicid versetzt ist, gewaschen. Die Testsubstanzen werden in Hanks Pufferlösung, versetzt mit 2.5% DMSO, verdünnt. Die Hintergrundsfluoreszenz nicht-stimulierter Zellen wird in Gegenwart von Substanz in der 384-Well-Mikrotiterplatte fünf Minuten nach dem letzten Waschschnitt im FLIPR³⁸⁴-Gerät (Molecular Devices; Anregungswellenlänge: 488 nm; 5 Emissionwellenlänge: bandpass 510 bis 570 nm) gemessen. Für die Zellstimulation wird MCH in Hanks Puffer mit 0.1% BSA verdünnt, 35 Minuten nach dem letzten Waschschnitt zur 384-Well-Zellkulturplatte pipettiert und die MCH-stimulierte Fluoreszenz anschliessend im FLIPR³⁸⁴ Gerät gemessen.

10 **Datenanalyse:**

1. Messung: Die zelluläre Ca^{2+} -Mobilisierung wird als Peak der relativen Fluoreszenz abzüglich Hintergrund gemessen und als Prozentanteil des Maximalsignals der Referenz (MCH 10^{-6} M) ausgedrückt. Diese Messung dient der Identifizierung eines möglichen agonistischen Effektes einer Testsubstanz.
- 15 2. Messung: Die zelluläre Ca^{2+} -Mobilisierung wird als Peak der relativen Fluoreszenz abzüglich Hintergrund gemessen und als Prozentanteil des Maximalsignals der Referenz (MCH 10^{-6} M, Signal wird auf 100% normiert) ausgedrückt. Die EC₅₀-Werte der MCH Dosis-Wirkungskurve mit und ohne Testsubstanz (definierte Konzentration) werden durch das GraphPad Prism 2.01 Kurvenprogramm graphisch ermittelt. MCH-Antagonisten bewirken in der erstellten Graphik 20 eine Rechtsverschiebung der MCH-Stimulationskurve.

Die Inhibition wird pKB-Wert ausgedrückt:

$$\text{pKB} = \log(\text{EC}_{50(\text{Testsubstanz+MCH})} / \text{EC}_{50(\text{MCH})} - 1) - \log c_{(\text{Testsubstanz})}$$

- 25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, zeigen in den genannten Tests eine MCH-Rezeptor antagonistische Wirkung. Unter Anwendung des zuvor beschriebenen MCH-1 Rezeptor-Bindungstests wird eine antagonistische Aktivität in einem Dosisbereich von etwa 10^{-10} bis 10^{-6} M, insbesondere von 10^{-10} bis 10^{-7} M, erhalten.
- 30 Folgende IC₅₀ Werte wurden mit Hilfe des zuvor beschriebenen MCH-1 Rezeptor-Bindungstests bestimmt:

Verbindung gemäß Beispiel- Nr.	Substanzname	IC50-Wert
1.1	((S)-1-[6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]- 1-benzopyran-2-ylmethyl]-pyrrolidin-2-yl)- methanol	6 nM
2.1	6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-(4- methyl-piperidin-1-ylmethyl)-1-benzopyran-4-on	3 nM

Nachfolgend werden Beispiele zu Darreichungsformen beschrieben, worin die Angabe "Wirkstoff" eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen, einschließlich deren Salze 5 bedeutet. Im Falle einer der beschriebenen Kombinationen mit einem oder mehreren weiteren Wirksubstanzen umfasst der Begriff "Wirkstoff" auch die weiteren Wirksubstanzen.

Beispiel A

Kapseln zur Pulverinhalation mit 1 mg Wirkstoff

10 Zusammensetzung:

1 Kapsel zur Pulverinhalation enthält:

Wirkstoff	1.0 mg
Milchzucker	20.0 mg
Hartgelatinekapseln	<u>50.0 mg</u>
	71.0 mg

15

Herstellungsverfahren:

7Der Wirkstoff wird auf die für Inhalativa erforderliche Korngröße gemahlen. Der gemahlene Wirkstoff wird mit dem Milchzucker homogen gemischt. Die Mischung wird in Hartgelatine- 20 kapseln abgefüllt.

20

Beispiel B

Inhalationslösung für Respimat® mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

25 Wirkstoff	1.0 mg
Benzalkoniumchlorid	0.002 mg
Dinatriumedetat	0.0075 mg
Wasser gereinigt ad	15.0 µl

30 Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst und in Respimat®-Kartuschen abgefüllt.

Beispiel C

5 Inhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Fläschchen enthält:

Wirkstoff	0.1	g
Natriumchlorid	0.18	g
10 Benzalkoniumchlorid	0.002	g
Wasser gereinigt ad	20.0	ml

Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst.

15

Beispiel D

Treibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

20 Wirkstoff	1.0	mg
Lecithin	0.1	%
Treibgas ad	50.0	µl

Herstellungsverfahren:

25 Der mikronisierte Wirkstoff wird in dem Gemisch aus Lecithin und Treibgas homogen suspendiert. Die Suspension wird in einen Druckbehälter mit Dosierventil abgefüllt.

Beispiel E

Nasalspray mit 1 mg Wirkstoff

30 Zusammensetzung:

Wirkstoff	1.0	mg
Natriumchlorid	0.9	mg
Benzalkoniumchlorid	0.025	mg
Dinatriumedetat	0.05	mg
35 Wasser gereinigt ad	0.1	ml

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in Wasser gelöst und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

Beispiel F

5 Injecti onslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 5 ml

Zusammensetzung:

Wirks	substanz	5 mg
Glucose		250 mg
Human-Serum-Albumin		10 mg
10 Glykofurol		250 mg
Wasser für Injektionszwecke ad		5 ml

Herstellung:

Glykofurol und Glucose in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin 15 zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

Beispiel G

Injecti onslösung mit 100 mg Wirksubstanz pro 20 ml

20 Zusammensetzung:

Wirks	substanz	100 mg
Monokaliumdihydrogenphosphat = KH ₂ PO ₄		12 mg
Dinatriumhydrogenphosphat = Na ₂ HPO ₄ ·2H ₂ O		2 mg
Natriumchlorid		180 mg
25 Human-Serum-Albumin		50 mg
Polysorbat 80	20 mg	
Wasser für Injektionszwecke ad		20 ml

Herstellung:

30 Polysorbat 80, Natriumchlorid, Monokaliumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel H

35 Lyophilisat mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz 10 mg
Mannit 300 mg
Human-Serum-Albumin 20 mg

5 Herstellung:

Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in Vials abfüllen; gefriertrocknen.

10 Lösungsmittel für Lyophilisat:

Polysorbat 80 = Tween 80 20 mg
Mannit 200 mg
Wasser für Injektionszwecke ad 10 ml

15 Herstellung:

Polysorbat 80 und Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel ITabletten mit 20 mg Wirksubstanz

20 Zusammensetzung:

Wirksubstanz 20 mg
Lactose 120 mg
Maisstärke 40 mg
Magnesiumstearat 2 mg
25 Povidon K 25 18 mg

Herstellung:

Wirksubstanz, Lactose und Maisstärke homogen mischen; mit einer wässrigen Lösung von Povidon granulieren; mit Magnesiumstearat mischen; auf einer Tablettenpresse abpressen;

30 Tablettengewicht 200 mg.

Beispiel JKapseln mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

35 Wirksubstanz 20 mg
Maisstärke 80 mg
Kieselsäure, hochdispers 5 mg

- 90 -

Magnesiumstearat 2.5 mg

Herstellung:

Wirksubstanz, Maisstärke und Kieselsäure homogen mischen; mit Magnesiumstearat mischen;

5 Mischung auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine-Kapseln Grösse 3 abfüllen.

Beispiel K

Zäpfchen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

10 Wirksubstanz 50 mg
Hartfett (Adeps solidus) q.s. ad 1700 mg

Herstellung:

Hartfett bei ca. 38°C aufschmelzen; gemahlene Wirksubstanz im geschmolzenen Hartfett

15 homogen dispergieren; nach Abkühlen auf ca. 35°C in vorgekühlte Formen ausgiessen.

Beispiel L

Injektionslösung mit 10 mg Wirksubstanz pro 1 ml

Zusammensetzung:

20 Wirksubstanz 10 mg
Mannitol 50 mg
Human-Serum-Albumin 10 mg
Wasser für Injektionszwecke ad 1 ml

25 Herstellung:

Mannitol in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

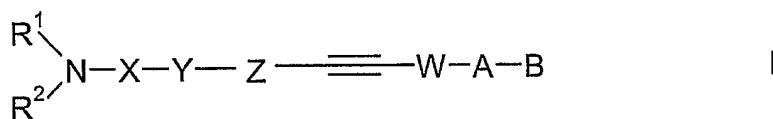
30

35

Patentansprüche

1. Alkin-Verbindungen der allgemeinen Formel I

5



in der

10 R^1, R^2 bedeuten unabhängig voneinander H, C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl oder einen gegebenenfalls mit gleichen oder verschiedenen Resten R^{20} ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierten Phenyl- oder Pyridinylrest, wobei die Alkyl- oder Cycloalkyl-Gruppe mit gleichen oder verschiedenen Resten R^{11} ein- oder mehrfach substituiert sein kann, und wobei eine -CH₂-Gruppe in Position 3 oder 4 einer 5, 6 oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch -O-, -S- oder -NR¹³- ersetzt sein kann, oder

15

20 R^1 und R^2 bilden eine C₃₋₈-Alkylen-Brücke, in der eine nicht mit dem N-Atom der $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}$ -Gruppe benachbarte -CH₂-Gruppe durch -CH=N-,

-CH=CH-, -O-, -S-, -SO, -(SO₂)-, -CO-, -C(=CH₂)- oder -NR¹³- ersetzt sein kann,

25

wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch gleiche oder verschiedene Reste R^{14} ersetzt sein können, und

25

wobei die zuvor definierte Alkylen-Brücke mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy derart substituiert sein kann, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy

30

- über eine Einfach- oder Doppelbindung,
- über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,
- über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder

- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt;

5 X eine C₁₋₄-Alkylen-Brücke, wobei in der Bedeutung C₂₋₄-Alkylen ein oder zwei C-Atome einfach mit R¹⁰ substituiert sein können, oder

10 eine C₃₋₄-Alkylen-Brücke, in der eine nicht mit dem N-Atom der R¹R²N-Gruppe unmittelbar benachbarte -CH₂-CH₂-Gruppe durch -CH=CH- oder -C≡C- ersetzt ist,

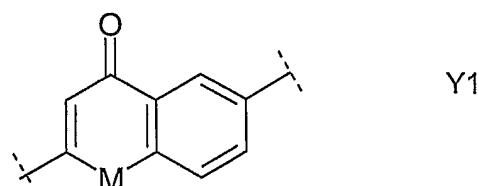
15 wobei die vorstehend für X angegebenen Bedeutungen einen Substituenten ausgewählt aus C₂₋₆-Alkenyl-, C₂₋₆-Alkinyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl und C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl sowie ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene C₁₋₄-Alkyl-Substituenten aufweisen können, wobei zwei Alkyl-Gruppen unter Ausbildung einer 3 bis 7-gliedrigen oder eine Alkyl- und eine Alkenyl-Gruppe unter Ausbildung einer 5 bis 7-gliedrigen cyclischen Gruppe miteinander verbunden sein können, und

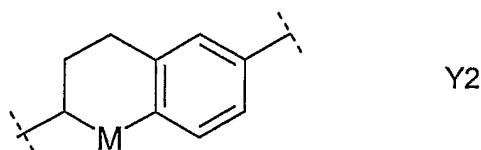
20 W, Z unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder eine C₁₋₂-Alkylen-Brücke,

25 wobei zwei benachbarte C-Atome mit einer zusätzlichen C₁₋₄-Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

wobei ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C₁₋₃-Alkyl-Resten substituiert sein können, wobei zwei Alkylreste unter Ausbildung eines carbocyclischen Rings miteinander verbunden sein können, und

30 Y ist ausgewählt aus den Bedeutungen der Teilformeln Y1 und Y2





worin die Gruppe M O, S oder NR^M bedeutet, wobei R^M ausgewählt ist aus den Bedeutungen H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Alkenyl, C₃₋₆-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl und C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, und

5

wobei in den Teilformeln Y1 und Y2 ein oder mehrere C-Atome unabhängig voneinander mit R²⁰ substituiert sein können, und

- 10 A unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indolyl, Dihydroindolyl, Chinolinyl, Dihydrochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Isochinolinyl, Dihydroisochinolinyl, Tetrahydro-isochinolinyl, Benzimidazolyl-, Benzoxazolyl, Thienyl, Furanyl, Benzothienyl oder Benzofuranyl, wobei die genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R²⁰, im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an eine oder mehrere NH-Gruppen mit R²¹ substituiert sein können,
- 15 B eine der für Y, A angegebenen Bedeutungen oder
- 20 C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkenyl, C₁₋₆-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₅₋₇-Cycloalkenyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkenyl- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkinyl-, worin ein oder mehrere C-Atome unabhängig voneinander ein- oder mehrfach mit Halogen und/ oder einfach mit Hydroxy oder Cyano und/ oder cyclische Gruppen ein- oder mehrfach mit gleichen oder verschiedenen Resten R²⁰ substituiert sein können,
- 25 Cy eine carbo- oder heterocyclische Gruppe ausgewählt aus einer der folgenden Bedeutungen
- eine gesättigte 3- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
 - eine ungesättigte 4- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,

- eine Phenyl-Gruppe,
- eine gesättigte 4- bis 7-gliedrige oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem N-, O- oder S-Atom als Heteroatom,
- eine gesättigte oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit zwei oder mehreren N-Atomen oder mit einem oder zwei N-Atomen und einem O- oder S-Atom als Heteroatome,
- eine aromatische heterocyclische 5- oder 6-gliedrige Gruppe mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S,

5

10

wobei die zuvor angeführten gesättigten 6- oder 7-gliedrigen Gruppen auch als verbrückte Ringsysteme mit einer Imino-, (C_{1-4} -alkyl)-imino-, Methylen-, (C_{1-4} -Alkyl)-methylen- oder Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-methylen-Brücke vorliegen können, und

15

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R^{20} , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit R^{21} substituiert sein können,

20

R^{10} Hydroxy, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy oder C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-3} -alkyl-,

25

R^{11} Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{2-6} -Alkinyl, R^{15} -O-, R^{15} -O-CO-, R^{15} -CO-O-, Cyano, $R^{16}R^{17}N$ -, $R^{18}R^{19}N$ -CO- oder Cy-, wobei in den zuvor angegebenen Gruppen ein oder mehrere C-Atome unabhängig voneinander durch Substituenten ausgewählt aus Halogen, OH, CN, CF_3 , C_{1-3} -Alkyl, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl ein oder mehrfach substituiert sein können;

30

R^{13} eine der für R^{17} angegebenen Bedeutungen,

35

R^{14} Halogen, Cyano, C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{2-6} -Alkinyl, R^{15} -O-, R^{15} -O-CO-, R^{15} -CO-, R^{15} -CO-O-, $R^{16}R^{17}N$ -, $R^{18}R^{19}N$ -CO-, R^{15} -O- C_{1-3} -alkyl, R^{15} -O-CO- C_{1-3} -alkyl, R^{15} -SO₂-NH-, R^{15} -O-CO-NH- C_{1-3} -alkyl-, R^{15} -SO₂-NH- C_{1-3} -alkyl-, R^{15} -CO-C₁₋₃-alkyl-, R^{15} -CO-O-C₁₋₃-alkyl-, $R^{16}R^{17}N$ - C_{1-3} -alkyl-, $R^{18}R^{19}N$ -CO-C₁₋₃-alkyl- oder Cy- C_{1-3} -alkyl-,

- 5 R^{15} H, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkyl, Pyridinyl oder Pyridinyl- C_{1-3} -alkyl,
- 10 R^{16} H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, C_{4-7} -Cycloalkenyl, C_{4-7} -Cycloalkenyl- C_{1-3} -alkyl, ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{2-3} -alkyl, Amino- C_{2-6} -alkyl, C_{1-4} -Alkyl-amino- C_{2-6} -alkyl, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{2-6} -alkyl oder Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{2-6} -alkyl-,
- 15 R^{17} eine der für R^{16} angegebenen Bedeutungen oder Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkyl, Pyridinyl, C_{1-4} -Alkylcarbonyl, Hydroxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy carbonyl-, C_{1-4} -Alkoxy carbonyl- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkylcarbonylamino- C_{2-3} -alkyl, N-(C_{1-4} -Alkylcarbonyl)-N-(C_{1-4} -Alkyl)-amino- C_{2-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkylsulfonyl, C_{1-4} -Alkylsulfonylamino- C_{2-3} -alkyl oder N-(C_{1-4} -Alkylsulfonyl)-N-(C_{1-4} -Alkyl)-amino- C_{2-3} -alkyl;
- 20 R^{18}, R^{19} unabhängig voneinander H oder C_{1-6} -Alkyl,
- 25 R^{20} Halogen, Hydroxy, Cyano, C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{2-6} -Alkinyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, R^{22} - C_{1-3} -alkyl oder eine der für R^{22} angegebenen Bedeutungen,
- 30 R^{21} C_{1-4} -Alkyl, ω -Hydroxy- C_{2-6} -alkyl, ω - C_{1-4} -Alkoxy- C_{2-6} -alkyl, ω - C_{1-4} -Alkyl-amino- C_{2-6} -alkyl, ω -Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{2-6} -alkyl, ω -Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{2-6} -alkyl, Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkyl-carbonyl, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl, C_{1-4} -Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl, C_{1-4} -Alkylaminosulfonyl, Di- C_{1-4} -alkylaminosulfonyl oder Cyclo- C_{3-6} -alkylen-imino-sulfonyl,
- 35 R^{22} Pyridinyl, Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkoxy, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{2-4} -alkoxy-, OHC-, HO-N=HC-, C_{1-4} -Alkoxy-N=HC-, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkylthio, Carboxy, C_{1-4} -Alkylcarbonyl, C_{1-4} -Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, C_{1-4} -Alkylamino-carbonyl, Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminocarbonyl, Cyclo- C_{3-6} -alkyl-amino-carbonyl-, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-carbonyl, Phenylaminocarbonyl, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{2-4} -alkyl-aminocarbonyl, C_{1-4} -Alkyl-sulfonyl, C_{1-4} -Alkyl-sulfinyl, C_{1-4} -Alkyl-sulfonylamino, Amino, C_{1-4} -Alkylamino, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino, C_{1-4} -Alkyl-carbonyl-amino, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino, Phenyl- C_{1-3} -alkylamino, N-(C_{1-4} -Alkyl)-phenyl- C_{1-3} -alkylamino, Acetylamino-, Propionylamino,

5 Phenylcarbonyl, Phenylcarbonylamino, Phenylcarbonylmethylamino, Hydroxy-C₂₋₃-alkylaminocarbonyl, (4-Morpholinyl)carbonyl, (1-Pyrrolidinyl)-carbonyl, (1-Piperidinyl)carbonyl, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl, Methylendioxy, Aminocarbonylamino oder C₁₋₄-Alkylaminocarbonylamino bedeuten,

wobei in den zuvor genannten Gruppen und Resten, insbesondere in W, X, Z, R¹⁰, R¹³ bis R²², jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br und/oder jeweils ein oder mehrere Phenyl-Ringe unabhängig voneinander zusätzlich ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe 10 F, Cl, Br, I, Cyano, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- und Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- aufweisen können und/oder einfach mit Nitro 15 substituiert sein können, und

20 das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann,

25 deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze,

30 wobei folgende Verbindungen nicht mit umfasst sind:

25 6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,

30 6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-methyl-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin und

5-(4-Chloro-phenyl)-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-chroman-6-ylethinyl]-pyridin.

35 2. Alkin-Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Reste R¹, R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₅-Alkenyl, C₃₋₅-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, Hydroxy-C₃₋₇-cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-

C₁₋₃-alkyl-, (Hydroxy-C₃₋₇-cycloalkyl)-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxy-C₂₋₄-alkyl-, ω -NC-C₂₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-C₂₋₄-alkyl-, Hydroxy-C₁₋₄-alkoxy-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Carboxyl-C₁₋₄-alkyl-, Amino-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₂₋₄-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₂₋₄-alkyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₄-alkyl-, Pyrrolidin-3-yl, N-(C₁₋₄-alkyl)-pyrrolidin-3-yl, Pyrrolidinyl-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-pyrrolidinyl-C₁₋₃-alkyl, Piperidin-3-yl, Piperidin-4-yl, N-(C₁₋₄-Alkyl)-piperidin-3-yl, N-(C₁₋₄-Alkyl)-piperidin-4-yl, Piperidinyl-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-piperidinyl-C₁₋₃-alkyl-, Tetrahydropyran-3-yl, Tetrahydropyran-4-yl, Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl, Pyridyl oder Pyridyl-C₁₋₃-alkyl-, wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome unabhängig voneinander ein- oder mehrfach mit F, C₁₋₃-Alkyl oder Hydroxy-C₁₋₃-Alkyl, und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl, Br, OH, CF₃ oder CN substituiert sein können, und wobei der Phenyl- oder Pyridyl-Rest ein- oder mehrfach mit gleichen oder verschiedenen Resten R²⁰, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, substituiert sein kann, und

10 der Rest R²⁰ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist.

15

3. Alkin-Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R¹ und R² zusammen mit dem N-Atom, an das diese gebunden sind, eine heterocyclische Gruppe bilden, die ausgewählt ist aus den Bedeutungen Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, worin die freie Imin-Funktion mit R¹³ substituiert ist, und Morpholin, wobei ein- oder mehrere H-Atome durch gleiche oder verschiedene Reste R¹⁴ ersetzt sein können, und/ oder

20

25

30

35

wobei die angegebenen heterocyclischen Gruppen mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy derart substituiert sein können, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy

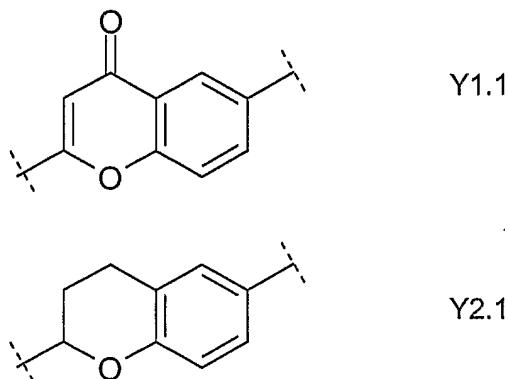
- über eine Einfach- oder Doppelbindung,
- über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,
- über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder
- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt;

und die Reste R^{13} , R^{14} und die Gruppe Cy wie in Anspruch 1 definiert sind.

4. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch
5 gekennzeichnet, dass X eine Methylen oder Ethylen-Brücke bedeutet, die
unsubstituiert ist oder mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C_{1-3} -Alkyl-
Substituenten und/oder einem Substituenten ausgewählt aus C_{2-6} -Alkenyl-, C_{2-6} -Alkinyl-,
, C_{3-6} -Cycloalkyl und C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl substituiert ist, wobei zwei Alkyl-
Substituenten unter Ausbildung eines 3- bis 6-gliedrigen carbocyclischen Ringsystems
10 miteinander verbunden sein können.

5. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch
15 gekennzeichnet, dass Z eine Einfachbindung oder Ethylen bedeutet und W eine
Einfachbindung bedeutet.

6. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch
gekennzeichnet, dass die Gruppe Y ausgewählt ist aus der Gruppe der Teilformeln



20

wobei in den Teilformeln Y1.1 und Y2.1 ein oder mehrere C-Atome unabhängig
voneinander mit R^{20} substituiert sein können, und

wobei R^{20} wie in Anspruch 1 definiert ist.

25

7. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch
gekennzeichnet, dass die Gruppe A ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten

cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl oder Pyridazinyl, die ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R^{20} , im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein können, und

5

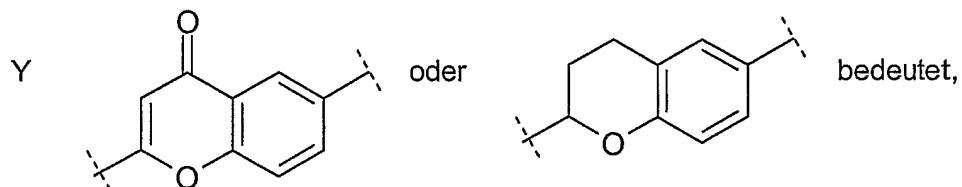
R^{20} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung aufweist.

8. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe B aus Phenyl, Cyclohexenyl, Pyridyl, Thienyl und Furanyl ausgewählt ist, und

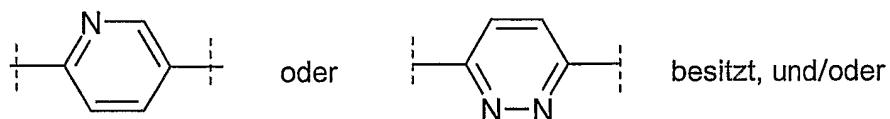
wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R^{20} , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein können, und

R^{20} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweist.

- 20 9. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass



- A eine Bedeutung ausgewählt aus



25

- B Phenyl, Cyclohexenyl, Pyridyl, Thienyl und Furanyl, vorzugsweise Phenyl bedeutet,

wobei Y und A unsubstituiert oder einfach mit R^{20} substituiert sind, und B unsubstituiert

oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander mit R²⁰ substituiert ist, im Falle eines Phenyl-Rings auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein kann, und worin R²⁰ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist.

5

10. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass

10 R²⁰ F, Cl, Br, I, OH, Cyano, Methyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Amino, Acetyl, Methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder iso-Propoxy bedeutet, wobei mehrfach vorkommende Substituenten R²⁰ gleiche oder verschiedene Bedeutungen aufweisen können.

15

11. Physiologisch verträgliche Salze der Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10.

- 20 12. Zusammensetzung, enthaltend mindestens eine Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 11 neben gegebenenfalls einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen.

- 25 13. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 11 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

- 30 14. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers.

- 35 15. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Reduzierung des Körpergewichts und/ oder zum Verhindern einer Zunahme des

Körpergewichts eines Säugetiers.

16. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Herstellung eines Arzneimittels mit MCH-Rezeptor antagonistischer Aktivität.
5
17. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist.
10
18. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Adipositas, Bulimie, Bulimie nervosa, Cachexia, Anorexie, Anorexie nervosa und Hyperphagia, geeignet ist.
15
19. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von mit Adipositas einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere von Diabetes, besonders Typ II Diabetes, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Encephalorrhagie, Herzinsuffizienz,
20
20. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligner Mastocytose, systemischer Mastocytose,
25

emotionalen Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen, Fortpflanzungsstörungen, sexuellen Störungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, Formen der Dementia und hormonelle Störungen geeignet ist.

5

21. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Miktionssstörungen, wie beispielsweise Harninkontinenz, überaktiver Harnblase, Harndrang, Nykturie, Enuresis, geeignet ist.
10
22. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Abhängigkeiten und/oder Entzugssymptomen geeignet ist.
15
23. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung oder eines Arzneimittels gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 12, 13 und 16 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Wege mindestens eine Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 11 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.
20
24. Arzneimittel, enthaltend
25 einen ersten Wirkstoff, der aus den Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder den Salzen gemäß Anspruch 11 ausgewählt ist, sowie
30 einen zweiten Wirkstoff, der aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes, Wirkstoffen zur Behandlung diabetischer Komplikationen, Wirkstoffen zur Behandlung von Adipositas, vorzugsweise anderen als MCH-Antagonisten, Wirkstoffen zur Behandlung von Bluthochdruck, Wirkstoffen zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, Wirkstoffen zur Behandlung von Arthritis, Wirkstoffen zur Behandlung von Angstzuständen und
35 Wirkstoffen zur Behandlung von Depressionen,

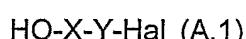
neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

5 25. Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel A.5



10 wobei in den Formeln A.1, A.2, A.3, A.4 und A.5 R^1 , R^2 , X, Y, W, A und B eine der in den Ansprüchen 1 bis 10 angegebenen Bedeutungen besitzen,

bei dem eine Halogenverbindung der Formel A.1



15 worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet, mit einer Alkinverbindung der Formel A.2



20 in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt wird, und

die erhaltene Verbindung der Formel A.3

25 HO-X-Y-C \equiv C-W-A-B $\quad (A.3)$

mit Methansulfonsäurechlorid (MsCl) zum Methansulfonat-Derivat A.4 umgesetzt wird,

30 MsO-X-Y-C \equiv C-W-A-B $\quad (A.4)$

das mit einem Amin der Formel H-NR $^1R^2$ zu dem Endprodukt A.5 weiter umgesetzt wird.

35 26. Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel B.5

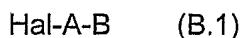
- 104 -



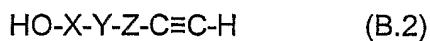
wobei in den Formeln B.1, B.2, B.3, B.4 und B.5 R^1 , R^2 , X , Y , Z , A und B eine der in den Ansprüchen 1 bis 10 angegebenen Bedeutungen besitzen,

5

bei dem eine Halogenverbindung der Formel B.1



10 worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet, mit einer Alkinverbindung der Formel B.2

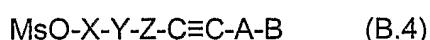


15 in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und
Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt wird, und

die erhaltene Verbindung der Formel B.3

20 HO-X-Y-Z-C≡C-A-B (B.3)

mit Methansulfonsäurechlorid (MsCl) zum Methansulfonat-Derivat B.4 umgesetzt wird,



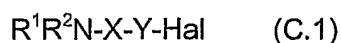
25 das mit einem Amin der Formel $\text{H-NR}^1\text{R}^2$ zu dem Endprodukt B.5 weiter umgesetzt wird

30 27. Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel C.3



35 wobei in den Formeln C.1, C.2 und C.3 R^1 , R^2 , X, Y, W, A und B eine der in den
Ansprüchen 1 bis 10 angegebenen Bedeutungen besitzen,

bei dem eine Halogenverbindung der Formel C.1



worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet,

5 mit einer Alkinverbindung der Formel C.2



in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und

10 Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel zu dem Endprodukt C.3 weiter umgesetzt wird.

28. Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel D.3

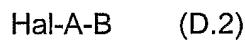
15



wobei in den Formeln D.1, D.2 und D.3 R^1 , R^2 , X, Y, Z, A und B eine der in den Ansprüchen 1 bis 10 angegebenen Bedeutungen besitzen,

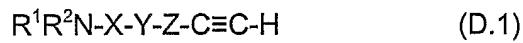
20

bei dem eine Halogenverbindung der Formel D.2



25 worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet,

mit einer Alkinverbindung der Formel D.1



30 in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel zu dem Endprodukt D.3 umgesetzt wird.

35