



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 15 541 T2 2005.12.08**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 191 028 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 15 541.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/JP00/04374**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 940 912.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/002397**

(86) PCT-Anmeldetag: **30.06.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **11.01.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **27.03.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **03.11.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **08.12.2005**

(51) Int Cl.⁷: **C07D 471/20**

**C07D 498/10, C07D 498/20, C07D 519/00,
A61K 31/4985, A61K 31/5377, A61K 31/541,
A61P 7/02, A61P 9/00, G01N 33/50,
G01N 33/15**

(30) Unionspriorität:

22288399 30.06.1999 JP

(73) Patentinhaber:

Mochida Pharmaceutical Co. Ltd., Tokio/Tokyo, JP

(74) Vertreter:

**Grünecker, Kinkeldey, Stockmair &
Schwanhäusser, 80538 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**Nishida, Hidemitsu, Tokyo 160-8515, JP; Saitoh,
Fumihiko, Tokyo 160-8515, JP; Harada, Kousuke,
Tokyo 160-8515, JP; Shiromizu, Ikuya, Tokyo
160-8515, JP**

(54) Bezeichnung: **TRIZYKLISCHE VERBINDUNGEN MIT EINER SPIRO-EINHEIT**

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

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

Beschreibung

Technisches Gebiet

[0001] Diese Erfindung betrifft oral verabreichbare trizyklische Verbindungen mit einer Spiroverbrückung oder Salze davon, welche bedeutsam als Pharmazeutika sind, insbesondere als ein Inhibitor des aktivierten Blutkoagulationsfaktors X (im Folgenden hier als FXa bezeichnet), und welche potente Koagulationswirkung zeigen.

[0002] Diese Erfindung wird illustriert durch ein Wirkstoff designendes Verfahren, das das molekulare Design zum Erzeugen einer Verbindung involviert, welche inhibitorische Aktivität für FXa zeigt.

Hintergrund im Stand der Technik

[0003] Mit der Verwestlichung des Lebensstandards und der zunehmenden Zahl von alten Leuten steigen ischämische Herzerkrankungen und andere Pathologien von Herz- und Blutgefäßen Jahr für Jahr an. Insbesondere die Zunahme von vaskulär okklusiven Erkrankungen, wie z. B. Herzinfarkt, zerebraler Thrombose, pulmonaler Embolie und peripheren arteriellen und venösen okklusiven Erkrankungen, nimmt jedes Jahr zu und die Behandlung solcher Erkrankungen ist zu einem ernststen sozialen Problem geworden. In der Behandlung und Prävention der Thrombose spielt die Antikoagulationstherapie eine bedeutsame Rolle in der inneren Medizin, zusammen mit der Antiblutplättchentherapie und der thrombolytischen Therapie. Für die Behandlung und Prävention von Thrombose sind die Sicherheit, welche die Langzeitverabreichung von Wirkstoffen ermöglicht, und die Entwicklung einer positiven und geeigneten Antikoagulations- Aktivität essentiell. Zu diesem Zweck wurden Antikoagulantien, wie z. B. Warfarin und Heparin, verwendet, um Thrombose verursacht durch Hyperkoagulation vorbeugend zu behandeln. Jedoch hat die Verwendung dieser Antikoagulantien gezeigt, dass sie mit verschiedenen Nachteilen assoziiert ist, einschließend das Risiko des Blutens und der Wechselwirkung mit anderen Wirksubstanzen. Warfarin wird extensiv in der Welt als das einzige perorale Antikoagulans verwendet. Aufgrund seiner Eigenschaften jedoch, basierend auf dem Wirkmechanismus, ist der Konzentrationsbereich für die Entwicklung der Effizienz eng und es dauert bislang lange, Effizienz zu entwickeln, und die Halbwertszeit im Blut ist gerade einmal 36 Stunden lang; bedeutsamer aus mehreren Gründen, wie z. B. die große individuelle Unterschiedlichkeit der effektiven Dosis ist die Schwierigkeit, die Antikoagulationsfähigkeit von Warfarin zu kontrollieren, sowie das häufige Überwachen, welches notwendig ist, um das Bluten als einem Nebeneffekt zu vermeiden. Darüber hinaus hat Warfarin viele andere Nebeneffekte, wie z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und Alopezie; folglich ist Warfarin ein Wirkstoff, der merkliche Schwierigkeiten in den klinischen Anwendungen involviert. Auf der anderen Seite wird Heparin extensiv in der Welt als ein intravenös verabreichbares Antikoagulans eingesetzt. Da es jedoch ein unmittelbarer Inhibitor von Thrombin ist, weist Heparin ein hohes Risiko des Blutens auf und bedarf einer häufigen Überwachung im gleichen Maße wie Warfarin; bedeutsamer, aufgrund seiner Eigenschaften, basierend auf dem Wirkmechanismus ist, dass ein adäquater die Koagulation inhibierender Effekt bei einem verminderten Antithrombin (III) Spiegel nicht zu erwarten ist; folglich ist Heparin ein Wirkstoff, der merkliche Schwierigkeiten in den klinischen Anwendungen involviert. Im Hinblick auf diese Situation sind verbesserte Antikoagulantien vonnöten, die keine der Defekte inhärent in Warfarin und Heparin aufweisen.

[0004] Die Blutkoagulationskaskade ist eine Kettenreaktion, die eine limitierte Proteinhydrolyse involviert, welche durch die Aktivierung der extrinsischen Koagulationskaskade oder der intrinsischen Koagulationskaskade getriggert wird, und sobald die Kaskade aktiviert ist, verstärkt sich die Reaktion wie ein Avalanche. Da der letztendliche Zustand der Blutkoagulationskaskade eine Thrombin- mediatisierte Konversion von Fibrinogen zu Fibrin ist, wurden jüngst Anstrengungen unternommen, Thrombininhibitoren zu entwickeln; Drogen, welche direkt Thrombin inhibieren, sind jedoch bekannt als solche, welche das Risiko des Blutens vergrößern. Darüber hinaus weisen sie eine geringe Bioverfügbarkeit bei der oralen Verabreichung auf; deshalb wurde bisher kein Inhibitor von Thrombin, der oral verabreicht werden kann, auf dem Markt eingeführt.

[0005] FXa ist ein Schlüssel- Enzym, welches oberhalb von Thrombin in der Koagulationskaskade und auch am Punkt der Konvergenz zwischen der extrinsischen und der intrinsischen Koagulations- Kaskade lokalisiert ist. Von einem Molekül an FXa ist bekannt, dass es etwa 100 Moleküle an Thrombin pro Minute produziert. Folglich kann ein Inhibitor von FXa potenziell die Koagulationskaskade effizienter als ein Inhibitor von Thrombin inhibieren (Thrombosis Research, Bd. 19, Seiten 339–349, 1980; Mebio Bd. 14, Nr. 8, 1997).

[0006] Verbindungen, welche FXa- inhibierende Wirkung zeigen, wurden in mehreren Patenten offenbart, unter diesen die japanische Patentanmeldung mit der Offenlegungsnummer 208946/1993 und WO 96/16940, welche aromatische Amidinderivate offenbaren und insbesondere Derivate von Amidinonaphthyl, sowie WO

97/38984 und dergleichen, welche zyklische Harnstoff- Verbindungen offenbaren, die eine Aminodiphenylgruppe aufweisen. Jedoch sind diese Verbindungen immer noch im Stadium der Entwicklung und keine wurde bis zu diesem Zeitpunkt kommerziell umgesetzt.

[0007] Diese Verbindungen leiden auch darunter, dass sie eine geringe Bioverfügbarkeit in der oralen Verabreichung aufweisen und es besteht ein großer Freiraum für die Verbesserung in der Trennung bzw. der inhibitorischen Wirkung auf Thrombin und der inhibitorischen Wirkung auf Trypsin von der inhibitorischen Wirkung auf FXa. Darüber hinaus besteht die Befürchtung, dass diese Verbindungen mit dem Absinken des Blutdrucks assoziiert sind, mit respiratorischer Insuffizienz und anderen Nebenwirkungen, welche durch die Amidinogruppe induziert werden.

[0008] Was die Verbindung der japanischen Anmeldung mit Offenlegungsnummer 208946/1993 anbelangt, wird diese Verwendung dieser Verbindung als ein präventives und therapeutisches Agens für das Influenzavirus offenbart. Die Aktivität dieses Agens, die Vermehrung des Influenzavirus zu inhibieren, basiert auf einer FXa- inhibitorischen Wirkung.

[0009] Verbindungen mit einer aminoheterozyklischen Gruppe typifiziert durch eine 1-(4-Pyridyl) piperidin-4-yl-Gruppe können als Inhibitoren für FXa verwendet werden; sie sind beispielsweise in den Referenzen aus dem Stand der Technik, einschließlich WO 96/10022, WO 97/28129, WO 97/29104, WO 98/21188, WO 98/54164, WO 99/06371 und WO 99/09027 offenbart.

[0010] Diese Verbindungen wurden mit dem Ziel der Bereitstellung eines Inhibitors für FXa entwickelt, der effektiv in der oralen Absorption ist. Jedoch sind Inhibitoren von FXa von niederem Molekulargewicht immer noch in der Entwicklungsphase und kein Wirkstoff von Inhibitoren von FXa mit niederem Molekulargewicht wurde bis jetzt kommerzialisiert.

[0011] Bei der Entwicklung von pharmazeutischen Produkten ist die gewünschte pharmakologische Aktivität nicht die einzige Anforderung. Eine weitere Anforderung ist, dass strenge Kriterien hinsichtlich verschiedener Aspekte erfüllt sind, einschließlich Absorption, Distribution, Metabolismus und Exkretion und dergleichen. Beispielsweise wird von den Wirkstoffen verlangt, dass sie verschiedene Überprüfungen der Wirkstoffinteraktion, der Desensitivierung oder Toleranz, der Absorption vom Verdauungstrakt in der oralen Verabreichung, der Transferrate zum Dünndarm, der Absorptionsrate und des ersten Durchtritteffekts der Organbarriere, des Proteinbindens, der Induzierung von Wirkstoffmetabolisierenden Enzymen, des Exkretionspfades und der Ausscheidung aus dem Körper, der Verabreichungsverfahren (Stelle, Art und Zweck der Verabreichung) und dergleichen durchlaufen, und ein Wirkstoff, der alle diese Anforderungen erfüllt, wird selten entdeckt.

[0012] Die Antikoagulanzen erfüllen auch solche allgemeinen Herausforderungen der Wirkstoffentwicklung.

[0013] Im Fall des Inhibitors von FXa ist die Umgehung des Problems der Nebeneffekte, die mit der oralen Verabreichung des Warfarins assoziiert sind, sowie das Risiko des Blutens, basierend auf der Inhibierung des Thrombins, wie sie im Falle von Heparin gefunden wird, dessen Verabreichung nur durch intravenöse Injektion realisiert wird, vonnöten.

[0014] Wenn der FXa- Inhibitor durch ein molekulares Design- Verfahren konstruiert wird, weist der Bindungszustand zwischen dem FXa und dem Inhibitor des FXa eine hohe Signifikanz auf. In der dreidimensionalen Struktur von FXa wird die aktive Stelle des FXa ausgebildet in einer Struktur, die charakteristisch für eine Chymotrypsin- artige Serin-Protease ist.

[0015] Das aktive Zentrum der Serin- Protease wird von einer Vielzahl von Taschen, genannt Subsites, ausgebildet, und man weiß, dass substanziell alle der Inhibitoren, die keine kovalente Bindung mit dem Ser195-Rest ausbilden, an diese Taschen binden. Man glaubt, dass unter diesen Taschen die S1- Tasche die am bedeutsamste Tasche in der Serin- Protease für die Bindung mit dem Substrat oder der Entwicklung der Substratspezifität ist.

[0016] Von der S1- Stelle glaubt man auch, dass sie am Wichtigsten für den Serin- Protease-Inhibitor bei der Entwicklung der inhibitorischen Aktivität und der Enzymselektivität ist. Der Rest, von dem man im Allgemeinen glaubt, dass er am Wichtigsten für die Substratspezifität in der S1- Tasche ist, ist der Rest, der mit Chymotrypsin Nr. 189 korrespondiert, und FXa weist Asp (Asp189) als diesen Rest auf, und man glaubt, dass die Innenseite der Tasche negativ geladen ist.

[0017] Dies ist allerdings auch der Fall für die Serin- Proteasen, welche verschieden von FXa sind, nämlich in Trypsin, Thrombin, Protein C, dem Tissue Plasminogen Activator und dergleichen, und eine solche Ähnlichkeit ist ein Grund der Schwierigkeiten in der Enzymspezifität für den Inhibitor von FXa. Die Substratspezifität des gesamten Enzyms wird durch strukturelle Unterschiede der Subsites bestimmt, wie z. B. der S3- Tasche, zusätzlich zu den strukturellen Unterschieden von S1, und das Designen eines Inhibitors, der selektiv für FXa ist, kann durch Verwendung solcher strukturellen Unterschiede realisiert werden.

[0018] Im Hinblick auf den Bindungszustand zwischen dem FXa und dem Inhibitor von FXa, gab es bislang nur Berichte von speziellen Verbindungen (DX- 9065a und FX- 2212a) durch röntgenstrahlkristallografische Analyse.

[0019] In DX- 9065a ist die Amidinogruppe an die S1- Tasche des FXa gebunden und insbesondere sind Asp189 und die Amidinogruppe stark aneinander gebunden durch elektrostatische Wechselwirkung und Wasserstoffbrückenbindungen. Dies ist die Art und Weise der Bindung, die üblicherweise in Inhibitoren von Trypsin und in Inhibitoren von Thrombin bekannt ist.

[0020] Es hat sich auch für FX- 2212a herausgestellt, dass die Amidinogruppe an die S1-Tasche des FXa gebunden ist und zwar in Form einer ähnlichen bekannten Bindungsart (J. Biol. Chem. 1996 Nov. 22; 271 (47) : 29988–92 Brandstetter H. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1998) Jun. 9; 95 (12) : 6630–5 Kamata K. et al.).

[0021] Jedoch sind DX- 9065a und FX- 2212a nicht hinreichend in ihrer Effizienz bei ihrer oralen Verabreichung und es besteht auch die Befürchtung von Nebeneffekten, welche durch die Amidinogruppe und die Guanidinogruppe induziert werden. Seitdem wurde für die Inhibitoren von FXa, welche anderen Strukturen aufweisen, noch nicht einmal herausgefunden, ob solche röntgenstrahlkristallografischen Analysen möglich sind, und auch der Bindungszustand mit dem FXa wurde nicht vollkommen aufgeklärt.

[0022] Dementsprechend gab es keinen Hinweis – trotz der Erkenntnis der Bedeutsamkeit der Amidinogruppe und der Guanidinogruppe – auf welche Art von Struktur in der Bemühung der Suche oder Entwicklung eines Inhibitors für FXa eines unterschiedlichen Typus fokussiert werden sollte, in welchem solche Defekte verbessert werden, da kein Clue aus den Informationen hinsichtlich der Interaktion, basierend auf den Kristallstrukturdaten eines solchen Komplexes des FXa mit bekannten inhibitorischen Verbindungen von FXa bereitgestellt wurde, und auf den strukturellen Clue wurde bislang vergebens gewartet.

Offenbarung der Erfindung

[0023] Im Hinblick auf eine solche Situation besteht ein Bedürfnis für einen antikoagulierenden Wirkstoff, der hohe Sicherheit und exzellente Effektivität demonstriert und der einfach zu verwenden ist. Um genauer zu sein, besteht ein hohes Bedürfnis für ein Antikoagulans, das oral für Mensch und andere Tiere verabreichbar ist und insbesondere leicht in der klinischen Praxis verwendet werden kann und welches zumindest eine Vermeidung der Wechselwirkung mit anderen Wirkstoffen realisiert hat, sowie reduzierte Nebenwirkungen aufweist, einschließlich vermindertes Risiko des Blutens, verbesserte Dosisantwort und dergleichen.

[0024] Darüber hinaus besteht in der Suche und Entwicklung eines Inhibitors von FXa ein starkes Bedürfnis für einen Vorschlag eines Pharmakophores (Pharmakophor: Parameter im molekularen Design, welche in der Entwicklung eines Inhibitors mit Hilfe von computergestützten Wirkstoffdesign verwendet werden kann), der in der Entwicklung von Wirkstoffen des Typus verschieden von DX- 9065a und dergleichen verwendet werden kann, der den gleichen Bindungstyp wie der Inhibitor von Trypsin und der Inhibitor von Thrombin aufweist, und welcher bedeutsam im Assoziations- Zustand zwischen dem FXa und dem Inhibitor von FXa ist, um einen bedeutsamen Hinweis zu liefern.

[0025] Es sollte festgehalten werden, dass die Verwendung eines solchen Parameters beispielsweise im Zuge der Entwicklung der Verbindungen von inhibitorischen Verbindungen des FXa, welche keine Amidinogruppe oder Guanidinogruppe aufweisen, die computergestützte Konstruktion und Suche von Such- Parametern für die inhibitorische Verbindung ermöglichen wird; die Umwandlung in eine Verbindung, welche als ein Wirkstoff dienen kann, umfassend ein Proteinsubstrat für FXa; das Abweichen von bekannten Skeletten der inhibitorischen Verbindungen des FXa, welche Nebenwirkungen zeigen; das Denovo- Design, basierend auf dem neuen Pharmakophor; und die Veränderung der Spezifität, basierend auf dem neuen Parameter, welchen der Inhibitor besitzt, im Hinblick auf eine Serin- Protease verschieden von FXa; und dergleichen.

[0026] Die Erfinder der vorliegenden Erfindung haben intensive Untersuchungen durchgeführt, um die Pro-

bleme, wie oben beschrieben, zu lösen und um eine Verbindung bereitzustellen, welche exzellente inhibitorische Wirkung für FXa aufweist, und haben herausgefunden, dass die Verbindung der Formel (I) mit einem Spiro-Skelett merklich exzellente FXa-inhibitorische Wirkung zeigt. Die vorliegende Erfindung wurde auf der Basis dieser Erkenntnis vervollständigt.

[0027] Die Erfinder der vorliegenden Erfindung waren auch erfolgreich in der Herstellung des Kristalls des Komplexes des Inhibitors von FXa der vorliegenden Erfindung und des FXa und haben einen wichtigen Pharmakophor gefunden, welcher bedeutsam in der Entwicklung des FXa-Inhibitors des Typus ist, der verschieden von DX-9065a und dergleichen ist, und zwar durch die Analyse eines solchen Kristalls. Die vorliegende Erfindung wurde vervollständigt auch auf der Basis solcher Erkenntnisse.

Kurze Beschreibung der Figuren

[0028] [Fig. 1](#) ist eine Darstellung, die Strukturformeln der Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigt.

[0029] [Fig. 2](#) ist eine Darstellung, die Strukturformeln der Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigt.

[0030] [Fig. 3](#) ist eine Darstellung, die Strukturformeln der Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigt.

[0031] [Fig. 4](#) ist eine Darstellung, die Strukturformeln der Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigt.

[0032] [Fig. 5](#) ist eine Darstellung, die Strukturformeln der Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigt.

[0033] [Fig. 6](#) ist eine Darstellung, die Strukturformeln der Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigt.

[0034] [Fig. 7](#) ist eine Darstellung, die Strukturformeln der Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigt.

[0035] [Fig. 8](#) ist eine Darstellung, die Strukturformeln der Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigt.

[0036] [Fig. 9](#) ist eine Darstellung, die Strukturformeln der Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigt.

[0037] [Fig. 10](#) ist eine Darstellung, die Strukturformeln der Referenzverbindungen B und C zeigt.

[0038] [Fig. 11](#) ist eine Darstellung, die einen Syntheseweg der Verbindung der vorliegenden Erfindung zeigt.

[0039] [Fig. 12](#) ist eine Darstellung, die einen Syntheseweg der Verbindung der vorliegenden Erfindung zeigt.

[0040] [Fig. 13](#) ist eine Darstellung, die einen Syntheseweg der Verbindung der vorliegenden Erfindung zeigt.

[0041] [Fig. 14](#) ist eine Darstellung, die einen Syntheseweg der Verbindung der vorliegenden Erfindung zeigt.

[0042] [Fig. 15](#) ist eine Darstellung, die einen Syntheseweg der Verbindung der vorliegenden Erfindung zeigt.

[0043] [Fig. 16](#) ist eine Darstellung, die einen Syntheseweg der Verbindung der vorliegenden Erfindung zeigt.

[0044] [Fig. 17](#) ist eine Darstellung, die einen Syntheseweg der Verbindung der vorliegenden Erfindung zeigt.

[0045] [Fig. 18](#) ist eine Darstellung, die einen Syntheseweg der Verbindung der vorliegenden Erfindung zeigt.

[0046] [Fig. 19](#) ist eine Darstellung, die einen Syntheseweg der Verbindung der vorliegenden Erfindung zeigt.

- [0047] [Fig. 20](#) ist eine Darstellung, die einen Synthese- Weg der Verbindung der vorliegenden Erfindung zeigt.
- [0048] [Fig. 21](#) ist eine Darstellung, die die Daten der physikalischen Eigenschaften (NMR-Spektrum) von Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigt.
- [0049] [Fig. 22](#) ist eine Darstellung , die die Daten der physikalischen Eigenschaften (NMR-Spektrum) von Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigt.
- [0050] [Fig. 23](#) ist eine Darstellung, die die Daten der physikalischen Eigenschaften (NMR-Spektrum) von Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigt.
- [0051] [Fig. 24](#) ist eine Darstellung, die die Daten der physikalischen Eigenschaften (NMR-Spektrum) von Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigt.
- [0052] [Fig. 25](#) ist eine Darstellung, die die Daten der physikalischen Eigenschaften (NMR-Spektrum) von Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigt.
- [0053] [Fig. 26](#) ist eine Darstellung, die die Daten der physikalischen Eigenschaften (NMR-Spektrum) von Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigt.
- [0054] [Fig. 27](#) ist eine Darstellung, die die Daten der physikalischen Eigenschaften (NMR-Spektrum) von Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigt.
- [0055] [Fig. 28](#) ist eine Darstellung, die die Daten der physikalischen Eigenschaften (NMR-Spektrum) von Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigt.
- [0056] [Fig. 29](#) ist eine Darstellung, die die Daten der physikalischen Eigenschaften (NMR-Spektrum) von Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigt.
- [0057] [Fig. 30](#) ist eine Darstellung, die die Daten der physikalischen Eigenschaften (NMR-Spektrum) von Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigt.
- [0058] [Fig. 31](#) ist eine Darstellung, die die Daten der physikalischen Eigenschaften (NMR-Spektrum) von Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigt.
- [0059] [Fig. 32](#) ist eine Darstellung, die die Daten der physikalischen Eigenschaften (NMR-Spektrum) von Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigt.
- [0060] [Fig. 33](#) ist eine Darstellung, die die Daten der physikalischen Eigenschaften (Röntgen- Aufnahmen- Tabelle) von Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigt.
- [0061] [Fig. 34](#) ist eine Darstellung, die die Daten der physikalischen Eigenschaften (Röntgen-Kristallstruktur- Darstellungs- Tabelle) der Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigt.
- [0062] [Fig. 35](#) ist eine Darstellung, die die Daten der physikalischen Eigenschaften (Röntgen-Kristallstruktur- Darstellungs- Tabelle) der Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigt.
- [0063] [Fig. 36](#) ist eine Darstellung, die die Daten der physikalischen Eigenschaften (Röntgen-Kristallstruktur- Darstellungs- Tabelle) der Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigt.
- [0064] [Fig. 37](#) ist ein Banddiagramm des humanen FXa (Des- Gla- Domäne).
- [0065] [Fig. 38](#) ist ein Banddiagramm des humanen FXa (Des- Gla- Domäne) - Verbindung A- Komplexes.
- [0066] [Fig. 39](#) ist eine Darstellung, die die aktive Stelle von humanem FXa zeigt.
- [0067] [Fig. 40](#) ist eine Darstellung, die die aktive Stelle von humanem FXa- Verbindung A- Komplex zeigt.
- [0068] [Fig. 41](#) ist eine Stereoansicht der aktiven Stelle des FXa- Verbindung A- Komplexes.

[0069] [Fig. 42](#) ist eine Darstellung der Tabelle, die die Serien Nrn. der Reste der Serin Protease Domäne von FXa korrespondierend mit den Chymotrypsin Nrn. in der Aminosäuresequenz der Serin-Protease-Domäne von Fxa zeigt.

Beste Ausführungsformen zum Durchführen der Erfindung

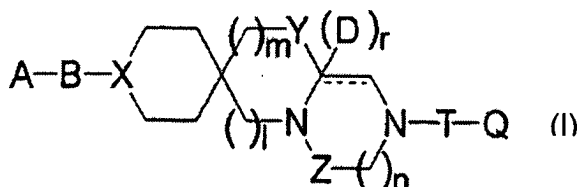
[0070] Als nächstes wird die vorliegende Erfindung im Detail beschrieben. Die vorliegende Erfindung betrifft eine trizyklische Verbindung mit einer Spiroverbrückung, wie sie durch Formel (I) repräsentiert wird, welche unten beschrieben werden wird, pharmazeutische Verbindungen und Verwendungen davon zur Herstellung eines Medikaments für die prophylaktische und/oder therapeutische Inhibierung des FXa in einem Säugetier.

[0071] Verschiedene Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung werden im Folgenden beschrieben. In der Verbindung der vorliegenden Erfindung bedeutet "C₁₋₆" beispielsweise, dass "die Gruppe eine unverzweigte Kette oder eine verzweigte Gruppe enthaltend 1 bis 6 Kohlenstoffatome" ist, solange nichts anderes angegeben wird. Im Falle einer zyklischen Gruppe bezeichnet "C₁₋₆" "die Anzahl der Kohlenstoffatome, die in einem Ring vorliegen".

[0072] Die Verbindung von Formel (I) und die Verbindung von Formel (I') gemäß der vorliegenden Erfindung sind nicht speziell limitiert hinsichtlich ihres Molekulargewichts. Das molekulare Gewicht jedoch ist vorzugsweise bis zu 1000 und noch mehr bevorzugt bis zu 700 (und anders angegeben ist die gesamte Anzahl der Kohlenstoffatome, welche die Verbindung konstituieren weniger als 40). Solch eine Limitierung des molekularen Gewichts wird routinemäßig eingesetzt zum Identifizieren der Struktur der Verbindung als ein hauptsächlich limitierender Faktor zusätzlich zu dem pharmakologisch charakteristischen Basis- Skeletts des jüngsten Wirkstoff- Design. Insbesondere ist das molekulare Gewicht vorzugsweise limitiert auf den Bereich von bis zu 1000, wenn das orale Absorptionsvermögen des Wirkstoffes in Betracht gezogen wird.

[1] Erster Aspekt der Erfindung

[0073] Die Verbindung dieser Erfindung wird repräsentiert durch die Formel (I) oder ihr pharmazeutisch akzeptables Salz.



[0074] In der Formel ist A ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe, ausgewählt aus (1) einer gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6- gliedrigen zyklischen Kohlenwasserstoffgruppe, oder einer gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6- gliedrigen heterozyklischen Gruppe, (2) einer Aminogruppe, und (3) einer Imidoylgruppe ist (wobei die Gruppen (1) bis (3) optional substituiert sind); B ist eine einfache Bindung, eine Carbonylgruppe, -S(O)_x, oder eine optional substituierte C₁₋₂-Alkylengruppe; D ist ein Wasserstoffatom, -CO-R₅ (wobei R₅ ein Wasserstoffatom oder ein Substituent ist), oder eine optional substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe;

X ist ein Stickstoffatom oder eine Methingruppe, optional substituiert mit einer Gruppe A'- B'- (wobei A' eine Gruppe repräsentiert, ausgewählt aus denjenigen definiert für A, und B' eine Gruppe repräsentiert, ausgewählt aus denjenigen definiert für B);

Z ist eine Methyleneinheit, eine Carbonylgruppe, oder eine Thiocarbonylgruppe:

T ist $-S(O)_z-$, eine Carbonylgruppe oder eine optional substituierte C_{1-2} -Alkylengruppe;

Q ist eine Kohlenwasserstoffgruppe oder eine heterozyklische Gruppe, welche optional substituiert sind;

l, m, n, x, y und z sind unabhängig voneinander ganze Zahlen, ausgewählt aus $0, 1$ und 2 unter der Bedingung, dass l und m nicht zugleich 0 sind; und r ist eine ganze Zahl von 0 oder 1 ; und

die drei Ringe (der Ring enthaltend X, der Ring enthaltend Y und der Ring enthaltend Z) sind unabhängig voneinander optional substituiert; und die Bindung angedeutet durch die unterbrochene Linie und die durchgezogene Linie in dem Ring, der Z enthält, ist eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung (wenn $r = 0$ ist).

[0075] Verschiedene Gruppen, enthalten in der Formel (1), werden im Detail beschrieben.

[0076] [1- 1] In der Verbindung von Formel (I) ist Q eine Kohlenwasserstoffgruppe oder eine heterozyklische Gruppe und diese Gruppen können optional Substituenten aufweisen. Exemplarische "Kohlenwasserstoff-

gruppen" innerhalb der Definition von Q schließen aliphatische Kohlenwasserstoffgruppen, alizyklische Kohlenwasserstoffgruppen und Arylgruppen ein, und die bevorzugte ist eine Arylgruppe.

[0077] Exemplarische "aliphatische Kohlenwasserstoffgruppen" schließen unverzweigte oder verzweigte Ketten von Kohlenwasserstoffgruppen ein, beispielsweise Alkylgruppen, Alkenylgruppen, Alkynylgruppen und dergleichen.

[0078] Exemplarische "Alkylgruppen" schließen C_{1-10} (und mehr bevorzugt C_{1-6})-Alkylgruppen ein, beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, tert-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl, Hexyl, Isohexyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Hexyl, 1-Methyl-heptyl und n-Nonyl.

[0079] Exemplarische "Alkenylgruppen" schließen C_{2-6} -Alkenylgruppen ein, beispielsweise Vinyl, Allyl, Isopropenyl, 2-Methylallyl, Butenyl, Pentenyl und Hexenyl.

[0080] Exemplarische "Alkynylgruppen" schließen C_{2-6} -Alkynylgruppen ein, beispielsweise Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl, Butinyl, Pentinyl und Hexinyl.

[0081] Exemplarische "alizyklische Kohlenwasserstoffgruppen" schließen gesättigte und ungesättigte alizyklische Kohlenwasserstoffgruppen ein, beispielsweise Cycloalkylgruppen, Cycloalkenylgruppen und Cycloalkandienylgruppen.

[0082] Exemplarische "Cycloalkylgruppen" schließen C_{3-9} -Cycloalkylgruppen ein, beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl und Cyclononyl.

[0083] Exemplarische "Cycloalkenylgruppen" schließen C_{3-6} -Cycloalkenylgruppen ein, beispielsweise 1-Cyclopropen-1-yl, 1-Cyclobuten-1-yl, 1-Cyclopenten-1-yl, 2-Cyclopenten-1-yl, 3-Cyclopenten-1-yl und 1-Cyclohexen-1-yl.

[0084] Exemplarische "Cycloalkandienylgruppen" schließen C_{4-6} -Cycloalkandienylgruppen ein, z. B. 2,4-Cyclopentadien-1-yl und 2,5-Cyclohexadien-1-yl.

[0085] Exemplarische "Arylgruppen" schließen C_{6-14} Arylgruppen ein, beispielsweise Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, 2-Anthryl, Phenanthryl, Acenaphthyl und 5,6,7,8-Tetrahydronaphthalinyl(2-yl) und unter diesen sind die bevorzugten Phenyl, 2-Naphthyl und 1-Naphthyl.

[0086] Exemplarische heterozyklische Gruppen der "optional substituierten heterozyklischen Gruppen" in Q schließen aromatische heterozyklische Gruppen sowie gesättigte und ungesättigte nicht-aromatische heterozyklische Gruppen ein. Exemplarische solcher heterozyklischer Gruppen schließen diejenigen ein, die einen 5- bis 14-gliedrigen Ring aufweisen und vorzugsweise ein 5- bis 12-gliedrigen Ring aufweisen, der zumindest ein Heteroatom enthält (vorzugsweise 1 bis 4 Heteroatome) ausgewählt aus N, O und S zusätzlich zu den Kohlenstoffatomen.

[0087] Exemplarische "aromatische heterozyklische Gruppen" schließen monozyklische und fusionierte (annelierte) heterozyklische Gruppen ein. Bevorzugte monozyklische aromatische heterozyklische Gruppen sind diejenigen enthaltend 5 to 6 Ringglieder, beispielsweise Pyrolyl, Furyl, Thienyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Isooxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyrazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Furazanyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, 1,2,3-Triazinyl, 1,2,4-Triazinyl, 1,2,5-Triazinyl, 1,3,5-Triazinyl und Thiadiazyl.

[0088] Vorzugsweise sind fusionierte aromatische heterozyklische Gruppen diejenigen, die 8 bis 12 Ringglieder enthalten, beispielsweise monovalente Gruppen, ausgebildet durch Kondensation eines der 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Ringe, wie oben beschrieben, mit einem oder einer Vielzahl von (vorzugsweise 1 bis 2) aromatischen Ringen (z. B. ein Benzolring), gefolgt von der Entfernung der Wasserstoffatome an einer zufälligen Position von diesem so geformten Ring.

[0089] Exemplarische solche Gruppen schließen ein: Indolyl, Isoindolyl, 1H-Indazolyl, Benzofuranyl(-2-yl),

Isobenzofuranyl, Benzothienyl(-2-yl), Isobenzothienyl, Benzindazolyl, Benzoxazolyl(-2-yl), 1,2-Benzoisoxazolyl, Benzothiazolyl(-2-yl), 1,2-Benzothiazolyl, 2H-Benzopyranyl(-3-yl), (1H-)Benzimidazolyl(-2-yl), 1H-Benzotriazolyl, 4H-1,4-Benzoxazinyl, 4H-1,4-Benzothiazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Cinnolyl, Chinazolyl, Chinoxalinyl, Phthalazinyl, Naphthyliziny, Purinyl, Pteridinyl, Carbazolyl, Carbolinyl, Acridinyl, Phenoxazinyl, Phenothiazinyl, Phenazinyl, Phenoxazinyl, Thianthrenyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Indoliziny, (4,5,6,7)-Tetrahydrothiazolo[5,4- c]pyridyl(-2-yl), (4,5,6,7)-Tetrahydrothieno[3,2- c]pyridyl, (1,2,3,4)-Tetrahydroisochinolyl(-6-yl), Thiazolo[5,4-c]pyridyl(-2-yl), Pyrolo[1,2- b]pyridazinyl, Pyrazo[1,5- a]pyridyl, Imidazo[1,2- a]pyridyl, Imidazo[1,5- a]pyridyl, Imidazo[1,2- b]pyridazinyl, Imidazo[1,5- a]pyrimidinyl, 1,2,4-Triazolo[4,3- a]pyridyl, 1,2,4-Triazolo[4,3- b]pyridazinyl (bevorzugte Ausführungsformen sind in Klammern angegeben).

[0090] Exemplarische "nicht- aromatische heterozyklische Gruppen" schließen 3- bis 8- gliedrige gesättigte und ungesättigte aromatische heterozyklische Gruppen ein, beispielsweise Azetidiny, Oxilany, Oxetany, Thietany, Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuryl, Thiolany, Pyrazolinyl, Pyrazolidinyl, Pyperidyl, Tetrahydropyranyl, Pyperadinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl und Chinuclidinyl.

[0091] Exemplarische "Substituenten" der "optional substituierten Kohlenwasserstoffgruppe" oder der "optional substituierten heterozyklischen Gruppe" in Q schließen ein (a) Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Cycloalkyl und Cycloalkenyl, (b) heterozyklische Gruppen, (c) Amino, (d) Imido, Amidino, Hydroxyl, Thiol und Oxo, (e) Halogenatome, wie z. B. Fluor, Chlor, Brom und Iod, Cyano und Nitro, (f) Carboxyl und (g) Carbamoyl, Thiocarbamoyl, Sulfonyl, Sulfinyl, Sulfid und Acyl. Von den (a) bis (g) wie oben beschrieben, können die Gruppen, ausgenommen (e), des Weiteren einen Substituenten umfassen.

[0092] Die "optional substituierte Kohlenwasserstoffgruppe " und die "optional substituierte heterozyklische Gruppe" in Q können zufällig substituiert sein mit 1 bis 5 solcher Substituenten. Solche Substituenten (a) bis (f) werden im weiteren Detail beschrieben.

(a) Die Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl-, Cycloalkyl- und Cycloalkenylgruppen können irgendwelche der "Alkylgruppen", "Alkenylgruppen", "Alkynylgruppen", "Arylgruppen", "Cycloalkylgruppen" und "Cycloalkenylgruppen", erwähnt als Beispiele der "Kohlenwasserstoffgruppe" für Q sein, und die bevorzugten sind C₁₋₆-Alkylgruppen, C₂₋₆-Alkenylgruppen, C₂₋₆-Alkynylgruppen, C₆₋₁₄-Arylgruppen, C₃₋₇-Cycloalkylgruppen und C₃₋₆-Cycloalkenylgruppen.

Diese Gruppen können des Weiteren einen optionellen Substituenten RI (wobei RI eine Gruppe repräsentiert, ausgewählt aus C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl, Carboxyl, Carbamoyl, welches optional mono- oder disubstituiert ist mit einem C₁₋₆-Alkyl, Halogen, C₁₋₆-Alkyl, halogenierten C₁₋₆-Alkyl, Amino, welches optional mono- oder disubstituiert ist mit einem C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenoylamino, Nitro, Hydroxyl, Oxo, Cyano und Amidino) einschließen.

(b) Die heterozyklische Gruppe kann irgendeine der "aromatischen heterozyklischen Gruppen" und "nicht-aromatischen heterozyklischen Gruppen" erwähnt als Beispiele für die "heterozyklische Gruppe" für Q sein, und die bevorzugten sind (I) "5- oder 6- gliedrige monozyklische aromatische heterozyklische Gruppen", (II) "8- bis 12- gliedrige, fusionierte, aromatische heterozyklische Gruppen" und (III) "3- bis 8- gliedrige, gesättigte oder ungesättigte, nicht- aromatische heterozyklische Gruppen", welche 1 bis 4 Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoffatomen, Sauerstoffatomen und Schwefelatomen zusätzlich zu den Kohlenstoffatomen enthalten.

[0093] Diese Gruppen können des Weiteren einen optionellen Substituenten RII enthalten (wobei RII eine Gruppe, ausgewählt aus C₁₋₆-Alkylgruppen, C₁₋₆-Alkanoylgruppen und der Benzoylgruppe repräsentiert).

(c) Die "optional substituierte Aminogruppe" kann beispielsweise eine Aminogruppe sein, die optional mono- oder disubstituiert ist mit dem Substituent RIII (worin RIII eine Gruppe repräsentiert, ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkanoyl, C₂₋₆-Alkenoyl, Benzoyl und C₁₋₆-Alkoxycarbonyl, optional substituiert mit 1 bis 5 Halogenatomen), oder eine 3- bis 8- gliedrige monozyklische Aminogruppe, die optional substituiert ist mit einer Gruppe, ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl, C₇₋₁₀-Aralkyl und C₆₋₁₀-Aryl.

(d) Exemplarische Substituenten in der "optional substituierten Imido, der optional substituierten Amidinogruppe, der optional substituierten Hydroxylgruppe und der optional substituierten Thiolgruppe" schließen RIII (RIII repräsentiert eine Gruppe, ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkanoyl, C₂₋₆-Alkenoyl, Benzoyl und C₁₋₆-Alkoxycarbonyl, optional substituiert mit 1 bis 5 Halogenatomen), wie in (c) beschrieben ein. Folglich schließen die Beispiele von (d) C₁₋₆-Alkylimido, die Formimidogruppe oder die Amidinogruppe, die Benzylgruppe, C₁₋₆-Alkanoyloxygruppen und Oxogruppen ein.

(e) Halogenatome wie z. B. Fluor-, Chlor-, Brom- und Iod-, Cyanogruppen und Nitrogruppen.

(f) Die "optional substituierten Carboxylgruppen" schließen Carboxylgruppen, C₁₋₆-Alkoxycarbonylgruppen, C₇₋₁₂-Caryloxy-carbonylgruppen und C₆₋₁₀-Aryl-C₁₋₄-alkoxycarbonylgruppen ein, und die Arylgruppe in solch einem (f) ist optional substituiert mit dem Substituenten RIV. RIV repräsentiert eine Aminogruppe, die mono-

oder disubstituiert ist mit dem Substituenten RII (worin RII eine C₁₋₆-Alkylgruppe repräsentiert, eine C₁₋₆-Alkanoylgruppe oder Benzoylgruppe) von (b); ein Halogenatom; eine Hydroxylgruppe; eine Nitrogruppe; eine Cyanogruppe; eine C₁₋₆-Alkylgruppe, die optional substituiert ist mit 1 bis 5 Halogenatomen; oder einer Alkoxygruppe, die optional substituiert ist mit 1 bis 5 Halogenatomen.

(g) Die "optional substituierte Carbamoylgruppe, die optional substituierte Thiocarbamoylgruppe, das optional substituierte Sulfonyl, das optional substituierte Sulfinyl, das optional substituierte Sulfid und die optional substituierte Acylgruppe" sind beispielsweise die Gruppen, repräsentiert durch -CONRgRg', -CSN-RgRg', -SO_y-Rg oder -CO-Rg, wobei:

Rg ein Wasserstoffatom oder den Substituenten RV repräsentiert (wobei RV C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₆₋₁₀-Aryl, C₇₋₁₀-Aralkyl oder eine heterozyklische Gruppe repräsentiert, und die heterozyklische Gruppe eine heterozyklische Gruppe ist, die 1 bis 4 Heteroatome enthält, ausgewählt aus Sauerstoffatom, Schwefelatom und Stickstoffatom zusätzlich zu den Kohlenstoffatomen, welche irgendwelche der Folgenden darstellen: (I) eine 5- oder 6- gliedrige monozyklische aromatische heterozyklische Gruppe, (II) eine 8- bis 12- gliedrige fusionierte aromatische heterozyklische Gruppe und (III) eine 3- bis 8- gliedrige gesättigte oder ungesättigte nicht-aromatische heterozyklische Gruppe und die Alkyl-, die Cycloalkyl-, die Aryl-, die Aralkyl- oder die heterozyklische Gruppe ist des Weiteren optional substituiert mit dem Substituenten RIV von (f));

Rg' ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe, ausgewählt aus C₁₋₆-Alkylgruppen, C₃₋₆-Cycloalkylgruppen und C₇₋₁₀-Aralkylgruppen ist; und
y 0, 1 oder 2 ist.

[0094] In der Verbindung der Formel (I) ist Q vorzugsweise wie unten beschrieben.

[0095] [1- 1- a] Beispiele der "optional substituierten Kohlenwasserstoffgruppe" oder der "optional substituierten heterozyklischen Gruppe" schließen ein:

(1) C₁₋₁₀-Alkylgruppen; (2) C₂₋₆-Alkenylgruppen; (3) C₂₋₆-Alkynylgruppen; (4) C₃₋₉-Cycloalkylgruppen; (5) C₃₋₆-Cycloalkenylgruppen; (6) C₄₋₆-Cycloalkandienylgruppen; (7) C₆₋₁₄-Arylgruppen; und (8) (I) "5- oder 6- gliedrige monozyklische aromatische heterozyklische Gruppen", (II) "8- bis 12- gliedrige, fusionierte aromatische heterozyklische Gruppen" und (III) "3- bis 8- gliedrige, gesättigte oder ungesättigte nicht- aromatische heterozyklische Gruppen", die 1 bis 4 Heteroatome enthalten, ausgewählt aus Stickstoffatom, Sauerstoffatom und Schwefelatom zusätzlich zu den Kohlenstoffatomen und jede Gruppe der oben genannten (1) bis (8) kann entweder unsubstituiert oder substituiert sein mit 1 bis 5 Substituenten der Klasse, ausgewählt aus (a- 1) bis (g- 1) wie unten beschrieben.

[0096] Die Klassen sind:

(a- 1): C₁₋₆-Alkylgruppen, C₂₋₆-Alkenylgruppen, C₂₋₆-Alkynylgruppen, C₆₋₁₄-Arylgruppen, C₃₋₇-Cycloalkylgruppen und C₃₋₆-Cycloalkenylgruppen. Diese Substituenten sind optional des Weiteren substituiert mit dem Substituenten RI (wobei RI eine Gruppe repräsentiert, ausgewählt aus C₁₋₆-Alkoxy; C₁₋₆-Alkoxycarbonyl; Carboxyl; Carbamoyl, welches optional mono- oder disubstituiert ist mit einem C₁₋₆-Alkyl; einem Halogen; C₁₋₆-Alkyl; halogeniertem C₁₋₆-Alkyl; Amino, welches optional mono- oder disubstituiert ist mit einem C₂₋₆-Alkyl; C₂₋₆-Alkenoylamin; Nitro; Hydroxy; Oxo; Cyano; und Amidino).

(b- 1): eine heterozyklische Gruppe, enthaltend 1 bis 4 Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoffatom, Schwefelatom und Stickstoffatom, zusätzlich zu den Kohlenstoffatomen, die irgendeine ist aus (I) eine "5- oder 6- gliedrige, monozyklische aromatische heterozyklische Gruppe", (II) eine "8- bis 12- gliedrige, fusionierte aromatische heterozyklische Gruppe" und (III) eine "3- bis 8- gliedrige, gesättigte oder ungesättigte, nicht-aromatische heterozyklische Gruppe". Diese heterozyklischen Gruppen sind optional des Weiteren substituiert mit RII (wobei RII eine Gruppe repräsentiert, ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkanoyl und Benzoyl).

(c- 1): eine Aminogruppe, die optional substituiert ist mit dem Substituenten RIII (wobei RIII eine Gruppe repräsentiert, ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkanoyl, C₂₋₆-Alkenoyl, Benzoyl und C₁₋₆-Alkoxycarbonyl, optional substituiert mit 1 bis 5 Halogenatomen) und eine 3- bis 8- gliedrige monozyklische Aminogruppe, die optional substituiert ist mit einer Gruppe, ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl, C₇₋₁₀-Aralkyl und C₆₋₁₀-Aryl.

(d- 1): eine Imidoylgruppe, eine Amidinogruppe, eine Hydroxylgruppe und eine Thiolgruppe. Diese Substituenten sind optional substituiert mit Gruppen, ausgewählt aus den Substituenten RIII, wie oben unter (c- 1) beschrieben.

(e- 1): ein Halogenatom, wie z. B. Fluor, Chlor, Brom und Iod, eine Cyanogruppe und eine Nitrogruppe.

(f- 1): eine Carboxylgruppe, eine C₁₋₆-Alkoxycarbonylgruppe, eine C₇₋₁₂-Aryloxycarbonylgruppe und eine C₆₋₁₀-Aryl-C₁₋₄-alkoxycarbonylgruppe; und die Arylgruppe in solch einem (f- 1) ist optional substituiert mit dem Substituent RIV (wobei RIV Amino repräsentiert, welches optional mono- oder disubstituiert ist mit Gruppen, ausgewählt aus RIII, wie oben unter beschrieben, (c- 1); C₁₋₆-Alkyl oder C₁₋₆-Alkoxy, welches optional substituiert ist mit 1 bis 5 Halogenatomen; ein Halogenatom; Hydroxyl; Nitro; und Cyano).

(g- 1): eine Gruppe -CONRgRg', -CSNRgRg', -CO-Rg und -SOy-Rg wobei:

Rg ein Wasserstoffatom oder den Substituenten RV repräsentiert (wobei RV Folgendes repräsentiert: C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₆₋₁₀-Aryl, C₇₋₁₀-Aralkyl oder eine heterozyklische Gruppe, und die heterozyklische Gruppe eine heterozyklische Gruppe ist, die 1 bis 4 Heteroatome enthält, die ausgewählt sind aus Sauerstoffatom, Schwefelatom und Stickstoffatom, zusätzlich zu den Kohlenstoffatomen, die irgendwelche der Folgenden darstellen: (I) eine 5- oder 6- gliedrige monozyklische aromatische heterozyklische Gruppe, (II) eine 8- bis 12- gliedrige fusionierte aromatische heterozyklische Gruppe und (III) eine 3- bis 8- gliedrige, gesättigte oder ungesättigte, nicht- aromatische heterozyklische Gruppe, und das Alkyl, das Cycloalkyl, das Aryl, das Aralkyl oder die heterozyklische Gruppe ist optional des Weiteren mit Substituenten RIV substituiert, wie beschrieben unter (f- 1));

Rg' ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe, ausgewählt aus C₁₋₆-Alkylgruppen, C₃₋₆-Cycloalkylgruppen und C₇₋₁₀-Aralkylgruppen ist; und
y 0, 1 oder 2 ist.

[0097] In den Gruppen gezeigt in (a- 1) bis (g- 1), wie oben beschrieben, sind die "am meisten bevorzugten Gruppen" Substituenten, die folgende einschließen C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, Halogenatom, halogeniertes C₁₋₆-Alkyl, Cyano, Amino, Hydroxyl, Carbamoyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₂₋₆-Alkenyloxy, C₂₋₆-Alkynyloxy, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkylsulfinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, Mono-/Di-C₁₋₆-alkylamino, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl, C₂₋₆-Alkanoyl, C₂₋₆-Alkanoylamino, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl, Carboxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-C₁₋₆-alkyl, Carbamoyl-C₁₋₆-alkyl, N-(C₁₋₆)-Alkylcarbamoyl-C₁₋₆-alkyl, N,N-Di-C₁₋₆-alkylcarbamoyl-C₁₋₆-alkyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenylsulfinyl, Phenylsulfonyl, Benzyl und Benzoyl, und der aromatische Ring in diesen Substituenten kann substituiert mit 1 bis 3 Substituenten sein, ausgewählt aus Halogenatomen, Trifluormethyl, Cyano, Hydroxyl, Amino, Nitro, Carboxyl, Carbamoyl, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Mono-/Di-C₁₋₆-alkylamino, Di-C₁₋₆-alkylcarbamoyl, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl, N-C₁₋₆-Alkylcarbamoyl, N,N-Di-C₁₋₆-alkylcarbamoyl und C₂₋₆-Alkenoylamino.

[0098] [1- 1- b] Vorzugsweise ist Q (1) eine C₁₋₆-Alkylgruppe, (2) eine C₂₋₆-Alkenylgruppe, (7) eine C₆₋₁₄-Arylgruppe oder (8) (I) eine 5- bis 6- gliedrige, monozyklische aromatische heterozyklische Gruppe, (II) eine 8- bis 12- gliedrige, fusionierte aromatische heterozyklische Gruppe oder (III) eine 3- bis 8- gliedrige, gesättigte oder ungesättigte, nicht-aromatische heterozyklische Gruppe, die 1 bis 4 Heteroatome enthält, ausgewählt aus Stickstoffatom, Sauerstoffatom und Schwefelatom, zusätzlich zu den Kohlenstoffatomen und jede Gruppe in (1), (2), (7) und (8) ist optional mono- oder disubstituiert an einer zufälligen Position ist mit dem Substituenten der Klasse, ausgewählt aus [1- 1](a- 1) bis (g- 1) (und am meisten bevorzugt aus denjenigen, die als "insbesondere bevorzugte Gruppen" aufgeführt sind).

[0099] [1- 1- c] Mehr bevorzugt ist Q (1') oder (2'): eine C₁₋₆-Alkylgruppe (am meisten bevorzugt eine C₁₋₂-Alkylgruppe) oder eine C₂₋₆-Alkenylgruppe (am meisten bevorzugt eine C₂-Alkenylgruppe) substituiert mit einem Substituenten, ausgewählt aus Substituent (a- 1): einer C₆₋₁₄-Arylgruppe und Substituent (b- 1): einer aromatischen Gruppe, ausgewählt aus (I) 5- oder 6- gliedrigen monozyklischen aromatischen heterozyklischen Gruppen und (II) 8- bis 12- gliedrigen fusionierten aromatischen heterozyklischen Gruppen, die 1 bis 4 Heteroatome enthalten, ausgewählt aus Stickstoffatom, Sauerstoffatom und Schwefelatom, zusätzlich zu den Kohlenstoffatomen; oder

(7'): eine C₆₋₁₄-Arylgruppe, die optional substituiert ist mit 1 bis 2 Halogenatomen; oder (8') : eine heterozyklische Gruppe, die (I) eine 5- oder 6- gliedrige, monozyklische, aromatische heterozyklische Gruppe, (II) eine 8- bis 12- gliedrige, fusionierte aromatische heterozyklische Gruppe oder (III) eine 3- bis 8- gliedrige, gesättigte oder ungesättigte, nicht- aromatische heterozyklische Gruppe ist, welche 1 bis 4 Heteroatome enthält, die ausgewählt sind aus Stickstoffatom, Sauerstoffatom und Schwefelatom, zusätzlich zu den Kohlenstoffatomen, und wobei die Kohlenstoffatome mono- oder disubstituiert mit einem Halogenatom sind.

[0100] Der aromatische Ring in dem oben genannten Substituenten (1') oder (2') ist optional substituiert mit 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus Halogenatomen, Trifluormethyl, Cyano, Hydroxyl, Amino, Nitro, Carboxyl, Carbamoyl, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Mono-/Di-C₁₋₆-alkylamino, Di-C₁₋₆-alkylcarbamoyl, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl, N-C₁₋₆-Alkylcarbamoyl, N,N-Di-1-6-alkylcarbamoyl und C₂₋₆-Alkenoylamino.

[0101] Der aromatische Ring in dem Substituenten (7') und (8') ist auch optional mono- oder disubstituiert an zufälliger Position mit dem Substituenten der Klasse, ausgewählt aus [1- 1](a- 1) bis (g- 1) (und am meisten bevorzugt aus denjenigen aufgeführt unter "insbesondere bevorzugten Gruppen").

[0102] [1- 1- d] Immer noch mehr bevorzugt ist Q eine Benzylgruppe, Phenethylgruppe, Styrylgruppe, 1-Naphthylgruppe, 2-Naphthylgruppe, Benzofuran-2-ylgruppe, Benzo[b]thien-2-ylgruppe, Indolyl-2-ylgruppe,

Chinolin-3-ylgruppe, 1N-Benzimidazol-2-ylgruppe, Benzoxazol-2-ylgruppe, Benzothiazol-2-ylgruppe, 2H-Benzopyran-3-ylgruppe, 4-Vinylphenylgruppe, 4-Benzolsulfonyl-thiophen-2-ylgruppe oder 5-(2-Pyridyl)thiophen-2-ylgruppe, und der aromatische Ring in solch einer Gruppe ist optional mono- oder disubstituiert mit einem Halogenatom (am meisten bevorzugt mit einem Chloratom oder einem Bromatom) oder einer C₁₋₆-Alkylgruppe (am meisten bevorzugt einer Methylgruppe).

[0103] [1- 2] In der Verbindung der Formel (I) ist A ein Wasserstoffatom; oder

- (1) eine optional substituierte, gesättigte oder ungesättigte, 5- oder 6- gliedrige, zyklische Kohlenwasserstoffgruppe oder eine optional substituierte, gesättigte oder ungesättigte, 5- oder 6- gliedrige, heterozyklische Gruppe,
- (2) eine optional substituierte Aminogruppe, oder
- (3) eine optional substituierte Imidoylegruppe.

[0104] [1- 2- a] In der (1) optional substituierten, gesättigten oder ungesättigten, 5- oder 6- gliedrigen, zyklischen Kohlenwasserstoffgruppe, oder optional substituierten, gesättigten oder ungesättigten, 5- oder 6- gliedrigen, heterozyklischen Gruppe

korrespondiert die "gesättigte oder ungesättigte, 5- oder 6- gliedrige, zyklische Kohlenwasserstoffgruppe" mit denjenigen, die 5 oder 6 Kohlenstoffatome enthalten unter den zyklischen Kohlenwasserstoffgruppen aufgeführt als "allzyklischen Kohlenwasserstoffgruppen" und "Arylgruppen" in Q. Beispiele sind Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclopentenyl, Cyclopentadienyl, Cyclohexadienyl und Phenyl.

[0105] Beispielartige "gesättigte oder ungesättigte, 5- oder 6- gliedrige, heterozyklische Gruppen" sind 5- oder 6- gliedrige, monozyklische Gruppen in den heterozyklischen Gruppen dargestellt in den "aromatischen heterozyklischen Gruppen und gesättigten oder ungesättigten, nicht- aromatischen heterozyklischen Gruppen" in Q. Die heterozyklischen Gruppen enthalten zumindest ein (und bevorzugt 1 bis 4) Heteroatom, ausgewählt aus N, O und S, zusätzlich zu den Kohlenstoffatomen.

[0106] Um genauer zu sein, enthalten "nicht- aromatische heterozyklische Gruppen" Azetidiny, Oxilany, Oxetany, Thietany, Pyrrolidiny, Tetrahydrofuryl, Thiolany, Pyrazoliny, Pyrazolidiny, Pyperidyl, Tetrahydropyranyl, Pyperadiny, Morpholiny, Thiomorpholiny und Quinuclidiny, und exemplarische "aromatische heterozyklische Gruppen" enthalten Pyrolyl, Furyl, Thienyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyrazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Furazanyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyridaziny, Pyrimidiny, Pyraziny, 1,2,3-Triazinyl, 1,2,4-Triazinyl, 1,2,5-Triazinyl, 1,3,5-Triazinyl und Thiadiaziny.

[0107] Der Ring in A ist optional weiter substituiert mit 1 bis 3 Substituenten R_q (worin R_q irgendeiner der Substituenten (1) bis (8) von Q ist, welcher optional substituiert ist mit einem der Substituenten (a) bis (f)) Alternativ ist der Ring in A optional mono- oder disubstituiert mit einer Gruppe ausgewählt aus:

R₁ (worin R₁ irgendeine Gruppe, ausgewählt aus der Gruppe A (Wasserstoffatom, Halogenatome, Trifluormethylgruppe, Trifluormethoxygruppe, Carboxylgruppe, Carbamoylgruppe, Sulfamonylgruppe, Aminogruppe, Cyanogruppe, Nitrogruppe, niedere Alkanoylgruppen, niedere Alkoxygruppen, niedere Alkoxy-carbonylgruppen, niedere Alkylsulfonylgruppen, niedere Alkylsulfinylgruppen, mono- oder disubstituierte niedere Alkylamino-gruppen, zyklische Aminogruppen, niedere Alkanoylaminogruppen, Phenylgruppe, Phenoxygruppe, Benzyl-oxylgruppe, Benzoylgruppe, Mercaptogruppe, niedere Alkylthiogruppen, niedere Alkylthiocarbonylgruppen, Hydroxygruppe, und mono- oder disubstituierte niedere Alkylaminocarbonylgruppen); einem Sauerstoffatom, welches eine N-Oxidgruppe ausbildet mit einem zyklischen Stickstoffatom; und niedrigeren Alkylgruppen, niedrigeren Alkoxygruppen, niedrigeren Alkenylgruppen, einer Phenylgruppe, 5- oder 6- gliedrigen heterozyklischen Gruppen, welche optional substituiert sind an irgendeiner zufälligen Anzahl von Positionen mit dem Substituenten von Gruppe A).

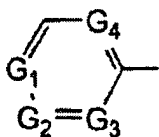
[0108] [1- 2- b] Beispiele der optional substituierten Aminogruppe von (2) sind Aminogruppen, die optional mono- oder disubstituiert sind mit dem Substituenten RVII (worin RVII eine C₁₋₁₀-Alkylgruppe, eine Formimidgruppe, eine Acetimidoylgruppe, eine C₂₋₆-Alkenylgruppe, eine C₃₋₆-Cycloalkenylgruppe, eine C₃₋₉-Cycloalkylgruppe, eine C₄₋₆-Cycloalkandienylgruppe, oder eine C₆₋₁₄-Arylgruppe ist). Es sollte festgehalten werden, dass die zyklische Aminogruppe innerhalb der "gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6- gliedrigen heterozyklischen Gruppen" von [1- 2- a] (1) enthalten ist.

[0109] [1- 2- c] Beispiel der optional substituierten Imidoylegruppe von (3) schließen ein:
die Gruppe: -C(RVII)=N-RVII"

(worin RVII' und RVII'' gleich oder verschieden voneinander sind und zufällig ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom und den Substituenten RVII wie oben in (2) beschrieben).

[0110] Es sollte festgehalten werden, dass die zyklische Imidoylegruppe enthalten ist innerhalb von [1- 2- a] (1) "ungesättigten 5- oder 6- gliedrigen, heterozyklischen Gruppen".

[0111] Mehr bevorzugt ist A ein Wasserstoffatom; oder [1- 2- a1] eine 5- gliedrige, aromatische, monozyklische heterozyklische Gruppe, welche 1 bis 4 Stickstoffatome oder 1 bis 3 Sauerstoffatome oder Schwefelatome zusätzlich zu den Kohlenstoffatomen enthalten kann, oder die folgende Gruppe:



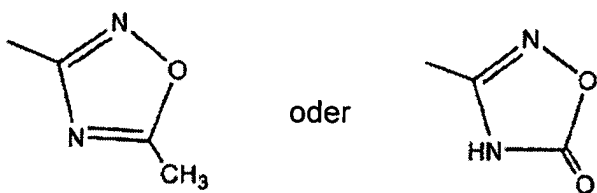
wobei G1, G2, G3 und G4 unabhängig voneinander CH oder N sind, und alle Ringe optional mono- oder disubstituiert sind mit irgendeinem der (a) bis (g) wie oben beschrieben;

[1- 2- b1] eine Aminogruppe, welche optional mono- oder disubstituiert ist mit einer C₁₋₁₀-Alkylgruppe oder einer C₆₋₁₄-Arylgruppe, einer Formimidoylaminogruppe, oder einer Acetimidoylaminogruppe; oder

[1- 2- c1] die Gruppe: -N(Ra'')-C(Ra')=N-Ra oder die Gruppe: -C(Ra')=N-Ra (worin in jeder Gruppe Ra'' ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₆-Alkylgruppe ist;

Ra' ein Wasserstoffatom ist; eine C₁₋₆-Alkylgruppe; eine C₁₋₆-Alkanoylgruppe; eine Benzoylgruppe; eine Aminogruppe, welche optional mono- oder disubstituiert ist mit einer Gruppe, ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl, einem C₁₋₆-Alkanoyl oder einem Benzoyl; oder einer C₁₋₆-Alkoxygruppe; und

Ra ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkylgruppe, eine C₁₋₆-Alkanoylgruppe, oder Benzoylgruppe), oder alternativ die -C(Ra')=N-Ra-Gruppe in jeder Gruppe folgende Formel ausbilden kann:



[0112] [1- 3] In der Verbindung von Formel (I) ist B

[1- 3- a] eine Einfachbindung, eine Carbonylgruppe, -S(O)_x (worin x ist typischerweise 0 bis 2 ist, vorzugsweise 2 ist), oder eine optional substituierte C₁₋₂-Alkylengruppe (welche typischerweise substituiert ist mit einer optional halogenierten C₁₋₆-Alkylgruppe oder einer optional halogenierten C₁₋₆-Alkoxygruppe),

[1- 3- b] vorzugsweise eine Einfachbindung, eine Carbonylgruppe oder -SO₂-, und

[1- 3- c] mehr bevorzugt eine Einfachbindung.

[0113] [1- 4] In der Verbindung von Formel (I), ist D

[0114] [1- 4- a] ein Wasserstoffatom, eine Gruppe -CO-R₅ (worin R₅ ein Wasserstoffatom oder ein Substituent ist) oder eine optional substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe (vorzugsweise eine C₁₋₆-Alkylgruppe optional substituiert mit R₁₅ wie unten beschrieben).

[0115] R₅ ist vorzugsweise eine Wasserstoffatom; eine Hydroxylgruppe; eine C₁₋₆-Alkylgruppe; eine C₁₋₆-Alkoxygruppe; eine C₁₋₆-Alkoxy-carbonylalkylgruppe; eine Phenoxygruppe oder eine Benzyloxygruppe, wobei jede davon optional substituiert ist mit einem C₁₋₆-Alkyl, einem C₁₋₆-Alkoxy, oder einem Halogenatom; oder einer optional substituierte Aminogruppe; und insbesondere einer Gruppe -NR₆R₇ (worin R₆ und R₇ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom sind, ein C₁₋₆-Alkyl, ein C₄₋₇-Cycloalkyl, oder ein C₂₋₆-Alkenyl; oder R₆ und R₇ können zusammen einen 5- bis 7- gliedrigen heterozyklischen Ring ausbilden mit dem Stickstoffatom, an welches R₆ und R₇ binden, wobei der heterozyklische Ring optional des Weiteren umfasst 1 oder 2 Heteroatome, ausgewählt aus N, S und O); und solch ein Substituent R₅ ist optional des Weiteren substituiert mit einer Gruppe, ausgewählt aus Hydroxyl, Amino, Carboxyl, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl, Oxo, C₁₋₆-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl, Carboxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkyl-C₁₋₆-alkoxy-carbonyl und Carbamoyl-C₁₋₆-alkoxy).

[0116] [1- 4- b] Mehr bevorzugt ist D ein Wasserstoffatom; oder

1) eine Gruppe, ausgewählt aus einer Carboxylgruppe; einer C₁₋₆-Alkyl-carbonylgruppe; einer C₁₋₆-Alkoxy-carbonylgruppe; einer C₁₋₆-Alkoxy-carbonylalkyl-carbonylgruppe; einer Phenoxy-carbonylgruppe optional

substituiert mit einem C₁₋₆-Alkyl, einem C₁₋₆-Alkoxy oder einem Halogenatom; einer Benzyloxycarbonylgruppe optional substituiert mit einem C₁₋₆-Alkyl, einem C₁₋₆-Alkoxy oder einem Halogenatom;

2) eine Carbamoylgruppe, die optional mono- oder disubstituiert ist mit einem C₁₋₆-Alkyl; eine C₁₋₆-Alkoxy-carbamoylgruppe; eine C₁₋₆-Alkoxycarbonylalkylcarbamoylgruppe; eine zyklische Aminocarbonylgruppe, optional substituiert mit Oxo, Hydroxyl, Amino oder Carboxyl (und insbesondere eine Pyrrolidin-1-ylcarbonylgruppe, ein Piperidin-1-ylcarbonyl, ein Piperazin-1-ylcarbonyl, ein 4-Morpholinocarbonyl, ein Thiomorpholinocarbonyl oder ein 1,1-Dioxo-4-thiomorpholinocarbonyl); einer N-Phenylcarbamoylgruppe; oder einer Gruppe, ausgewählt aus den Gruppen, repräsentiert durch -CONH(CH₂)_pS(O)_qR₁₀ und -CONH(CH₂)_tNR₁₁R₁₂ (worin R₁₀, R₁₁ und R₁₂ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom sind, eine C₁₋₆-Alkylgruppe, eine Phenylgruppe oder eine C₁₋₆-Alkylphenylgruppe; p eine ganze Zahl von 0 bis 4 ist; q eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist; und t eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist); oder

3) eine C₁₋₆-Alkylgruppe (vorzugsweise Methyl oder Ethyl) optional substituiert mit R₁₅ (worin R₁₅ eine Carboxylgruppe; eine C₁₋₆-Alkoxycarbonylgruppe; Hydroxylgruppe; eine C₁₋₆-Alkoxygruppe; eine C₁₋₆-Alkanoyloxygruppe; eine Aminogruppe; eine mono- oder disubstituierte C₁₋₆-Alkylaminogruppe; eine C₁₋₆-Alkanoylaminogruppe; eine C₁₋₆-Alkylsulfonylaminogruppe; eine 5- oder 6-gliedrige zyklische Aminogruppe optional substituiert mit Oxo, Hydroxyl, Amino oder Carboxyl (und insbesondere ein Pyrrolidin-1-yl, ein Piperidin-1-yl, ein Piperazin-1-yl, ein 4-Morpholino, ein Thiomorpholino oder ein 1,1-dioxo-4-thiomorpholino); oder eine N-Hydroxyiminogruppe (eine Aldoximgruppe) repräsentiert).

[0117] [1- 4- c] Noch mehr bevorzugt ist D ein Wasserstoffatom; oder

1) eine Gruppe, ausgewählt aus einer Carboxylgruppe, einer C₁₋₂-Alkylcarbonylgruppe, einer C₁₋₂-Alkoxy-carbonylgruppe und einer C₁₋₂-Alkoxycarbonylalkylcarbonylgruppe; oder eine Gruppe, ausgewählt aus einer Phenoxycarbonylgruppe, die optional substituiert ist mit einem C₁₋₂-Alkyl, einem C₁₋₂-Alkoxy oder einem Halogenatom, oder einer Benzyloxycarbonylgruppe, die optional substituiert ist mit einem C₁₋₂-Alkyl, einem C₁₋₂-Alkoxy oder einem Halogenatom;

2) eine Carbamoylgruppe, die optional mono- oder disubstituiert ist mit einem C₁₋₂-Alkyl; eine C₁₋₂-Alkoxy-carbamoylgruppe; eine C₁₋₂-Alkoxycarbonylalkylcarbamoylgruppe; eine zyklischen Aminocarbonylgruppe, welche optional substituiert ist mit Oxo, Hydroxyl, Amino oder Carboxyl (und insbesondere eine Pyrrolidin-1-ylcarbonylgruppe, ein Piperidin-1-ylcarbonyl, ein Piperazin-1-ylcarbonyl, eine 4-Morpholinocarbonylgruppe, eine Thiomorpholinocarbonylgruppe oder eine 1,1-Dioxo-4-thiomorpholinocarbonylgruppe); oder

3) eine Methylgruppe oder eine Ethylgruppe optional substituiert mit R₁₅' (worin R₁₅' eine Carboxylgruppe; eine C₁₋₂-Alkoxycarbonylgruppe; eine Hydroxylgruppe; eine C₁₋₂-Alkoxygruppe; eine C₁₋₃-Alkanoyloxygruppe; eine Aminogruppe; eine mono- oder disubstituierte C₁₋₂-Alkylaminogruppe; eine C₁₋₂-Alkanoylaminogruppe; eine Pyrrolidin-1-ylgruppe, eine Piperidin-1-ylgruppe, eine Piperazin-1-ylgruppe, eine 4-Morpholinogruppe, eine Thiomorpholinogruppe oder eine 1,1-Dioxo-4-thiomorpholinogruppe repräsentiert, wobei jede davon optional substituiert ist mit Oxo, Hydroxyl, Amino oder Carboxyl).

[0118] [1- 5] In Formel (I), ist X

[1- 5- a] eine Methingruppe, optional substituiert mit A'- B' (worin A' eine Gruppe, ausgewählt aus denjenigen ist, definiert für A und B' eine Gruppe ausgewählt aus denjenigen, definiert für B ist) oder ein Stickstoffatom, und

[1- 5- b] vorzugsweise eine Methingruppe oder ein Stickstoffatom, und

[1- 5- c] mehr bevorzugt ein Stickstoffatom.

[0119] [1- 6] In Formel (I), ist Y

[1- 6- a] ein Sauerstoffatom, -S(O)_y- (worin y eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist) oder eine optional substituierte Iminogruppe (-NH-), worin der Substituent für die Iminogruppe ist: 1) -CO-R₅ (worin R₅ eine Gruppe, ausgewählt aus denjenigen ist, wie oben definiert); 2) eine C₁₋₆-Alkylgruppe optional substituiert mit R₁₅ (worin R₁₅ eine Gruppe aus denjenigen ist, definiert wie oben); 3) eine C₁₋₆-Alkylgruppe, eine C₁₋₆-Alkoxy- oder Phenylgruppe, die optional substituiert ist mit einem Halogenatom; oder 4) eine N-Oxidgruppe, wie beschrieben für D in [4].

[1- 6- b] Vorzugsweise ist Y ein Sauerstoffatom; oder

[1-6-c] alternativ -S(O)_y- (worin y eine ganze Zahl von 0 bis 2 und vorzugsweise 0 ist), oder

[1- 6- d] eine unsubstituierte Iminogruppe (-NH-).

[0120] [1- 7] In Formel (I) ist Z

[1-7-a] eine Methylengruppe, eine Carbonylgruppe oder eine Thiocarbonylgruppe, und

[1-7-b] vorzugsweise eine Carbonylgruppe.

[0121] [1- 8] In Formel (I) ist T

[1- 8- a] $-S(O)_z-$ (worin z eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist und vorzugsweise 2 ist), eine Carbonylgruppe oder eine optional substituierte C_{1-2} -Alkylengruppe (insbesondere eine C_{1-2} -Alkylengruppe, die optional substituiert ist mit einer optional halogenierten C_{1-6} -Alkylgruppe oder einer optional halogenierten C_{1-2} -Alkoxygruppe), und [1- 8- b] vorzugsweise $-SO_2-$ oder $-CH_2-$.

[0122] [1- 9] In Formel (I) sind l , m und n

[1- 9- a] unabhängig voneinander eine ganze Zahl, ausgewählt aus 0, 1 und 2, unter der Bedingung, dass l und m nicht zugleich 0 sind, und

[1- 9- b] mehr bevorzugt ist l 1; m ist 0 oder 1; und n ist 1.

[0123] [1- 10] In Formel (I) ist r 0 oder 1. Die Bindung, angedeutet durch die unterbrochene Linie und die durchgezogene Linie ist eine einfache Bindung oder eine Doppelbindung (wenn r gleich 0 ist).

[0124] [1- 11] Exemplarische Substituenten des Rings, enthaltend X , und des Rings, enthaltend Y , und des Rings, enthaltend Z , schließen eine Oxogruppe ($=O$); eine Hydroxyiminogruppe ($=N \sim OH$); eine Alkoxyiminogruppe ($=N \sim OR_i$, worin R_i eine C_{1-6} -Alkylgruppe, optional substituiert mit einem Substituenten ist, der vorzugsweise eine Gruppe darstellt, ausgewählt aus Halogen, Hydroxyl und Carboxyl); und Gruppen, gezeigt für D in [1- 4] ein, und die bevorzugten Substituenten sind eine Oxogruppe, eine Hydroxylgruppe, eine Carboxylgruppe, Halogenatome, eine C_{1-6} -Alkylgruppe, eine C_{2-6} -Alkenylgruppe und eine C_{2-6} -Alkynylgruppe. Unter diesen sind die C_{1-6} -Alkylgruppen, die C_{2-6} -Alkenylgruppen und die C_{2-6} -Alkynylgruppen optional weiter substituiert mit dem Substituenten R_l (worin R_l eine Gruppe repräsentiert, die ausgewählt ist aus C_{1-6} -Alkoxy; C_{1-6} -Alkoxy-carbonyl; Carboxyl; Carbamoyl optional mono- oder disubstituiert mit C_{1-6} -Alkyl; Halogen; C_{1-6} -Alkyl; halogeniertem C_{1-6} -Alkyl; Amino optional mono- oder disubstituiert mit einem C_{1-6} -Alkyl; C_{2-6} -Alkenoylamino; Nitro; Hydroxyl; Oxo; Cyano; und Amidino). Insbesondere bevorzugte Substituenten sind C_{1-6} -Alkoxygruppen und eine Carboxylgruppe.

Vorzugsweise

[1- 11- a] ist der Substituent des Rings, der X enthält, vorzugsweise eine Oxogruppe, eine Hydroxylgruppe, eine niedere Alkylgruppe oder eine niedere Alkoxyalkylgruppe;

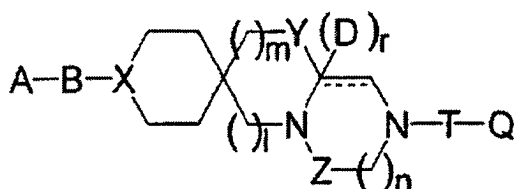
[1- 11- b] der Substituent des Rings enthaltend Y ist vorzugsweise eine Oxogruppe, eine Hydroxyiminogruppe oder eine substituierte Alkoxyiminogruppe ($=N \sim OR_i$, worin R_i eine C_{1-6} -Alkylgruppe, optional substituiert mit einem Substituenten ist, der vorzugsweise ausgewählt ist aus Halogen, Hydroxyl und Carboxy); und

[1-11-c] der Substituent des Rings enthaltend Z ist vorzugsweise eine Oxogruppe, eine Hydroxyiminogruppe oder eine substituierte Alkoxyiminogruppe ($=N \sim OR_i$, worin R_i eine C_{1-6} -Alkylgruppe ist, die optional substituiert ist mit einem Substituenten, der vorzugsweise ausgewählt ist aus Halogen, Hydroxyl und Carboxy), und die Position der Substitution schließt das Ersetzen des Carbonyls definiert als Z mit einer Hydroxyiminogruppe oder der substituierten Alkoxyiminogruppe ein.

[0125] Im Hinblick auf die Verbindungen der Formel (1) können die bevorzugten Verbindungen durch zufällige Kombinationen der [1- 1] bis [1- 11] wie oben beschrieben definiert sein. Beispiele der Verbindungen solcher Kombinationen sind unten dargestellt in [1- 12].

[1- 12]

[0126] In Formel (I)



Formel (I)

ist $Q(1)$ eine C_{1-10} -Alkylgruppe; (2) eine C_{2-6} -Alkenylgruppe; (3) eine C_{2-6} -Alkynylgruppe; (4) eine C_{3-9} -Cycloalkylgruppe; (5) eine C_{3-6} -Cycloalkenylgruppe; (6) eine C_{4-6} -Cycloalkadienylgruppe; (7) eine C_{6-14} -Arylgruppe; oder (8) eine heterozyklische Gruppe, enthaltend 1 bis 4 Heteroatome, ausgewählt aus einem Sauerstoffatom, einem Schwefelatom und einem Stickstoffatom zusätzlich zu den Kohlenstoffatomen, welche eine (I) eine 5- oder 6- gliedrige, monozyklische aromatische heterozyklische Gruppe darstellt, (II) eine 8- bis 12- gliedrige, fusionierte aromatische heterozyklische Gruppe oder (III) eine 3- bis 8- gliedrige, gesättigte oder ungesättigte, nicht- aromatische heterozyklische Gruppe; und jede Gruppe der oben genannten (1) bis (8) ist entweder un-

substituiert oder substituiert an 1 bis 5 zufälligen Positionen mit einem Substituenten der Klasse, ausgewählt aus (a) bis (g) wie unten beschrieben:

(a) C_{1-6} -Alkylgruppen und C_{6-14} -Arylgruppen, welche optional des Weiteren substituiert sind mit dem Substituenten RI (worin RI Folgendes repräsentiert: eine C_{1-6} -Alkoxygruppe, ein Halogen, eine C_{1-6} -Alkylgruppe, eine Aminogruppe, eine Hydroxylgruppe, eine Cyanogruppe oder eine Amidinogruppe);

(b) eine heterozyklische Gruppe, enthaltend 1 bis Heteroatome, ausgewählt aus einem Sauerstoffatom, einem Schwefelatom und einem Stickstoffatom zusätzlich zu den Kohlenstoffatomen, welche (I) eine 5- oder 6- gliedrige, monozyklische aromatische heterozyklische Gruppe darstellen, (II) eine 8- bis 12- gliedrige, fusionierte aromatische heterozyklische Gruppe oder (III) eine 3- bis 8- gliedrige, gesättigte oder ungesättigte, nicht- aromatische heterozyklische Gruppe; wobei die heterozyklischen Gruppen optional des Weiteren substituiert sind mit einem Substituenten RII (worin RII eine C_{1-6} -Alkylgruppe, eine C_{1-6} -Alkanoylgruppe oder eine Benzoylgruppe repräsentiert);

(c) eine Aminogruppe optional substituiert mit einem Substituenten, ausgewählt aus den Substituenten RIII (worin RIII Folgendes repräsentiert: eine C_{1-6} -Alkylgruppe, eine C_{1-6} -Alkanoylgruppe, eine Benzoylgruppe oder eine optional halogenierte C_{1-6} -Alkoxy-carbonylgruppe, eine C_{1-6} -Alkylimidoylgruppe, eine Formimidoylgruppe oder eine Amidinogruppe);

(d) eine Imidoylgruppe, eine Amidinogruppe, eine Hydroxylgruppe und eine Thiolgruppe, welche optional des Weiteren substituiert sind mit einer Gruppe, ausgewählt aus C_{1-6} -Alkylgruppen, C_{1-6} -Alkanoylgruppe, einer Benzoylgruppe und optional halogenierten C_{1-6} -Alkoxy-carbonylgruppen;

(e) ein Halogenatom, eine Cyanogruppe und eine Nitrogruppe;

(f) eine Carboxylgruppe, eine C_{1-6} -Alkoxy-carbonylgruppe, eine C_{7-12} -Aryloxy-carbonylgruppe und eine C_{6-10} -Aryl- C_{1-4} -alkoxy-carbonylgruppe, worin die Arylgruppe in solchen Substituenten optional des Weiteren substituiert ist mit dem Substituenten RIV (worin RIV Folgendes repräsentiert: Hydroxyl, Aminogruppe, optional mono- oder disubstituiert mit einer Gruppe, ausgewählt aus dem Substituenten RIII von (c), wie oben beschrieben, ein Halogenatom, eine Nitrogruppe, eine Cyanogruppe, eine C_{1-6} -Alkylgruppe, die optional substituiert ist mit 1 bis 5 Halogenatomen oder einer Alkoxygruppe, die optional substituiert ist mit 1 bis 5 Halogenatomen); und

(g) -CO- RV, worin RV eine C_{1-6} -Alkylgruppe, eine C_{3-6} -Cycloalkylgruppe, eine C_{6-10} -Arylgruppe, eine C_{7-10} -Aryl-alkylgruppe oder eine heterozyklische Gruppe repräsentiert, und die heterozyklische Gruppe diejenige ist, die 1 bis 4 Heteroatome enthält, ausgewählt aus einem Sauerstoffatom, einem Schwefelatom und einem Stickstoffatom zusätzlich zu den Kohlenstoffatomen, die (I) eine 5- oder 6- gliedrige, monozyklische aromatische heterozyklische Gruppe darstellen, (II) eine 8- bis 12- gliedrige, fusionierte aromatische heterozyklische Gruppe oder (III) eine 3- bis 8- gliedrige, gesättigte oder ungesättigte, nicht- aromatische heterozyklische Gruppe;

T ist -S(O)_z- (worin z vorzugsweise eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist, und vorzugsweise 2), eine Carbonylgruppe oder eine optional substituierte C_{1-2} -Alkylengruppe (und insbesondere eine C_{1-2} -Alkylengruppe, die optional substituiert ist mit einer optional substituierten C_{1-6} -Alkylgruppe oder einer optional halogenierten C_{1-6} -Alkoxygruppe); und vorzugsweise -SO₂- oder -CH₂-;

A ist ein Wasserstoffatom oder

(1) eine 5- oder 6- gliedrige, aromatische oder nicht- aromatische, monozyklische heterozyklische Gruppe, die 1 bis 4 Stickstoffatome oder 1 bis 3 Sauerstoffatome oder Schwefelatome zusätzlich zu den Kohlenstoffatomen enthalten kann; wobei der Ring optional des Weiteren substituiert ist mit den Substituenten (a) bis (d) unten:

(a) einem Halogenatom; (b) einer Aminogruppe; (c) einer C_{1-6} -Alkylgruppe, optional substituiert mit einem Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Amino, Carboxyl und Hydroxy; und (d) einer Carboxylgruppe, einer C_{1-6} -Alkoxy-carbonylgruppe, einer C_{7-12} -Aryloxy-carbonylgruppe und einer C_{1-6} -Aryl- C_{1-4} -alkoxy-carbonylgruppe, worin das Aryl optional substituiert ist mit dem Substituenten RIV (worin RIV Hydroxyl repräsentiert; eine Aminogruppe optional mono- oder disubstituiert mit dem Substituenten RII (eine Gruppe, ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkanoyl und Benzoyl); einem Halogenatom; einer Nitrogruppe; einer Cyanogruppe, einer C_{1-6} -Alkylgruppe, die optional substituiert ist mit 1 bis 5 Halogenatomen; oder einer Alkoxygruppe, die optional substituiert ist mit 1 bis 5 Halogenatomen);

(2) eine Aminogruppe, die optional mono- oder disubstituiert ist mit einer C_{1-10} -Alkylgruppe oder einer C_{6-14} -Arylgruppe; oder

(3) eine Gruppe: -N(Ra')-C(Ra')=N-Ra oder einer Gruppe: -C(Ra')=N-Ra, worin Ra' ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-6} -Alkylgruppe ist; wobei

Ra' ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-6} -Alkylgruppe ist;

Ra ein Wasserstoffatom ist, eine C_{1-6} -Alkylgruppe, eine C_{1-6} -Alkanoylgruppe, eine Benzoylgruppe, eine Aminogruppe, die mono- oder disubstituiert ist mit einer Gruppe, ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkanoyl und Benzoyl, oder eine C_{1-6} -Alkoxygruppe ist; und

Ra ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6} -Alkylgruppe, eine C_{1-6} -Alkanoylgruppe oder eine Benzoylgruppe ist; oder alternativ

die -C(Ra')=N-Ra-Gruppe in jeder Gruppe die folgenden Formeln ausbilden kann



B ist eine Einfachbindung, $-\text{SO}_2-$ oder ein optional substituiertes C_{1-2} -Alkyl;

D ist ein Wasserstoffatom; eine Gruppe $-\text{CO}-\text{R}_5$ (worin R_5 ein Wasserstoffatom oder ein Substituent ist); oder eine optional substituierte C_{1-6} -Alkylgruppe (und vorzugsweise eine C_{1-6} -Alkylgruppe, optional substituiert mit R_{15} wie unten beschrieben); worin

R_5 vorzugsweise ist ein Wasserstoffatom, Hydroxyl, ein C_{1-6} -Alkyl, ein C_{1-6} -Alkoxy, ein C_{1-6} -Alkoxycarbonylalkyl oder eine optional substituierte Aminogruppe, und insbesondere die Gruppe $-\text{NR}_6\text{R}_7$ (worin R_6 und R_7 unabhängig von einander ein Wasserstoffatom, ein C_{1-6} -Alkyl, ein C_{4-7} -Cycloalkyl oder ein C_{2-6} -Alkenyl sind; oder R_6 und R_7 zusammen einen 5- bis 7-gliedrigen heterozyklischen Ring mit dem Stickstoffatom ausbilden können, an welches R_6 und R_7 binden, wobei der heterozyklische Ring optional des Weiteren 1 bis 2 Heteroatome, ausgewählt aus N, S und O umfasst); wobei der Substituent R_5 optional des Weiteren substituiert ist mit einer Gruppe, ausgewählt aus Hydroxyl, Amino, Carboxyl, C_{1-6} -Alkoxycarbonyl, Oxo, C_{1-6} -Alkyl, Hydroxy- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -Alkoxy- C_{1-6} -alkyl, Carboxy- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -Alkyl- C_{1-6} -alkoxycarbonyl und Carbamoyl- C_{1-6} -alkoxy; und

D mehr bevorzugt ein Wasserstoffatom ist; oder

1) eine Gruppe, ausgewählt aus einer Carboxylgruppe, C_{1-6} -Alkylcarbonylgruppen, C_{1-6} -Alkoxycarbonylgruppen und C_{1-6} -Alkoxycarbonylalkylcarbonylgruppen;

2) eine Carbamoylgruppe, die mono- oder disubstituiert ist mit einem C_{1-6} -Alkyl; eine C_{1-6} -Alkoxycarbamoylgruppe; eine C_{1-6} -Alkoxycarbonylalkylcarbamoylgruppe; eine zyklische Aminocarbonylgruppe, optional substituiert mit Oxo, Hydroxyl, Amino oder Carboxyl (und insbesondere eine Pyrrolidin-1-ylcarbonylgruppe, Piperidin-1-ylcarbonyl, Piperazin-1-ylcarbonyl, 4-Morpholinocarbonyl, Thiomorpholinocarbonyl oder 1,1-Dioxo-4-thiomorpholinocarbonyl); eine N-Phenylcarbamoylgruppe; oder einer Gruppe, ausgewählt aus den Gruppen, repräsentiert durch $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_p\text{S}(\text{O})_q\text{R}_{10}$ und $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_t\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ (worin R_{10} , R_{11} und R_{12} unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6} -Alkylgruppe, eine Phenylgruppe oder eine C_{1-6} -Alkylphenylgruppe sind; p eine ganze Zahl ist von 1 bis 4; q eine ganze Zahl ist von 0 bis 2; und t eine ganze Zahl ist von 1 bis 4); oder

3) eine C_{1-6} -Alkylgruppe (vorzugsweise Methyl oder Ethyl), optional substituiert mit R_{15} (worin R_{15} eine Carboxylgruppe; eine C_{1-6} -Alkoxycarbonylgruppe; eine Hydroxylgruppe; eine C_{1-6} -Alkoxygruppe; eine C_{1-6} -Alkanoyloxygruppe; eine Aminogruppe; eine mono- oder disubstituierte C_{1-6} -Alkylaminogruppe; eine C_{1-6} -Alkanoylamino-Gruppe; eine C_{1-6} -Alkylsulfonylaminogruppe; eine 5- oder 6-gliedrige zyklische Aminogruppe, die optional substituiert ist mit Oxo, Hydroxyl, Amino oder Carboxyl (und insbesondere Pyrrolidin-1-yl, ein Piperidin-1-yl, ein Piperazin-1-yl, ein 4-Morpholino, ein Thiomorpholino oder ein 1,1-Dioxo-4-thiomorpholino); eine N-Hydroxyaminogruppe (eine Aldoximgruppe) repräsentiert);

X ist CH oder N;

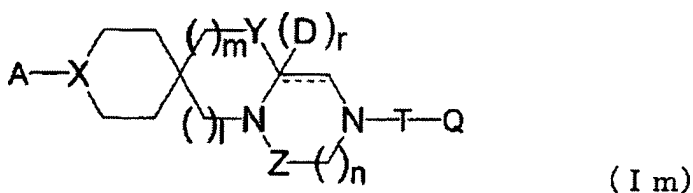
Y ist ein Sauerstoffatom, $-\text{S}(\text{O})_y-$ (worin y eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist und vorzugsweise 0), oder NH;

Z ist eine Methylengruppe, eine Carbonylgruppe oder eine Thiocarbonylgruppe (und vorzugsweise eine Carbonylgruppe); und

l, m und n sind unabhängig voneinander eine ganze Zahl, ausgewählt aus 0, 1 und 2 unter der Bedingung, dass l und m nicht zugleich 0 sind; und r ist eine ganze Zahl von 0 oder 1 und die Bindung, angedeutet durch die unterbrochene Linie und die durchgezogene Linie ist eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung (wenn r gleich 0 ist).

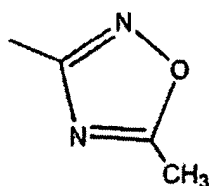
[1- 13]

[0127] Eine mehr bevorzugte Verbindung innerhalb des Bereiches, wie oben beschrieben, ist die Verbindung repräsentiert durch die Formel (Im)

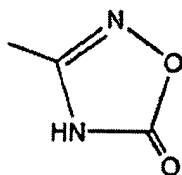


[0128] In Formel (Im) sind X, Y, Z, D, Q, l, m, n und r so definiert wie für [1- 12]; T ist $-\text{SO}_2-$ oder $-\text{CH}_2-$; und A ist eine 5-gliedrige aromatische monozyklische heterozyklische Gruppe, die 1 bis 4 Stickstoffatome oder 1 bis 3 Sauerstoffatome oder Schwefelatome zusätzlich zu den Kohlenstoffatomen enthalten kann (und insbeson-

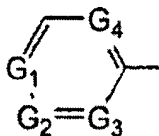
dere



oder



oder die Gruppe:



worin G_1 , G_2 , G_3 und G_4 unabhängig voneinander CH oder N sind, und vorzugsweise zumindest einer von G_1 , G_2 , G_3 und G_4 N ist. Umso mehr bevorzugt sind diejenigen, worin G_1 gleich N ist, und G_2 , G_3 und G_4 CH sind; G_2 N ist, und G_1 , G_3 und G_4 CH sind; G_3 N ist, und G_1 , G_2 und G_4 CH sind; G_1 und G_2 N sind, und G_3 und G_4 CH sind; G_1 und G_3 N sind, und G_2 und G_4 CH sind; G_1 , G_2 und G_4 N sind, und G_3 CH ist; und G_1 , G_3 und G_4 N sind, und G_2 CH ist; und noch mehr bevorzugt sind diejenigen, worin G_1 N ist, und G_2 , G_3 und G_4 CH sind; G_1 und G_3 N sind, und G_2 und G_4 CH sind; und G_1 , G_3 und G_4 N sind, und G_2 CH ist.)

[0129] Exemplarische Gruppen sind 4-Pyridyl, 3-Pyridyl, 2-Pyridyl, 4-Pyrimidinyl, 3-Pyrimidinyl und 4-Pyridazinyl, und die bevorzugten sind 4-Pyridyl und 4-Pyrimidinyl.

[0130] Es sollte festgehalten werden, dass, obwohl ein N-Oxid durch das N an jeder der Positionen G_1 to G_4 ausgebildet werden kann, das N-Oxid an der Stelle G_1 bevorzugt ist (und insbesondere das eine, wobei zumindest G_1 gleich N ist, bevorzugt ist). Darüber hinaus sind alle der 5- oder 6- gliedrigen Ringe optional mono- oder disubstituiert mit irgendeinem der Substituenten (a) bis (d) wie für A beschrieben.

[0131] Unter diesen ist A vorzugsweise eine unsubstituierte 4-Pyridylgruppe oder eine 4-Pyridylgruppe, die monosubstituiert ist mit einem Halogenatom, einer Aminogruppe, Methylgruppe, Ethylgruppe, Hydroxylgruppe oder Hydroxymethylgruppe; und am meisten bevorzugt eine unsubstituierte 4-Pyridylgruppe.

[0132] Exemplarisch bevorzugte Verbindungen sind:

1,4-Diaza-4-(6-chlornaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 (-)-1,4-Diaza-4-(6-chlornaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 1,4-Diaza-4-(6-chlornaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(hydroxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 1,4-Diaza-4-(6-chlornaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(ethoxycarbonylmethoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 6-(Acetoxymethyl)-1,4-diaza-4-(6-chlornaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 1,4-Diaza-4-(6-chlornaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 1,4-Diaza-4-(6-chlornaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyrimidinyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 1,4-Diaza-4-((E)-4-chlorstyrylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 1,4-Diaza-4-(6-chlornaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(2-methoxyethoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 1,4-Diaza-4-(6-chlornaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(ethoxycarbonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-onmethansulfon;
 (-)-1,4-Diaza-4-(6-chlornaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(ethoxycarbonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 (-)-1,4-Diaza-4-(6-chlornaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxycarbonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 (-)-1,4-Diaza-4-(6-chlornaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(isopropoxycarbonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 (-)-1,4-Diaza-4-(6-chlornaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-6-(propoxycarbonyl)-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]no

nan-8,4'-piperidin]-2-on;
 (-)-6-(Allyloxycarbonyl)-1,4-diaza-4-(6-chlornaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 (-)-1,4-Diaza-4-(6-chlornaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(2-methoxyethoxycarbonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 (-)-1,4-Diaza-6-(t-butoxycarbonyl)-4-(6-chlornaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 Ammonium-1,4-diaza-4-(6-chlornaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-2-oxo-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-6-carboxylat;
 (+)-Ammonium-1,4-diaza-4-(6-chlornaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-2-oxo-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-6-carboxylat;
 (-)-Ammonium-1,4-diaza-4-(6-chlornaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-2-oxo-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-6-carboxylat;
 4-[1,4-Diaza-4-(6-chlornaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-7-oxa-2-oxospiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-1'-yl]pyridin-1-oxid;
 1'-Acetimidoyl-1,4-diaza-4-(6-chlornaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxaspiro [bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 6-(Aminomethyl)-1,4-diaza-4-(6-chlornaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 1,4-Diaza-4-(6-chlornaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(ethoxycarbonylaminomethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 1,4-Diaza-4-(6-chlornaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(morpholinomethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 1,4-Diaza-4-(6-chlornaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-methyl-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 Ammonium-4-[1,4-diaza-4-(6-chlornaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-2-oxo-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-6-yl]butylat;
 1,4,7-Triaza-4-(6-chlornaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-7-methyl-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 1,4,7-Triaza-4-(6-chlornaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 1,4-Diaza-4-(7-chlor-2H-benzopyran-3-ylsulfonyl)-6-(6-methoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 1,4-Diaza-4-(7-chlor-2H-benzopyran-3-ylmethyl)-6-(6-methoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 1,4-Diaza-4-(6-chlorbenzothiophen-2-ylsulfonyl)-6-(6-methoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 1,4-Diaza-4-(6-chlorbenzothiophen-2-ylmethyl)-6-(6-methoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 1,4-Diaza-4-(5-chlorbenzofuran-2-ylsulfonyl)-6-(6-methoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 1,4-Diaza-4-(5-chlorbenzofuran-2-ylmethyl)-6-(6-methoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 1,4-Diaza-4-(6-chlorbenzofuran-2-ylsulfonyl)-6-(6-methoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on; und
 (+)- oder (-)- optische Isomere solcher Verbindungen und ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze (beispielsweise Methansulfonat (Mono- Salz oder Di- Salz)).

[0133] [2] Zweiter Aspekt der vorliegenden Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, charakterisiert dadurch, dass sie die Verbindung repräsentiert durch Formel (I) einschließt oder ihr pharmazeutisch akzeptables Salz als eine effektive Komponente.

[0134] [2- a] Mehr speziell ist die pharmazeutische Zusammensetzung

- 1) ein Antikoagulans; oder ein prophylaktisches und/oder therapeutisches Agens für Erkrankungen, induziert durch Thrombose oder Embolie;
- 2) ein prophylaktisches und/oder therapeutisches Agens für Erkrankungen, worin ein Antikoagulans effektiv ist; oder ein prophylaktisches und/oder therapeutisches Agens für Erkrankungen, wobei die Inhibition von FXa effektiv ist;
- 3) ein prophylaktisches Agens für Embolie, assoziiert mit arterieller Fibrillation/artifizieller Klappen- bzw. Herzklappenerkrankung (und vorzugsweise ein prophylaktisches Agens für das Einschalten der zerebralen

Embolie, assoziiert mit diesen Erkrankungen); oder ein prophylaktisches und/oder therapeutisches Agens für (und insbesondere ein prophylaktisches Agens für das Wiederkehren von) vorübergehenden ischämischen Attacken; oder

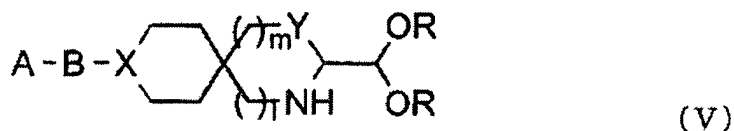
4) ein prophylaktisches und/oder therapeutisches Agens für DIC; ein prophylaktisches und/oder therapeutisches Agens für Influenza- Virusinfektionen; oder ein prophylaktisches und/oder therapeutisches Agens für tiefe Venenthrombose.

[0135] [3] Ein dritter Aspekt der vorliegenden Erfindung ist ein FXa- Inhibitor, charakterisiert dadurch, dass er die Verbindung repräsentiert durch Formel (I) oder ihr pharmazeutisch akzeptables Salz einschließt.

[0136] [3- a] Mehr spezifisch ist der Inhibitor von FXa ein Inhibitor, der spezifisch ist für FXa, charakterisiert dadurch, dass er die Verbindung repräsentiert durch Formel (I) oder ihr pharmazeutisch akzeptables Salz als eine effektive Komponente einschließt; ein FXa-Inhibitor, der oral verabreicht werden kann; und ein Inhibitor, der spezifisch ist für FXa, der oral verabreicht werden kann.

[0137] [3- b] Der FXa- Inhibitor ist ein Reagens, charakterisiert durch seine Verwendung der Verbindung, repräsentiert durch die Formel (I) oder deren pharmazeutisch akzeptables Salz. Beispiele solcher Reagenzien schließen ein Reagens zur Diagnose von Abnormalität der Blutkoagulation in einem Säugetier ein, wobei die FXa- inhibitorische Wirkung eingesetzt wird; ein Reagens zur Anwendung in physiologischen Experimenten, worin quantitative FXa- inhibitorische Wirkung eingesetzt wird.

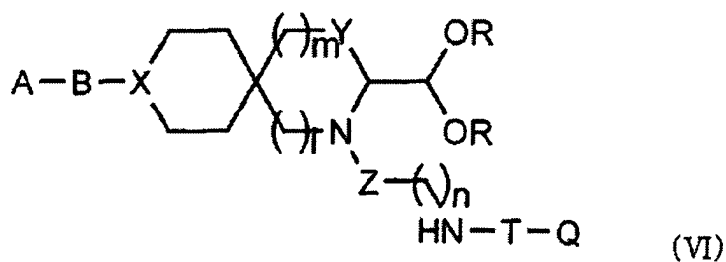
[0138] [4] Vierter Aspekt der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung, repräsentiert durch die Formel (V)



(worin A, B, X, Y, I und m und die bevorzugten Ausführungsformen wie oben für Formel (1) definiert sind; der Ring, enthaltend X und der Ring, enthaltend Y unabhängig voneinander optional substituiert sind; R ein Wasserstoffatom ist, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy oder eine C₁₋₆-Alkylgruppe optional substituiert mit Hydroxyl oder einem Halogenatom, oder die beiden R können zusammen eine C₂₋₄-Alkylengruppe repräsentieren, die optional substituiert ist mit C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Hydroxyl oder einem Halogenatom.)

[0139] sDie Verbindung von Formel (V) ist eine neue Verbindung, die bedeutsam ist als Intermediat in der Synthese der Verbindung von Formel (I). Es sollte festgehalten werden, dass die bevorzugten Bereiche für A, B, X, Y, I und m wie oben beschrieben sind für die bevorzugten Ausführungsformen der Formel (I). R ist vorzugsweise eine Methylgruppe, Ethylgruppe, 1,2-Ethylengruppe oder 1,3-Propylengruppe.

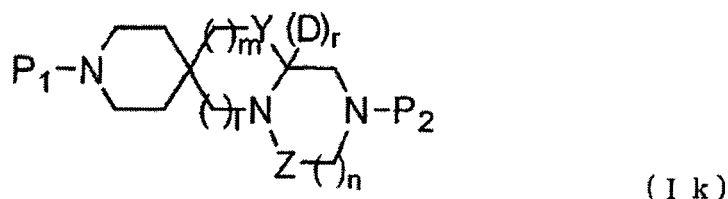
[0140] [5] Fünfter Aspekt der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung der Formel (VI)



(worin A, B, X, Y, Z, T, Q, I, m und n und die bevorzugten Ausführungsformen diejenigen sind, wie oben definiert für Formel (I); der Ring, der X enthält, und der Ring, der Y enthält, unabhängig voneinander optional substituiert sind; die Alkylengruppe, welche an Z bindet, wenn n 1 ist, oder mehr, optional substituiert ist; R ein Wasserstoffatom ist, ein C₁₋₆-Alkyl, ein C₁₋₆-Alkoxy oder eine C₁₋₆-Alkylgruppe, optional substituiert mit Hydroxyl oder einem Halogenatom, oder die beiden R zusammen eine C₁₋₆-Alkyl, eine C₁₋₆-Alkoxy-, eine C₂₋₄-Alkylengruppe, optional substituiert mit Hydroxyl oder einem Halogenatom repräsentieren können.)

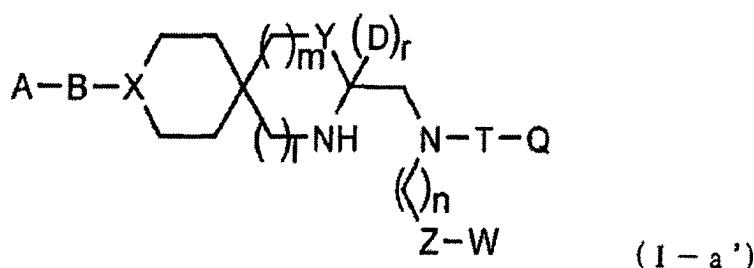
[0141] Die Verbindung von Formel (VI) ist auch eine neue Verbindung, bedeutsam als ein Intermediat in der Synthese der Verbindung von Formel (I). Es sollte festgehalten werden, dass die bevorzugten Bereiche für A, B, X, Y, I und m diejenigen sind, wie oben für die bevorzugten Ausführungsformen der Formel (I) beschrieben. R ist vorzugsweise eine Methylgruppe, Ethylgruppe, 1,2- Ethylengruppe oder 1,3- Propylengruppe.

[0142] [6] Sechster Aspekt der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung der Formel (Ik)



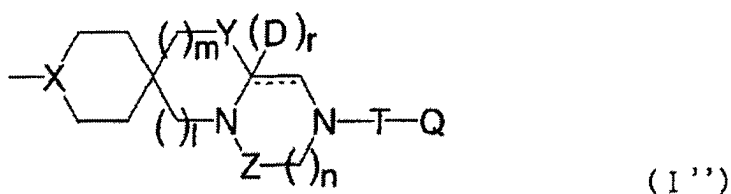
(worin P_1 und P_2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für die Iminogruppe repräsentieren; Y, Z, D, I, m, n und r und die bevorzugten Ausführungsformen diejenigen sind, die oben für die Formel (I) beschrieben sind; und drei Ringe unabhängig voneinander optional substituiert sind). Exemplarische Imino- Schutzgruppen sind Aralkylgruppen, wie z. B. eine Benzylgruppe; Acylgruppen, wie z. B. Acetylgruppen; Alkoxycarbonylgruppen, wie z. B. Benzyloxycarbonyl und t-Butoxycarbonyl; wie auch die Imino- Schutzgruppen, beschrieben in Vergleichs- Bänden, wie z. B. Protective Groups in Organic Synthesis, Zweite Ausgabe, 1991, John Wiley & Sons, Inc.

[0143] [7] Siebter Aspekt der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung von Formel (I- a')



(worin A, B, D, X, Y, Z, Q, T, I, m, n und r und die bevorzugten Ausführungsformen wie oben beschrieben sind für die Formel (I); W eine Abgangsgruppe ist oder eine Gruppe, die in eine Abgangsgruppe konvertierbar ist; der Ring, der X enthält und der Ring, der Y enthält, unabhängig voneinander optional substituiert sind; und die Alkylengruppe, die an Z bindet, wenn n gleich 1 oder mehr ist, optional substituiert ist). Exemplarische Abgangsgruppen sind Halogenatome; Acyloxygruppen, wie z. B. Acetyloxy; und substituierte Sulfonyloxygruppen, wie z. B. Methanesulfonyloxy- und p-Toluolsulfonyloxygruppen und, falls notwendig, kann ein allgemeines Lehrbuch zur organischen Chemie für weitere Beispiele zu Rate gezogen werden.

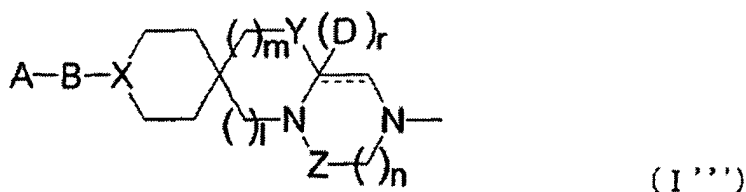
[0144] [8] Achter Aspekt der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung, die FXa- inhibitorische Aktivität zeigt, welche eine partielle Struktur aufweist, die repräsentiert wird durch Formel (I'') in ihrem Molekül und Salze davon.



(In der Formel ist $X = -CH=$ oder $-N=$; die drei Ringe, nämlich der Ring, enthaltend X, der Ring, enthaltend Y und der Ring, enthaltend Z, sind unabhängig voneinander optional substituiert und Y, Z, D, T, Q, I, m, n und r und die bevorzugten Ausführungsformen sind diejenigen, die oben für die Formel (I) beschrieben werden).

[0145] Die partielle Struktur, repräsentiert durch Formel (I''), ist eine neue partielle Struktur, welche eine wichtige Rolle spielt, wenn die Verbindung ihre FXa- inhibitorische Aktivität entwickelt.

[0146] [9] Neunter Aspekt der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung, welche FXa-inhibitorische Aktivität zeigt, die eine partielle Struktur aufweist, repräsentiert durch Formel (I''') in ihrem Molekül und Salze davon.

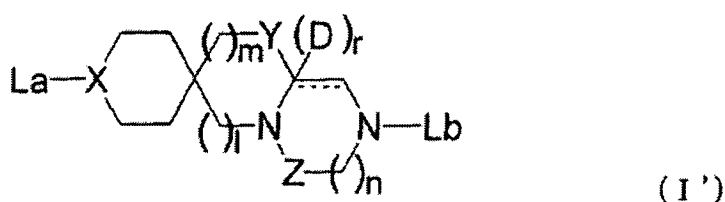


(In der Formel ist X eine Methingruppe oder ein Stickstoffatom; die drei Ringe, nämlich der Ring, enthaltend X, der Ring, enthaltend Y, und der Ring, enthaltend Z, sind unabhängig voneinander optional substituiert; und A, B, Y, Z, D, l, m, n und r und die bevorzugten Ausführungsformen sind, wie oben definiert für Formel (I)).

[0147] Die partielle Struktur, repräsentiert durch Formel (I'') ist eine neue partielle Struktur, die eine wichtige Rolle spielt, wenn die Verbindung ihre inhibitorische Aktivität für FXa entwickelt.

[0148] [10] Zehnter Aspekt der vorliegenden Erfindung ist

[10- a] eine Verbindung, die inhibitorische Aktivität für FXa aufweist, und repräsentiert wird durch die Formel (I') oder ihr pharmazeutisch akzeptables Salz:



worin D ein Wasserstoffatom ist, -CO-R₅ (worin R₅ ein Wasserstoffatom oder ein Substituent ist) oder eine optional substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe,

X eine Methingruppe oder ein Stickstoffatom ist;

Y eine Sauerstoffgruppe, -S(O)_y- oder eine optional substituierte Iminogruppe (-NH-) ist;

der Ring enthaltend Y optional eine Oxogruppe als Substituant haben kann.

Z eine Methylengruppe, eine Carbonylgruppe oder eine Thiocarbonylgruppe ist;

l, m, n und y unabhängig voneinander eine ganze Zahl, ausgewählt aus 0, 1 und 2 sind, unter der Bedingung, dass l und m nicht zur gleichen Zeit 0 sind; und r eine ganze Zahl von 0 oder 1 ist;

die Bindung, dargestellt durch die unterbrochene Linie und die durchgezogene Linie eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung (wenn r = 0 ist) ist; und

La und Lb Gruppen sind, die in der Bindung der Verbindung von Formel (I') mit FXa involviert sind, wobei

La eine Gruppe repräsentiert, welche eine basische Gruppe aufweist, die mit der S3- Tasche von FXa assoziiert [ein Raum, ausgebildet durch zumindest die Aminosäurereste Trp215, Phe 174, Tyr99, Thr98, Glu97 und Lys96], und

Lb eine Gruppe repräsentiert, welche eine hydrophobe Gruppe aufweist, die an die S1- Tasche von FXa [ein Raum, ausgebildet durch zumindest Aminosäurereste Val213, Ser214, Trp215, Gly216, Glu217, Gly218, Cys220, Asp189, Ala190, Cys191, Gln192, Gly193, Asp194, Ser195, Gly226, Ile227 und Tyr228] bindet, und welcher mit der Tyr228- Seitenkette in der S1- Tasche wechselwirkt, jedoch nicht kovalent an Ser195 im aktiven Zentrum bindet (wobei die Aminosäure- Nummer des FXa durch die Chymotrypsin- Nummer verwendet in der Proteindatenbank (PDB), Registrations- ID: 1 FAX (J. Biol. Chem. 1996 Nov. 22; 271 (47): 29988-92) angezeigt wird).

[0149] Die Aminosäure- Nummer des FXa, die mit der Chymotrypsin- Nummer korrespondiert, ist in [Fig. 42](#) in der Form einer Tabelle gezeigt. [10- b] Vorzugsweise ist die Verbindung der Formel (I') diejenige, worin wenn die Verbindung der Formel (I') an das FXa bindet, die Wechselwirkung des Lb mit dem Tyr228 eine Wechselwirkung ist, die mediatisiert wird durch das Halogenatom, die Methylgruppe, die Ethylgruppe oder die Methoxygruppe (vorzugsweise ein Chloratom oder ein Bromatom), die einen Teil der hydrophoben Gruppe Lb konstituieren. Ein bevorzugtes Beispiel von Lb ist eine Gruppe, repräsentiert durch die Kombination von Q in [1- 1- d] und T in [1- 8- a].

[0150] [10- c] Mehr bevorzugt ist die Verbindung der Formel (I') diejenige, worin wenn die hydrophobe Gruppe des Lb mit dem Tyr228 in der Bindung der Verbindung von Formel (I') an das FXa interagiert, der Abstand zwischen dem Schwerpunkt (der Koordinate, erhalten durch Berechnen des Durchschnittes jeweils der X-, Y- und Z- Koordinaten von allen Schweratomen, enthalten in der partiellen Struktur; im Folgenden der Einfachheit halber als Schwerpunkt bezeichnet) der hydrophoben Gruppe der Lb und des Schwerpunkts der Tyr228- Seitenkette innerhalb des Bereiches von 6,9 bis 7,9 Å liegt.

[0151] [10- d] Die Verbindung ist auch eine FXa- inhibitorische Verbindung, welche des Weiteren zumindest eine der folgenden Bedingungen 1) bis 3) zusätzlich zu den [10- a] bis [10- c] wie oben beschrieben, erfüllt.

1) Wenn die Verbindung an FXa bindet, tritt die hydrophobe Gruppe von Lb weder zum Teil, noch vollständig in elektrostatische Wechselwirkung mit der Asp189 der S1-Tasche.

2) Wenn die Verbindung an das FXa bindet, erfüllt die Position des Schwerpunktes der hydrophoben Gruppe von Lb in der S1- Tasche zumindest zwei der folgenden Bedingungen, nach denen eine solche Position wie folgt ist:

i) in einem Abstand von 3,6 bis 4,6 Å vom Cys191-Rückgrat C_α-Atom;

ii) in einem Abstand von 6,2 bis 7,2 Å vom Ser195-Rückgrat C_α-Atom;

iii) in einem Abstand von 5,5 bis 6,5 Å vom Ser214-Rückgrat C_α-Atom;

iv) in einem Abstand von 3,6 bis 4,6 Å vom Trp215-Rückgrat C_α-Atom;

v) in einem Abstand von 6,7 bis 7,7 Å vom Glu217-Rückgrat C_α-Atom;

vi) in einem Abstand von 5,8 bis 6,8 Å vom Cys220-Rückgrat C_α-Atom;

3) Wenn die Verbindung an das FXa bindet, erfüllt die Position des Schwerpunktes der Partialstruktur enthaltend die basische Gruppe von La in der S3- Tasche zumindest zwei der folgenden Bedingungen, nach denen eine solche Position wie folgt ist:

i) in einem Abstand von 4,1 bis 5,5 Å vom Tyr99-Seitenkettenschwerpunkt;

ii) in einem Abstand von 3,1 bis 4,5 Å vom Phe174-Seitenkettenschwerpunkt;

iii) in einem Abstand von 4,1 bis 5,5 Å vom Trp215-Seitenkettenschwerpunkt;

iv) in einem Abstand von 4,1 bis 6,3 Å vom Lys96-Rückgrat Carbonylsauerstoffatom; und

v) in einem Abstand von 3,5 bis 5,1 Å vom Glu97-Rückgrat Carbonylsauerstoffatom.

4) La weist eine optional substituierte, 5- bis 6- gliedrige aromatische, monozyklische heterozyklische Gruppe auf.

[0152] [11] Elfter Aspekt der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung, die inhibitorische Aktivität für FXa zeigt, welche die Bedingungen der Bindung irgendeiner der Ausführungsformen [10- a] bis [10- d] zeigt, wenn die Verbindung einen Komplex mit dem FXa ausgebildet hat und der Komplex in seinem Kristallzustand ist; und vorzugsweise ist die Verbindung eine, welche die Bindungsbedingungen von [10- d] erfüllt.

[0153] [12] (weggelassen)

[0154] [13] Dreizehnter Aspekt der vorliegenden Erfindung ist eine Zusammensetzung, charakterisiert dadurch, dass sie zumindest eine Verbindung gemäß des achten bis elften Aspekts der Erfindung einschließt, oder ihr Salz und zwar als eine effektive Komponente. Solch eine Verbindung weist inhibitorische Aktivität zu FXa auf und folglich ist die Verbindung auf der einen Seite bedeutsam als ein prophylaktisches oder therapeutisches Agens für die Erkrankung, beschrieben in dem zweiten Aspekt und auf der anderen Seite als ein Inhibitor für FXa, beschrieben in dem dritten Aspekt.

[0155] [14] Vierzehnter Aspekt der vorliegenden Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, charakterisiert dadurch, dass sie zumindest eine Verbindung einschließt gemäß dem achten bis elften Aspekt der Erfindung und zwar als eine effektive Komponente.

[0156] [15] Fünfzehnter Aspekt der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der pharmazeutischen Verbindung gemäß des vierzehnten Aspekts der Erfindung zur Herstellung eines Medikaments zur Inhibition von FXa für ein Säugetier, das der Inhibition von FXa bedarf. Die Verwendung ist vorzugsweise diejenige, die charakterisiert ist dadurch, dass die Verabreichung durch orale Verabreichung realisiert wird.

[0157] [16] Sechzehnter Aspekt der vorliegenden Erfindung ist ein Kristall des Komplexes von zumindest einer Verbindung gemäß des achten bis elften Aspekts der Erfindung oder dessen Salz mit FXa.

[0158] Es sollte festgehalten werden, dass im Hinblick auf die inhibitorische Aktivität für FXa erwähnt in den [10] bis [16], der IC₅₀ von bis zu 1 µM, vorzugsweise bis zu 0,5 µM, mehr bevorzugt bis zu 0,1 µM und am meisten bevorzugt bis zu 0,01 µM in einem Bioassay für FXa als eine bevorzugte Option hinzugefügt werden kann.

[0159] [17] Siebzehnter Aspekt – nur eingefügt zum Zwecke der Illustration – der vorliegenden Erfindung ist:

[0160] [17- a] ein Pharmakophor, der bedeutsam ist zum Identifizieren oder zum Designen eines Inhibitors, der kompetitiv an die aktive Stelle des FXa oder dessen Fragment bindet, und welcher alle der Bedingungen (a) bis (c) erfüllt:

- (a) es ist der dreidimensionale strukturelle Parameter, welcher die Art und Weise der Verbindung definiert, wenn der Inhibitor an die S1- Tasche des FXa durch deren hydrophobe Gruppe bindet, und welcher die Interaktion mit Tyr228-Seiten-Kette in der S1- Tasche induziert;
- (b) es ist der dreidimensionale strukturelle Parameter, der die Art und Weise der Bindung definiert, wenn der Inhibitor an die S3- Tasche von FXa durch ihre basische Gruppe bindet; und
- (c) der Inhibitor bindet nicht kovalent an Ser195 in dem aktiven Zentrum.

[0161] Es sollte festgehalten werden, dass die Aminosäure- Nummer des FXa angegeben wird durch die Chymotrypsin- Nummer, verwendet in der Proteindatenbank (PDB), Registration- ID: 1 FAX (J. Biol. Chem. 1996 Nov. 22; 271 (47): 29988–92).

[0162] Die Struktur des Teils der Verbindung, welches an die S1- Tasche bindet, definiert durch den Pharmakophor der vorliegenden Erfindung, ist deutlich unterschiedlich gegenüber der Struktur des Teils berichtet für die Struktur DX-9065a aus dem Stand der Technik und dergleichen, dahingehend, dass die Interaktion mit dem Tyr228 notwendig ist und dass die elektrostatische Wechselwirkung mit Asp189 keine notwendige Voraussetzung ist.

[0163] [17- b] Ein Pharmakophor von [17- a], worin

[17- b1] die Wechselwirkung mit dem Tyr228 eine Wechselwirkung ist, die vermittelt wird durch das Halogenatom, eine Methylgruppe, eine Ethylgruppe oder eine Methoxygruppe (vorzugsweise ein Chloratom oder ein Bromatom), die einen Teil der hydrophoben Gruppe konstituieren;

[17- b2] bei der Wechselwirkung von Tyr228 der Abstand des Schwerpunktes der hydrophoben Gruppe und des Schwerpunkts der Tyr228- Seitenkette innerhalb des Bereiches von 6,9 bis 7,9 Å liegt;

[17- b3] der Pharmakophor zumindest eine der folgenden Bedingungen 1) bis 3) erfüllt:

1) wenn die Verbindung an FXa bindet, wird die hydrophobe Gruppe weder zum Teil noch ganz einer elektrostatischen Wechselwirkung mit dem Asp189 der S1-Tasche unterzogen;

2) wenn die Verbindung an das FXa bindet, erfüllt die Position des Schwerpunkts der hydrophoben Gruppe der S1- Tasche zumindest zwei der folgenden Bedingungen, so dass die Position wie folgt ist:

i) in einem Abstand von 3,6 bis 4,6 Å vom Cys191-Rückgrat C_α-Atom;

ii) in einem Abstand von 6,2 bis 7,2 Å vom Ser195-Rückgrat C_α-Atom;

iii) in einem Abstand von 5,5 bis 6,5 Å vom Ser214-Rückgrat C_α-Atom;

iv) in einem Abstand von 3,6 bis 4,6 Å vom Trp215-Rückgrat C_α-Atom;

v) in einem Abstand von 6,7 bis 7,7 Å vom Glu217-Rückgrat C_α-Atom;

vi) in einem Abstand von 5,8 bis 6,8 Å vom Cys220-Rückgrat C_α-Atom; und

3) wenn die Verbindung an FXa bindet, erfüllt die Schwerpunktposition der partiellen Struktur, enthaltend die basische Gruppe von La in der S3- Tasche zumindest zwei der folgenden Bedingungen, so dass solch eine Position wie folgt ist:

i) in einem Abstand von 4,1 bis 5,5 Å vom Tyr99- Seitenkettenschwerpunkt;

ii) in einem Abstand von 3,1 bis 4,5 Å vom Phe174- Seitenkettenschwerpunkt;

iii) in einem Abstand von 4,1 bis 5,5 Å vom Trp215- Seitenkettenschwerpunkt;

iv) in einem Abstand von 4,1 bis 6,3 Å vom Lys96- Rückgrat Carbonylsauerstoffatom; und

v) in einem Abstand von 3,5 bis 5,1 Å vom Glu97- Rückgrat Carbonylsauerstoffatom; oder

[17- b4] der Pharmakophor alle der Bedingungen 1) bis 3) in [17-b3] erfüllt.

[0164] [18] Achtzehnter Aspekt – eingeführt zur Illustration der vorliegenden Erfindung – ist:

[18- a] ein Verfahren zum Identifizieren oder Designen eines Inhibitors, welcher kompetitiv an eine aktive Stelle von FXa bindet oder dessen Fragment, wobei der Inhibitor gescreent wird durch Bereitstellen von dreidimensionaler struktureller Information der aktiven Stelle für ein Computersystem; Identifizieren einer Verbindung, von welcher angenommen wird, dass sie an das FXa in der Art und Weise bindet, die alle der Bedingungen erfüllt, dass:

(a) die Verbindung mit der S1- Tasche durch ihre hydrophobe Gruppe assoziiert und die Gruppe mit Tyr228 interagiert,

(b) die Verbindung mit der Innenseite der S3- Tasche der aktiven Stelle durch ihre basische Gruppe assoziiert, und

(c) die Verbindung nicht kovalent mit Ser195 bindet; und Unterziehen der Verbindung unter einen biologischen Assay, welcher in der Lage ist, die FXa- inhibitorische Aktivität zu messen und dadurch zu bestimmen, ob die Verbindung eine inhibitorische Aktivität für FXa in dem Assay zeigt; und

[18- b] vorzugsweise ein Inhibitor- Identifikations- Verfahren innerhalb des Umfangs des Aspekts [18- a] charakterisiert dadurch, dass das Verfahren Folgendes umfasst: Bereitstellen eines Computersystems mit dreidimensionaler struktureller Information bezüglich des FXa- Moleküls, enthaltend die aktive Stelle, defi-

niert durch die Koordinaten von Tabelle A ([Fig. 33](#) bis [Fig. 36](#)), wie unten beschrieben; Darstellen der dreidimensionalen Struktur der aktiven Stelle in dem Computersystem; Überlagern der dreidimensionalen Struktur der Testverbindung über die dreidimensionale Struktur der aktiven Stelle, so dass die dreidimensionale Struktur der Testverbindung so angeordnet ist, dass sie alle der folgenden Bedingungen erfüllt, nämlich dass:

(a) die hydrophobe Gruppe in der S1- Tasche angeordnet ist, so dass die hydrophobe Gruppe mit dem Tyr228 interagieren kann;

(b) die basische Gruppe in der S3- Tasche angeordnet ist; und

(c) die Verbindung nicht kovalent mit Ser195 bindet; Bewerten, ob die dreidimensionale Struktur der Testverbindung räumlich in die aktive Stelle passt; Präparieren einer Testverbindung, welche räumlich zur aktiven Stelle passt; und Unterziehen der Testverbindung unter einen biologischen Assay, der in der Lage ist, die inhibitorische Aktivität für FXa zu messen und dabei zu bestimmen, ob die Testverbindung inhibitorische Aktivität in dem Assay für FXa zeigt; oder

[18- c] alternativ ein wirkstoffkonzipierendes Verfahren, charakterisiert dadurch, dass eine Bewertung auf einem Computer durchgeführt wird durch Verwendung dreidimensioneller struktureller Information des FXa oder dessen Fragments für eine Verbindung, welche die folgenden Assoziations- Bedingungen erfüllt:

(a) die Verbindung, assoziiert mit der S1-Tasche durch ihre hydrophobe Gruppe, und die Gruppe interagiert mit Tyr228;

(b) die Verbindung, assoziiert mit der Innenseite der S3- Tasche durch ihre basische Gruppe; und

(c) die Gruppe bindet nicht kovalent mit Ser195; oder

[18- d] ein Verfahren innerhalb des Umfangs der Aspekte [18- a] bis (18- c], welches Folgendes darstellt:

[18- d1] ein Verfahren zum Durchführen der Identifizierung oder des molekularen Designs auf den Grundlagen der Bedingungen, dass die Interaktion mit Tyr228 mediatisiert wird durch das Halogenatom, die Methylgruppe, die Ethylgruppe oder die Methoxygruppe (vorzugsweise das Chloratom oder das Bromatom), welche einen Teil der hydrophoben Gruppe, konstituieren; oder

[18- d2] ein Verfahren zum Durchführen der Identifizierung oder des molekularen Designs auf den Grundlagen der Bedingungen, dass in der Wechselwirkung mit Tyr228 der Abstand zwischen dem Schwerpunkt der hydrophoben Gruppe und dem Schwerpunkt der Tyr228- Seitenkette innerhalb des Bereiches von 6,9 bis 7,9 Å liegt; oder

[18- d3] ein Verfahren zum Durchführen der Identifizierung oder des molekularen Designs für eine inhibitorische Verbindung von FXa, welche zumindest eine der folgenden Bedingungen 1) bis 3) erfüllt:

1) wenn die Verbindung an FXa bindet, wird die hydrophobe Gruppe weder teilweise noch vollständig einer elektrostatischen Wechselwirkung mit Asp189 der S1-Tasche unterzogen;

2) wenn die Verbindung an das FXa bindet, erfüllt die Schwerpunkt- Position der hydrophoben Gruppe in der S1- Tasche zumindest zwei der folgenden Bedingungen, so dass die Position wie folgt ist:

i) in einem Abstand von 3,6 bis 4,6 Å vom Cys191-Rückgrat C_α-Atom;

ii) in einem Abstand von 6,2 bis 7,2 Å vom Ser195-Rückgrat C_α-Atom;

iii) in einem Abstand von 5,5 bis 6,5 Å vom Ser214-Rückgrat C_α-Atom;

iv) in einem Abstand von 3,6 bis 4,6 Å vom Trp215-Rückgrat C_α-Atom;

v) in einem Abstand von 6,7 bis 7,7 Å vom Glu217-Rückgrat C_α-Atom;

vi) in einem Abstand von 5,8 bis 6,8 Å vom Cys220-Rückgrat C_α-Atom; und

3) wenn die Verbindung an FXa bindet, erfüllt die Schwerpunkt- Position der partiellen Struktur, welche die basische Gruppe von La einschließt, in der S3- Tasche zumindest zwei der folgenden Bedingungen, so dass eine solche Position wie folgt ist:

i) in einem Abstand von 4,1 bis 5,5 Å vom Tyr99-Seitenkettenschwerpunkt;

ii) in einem Abstand von 3,1 bis 4,5 Å vom Phe174-Seitenkettenschwerpunkt;

iii) in einem Abstand von 4,1 bis 5,5 Å vom Trp215-Seitenkettenschwerpunkt;

iv) in einem Abstand von 4,1 bis 6,3 Å vom Lys96-Rückgrat Carbonylsauerstoffatom; und

v) in einem Abstand von 3,5 bis 5,1 Å vom Glu97-Rückgrat Carbonylsauerstoffatom; oder

[18- d4] ein Verfahren zum Durchführen der Identifikation oder des molekularen Designs innerhalb des Umfangs des Aspekts [18- d3] unter der Bedingung, dass alle die Bedingungen 1) bis 3) erfüllt sind; oder

[18- e] ein Verfahren zum Durchführen der Identifikation oder des molekularen Designs des Inhibitors gemäß den Aspekten [18- a] bis [18- d], worin beim Bereitstellen einer querverbrückenden Gruppe, welche die Gruppe, die an die S1- Tasche bindet, und die Gruppe, die an die S3- Tasche bindet, verknüpft (beispielsweise La und Lb in Formel (I')), ein Ring, der eine Spiroeinheit aufweist, in der querverbrückenden Gruppe als ein Mittel zum Unterdrücken der Veränderung der Konformation der querverbrückenden Gruppe selbst bereitgestellt wird; oder

[18- f] eine Verbindung, identifiziert oder designed durch oder eine Verbindung, angepasst für (eine Verbindung identifizierbar oder konzipierbar durch) das Verfahren zum Durchführen der Identifikation oder des molekularen Designs des Inhibitors gemäß den Aspekten [18- a] bis [18- e], welche inhibitorische Aktivität

für FXa im Hinblick auf IC_{50} bestimmt durch einen Bioassay von bis zu 1 μM aufweist, und welche zum Zeitpunkt des Einreichens der vorliegenden Erfindung unbekannt war; oder [18- g] eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend als eine effektive Verbindung zumindest eine Verbindung identifiziert oder konzipiert durch, oder eine Verbindung, angepasst für ein Verfahren zum Durchführen der Identifizierung oder eines molekularen Designs für den Inhibitor gemäß den Aspekten [18- a] bis [18- e], welche inhibitorische Aktivität für FXa im Hinblick auf IC_{50} , bestimmt durch einen Bioassay von bis zu 1 μM aufweist und (1), welche zum Zeitpunkt des Einreichens der Erfindung unbekannt war oder (2), welche bekannt war, jedoch deren biologische Aktivität zum Zeitpunkt des Einreichens der vorliegenden Erfindung unbekannt war oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon; oder [18- h] einen Inhibitor für FXa, enthaltend als eine effektive Komponente zumindest eine Verbindung identifiziert oder konzipiert durch oder eine Verbindung, angepasst für das Verfahren zum Durchführen der Identifikation oder des molekularen Designs des Inhibitors gemäß den Aspekten [18- a] bis [18- e], welche inhibitorische Aktivität für FXa im Hinblick auf den IC_{50} bestimmt durch einen Bioassay von bis zu 1 μM aufweist und (1), welche zum Zeitpunkt des Einreichens der vorliegenden Erfindung unbekannt war oder (2), welche bekannt war, jedoch deren inhibitorische Aktivität für FXa zum Zeitpunkt des Einreichens der vorliegenden Erfindung unbekannt war oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

[0165] Es sollte festgehalten werden, dass die Verbindung, verwendet in den Aspekten [18- f] bis [18- h] vorzugsweise diejenige ist, die eine inhibitorische Aktivität für FXa aufweist im Hinblick auf IC_{50} von bis zu 0,5 μM , mehr bevorzugt von bis zu 0,1 μM und am meisten bevorzugt von bis zu 0,01 μM .

[0166] In allen den Aspekten, wie oben beschrieben, sollte die Bezeichnung "Verbindung" so betrachtet werden, als ob sie das "pharmazeutisch akzeptable Salz davon" enthalten würde.

[0167] Die Verbindung der vorliegenden Erfindung kann ein asymmetrisches Kohlenstoffatom einschließen und die Verbindung der vorliegenden Erfindung kann eine Mischung oder ein Isolations- Produkt eines geometrischen Isomers, eines Tautomers, eines optischen Isomers oder eines anderen Stereoisomers darstellen. Die Isolierung oder Aufreinigung eines solchen Stereoisomers kann durch den Fachmann auf dem Gebiet realisiert werden unter Verwendung jeglicher der Techniken, die auf dem Gebiet im Allgemeinen verwendet werden, beispielsweise durch optische Auflösung unter Verwendung von präferentieller Kristallisation oder von Säulenchromatografie oder durch asymmetrische Synthese.

[0168] Die Verbindung (I) der vorliegenden Erfindung kann in der Form eines sauren Additionssalzes vorliegen und vom Typ des Substituenten abhängen, die Verbindung (I) kann auch in der Form eines Salzes mit einer Base vorliegen. Solch ein Salz ist nicht insbesondere limitiert, solange das Salz ein pharmazeutisch akzeptables Salz ist und exemplarische Salze schließen saure Additionssalze mit Salzsäure, Hydrobromsäure, Hydroiodsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure und anderen Mineralsäuren; Essigsäure, Propionsäure, Oxasäure, Malonsäure, Succinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Weinsäure, Citronensäure, Mandelinsäure oder andere organischen Carboxylsäuren; Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure oder organischen Sulfonsäuren; oder Asparaginsäure, Glutaminsäure, oder andere saure Aminosäuren; und Salze, mit einer Base von Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium, Aluminium oder anderen Alkalimetallen oder Erdalkalimetallen; Methylamin, Ethylamin, Ethanolamin, Pyridin, Lysin, Arginin, Ornithin oder andere organische Basen; und Ammoniumsalz ein.

[0169] Des Weiteren können die Salze der Verbindung der vorliegenden Erfindung auch Mono-Salze, Di-Salze und Tri-Salze enthalten. Weiter darüber hinaus kann die Verbindung der vorliegenden Erfindung zugleich ein saures Additionssalz ausbilden und ein Salz mit einer Base, abhängig vom Typus des Substituenten auf der Seitenkette.

[0170] Noch mehr darüber hinaus schließt die vorliegende Erfindung auch Hydrate der Verbindung (I) wie auch pharmazeutisch akzeptable Solvate und kristalline polymorphe Formen der Verbindung (I) ein. Es sollte auch für bare Münze gehalten werden, dass die vorliegende Erfindung in keinsten Weise limitiert ist, auf die Verbindungen, erwähnt in den Beispielen, wie unten beschrieben, und alle der trizyklischen Verbindungen, die eine Spiroeinheit aufweisen, wie sie von Formel (I) repräsentiert wird, und deren pharmazeutisch akzeptable Salze sind vom Umfang der vorliegenden Erfindung eingeschlossen.

[0171] Es sollte sich auch verstehen, dass solche Situationen auch auf die Verbindungen der Formel (I'), (Im), (V), (VI), (Ik), (I- a'), (I''), (I''') und dergleichen gelten.

[0172] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung, repräsentiert durch Formel (I) und die verwandten Verbindungen können hergestellt werden durch Produktions- Prozesse, wie unten beschrieben.

[0173] Solange nichts anderes erwähnt wird, sind A, B, D, Q, T, X, Y, Z, I, m, n und r in der Verbindung von Formel (I), Formel (I- a), Formel (I- a'), Formel (I- a- 1), Formel (I- a- 2), Formel (I- b), Formel (Ik), Formel (Ik'), Formel (II), Formel (II- a), Formel (II- b), Formel (II- c), Formel (II- d), Formel (II- e), Formel (IIk), Formel (II- 1), Formel (II- 2), Formel (II- 3), Formel (II- 4), Formel (II- 5), Formel (II- 6), Formel (II- 7), Formel (II- 8), Formel (II- 9), Formel (II- 10), Formel (II- 11), Formel (II- 12), Formel (III), Formel (IIIk), Formel (III- 1), Formel (III- 2), Formel (III- 3), Formel (III- 4), Formel (III- 5), Formel (IIIk- 1), Formel (IIIk- 2), Formel (IIIk- 3), Formel (IIIk- 4), Formel (IIIk- 5), Formel (IIIk- 6), Formel (IIIk- 7), Formel (IIIk- 8), Formel (IIIk- 9), Formel (IV), Formel (V) und Formel (VI) in den folgenden <Produktionsprozess 1>, <Produktionsprozess 2>, <Produktionsprozess 3> und <Produktionsprozess 4> und ihrer Beschreibung sowie ihren Salze so definiert, wie dies für Formel (I) der Fall ist. In den entsprechenden Verbindung, wie oben beschrieben, sind die Seitenketten und die Alkylengruppen in den Ringen optional substituiert mit den Substituenten, definiert für Formel (I).

[0174] Solange nichts anderes angegeben wird, repräsentiert W in dem Produktionsprozess die Abgangsgruppe oder die Gruppe, die in die Abgangsgruppe umgewandelt werden kann, wie dies oben beschrieben wird. J repräsentiert eine Thioischutzgruppe, wie z. B. eine p-Methoxybenzylgruppe. P₁ und P₂ in den Intermediat- Verbindungen der Formeln (Ik) bis (IIIk- 9) markiert mit "k" repräsentieren unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe der Iminogruppe (-NH-). Exemplarische Schutzgruppen der Iminogruppe (-NH-) schließen Aralkylgruppen, wie z. B. Benzylgruppen; Acylgruppen, wie z. B. Acetylgruppen; und Alkoxy-carbonylgruppen, wie z. B. Benzyloxycarbonylgruppen, und t-Butoxycarbonylgruppen ein. Wenn P₁ und P₂ Schutzgruppen der Iminogruppe (-NH-) sind, kann das Entschützen realisiert werden durch das adäquate Selektieren des Typus der Schutzgruppe oder der Bedingungen zum Entschützen, um unabhängig oder zur gleichen Zeit die Schutzgruppen zu entfernen und, falls dies nötig ist, können die Schutzgruppen und dergleichen auch wieder eingeführt werden.

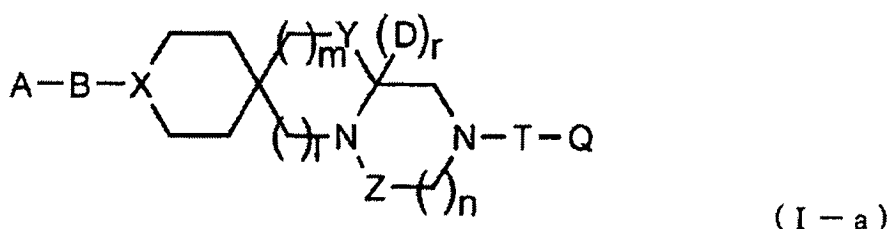
[0175] Solange nichts anderes angegeben wird, werden die Reaktionsbedingungen, die in dem Produktionsprozess eingesetzt werden, so sein, wie unten beschrieben. Die Reaktionstemperatur liegt im Bereich von -78°C bis zur Solvensrückflusstemperatur und die Reaktionszeit ist die Zeit, die notwendig ist für den benötigten Prozess der Reaktion. Das Lösungsmittel, das nicht involviert in die Reaktion ist, kann irgendeines der aromatischen Kohlenwasserstofflösungsmittel, wie z. B. Toluol und Benzol sein; der polaren Lösungsmittel, wie z. B. Wasser, Methanol, DMF und DMSO; basischen Lösungsmittel, wie z. B. Triethylamin und Pyridin; halogenhaltigen Lösungsmittel, wie z. B. Chloroform, Methylenchlorid und 1,2-Dichloroethan; etherischen Lösungsmittel, wie z. B. Diethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan; und gemischten Lösungsmittel aus diesen; und das Lösungsmittel, das verwendet wird, kann adäquat ausgewählt werden, abhängig von den Reaktionsbedingungen. Die Base kann irgendeine der anorganischen Basen sein, wie z. B. Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid und Natriumhydrid; oder der organischen Basen, wie z. B. Triethylamin, Pyridin, N,N-Dialkylanilin und Lithiumdiisopropylamid; und die Säure kann irgendeine der Mineralsäuren sein, wie z. B. Salzsäure und Schwefelsäure; eine organische Säure, wie z. B. Methanesulfonsäure und p-Toluolsulfonsäure. Die Base und die Säure sind nicht notwendigerweise limitiert auf diejenigen, die oben erwähnt werden.

[0176] Die Verbindungen, repräsentiert durch Formel (I) und Formel (Ik), welche die Verbindungen der vorliegenden Erfindung darstellen oder ihre Salze, können synthetisiert werden aus den Verbindungen, repräsentiert durch Formel (II), Formel (IIk), Formel (III), Formel (IIIk), Formel (III- 3), Formel (IIIk- 4), Formel (IIIk- 6), Formel (IV), Formel (V) oder Formel (VI) oder ihre Salze, welche leicht produziert werden können aus bekannten oder kommerziell verfügbaren Verbindungen durch <Produktionsprozess 1>, <Produktionsprozess 2>, <Produktionsprozess 3> oder <Produktionsprozess 4>.

[0177] Als nächstes wird der Produktionsprozess beschrieben. Die vorliegende Erfindung ist jedoch in keins-ter Weise limitiert auf den Prozess, wie er unten beschrieben wird.

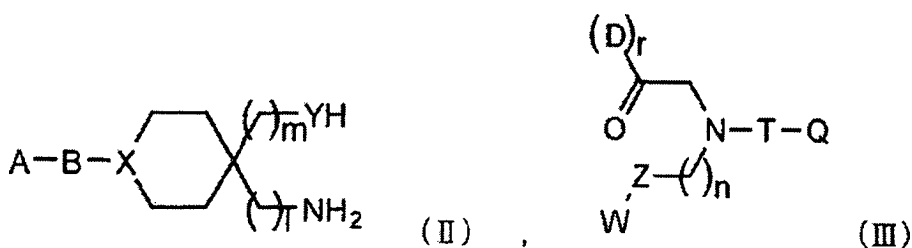
<Produktionsprozess 1>

[0178] Die Verbindung, repräsentiert durch die Formel



(worin A, B, D, Q, T, X, Y, Z, l, m und n und die Substitution jeder Alkylenkette, wie oben definiert sind; und r gleich 1 ist) oder ihr Salz kann hergestellt werden durch den Prozess, wie unten beschrieben.

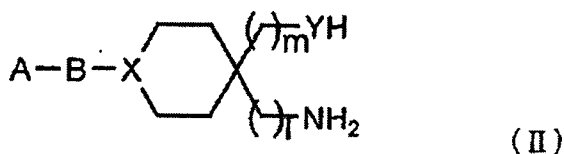
[0179] Verbindungen, repräsentiert durch Formel (II) und Formel (III)



(worin A, B, D, Q, T, X, Y, l, m, n und W und die Substitution einer jeden Alkylenkette wie oben definiert sind; r gleich 1 ist und Z eine Carbonylgruppe oder eine Thiocarbonylgruppe repräsentiert) oder ihre Salze, die kommerziell verfügbar oder fertig aus kommerziell verfügbaren Verbindungen zu erhalten sind, können umgesetzt werden in Übereinstimmung mit dem bekannten Prozess beschrieben in der Literatur (beispielsweise Journal of Medicinal Chemistry Bd. 19, Seite 436, 1976; Journal of American Chemical Society Bd. 107, Seite 7776, 1985; oder Journal of Organic Chemistry Bd. 63, Seite 1732, 1998) vorzugsweise durch Verwendung von Toluol als Solvens in der Gegenwart oder Abwesenheit eines sauren Katalysators und vorzugsweise in der Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure. Die Reaktion kann bei einer Temperatur in der Größenordnung von 0°C vorangetrieben werden bis zur Lösungsmittelabflusstemperatur und vorzugsweise bei der Lösungsmittelrückflusstemperatur und vorzugsweise bei einer Lösungsmittel- Rückfluss- Temperatur über einen Zeitraum, welcher hinreichend ist für den Prozess der benötigten Reaktion und vorzugsweise für 2 bis 6 Stunden, um die Verbindung, repräsentiert durch Formel (I- a) oder ihr Salz herzustellen. Im Hinblick auf den Substituenten Z kann die Interkonversion zwischen der Carbonylgruppe und der Thiocarbonylgruppe oder die Konversion in eine Methylengruppe erreicht werden, falls notwendig, durch einen bekannten Prozess, beispielsweise durch den Prozess beschrieben in "Shinjikkenkagakukouza 14 Synthesis and Reaction of Organic Compounds [III]", Seite 1817, 1978, Maruzen.

[0180] Als Nächstes werden die typischen Prozesse zur Herstellung der Verbindungen der Formel (II) und Formel (III) beschrieben, welche die Ausgangs- Verbindungen sind.

<1> Produktionsprozess der Verbindung mit der Formel (II):

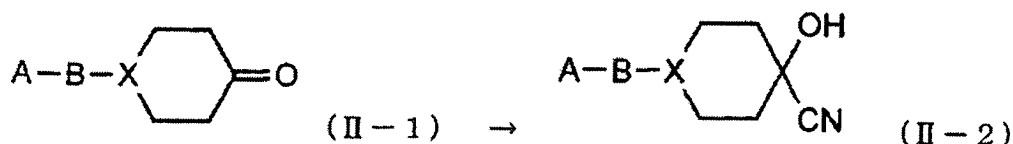


[0181] (In der Formel sind A, B, X, Y, l und m, und die Substitution einer jeden Alkylenkette wie oben definiert.)

[0182] 1-1) Wenn l = 1 und m = 0 ist:

Wenn Y gleich O (Sauerstoffatom) kann die Verbindung beispielsweise hergestellt werden durch den Produktionsprozess, wie unten beschrieben.

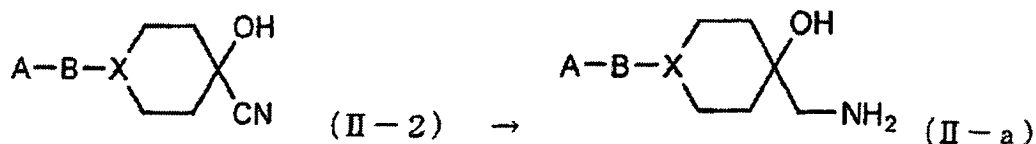
<Schritt II- 1- 1>



[0183] Eine Verbindung, repräsentiert durch die Formel (II- 1) oder ihr Salz, welche kommerziell verfügbar ist oder fertig erhalten werden kann von kommerziell verfügbaren Verbindungen, kann in Übereinstimmung mit dem bekannten Prozess beschrieben in der Literatur umgesetzt werden (beispielsweise "Shinjikkenkagakukouza 14 Synthesis and Reaction of Organic Compounds [III]", Seite 1455, 1978, Maruzen), um die Verbindung, repräsentiert durch die Formel (II- 2) oder ihr Salz herzustellen.

<Schritt II- 1- 2>

[0184] Die Verbindung, repräsentiert durch Formel (II- 2) oder ihr Salz, erhalten in <Schritt II- 1- 1> kann dann reduziert werden in Übereinstimmung mit dem bekannten Prozess, beschrieben in der Literatur (beispielsweise "Shinjikkenkagakukouza 14 Synthesis and Reaction of Organic Compounds [III]", Seite 1332, 1978, Maruzen), um die Verbindung, repräsentiert durch Formel (II- a) oder ihr Salz herzustellen.

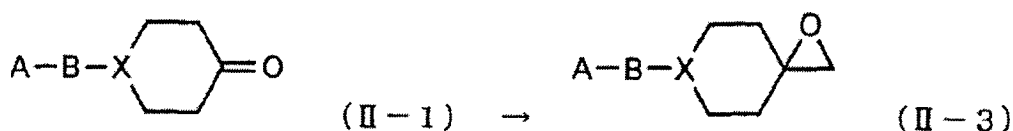


die Verbindung, repräsentiert durch Formel (II- a) oder ihr Salz herzustellen.

[0185] Als nächstes wird ein weiterer Prozess zum Herstellen der Verbindung, repräsentiert durch Formel (II- a) oder ihr Salz beschrieben.

<Schritt II- 2- 1>

[0186] Eine Verbindung, repräsentiert durch Formel (II- 1) oder ihr Salz kann umgesetzt werden in Übereinstimmung mit dem bekannten Verfahren, beschrieben in der Literatur (beispielsweise "Shinjikkenkagakukouza 14 Synthesis and Reaction of Organic Compounds [I]", Seite 594, 1977, Maruzen), um die Verbindung, repräsentiert durch die Formel (II- 3) oder ihr Salz herzustellen

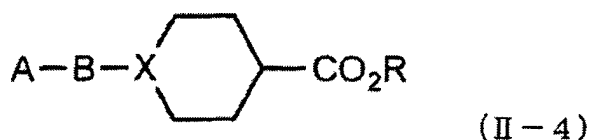


<Schritt II- 2- 2>

[0187] Die Verbindung, repräsentiert durch Formel (II- 3) oder ihr Salz erhalten in <Schritt II- 2- 1> kann dann in Übereinstimmung mit dem bekannten Prozess, beschrieben in der Literatur umgesetzt werden (beispielsweise Synthesis, Seite 629, 1984), um die Verbindung, repräsentiert durch die Formel (II- a) oder ihr Salz herzustellen.

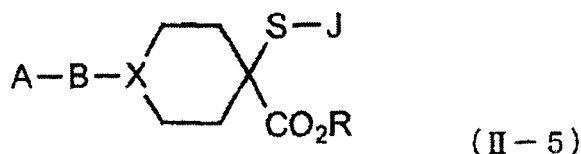
[0188] Wenn Y gleich S (Schwefelatom) ist, kann die Verbindung hergestellt werden, beispielsweise durch den Produktionsprozess, wie unten beschrieben.

<Schritt II- 3- 1>



[0189] Eine Verbindung, repräsentiert durch Formel (II- 4) (worin R eine Kohlenwasserstoffgruppe, typischer-

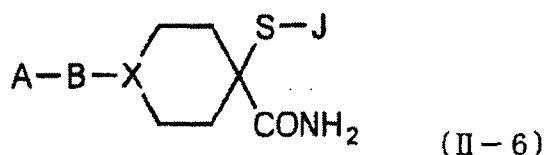
weise repräsentiert durch C₁₋₆-Alkylgruppen, wie z. B. Methyl, Ethyl, Propyl und t-Butyl sowie Aralkylgruppen, wie z. B. eine Benzylgruppe ist) oder ihr Salz, welche kommerziell verfügbar ist oder fertig erhalten werden kann aus einer kommerziellen Verbindung, kann umgesetzt werden in Übereinstimmung mit dem bekannten Prozess, beschrieben in der Literatur (beispielsweise JP09510700), um die Verbindung, repräsentiert durch die Formel (II- 5) herzustellen:



(worin R identisch ist mit dem R in (II- 4); J eine Schutzgruppe ist, wie z. B. eine p-Methoxybenzylgruppe) oder ihr Salz.

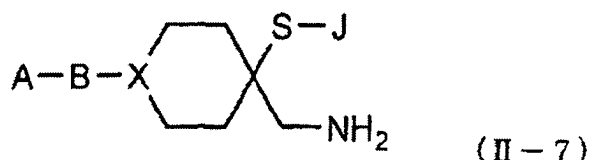
<Schritt II- 3- 2>

[0190] Die Verbindung, repräsentiert durch die Formel (II- 5) oder ihr Salz, erhalten in <Schritt II-3-1> und Ammoniak oder optional ein geschütztes Amin werden zur normalen Amidierung umgesetzt, um die Verbindung, repräsentiert durch die Formel (II- 6) oder ihr Salz herzustellen.



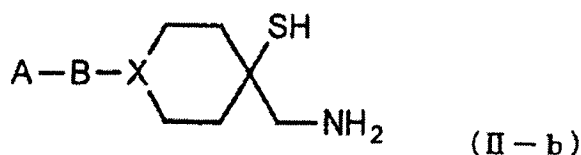
<Schritt II- 3- 3>

[0191] Die Verbindung, repräsentiert durch Formel (II- 6) oder ihr Salz, erhalten in <Schritt II- 3- 2> kann dann reduziert werden in Übereinstimmung mit dem bekannten Verfahren, beschrieben in der Literatur (beispielsweise "Shinjikkenkagakukouza 14 Synthesis and Reaction of Organic Compounds [III]", Seite 1332, 1978, Maruzen), um die Verbindung, repräsentiert durch die Formel (II- 7) oder ihr Salz herzustellen.



<Schritt II- 3- 4>

[0192] Die Verbindung, repräsentiert durch Formel (II- 7) oder ihr Salz, erhalten in <Schritt II-3- 3> kann dann umgesetzt werden zum normalen Entschützen der Thio- Schutz- Gruppe, um die Verbindung, repräsentiert durch Formel (II- b) oder ihr Salz herzustellen.

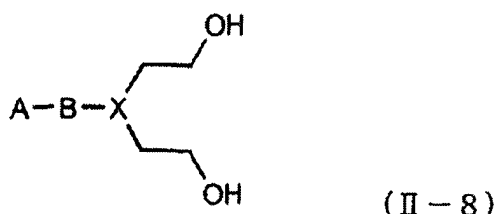


[0193] 1-2) Wenn l = 0, 1 oder 2 ist und m = 1 oder 2 ist:

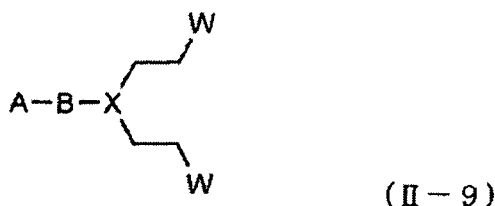
Wenn Y gleich O (Sauerstoffatom) ist, kann die Verbindung hergestellt werden, beispielsweise durch den Produktions- Prozess, wie unten beschrieben.

<Schritt II- 4- 1>

[0194] Eine Verbindung, repräsentiert durch Formel (II- 8):

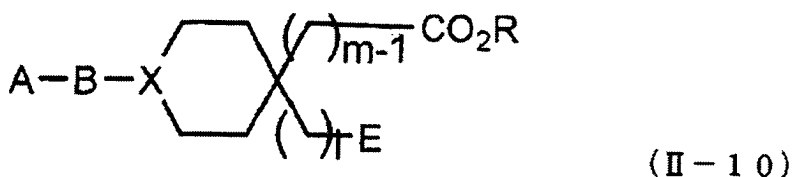


oder ihr Salz, welche kommerziell verfügbar ist oder fertig erhalten werden kann aus einer kommerziell verfügbaren Verbindung, kann umgesetzt werden in Übereinstimmung mit dem bekannten Verfahren, beschrieben in der Literatur (beispielsweise "Shinjikkenkagakukouza 14 Synthesis and Reaction of Organic Compounds [I]", Seite 331, 1977, Maruzen), um ein reaktives Derivat, repräsentiert durch Formel (II- 9) oder dessen Salz herzustellen.



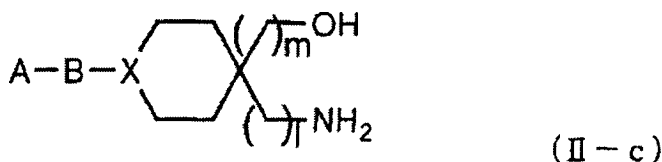
<Schritt II- 4- 2>

[0195] Die Verbindung, repräsentiert durch Formel (II- 9) oder ihr Salz, erhalten in <Schritt II- 4- 1> kann dann umgesetzt werden mit einer reaktiven Methylene Verbindung, wie z. B. Ethylcyanoacetat, Ethylnitroacetat, Ethylmalonatmonoamid oder Ethylcyanopropionat in einem Solvens, welches nicht in die Reaktion involviert ist, in der Gegenwart einer Base, um die Verbindung, repräsentiert durch die Formel (II- 10) herzustellen (wobei E eine Nitrogruppe, eine Cyanogruppe oder Amidgruppe repräsentiert und R das gleiche R ist, wie das R definiert in Formel (II- 4)) oder deren Salz.



<Schritt II- 4- 3>

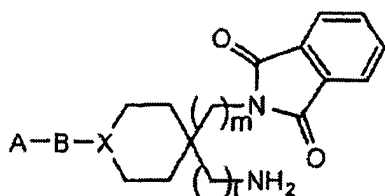
[0196] Die Verbindung, repräsentiert durch Formel (II- 10) oder ihr Salz, erhalten in <Schritt II- 4- 2> kann dann reduziert werden in Übereinstimmung mit dem bekannten Prozess, beschrieben in der Literatur (beispielsweise "Shinjikkenkagakukouza 14 Synthesis and Reaction of Organic Compounds [III]", Seite 1332, 1978, Maruzen), um die Verbindung, repräsentiert durch Formel (II- c) oder ihr Salz herzustellen.



[0197] Wenn Y eine Iminogruppe (-NH-) ist, kann die Verbindung hergestellt werden, beispielsweise durch den Produktionsprozess, wie unten beschrieben.

<Schritt II- 5- 1>

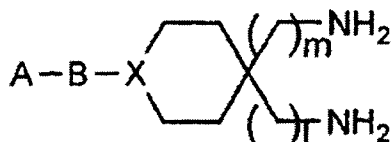
[0198] Die Verbindung, repräsentiert durch Formel (II- c) oder ihr Salz, erhalten in <Schritt II- 4- 3> kann umgesetzt werden mit einer Phosphorverbindung, wie z. B. Triphenylphosphin oder Tributylphosphin und einem Azodicarboxylat, wie es typischerweise repräsentiert wird durch Diethylazodicarboxylat (DEAD) in einem Lösungsmittel, das nicht involviert ist die Reaktion, um die Hydroxylgruppe zu aktivieren, und das resultierende Produkt kann umgesetzt werden mit Phthalimid, um die Verbindung, repräsentiert durch Formel (II-11) herzustellen oder deren Salz.



(II - 1 1)

<Schritt II- 5- 2>

[0199] Die Verbindung, repräsentiert durch Formel (II- 11) oder ihr Salz, erhalten in <Schritt II- 5- 1> kann dann umgesetzt werden zum Entschützen, um die Verbindung, repräsentiert durch Formel (II- d) oder ihr Salz herzustellen.

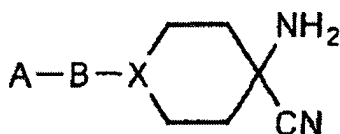


(II - d)

[0200] Wenn Y eine Iminogruppe ist (-NH-), kann die Verbindung beispielsweise produziert werden durch den alternativen Produktionsprozess, wie unten beschrieben.

<Schritt II- 6- 1>

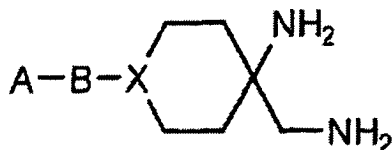
[0201] Die Verbindung, repräsentiert durch Formel (II- 2) oder ihr Salz kann umgesetzt werden in Übereinstimmung mit dem Prozess, der in der Literatur beschrieben wird (beispielsweise in "Synthesis", Seite 832, Schema 2, 1994), um die Verbindung, repräsentiert durch Formel (II- 12) oder ihr Salz herzustellen.



(II - 1 2)

<Schritt II- 6- 2>

[0202] Die Verbindung, repräsentiert durch Formel (II- 12) oder ihr Salz, erhalten in <Schritt II- 6- 1> kann reduziert werden in Übereinstimmung mit <Schritt II- 1- 2>, um die Verbindung, repräsentiert durch Formel (II- e) oder ihr Salz herzustellen.



(II - e)

[0203] Als nächstes wird ein weiterer Prozess zum Herstellen der Verbindung, repräsentiert durch Formel (II- 12) oder deren Salz beschrieben.

<Schritt II- 6- 3>

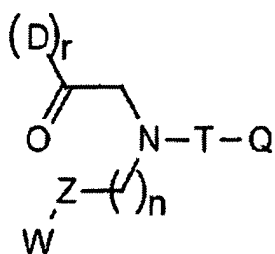
[0204] Die Verbindung, repräsentiert durch Formel (II- 1) oder ihr Salz kann umgesetzt werden in Übereinstimmung mit dem bekannten Prozess, beschrieben in der Literatur (beispielsweise in DE4405140, Schema 1 (Reaktion I)), um die Verbindung, repräsentiert durch Formel (II- 12) oder deren Salz zu produzieren.

[0205] In den vorangehenden Schritten kann der Substituent in die Alkylkette eingefügt werden, beispielsweise unter Verwendung einer kommerziell verfügbaren Verbindung, die den korrespondierenden Substituenten für das Start- Material (II- 1) oder (II- 8) aufweist; durch Einfügen des korrespondierenden Substituenten in das Startmaterial durch den Prozess, der üblicherweise in der Synthese verwendet wird; durch Konvertierung der aktiven Methylenverbindung von <Schritt 11- 4- 1> in ein adäquat substituiertes Derivat vor der Reaktion

mit der Methylenverbindung; durch Reduktion der Cyanogruppe in (II- 2) oder (II- 4) in eine Amidgruppe, und durch Konvertieren und/oder Modifizieren der Carbonylgruppe wie beschrieben; oder, falls notwendig, durch direktes Einfügen des Substituenten in die Verbindung, repräsentiert durch die Formel (II).

[0206] Im Hinblick auf den bevorzugten Substituenten D kann D eingefügt werden in Übereinstimmung mit dem Prozess, eingesetzt für die Synthese von D, wie unten beschrieben.

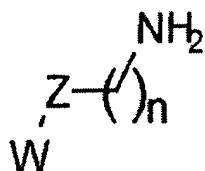
<2> Produktionsprozess für die Verbindung der Formel (III):



(III)

<Schritt III- 1- 1>

[0207] Eine Verbindung, repräsentiert durch Formel (III- 1):



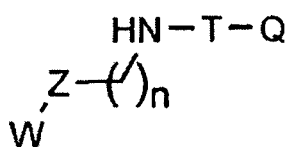
(III - 1)

(worin n gleich 1 oder 2 ist) oder deren Salz, die kommerziell verfügbar oder fertig erhältlich von einer kommerziell verfügbaren Verbindung ist, und eine Verbindung, repräsentiert durch Formel (III- 2)



(III - 2)

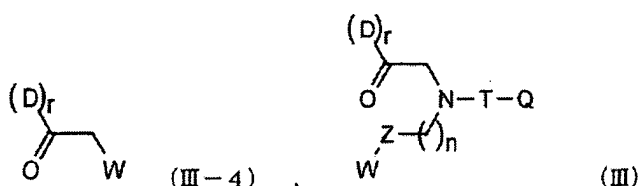
(worin W, Q und T wie oben beschrieben sind) oder deren Salz, welche kommerziell verfügbar oder fertig erhältlich ist aus einer kommerziell verfügbaren Verbindung, kann fusioniert werden, um die Verbindung, repräsentiert durch die Formel (III- 3) oder ihr Salz herzustellen. Wenn T eine Sulfonylgruppe und W ein Chloratom ist, kann die Reaktion beispielsweise durchgeführt werden in Methylenchlorid in der Gegenwart von Triethylamin bei einer Temperatur im Bereich von 0°C bis Raumtemperatur, und vorzugsweise bei Raumtemperatur und zwar für 2 bis 12 Stunden.



(III - 3)

<Schritt III- 1- 2>

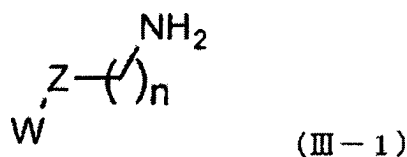
[0208] Die Verbindung, repräsentiert durch Formel (III- 3) oder ihr Salz, erhalten in <Schritt III- 1- 1> können umgesetzt werden mit einem alkylierenden Agens, repräsentiert durch die Formel (III- 4) in einem Lösungsmittel, das nicht involviert ist die Reaktion in der Gegenwart einer Base, um die Verbindung herzustellen, die durch Formel (III) oder ihr Salz repräsentiert wird.



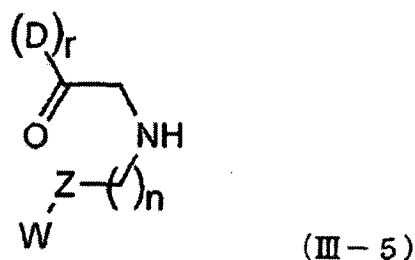
[0209] Als nächstes wird ein weiterer Prozess zum Herstellen der Verbindung, repräsentiert durch Formel (III) oder ihr Salz beschrieben.

<Schritt III- 2- 1>

[0210] Eine kommerziell verfügbare Verbindung, repräsentiert durch Formel (III- 1):

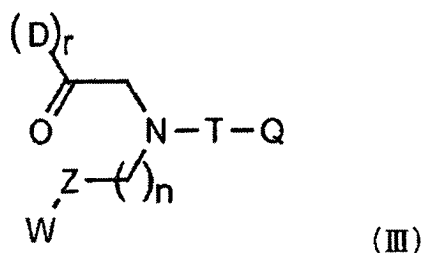


(wobei n 1 oder 2 ist) oder deren Salz wird in Übereinstimmung mit der Prozedur von <Schritt III- 1- 2> umgesetzt, um die Verbindung, repräsentiert durch Formel (III- 5) oder deren Salz herzustellen.



<Schritt III- 2- 2>

[0211] Die Verbindung, repräsentiert durch Formel (III- 5) oder deren Salz, erhalten in <Schritt III- 2- 1> wird kondensiert mit der Verbindung, repräsentiert durch Formel (III- 2) oder ihr Salz in Übereinstimmung mit dem Prozess von <Schritt III- 1- 1>, um die Verbindung, repräsentiert durch Formel (III) oder ihr Salz herzustellen.

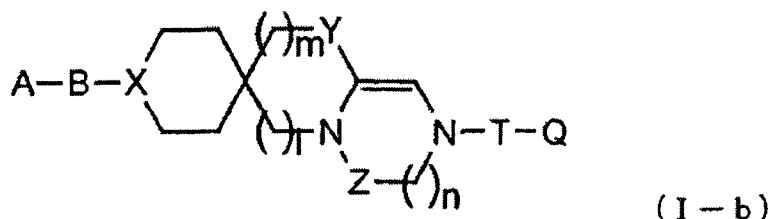


[0212] Es sollte festgehalten werden, dass die Carbonylgruppe in der Formel (III) geschützt sein kann, falls dies notwendig ist, und die Schutzgruppe kann in einem geeigneten Stadium entfernt werden.

[0213] In dem Schritt des Herstellens der Verbindung von Formel (III) kann ein Substituent an die Alkylenkette eingebracht werden, beispielsweise unter Verwendung einer kommerziell verfügbaren Verbindung, die den korrespondierenden Substituenten für das Ausgangsmaterial (III- 1) oder (III- 4) aufweist; oder durch Einfügen des korrespondierenden Substituenten in das Ausgangsmaterial durch ein bekanntes Verfahren, das in der Literatur beschrieben wird.

<Produktionsprozess 2>

[0214] Die Verbindung, repräsentiert durch:

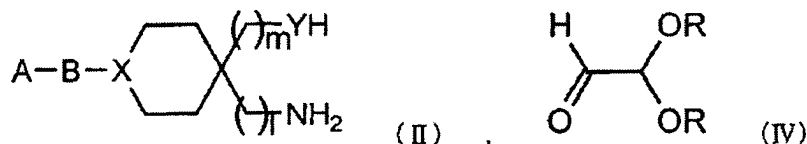


(worin A, B, Q, T, X, Y, Z, I, m und n wie oben definiert sind) oder ihr Salz können hergestellt werden durch das

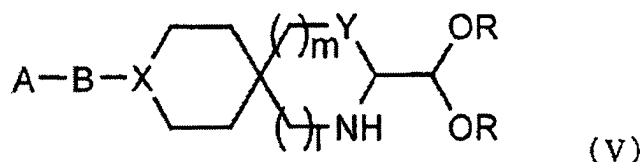
Verfahren, wie unten beschrieben.

<Schritt 1>

[0215] Die Verbindung, repräsentiert durch Formel (II) hergestellt durch den Prozess, beschrieben in <Produktionsprozess 1>, oder ihr Salz und die Verbindung, repräsentiert durch Formel (IV) oder ihr Salz, die kommerziell verfügbar oder fertig abgeleitet werden kann von der kommerziell verfügbaren Verbindung



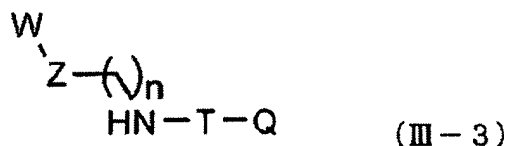
(worin A, B, X, Y, I und m und die Substitution einer jeden Alkylkette, wie oben definiert sind, und R ein Wasserstoffatom ist, ein C₁₋₆-Alkyl, ein C₁₋₆-Alkoxy oder eine C₁₋₆-Alkylgruppe optional substituiert mit Hydroxyl oder einem Halogenatom (und insbesondere eine Methylgruppe oder eine Ethylgruppe); oder die beiden R zusammen ein C₁₋₆-Alkyl, ein C₁₋₆-Alkoxy, eine C₂₋₄-Alkylengruppe optional substituiert mit Hydroxyl oder einem Halogenatom repräsentieren können (insbesondere eine 1,2- Ethylengruppe oder eine 1,3- Propylengruppe)) kann umgesetzt werden in Übereinstimmung mit der Prozedur von <Produktionsprozess 1>, um die Verbindung, repräsentiert durch die Formel (V) oder deren Salz herzustellen.



(In der Formel sind A, B, X, Y, I und m und die Substitution einer jeden Alkylkette wie oben definiert; und R ist wie das R definiert in Formel (IV).)

<Schritt 2>

[0216] Die Verbindung, repräsentiert durch Formel (V) oder ihr Salz, erhalten in <Schritt 1> und die Verbindung, repräsentiert durch Formel (III- 3)



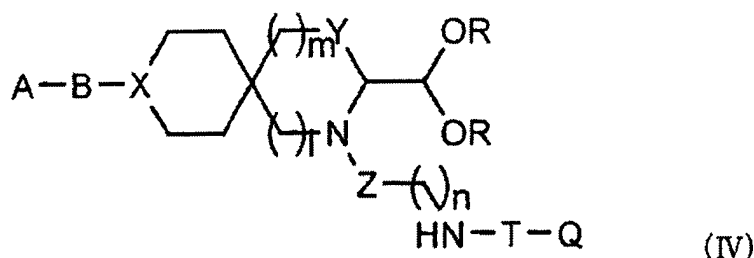
(worin Q, T, W, Z und n und die Substitution einer jeden Alkylkette wie oben definiert sind) oder ihr Salz, hergestellt durch die Prozedur, beschrieben in <Produktionsprozess 1> können umgesetzt werden, um die Verbindung, repräsentiert durch Formel (VI) oder deren Salz zu produzieren.

[0217] Wenn Z eine Carbonylgruppe oder eine Thiocarbonylgruppe ist und W ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe oder eine Alkoxygruppe in der Verbindung, repräsentiert durch Formel (III- 3) oder deren Salz ist, wird die Amidierung in ein normales Peptid durchgeführt. Beispielsweise wird, wenn W eine Hydroxylgruppe ist, ein Phenol, wie z. B. 2,4,5-Trichlorphenol, Pentachlorphenol, 2-Nitrophenol oder 4-Nitrophenol, oder eine N-Hydroxyverbindung wie z. B. N-Hydroxysuccinimid, N-Hydroxy-5-norbornen-endo-2,3-dicarboximid oder N-Hydroxypiperidin, in der Gegenwart eines kondensierenden Agens, wie z. B. N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zur Konversion in eine aktive Esterform kondensiert, und zur Reaktion gebracht.

[0218] Alternativ kann die Reaktion durchgeführt werden nach der Herstellung eines gemischten Säureanhydrids durch Reagieren mit einer halogenierten Acylverbindung, wie z. B. Isobutylchlorformat. Die Reaktion kann auch vorangetrieben werden unter Verwendung eines Peptidkondensationsreagens, wie z. B. N,N-Dicyclohexylcarbodiimid, Diphenylphosphorsäure oder Diethylcyanophosphat alleine.

[0219] Wenn Z eine Methylengruppe ist in der Verbindung, repräsentiert durch Formel (III- 3) oder deren Salz, kann die normale N- Alkylierung vorangetrieben werden in einem Lösungsmittel, das nicht involviert ist in die Reaktion, um die Verbindung, repräsentiert durch die Formel (VI) oder deren Salz herzustellen.

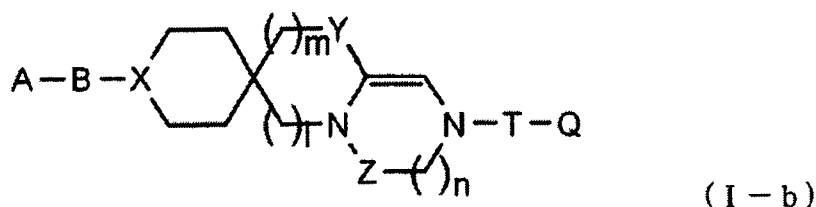
[0220] Des Weiteren kann, wenn W eine Hydroxylgruppe ist, die Verbindung, repräsentiert durch Formel (III-3) aktiviert werden unter Verwendung einer Phosphorverbindung, wie z. B. Triphenylphosphin oder Tributylphosphin und eines Azodicarboxylats, typischerweise repräsentiert durch Diethylazodicarboxylat, und dann umgesetzt werden in einem Lösungsmittel, das nicht in die Reaktion involviert ist.



(In der Formel sind A, B, Q, T, X, Y, Z, l, m und n und die Substitution einer jeden Alkylenkette wie oben definiert. R ist das gleiche wie das R, definiert in Formel (IV).)

<Schritt 3>

[0221] In der Verbindung, repräsentiert durch Formel (VI) (worin A, B, Q, T, X, Y, Z, l, m und n und die Substitution einer jeden Alkylenkette, wie oben definiert sind; und R das gleiche ist wie das R, definiert in der Verbindung, repräsentiert durch Formel (IV)) oder deren Salz, erhalten in <Schritt 2>, kann dann umgesetzt werden in Übereinstimmung mit dem bekannten Prozess, beschrieben in der Literatur (beispielsweise in JP09316059) in einem Lösungsmittel, das nicht involviert ist in die Reaktion und vorzugsweise unter Verwendung von Toluol für das Lösungsmittel, und zwar in der Gegenwart eines saueren Katalysators und vorzugsweise in der Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure, um eine Verbindung herzustellen, repräsentiert durch Formel (I-b) oder deren Salz. Die Reaktionstemperatur liegt vorzugsweise in der Größenordnung von 70°C bis 80°C, und die Reaktionszeit ist vorzugsweise in der Größenordnung von 1 bis 2 Stunden. Im Hinblick auf den Substituenten Z kann die Interkonversion zwischen der Carbonylgruppe und der Thiocarbonylgruppe oder die Konversion in eine Methylengruppe realisiert werden, falls notwendig, durch einen bekannten Prozess, beispielsweise durch den Prozess, beschrieben in "Shinjikkenkagakukouza 14 Synthesis and Reaction of Organic Compounds [III]", Seite 1817, 1978, Maruzen.

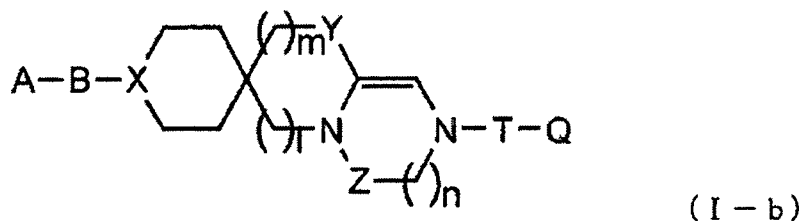


(In der Formel sind A, B, Q, T, X, Y, Z, l, m und n wie oben definiert)

<Produktionsprozess 3>

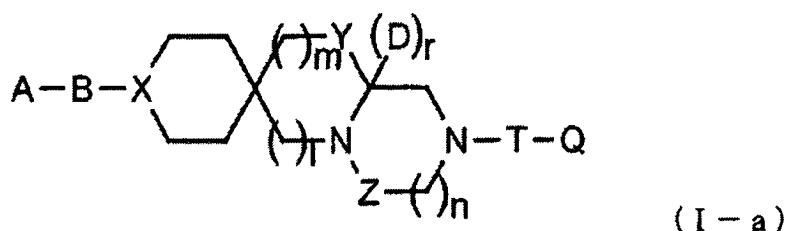
[0222] Ein weiterer Prozess zum Herstellen einer Verbindung, repräsentiert durch Formel (I-a) oder deren Salz wird unten beschrieben.

[0223] Die Verbindung, repräsentiert durch Formel (I-b):



(worin A, B, Q, T, X, Y, Z, l, m und n wie oben definiert sind) oder deren Salz hergestellt in <Produktionsprozess 2> können umgesetzt werden zur Reduktion der Doppelbindung in der Formel, um die Verbindung, repräsentiert durch Formel (I-a) oder deren Salz herzustellen. Exemplarische Reduktionsprozesse schließen die Reduktion durch ein Metall oder ein Metallsalz ein, wie z. B. Natrium, Calcium und Aluminium; die Reduktion durch ein Metallhydrid, wie z. B. Düsopropylaluminiumhydrid; und die Reduktion durch einen Metallhydridkom-

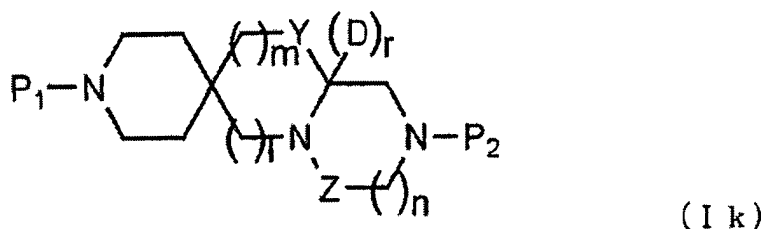
plex, wie z. B. Natriumborhydrid; die elektrophile Reduktion durch Diboran oder substituiertes Boran; und katalytische Hydrierung unter Verwendung eines Metallkatalysators. Die Reaktions- Lösungsmittel, die verwendet werden, sind Lösungsmittel, die nicht involviert sind in die Reaktion, beispielsweise Tetrahydrofuran, Toluol, Methylchlorid oder Methanol oder eine Mischung davon und die Reaktion wird bei einer Temperatur von -78°C bis zur Rückflusstemperatur durchgeführt, und zwar über einen Zeitraum, welcher hinreichend ist, den verlangten Fortschritt der Reaktion zu realisieren.



(In der Formel sind A, B, D, Q, T, X, Y, Z, I, m, n und r wie oben definiert)

<Produktionsprozess 4>

[0224] Die Verbindung, repräsentiert durch Formel:



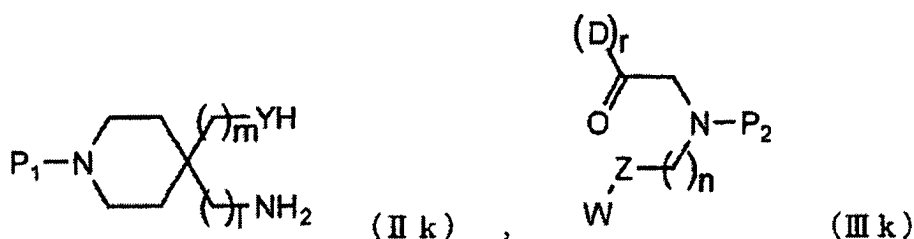
(worin D, P₁, P₂, Y, Z, I, m, n und r und die Substitution einer jeden Alkylenkette wie oben definiert sind) oder deren Salz können hergestellt werden durch den Prozess, wie unten beschrieben.

<1> Produktionsprozess der Verbindung von Formel (Ik)

(Skelett- bildende Reaktion)

<Schritt 1>

[0225] Verbindungen, repräsentiert durch Formel (IIk) und Formel (IIIk)



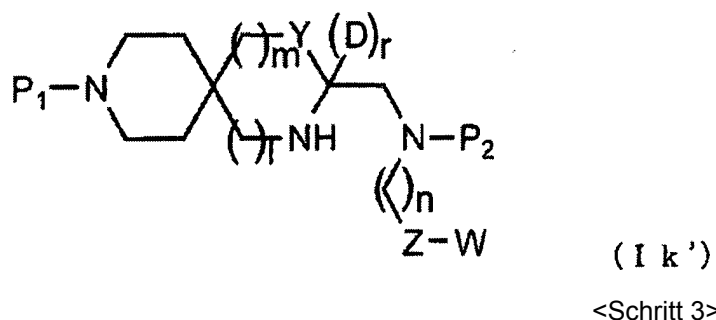
(worin D, P₁, P₂, W, Y, Z, I, m und n und die Substitution einer jeden Alkylenkette wie oben definiert sind; und r gleich 1 ist) oder ihre entsprechenden Salze, die kommerziell verfügbar oder fertig erhältlich sind aus einer kommerziell verfügbaren Verbindung, können umgesetzt werden in Übereinstimmung mit <Produktionsprozess 1>, um eine Verbindung, repräsentiert durch Formel (Ik) oder deren Salz zu erzeugen.

[0226] Die Verbindung, repräsentiert durch Formel (Ik) oder deren Salz kann auch produziert werden durch einen weiteren Prozess, wie er unten beschrieben wird.

<Schritt 2>

[0227] Die Reaktion kann vorangetrieben werden in Übereinstimmung mit <Schritt 1> unter Verwendung eines Reaktions- Lösungsmittels, das beschrieben wird in <Produktionsprozess 1> oder alternativ ein halogeniertes Lösungsmittel, wie z. B. Methylchlorid, Chloroform oder 1,2- Dichlorethan, wobei das bevorzugte darunter Chloroform ist, und dabei wird eine Verbindung von Formel (Ik') hergestellt (wobei D, P₁, P₂, W, Y, Z, I, m

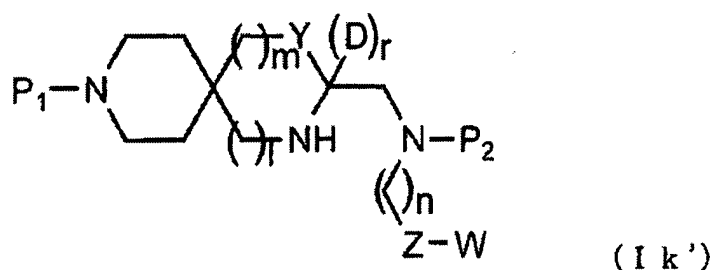
und n und die Substitution einer jeden Alkylenkette wie oben definiert sind; und r gleich 1 ist).



[0228] Die Verbindung, repräsentiert durch Formel (Ik') oder deren Salz, hergestellt in <Schritt 2> kann dann kondensiert werden in Übereinstimmung mit <Produktionsprozess 2> <Schritt 2>, um die Verbindung, repräsentiert durch Formel (Ik) oder deren Salz herzustellen.

[0229] Als nächstes werden typische Produktionsprozesse der Verbindungen der Formel (IIk) sowie der Formel (IIIk), welche die Ausgangs- Verbindungen darstellen, beschrieben.

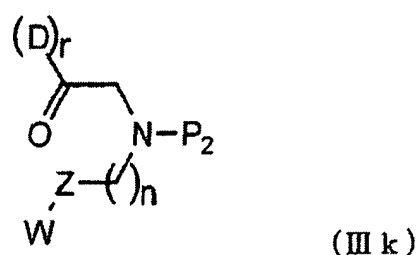
<2> Produktionsprozess der Verbindung der Formel (IIk):



(In der Formel sind P₁, Y, I und m und die Substitution einer jeden Alkylenkette wie oben definiert.)

[0230] Die Verbindung, repräsentiert durch Formel (IIk) oder deren Salz, kann hergestellt werden in Übereinstimmung mit dem Produktionsprozess von <Produktionsprozess 1> <Formel (II)>.

<3> Produktionsprozess der Verbindung von Formel (IIIk):



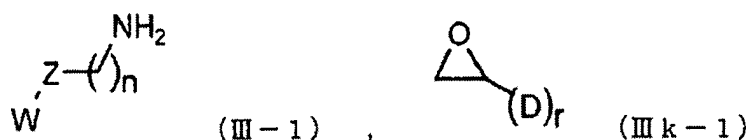
(In der Formel sind D, P₂, W, Z und n und die Substitution einer jeden Alkylenkette wie oben definiert; und r ist gleich 1.)

[0231] Die Verbindung, repräsentiert durch Formel (IIIk) oder deren Salz kann hergestellt werden in Übereinstimmung mit dem Produktionsprozess von <Produktionsprozess 1> <Formel (III)>.

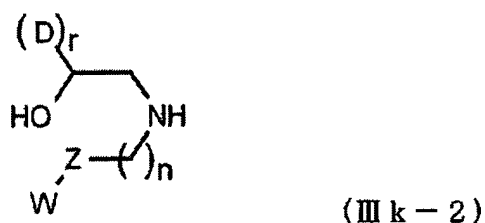
[0232] Die Verbindung, repräsentiert durch Formel (IIIk) kann hergestellt werden ebenso durch andere Prozesse, die unten beschrieben werden.

<Schritt IIIk- 1- 1>

[0233] Die Verbindungen, repräsentiert durch Formel (III- 1) und Formel (IIIk- 1)

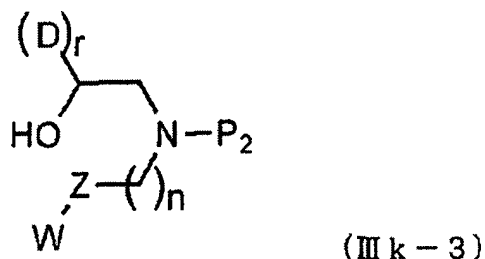


(worin n gleich 1 oder 2 ist) oder ihre Salze, die kommerziell verfügbar oder fertig erhältlich sind aus einer kommerziell verfügbaren Verbindung, können umgesetzt werden in einer nucleophilen Addition, assoziiert mit einer Ringöffnung des Epoxids, um die Verbindung, repräsentiert durch Formel (IIIk-2) oder deren Salz herzustellen.



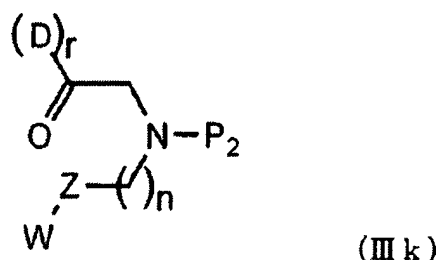
<Schritt IIIk- 1- 2>

[0234] Die Verbindung, repräsentiert durch Formel (IIIk- 2) oder deren Salz, erhalten in <Schritt IIIk- 1- 1> kann umgesetzt werden zur normalen Einführung der Schutzgruppe P_2 in die Iminogruppe ($-\text{NH}-$), um die Verbindung, repräsentiert durch die Formel (IIIk- 3) oder deren Salz, herzustellen.



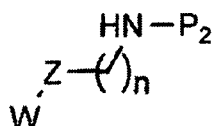
<Schritt IIIk- 1- 3>

[0235] Die Verbindung, repräsentiert durch Formel (IIIk- 3) oder deren Salz, erhalten in <Schritt III- 1- 2> können dann umgesetzt werden in einem Lösungsmittel, das nicht involviert ist in die Reaktion zur Oxidation durch Mangandioxid; Chromsäure- Oxidation durch Chromoxid (VI) oder Dichromat; Oxidation durch Bleitetraacetat; Oxidation durch Sauerstoff; Oxidation mit Hilfe von aktiviertem DMSO; Oxidation mit Hilfe von hochvalentem Iod, typischerweise repräsentiert durch das Dess- Martin- Reagens; Oxidation mit Hilfe einer halogenierten Verbindung, wie z. B. Hypohalogensäure oder deren Salz, um die Verbindung, repräsentiert durch Formel (IIIk) oder deren Salz herzustellen.



<Schritt IIIk- 2- 1> und <Schritt IIIk- 2- 2>

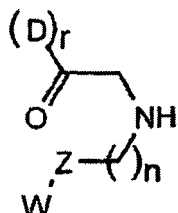
[0236] Alternativ kann die Verbindung, repräsentiert durch Formel (III- 1) oder deren Salz umgesetzt werden durch <Schritt IIIk- 1- 2> und <Schritt IIIk- 1- 1> über die Verbindung, repräsentiert durch Formel (IIIk- 4) oder deren Salz, um die Verbindung, repräsentiert durch Formel (IIIk- 3) oder deren Salz zu produzieren.



(III k - 4)

<Schritt IIIk- 3- 1> und <Schritt IIIk- 3- 2>

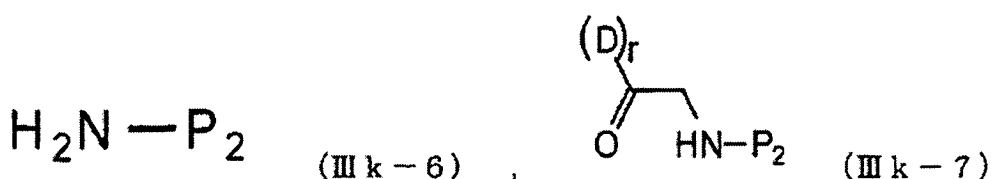
[0237] Alternativ kann die Verbindung, repräsentiert durch Formel (IIIk- 2) oder deren Salz umgesetzt werden durch <Schritt IIIk- 1- 3> und <Schritt IIIk- 1- 2> über die Verbindung, repräsentiert durch die Formel (IIIk- 5) oder deren Salz, um die Verbindung, repräsentiert durch Formel (IIIk) oder deren Salz, herzustellen.



(III k - 5)

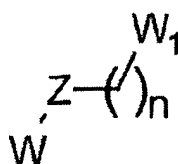
<Schritt IIIk- 4- 1>

[0238] Die Verbindung, repräsentiert durch Formel (IIIk- 6) oder deren Salz, welche kommerziell verfügbar oder fertig erhältlich aus einer kommerziellen verfügbaren Verbindung ist, kann umgesetzt werden in Übereinstimmung mit <Produktionsprozess 1> <Schritt III- 1- 2>, um die Verbindung, repräsentiert durch Formel (IIIk- 7) oder deren Salz herzustellen.



<Schritt IIIk- 4- 2>

[0239] Die Verbindung, repräsentiert durch Formel (IIIk- 7) oder deren Salz, erhalten in <Schritt III- 4- 1> und die Verbindung, repräsentiert durch Formel (IIIk- 8)

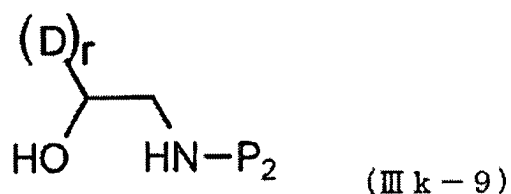


(III k - 8)

(worin W, Z und n wie oben definiert; und W₁ eine Gruppe ausgewählt ist, aus der Gruppe definiert für W für die selektive Substitution von W₁ in dieser Reaktion) oder deren Salz, welche kommerziell verfügbar oder fertig erhältlich aus einer kommerziell verfügbaren Verbindung sind, können dann kondensiert werden in Übereinstimmung mit der Prozedur von <Schritt IIIk- 4- 1>, um die Verbindung, repräsentiert durch die Formel (IIIk) oder deren Salz herzustellen.

<Schritt IIIk- 5- 1>, <Schritt IIIk- 5- 2> und <Schritt IIIk- 5- 3>

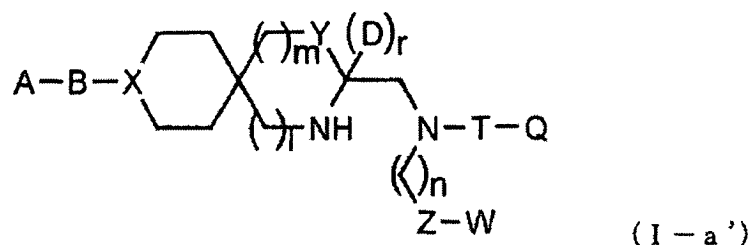
[0240] Alternativ kann die Verbindung, repräsentiert durch Formel (IIIk- 6) oder deren Salz umgesetzt werden in Übereinstimmung mit <Schritt IIIk- 1- 1> und <Schritt IIIk- 1- 2> über die Verbindung, repräsentiert durch Formel (IIIk- 9) oder deren Salz, um die Verbindung, repräsentiert durch Formel (IIIk- 3) oder deren Salz herzustellen. Alternativ kann die Verbindung von Formel (IIIk- 9) oxidiert werden in Übereinstimmung mit <Schritt IIIk- 1- 3>, um die Verbindung, repräsentiert durch Formel (IIIk- 7) oder deren Salz, herzustellen.



[0241] Alternativ kann eine Verbindung mit - T- Q anstelle von - P₂, beispielsweise eine Verbindung von Formel (IIIk- 6), worin - P₂ gleich - T- Q ist oder eine Verbindung von Formel (IIIk- 4), worin - P₂ gleich - T- Q ist, verwendet werden, in Übereinstimmung mit dem alternativen Prozess, wie oben beschrieben, um die Verbindung, repräsentiert durch Formel (III) oder deren Salz, herzustellen.

[0242] In dem <Produktionsprozess 4> können P₁ oder P₂ unabhängig voneinander entschützt werden in dem am geeignetsten Zustand für die nachfolgende Konversion in das A- B oder das T- Q. Die Konversion in das A- B und das T- Q wird später beschrieben.

[0243] Des Weiteren können, wenn der <Produktionsprozess 4> durchgeführt wird, die Verbindung, repräsentiert durch Formel (I- a) oder deren Salz, wobei P₁ gleich A- B- und - P₂ gleich - T- Q ist, hergestellt werden durch die Produktion der Verbindung, repräsentiert durch Formel (I- a'):



(worin A, B, D, Q, T, X, Y, I, m, n und W und die Substitution einer jeden Alkylenkette wie oben definiert sind; r gleich 1 ist; und Z eine Carbonylgruppe oder eine Thiocarbonylgruppe repräsentiert) oder deren Salz, gefolgt von Kondensation.

[0244] Bislang wurde der Produktionsprozess des Skeletts der Verbindung der vorliegenden Erfindung im Detail beschrieben.

[0245] Als nächstes wird die Konversion des Substituenten D, A- B und T- Q beschrieben.

[0246] Die Konversion der Substituenten D, A- B und T- Q kann in irgendeinem Stadium in dem <Produktionsprozess 1>, <Produktionsprozess 2>, <Produktionsprozess 3> und <Produktionsprozess 4> durchgeführt werden oder in dem Stadium der Ausgangsverbindung oder in irgendeinem Reaktionsstadium zur Herstellung einer solchen Ausgangsverbindung.

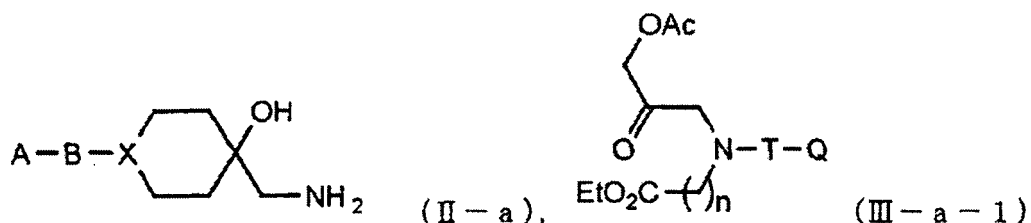
[0247] In der Synthese der Verbindung der vorliegenden Erfindung (I) kann der Fachmann auf dem Gebiet den besten Zeitpunkt für die Substituenten- Konversion auswählen.

[0248] Ein typischer Konversionsprozess für die Substituenten D, A- B und T- Q wird in der folgenden Sektion beschrieben, welche in keinsten Weise den Umfang der Erfindung limitiert.

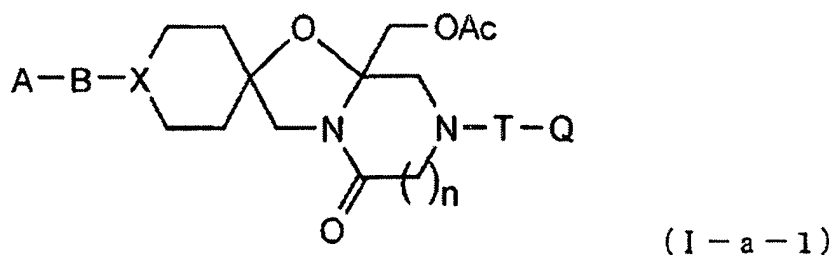
[0249] Beispielsweise wird die Konversion des Substituenten D durchgeführt, wie unten beschrieben (für den Fall, worin m = 1 ist), wenn die Verbindung, repräsentiert durch Formel (I- a) oder deren Salz eingesetzt wird.

<Schritt D- 1>

[0250] Die Verbindungen, repräsentiert durch Formel (II- a) und Formel (III- a- 1)



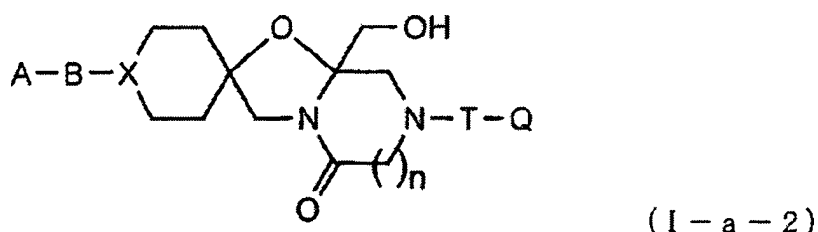
(worin A, B, Q, T, X und n und die Substitution einer jeden Alkylenkette wie oben definiert sind; und Ac eine Acetylgruppe repräsentiert) oder deren Salze hergestellt durch die Prozedur, beschrieben in <Produktionsprozess 1> wurden eingesetzt in Übereinstimmung mit <Produktionsprozess 1>, um die Verbindung, repräsentiert durch Formel (I - a - 1)



(worin A, B, Q, T, X, n und Ac und die Substitution einer jeden Alkylenkette wie oben definiert sind) oder deren Salz herzustellen.

<Schritt D- 2>

[0251] Die Verbindung, repräsentiert durch Formel (I - a - 1) oder deren Salz, erhalten in <Schritt D- 1> wird umgesetzt mit einer wässrigen Lösung von Natriumhydroxid, beispielsweise in Methanol bei Raumtemperatur, um die Verbindung, repräsentiert durch Formel (I-a-2)



(worin A, B, Q, T, X und n und die Substitution einer jeden Alkylenkette wie oben definiert sind) oder deren Salz herzustellen.

[0252] Als nächstes wird ein typischer Produktionsprozess zur Konvertierung der Seitenkette für eine adäquate Vorläuferverbindung D', beispielsweise das D', welches -CH₂OH ist (wie in dem Fall der Verbindung der Formel (I - a - 2)) in den Substituenten D beschrieben.

1) Substituent D konvertierbar von D', welche eine -CH₂OH- Gruppe ist

1-1) Produktion einer Verbindung, wobei D gleich -CH₂-OR' ist (worin R' eine optional substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe ist) oder deren Salz

1-1-1) Produktionsprozess unter Verwendung von R'-W

[0253] Die Verbindung, worin D' gleich -CH₂OH oder deren Salz ist, kann umgesetzt werden mit einer Verbindung, repräsentiert durch Formel: R'- W in einem Lösungsmittel, das nicht involviert ist die Reaktion und vorzugsweise in einem gemischten Lösungsmittel aus Methylenchlorid und Wasser in der Gegenwart einer Base und vorzugsweise unter Verwendung von Natriumhydroxid in der Gegenwart oder in der Abwesenheit eines Phasen- Transfer- Katalysators, wie z. B. eines quaternären Ammoniumsalzes oder eines Kronen- Ethers, und vorzugsweise in der Gegenwart von Benzyltriethylammoniumchlorid bei einer Temperatur von -78°C bis hin zur Rückfluss- Temperatur und vorzugsweise bei 0°C und zwar für eine Zeit, welche hinreichend ist für das benötigte Voranschreiten der Reaktion und vorzugsweise für 2 Stunden für die Konversion in die Verbindung, wobei D gleich -CH₂-OR' oder deren Salz ist.

1-1-2) Produktionsprozess unter Verwendung von R'-OH

[0254] Die Verbindung, wobei D' gleich $-\text{CH}_2\text{OH}$ oder deren Salz ist, wird umgesetzt mit einer Verbindung, repräsentiert durch Formel: $\text{R}'\text{-OH}$ aktiviert unter Verwendung einer Phosphorverbindung, wie z. B. Triphenylphosphin oder Tributylphosphin und eines Azodicarboxylats, wie es typischerweise repräsentiert wird durch Diethylazodicarboxylat (DEAD) in einem Lösungsmittel, das nicht involviert ist in die Reaktion zur Konversion in die Verbindung, worin D gleich $-\text{CH}_2\text{-OR}'$ oder deren Salz ist.

1-2) Herstellung einer Verbindung, wobei D gleich $-\text{CH}_2\text{-O-CO-R}''$ ist (wobei R'' eine optional substituierte C_{1-6} -Alkylgruppe darstellt) oder deren Salz

[0255] Die Verbindung, wobei D' gleich $-\text{CH}_2\text{OH}$ oder deren Salz ist, kann umgesetzt werden mit $\text{R}''\text{-CO- W}$ in einem Lösungsmittel, das nicht involviert ist in die Reaktion, und zwar in der Gegenwart oder Abwesenheit einer Base oder in der Gegenwart oder in der Abwesenheit einer Säure zur Konversion in die Verbindung, wobei D gleich $-\text{CH}_2\text{-O-CO-R}''$ oder deren Salz ist.

[0256] 1-3) Produktion einer Verbindung, worin D gleich $-\text{CH}_2\text{-NR}'\text{R}''$ ist (worin $-\text{NR}'\text{R}''$ eine Aminogruppe repräsentiert, beispielsweise durch $-\text{NR}_6\text{R}_7$ sind (worin R_6 und R_7 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein C_{1-6} -Alkyl, ein C_{4-7} -Cycloalkyl oder ein C_{2-6} -Alkenyl sind; oder R_6 , R_7 und der Stickstoff, an welchen sie binden, gemeinsam einen 5- bis 7- gliedrigen heterozyklischen Ring repräsentieren, wobei der heterozyklische Ring 1 bis 2 Heteroatome enthält, die ausgewählt sind aus N, S und O; und besagte R_6 und R_7 optional des Weiteren substituiert sind mit einem adäquaten Substituenten)) oder deren Salz.

[0257] Die Verbindung, worin D' gleich $-\text{CH}_2\text{OH}$ oder deren Salz ist, kann umgesetzt werden mit Thionylchlorid, Methansulfonylchlorid, p-Toluolsulfonylchlorid oder dergleichen, und zwar in einem Lösungsmittel, das nicht involviert ist in die Reaktion, in der Gegenwart oder Abwesenheit einer Base oder in der Gegenwart oder in der Abwesenheit einer Säure zur Konversion in Verbindung, wobei D' gleich $-\text{CH}_2\text{- W}$ oder deren Salz ist. Die Verbindung, wobei D' gleich $-\text{CH}_2\text{-W}$ oder deren Salz ist, kann des Weiteren umgesetzt werden mit einem Amin, repräsentiert durch $\text{HNR}'\text{R}''$ (beispielsweise HNR_6R_7 und NR_6R_7 sind wie oben definiert), in einem Lösungsmittel, das nicht involviert ist in die Reaktion, in der Gegenwart oder in der Abwesenheit eines Kupferpulvers, eines Kupferoxidpulvers oder eines Eisenpulvers in Gegenwart oder Abwesenheit einer Base oder in der Gegenwart oder in der Abwesenheit einer Säure zur Konversion in die Verbindung, wobei D gleich $-\text{CH}_2\text{-NR}'\text{R}''$ oder deren Salz ist. Falls notwendig kann ein Metal, wie z. B. Kupfer, Palladium, Chrom oder Wismut eingesetzt werden zur Ausbildung eines Komplexes mit der Verbindung, wobei D' repräsentiert wird durch $-\text{CH}_2\text{-W}$, um die Verbindung mit einer höheren Aktivität in der Reaktion zu verwenden.

[0258] Alternativ kann die Verbindung, wobei D' gleich $-\text{CH}_2\text{OH}$ oder deren Salz ist, umgesetzt werden mit einer Phosphorverbindung, wie z. B. Triphenylphosphin oder Tributylphosphin und einem Azodicarboxylat, wie typischerweise repräsentiert wird durch Diethylazodicarboxylat (DEAD), und zwar in einem Lösungsmittel, das nicht involviert ist in die Reaktion, um die Hydroxylgruppe zu aktivieren, und das resultierende Produkt kann umgesetzt werden mit der Verbindung, repräsentiert durch Formel: $\text{NHR}'\text{R}''$ zur Umwandlung in die Verbindung, wobei D gleich $-\text{CH}_2\text{-NR}'\text{R}''$ oder deren Salz.

[0259] Wenn R'' ein Wasserstoffatom in der resultierenden Verbindung ist, wobei D gleich $-\text{CH}_2\text{-NR}'\text{R}''$ oder deren Salz ist, kann die Verbindung umgesetzt werden mit $\text{R}'''\text{-CO-W}$ (wobei W wie oben definiert ist; und R''' eine optional substituierte C_{1-6} -Alkylgruppe ist), und zwar in einem Solvens, das nicht involviert ist in die Reaktion in der Gegenwart oder in der Abwesenheit einer Base oder in der Gegenwart oder Abwesenheit einer Säure zur Umwandlung in die Verbindung, wobei D gleich $-\text{CH}_2\text{-NR}'\text{-CO-R}'''$ oder deren Salz ist. Wenn die Reaktion vorangeschritten ist unter Verwendung von $\text{R}'''\text{-S(O)}_z\text{-W}$ (wobei W, R''' und z wie oben definiert sind) anstelle von $\text{R}'''\text{-CO- W}$, kann die Verbindung konvertiert werden in die Verbindung, wobei D gleich $-\text{CH}_2\text{-NR}'\text{-S(O)}_z\text{-R}'''$ ist oder deren Salz.

[0260] Wenn R'' Wasserstoff in der resultierenden Verbindung ist, wobei D gleich $-\text{CH}_2\text{-NR}'\text{R}''$ ist, oder deren Salz, kann die Verbindung auch alkyliert werden mit $\text{R}'''\text{-W}$ (wobei R''' eine optional substituierte C_{1-6} -Alkylgruppe ist), und zwar in einem Lösungsmittel, das nicht involviert ist in die Reaktion in der Gegenwart oder in der Abwesenheit einer Base oder in der Gegenwart oder in der Abwesenheit einer Säure zur Konversion in die Verbindung, wobei D gleich $-\text{CH}_2\text{-NR}'\text{R}''$ ist, oder deren Salz.

[0261] Wenn R'' Wasserstoff in der resultierenden Verbindung ist, wobei D gleich $-\text{CH}_2\text{-NR}'\text{R}''$ oder deren Salz ist, kann die Verbindung auch umgesetzt werden mit einem Keton oder einem Aldehyd, repräsentiert durch

Formel: $R_{d1}-CO-R_{d2}$ (wobei R_{d1} und R_{d2} unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom sind, eine optional substituierte C_{1-6} -Alkylgruppe, eine C_{3-6} -Cycloalkylgruppe oder eine 5- oder eine 6- gliedrige heterozyklische Gruppe, enthaltend zumindest ein Heteroatom, ausgewählt aus N, O und S oder d_1 , d_2 und das Kohlenstoffatom des Ketons bildet zusammen eine 5- oder 6- gliedrige zyklische Gruppe aus, die zumindest ein Heteroatom enthalten kann, ausgewählt aus N, O und S) in einem Solvens, das nicht involviert ist in die Reaktion und zwar in der Gegenwart eines reduzierenden Agens, wie z. B. Natriumborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid oder Diisobutylaluminiumhydrid zur reduktiven Aminierung der Verbindung, um dabei die Verbindung in die Verbindung zu konvertieren, worin D gleich $-CH_2-NR'-CHR_{d1}R_{d2}$ oder deren Salz ist.

1-4) Herstellung einer Verbindung, wobei D gleich -CHO oder deren Salz ist

[0262] Die Verbindung, wobei D' gleich $-CH_2OH$ oder deren Salz ist, kann umgesetzt werden in einem Lösungsmittel, das nicht involviert ist in die Reaktion, zur Oxidation durch Mangandioxid; Chromsäureoxidation durch Chromoxid (VI) oder Dichromat; Oxidation durch Bleitetraacetat; Oxidation durch Sauerstoff; Oxidation durch aktiviertes DMSO; Oxidation durch eine Halogenverbindung, wie z. B. Hypohalogenensäure oder deren Salz, um damit die Verbindung in die Verbindung zu konvertieren, wobei D gleich -CHO oder deren Salz ist.

1-5) Herstellung einer Verbindung, wobei D gleich $-CO_2H$ oder deren Salz ist

[0263] Die Verbindung, wobei D' gleich $-CH_2OH$ oder deren Salz ist, kann umgesetzt werden in einem Lösungsmittel, das nicht involviert ist in die Reaktion zur Oxidation durch Mangandioxid; zur Chromsäureoxidation durch Chromoxid (VI) oder Dichromat; zur Oxidation durch Bleitetraacetat; zur Oxidation durch Sauerstoff; zur Oxidation durch aktiviertes DMSO; zur Oxidation durch eine Halogenverbindung, wie z. B. hypohalogenige Säure oder deren Salz, um dadurch die Verbindung in die Verbindung zu konvertieren, worin D gleich $-CO_2H$ oder deren Salz ist.

[0264] Die Verbindung, worin D gleich $-CO_2H$ oder deren Salz ist, kann auch hergestellt werden durch Umsetzen der Verbindung, worin D gleich -CHO oder ein entsprechendes Salz wie in 1-4) synthetisiert ist, zur Oxidation durch Mangandioxid; chromsaure Oxidation durch Chromoxid (VI) oder Dichromat; Oxidation durch Bleitetraacetat; Oxidation durch Sauerstoff; Oxidation durch aktiviertes DMSO; Oxidation durch eine Halogenverbindung, wie z. B. hypohalogenige Säure oder deren Salz.

2) Substituent D konvertierbar aus D, das -CHO ist

2-1) Herstellung der Verbindung, worin D gleich $-CH(OH)-R_{d3}$ (worin R_{d3} eine adäquate Gruppe, ausgewählt aus dem R_{15} , definiert für D ist) oder deren Salz

[0265] Die Verbindung, worin D gleich -CHO oder deren Salz ist, wie 1-4) synthetisiert, kann umgesetzt werden mit einem nucleophilen Reagens, wie z. B. Methyllithium oder Phenyllithium in einem Lösungsmittel, das nicht involviert ist in die Reaktion zur Konvertierung in die Verbindung, worin D gleich $-CH(OH)R_{d3}$ oder deren Salz ist.

[0266] Die resultierende Verbindung, worin D gleich $-CH(OH)R_{d3}$ oder deren Salz ist, kann in die Verbindung konvertiert werden, worin D gleich $-CH(OR')R_{d3}$ oder deren Salz ist, und zwar durch eine Prozedur, ähnlich zu derjenigen aus 1-1); in die Verbindung, worin D gleich $-CH(O-CO-R')R_{d3}$ oder deren Salz ist, durch eine Prozedur ähnlich zu derjenigen aus 1-2); und in die Verbindung, worin D gleich $-CH(NR'R'')R_{d3}$ (worin $NR'R''$ wie oben definiert ist) oder deren Salz ist, und zwar durch eine Prozedur, ähnlich zu derjenigen aus 1-3).

[0267] Die Verbindung, worin D gleich $-CH(OH)R_{d3}$ oder deren Salz ist, kann auch in die Verbindung konvertiert werden, worin D gleich $-CO-R_{d4}$ ist (worin R_{d4} eine Alkylgruppe ist, adäquat ausgewählt aus beispielsweise R_{15}) und zwar durch die Prozedur, ähnlich zu derjenigen aus 1-4). Die resultierende Verbindung, worin D gleich $-CO-R_{d4}$ oder deren Salz ist, kann umgesetzt werden mit Alkylidenphosphoran, repräsentiert durch die Formel: $Ph_3P=CR_{d5}R_{d6}$ in einem Solvens, das nicht involviert ist in der Reaktion zur Konversion in die Verbindung, worin D gleich $-CR_{d4}=CR_{d5}R_{d6}$ oder deren Salz ist. Die Verbindung, worin D gleich $-CR_{d4}=CR_{d5}R_{d6}$ oder deren Salz ist, kann hydrogeniert werden unter Verwendung eines Katalysators, wie z. B. eines aktivierten Kohlenstoff Palladiums, um die Verbindung in die Verbindung zu konvertieren, worin D gleich $-CHR_{d4}-CHR_{d5}R_{d6}$ (wobei R_{d5} und R_{d6} beispielsweise eine C_{1-6} -Alkylgruppe darstellen) oder deren Salz ist.

2-2) Herstellung der Verbindung, worin D gleich $-\text{CH}=\text{CR}_{\text{d5}}\text{R}_{\text{d6}}$ oder deren Salz ist

[0268] Die Verbindung, worin D gleich $-\text{CHO}$ oder deren Salz ist, synthetisiert in 1-4), kann umgesetzt werden mit einem Alkylidenphosphoran, repräsentiert durch die Formel: $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CR}_{\text{d5}}\text{R}_{\text{d6}}$ in einem Lösungsmittel, das nicht involviert ist in die Reaktion zur Umwandlung in die Verbindung, worin D gleich $-\text{CH}=\text{CR}_{\text{d5}}\text{R}_{\text{d6}}$ oder deren Salz ist.

[0269] Die resultierende Verbindung, worin D gleich $-\text{CH}=\text{CR}_{\text{d5}}\text{R}_{\text{d6}}$ oder deren Salz ist, kann hydriert werden unter Verwendung eines Katalysators, wie z. B. aktivierten Palladiumkohlenstoff in einem Lösungsmittel, das nicht involviert ist in die Reaktion, und die Verbindung in die Verbindung zu konvertieren, worin D gleich $-\text{CH}_2-\text{CHR}_{\text{d5}}\text{R}_{\text{d6}}$ oder deren Salz ist.

2-3) Herstellung der Verbindung, worin D gleich $-\text{CH}-\text{NR}'\text{R}''$ oder deren Salz ist

[0270] Die Verbindung, worin D gleich $-\text{CHO}$ oder deren Salz ist, synthetisiert wie in 1- 4), kann umgesetzt werden mit dem Amin, repräsentiert durch die Formel: $\text{HNR}'\text{R}''$, wie oben beschrieben, und zwar in einem Lösungsmittel, das nicht involviert ist nicht in die Reaktion in der Gegenwart eines reduzierenden Agens, wie z. B. Natriumborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid oder Diisobutylaluminiumhydrid zur reduktiven Aminierung, um damit die Verbindung in die Verbindung zu konvertieren, worin D gleich $-\text{CH}-\text{NR}'\text{R}''$ oder deren Salz ist.

3) Substituent D konvertierbar ausgehend von D, das $-\text{CO}_2\text{H}$ ist3-1) Herstellung der Verbindung, worin D gleich $-\text{CO}_2\text{R}'$ oder deren Salz ist

[0271] Die Verbindung, worin D gleich $-\text{CO}_2\text{H}$ oder deren Salz ist, synthetisiert in 1-5), kann umgesetzt werden mit $\text{R}'\text{-OH}$ (worin R' optional substituiert ist mit einer C_{1-6} -Alkylgruppe) in einem Solvens, das nicht involviert ist in die Reaktion in der Gegenwart oder in der Abwesenheit eines kondensierenden Agens, wie z. B. Carbodiimidazol zur Konversion in die Verbindung, worin D gleich $-\text{CO}_2\text{R}'$ oder deren Salz ist. Die Verbindung, worin D gleich $-\text{CO}_2\text{H}$ oder deren Salz ist, kann auch umgesetzt werden mit Thionylchlorid oder dergleichen zur Konvertierung in eine Verbindung, worin D gleich $-\text{COCl}$ ist, und die Verbindung kann dann umgesetzt werden mit $\text{R}'\text{-OH}$ zur Konversion in die Verbindung, worin D gleich $-\text{CO}_2\text{R}'$ oder deren Salz ist.

3-2) Herstellung der Verbindung, worin D gleich $-\text{CO}-\text{NR}'\text{R}''$ ist (worin $\text{NR}'\text{R}''$ wie oben definiert ist) oder deren Salz

[0272] Die Verbindung, worin D gleich $-\text{CO}_2\text{H}$ oder deren Salz ist, wie in 1-5) synthetisiert, kann umgesetzt werden mit $\text{NHR}'\text{R}''$ (wie oben definiert), und zwar in einem Lösungsmittel, das nicht involviert ist in die Reaktion, und zwar in der Gegenwart oder in der Abwesenheit eines kondensierenden Agens, wie z. B. Carbodiimidazol zur Konversion in die Verbindung, worin D gleich $-\text{CO}-\text{NR}'\text{R}''$ oder deren Salz ist. Die resultierende Verbindung, worin D gleich $-\text{CO}-\text{NR}'\text{R}''$ oder deren Salz ist, kann umgesetzt werden mit einem reduzierenden Agens, wie z. B. Lithiumaluminiumhydrid oder Diisobutylaluminiumhydrid, um die Verbindung in die Verbindung zu konvertieren, worin D gleich $-\text{CHO}$ oder deren Salz ist. Die resultierende Verbindung, worin D gleich $-\text{CO}-\text{NR}'\text{R}''$ oder deren Salz ist, kann auch umgesetzt werden mit einem reduzierenden Agens, z. B. Lithiumaluminiumhydrid oder Diisobutylaluminiumhydrid, um die Verbindung in die Verbindung zu konvertieren, worin D gleich $-\text{CH}_2-\text{NR}'\text{R}''$ oder deren Salz ist.

3-3) Herstellung der Verbindung, worin D gleich $-\text{CO}-\text{R}$ oder deren Salz ist

[0273] Die Verbindung, worin D gleich $-\text{CO}_2\text{H}$ oder deren Salz ist, synthetisiert wie in 1-5), kann umgesetzt werden mit einem nucleophilen Reagens, z. B. Methyllithium oder Phenyllithium, in einem Lösungsmittel, das nicht involviert ist in die Reaktion, zur Konversion in die Verbindung, worin D gleich $-\text{CO}-\text{R}$ oder deren Salz ist. Die Reaktion mit dem nucleophilen Reagens kann realisiert werden unter Verwendung der Verbindung, worin D gleich $-\text{CO}_2\text{R}'$ oder deren Salz ist, erhalten in 3-1) oder der Verbindung, worin D gleich $-\text{CO}-\text{NR}'\text{R}''$ oder deren Salz ist, erhalten in 3-2).

[0274] Als nächstes werden typische Konversionsprozesse der Substituenten A- B und T- Q beschrieben.

[0275] Es sollte festgehalten werden, dass die meisten der Produktionsprozesse in den Produktionsprozessen enthalten sind, wie oben beschrieben, zur Konversion des Substituenten D.

[0276] Wenn beispielweise der Substituent B oder T eine Carbonylgruppe ist, kann der Substituent erhalten werden durch die Reaktion mit A-CO-W oder Q-CO-W in Übereinstimmung mit der Prozedur, beschrieben in 1-2) in einem Lösungsmittel, das nicht involviert ist in die Reaktion in der Gegenwart oder in der Abwesenheit einer Base oder in der Gegenwart oder in der Abwesenheit einer Säure. Alternativ kann der Substituent erhalten werden durch Kondensation unter Verwendung von A-CO₂H oder Q-CO₂H, wie in 3-2) beschrieben.

[0277] Wenn der Substituent B oder T gleich -S(O)_z- ist, kann der Substituent erhalten werden durch die Reaktion mit A-S(O)_z-W oder Q-S(O)_z-W in Übereinstimmung mit der Prozedur, beschrieben in 1-2) in einem Lösungsmittel, das nicht involviert ist in die Reaktion in der Gegenwart oder in der Abwesenheit einer Base oder in der Gegenwart oder in der Abwesenheit einer Säure.

[0278] Wenn der Substituent B oder T eine optional substituierte C₁₋₂-Alkylengruppe darstellt, kann der Substituent abgeleitet werden durch Konvertieren der Hydroxylgruppe der korrespondierenden Alkoholform in eine Abgangsgruppe, gefolgt von einer nucleophilen Substitution in Übereinstimmung mit der Prozedur, beschrieben in 1-3); unter Verwendung einer reduktiven Aminierung der korrespondierenden Aldehydformen, dargestellt in 2-3); oder durch Reduktion der Bindung, ausgebildet durch das Carbonyl, wie oben beschrieben.

[0279] Wenn der Substituent B eine Einfachbindung darstellt, kann der Substituent erhalten werden unter Verwendung von A- W durch Kopplungsreaktion unter Verwendung des Metalls wie in 1-3) beschrieben; oder durch Umsetzen der Verbindung mit einer organischen Base, wie z. B. Triethylamin oder Diisopropylethylamin oder einer anorganischen Base, wie z. B. Kaliumcarbonat oder Natriumhydroxid in einem polaren Lösungsmittel, wie z. B. DMF, 2-Ethoxyethanol, Ethanol oder Wasser bei einer Lösungsmittlrückfluss-Temperatur oder unter Erhitzen in einer versiegelten Röhre.

[0280] Es sollte festgehalten werden, dass, wenn die Verbindung synthetisiert durch <Produktionsprozess 1>, <Produktionsprozess 2>, <Produktionsprozess 3> oder <Produktionsprozess 4> eine reaktive Gruppe aufweist, wie z. B. eine Hydroxylgruppe, eine Aminogruppe, eine Carboxylgruppe oder eine Thiolgruppe als ihren Substituenten, solch eine Gruppe geschützt werden mit einer Schutzgruppe kann, wie sie in jedem Reaktionsschritt benötigt wird, und die Schutzgruppe kann entfernt werden in einem geeigneten Stadium. Der Prozess eines solchen Einbringens/einer Entfernung der Schutzgruppe kann adäquat bestimmt werden, abhängig von der Gruppe, die geschützt werden muss, und dem Typus der Schutzgruppe, beispielsweise durch den Prozess beschrieben im Review- Abschnitt von "Protective Groups in Organic Synthesis", Zweite Ausgabe, 1991, John Wiley & Sons, Inc.

[0281] Des Weiteren können ein geometrisches Isomer, ein Tautomer, ein optisches Isomer und weitere Stereoisomere vorliegen für die Verbindung der vorliegenden Erfindung, wenn X ein Methinkohlenstoff ist oder wenn der Substituent D vorliegt. Diese Isomere und Mischungen davon sind im Umfang der vorliegenden Erfindung eingeschlossen. Die Isolierung oder Aufreinigung eines solchen Stereoisomers kann realisiert werden durch irgendeine der Techniken, die gemeinhin im Stand der Technik verwendet werden, beispielsweise durch Rekristallisierung und verschiedene chromatografische Prozesse. Es ist auch möglich, solche Isomere durch asymmetrische Synthese separat herzustellen.

<Pharmakophor der vorliegenden Erfindung und dessen praktische Verwendung>

[0282] Der Pharmakophor, der die vorliegende Erfindung illustriert, ist derjenige, der im 17. Aspekt der vorliegenden Erfindung beschrieben wurde, und genauer gesagt ist er derjenige, der im Detail in [17- a] bis [17- e] beschrieben wurde. Die Verwendung eines solchen Pharmakophors ermöglicht das Design und/oder Screenen eines Inhibitors, der selektiv FXa inhibiert und zwar durch reversibles Binden an die aktive Stelle des FXa, um die kompetitive inhibitorische Aktivität für das FXa zu entwickeln. Insbesondere, wenn die Information des Pharmakophors der vorliegenden Erfindung für ein Computersystem bereitgestellt wird, wird eine schnelle Bewertung einer großen Anzahl von Verbindungen ermöglicht werden, und solch eine Bewertung wird drastisch die Effizienz der biologischen Tests, welche enormen Aufwand und enorme Zeit benötigen, verbessern. Solche Bewertung wird auch ermöglichen, die Anzahl der Verbindungen zu limitieren, die tatsächlich synthetisiert werden und die Effizienz des Syntheseprozesses drastisch vergrößern.

[0283] Zwei Faktoren sollten in der Konzeption und/oder im Screening der Verbindung betrachtet werden, welche an die aktive Stelle des FXa bindet, um das FXa zu inhibieren. Als erstes sollte die Verbindung in der Lage sein, physikalisch/strukturell an die aktive Stelle von FXa zu binden. Die nicht- kovalente Bindung zwischen einem Protein und einem Inhibitor nimmt im Allgemeinen die Formen einer elektrostatischen Wechselwirkung, einer Wasserstoffbrückenbindung, einer Van-der-Waals-Wechselwirkung oder einer hydrophoben

Wechselwirkung ein. Zum Zweiten sollte die Verbindung in der Lage sein, die Konformation einzunehmen, die ermöglicht, dass die Verbindung an die aktive Stelle des FXa bindet. Ein effektives Designen und/oder Screenen hinsichtlich des Inhibitors wird durch das Auswählen der Verbindung ermöglicht, welche solche Bedingungen erfüllt, wie auch den Pharmakophor, der die vorliegende Erfindung illustriert.

[0284] Die Entdeckung der inhibitorischen Verbindung des FXa, welche die Faktoren, wie oben beschrieben, erfüllt, kann vervollständigt werden durch Verwenden der Information bezüglich der dreidimensionalen Struktur des FXa in Kombination mit verschiedenen Computerprogrammen und Datenbanken. Eine Verbindung, welche inhibitorische Aktivität für FXa zeigt, kann detektiert werden durch Auswählen der Verbindung, welche dem Pharmakophor genügt, der die vorliegende Erfindung illustriert wird, und zwar durch Verfahren wie unten beschrieben; durch Beziehen oder Synthetisieren der Verbindung; und durch Bewertung der Verbindung hinsichtlich ihrer inhibitorischen Aktivität für FXa durch ein Standardverfahren.

Verfahren 1)

[0285] Verbindungen von niedrigem Molekulargewicht werden an der aktiven Stelle des FXa angebracht. Die dreidimensionale Struktur des FXa wird durch PDB offenbart und die Struktur der aktiven Stelle ist verfügbar von PDB. Das Andocken kann realisiert werden durch verschiedene Computerprogramme. Die Verwendung der Computerdatenbank der dreidimensionalen Verbindungen ermöglicht ein Screenen unter mehreren Millionen bis mehreren Zehnmillionen von Verbindungen, wie auch ein Screenen von nicht- existierenden Verbindungen. Nach dem Auswählen der Verbindungen, welche einen Zustand zeigen, der komplementär zur aktiven Stelle des FXa ist, werden die Verbindungen, die einen Bindungszustand zeigen, der dem Pharmakophor genügt, der die vorliegende Erfindung illustriert, extrahiert. Der Bindungsmodus kann bestätigt werden unter Verwendung verschiedener molekularer graphischer Softwareprogramme.

Verfahren 2)

[0286] Verbindungen, die sowohl eine hydrophobe Gruppe wie auch eine basische Gruppe aufweisen, werden zuerst ausgewählt aus der Datenbank und es ist auch möglich, vorläufig nicht- existierende Verbindungen in der Datenbank einzuschließen. Dreidimensionale Strukturen der ausgewählten Verbindungen von niedrigem Molekulargewicht werden dann an der aktiven Stelle des FXa andockt und die Verbindungen, die einen Bindungszustand zeigen, welche dem Pharmakophor genügen, der die vorliegende Erfindung illustriert, werden extrahiert. Das Andocken kann realisiert werden durch verschiedene Computerprogramme und der Bindungszustand kann bestätigt werden unter Verwendung verschiedener molekularer graphischer Softwareprogramme.

Verfahren 3)

[0287] Verbindungen von niedrigem Molekulargewicht werden jeweils an die S1- bzw. die S3-Tasche des FXa andockt, so dass der Pharmakophor zur Illustrierung der vorliegenden Erfindung erfüllt wird. Die verwendeten Verbindungen können diejenigen sein, die aus der Computerdatenbank für dreidimensionale Verbindungen stammen oder irgendwelche Verbindungen oder deren Fragmente. Die Verbindung, die in die S1- Tasche platziert wurde und die Verbindung, welche in die S3- Tasche platziert wurde, wurden verknüpft unter Verwendung eines adäquaten Skeletts, welches nicht die relative räumliche Position verändert. Dieser Prozess kann auch realisiert werden unter Verwendung verschiedener Computerprogramme.

Verfahren 4)

[0288] Komplexe Strukturen zwischen einer Chymotrypsin- ähnlichen Serinprotease und ihrem Substrat oder dem Inhibitor werden hergestellt. Die dreidimensionale Struktur der Protease und die dreidimensionale Struktur des FXa werden übereinander überlagert an der Struktur konservierten Fläche der Chymotrypsin- ähnlichen Serinproteasefamilie, um dadurch ein virtuelles Andock-Modell zu konstruieren zwischen dem Substrat und dem Inhibitor und dem FXa. Die Struktur des Substrates und des Inhibitors wird dann verändert, um dem Pharmakophor, der die vorliegende Erfindung illustriert, zu genügen. Dieser Prozess kann auch realisiert werden unter Verwendung verschiedener Computerprogramme.

[0289] Das Designen und/oder Screenen der Verbindungen, wie oben beschrieben, kann realisiert werden unter Verwendung der so genannten das molekulare Design assistierenden integrierten Computersysteme, wie z. B. Insight II, Cerius2, Sybyl und ihren Modulen. Insight II und Cerius2 sind verfügbar von Molecular Simulations Inc., San Diego, CA, USA, und Sybyl ist verfügbar von Tripos Inc., St. Louis, MO, USA. Zusätzlich

zu diesen Programmen sind auch Computerprogramme mit spezialisierten Funktionen einsetzbar in den Prozessen zum Detektieren der Verbindungen von niedrigem Molekulargewicht, welche mit der Struktur der aktiven Stelle zusammenpassen; des Detektierens der adäquaten Verbindungen, welche dem Pharmakophor genügen; oder des Andockens der Verbindungen von niedrigem Molekulargewicht an die Struktur der aktiven Stelle. Beispiele solcher Programme schließen diejenigen ein, wie sie unten beschrieben werden.

DOCK [I.D. Kuntz et al., "A Geometric Approach to Macromolecule- Ligand Interactions", J. Mol. Biol., 161: 269–288 (1982)]. DOCK ist kommerziell verfügbar von University of California, San Francisco, CA, USA.

Catalyst [Green, J. et al., "Chemical Function Queries for 3D Database Search", J. Chem. Inf. Comput. Sci. 34, 1297–1308 (1994)]. Catalyst ist kommerziell verfügbar von Molecular Simulations Inc., San Diego, CA, USA.

Ludi [Bohm, H. J. "LUDI: rule-based automatic design of new substituents for enzyme inhibitor or leads", J. Comput. Aided Mol. Des., 6: 593–606 (1992)]. Ludi ist kommerziell verfügbar von Molecular Simulations Inc. San Diego, CA, USA.

C2- LigandFit. C2- LigandFit ist kommerziell verfügbar von Molecular Simulations Inc., San Diego, CA, USA.

FlexX [Rarey, M. et al., "A fast flexible docking method using an incremental construction algorithm", J. Mol. Biol., 261: 470–489 (1996)]. FlexX ist kommerziell verfügbar von Tripos Inc., St. Louis, MO, USA.

[0290] Die Verbindung, welche inhibitorische Aktivität für FXa aufweist, kann auch konzipiert werden oder gesucht werden durch einen Prozess, verschieden von dem Computerdesigning/Screeningprozess, der in der vorliegenden Erfindung beschrieben wird, oder in den Computersystemen.

[0291] Wie in den 10. bis 18. Aspekten der vorliegenden Erfindung gezeigt wird, kann als typische Anwendung des Pharmakophors, der die vorliegende Erfindung illustriert, ein Inhibitor, der kompetitiv an die aktive Stelle des FXa oder dessen Fragment bindet, identifiziert werden durch

Bereitstellen dreidimensionaler struktureller Information der aktiven Stelle von FXa (verfügbar durch das Verfahren wie unten beschrieben) für ein Computersystem;

Identifizieren einer Verbindung, von der man annimmt, dass sie an FXa in der Art und Weise bindet, dass sie dem Pharmakophor, der die vorliegende Erfindung illustriert, genügt, d. h., dass sie die Bedingungen erfüllt, dass:

- (a) die Verbindung mit der S1- Tasche assoziiert [die Definition der S1- Tasche ist die gleiche wie diejenige, definiert in den zehnten oder siebzehnten Aspekten] durch ihre hydrophobe Gruppe und die Verbindung mit Tyr228 interagiert,
- (b) die Verbindung mit der S3- Tasche [die Definition der S3- Tasche ist die gleiche wie diejenige, definiert in den zehnten oder siebzehnten Aspekten] der aktiven Stelle assoziiert durch ihre basische Gruppe, und
- (c) die Verbindung keine kovalente Bindung mit Ser195 ausbildet; und

Aussetzen der Verbindung gegen einen biologischen Assay, der in der Lage ist, die inhibitorische Aktivität für FXa zu messen und dadurch zu bestimmen, ob die Verbindung die inhibitorische Aktivität für FXa aufweist, und zwar in dem Assay und dadurch den gewünschten FXa- Inhibitor zu identifizieren.

[0292] Um genauer zu sein, kann der Inhibitor identifiziert werden durch Bereitstellung eines Computersystems mit der dreidimensionalen strukturellen Information des FXa- Moleküls, das die aktive Stelle definiert durch die Koordinaten von Tabelle A, wie unten beschrieben, enthält; Darstellen der dreidimensionalen Struktur der aktiven Stelle in dem Computersystem; Überlagern der dreidimensionalen Struktur einer Testverbindung über die dreidimensionale Struktur der aktiven Stelle, so dass die dreidimensionale Struktur der Testverbindung so angeordnet ist, dass sie alle der folgenden Bedingungen erfüllt, nämlich, dass:

- (a) die hydrophobe Gruppe angeordnet ist in der S1- Tasche, so dass die hydrophobe Gruppe mit Tyr228 interagieren kann;
- (b) die basische Gruppe in der S3- Tasche angeordnet ist; und
- (c) keine kovalente Bindung mit Ser195 ausgebildet wird;

[0293] Bewerten, ob die dreidimensionale Struktur der Testverbindung räumlich an die aktive Stelle passt; Präparieren der Testverbindung, die räumlich an die aktive Stelle passt; und Unterziehen der Testverbindung unter einen biologischen Assay, der in der Lage ist, die inhibitorische Aktivität für FXa zu messen, um dadurch zu bestimmen, dass die Testverbindung inhibitorische Aktivität in dem Assay für FXa zeigt, und den gewünschten FXa- Inhibitor zu identifizieren.

[0294] Alternativ kann das Wirkstoffdesign realisiert werden durch Durchführung einer Bewertung auf einem Computer unter Verwendung der dreidimensionalen strukturellen Information des FXa oder dessen Fragment für eine Verbindung, welche die folgenden Assoziations- Bedingungen erfüllt:

- (a) die Verbindung, assoziiert mit der S1-Tasche durch ihre hydrophobe Gruppe und die Verbindung wech-

selwirkt mit dem Tyr228;

(b) die Verbindung, assoziiert mit der S3- Tasche durch ihre basische Gruppe; und

(c) die Verbindung bildet keine kovalente Bindung mit Ser195 aus.

[0295] Des Weiteren wird eine spezifischere Identifizierung oder ein spezifischeres molekulares Design des Inhibitors von FXa ermöglicht durch die Zugabe der Bedingung für den Pharmakophoren, der die vorliegende Erfindung illustriert, dass die Wechselwirkung mit Tyr228 mediatüsiert wird durch das Halogenatom, die Methylgruppe oder die Ethylgruppe (vorzugsweise ein Chloratom oder ein Bromatom), die einen Teil der hydrophoben Gruppe konstituieren.

[0296] Alternativ kann die Identifikation oder das molekulare Design des Inhibitors von FXa realisiert werden durch Zugabe der Bedingung, dass bei der Interaktion mit Tyr228 der Schwerpunkt der hydrophoben Gruppe und der Schwerpunkt der Tyr228- Seitenkette innerhalb eines Bereiches von 6,9 bis 7,9 Å liegen.

[0297] Alternativ kann die Identifikation oder das molekulare Design der inhibitorischen Verbindung für FXa realisiert werden durch Zugabe der Bedingung, dass der Pharmakophor auch zumindest eine der folgenden Bedingungen 1) bis 3) erfüllt:

1) Wenn die Verbindung an FXa bindet, tritt die hydrophobe Gruppe weder zum Teil, noch vollständig in elektrostatische Wechselwirkung mit der Asp189 der S1-Tasche.

2) Wenn die Verbindung an das FXa bindet, erfüllt die Position des Schwerpunktes der hydrophoben Gruppe in der S1- Tasche zumindest zwei der folgenden Bedingungen, nach denen eine solche Position wie folgt ist:

i) in einem Abstand von 3,6 bis 4,6 Å vom Cys191-Rückgrat C_α-Atom;

ii) in einem Abstand von 6,2 bis 7,2 Å vom Ser195-Rückgrat C_α-Atom;

iii) in einem Abstand von 5,5 bis 6,5 Å vom Ser214-Rückgrat C_α-Atom;

iv) in einem Abstand von 3,6 bis 4,6 Å vom Trp215-Rückgrat C_α-Atom;

v) in einem Abstand von 6,7 bis 7,7 Å vom Glu217-Rückgrat C_α-Atom; und

vi) in einem Abstand von 5,8 bis 6,8 Å vom Cys220-Rückgrat C_α-Atom; und

3) Wenn die Verbindung an das FXa bindet, erfüllt die Position des Schwerpunktes der Partialstruktur enthaltend die basische Gruppe von La in der S3- Tasche zumindest zwei der folgenden Bedingungen, nach denen eine solche Position wie folgt ist:

i) in einem Abstand von 4,1 bis 5,5 Å vom Tyr99-Seitenkettenschwerpunkt;

ii) in einem Abstand von 3,1 bis 4,5 Å vom Phe174-Seitenkettenschwerpunkt;

iii) in einem Abstand von 4,1 bis 5,5 Å vom Trp215-Seitenkettenschwerpunkt;

iv) in einem Abstand von 4,1 bis 6,3 Å vom Lys96-Rückgrat Carbonylsauerstoffatom; und

v) in einem Abstand von 3,5 bis 5,1 Å vom Glu97-Rückgrat Carbonylsauerstoffatom.

[0298] Alternativ kann die Identifikation oder das molekulare Design des Inhibitors für FXa realisiert werden durch Zugabe der Bedingung, dass alle der drei Bedingungen 1) bis 3) erfüllt sind.

[0299] Des Weiteren kann das molekulare Design des Inhibitors für FXa realisiert werden durch Zugabe der Mittel zum Unterdrücken der Modifikation der Konformation der querverbrückenden Gruppe, beschrieben in dem Aspekt [18- e].

[0300] Die so identifizierte oder konzipierte Verbindung kann erhalten werden auf kommerziellem Wege oder durch Synthese der Verbindung, und die Verbindung kann einem Bioassay unterzogen werden, beispielsweise demjenigen, beschrieben in den Beispielen der vorliegenden Erfindung, um ihre spezifischen pharmakologischen Aktivitäten zu bestimmen, beispielsweise den in vito IC₅₀.

[0301] Im Hinblick auf die Verbindung der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung eine, die eine inhibitorische Aktivität für FXa von bis zu 1 µM im Hinblick auf den IC₅₀ aufweist und vorzugsweise diejenige, die zum Zeitpunkt des Einreichens der vorliegenden Erfindung unbekannt war.

[0302] Die vorliegende Erfindung ist auch gerichtet auf eine pharmazeutische Zusammensetzung, charakterisiert dadurch, dass sie als effektive Komponente zumindest eine Verbindung enthält, welche identifiziert oder konzipiert wurde durch die Identifizierung oder das Drugdesigningverfahren, wie oben beschrieben, welche eine inhibitorische Aktivität für FXa im Hinblick auf IC₅₀, bestimmt durch einen Bioassay, von bis zu 1 µM aufweist und welche (1) unbekannt zum Zeitpunkt des Einreichens der vorliegenden Erfindung oder (2) bekannt war, jedoch deren biologische Aktivität zum Zeitpunkt der Einreichung der vorliegenden Erfindung unbekannt war. Die Bedeutung einer solchen pharmazeutischen Zusammensetzung wird verstanden werden durch Ver-

weis auf den zweiten Aspekt der Erfindung oder die detaillierte Beschreibung für die Zusammensetzung, enthaltend die Verbindung der vorliegenden Erfindung, wie unten beschrieben.

[0303] Die vorliegende Erfindung ist auch gerichtet auf einen Inhibitor von FXa, charakterisiert dadurch, dass er als eine effektive Komponente zumindest eine Verbindung enthält, welche eine inhibitorische Aktivität für FXa aufweist im Hinblick auf einen IC_{50} , bestimmt durch einen Bioassay von bis zu 1 μM und welcher (1) unbekannt zum Zeitpunkt des Einreichens der vorliegenden Erfindung war, oder (2) bekannt war, jedoch dessen biologische Aktivität unbekannt zum Zeitpunkt des Einreichens der vorliegenden Erfindung war. Die Bedeutung eines solchen FXa- Inhibitors wird verstanden werden durch Verweis auf den dritten Aspekt der vorliegenden Erfindung oder die detaillierte Beschreibung für die Zusammensetzung, enthaltend die Verbindung der vorliegenden Erfindung, wie unten beschrieben.

[0304] Es sollte festgehalten werden, dass unter den so identifizierten und konzipierten Verbindungen der vorliegenden Erfindung die bevorzugte diejenige ist, die eine inhibitorische Aktivität für FXa aufweist im Hinblick auf einen IC_{50} von bis zu 0,5 μM , mehr bevorzugt von bis zu 0,1 μM und am meisten bevorzugt von bis zu 0,01 μM .

[0305] Es sollte festgehalten werden, dass die Identifikation oder das Design einer solchen Verbindung realisiert werden kann durch die Annahme, dass die Verbindung eine partielle Struktur aufweist, die ein Spiroskelett umfasst, welche die Struktur darstellt, in welcher eine oder beide von La und Lb aus der allgemeinen Formel (I') entfernt wurden und durch anschließendes Definieren des Restes Lb, des Restes La oder der Reste Lb und La.

[0306] In einer solchen Prozedur kann Lb definiert werden, beispielsweise nach Annahme der Gruppe, repräsentiert durch A- B- der Formel (I) als eine spezielle La und beispielsweise nach Einstellen der Bedingung von Aspekt 10- d, 4), nämlich unter der Bedingung, dass "La eine optional substituierte, 5- bis 6- gliedrige, aromatische monozyklische heterozyklische Gruppe aufweist" für das La und insbesondere nach der Annahme, dass La eine 4- Pyridylgruppe umfasst. Alternativ kann Lb definiert werden durch die Annahme der Gruppe, repräsentiert durch - T- Q von Formel (I) als ein spezielles Lb und vorzugsweise durch die Annahme, dass Lb eine Gruppe umfasst, worin Q diejenige ist, die in Aspekt

[0307] [1- 1- d] beschrieben wird, und T diejenige ist, die im Aspekt [1- 8- b] beschrieben wird und am meisten bevorzugt die p-Halogenostylylsulfonylgruppe, 6-Halogenonaphthalin-2-ylsulfonylgruppe oder 7-Halogeno-2H-benzopyran-3-ylsulfonylgruppe, wie aus der vorangegangenen Beschreibung verständlich sein wird.

[0308] Als nächstes wird das therapeutische/prophylaktische Agens und die pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung beschrieben. Die pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung sollte zumindest eine Verbindung enthalten, die repräsentiert wird durch Formel (I) oder Formel (I'), Formel (V), Formel (VI), Formel (Ik), Formel (I- a'), Formel (I') oder Formel (I'') (deren Definition so sein kann, wie oben definiert) als ihre effektive Komponente, und die Zusammensetzung kann auch einen pharmakologisch akzeptablen Träger (Carrier) enthalten. Die bevorzugten Verbindungen für die Verbindung, repräsentiert durch Formel (I) sind die gleichen wie diejenigen, die oben beschrieben werden.

Die inhibitorische Wirkung für FXa der Verbindung der vorliegenden Erfindung

[0309] Die Verbindung der vorliegenden Erfindung besitzt eine potente inhibitorische Aktivität für FXa. Mit anderen Worten stellen die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung einen potenter Inhibitor für FXa und noch spezieller einen spezifischen Inhibitor für Fxa dar, der andere Enzyme nicht inhibiert.

[0310] Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung stellen auch einen oral verabreichbaren Inhibitor für FXa dar und mehr spezifisch einen oral verabreichbaren spezifischen Inhibitor der FXa. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung inhibieren spezifisch die Aktivität von FXa unter der Vielzahl von Serinproteasen. Um noch spezifischer zu sein, sie inhibieren in keinsten Weise Trypsin oder Chymotrypsin, noch inhibieren sie Thrombin, welche eine andere Serinprotease in der Blutgerinnungskaskade ist. Folglich lösen die Verbindungen der vorliegenden Erfindung die oben genannten Probleme, assoziiert mit der Verwendung der konventionellen Inhibitoren von Thrombin, beispielsweise der Tendenz, das Bluten zu verursachen. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass die Verbindungen der vorliegenden Erfindung leicht durch den Verdauungstrakt absorbierbar sind nach der oralen Verabreichung ohne Reduktion in ihrer Aktivität durch die Absorption und sie zeigen auch vorteilhafte Absorptions- Distributions- Metabolismus- und Exklusions- Eigenschaften. Ihr Wert als oral verabreichbares Agens ist sehr hoch.

[0311] Die Zusammensetzungen enthaltend die Verbindungen der vorliegenden Erfindung, können als Präventiva und/oder Therapeutika von Erkrankungen eingesetzt werden, in welchen ein Inhibitor der FXa bedeutsam ist.

[0312] Die Zusammensetzungen enthaltend die Verbindungen der vorliegenden Erfindung, können auch als Antikoagulantien verwendet werden und als Präventiva und/oder Therapeutika von Erkrankungen, bei denen ein Antikoagulanzen bedeutsam ist.

[0313] Um genauer zu sein, sind solche Agenzien effektiv in der Prävention und/oder Behandlung von Erkrankungen, erzeugt durch Thrombose oder Embolie. Um spezifische Beispiele solcher Erkrankungen zu erwähnen, enthalten die Beispiele Folgende: Krankheitsbilder ischämischer zerebrovaskulärer Erkrankungen, wie zerebrale Thrombose, Schlaganfall, zerebrale Embolie, transiente zerebrale ischämische Attacke (TIA) und zerebraler vaskulärer Spasmus nach subarachnoidaler Hämorrhagie, Alzheimer-Krankheit, zerebrovaskuläre Demens, asymptomatische zerebrovaskuläre Erkrankung, Erkrankung, assoziiert mit ischämischer Herzerkrankung, wie z. B. akuter und chronischer Myokardinfarkt, Folgeerscheinung nach Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, Angina pectoris und koronare Thrombolyse; Thrombogenese nach artifizierter Blutgefäß- oder artifizierter Klappen-Ersetzung, Reocclusion and Restenose nach koronarer arterieller Bypass Verpflanzung, Reocclusion and Restenose nach PTCA oder PTCA oder Stentplatzierung, pulmonaler Infarkt, Lungenthrombose/Lungenembolie, Erkrankungen, assoziiert mit pulmonal- vaskulären Erkrankungen (beispielsweise Medikamenteninduzierte Pneumonie), akute respiratorische Insuffizienz (adult respiratory distress syndrom, ARDS), akute Nephritis, akute progressive Nephritis, chronische Nephritis (beispielsweise diabetische Nephropathie, chronische Glomerulonephritis und IgA-Nephropathie), akute arterielle Verschlusserkrankung, Thromboangitis obliterans (Buerger- Krankheit), Arteriosklerose obliterans, periphere arterielle Verschlusserkrankung, periphere venöse Verschlusserkrankung, tiefe Venenthrombose, Thrombophlebitis, akute Verbrauchs-koagulopathie (disseminated intravaskulären Koagulation, DIC), Organversagen induziert durch vorangeschrittenen Schock oder DIC, thrombotische Mikroangiopathie (TMA), SIRS (systemic inflammatory response syndrome), diopathische thrombozytopenische Purpura, hämolytisch- urämisches Syndrom (HUS), Erkrankungen, assoziiert mit verschiedenen vaskulären Erkrankungen, wie z. B. Thrombogenese in extracorporaler Zirkulation, Thrombozytopenie bei größeren Operationen, Arteriosklerose, Krebsmetastasen, Abstoßung bei Transplantation, and Organschutz oder funktionelle Verbesserung bei Transplantation. Auch eingeschlossen sind die Prophylaxe der vaskulären endothelialen Zellschäden assoziiert mit Diabetes, Hyperkoagulation, assoziiert mit Transplantation oder aktivierter Protein C (APC) – Resistenz, Bluthyperkoagulation assoziiert mit vaskulärer Erkrankung, Verletzung nach Operation, Fettsucht, Schwangerschaft, Verwendung oraler Kontrazeptiva, andauernde Depression, Heparin induzierte Thrombozytopenie, Kollagenerkrankungen (beispielsweise Antiphospholipid-Syndrom, Polyarthrit und systemischer Lupus erythematosus), Bechet- Krankheit, ischämische Reperfusionsschäden, Krebs oder Ähnliches und Toxämie in der Schwangerschaft.

[0314] Die Wirkstoffe der vorliegenden Erfindung sind insbesondere adaptiert für die Verwendung in der Prävention von Embolie, assoziiert mit arterieller Fibrillation/ arterieller Klappen- oder Herzklappenerkrankung und vorzugsweise zur Prävention des Einschaltens der zerebralen Embolie, zur Prävention der transienten zerebralen ischämischen Attacke und speziell zur Prävention der Wiederkehr der transienten zerebralen ischämischen Attacke, und der Prävention/der Behandlung der tiefen Venenthrombose oder der DIC.

[0315] Wenn die Agenzien der vorliegenden Erfindung als Wirkstoff für diese Erkrankung verwendet werden, ist die präventive Verabreichung empfohlen und eine solche Verwendung ist insbesondere wichtig, da die Agenzien der vorliegenden Erfindung weder ein direktes thrombolytisches Agens noch ein direktes Anti- Blutplättchen- Agens darstellen. Mit anderen Worten werden die Agenzien der vorliegenden Erfindung adaptiert für die präventive Verwendung in Patienten, die unter Thrombophilie leiden oder Patienten, die den Risikofaktor für Thrombus/Embolie aufweisen, zum Zwecke der Prävention der Thrombose/Embolie. Im Falle von Patienten mit arterieller Fibrillation/ arterieller Klappen- oder Herzklappenerkrankung, wird die Thrombose leicht erzeugt an der Stelle der Läsion oder der Transplantation, und solche Thrombose triggert oft zerebrale Infarkte, die oft eine fatale Attacke darstellen. Die Agenzien der vorliegenden Erfindung haben ein großes Potenzial, einen potenten Wirkstoff darzustellen zur Prävention des Einschaltens der Thrombose/Embolie und insbesondere für zerebrale Embolie, induziert in solchen Patienten.

[0316] Solche eine Therapie wird über eine lange Zeit fortgeführt. Die Agenzien der vorliegenden Erfindung können per oraler Verabreichung verabreicht werden mit wenigen Nebeneffekten, wie z. B. Bluten, und daher können die Agenzien der vorliegenden Erfindung verlässlich über einen langen Zeitraum verwendet werden, ohne dass eine häufige Überwachung notwendig ist.

[0317] Mit anderen Worten sind die Agenzien der vorliegenden Erfindung Präventiva und/oder Therapeutika für Embolie, assoziiert mit arterieller Fibrillation/ artifizieller Klappen- oder Herzklappenerkrankung. Des Weiteren sind die Agenzien der vorliegenden Erfindung vorzugsweise Präventiva für das Einschalten der cerebralen Embolie, assoziiert mit einer solchen Erkrankung. Die Agenzien der vorliegenden Erfindung sind auch Präventiva und/oder Therapeutika und insbesondere sind sie Präventiva für die Einschaltung einer transienten zerebralen ischämischen Attacke; und sind Präventiva und/oder Therapeutika für tiefe Venenthrombose oder DIC.

[0318] Darüber hinaus werden einige Verbindungen der vorliegenden Erfindung leicht metabolisiert im Zuge der Absorption und der Sekretion der pharmazeutischen Substanz durch den Substituenten in D und einige der so erzeugten Metaboliten sind innerhalb des Umfangs der Verbindungen der vorliegenden Erfindung wie sie durch Formel (I) repräsentiert wird und zeigen eine potente inhibitorische Aktivität für FXa. Dies ist ein Ergebnis, welches sehr interessant unter pharmakologischen/pharmakokinetischen Gesichtspunkten ist.

[0319] Die Zusammensetzungen enthaltend die Verbindungen der vorliegenden Erfindung als ein aktives Ingredienz, sind auch effektiv als veterinäre Wirksubstanzen und haben einen hohen Wert in dieser Anwendung. Die Zusammensetzungen sind auch bedeutsam als Reagenzien, adaptiert für die Verwendung zum Messen verschiedener koagulativer Funktionen des Blutes und als Labor- Reagenzien.

[0320] Solche Verbindungen, wenn sie inhibitorische Wirkung des FXa der Verbindungen der vorliegenden Erfindung einnehmen, sind auch bedeutsam als Präventiva/Therapeutika für Infektionen durch Influenzaviren, basierend auf der inhibitorischen Aktivität für die Propagierung des Influenzavirus, und auch als Präventiva/Therapeutika für peridontale Erkrankungen.

[0321] Als nächstes wird die vorliegende Erfindung des Weiteren beschrieben unter Verweis auf experimentelle Beispiele und Beispiele, die in keinster Weise den Umfang der vorliegenden Erfindung limitieren.

[0322] Exzellente inhibitorische Aktivität für FXa der Verbindungen in der vorliegenden Erfindung wird bestätigt durch die Tests, wie unten beschrieben.

1) Messung der Enzym- inhibitorischen Wirkweise

a) Messung der inhibitorischen Wirkweise auf menschliches FXa

[0323] Die in vitro inhibitorische Aktivität für FXa wird gemessen in Übereinstimmung mit dem Verfahren von Kettner et al. (Journal of Biological Chemistry, Bd. 265, Seiten 18289 bis 18297, 1990). Um genauer zu sein, wird menschliches FXa (hergestellt von Enzyme Research Laboratories, Inc., 0,019 U/ml) mit einer Testverbindung, vermischt, verdünnt mit Dimethylsulfoxid (DMSO) in verschiedenen Konzentrationen und einem synthetischen Substrat S- 2222 (Chromogenix AB, 0,4 mM). Die Mischungen werden inkubiert bei 37°C in tris- salzsaurem Puffer (pH 7,5), während die Absorption bei 405 nm kontinuierlich gemessen wird. Um die inhibitorische Wirkung der Testverbindung auf das FXa zu kalkulieren, wird die anfängliche Reaktionsgeschwindigkeit verglichen mit dem Wert für eine Kontrollprobe, enthaltend keine Testverbindung. Es sollte festgehalten werden, dass die inhibitorische Aktivität der Testverbindung auf das FXa im Allgemeinen in Form des IC_{50} angegeben wird.

[0324] Wenn die Verbindungen der vorliegenden Erfindung ausgewertet werden hinsichtlich ihrer inhibitorischen Aktivität für FXa und zwar durch das Verfahren, wie oben beschrieben, liegt die Stärke im Bereich von 0,1 nM bis 1 μ M im Hinblick auf den IC_{50} . Die Tabelle 1 zeigt typische Messergebnisse.

Tabelle 1

Testverbindung (Verbindungen der Beispiele)	IC ₅₀ (µM)
Beispiel 1	0,0032
Beispiel 5	0,0029
Beispiel 10	0,0054
Beispiel 25	0,0015
Beispiel 50	0,0019
Beispiel 59	0,0034
Beispiel 61	0,0028

2) Messung der antikoagulierenden Aktivität (in vitro)

Messung der intrinsischen Koagulationszeit

[0325] Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (activated partial thromboplastin time, APTT) wird in der Gegenwart der Testverbindung verdünnt in verschiedenen Konzentrationen gemessen. Eine Testverbindung, verdünnt mit DMSO mit verschiedenen Konzentrationen wird mit menschlichem Plasma vermischt und mit APTT-Reagens. Die Mischung wird bei 37°C für 2 Minuten inkubiert; Calciumchlorid (25 mM) wird zur Mischung hinzugegeben; und die Koagulationszeit wird im Anschluss gemessen. Es sollte festgehalten werden, dass die antikoagulierende Aktivität der Testverbindung beschrieben wird im Hinblick auf die Konzentration, die benötigt wird, um die Koagulationszeit für den Fall zu verdoppeln, wo keine Testverbindung zugegeben wird. In diesem Test hat sich herausgestellt, dass die Verbindungen der vorliegenden Erfindung effektiv im Ausdehnen der APTT sind. Die Effekte der Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind in Tabelle 2 gezeigt.

Tabelle 2

Testverbindung (Verbindungen der Beispiele)	Konzentration benötigt, um die Koagulationszeit zu verdoppeln (µM)
Beispiel 5	0,43
Beispiel 6	0,99
Beispiel 9	0,29
Beispiel 23	0,62
Beispiel 29	0,90
Beispiel 42	0,20
Beispiel 58	0,18
Beispiel 69	0,36

3) Eigenschaften der koagulierenden Aktivität (ex vivo)

a) Ex vivo- Messung der Koagulationszeit in Ratten (i.v.)

[0326] Männliche Wistarratten (200 g – 300 g; Japan SLC Inc.), die man für 12 Stunden hatte hungern lassen, wurden durch eine Oberschenkelvene mit einer Einzeldosis eines Wirkstoffs (3 – 30 mg/kg), aufgelöst in einer physiologischen Salzlösung (oder 10 % DMSO-Lösung) versorgt, und das Blut wird in einem bestimmten Zeitintervall (3,8 % Natriumcitrat, 1/10 Volumen) eingesammelt und das Plasma wird dann durch Zentrifugation

bei 3000 Upm für 10 Minuten abgetrennt. Die Prothrombinzeit (PT) wird durch die Prozedur, wie unten beschrieben, gemessen unter Verwendung des abgetrennten Plasmas. 50 µl des Plasmas werden bei 37°C für 3 Minuten inkubiert und 100 µl an Thromboplastinlösung werden hinzugegeben, um die Koagulation zu starten. Die Koagulationszeit wird gemessen. In dem tatsächlichen Test haben sich die intravenös verabreichten Verbindungen der vorliegenden Erfindung als effektiv herausgestellt bei der Ausdehnung der PT, was ein Hinweis auf Enzyminhibierung ist.

b) Ex vivo- Messung der Koagulationszeit in Ratten (p.o.)

[0327] Die Testverbindung wird kompulsorisch verabreicht durch orale Verabreichung unter Verwendung eines oralen Introducers anstelle der Verabreichung über die Oberschenkelvene in einer einzelnen Dosis in Test a) und ein bestimmtes Volumen des Bluts wird in bestimmten Zeitintervallen gesammelt bei 3,8 % Natriumcitrat, 1/10 Volumen. Das Blut wird ausgewertet durch die Prozedur wie in a) beschrieben hinsichtlich der extrinsischen Koagulationszeit und der intrinsischen Koagulationszeit.

[0328] In diesem Test b) hat sich herausgestellt, dass die Verbindungen der vorliegenden Erfindung effektiv in der Verlängerung der Koagulationszeit nach der oralen Verabreichung von 10 – 100 mg waren.

[0329] Es sollte festgehalten werden, dass keine Abnormalität im Aspekt der Sicherheit in dem ex vivo- Test der Ratten beobachtet wird.

[0330] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können zumindest eine Verbindung enthalten, die durch Formel (I) repräsentiert wird (wie bereits oben definiert) oder deren Salze und zwar als ein aktives Ingredienz. Sie können auch irgendwelche pharmazeutisch akzeptablen Träger enthalten. Die bevorzugten Beispiele der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wurden bereits erwähnt.

[0331] Wie oben beschrieben, zeigen die Verbindungen der vorliegenden Erfindung potente inhibitorische Wirkung auf die FXa- Aktivität, ohne irgendwelche inhibitorische Aktivität für Trypsin, Chymotrypsin oder Thrombin zu zeigen, und die Spezifität der Verbindungen ist groß. Des Weiteren zeigen die Verbindungen der vorliegenden Erfindung antithrombotische Wirkung, wenn sie oral in einer Dosis von 0,1 bis 10 mg/kg verabreicht werden oder intravenös in einer Dosis von 0,01 bis 1 mg/kg in Ratten verabreicht werden.

[0332] Auf der anderen Seite zeigen die Verbindungen der vorliegenden Erfindung keine Verlängerung der Blutungszeit, wenn sie in einer Dosis von 10 mg/kg oral verabreicht werden oder intravenös verabreicht werden in einer Dosis von 1 mg/kg in Ratten. Dementsprechend zeigen die Verbindungen der vorliegenden Erfindung die Antikoagulations-Wirkung ohne Risiko einer Tendenz zum Bluten zu zeigen, und die ist der signifikante Unterschied zu Heparin und Warfarin, die bekannte Antikoagulanzen darstellen. Darüber hinaus zeigen die Verbindungen der vorliegenden Erfindung exzellente orale Absorption, adäquate langanhaltende Wirkweise, wie auch hohe Sicherheit.

[0333] Die Verbindungen der Erfindung können verabreicht werden für die Erkrankungen, wie oben beschrieben, die präventiv behandelt oder behandelt werden durch die vorliegende Erfindung, entweder allein oder in der kombinatorischen Anwendung mit anderen pharmakologisch aktiven Komponenten. Beispiele solcher pharmakologisch aktiver Komponenten schließen bekannte Fibrinolytika ein (beispielsweise Gewebsplasminogenaktivatoren (Tissue plasminogen activators, tPA) und ihre Derivate (enthaltend modifizierte Agenzien oder die so genannte "zweite Generation" an Agenzien), Urokinase und Streptokinase); bekannte Antikoagulantien (beispielsweise Warfarin, Heparin und Thrombomodulin); bekannte Inhibitoren der Blutplättchen- Aggregation (beispielsweise Aspirin, Thromboxanantagonisten, Inhibitoren der Thromboxansynthese und GPIIb/IIIa-Antagonisten); bekannte therapeutische Agenzien für Hyperlipidämie (beispielsweise Clofibrat und verwandte Wirksubstanzen, HMG- CoA- Reduktaseinhibitoren und EPA-E); und bekannte hypotensive Agenzien (beispielsweise Nifedipin und Diltiazem).

[0334] Die Bezeichnung "kombinierte Verabreichung", wie hier verwendet, deckt nicht nur die Verabreichung eines Kombinations- Wirkstoffs ab, der sowohl die Verbindung der vorliegenden Erfindung wie auch ein weiteres pharmakologisch aktives Ingredienz enthält, sondern auch den Fall, wo die beiden in separaten Dosierungsformen vorliegen und entweder zur selben Zeit oder zu unterschiedlichen Zeiten verabreicht werden. Die Art der Verabreichung ist in keinsten Weise limitiert, solange die Verbindung der vorliegenden Erfindung und ein anderes pharmakologisch aktives Ingredienz zur gleichen Zeit im Blut des Patienten existieren.

[0335] Die pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der vorliegen-

den Erfindung oder deren pharmazeutisch akzeptables Salz als effektive Komponente kann präpariert werden in Form von Kapseln, Pillen, Tabletten, Granulaten, feinen Granulaten oder Pulvern; oder alternativ als orale Lösung, wie z. B. eine Suspension, Emulsion, eine Limonade, ein Elixier oder Sirup; als injizierbare Lösung, transnasale Formulierung; Zäpfchen; Salbe; Epithem und dergleichen, welche oral oder peroral dem Menschen oder anderen Tieren verabreicht werden unter Verwendung der im Allgemeinen verwendeten pharmazeutischen Vehikel, Hilfsstoffen oder anderen Additiva.

[0336] Klinische Dosen der Verbindung der vorliegenden Erfindung für den Menschen können adäquat bestimmt werden im Hinblick auf das Symptom, das Körpergewicht, das Alter, das Geschlecht und dergleichen des Patienten, an welchen die Verbindung verabreicht werden soll. Die tägliche Erwachsenen- Dosis bei der oralen Verabreichung liegt allgemein im Bereich von 0,1 mg bis 1000 mg, und vorzugsweise von 1 mg bis 300 mg, und die Dosis in der peroralen Verabreichung liegt bei 0,01 bis 300 mg, und vorzugsweise bei 0,1 mg bis 100 mg. Eine solche Dosis kann als eine einzelne Dosis oder unterteilt in mehrere Dosen verabreicht werden. Die Dosis kann variieren, abhängig von verschiedenen Bedingungen und die Dosis unterhalb des oben beschriebenen Bereichs kann in einzelnen Fällen ausreichend sein.

[0337] Um die orale Verabreichung der vorliegenden Erfindung zu realisieren, können Kapseln, Pillen, Tabletten, Pulver, Granulate und dergleichen für die feste Zusammensetzung eingesetzt werden. Eine solche feste Zusammensetzung wird hergestellt durch Kombinieren von zumindest einer aktiven Substanz mit zumindest einem inaktiven Träger. Um genauer zu sein, kann die Zusammensetzung einen Hilfsstoff (beispielsweise Lactose, Saccharose, Mannitol, Glucose, Hydroxypropylcellulose, mikrokristalline Cellulose oder Metasilinsäure) enthalten, eine Bindesubstanz (beispielsweise kristalline Cellulose, Saccharide, Dextrin, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon oder Macrogol), einen Gleitmittel (beispielsweise Magnesiumstearat, Calciumstearat oder Talk), einen Emulgator (beispielsweise Maisstärke, Carboxymethylcellulose oder Calciumcelluloseglycorat), ein Stabilisierungsmittel (beispielsweise Lactose und andere Zuckeralkohole oder Zucker), einen Löslichmacher oder eine Lösungshilfe (beispielsweise Cholesterol, Triethanolamin, Glutaminsäure oder Aspartinsäure), ein farbgebendes Mittel, ein geschmacksverstärkendes Agens, ein Antiseptikum, ein isotonisches Agens, ein Dispergierungsmittel, ein Antioxidans (beispielsweise Ascorbinsäure oder Butylhydroxyanisol), einen Puffer oder ein Konservierungsmittel (beispielsweise Paraben oder Benzylalkohol).

[0338] Es sollte festgehalten werden, dass die Tablette, die Pille und die Granulate mit Zucker, Gelatine, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat oder gastrischen oder enterischen Filmüberzügen beschichtet sein können.

[0339] Beispielhafte injizierbare Lösungen, verwendet für die parenterale Verabreichung schließen aseptische wässrige oder nicht- wässrige Lösungen ein, Suspensionen und Emulsionen ein. Beispiele für Träger der wässrigen Lösung und der Suspension schließen Wasser für die Injektion und physiologische Salzlösung ein, und exemplarische Träger für wässrige Lösungen und Suspension schließen Propylenglycol, Polyethylenglycol, Pflanzlichenöle, wie z. B. Olivenöl, und Alkohole, wie Ethylalkohol und Polysorbat 80 (TM), ein.

[0340] Solche Zusammensetzungen umfassen ein isotonisches Agens, ein Antiseptikum, einen Weichmacher, einen Emulgator, ein Dispergierungsmittel, ein löslich machendes Agens, eine Lösungshilfe oder andere Additiva, wie oben beschrieben, und diese Additive können sterilisiert sein, beispielsweise durch Filtration mit einem Membranfilter, Einschluss eines antimikrobiellen Agens oder UV- Bestrahlung.

[0341] Die Zusammensetzung kann auch hergestellt werden in Form einer sterilisierten festen Zusammensetzung, die aufgelöst werden kann, emulgiert oder suspendiert vor ihrer Verwendung, zur Anwendung als eine injizierbare Lösung. Wenn die Verbindung der vorliegenden Erfindung eine geringe Löslichkeit hat, kann die Verbindung je nach Bedarf in Lösung gebracht werden.

[0342] Ein solches In- Lösung- Bringen kann realisiert werden durch irgendeinen Prozess, der im Stand der Technik bekannt ist als anwendbar für die Herstellung von Arzneimitteln, beispielsweise durch Zugabe des Tensids (eines hydrogenierten Polyoxyethylenrhizinusöls, eines höheren Polyoxyethylensorbitfettsäureesters, eines Zucker- Fettsäureesters und dergleichen); und die Ausbildung einer festen Dispersion einer Wirksubstanz und eines Löslichmachers, beispielsweise eines Polymers (ein wasserlösliches Polymer, wie z. B. Polyethylenglycol (PEG), Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) oder Polyvinylpyrrolidon (PVP); oder eines enterischen Polymers, wie z. B. Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP), oder Methylmethacrylat- methacrylsäure- Copolymer (Eudragid L,S (TM) hergestellt von Rohm and Haas Company)). Falls gewünscht, kann eine Einschluss- Verbindung ausgebildet werden unter Verwendung eines Alpha- , Beta- oder Gamma-

cyclodextrins, eines Hydroxylpropylcyclodextrins oder dergleichen. Das Verfahren, eingesetzt zum In- Lösung-Bringen kann auch modifiziert werden je nach Wunsch, abhängig von der gewünschten Wirksubstanz und hierbei sei verwiesen auf Nagai, T. et al., "Monograph in Pharmacology No.1, Biochemical Availability", Soft-Science Inc., 78-82 (1988) oder Utsumi, I. et al., "Current Pharmaceutical Technology and Its Application", Iyaku Journal, 157-159 (1983). Unter diesen ist die Ausbildung einer festen Dispersion, umfassend die Wirksubstanz und die löslichkeitsmachende Substanz, welche eine verbesserte Löslichkeit zeigt, bevorzugt (JP- A 56-49314, FR 2460667).

<Formulierungsbeispiele>

[0343] Als nächstes werden Beispiele der pharmazeutischen Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung beschrieben. Die "Verbindung M" ist die Verbindung der vorliegenden Erfindung, repräsentiert durch Formel (I) oder ihr pharmazeutisch akzeptables Salz und, um genauer zu sein, eine Verbindung, ausgewählt aus den Verbindungen, die in den Beispielen beschrieben sind.

(a) Tablette (1 mg)

Verbindung M	1,0 g
Lactose	90,0 g
Natriumcarboxymethylcellulose	7,0 g
Maisstärke- Paste (5 % W/V- Paste)	1,0 g
Magnesiumstearat	1,0 g

[0344] Die Ingredienzien, wie oben beschrieben, wurden eingewogen und in eine 100 mg-Tablette durch normale Prozedur eingebracht.

(b) Tablette (10 mg)

Verbindung M	10 g
Lactose	150 g
Crosscarmellose Natrium	6,0 g
Maisstärke	28,5 g
Magnesiumstearat	3 g

[0345] Die Ingredienzien, wie oben beschrieben, wurden eingewogen und in eine 200 mg-Tablette durch normale Prozedur eingebracht und die Tablette mit Celluloseacetatphthalat überzogen, um eine enterische Tablette zu erzeugen.

(c) Tablette (100 mg)

Verbindung M	100 g
Lactose	180 g
Crosscarmellose Natrium	13 g
Maisstärke (5 % W/V Paste)	4 g
Magnesiumstearat	3 g

[0346] Die Ingredienzien, wie oben beschrieben, wurden eingewogen und in eine 300 mg-Tablette durch normale Prozedur eingebracht.

(d) Kapsel (50 mg)

Verbindung M	100 g
Lactose	395,5 g
Magnesiumstearat	4,5 g

[0347] Die Ingredienzien, wie oben beschrieben, wurden eingewogen und einheitlich vermischt. Das einheitliche Pulver wurde in einer harften Kapsel versiegelt (Pharmacopeia Nr. 1) zu 250 mg/Kapsel.

(e) Injizierbare Lösung (0,1 mg/ ml)

Verbindung M	0,1 % W/V
Natriumphosphatpuffer	2,3 % W/V
Citronensäure	0,4 %
Macrogol 400	3,5 %
Wasser zur Injektion	adäquate Menge, um auf 100 % zu kommen.

[0348] Die Ingredienzien, wie oben beschrieben, wurden vermischt und die resultierende Lösung wurde in einer Injektionsampulle zu 1 ml/Ampulle versiegelt, um eine injizierbare Lösung herzustellen.

(f) Injizierbare Lösung (1,0 mg/ml)

Verbindung M	1,0 % W/V
Natriumphosphatpuffer	3,6 % W/V
1M wässrige Lösung an Natriumhydroxid	15 % W/V
Wasser zur Injektion	in einer adäquaten Menge, um auf 100 % zu kommen

[0349] Die Ingredienzien, wie oben beschrieben, wurden vermischt und die resultierende Lösung wurde in einer Injektionsampulle versiegelt zu 1 ml/Ampulle, um eine injizierbare Lösung herzustellen.

<Synthesebeispiele>

[0350] Als nächstes wird die vorliegende Erfindung beschrieben in weiterem Detail unter Verweis auf Synthesebeispiele, welche in keinsten Weise den Umfang der vorliegenden Erfindung begrenzen.

[0351] Nuclear magnetic resonance (NMR) – Spektren wurden gemessen unter Verwendung von JEOL JNM-EX270 FT- NMR (hergestellt von JEOL Ltd.) oder JEOL JNM- LA300 FT- NMR (angedeutet durch * in den Daten; hergestellt von JEOL Ltd.). Infrarotabsorptionsspektren (IR) wurden gemessen unter Verwendung von HORIBA FT- 200 FT- IR (angedeutet durch * in den Daten; hergestellt von HORIBA Ltd.) oder HORIBA FT- 720 FT- IR (hergestellt von HORIBA Ltd.). Hochauflösende Massenspektrometrie (HRMS) – Spektren wurden gemessen durch JEOL JMS- GCMATE (hergestellt von JEOL Ltd.). High performance liquid chromatography (HPLC) wurde durchgeführt unter Verwendung von Shimadzu LC- 10A (hergestellt von Shimadzu Corporation).

(Beispiel 1)

[0352] Synthese von
 1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

<Schritt A- 1>

Synthese von Ethyl 2-((6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)amino)acetat

[0353] Glycinethylesterhydrochlorid (9,88 g) wurde in Methylenchlorid (500 ml) suspendiert und Triethylamin (20,2 ml) und dann 6-Chloronaphthalin-2-sulfonylchlorid (17,6 g) wurden zur Suspension unter Kühlen in Eis hinzugegeben. Nach Rühren bei Raumtemperatur für 1 Stunde und Einstellen der Mischung auf pH 2 durch Zugabe von 1N Salzsäure wurde die Mischung durch Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridschicht wurde mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck abdestilliert. Nach Waschen der resultierenden Kristalle in n-Hexan wurden die Kristalle durch Filtration gesammelt und luftgetrocknet, um die genannte Verbindung (22,4 g) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl₃) δppm: 8,43–8,40 (1H, m), 7,95–7,87 (4H, m), 7,57 (1H, dd, J = 2,9Hz), 5,22–5,15 (1H, m), 4,01 (2H, q, J = 7Hz), 3,82 (2H, d, J = 6Hz), 1,11 (3H, t, J = 7Hz)

<Schritt A- 2>

Synthese von Ethyl 2-[(3-acetoxy-2-oxopropan-1-yl) (6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)amino]acetat

[0354] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Schritt A- 1 (2,50 g) in N,N-Dimethylformamid (25 ml) wurde Kaliumcarbonat (1,58 g) und Natriumiodid (1,14 g) und eine Lösung von 1-Acetoxy-3-chloroaceton (1,72 g) in N,N-Dimethylformamid (7 ml) tropfenweise bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 1,5 Stunden gerührt und die Mischung wurde mit Diethylether nach Zugabe von Wasser extrahiert. Die organische Schicht wurde mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Der resultierende Rest wurde in Diethylether kristallisiert und die Kristalle wurden durch Filtration gesammelt und luftgetrocknet, um die genannte Verbindung (2,72 g) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl₃) δppm: 8,42–8,37 (1H, m), 7,98–7,85 (3H, m), 7,80 (1H, dd, J = 2,9Hz), 7,57 (1H, dd, J = 2,9Hz), 4,84 (2H, s), 4,31 (2H, s), 4,15 (2H, s), 4,06 (2H, q, J = 7Hz), 2,16 (3H, s), 1,17 (3H, t, J = 7Hz)

<Schritt A- 3>

Synthese von 6-(Acetoxymethyl)-1,4-diaza-1'-benzyl-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxaspiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0355] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Schritt A- 2 (1,6 g) und 4-(Aminomethyl)-1-benzyl-4-hydroxypiperidin (800 mg) in Toluol (200 ml) wurde p-Toluolsulfonsäuremonohydrat (34,0 mg) zugegeben und die Mischung wurde unter Rückfluss für 1 Stunde unter Verwendung eines Dean Stark erhitzt. Die Reaktionsmischung ließ man abkühlen und das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck. Der resultierende Rest wurde durch eine Silicagelsäulenchromatografie (Eluent; Ethylacetat) aufgereinigt, um die genannte Verbindung (1,08 g) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl₃) δppm: 8,36 (1H, s), 8,02–7,88 (3H, m), 7,78 (1H, d, J = 9Hz), 7,60 (1H, d, J = 9Hz), 7,36–7,19 (5H, m), 4,48–4,14 (5H, m), 3,46 (2H, s), 3,34 (1H, d, J = 17Hz), 3,08 (1H, d, J = 12Hz), 2,62–2,21 (4H, m), 2,33 (1H, d, J = 12Hz), 2,11 (3H, s), 1,93–1,72 (2H, m), 1,53–1,34 (2H, m)

<Schritt A- 4>

Synthese von 1,4-Diaza-1'-benzyl-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(hydroxymethyl)-7-oxa-spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0356] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Schritt A- 3 (425 mg) in Methanol (11 ml) wurde 1N wässrige Lösung an Natriumhydroxid (2,8 ml) unter Kühlen mit Eis hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt und das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck. Der Rest wurde gewaschen unter Zugabe von Wasser, gesammelt durch Filtration und getrocknet unter vermindertem Druck, um die genannte Verbindung (365 mg) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl₃) δppm: 8,40–8,33 (1H, m), 8,01–7,90 (3H, m), 7,82–7,76 (1H, m), 7,65–7,58 (1H, m), 7,35–7,21 (5H, m), 4,50–4,31 (2H, m), 4,24 (1H, d, J = 12Hz), 3,89 (1H, d, J = 12Hz), 3,62 (1H, d, J = 12Hz), 3,47 (2H, s), 3,35 (1H, d, J = 17Hz), 3,07 (1H, d, J = 12Hz), 2,66–2,07 (4H, m), 2,26 (1H, d, J = 12Hz), 1,97–1,75 (2H, m), 1,57–1,36 (2H, m)

<Schritt A- 5>

Synthese von 1,4-Diaza-1'-benzyl-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-7-oxa-spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0357] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Schritt A- 4 (100 mg), Benzyltriethylammoniumchlorid (4,0 mg) und Dimethylsulfat (0,018 ml) in Methylenchlorid (2 ml), wurden 50 % wässrige Lösung an Natriumhydroxid (0,6 ml) unter heftigem Rühren unter Kühlen mit Eis hinzugegeben. Nach Rühren der Reaktionsmischung bei Raumtemperatur für 2 Stunden wurde das Wasser unter Kühlen mit Eis hinzugegeben und die Mischung wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Der resultierende Rückstand wurde durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel (Eluent; n-Hexan Ethylacetat = 1:4 – 1:6) aufgereinigt, um die genannte Verbindung (48,0 mg) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl₃) δppm: 8,36–8,33 (1H, m), 7,97–7,92 (3H, m), 7,80–7,75 (1H, m), 7,63–7,57 (1H, m), 7,33–7,20 (5H, m), 4,40–4,30 (2H, m), 4,18 (1H, d, J = 12Hz), 3,64 (1H, d, J = 10Hz), 3,54 (1H, d, J = 10Hz),

3,46 (2H, s), 3,41 (3H, s), 3,32 (1H, d, J = 17Hz), 3,10 (1H, d, J = 12Hz), 2,67–2,18 (4H, m), 2,24 (1H, d, J = 12Hz), 1,99–1,75 (2H, m), 1,53–1,33 (2H, m)

<Schritt A- 6>

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-7-oxa-spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-onhydrochlorid

[0358] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Schritt A- 5 (45,0 mg) in 1,2-Dichloroethan (2 ml) wurden 1-Chlorethylchloroformiat (0,021 ml) hinzugegeben und die Mischung wurde unter Rückfluss für 30 Minuten erhitzt. Die Reaktionsmischung ließ man Abkühlen und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Zu dem Rückstand wurde Methanol (2 ml) hinzugegeben, und die Mischung wurde unter Rückfluss für 30 Minuten erhitzt. Die Reaktionsmischung ließ man abkühlen und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Der resultierende Rückstand wurde kristallisiert durch Zugabe von Diethylether und der Überstand wurde durch Dekantieren entfernt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck, um die genannte Verbindung (39,5 mg) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*DMSO-d₆) δppm: 8,89–8,75 (1H, brs), 8,73–8,58 (1H, brs), 8,61 (1H, s), 8,33–8,13 (3H, m), 7,93–7,84 (1H, m), 7,77–7,69 (1H, m), 4,17–4,02 (3H, m), 3,57–2,80 (7H, m), 3,28 (3H, s), 3,18 (1H, d, J = 12Hz), 2,62 (1H, d, J = 11 Hz), 2,00–1,83 (2H, m), 1,70–1,54 (2H, m)

<Schritt A- 7>

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0359] Zu einer Suspension der Verbindung, erhalten in Schritt A- 6 (35,0 mg) und 4-Chloropyridinhydrochlorid (10,2 mg) in 2- Ethoxyethanol (2 ml) wurde Düsopropylethylamin (0,041 ml) hinzugegeben und die Mischung wurde unter Rückfluss für 2 Stunden erhitzt. Nachdem man die Mischung hat abkühlen lassen, wurde Kaliumcarbonat (56 mg) hinzugegeben zur Reaktionsmischung, und die Mischung wurde für 30 Minuten gerührt. Der unlösliche Anteil wurde durch Filtration entfernt und das Filtrat wurde konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde aufgereinigt durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel (Eluent; Methylenchlorid : Methanol = 10:1), um die genannte Verbindung (9,6 mg) zu erhalten.

HRMS: C₂₇H₂₉ClN₄O₅S (M⁺): Berechnet: 556,1547, erhalten: 556,1540

[0360] Die resultierende Verbindung wurde optisch aufgelöst auf HPLC [Waters DeltaPrep 4000, hergestellt von Waters Inc.); verwendete Säule, Daicel Chiralcel OD, hergestellt von Daicel Chemical Industries, Ltd., 2 cm × 25 cm; Eluent; n-Hexan : Ethanol : Diethylamin = 60:40:1; Fließgeschwindigkeit, 10 ml/ min, Detektionswellenlänge, 254 nm], um (+)-1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on zu erhalten [Retentionszeit: 43,5 min, [α]_D²⁵ + 48,8 (c1.247, Chloroform), [α]_D³³ + 91,3 (c1.000, Methanol), >99 % ee] sowie (-)-1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo(4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on [Retentionszeit: 63,0 min, [α]_D²⁵ – 48,4 (c1.175, Chloroform), [α]_D³³ – 90,7 (c1.000, Methanol), >99 % ee].

[0361] Darüber hinaus wird der racemische Körper der genannten Verbindung (50,9 mg) mit (+)-O,O'-Dibenzoyl-D-Weinsäure (32,7 mg) vermischt und Methanol (6,6 ml) wurde zur Mischung hinzugegeben. Nach Rühren der Mischung wurde der unlösliche Anteil durch Filtration gesammelt und im Vakuum getrocknet. Die so erhaltenen Kristalle (20 mg) wurden entsalzt unter Verwendung einer gesättigten wässrigen Lösung an Natriumhydrogencarbonat, um die (+)-Form der genannten Verbindung in einer optischen Reinheit von 94,6 % ee zu erhalten. Die (-)-Form der genannten Verbindung wurde auch erhalten in ähnlicher Art und Weise unter Verwendung von (-)-O,O'-Dibenzoyl-L- Weinsäure.

<Schritt B- 1>

Synthese von

1,4-Diaza-1'-(benzyloxycarbonyl)-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(hydroxymethyl)-7-oxa-spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0362] Die Verbindung, erhalten in <Schritt A- 3> (70,0 g) und 1,8-Bis(N,N-dimethylamino)naphthalin (5,00 g) wurden aufgelöst in 1,2-Dichloroethan (700 ml), und indem man die Lösungstemperatur bei 0°C beibehielt, wurde Benzylchloroformiat (33,4 ml) tropfenweise zur Lösung hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 2 Stunden gerührt und die gesättigte wässrige Lösung an Natriumhydrogencarbonat wurde unter Kühlen mit Eis zugegeben. Die Mischung wurde extrahiert mit Methylenchlorid und die organische Schicht wurde mit einer gesättigten Lösung aus Natriumchlorid gewaschen und über einem wasserfreien Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck. Der resultierende Rückstand wurde in einer gemischten Lösung an Methanol (1,33 l) und Methylenchlorid (1,33 l) aufgelöst und 1N wässrige Lösung an Natriumhydroxid (140 ml) wurde tropfenweise zu dieser Lösung unter Kühlen mit Eis zugegeben. Nach Rühren mit Raumtemperatur für 30 Minuten wurde das Lösungsmittel abdestilliert unter vermindertem Druck. Zu dem Rückstand wurde eine gesättigte wässrige Lösung von Ammoniumchlorid zugegeben und die Mischung wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Schicht wurde mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck. Der resultierende Rückstand wurde aufgereinigt durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel (Eluent; Methylenchlorid : Methanol = 40:1 – 30:1), um die genannte Verbindung (64,6 g) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl₃) δppm: 8,37–8,33 (1H, m), 7,97–7,91 (3H, m), 7,80–7,74 (1H, m), 7,63–7,58 (1H, m), 7,39–7,25 (5H, m), 5,10 (2H, s), 4,46–4,32 (2H, m), 4,22 (1H, d, J = 12Hz), 3,96–3,85 (1H, m), 3,76–3,53 (3H, m), 3,52–3,40 (1H, m), 3,36 (1H, d, J = 17Hz), 3,37–3,24 (1H, m), 3,15 (1H, d, J = 12Hz), 2,41 (1H, brs), 2,28 (1H, d, J = 12Hz), 1,89–1,68 (2H, m), 1,48–1,34 (2H, m)

<Schritt B- 2>

Synthese von

1,4-Diaza-1'-(benzyloxycarbonyl)-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-7-oxa-spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0363] Die Prozedur von <Schritt A- 5> wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Schritt B- 1 (30,0 g) und eines großen Überschusses an Dimethylsulfat (62,4 ml), um die genannte Verbindung (26,4 g) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl₃) δppm: 8,34 (1H, s), 7,99–7,91 (3H, m), 7,80–7,74 (1H, m), 7,64–7,58 (1H, m), 7,38–7,25 (5H, m), 5,09 (2H, s), 4,42–4,29 (2H, m), 4,16 (1H, d, J = 11 Hz), 3,41 (3H, s), 3,65 (1H, d, J = 10Hz), 3,59 (1H, d, J = 10Hz), 3,74–3,13 (6H, m), 2,25 (1H, d, J = 12Hz), 1,94–1,66 (2H, m), 1,46–1,31 (2H, m)

<Schritt B- 3>

Synthese von 1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-7-oxaspiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0364] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Schritt B- 2 (76,5 g) in Acetonitril (1,53 l) wurde Trimethylsilyliodid (32 ml) unter Kühlen mit Eis zugegeben. Nach Rühren der Mischung für 45 Minuten unter Kühlen mit Eis wurde die Reaktionsmischung in eine 1N Hydrochloresäure unter Abkühlen mit Eis gegossen und n- Hexan wurde zu dieser Mischung hinzugegeben. Die Mischung wurde zur Abtrennung gerührt und die wässrige Schicht wurde mit n- Hexan, gefolgt von der Zugabe von Methylenchlorid gewaschen. Die 2N- wässrige Lösung an Natriumhydroxid wurde unter Rühren unter Kühlen mit Eis zugegeben und die Mischung wurde auf einen pH von 11 eingestellt. Die Mischung wurde extrahiert mit Methylenchlorid und die organische Schicht wurde mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck, um daraus die genannte Verbindung (55,9 g) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl₃) δppm: 8,38–8,32 (1H, m), 7,99–7,91 (3H, m), 7,82–7,74 (1H, m), 7,61 (1H, dd, J = 2,9Hz), 4,41–4,29 (2H, m), 4,21 (1H, d, J = 12Hz), 3,65 (1H, d, J = 10Hz), 3,58 (1H, d, J = 10Hz), 3,41 (3H, s), 3,32 (1H, d, J = 17Hz), 3,20–3,04 (2H, m), 3,01–2,74 (3H, m), 2,25 (1H, d, J = 12Hz), 1,98–1,82 (2H, m), 1,58–1,38 (2H, m)

<Schritt B- 4>

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0365] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Schritt B- 3 (7,50 g) und 4- Chloropyridinhydrochlorid (2,34 g) in Ethanol (150 ml) wurde Düsopropylethylamin (13,6 ml) hinzugegeben, und die Mischung wurde in einem versiegelten Rohr bei 150°C für 15 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung ließ man abkühlen und sie wurde anschließend aufkonzentriert. Der resultierende Rückstand wurde durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel aufgereinigt (Eluent; Methylenchlorid : Methanol = 100: – Methanol), um die genannte Verbindung (1,85 g) zu erhalten.

<Schritt C- 1>

Synthese von Ethyl 2-[[[2-(acetoxymethyl)-3,8-diaza-1-oxa-8-benzylspiro[4.5]decan-2-yl]methyl](6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)amino]acetat

[0366] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Schritt A- 2 (200 mg) und 4-(Aminomethyl)-1-benzyl-4-hydroxypiperidin (140 mg) in Methylenchlorid (7,5 ml) wurden 3A Molekularsiebe (400 mg) hinzugefügt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur gerührt. 0,09N Essigsäuremethylenchloridlösung (0,50 ml) wurde zu dieser Mischung hinzugegeben. Die Mischung wurde unter Rückfluss für 3,5 Stunden erhitzt, man ließ sie abkühlen und konzentrierte sie auf, und der resultierende Rückstand wurde durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel aufgereinigt (Eluent; Methylenchlorid Methanol = 19:1), um die genannte Verbindung (142 mg) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl₃) δppm: 8,37–8,32 (1H, m), 7,94–7,76 (4H, m), 7,55 (1H, dd, J = 2,9Hz), 7,33–7,22 (5H, m), 4,44 (2H, s), 4,14 (1H, d, J = 12Hz), 4,02 (1H, d, J = 12Hz), 3,95–3,77 (2H, m), 3,60 (1H, d, J = 15Hz), 3,50 (1H, d, J = 15Hz), 3,49 (2H, s), 3,38–3,23 (1H, m), 3,11–2,85 (2H, m), 2,62–2,20 (4H, m), 2,04 (3H, s), 1,82–1,54 (4H, m), 1,06 (3H, t, J = 7Hz)

<Schritt C- 2>

Synthese von 6-(Acetoxymethyl)-1,4-diaza-1'-benzyl-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0367] Eine Lösung der Verbindung, erhalten in Schritt C–1 (125 mg) in Toluol wurde erhitzt unter Rückfluss für 2,5 Stunden. Die Lösung ließ man abkühlen und konzentrierte sie auf, und der resultierende Rückstand wurde aufgereinigt durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel (Eluent; n-Hexan : Ethylacetat = 1:8), um die genannte Verbindung (97,3 mg) zu erhalten.

<Schritt D- 1>

Synthese von Ethyl 2-(2-hydroxy-3-methoxypropylamino)acetat

[0368] Eine Lösung von Glycidylmethylether (1,00 g) und Glycinethylester (5,91 g) in Ethanol wurde über Nacht gerührt und aufkonzentriert unter vermindertem Druck, um die genannte Verbindung (2,17 g) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl₃) δppm: 4,19 (2H, q, J = 7Hz), 3,87–3,78 (1H, m), 3,39 (3H, s), 3,50–3,35 (4H, m), 2,81–2,62 (2H, m), 1,29 (3H, t, J = 7Nz)

<Schritt D- 2>

Synthese von Ethyl 2-[(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)(2-hydroxy-3-methoxypropyl)amino]acetat

[0369] Zu einer Lösung der Verbindung, enthalten in Schritt D–1 (1,60 g) und 6-Chlornaphthalin-2-sulfonylchlorid (2,20 g) in Methylenchlorid (30 ml) wurde tropfenweise Triethylamin (1,17 ml) bei 0°C hinzugegeben. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung angesäuert mit Salzsäure. Die Mischung wurde dann extrahiert mit Ethylacetat und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck. Der resultierende Rückstand wurde aufgereinigt mit einer Säulenchromatografie mit Silicagel (Eluent; n-Hexan : Ethylacetat = 1:1), um die genannte Verbindung

zu erhalten (800 mg).

NMR- Spektrum (*CDCl₃) δppm: 8,38 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 9Hz), 7,87–7,81 (3H, m), 7,50 (1H, dd, J = 2,9Hz), 4,22 (2H, s), 4,05 (2H, q, J = 7Hz), 4,06–3,97 (1H, m), 3,33 (3H, s), 3,56–3,31 (4H, m), 1,14 (3H, t, J = 7Hz)

<Schritt D- 3>

Synthese von Ethyl 2-[(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)(3-methoxy-2-oxopropyl) amino]acetat

[0370] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Schritt D- 2 (220 mg) in Methylenchlorid (5 ml) wurde das Dess- Martin- Reagens (336 mg) bei Raumtemperatur hinzugegeben und die Mischung wurde über Nacht gerührt. Der Reaktionsmischung wurde eine 1:1- vermischte Lösung einer gesättigten wässrigen Lösung an Natriumhydrogencarbonat und einer gesättigten wässrigen Lösung an Natriumhydrogensulfat hinzugegeben und nach Rühren wurde die Mischung extrahiert mit Methylenchlorid und die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Solvens unter vermindertem Druck wurde der resultierende Rückstand durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel aufgereinigt (Eluent; n-Hexan : Ethylacetat = 1:1), um die genannte Verbindung (190 mg) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl₃) δppm: 8,38 (1H, s), 7,93–7,77 (4H, m), 7,54–7,48 (1H, m), 4,44 (2H, s), 4,20 (2H, s), 4,13 (2H, s), 4,02 (2H, q, J = 7Hz), 3,39 (3H, s), 1,13 (3H, t, J = 7Hz)

<Schritt D- 4>

Ethyl 2-[[[3,8-diaza-2-(methoxymethyl)-1-oxa-8-benzylspiro[4.5]decan-2-yl] methyl](6-chloro-2-naphthalin-2-ylsulfonyl)amino]acetat

[0371] Das Verfahren von Schritt C- 1 wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Schritt D-3 (100 mg), um die genannte Verbindung (145 mg) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl₃) δppm: 8,37–8,32 (1H, m), 7,96–7,77 (4H, m), 7,56–7,50 (1H, m), 7,35–7,22 (5H, m), 4,53–4,37 (2H, m), 3,93–3,81 (2H, m), 3,59–3,54 (2H, m), 3,50–3,44 (4H, m), 3,34 (3H, s), 2,94 (1H, d, J = 12Hz), 2,86 (1H, d, J = 12 Hz), 2,68–2,34 (4H, m), 1,88–1,53 (4H, m), 1,05 (3H, t, J = 7Hz)

<Schritt D- 5>

Synthese von 1,4-Diaza-1'-benzyl-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-7-oxa-spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0372] Die Prozedur von Schritt C-2 wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Schritt D-4 (72,5 mg), um die genannte Verbindung (67,0 mg) zu erhalten.

<Schritt E>

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0373] Die Prozedur von <Schritt A- 5> wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 3 <Schritt A- 2> (70 mg), um die genannte Verbindung (38,7 mg) zu erhalten.

<Schritt F- 1>

Synthese von 1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(hydroxymethyl)-7-oxa-spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0374] Die Prozedur von Beispiel 1 <Schritt A- 4> wurde wiederholt durch Verwendung der Substanz, erhalten in Beispiel 7 <Schritt B- 1> (938 mg), um die genannte Verbindung (626 mg) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CD₃OD) δppm: 8,52–8,47 (1H, m), 8,16–8,04 (3H, m), 7,87 (1H, dd, J = 2,9Hz), 7,65 (1H, dd, J = 2,9Hz), 4,32–4,19 (2H, m), 4,16 (1H, d, J = 12Hz), 3,78–3,68 (2H, m), 3,48 (1H, d, J = 17Hz), 3,35–3,25 (1H, m), 3,23–3,11 (1H, m), 3,08–2,83 (3H, m), 2,58 (1H, d, J = 12Hz), 2,06–1,79 (2H, m), 1,66–1,35 (2H, m)

<Schritt F- 2>

Synthese von

1,4-Diaza-1'-(benzyloxycarbonyl)-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(hydroxymethyl)-7-oxa-spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0375] Die Verbindung, erhalten in Schritt F-1 (3,29 g) wurde in Wasser suspendiert (132 ml) und nach Zugabe von Natriumcarbonat (1,80 g) zur Suspension wurde Benzylchloroformiat (1,21 ml) tropfenweise zur Lösung unter Rühren unter Kühlen mit Eis zugegeben. Die Mischung wurde für 1 Stunde unter Kühlen mit Eis gerührt und Wasser wurde hinzugegeben. Die Mischung wurde dann extrahiert mit Methylenchlorid und die organische Schicht wurde mit einer Lösung an gesättigtem Natriumchlorid gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck und der resultierende Rückstand wurde aufgereinigt durch Säulenchromatografie mit Silicagel (Eluent; Methylenchlorid : Methanol = 40:1), um die genannte Verbindung (3,82 g) zu erhalten.

(Beispiel 2)

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyrimidinyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

<Schritt 1>

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-7-oxa-1'-[2-(methylthio)pyrimidin-4-yl]spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0376] Zur Suspension in Verbindung, erhalten in Beispiel 1 <Schritt A- 6> (200 mg) und 4-Chlor-2- (methylthio) pyrimidin (0,049 ml) in Isoamylalkohol (2 ml) wurde Natriumhydrogencarbonat (87,5 mg) hinzugegeben und die Mischung wurde unter Rückfluss für 1,5 Stunden erhitzt. Die Reaktionsmischung ließ man abkühlen, konzentrierte sie auf, und der resultierende Rückstand wurde durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel aufgereinigt (Eluent; Methylenchlorid : Methanol = 50:1), um ein öliges Produkt zu erhalten. Dieses Produkt wurde verfestigt in n-Hexan und der feste Anteil wurde durch Filtration gesammelt, um die genannte Verbindung (63,2 mg) zu erhalten.

NMR- Spektrum (^1H NMR, CDCl_3) δ ppm: 8,36 (1H, s), 8,07–7,90 (4H, m), 7,84–7,74 (1H, m), 7,67–7,58 (1H, m), 6,16 (1H, d, J = 6Hz), 4,44–4,29 (2H, m), 4,24–4,14 (1H, m), 3,95–3,28 (6H, m), 3,43 (3H, s), 3,35 (1H, d, J = 17Hz), 3,28–3,17 (1H, m), 2,46 (3H, s), 2,29 (1H, d, J = 12Hz), 2,01–1,73 (2H, m), 1,53–1,40 (2H, m)

<Schritt 2>

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyrimidinyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0377] Raneynickel (hergestellt von Aldrich Company, 50 % wässrige Lösung, 0,2 m 2001), der mit Ethanol gewaschen worden war, wurde zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Schritt 1 (58,0 mg) in Ethanol (1 ml) hinzugegeben und die Mischung wurde unter Rückfluss für 1 Stunde erhitzt. Nachdem man die Reaktionsmischung hatte abkühlen lassen, wurde der Katalysator durch Filtration entfernt, und das Filtrat wurde aufkonzentriert. Der Rückstand wurde gereinigt durch Säulenchromatografie mit Silicagel (Eluent; Methylenchlorid : Methanol = 50:1), um die genannte Verbindung (23,0 mg) zu erhalten.

HRMS: $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{S}$ (M^+) : Berechnet: 557,1499, erhalten: 557,1520

(Beispiel 3)

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(hydroxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

<Schritt A- 1>

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(hydroxymethyl)-7-oxa-spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on-Hydrochlorid

[0378] Die Prozedur von Beispiel 1 <Schritt A- 6> wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 1 <Schritt A- 3> (584 mg), um die genannte Verbindung (430 mg) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*DMSO- d₆) δppm: 8,77 (1H, brs), 8,68–8,52 (2H, m), 8,34–8,14 (3H, m), 7,93–7,86 (1H, m), 7,74 (1H, dd, J = 2,9Hz), 5,32–5,22 (1H, m), 4,17–3,97 (3H, m), 3,63–2,80 (7H, m), 3,21 (1H, d, J = 12Hz), 2,63 (1H, d, J = 12Hz), 2,04–1,84 (2H, m), 1,69–1,53 (2H, m)

<Schritt A-2>

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(hydroxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0379] Die Verbindung, erhalten in Schritt A- 1 (370 mg) wurde verwendet für die Synthese gemäß der Prozedur von Beispiel 1 <Schritt A- 7>, um dadurch die genannte Verbindung (30,0 mg) zu erhalten.

HRMS: C₂₆H₂₇ClN₄O₅S (M⁺) : Berechnet: 542,1390, erhalten: 542,1421

<Schritt B>

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(hydroxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0380] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Beispiel 7 <Schritt A-4> (30,0 mg) in Ethanol (1 ml) wurde Hydrazinmonohydrat (0,04 ml) hinzugegeben, und die Mischung wurde unter Rückfluss für 30 Minuten erhitzt. Die Reaktionsmischung ließ man abkühlen und konzentrierte sie unter vermindertem Druck auf. Der resultierende Rückstand wurde durch Säulenchromatografie mit Silicagel aufgereinigt (Eluent; Methylenchlorid : Methanol = 8:1), um die genannte Verbindung (20,7 mg) zu erhalten.

(Beispiel 4)

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(ethoxycarbonylmethoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

<Schritt A- 1>

Synthese von

1,4-Diaza-1'-benzyl-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(ethoxycarbonylmethoxymethyl)-7-oxaspiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0381] Zu einer Lösung in Methylenchlorid (20 ml) der Verbindung, erhalten in Beispiel 1 <Schritt A- 4> (1,0 g), Benzyltriethylammoniumchlorid (41 mg) und Ethylbromacetat (259 ml) wurde stufenweise 50 % einer wässrigen Lösung von Natriumhydroxid (6 ml) unter heftigem Rühren unter Kühlen mit Eis hinzugegeben.

[0382] Nach Rühren der Reaktionsmischung für 1,5 Stunden unter Kühlen mit Eis wurde Ethylbromacetat (120 ml) hinzugegeben und die Mischung wurde für weitere 30 Minuten gerührt. Nach Zugabe von Wasser zur Reaktionsmischung und Extrahieren mit Methylenchlorid wurde die organische Schicht gewaschen mit einer gesättigten Natriumchloridlösung und unter einem wasserfreien Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel

wurde abdestilliert unter vermindertem Druck und der resultierende Rückstand wurde durch Säulenchromatografie mit Silicagel gereinigt (Eluent; Methylenchlorid : Methanol = 50:1), um die genannte Verbindung zu erhalten (413 mg).

NMR- Spektrum (CDCl_3) δ ppm: 8,37–8,32 (1H, m), 7,97–7,90 (3H, m), 7,80–7,73 (1H, m), 7,60 (1H, dd, $J = 2,9\text{Hz}$), 7,34–7,18 (5H, m), 4,42–4,08 (7H, m), 3,90–3,73 (2H, m), 3,47 (2H, s), 3,31 (1H, d, $J = 17\text{Hz}$), 3,18 (1H, d, $J = 12\text{Hz}$), 2,68–2,19 (4H, m), 2,27 (1H, d, $J = 12\text{Hz}$), 2,07–1,79 (2H, m), 1,66–1,33 (2H, m), 1,33–1,22 (3H, m)

<Schritt A- 2>

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(ethoxycarbonylmethoxymethyl)-7-oxaspiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-onhydrochlorid

[0383] Die Verbindung, erhalten in Schritt A- 1 (300 mg), wurde verwendet zur Synthese gemäß der Prozedur von Beispiel 1 <Schritt A- 6>, um dadurch die genannte Verbindung zu erhalten (276 mg).

NMR- Spektrum ($^*\text{CDCl}_3$) δ ppm: 9,65–9,45 (2H, brs), 8,33 (1H, s), 8,00–7,90 (3H, m), 7,80–7,73 (1H, m), 7,65–7,58 (1H, m), 4,40–4,05 (7H, m), 3,90 (1H, d, $J = 10\text{Hz}$), 3,77 (1H, d, $J = 10\text{Hz}$), 3,42–3,01 (6H, m), 2,37–2,09 (2H, m), 2,26 (1H, d, $J = 12\text{Hz}$), 2,05–1,91 (1H, m), 1,58–1,45 (1H, m), 1,29 (3H, t, $J = 7\text{Hz}$)

<Schritt A- 3>

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(ethoxycarbonylmethoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0384] Die Verbindung, erhalten in Schritt A- 2 (200 mg), wurde verwendet zur Synthese gemäß der Prozedur von Beispiel 1 <Schritt A- 7>, um dadurch die genannte Verbindung (11,4 mg) zu erhalten. HRMS: $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_5$ (M^+) : Berechnet: 628,1758, erhalten: 628,1802

<Schritt B>

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(ethoxycarbonylmethoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0385] Die Verbindung, erhalten in Beispiel 3 <Schritt A- 2> (300 mg), wurde verwendet zur Synthese gemäß der Prozedur von Beispiel 4 <Schritt A- 1>, um dadurch die genannte Verbindung (168 mg) zu erhalten.

(Beispiel 5)

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(carboxymethoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

<Schritt A>

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(carboxymethoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0386] Zu einer Lösung der Substanz, erhalten in Beispiel 4 <Schritt A- 3> (10,0 mg) in Ethanol (320 ml) wurde eine 2N wässrige Lösung an Kaliumhydroxid (32,0 ml) gegeben und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 20 Minuten gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf einen pH von 5 eingestellt durch Zugabe einer gesättigten wässrigen Lösung an Ammoniumchlorid, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Der resultierende Rückstand wurde durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel aufgereinigt (Eluent; Methylenchlorid : Methanol = 4:1), um die genannte Verbindung (3,3 mg) zu erhalten.

IR ($^*\text{KBr}$) cm^{-1} : 3412, 3149, 1998, 1744, 1647, 1402

<Schritt B- 1>

Synthese von

1,4-Diaza-6-(t-butoxycarbonylmethoxymethyl)-4-(6-chloronaphthalen-2-ylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0387] Zu einer Lösung in Methylenchlorid (1,4 ml) der Verbindung, erhalten in Beispiel 3 <Schritt A- 2> (85,0 mg), Benzyltriethylammoniumchlorid (3,57 mg) und t-Butylbromacetat (0,03 ml) wurde graduell eine 50 %ige wässrige Lösung an Natriumhydroxid (0,43 ml) unter heftigem Rühren unter Kühlen mit Eis hinzugegeben. Nach Rühren der Reaktionsmischung für 40 Minuten unter Kühlen mit Eis wurde Wasser hinzugegeben und die Reaktionsmischung wurde mit Chloroform extrahiert. Die organische Schicht wurde mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck und der resultierende Rest wurde durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel aufgereinigt (Eluent; Methylenchlorid : Methanol = 20:1 – 15:1), um die genannte Verbindung (53,5 mg) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl₃) δppm: 8,38–8,32 (1H, m), 8,28–8,17 (2H, m), 8,00–7,89 (3H, m), 7,83–7,74 (1H, m), 7,66–7,58 (1H, m), 6,66–6,56 (2H, m), 4,42–4,28 (2H, m), 4,19 (1H, d, J = 11 Hz), 4,12 (1H, d, J = 17Hz), 4,02 (1H, d, J = 17Hz), 3,96–3,88 (1H, m), 3,81–3,72 (1H, m), 3,53–3,17 (4H, m), 3,35 (1H, d, J = 17Hz), 3,30 (1H, d, J = 11Hz), 2,32 (1H, d, J = 12Hz), 2,16–2,04 (1H, m), 1,96–1,82 (1H, m), 1,78–1,41 (2H, m), 1,50 (9H, s)

<Schritt B- 2>

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(carboxymethoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0388] Die Verbindung, erhalten in Schritt B- 1 (48 mg) wurde in Ameisensäure (1,0 ml) aufgelöst und die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde in Festform gebracht durch Zugabe von Diethylether und der Überstand wurde entfernt durch Dekantieren und im Vakuum getrocknet, um die genannte Verbindung (35,3 mg) zu erhalten.

(Beispiel 6)

Synthese von 1,4-Diaza-6-(methoxymethyl)-4-(2-naphthalinesulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0389] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Beispiel 1 <Schritt A- 7> (12,0 mg) in Methanol (1 ml) wurde 10 %iges Palladium- aktiver Kohlenstoff (6,0 mg) hinzugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 3 Tage unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und das Filtrat wurde aufkonzentriert unter vermindertem Druck. Der resultierende Rest wurde durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel aufgereinigt [ChromatorexNH TM] (Eluent; n-Hexan : Ethylacetat = 1:1), um die genannte Verbindung (8,6 mg) zu erhalten.

HRMS: C₂₇H₃₀N₄O₅S (M⁺) : Berechnet: 522,1937, erhalten: 522,1949

(Beispiel 7)

Synthese von

6-(Acetoxymethyl)-1,4-diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

<Schritt A- 1>

Synthese von 4-[4-(t-Butoxycarbonylamino)methyl-4-hydroxypiperidin-1-yl]pyridin-1-oxid

[0390] Zu einer Suspension in Isoamylalkohol (35 ml) an konventionell bekannten Verbindungen: 4-[(t-Butoxycarbonylamino)methyl]-4-hydroxypiperidin (2,00 g) und 4-Chlorpyridin-1-oxid (1,12 g) wurde Natriumhydrogencarbonat (1,75 g) hinzugegeben und die Mischung wurde unter Rückfluss für 4 Stunden erhitzt. Man ließ die Reaktionsmischung abkühlen und fügte ihr Wasser hinzu. Die Reaktionsmischung wurde mit Methylenchlorid extrahiert und die organische Schicht wurde gewaschen mit einer Lösung aus gesättigtem Natriumchlorid und getrocknet über wasserfreiem Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem

Druck und der resultierende Rückstand wurde aufgereinigt durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel (Eluent; Methylenchlorid : Methanol = 9:1 – 4:1), um die genannte Verbindung (1,03 g) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*DMSO- d_6) δ ppm: 7,90–7,83 (2H, m), 6,92– 6,84 (2H, m), 6,78–6,70 (1H, m), 4,58 (1H, brs), 3,64–3,50 (2H, m), 3,17–3,04 (2H, m), 2,92 (2H, d, J = 6Hz), 1,60–1,30 (4H, m), 1,35 (9H, s)

<Schritt A- 2>

Synthese von 4-[(t-Butoxycarbonylamino)methyl]-4-hydroxy-1-(4-pyridyl)piperidin

[0391] Raneynickel (katalytische Menge), hergestellt durch die Prozedur, beschrieben in der Literatur: "Aromatic Amine Oxide" (Eiji Ochiai, Elsevier, Seite 189, 1967) wurde zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Schritt A- 1 (300 mg) in Methanol (3 ml) hinzugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 3,5 Stunden unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat wurde konzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatografie mit Silicagel aufgereinigt (Eluent; Methylenchlorid : Methanol = 4:1), um die genannte Verbindung (214 mg) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*DMSO- d_6) δ ppm: 8,10 (2H, d, J = 7Hz), 6,87 (2H, d, J = 7Hz), 6,76–6,68 (1H, m), 4,55 (1H, brs), 3,78–3,65 (2H, m), 3,24–3,11 (2H, m), 2,92 (2H, d, J = 6Hz), 1,58–1,30 (4H, m), 1,35 (9H, s)

<Schritt A- 3>

Synthese von 4-(Aminomethyl)-4-hydroxy-1-(4-pyridyl) piperidinhydrochlorid

[0392] Die Verbindung, erhalten in Schritt A- 2 (175 mg) wurde aufgelöst in einer 10 %igen Salzsäure- Methanollösung (2 ml) und die Lösung wurde bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde konzentriert unter vermindertem Druck und der resultierende Rückstand wurde verfestigt durch Zugabe von Diethylether und anschließend vollständig zerrieben. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, um die genannte Verbindung (160 mg) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*DMSO- d_6) δ ppm: 13,68 (1H, brs), 8,20 (2H, d, J = 8Hz), 8,13 (2H, brs), 7,22 (2H, d, J = 8Hz), 5,43 (1H, s), 4,08–3,96 (2H, m), 3,52–3,32 (2H, m), 2,80 (2H, brs), 1,77–1,46 (4H, m)

<Schritt A- 4>

Synthese von

6-(Acetoxymethyl)-1,4-diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0393] Die Prozedur von Beispiel 1 <Schritt A- 3> wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Schritt A- 3, anstelle von 4-(Aminomethyl)-1-benzyl-4-hydroxypiperidin und Chloroform- Ethanol anstelle von Toluol, um die genannte Verbindung zu erhalten.

HRMS: $C_{28}H_{29}ClN_4O_6S$ (M^+) : Berechnet: 584,1496, erhalten: 584,1459

<Schritt B- 1>

Synthese von 6-(Acetoxymethyl)-1,4-diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxaspiro [bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0394] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Beispiel 1 <Schritt A- 3> (4,00 g) in 1,2-Dichlorethane (42 ml) wurden 1,8-Bis(N,N-dimethylamino) naphthalin (287 mg) und 1-Chloroethylchloroformiat (1,82 ml) hinzugegeben, und die Mischung wurde unter Rückfluss für 1 Stunde erhitzt. Die Reaktionsmischung ließ man abkühlen, und sie wurde durch Säulenchromatografie mit Silicagel aufgereinigt (Eluent; Methylenchlorid : Methanol = 8:1), um einen Feststoff zu erhalten. Der Feststoff (4,29 g) wurde in Methanol aufgelöst (43 ml), und die Lösung wurde unter Rückfluss für 30 Minuten erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde konzentriert und zum resultierenden Rückstand wurde 1N wässrige Lösung an Natriumhydroxid hinzugegeben. Die Mischung wurde extrahiert mit Methylenchlorid. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck, um die genannte Verbindung (3,47 g) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl $_3$) δ ppm: 8,38–8,34 (1H, m), 7,99–7,92 (3H, m), 7,82–7,76 (1H, m), 7,65–7,58 (1H, m), 4,43 (1H, d, J = 12Hz), 4,45–4,30 (2H, m), 4,27 (1H, d, J = 12Hz), 4,19 (1H, d, J = 12Hz), 3,34 (1H, d, J = 17Hz), 3,08 (1H, d, J = 12Hz), 3,04–2,82 (2H, m), 2,77–2,61 (2H, m), 2,33 (1H, d, J = 12Hz), 2,12 (3H, s), 1,86–1,67 (2H, m), 1,47–1,29 (2H, m)

<Schritt B- 2>

Synthese von

6-(Acetoxymethyl)-1,4-diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0395] Die Prozedur von Beispiel 1 <Schritt A- 7> wurde wiederholt durch Verwendung der Verbindung, erhalten in Schritt B- 1 (2,60 g), um die genannte Verbindung (240 mg) zu erhalten.

(Beispiel 8)

[0396] Synthese

von

1,4-Diaza-4-[6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl]-6-(methoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.4.0]decan-9,4'-piperidin]-2-on

<Schritt 1>

[0397] Synthese von 6-(Acetoxymethyl)-1,4-diaza-1'-benzyl-4-(6-chloronaphthalin-2-yl-sulfonyl)-7-oxaspiro[bicyclo[4.4.0]decan-9,4'-piperidin]-2-on

[0398] Zu einer Lösung in Toluol (1 l) der Verbindung, erhalten in Beispiel 1 <Schritt A- 2> (3,77 g) und der konventionell bekannten Verbindung: 4-(Aminomethyl)-1-benzyl-4-(hydroxymethyl) piperidin (2,00 g) wurden p-Toluolsulfonsäuremonohydrat (162 mg) hinzugegeben, und die Mischung wurde unter Rückfluss 1 Stunde erhitzt unter Verwendung eines Dean Stacks. Nachdem man die Reaktionsmischung hatte abkühlen lassen, wurde eine gesättigte wässrige Lösung an Natriumhydrogencarbonat hinzugegeben und die Mischung wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck, und der verbleibende Rückstand wurde durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel (Eluent; Methylenchlorid : Methanol = 40:1) aufgereinigt, um die genannte Verbindung (1,53 g) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl₃) δppm: 8,35 (1H, s), 7,97–7,90 (3H, m), 7,82–7,76 (1H, m), 7,63–7,56 (1H, m), 7,33–7,18 (5H, m), 5,03 (1H, d, J = 13Hz), 4,68 (1H, d, J = 14Hz), 4,32–4,20 (2H, m), 4,06 (1H, d, J = 13Hz), 3,67 (1H, d, J = 12Hz), 3,54–3,43 (1H, m), 3,46 (2H, s), 3,32 (1H, d, J = 16Hz), 2,54 (1H, d, J = 14Hz), 2,46 (1H, d, J = 12Hz), 2,45–2,35 (2H, m), 2,32–2,19 (2H, m), 2,13 (3H, s), 1,54–1,24 (4H, m)

<Schritt 2>

Synthese von 1,4-Diaza-1'-benzyl-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(hydroxymethyl)-7-oxaspiro[bicyclo[4.4.0]decan-9,4'-piperidin]-2-on

[0399] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Schritt 1 (76,6 mg) in Methanol (2 ml) wurde 1N wässrige Lösung an Natriumhydroxid (2,84 ml) bei Raumtemperatur hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 20 Minuten gerührt, und das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck. Wasser wurde zum Rückstand hinzugegeben, und die Mischung wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, um die genannte Verbindung (63,1 mg) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl₃) δppm: 8,36–8,32 (1H, m), 7,96–7,90 (3H, m), 7,81–7,75 (1H, m), 7,63–7,57 (1H, m), 7,32–7,18 (5H, m), 4,73–4,62 (1H, m), 4,34–4,15 (3H, m), 3,90–3,80 (1H, m), 3,68–3,44 (2H, m), 3,46 (2H, s), 3,34 (1H, d, J = 17Hz), 2,51 (1H, d, J = 14Hz), 2,47–2,36 (3H, m), 2,32–2,20 (2H, m), 2,14–2,07 (1H, m), 1,58–1,28 (4H, m)

<Schritt 3>

Synthese von 1,4-Diaza-1'-benzyl-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-7-oxaspiro[bicyclo[4.4.0]decan-9,4'-piperidin]-2-on

[0400] Zu einer Lösung in Methylenchlorid (30 ml) der Verbindung, erhalten in Schritt 2 (1,20 g), Benzyltriethylammoniumchlorid (39,0 mg) und Dimethylsulfat (260 ml) wurde graduell eine 50 %ige wässrige Lösung an Natriumhydroxid (7,5 ml) unter heftigem Rühren unter Kühlen mit Eis hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 45 Minuten gerührt, auf einen pH von 9 eingestellt mit einer gesättigten wäss-

rigen Lösung an Ammoniumchlorid unter Kühlen mit Eis und wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck, und der resultierende Rückstand wurde durch Säulenchromatografie mit Silicagel (Eluent; Methylenchlorid : Methanol = 30:1) aufgereinigt, um die genannte Verbindung (541 mg) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl₃) δppm: 8,34 (1H, s), 7,96–7,89 (3H, m), 7,81–7,75 (1H, m), 7,62–7,56 (1H, m), 7,35–7,17 (5H, m), 4,67 (1H, d, J = 14Hz), 4,35–4,23 (2H, m), 4,04 (1H, d, J = 11 Hz), 3,69–3,42 (5H, m), 3,47 (3H, s), 3,29 (1H, d, J = 17Hz), 2,55 (1H, d, J = 14Hz), 2,49–2,19 (5H, m), 1,58–1,23 (4H, m)

<Schritt 4>

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-7-oxaspiro[bicyclo[4.4.0]decan-9,4'-piperidin]-2-on-Hydrochlorid

[0401] Zu einer Suspension in 1,2-Dichlorethan (10 ml) der Verbindung, erhalten in Schritt 3 (200 mg) und 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalin (15,0 mg) wurde 1-Chlorethylchloroformiat (92,0 ml) hinzugegeben und die Mischung wurde unter Rückfluss für 30 Minuten erhitzt. Man ließ die Mischung abkühlen und anschließend wurde sie mit einer Säulenchromatografie mit Silicagel (Eluent; Methylenchlorid : Methanol = 20:1) aufgereinigt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck. Zu dem Rückstand wurde Methanol (10 ml) hinzugegeben und die Mischung wurde unter Rückfluss für 30 Minuten erhitzt. Nachdem man die Reaktionsmischung hatte abkühlen lassen, wurde das Lösungsmittel abdestilliert unter vermindertem Druck und der resultierende Rückstand wurde kristallisiert durch Zugabe von Diethylether. Der Überstand wurde durch Dekantieren entfernt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck, um die genannte Verbindung (167 mg) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*DMSO-d₆) δppm: 8,71 (2H, brs), 8,60 (1H, s), 8,35–8,14 (3H, m), 7,94–7,83 (1H, m), 7,80–7,68 (1H, m), 4,36 (1H, d, J = 14Hz), 4,21–4,09 (2H, m), 3,98–3,88 (2H, m), 3,77–2,72 (7H, m), 3,32 (3H, s), 2,79 (1H, d, J = 14Hz), 2,67 (1H, d, J = 12Hz), 1,62–1,42 (4H, m)

<Schritt 5>

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.4.0]decan-9,4'-piperidin]-2-on

[0402] Zu einer Suspension in 2-Ethoxyethanol (3 ml) der Verbindung, erhalten in Schritt 4 (50,0 mg) und 4-Chloropyridinhydrochlorid (14 mg) wurde Düsopropylethylamin (57,0 ml) hinzugegeben und die Mischung wurde unter Rückfluss für 4 Stunden erhitzt. Nachdem man die Reaktionsmischung hatte abkühlen lassen, wurde Kaliumcarbonat (78,0 mg) hinzugegeben und die Mischung wurde für 1 Stunde gerührt. Der unlösliche Anteil wurde durch Filtration entfernt und das Filtrat wurde aufkonzentriert. Der resultierende Rückstand wurde aufgereinigt durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel (Eluent; Methylenchlorid : Methanol = 10:1 – 5:1). Anschließend wurde der Rückstand durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel aufgereinigt [ChromatorexNH TM] (Eluent; Ethylacetat), um die genannte Verbindung (7,4 mg) zu erhalten.

HRMS: C₂₈H₃₁ClN₄O₅S (M⁺) : Berechnet: 570,1703, erhalten: 570,1658.

(Beispiel 9)

Synthese von 1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

<Schritt 1>

Synthese von Ethyl 2-[(2,2-diethoxyethyl)amino]acetat

[0403] Zu einer Suspension von Glycinethylesterhydrochlorid (1,00 g) und Bromacetaldehyddiethylacetal (1,08 ml) in N,N-Dimethylformamid (30 ml) wurden Cäsiumcarbonat (4,67 g) und Natriumiodid (107 mg) hinzugegeben und die Mischung wurde für 4 Stunden bei 100°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf einen pH von 2 eingestellt mit 1N Salzsäure und mit Ethylacetat gewaschen. Die wässrige Schicht wurde auf einen pH von 11 eingestellt mit einer 1N wässrigen Lösung an Natriumhydroxid und extrahiert mit Methylenchlorid. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, und anschließend wurde das Lö-

zungsmittel abdestilliert unter vermindertem Druck, um die genannte Verbindung (860 mg) zu erhalten.

NMR- Spektrum (CDCl_3) δ ppm: 4,63–4,57 (1H, m), 4,24–4,14 (2H, m), 3,78–3,64 (2H, m), 3,61–3,48 (2H, m), 3,44 (2H, s), 2,76 (2H, d, J = 6Hz), 1,32–1,15 (9H, m)

<Schritt 2>

Synthese von Ethyl-2-[(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)(2,2-diethoxyethyl)amino]acetat

[0404] Die Verbindung, erhalten in Schritt 1 (504 mg) wurde suspendiert in Methylenchlorid (20 ml) und zur Suspension wurden Triethylamin (336 ml) und anschließend 6-Chloronaphthalin-2-sulfonylchlorid (600 mg) unter Kühlen mit Eis hinzugegeben. Nach Rühren der Mischung über Nacht bei Raumtemperatur wurde eine gesättigte Natriumchloridlösung hinzugegeben, und die Mischung wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und anschließend wurde das Lösungsmittel abdestilliert unter vermindertem Druck. Der resultierende Rückstand wurde aufgereinigt durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel (Eluent; n-Hexan : Ethylacetat = 20:1 – 4:1), um die genannte Verbindung (750 mg) zu erhalten.

NMR- Spektrum ($^*\text{CDCl}_3$) δ ppm: 8,40 (1H, s), 7,93–7,82 (4H, m), 7,55 (1H, dd, J = 2,9Hz), 4,68–4,63 (1H, m), 4,33 (2H, s), 3,96 (2H, q, J = 7Hz), 3,77–3,64 (2H, m), 3,60–3,47 (2H, m), 3,37 (2H, d, J = 6Hz), 1,23–1,13 (6H, m), 1,12–1,04 (3H, m)

<Schritt 3>

Synthese von Ethyl 2-[(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)(formylmethyl)amino]acetat

[0405] Zu einer gemischten Lösung von Trifluoressigsäure (5 ml), Chloroform (1,5 ml) und Wasser (2,5 ml) wurde eine Lösung der Verbindung, erhalten in Schritt 2 (560 mg) hinzugegeben in Chloroform (1 ml) unter Kühlen mit Eiswasser. Nach Rühren für 1,5 Stunden unter Kühlen mit Eiswasser wurde die Reaktionsmischung auf einen pH von 8 eingestellt mit einer gesättigten wässrigen Lösung an Natriumhydrogencarbonat und extrahiert mit Diethylether. Die organische Schicht wurde über anhydridischem Natriumsulfat getrocknet, und anschließend wurde das Solvens abdestilliert unter vermindertem Druck. Der resultierende Rückstand wurde durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel aufgereinigt (Eluent; n-Hexan : Ethylacetat = 5:1 – 2:1), um die genannte Verbindung (240 mg) zu erhalten.

NMR- Spektrum ($^*\text{CDCl}_3$) δ ppm: 9,74– 9,70 (1H, m), 8,39 (1H, s), 7,98–7,85 (3H, m), 7,85–7,78 (1H, m), 7,62–7,53 (1H, m), 4,24–4,03 (6H, m), 1,21–1,13 (3H, m)

<Schritt 4>

Synthese von 1,4-Diaza-1'-benzyl-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxaspiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0406] Zu einer Lösung in Toluol (25 ml) der Verbindung, erhalten in Schritt 3 (200 mg) und 4-(Aminomethyl)-1-benzyl-4-hydroxypiperidin (119 mg) wurde p-Toluolsulfonsäuremonohydrat (5,0 mg) hinzugegeben und die Mischung wurde unter Rückfluss für 1 Stunde unter Verwendung eines Dean Stark erhitzt. Nachdem man die Reaktionsmischung abkühlen hatte lassen, wurde das Lösungsmittel abdestilliert unter vermindertem Druck, und der resultierende Rückstand aufgereinigt durch Säulenchromatografie mit Silicagel (Eluent; Methylenchlorid : Methanol = 50:1), um die genannte Verbindung (200 mg) zu erhalten.

NMR- Spektrum (CDCl_3) δ ppm: 8,36–8,32 (1H, m), 7,97–7,88 (3H, m), 7,81–7,74 (1H, m), 7,60 (1H, dd, J = 2,9Hz), 7,37–7,21 (5H, m), 5,17–5,10 (1H, m), 4,41–4,24 (2H, m), 3,65 (1H, d, J = 12Hz), 3,49 (2H, s), 3,28 (1H, d, J = 17Hz), 3,16 (1H, d, J = 12Hz), 2,60–2,32 (5H, m), 1,92–1,58 (4H, m)

<Schritt 5>

Synthese von 1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxaspiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-onhydrochlorid

[0407] Die Prozedur von Beispiel 1 <Schritt A- 6> wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Schritt 4 (180 mg), um die genannte Verbindung (162 mg) zu erhalten.

NMR- Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9,00–8,57 (3H, m), 8,33–8,13 (3H, m), 7,98–7,87 (1H, m), 7,75 (1H, dd, J = 2,9Hz), 5,16 (1H, dd, J = 4,8Hz), 4,22–4,08 (1H, m), 4,05 (1H, d, J = 16Hz), 3,81–3,69 (1H, m), 3,62–2,78 (6H, m), 2,78–2,64 (1H, m), 2,05–1,58 (4H, m)

<Schritt 6>

Synthese von 1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0408] Die Prozedur von Beispiel 1 <Schritt A- 7> wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Schritt 5 (100 mg), um die genannte Verbindung (3,8 mg) zu erhalten.

HRMS: $C_{25}H_{25}ClN_4O_4S$ (M^+) : Berechnet: 512,1285, erhalten: 512,1310

(Beispiel 10)

Synthese von 1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyrimidinyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

<Schritt 1>

Synthese von 1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-1'-[2-(methylthio) pyrimidin-4-yl] spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0409] Die Prozedur von Beispiel 2 <Schritt 1> wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 9 <Schritt 5>, um die genannte Verbindung (293 mg) zu erhalten.

NMR- Spektrum ($CDCl_3$) δ ppm: 8,42–8,35 (1H, m), 8,07–7,92 (3H, m), 8,02 (1H, d, $J = 6$ Hz), 7,84–7,76 (1H, m), 7,68–7,58 (1H, m), 6,21 (1H, d, $J = 6$ NHz), 5,21 (1H, dd, $J = 4,9$ Hz), 4,45–4,34 (1H, m), 4,33 (1H, d, $J = 17$ NHz), 4,12–3,93 (2H, m), 3,80–3,71 (1H, m), 3,52–3,27 (2H, m), 3,32 (1H, d, $J = 17$ Hz), 3,23–3,15 (1H, m), 2,48 (3H, s), 2,57–2,39 (1H, m), 2,23–1,80 (1H, m), 1,80–1,57 (3H, m)

<Schritt 2>

Synthese von 1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyrimidinyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0410] Die Prozedur von Beispiel 2 <Schritt 2> wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Schritt 1 (290 mg), um die genannte Verbindung (15,0 mg) zu erhalten.

HRMS: $C_{24}H_{24}ClN_5O_4S$ (M^+) : Berechnet: 513,1237, gefunden: 513,1276

(Beispiel 11)

Synthese von 1,4-Diaza-4-((E)-4-chlorostyrylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

<Schritt 1>

Synthese von Ethyl 2-(((E)-4-chlorostyrylsulfonyl)(2,2-diethoxyethyl)amino]acetat

[0411] Die Verbindung, erhalten in Beispiel 9 <Schritt 1> (2,46 g) wurde suspendiert in Methylenchlorid (90 ml) und zu der Suspension wurde Triethylamin (1,56 ml) und anschließend (E)-4-Chlorostyrylsulfonylchlorid (2,26 g) unter Kühlen mit Eis zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 4 Stunden gerührt und Wasser wurde dem hinzugegeben. Die Mischung wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Schicht wurde über anhydridischem Natriumsulfat getrocknet und anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der resultierende Rückstand wurde aufgereinigt durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel (Eluent; n- Hexan Ethylacetat = 5:1), um die genannte Verbindung (2,03 g) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl_3) δ ppm: 7,48–7,35 (5H, m), 6,96– 6,88 (1H, m), 4,64 (1H, t, $J = 5$ Hz), 4,29 (2H, s), 4,17 (2H, q, $J = 7$ Hz), 3,78–3,47 (4H, m), 3,24 (2H, d, $J = 5$ Hz), 1,32–1,14 (9H, m)

<Schritt 2>

Synthese von Ethyl 2-(((E)-4-chlorostyrylsulfonyl)(formylimethyl)amino]acetat

[0412] Zu einer gemischten Lösung der Verbindung, erhalten in Schritt 1 (2,00 g), Chloroform (9,5 ml) und Wasser (9,5 ml) wurde Trifluoressigsäure (13,5 ml) unter Kühlen mit Eiswasser zugegeben. Die Reaktionsmi-

sung wurde bei Raumtemperatur für 4 Stunden gerührt, auf einen pH von 8 eingestellt, mit einer gesättigten wässrigen Lösung an Natriumhydrogencarbonat und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Schicht wurde über anhydridischem Natriumsulfat getrocknet und anschließend wurde das Lösungsmittel abdestilliert unter vermindertem Druck. Der resultierende Rückstand wurde aufgereinigt durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel (Eluent; n-Hexan : Ethylacetat = 2:1), um die genannte Verbindung (1,27 g) zu erhalten.

NMR- Spektrum (CDCl_3) δ ppm: 9,68 (1H, s), 7,50–7,35 (5H, m), 6,82 (1H, d, $J = 15\text{Hz}$), 4,25–4,10 (6H, m), 1,32–1,21 (3H, m)

<Schritt 3>

Synthese von 1,4-Diaza-1'-benzyl-4-((E)-4-chlorostyrylsulfonyl)-7-oxaspiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0413] Zu einer Lösung in Toluol (175 ml) der Verbindung, erhalten in Schritt 2 (1,27 g) und 4-(Aminomethyl)-1-benzyl-4-hydroxypiperidin (810 mg) wurde p-Toluolsulfonsäuremonohydrat (35,0 mg) hinzugegeben und die Mischung wurde unter Rückfluss für 1 Stunde unter Verwendung eines Dean Stark erhitzt. Die Reaktionsmischung ließ man abkühlen und das Lösungsmittel wurde dann abdestilliert unter vermindertem Druck. Der resultierende Rückstand wurde aufgereinigt durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel (Eluent; Methylenchlorid : Methanol = 50:1), um die genannte Verbindung (1,08 g) zu erhalten.

NMR- Spektrum (CDCl_3) δ ppm: 7,48 (1H, d, $J = 15\text{Hz}$), 7,49–7,37 (4H, m), 7,37–7,22 (5H, m), 6,63 (1H, d, $J = 15\text{Hz}$), 5,13 (1H, dd, $J = 4,9\text{Hz}$), 4,32–4,18 (2H, m), 3,74 (1H, d, $J = 12\text{Hz}$), 3,56 (1H, d, $J = 17\text{Hz}$), 3,51 (2H, s), 3,20 (1H, d, $J = 12\text{Hz}$), 2,75–2,64 (1H, m), 2,61–2,36 (4H, m), 1,94–1,66 (4H, m)

<Schritt 4>

Synthese von 1,4-Diaza-4-((E)-4-chlorostyrylsulfonyl)-7-oxaspiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on-hydrochlorid

[0414] Die Prozedur von Beispiel 1 <Schritt A- 6> wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Schritt 3 (1,00 g), um die genannte Verbindung (914 mg) zu erhalten.

NMR- Spektrum ($^*\text{CDCl}_3$) δ ppm: 9,68 (2H, brs), 7,49 (1H, d, $J = 15\text{Hz}$), 7,58–7,31 (4H, m), 6,66 (1H, d, $J = 15\text{Hz}$), 5,21–5,12 (1H, m), 4,33–4,14 (2H, m), 3,93 (1H, d, $J = 12\text{Hz}$), 3,59 (1H, d, $J = 17\text{Hz}$), 3,54–3,10 (4H, m), 3,23 (1H, d, $J = 12\text{Hz}$), 2,80–2,68 (1H, m), 2,35–2,00 (2H, m), 1,92–1,65 (2H, m)

<Schritt 5>

Synthese von 1,4-Diaza-4-((E)-4-chlorostyrylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0415] Die Prozedur von Beispiel 1 <Schritt A- 7> wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Schritt 4 (350 mg), um die genannte Verbindung (46,0 mg) zu erhalten.

HRMS: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$ (M^+) : Berechnet: 488,1285, erhalten: 488,1306

(Beispiel 12)

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on-methansulfonat

[0416] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Beispiel 1 (111 mg) in Methanol (0,4 ml) wurde Methansulfonsäure (0,01313,6 ml) hinzugegeben und die Mischung wurde für 30 Minuten gerührt. Die Reaktionsmischung wurde aufkonzentriert unter vermindertem Druck und der Rückstand wurde kristallisiert durch Zugabe von Diethylether. Der Überstand wurde entfernt durch Dekantieren und das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck, um die genannte Verbindung (119 mg) zu erhalten.

(Beispiel 13)

Synthese von

(-)-1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxy-methyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on-methansulfonat

[0417] Die Prozedur von Beispiel 12 wurde wiederholt unter Verwendung des (-)-1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on (111 mg), hergestellt durch das optische Auflösungsverfahren, beschrieben in Beispiel 1 <Schritt A- 7>, um die genannte Verbindung (119 mg) zu erhalten.

(Beispiel 14)

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(hydroxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on-methansulfonat

[0418] Die Prozedur von Beispiel 12 wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 3 <Schritt A- 2> (33,0 mg), um die genannte Verbindung (38,0 mg) zu erhalten.

(Beispiel 15)

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(ethoxycarbonylmethoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on-methansulfonat

[0419] Die Prozedur von Beispiel 12 wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 4 <Schritt A- 3> (40,0 mg), um die genannte Verbindung (43,0 mg) zu erhalten.

(Beispiel 16)

Synthese von

6-(Acetoxymethyl)-1,4-diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on- methansulfonat

[0420] Die Prozedur von Beispiel 12 wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 7 <Schritt A- 4> (33,0 mg), um die genannte Verbindung (34,2 mg) zu erhalten.

(Beispiel 17)

Synthese von 1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl) spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on-methansulfonat

[0421] Die Prozedur von Beispiel 12 wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 9 <Schritt 6> (27,8 mg), um die genannte Verbindung (30,0 mg) zu erhalten.

(Beispiel 18)

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyrimidinyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on-methansulfonat

[0422] Die Prozedur von Beispiel 12 wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 10 <Schritt 2> (31,2 mg), um die genannte Verbindung (34,0 mg) zu erhalten.

(Beispiel 19)

Synthese von 1,4-Diaza-4-((E)-4-chlorostyrylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl) spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on-methansulfonat

[0423] Die Prozedur von Beispiel 12 wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 11 <Schritt 5> (30,6 mg), um die genannte Verbindung (31,5 mg) zu erhalten.

(Beispiel 20)

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(2-methoxyethoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

<Schritt 1>

Synthese von

1,4-Diaza-1'-(benzyloxycarbonyl)-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(ethoxycarbonylmethoxymethyl)-7-oxa spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0424] Die Prozedur von Beispiel 4 <Schritt A- 1> wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 1 <Schritt B- 1> (4,00 g), um die genannte Verbindung (3,90 g) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl₃) δppm: 8,36–8,31 (1H, m), 7,98–7,90 (3H, m), 7,81–7,74 (1H, m), 7,65–7,57 (1H, m), 7,40–7,24 (5H, m), 5,10 (2H, s), 4,40–4,06 (7H, m), 3,89 (1H, d, J = 10Hz), 3,78 (1H, d, J = 10Hz), 3,82–3,20 (6H, m), 2,29 (1H, d, J = 12Hz), 2,03–1,91 (1H, m), 1,84–1,70 (1H, m), 1,46–1,24 (5H, m)

<Schritt 2>

Synthese von

1,4-Diaza-1'-(benzyloxycarbonyl)-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(2-hydroxyethoxymethyl)-7-oxaspiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0425] Die Verbindung, erhalten in Schritt 1 (100 mg) wurde aufgelöst in einer gemischten Lösung an Tetrahydrofuran (1 ml) und Ethanol (1 ml), und zu dieser Lösung wurde Lithiumchlorid (18,6 mg) gegeben, ebenso wie Natriumborhydrid (16,5 mg). Nach Rühren bei Raumtemperatur für 3 Stunden wurde eine gesättigte wässrige Lösung von Ammoniumchlorid zu der Reaktionsmischung hinzugegeben unter Kühlen mit Eis, gefolgt von einer Extraktion mit Methylenchlorid. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und über anhydridischem Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel abdestilliert unter vermindertem Druck und der resultierende Rückstand wurde aufgereinigt durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel (Eluent; Methylenchlorid: Methanol = 40:1 – 20:1), um die genannte Verbindung (86,4 mg) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl₃) δppm: 8,37–8,33 (1H, m), 7,98–7,92 (3H, m), 7,78 (1H, dd, J = 2,9Hz), 7,64–7,58 (1H, m), 7,39–7,24 (5H, m), 5,10 (2H, s), 4,50 (1H, d, J = 12Hz), 4,38 (1H, d, J = 17Hz), 4,21 (1H, d, J = 12Hz), 3,86 (1H, d, J = 10Hz), 3,83–3,26 (9H, m), 3,60 (1H, d, J = 10Hz), 3,13 (1H, d, J = 12Hz), 2,40–2,33 (1H, m), 2,24 (1H, d, J = 12Hz), 1,90–1,70 (2H, m), 1,46–1,33 (2H, m)

<Schritt 3>

Synthese von 1,4-Diaza-1'-(benzyloxycarbonyl)-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(2-methoxyethoxymethyl)-7-oxaspiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0426] Die Prozedur von Beispiel 1 <Schritt B- 2> wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Schritt 2 (50 mg), um die genannte Verbindung (35 mg) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl₃) δppm: 8,36–8,32 (1H, m), 7,98–7,90 (3H, m), 7,80–7,74 (1H, m), 7,61 (1H, dd, J = 2,9Hz), 7,40–7,26 (5H, m), 5,10 (2H, s), 4,40–4,26 (2H, m), 4,13 (1H, d, J = 11 Hz), 3,36 (3H, s), 3,82–3,20 (12H, m), 2,27 (1H, d, J = 12Hz), 1,98–1,66 (2H, m), 1,46–1,30 (2H, m)

<Schritt 4>

Synthese von 1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(2-methoxyethoxymethyl)-7-oxaspiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0427] Die Prozedur von Beispiel 1 <Schritt B- 3> wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Schritt 3 (2,00 g), um die genannte Verbindung (1,54 g) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl₃) δppm: 8,38–8,32 (1H, m), 7,99–7,91 (3H, m), 7,81–7,75 (1H, m), 7,64–7,58 (1H, m), 4,39–4,16 (3H, m), 3,80–3,66 (4H, m), 3,60–3,51 (2H, m), 3,37 (3H, s), 3,31 (1H, d, J = 17Hz), 3,17 (1H, d, J = 11 Hz), 3,10–2,99 (1H, m), 2,96–2,84 (1H, m), 2,76–2,60 (2H, m), 2,27 (1H, d, J = 12Hz), 1,96–1,62 (2H, m), 1,48–1,27 (2H, m)

<Schritt 5>

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(2-methoxyethoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0428] Zu einer Lösung in Ethanol (14 mg) der Verbindung, erhalten in Schritt 4 (700 mg) und 4- Chloropyridinhydrochlorid (201 mg) wurde Düsopropylethylamin (1,17 ml) hinzugegeben und die Reaktionsmischung wurde in einer versiegelten Phiolen bei 150°C für 15 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung ließ man zum Abkühlen stehen und sie wurde anschließend aufkonzentriert. Der resultierende Rückstand wurde durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel aufgereinigt (Eluent; Methylenchlorid : Methanol = 20:1 – 10:1), um die genannte Verbindung (140 mg) zu erhalten.

HRMS: C₂₉H₃₃ClN₄O₆S (M⁺) : Berechnet: 600,1809, erhalten: 600,1785

(Beispiel 21)

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(2-methoxyethoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on-methansulfonat

[0429] Die Prozedur von Beispiel 12 wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 20 <Schritt 5> (50,0 mg), um die genannte Verbindung (59,3 mg) zu erhalten.

(Beispiel 22)

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(2-hydroxyethoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0430] Die Prozedur von Beispiel 20 <Schritt 2> wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 4 <Schritt A- 3> (50,0 mg), um die genannte Verbindung (39,2 mg) zu erhalten.

HRMS: C₂₈H₃₁ClN₄O₆S (M⁺) : Berechnet: 586,1652, erhalten: 586,1685

(Beispiel 23)

Synthese von

4-[1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-7-oxa-2-oxospiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin-1'-yl]]-1-methylpyridinium p-toluolsulfonat

[0431] Die Verbindung, erhalten in Beispiel 1 <Schritt A- 7> wurde aufgelöst in einer gemischten Lösung von Methanol (2 ml) – Chloroform (1 ml) und zur Lösung wurde Silicagel (50 mg) ebenso wie Methyl-p-toluolsulfonat (36,8 mg) hinzugegeben. Anschließend wurde die Mischung unter Rückfluss den ganzen Tag lang erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck aufkonzentriert und der resultierende Rückstand wurde durch Säulenchromatografie mit Silicagel aufgereinigt (Eluent; Methylenchlorid : Methanol = 10:1 – 5:1), um die genannte Verbindung (65,3 mg) zu erhalten.

IR (KBr) cm⁻¹: 3435, 3066, 1657, 1554, 1205, 1122

(Beispiel 24)

Synthese von 1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]

[0432] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Beispiel 1 <Schritt A- 7> (100 mg) in Tetrahydrofuran (2 ml) wurde ein Komplex an Boran- Tetrahydrofuran (1,0 N Tetrahydrofuranlösung, 0,54 ml) unter Kühlen mit Eis hinzugegeben. Nach Rühren der Mischung für 1 Stunde unter Kühlen mit Eis wurde eine 10 %ige Lösung an Salzsäure- Methanol hinzugegeben und die Mischung wurde für 15 Minuten unter Kühlen mit Eis gerührt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck. Der resultierende Rückstand wurde auf einen pH von 9 eingestellt mit einer gesättigten wässrigen Lösung an Natriumhydrogencarbonat und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und über anhydridischem Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel abdestilliert unter vermindertem Druck. Der resultierende Rückstand wurde durch eine Dünnschichtchromatografie aufgereinigt (Entwickler: Methylenchlorid : Methanol = 10:1), um die genannte Verbindung (14,6 mg) zu erhalten.

(Beispiel 25)

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(ethoxycarbonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

<Schritt 1>

Synthese von

1,4-Diaza-1'-(benzyloxycarbonyl)-6-carboxy-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxaspiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0433] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Beispiel 1 <Schritt B- 1 > (6834,0 g) in Methylenchlorid (68340 ml) wurde 4- Hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxylbenzoat hinzugegeben sowie ein freies Radikal (314 mg). Eine 5 %ige wässrige Lösung an Natriumhydrogencarbonat (1,36 ml) wurde hinzugegeben und zwar tropfenweise unter Kühlen mit Eis und Bleichpulver (54,0 g) wurde hinzugegeben. Die Mischung wurde heftig für 1,5 Stunden unter Kühlen mit Eis gerührt, auf einen pH von 1 eingestellt mit 1N Salzsäure und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser und einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und über anhydridischem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck, um die genannte Verbindung (62,7 g) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CD₃OD) δppm: 8,52–8,44 (1H, m), 8,15–7,97 (3H, m), 7,83 (1H, dd, J = 2,9Hz), 7,63 (1H, dd, J = 2,9Hz), 7,41–7,25 (5H, m), 5,08 (2H, s), 4,69–4,61 (1H, m), 4,18 (1H, d, J = 17Hz), 4,03 (1H, d, J = 12Hz), 3,82–3,64 (2H, m), 3,57–3,17 (3H, m), 3,44 (1H, d, J = 17Hz), 2,79–2,66 (1H, m), 1,87–1,39 (4H, m)

<Schritt 2>

Synthese von 1,4-Diaza-1'-(benzyloxycarbonyl)-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)- 6-(ethoxycarbonyl)-7-oxaspiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0434] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Schritt 1 (62,7g) in Pyridin (640 ml) wurde Ethanol (58,4 ml) gegeben. Nach gradueller Zugabe von p-Toluolsulfonylchlorid (97,3 g) unter Rühren unter Kühlen mit Eis wurde die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur für 4 Stunden gerührt. Nach Zugabe von Eiswasser wurde die Reaktionsmischung extrahiert mit Ethylacetat. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, mit verdünnter Salzsäure und einer gesättigten Natriumchloridlösung und anschließend über anhydridischem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck und der resultierende Rückstand wurde aufgereinigt durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel (Eluent; n-Hexan : Ethylacetat = 3:1 – 2:1), um die genannte Verbindung (40,1 g) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl₃) δppm: 8,35 (1H, s), 7,99–7,87 (3H, m), 7,80–7,72 (1H, m), 7,65–7,56 (1H, m), 7,40–7,28 (5H, m), 5,10 (2H, s), 4,75 (1H, d, J = 12Hz), 4,38–4,18 (3H, m), 4,07 (1H, d, J = 12Hz), 3,81–3,58 (2H, m), 3,48–3,22 (4H, m), 2,45 (1H, d, J = 12Hz), 1,75–1,60 (2H, m), 1,56–1,42 (2H, m), 1,39–1,30 (3H, m)

<Schritt 3>

Synthese von 1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(ethoxycarbonyl)-7-oxaspiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0435] Die Prozedur von Beispiel 1 <Schritt B-3> wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Schritt 2 (40,0 g), um die genannte Verbindung (29,7 g) zu erhalten.

NMR- Spektrum (CDCl₃) δppm: 8,38–8,31 (1H, m), 8,01–7,85 (3H, m), 7,77 (1H, dd, J = 2,9Hz), 7,61 (1H, dd, J = 2,9Hz), 4,74 (1H, d, J₁₁ = Hz?), 4,38–4,17 (3H, m), 4,11 (1H, d, J = 12H), 3,41–3,26 (2H, m), 3,16–2,77 (4H, m), 2,45 (1H, d, J = 11Hz), 1,90–1,45 (4H, m), 1,34 (3H, t, J = 7Hz)

<Schritt 4>

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(ethoxycarbonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0436] Die Prozedur von Beispiel 20 <Schritt 5> wurde wiederholt durch Verwendung der Verbindung, erhalten in Schritt 3 (30,0 g), um die genannte Verbindung (14,2 g) zu erhalten.

HRMS: C₂₈H₂₉ClN₄O₆S (M⁺) : Berechnet: 584,1496, erhalten: 584,1532

(Beispiel 26)

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(ethoxycarbonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on-methansulfonat

[0437] Die Prozedur von Beispiel 12 wurde wiederholt durch Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 25 <Schritt 4> (56,0 mg), um die genannte Verbindung (58,9 mg) zu erhalten.

(Beispiel 27)

Synthese von 1,4-Diaza-6-carboxy-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0438] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Beispiel 25 <Schritt 4> (400 mg) in Methanol (9,6 ml) wurde 1N wässrige Lösung an Natriumhydroxid zugegeben (2,74 ml) und zwar unter Kühlen mit Eis, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt. Nach Einstellen der Mischung auf einen pH- Wert von 4 mit 1N Salzsäure wurde die ausgefällte Festsubstanz durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet, um die genannte Verbindung (335 mg) zu erhalten.

IR (KBr) cm⁻¹: 1666, 1647, 1537, 1460, 1350, 1169, 698

(Beispiel 28)

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxycarbonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0439] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Beispiel 27 (20,0 mg) in Pyridin (0,20 ml) wurde Methanol (0,015 ml) hinzugegeben. Nach schrittweiser Zugabe von p-Toluolsulfonylchlorid (34,2 mg) wurde die Mischung bei Raumtemperatur für 0,5 Stunden gerührt. Nach Zugabe der gesättigten wässrigen Lösung von Natriumhydrogencarbonat wurde die Reaktionsmischung extrahiert mit Methylenchlorid und die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck und der resultierende Rückstand wurde durch Säulenchromatografie mit Silicagel aufgereinigt (Eluent; Methylenchlorid : Methanol = 15:1-10:1), um die genannte Verbindung (17,1 mg) zu erhalten.

IR (KBr) cm⁻¹: 1751, 1678, 1597, 1350, 1165, 1080

(Beispiel 29)

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(isopropoxycarbonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0440] Die Prozedur von Beispiel 28 wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 27 (20 mg) und der Verwendung von Isopropylalkohol (0,028 ml) anstelle von Methanol, um die genannte Verbindung (18,1 mg) zu erhalten.

HRMS: $C_{29}H_{31}ClN_4O_6S$ (M^+) : Berechnet: 598,1652, erhalten: 598,1668

(Beispiel 30)

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-6-(propoxycarbonyl)-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0441] Die Prozedur von Beispiel 28 wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 27 (20 mg) und unter Verwendung von n-Propylalkohol (0,026 ml) anstelle von Methanol, um die genannte Verbindung (15,3 mg) zu erhalten.

HRMS: $C_{29}H_{31}ClN_4O_6S$ (M^+) : Berechnet: 598,1652, erhalten: 598,1625

(Beispiel 31)

Synthese von

6-(Allyloxycarbonyl)-1,4-diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0442] Die Prozedur von Beispiel 28 wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 27 (20 mg) und unter Verwendung von Allylalkohol (0,025 ml) anstelle von Methanol, um die genannte Verbindung zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1747, 1678, 1597, 1350, 1167, 972

(Beispiel 32)

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(2-methoxyethoxycarbonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0443] Die Prozedur von Beispiel 28 wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 27 (20 mg) und unter Verwendung von 2-Methoxyethanol (0,028 ml) anstelle von Methanol, um die genannte Verbindung (13,1 mg) zu erhalten.

HRMS: $C_{29}H_{31}ClN_4O_7S$ (M^+) : Berechnet: 614,1602, erhalten: 614,1597

(Beispiel 33)

Synthese von 1,4-Diaza-6-(t-butoxycarbonyl)-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0444] Dioxan (1,0 ml), fest geworden in einem gekühlten Bad, das auf $-20^{\circ}C$ gekühlt worden war, wurde mit konzentrierter Schwefelsäure (0,1 ml) versetzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt, um eine homogene Lösung zu erhalten. Man ließ die Lösung erneut in dem Bad, das auf $-20^{\circ}C$ abgekühlt wurde, fest werden und die erhaltene Verbindung in Beispiel 27 (18,0 mg) wurde hinzugegeben. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt, um eine homogene Lösung zu erhalten, welche in einem Bad, das auf $-20^{\circ}C$ gekühlt wurde, verfestigt wurde. Nach Zugabe von flüssigem Isobutylen (0,7 ml) wurde die Mischung in einer versiegelten Phiole bei Raumtemperatur 5 Stunden gerührt. Eine gesättigte wässrige Lösung an Natriumhydrogencarbonat wurde zur Reaktionsmischung hinzugegeben, gefolgt von einer Extraktion von Methylenchlorid. Die organische Schicht wurde mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck und der resultierende Rückstand wurde durch Säulenchromatografie mit Silicagel aufgereinigt (Eluent; Methylenchlorid : Methanol =

15:1), um die genannte Verbindung (17,1 mg) zu erhalten.

HRMS: $C_{30}H_{33}ClN_4O_6S$ (M^+) : Berechnet: 612,1809, erhalten: 612,1786

(Beispiel 34)

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-[1-(ethoxycarbonyloxy)ethoxycarbonyl]-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0445] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Beispiel 27 (42,0 mg) in N,N- Dimethylformamid (2,1 ml) wurde Triethylamin (0,063 ml) und 1-Iodochloroethylethylcarbonat (0,0164 ml) hinzugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 2 Tage gerührt. Nach Zugabe von Wasser zur Reaktionsmischung und nach Extraktion mit Methylenchlorid wurde die organische Schicht mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck und der resultierende Rückstand wurde durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel aufgereinigt (Eluent; Methylenchlorid Methanol = 15:1), um die genannte Verbindung (11,6 mg) zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1765, 1670, 1645, 1599, 1543, 1167

(Beispiel 35)

Synthese von

(+)-1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(ethoxycarbonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on und

(-)-1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(ethoxycarbonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0446] Die Verbindung, erhalten in Beispiel 25 <Schritt 4> wurde optisch aufgelöst per HPLC [die verwendete Säule von Daicel Chiralcel OD, hergestellt durch Daicel Chemical Industries, Ltd., 0,46 cm × 25 cm; Eluent; n-Hexan : Ethanol = 1:1; Flussrate, 1,0 ml/min, Detektionswellenlänge, 254 nm] , um die (+)- Form der genannten Verbindung zu erhalten [Retentionszeit: 12,7 min, $[\alpha]_D^{33} + 99,7$ (c1,000, Ethanol), ebenso wie die (-)-Form der genannten Verbindung [Retentionszeit: 14,9 min, $[\alpha]_D^{33} - 99,3$ (c1,000, Ethanol)].

[0447] Zusätzlich zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Beispiel 25 <Schritt 4> (845 mg) in Methanol (20 ml) wurde (-)-O,O'-Dibenzoyl-LD- Weinsäure (543 mg) zugegeben und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt. Der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt und luftgetrocknet. Die so erhaltenen Kristalle (598 mg) wurden in Methanol (15 ml) suspendiert und unter Rückfluss für 10 Minuten erhitzt. Nachdem man die Suspension hatte abkühlen lassen, wurde der Niederschlag durch Filtration eingesammelt und luftgetrocknet. Die so erhaltenen Kristalle (386 mg) wurden aufgelöst in einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumhydrogencarbonat und extrahiert mit Methylenchlorid. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck, um dadurch die (-)-Form der genannten Verbindung zu erhalten (230 mg, 97,2% ee). Die gleiche Prozedur wurde wiederholt unter Verwendung von (+)-O,O'-Dibenzoyl-D-Weinsäure, um die (+)-Form der genannten Verbindung zu erhalten.

(+)-Form: HRMS: $C_{28}H_{29}ClN_4O_6S$ (M^+) : Berechnet: 584,1496, erhalten: 584,1462

(-)-Form: HRMS: $C_{28}H_{29}ClN_4O_6S$ (M^+) : Berechnet: 584,1496, erhalten: 584,1540

(Beispiel 36)

Synthese von (-)-1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(ethoxycarbonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on-methanesulfonat

[0448] Die Prozedur von Beispiel 12 wurde wiederholt unter Verwendung der (-)- Form der Verbindung, erhalten in Beispiel 35 (100 mg), um die genannte Verbindung (104 mg) zu erhalten.

(Beispiel 37)

Synthese von (-)-1,4-Diaza-6-carboxy-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0449] Die Prozedur des Beispiels 27 wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Bei-

spiel 35 (1,80 g), um die genannte Verbindung (1,63 g) zu erhalten.
IR (KBr) cm^{-1} : 1664, 1647, 1543, 1460, 1350, 1169

(Beispiel 38)

Synthese von

(-)-1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxycarbonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0450] Die Prozedur von Beispiel 28 wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 37 (160 mg), um die genannte Verbindung (153 mg) zu erhalten.
IR (KBr) cm^{-1} : 1749, 1678, 1599, 1349

(Beispiel 39)

[0451] Synthese

von

(-)-1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(isopropoxycarbonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on Die Prozedur von Beispiel 28 wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 37 (150 mg) und unter Verwendung von Isopropylalkohol (0,206 ml) anstelle von Methanol, um die genannte Verbindung (147,7 mg) zu erhalten.

HRMS: $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$ (M^+) : Berechnet: 598,1652, erhalten: 598,1667

(Beispiel 40)

Synthese von

(-)-1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-6-(propoxycarbonyl)-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0452] Die Prozedur von Beispiel 28 wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 37 (170 mg) und unter Verwendung von n- Propylalkohol (0,023 ml) anstelle von Methanol, um die genannte Verbindung (158 mg) zu erhalten.

HRMS: $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$ (M^+) : Berechnet: 598,1652, erhalten: 598,1666

(Beispiel 41)

Synthese von

(-)-6-(Allyloxycarbonyl)-1,4-diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0453] Die Prozedur von Beispiel 28 wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 37 (160 mg) und unter Verwendung von Allylalkohol (0,196 ml) anstelle von Methanol, um die genannte Verbindung (158 mg) zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1747, 1678, 1597, 1419, 1352

(Beispiel 42)

Synthese von

(-)-1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(2-methoxyethoxycarbonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0454] Die Prozedur von Beispiel 28 wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 37 (180 mg) und unter Verwendung von 2- Methoxyethanol (0,255 ml) anstelle von Methanol, um die genannte Verbindung (178,6 mg) zu erhalten.

HRMS: $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_7\text{S}$ (M^+) : Berechnet: 614,1602, erhalten: 614,1572

(Beispiel 43)

Synthese von

(-)-1,4-Diaza-6-(t-butoxycarbonyl)-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0455] Die Prozedur von Beispiel 33 wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 37 (160 mg), um die genannte Verbindung (146 mg) zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1738, 1678, 1597, 1352, 1157, 1132

(Beispiel 44)

Synthese von

(-)-1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxycarbonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on-methansulfonat

[0456] Die Prozedur von Beispiel 12 wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 38 (110 mg), um die genannte Verbindung (12 mg) zu erhalten.

(Beispiel 45)

Synthese von

(-)-1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(isopropoxycarbonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on-methansulfonat

[0457] Die Prozedur von Beispiel 12 wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 39 (110 mg), um die genannte Verbindung (125 mg) zu erhalten.

(Beispiel 46)

Synthese von

(-)-1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-6-(propoxycarbonyl)-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on-methansulfonat

[0458] Die Prozedur von Beispiel 12 wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 40 (110 mg), um die genannte Verbindung (126 mg) zu erhalten.

(Beispiel 47)

Synthese von

(-)-6-(Allyloxycarbonyl)-1,4-diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on-methansulfonat

[0459] Die Prozedur von Beispiel 12 wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 41 (110 mg), um die genannte Verbindung (129 mg) zu erhalten.

(Beispiel 48)

Synthese von

(-)-1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(2-methoxyethoxycarbonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on-methansulfonat

[0460] Die Prozedur von Beispiel 12 wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 42 (110 mg), um die genannte Verbindung (127 mg) zu erhalten.

(Beispiel 49)

Synthese von

(-)-1,4-Diaza-6-(t-butoxycarbonyl)-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on-methansulfonat

[0461] Die Prozedur von Beispiel 12 wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 43 (119 mg), um die genannte Verbindung (137 mg) zu erhalten.

(Beispiel 50)

Synthese von

Ammonium-1,4-diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-2-oxo-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-6-carboxylat

[0462] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Beispiel 25 <Schritt 4> (100 mg) in Methanol (2,4 ml) wurde 1N wässrige Lösung an Natriumhydroxid (0,684 ml) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Mischung wurde für 1 Stunde gerührt und auf einen pH von 2-3 eingestellt und zwar mit 1N Salzsäure. Anschließend wurde das Lösungsmittel abdestilliert unter vermindertem Druck und der resultierende Rückstand wurde aufgelöst in Methanol (5 ml) und ein Ionen- Austausch- Harz MSC-1 (100-200 mesh, H- Form, hergestellt von Muromachi Chemicals Inc., 2,0 g) wurde hinzugegeben und die Mischung wurde für 30 Minuten gerührt. Das Harz wurde eingesammelt durch Filtration, gewaschen mit Methanol zu einer Lösung von 2N Ammoniak-Methanol (5 ml) zugegeben. Die Mischung wurde für 30 Minuten gerührt. Die Lösung, erhalten durch Abfiltrieren des Harzes wurde aufkonzentriert unter vermindertem Druck, um die genannte Verbindung (54,8 mg) zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1657, 1628, 1601, 1396, 1348, 1169

(Beispiel 51)

Synthese von

(+)-Ammonium-1,4-diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-2-oxo-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-6-carboxylat und

(-)-Ammonium-1,4-diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-2-oxo-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-6-carboxylat

[0463] Die Prozedur von Beispiel 50 wurde wiederholt unter Verwendung der (+)- Form der Verbindung, erhalten in Beispiel 35 (40,0 mg), um die (+)-Form der genannten Verbindung (20,5 mg) zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1626, 1603, 1398, 1348, 1169

[0464] Des Weiteren wurde die Prozedur von Beispiel 50 wiederholt unter Verwendung der (-)-Form der Verbindung, erhalten in Beispiel 35 (55,0 mg), um die (-)-Form der genannten Verbindung (28,3 mg) zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1657, 1626, 1603, 1396, 1348, 1169

(Beispiel 52)

Synthese von

4-[1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(ethoxycarbonyl)-7-oxa-2-exospiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-1'-yl]-1-ethylpyridinium-p-toluolsulfonat

[0465] Die Prozedur von Beispiel 23 wurde wiederholt unter Verwendung der (-)- Form der Verbindung, erhalten in Beispiel 35 und unter Verwendung von Ethyl-p-toluolsulfonat anstelle von Methyl-p-toluolsulfonat, um die genannte Verbindung zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 3064, 1676, 1649, 1349, 1221, 1192, 1169, 1124, 1012

[0466] Die Prozeduren der Beispiele 36 und 52 können wiederholt werden unter Verwendung der (+)- Form, erhalten in Beispiel 35, um dadurch die entsprechenden (+)-Körper zu erhalten. Des Weiteren können die Prozeduren der Beispiele 37 und 38 – 49 wiederholt werden, um die entsprechenden (+)-Körper zu erhalten.

(Beispiel 53)

Synthese von

1'-(4-Amidinophenyl)-1,4-diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-7-oxaspiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

<Schritt 1>

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-1'-(4-cyanophenyl)-6-(methoxymethyl)-7-oxaspiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0467] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Beispiel 1 <Schritt B- 3> (50,0 mg), in 1,3-Dimethyl-2-imidazolidon (1 ml) wurden 4-Fluorbenzonitril (18,9 mg) hinzugegeben sowie Düsopropylethylamin (20,2 mg). Die Mischung wurde unter Rückfluss von 150°C bis 160°C für 4 Stunden erhitzt. Nachdem man die Reaktionsmischung hatte abkühlen lassen, wurde Wasser hinzugegeben und die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen sowie mit gesättigter Natriumchloridlösung und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der resultierende Rückstand wurde aufgereinigt durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel (Eluent; Methylenchlorid Methanol = 25:1), um die genannte Verbindung (25,0 mg) zu erhalten.

NMR- Spektrum (CDCl₃) δppm: 8,36 (1H, s), 7,99–7,90 (3H, m), 7,82–7,74 (1H, m), 7,65–7,56 (1H, m), 7,45 (2H, d, J = 9Hz), 6,81 (2H, d, J = 9Hz), 4,42–4,29 (2H, m), 4,21 (1H, d, J = 12Hz), 3,67 (1H, d, J = 10Hz), 3,61 (1H, d, J = 10Hz), 3,43 (3H, s), 3,50–3,16 (5H, m), 3,21 (1H, d, J = 12Hz), 2,31 (1H, d, J = 12Hz), 2,08–1,80 (2H, m), 1,58–1,46 (2H, m)

<Schritt 2>

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-1'-(4-ethoxyimidoylphenyl)-6-(methoxymethyl)-7-oxaspiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0468] Die Verbindung, erhalten in Schritt 1 (24,0 mg) wurde aufgelöst in einer Lösung von 20 % Salzsäure-Ethanol (2 ml) und die Lösung wurde bei Raumtemperatur für 3 Stunden gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Zum resultierenden Rückstand wurde eine gesättigte wässrige Lösung von Natriumhydrogencarbonat hinzugegeben und die Mischung wurde extrahiert mit Methylenchlorid und die organische Schicht wurde mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck und der resultierende Rückstand wurde durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel aufgereinigt (Eluent; Methylenchlorid : Methanol = 25:1), um die genannte Verbindung (16,8 mg) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl₃) δppm: 8,38–8,33 (1H, m), 7,99–7,91 (3H, m), 7,82–7,76 (1H, m), 7,66–7,58 (3H, m), 6,87– 6,80 (2H, m), 4,42–4,18 (5H, m), 3,67 (1H, d, J = 10Hz), 3,61 (1H, d, J = 10Hz), 3,43 (3H, s), 3,48–3,16 (6H, m), 2,29 (1H, d, J = 12Hz), 2,08–1,84 (2H, m), 1,58–1,50 (2H, m), 1,44–1,36 (3H, m)

<Schritt 3>

Synthese von

1'-(4-Amidinophenyl)-1,4-diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-7-oxaspiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0469] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Schritt 2 (16,8 mg), in Ethanol (2 ml) wurde ein Überschuss an Ammoniumacetat hinzugefügt und die Mischung wurde unter Rückfluss bei Raumtemperatur für 13 Stunden erhitzt. Nach Rühren wurde die Reaktionsmischung konzentriert unter vermindertem Druck. Zum resultierenden Rückstand wurde eine gesättigte wässrige Lösung an Natriumhydrogencarbonat hinzugegeben und die Mischung wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Anschließend wurde die organische Schicht mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck und der resultierende Rückstand wurde suspendiert in Methylenchlorid und einer Nutsch- Filtration unterzogen. Anschließend wurde das Filtrat konzentriert unter vermindertem Druck, um die genannte Verbindung (4,7 mg) zu erhalten.

(Beispiel 54)

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridylmethyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0470] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Beispiel 1 <Schritt B- 3>, (50,0 mg) in Methylenchlorid (1,0 ml) wurden 3A-Molekularsiebe (15 mg), 4-Pyridincarboxyaldehyd (12,2 mg) und Essigsäure (18,1 mg) hinzugefügt, und die Mischung wurde gerührt bei Raumtemperatur 30 Minuten. Anschließend wurde Natriumtriacetoxyborhydrid (55,1 mg) unter Kühlen mit Eis hinzugeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 8 Stunden gerührt. Nach Zugabe von 10 %iger Salzsäure-Methanol zur Reaktionsmischung und nach Rühren für 10 Minuten wurde die Reaktionsmischung eingestellt auf einen pH- Wert von 9 mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumhydrogencarbonat. Der unlösliche Anteil wurde entfernt durch Filtration, worauf eine Extraktion mit Methylenchlorid folgte. Die organische Schicht wurde mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck und der resultierende Rückstand wurde aufgereinigt durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel [ChromatorexNHTM] (Eluent; Methylenchlorid : Methanol = 400:1), um die genannte Verbindung (51,2 mg) zu erhalten.

HRMS: C₂₈H₃₁ClN₄O₅S (M⁺) : Berechnet: 570,1703, erhalten: 570,1716

(Beispiel 55)

Synthese von 4-[1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-7-oxa-2-oxospiro [bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-1'-yl] pyridin-1-oxid

[0471] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Beispiel 1, (50,0 mg) in Ethanol (1 ml) wurden 4-Chlorpyridin-N-oxid (16,2 mg) und Düsopropylethylamin (26,9 mg) hinzugegeben, und die Mischung wurde erhitzt unter Rühren in einer versiegelten Phiole bei 150°C bis 160°C für 18 Stunden. Die Reaktionsmischung wurde aufkonzentriert unter vermindertem Druck und der resultierende Rückstand wurde aufgereinigt durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel (Eluent; Methylenchlorid : Methanol = 10:1), um die genannte Verbindung (8,7 mg) zu erhalten.

IR (KBr) cm⁻¹: 2925, 1658, 1506, 1346, 1165

(Beispiel 56)

Synthese von 1'-Acetimido-1,4-diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxaspiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0472] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Beispiel 1 <Schritt B- 3>, (100 mg) in Ethanol (4 ml) wurden Ethylacetimidathydrochlorid (60,9 mg) und Triethylamin (0,093 ml) hinzugegeben, und die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde konzentriert unter vermindertem Druck und der resultierende Rückstand wurde aufgereinigt durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel (Eluent; Methylenchlorid : Methanol = 10:1), um die genannte Verbindung (97 mg) zu erhalten.

IR (KBr) cm⁻¹: 3422, 2817, 1670, 1454, 1419, 1350, 1169

(Beispiel 57)

Synthese von 1'-Acetimido-1,4-diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxaspiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on-methansulfonat

[0473] Die Prozedur von Beispiel 12 wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 56 (40,0 mg), um die genannte Verbindung (43,7 mg) zu erhalten.

(Beispiel 58)

Synthese von 6-(Aminomethyl)-1,4-diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

<Schritt 1>

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-6-(phthalimidomethyl)-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0474] Zu einer Lösung von Phthalimid (4,88 g) und Triphenylphosphin (8,69 g) in Methylenchlorid (150 ml) wurde tropfenweise Diethylazodicarboxylat (40 % Toluollösung, 10,0 ml) unter Kühlen mit Eis hinzugegeben. Anschließend wurde die Verbindung, erhalten in Beispiel 3 <Schritt A- 2> (3,0 g) hinzugegeben und die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe einer gesättigten wässrigen Lösung an Natriumhydrogencarbonat zu der Reaktionsmischung und nach Extrahieren mit Methylenchlorid, wurde die organische Lösung gewaschen mit Wasser sowie mit einer gesättigten Natriumchloridlösung und wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck und der resultierende Rückstand wurde aufgereinigt durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel (Eluent; Methylenchlorid : Methanol = 19:1), um die genannte Verbindung (2,5 g) zu erhalten.

NMR- Spektrum (^1H CDCl₃) δ ppm: 8,44–8,41 (1H, m), 8,25–8,18 (2H, m), 8,00–7,75 (8H, m), 7,62 (1H, dd, J = 2,9Hz), 6,65–6,51 (2H, m), 4,58–4,51 (1H, m), 4,39–4,24 (2H, m), 4,19 (1H, d, J = 15Hz), 4,09 (1H, d, J = 15Hz), 3,44 (1H, d, J = 17Hz), 3,44–3,16 (4H, m), 3,04 (1H, d, J = 12Hz), 2,45–2,38 (1H, m), 1,89–1,62 (2H, m), 1,47–1,40 (2H, m)

<Schritt 2>

Synthese von

6-(Aminomethyl)-1,4-diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0475] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Schritt 1, (2,45 g) in Ethanol (50 ml) wurde Hydrazinmonohydrat (0,37 ml) gegeben und die Mischung wurde erhitzt unter Rückfluss für 16 Stunden. Die Reaktionsmischung wurde konzentriert unter vermindertem Druck und der resultierende Rückstand wurde aufgereinigt durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel (Eluent; Methylenchlorid : Methanol = 4:1), um die genannte Verbindung (1,432,5 g) zu erhalten.

IR (KBr) cm⁻¹: 3395, 2920, 2360, 1666, 1597, 1348, 1167

(Beispiel 59)

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(ethoxycarbonylaminomethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0476] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Beispiel 58 <Schritt 2> (50,0 mg) und Triethylamin (0,02 ml) in Methylenchlorid (1 ml) wurde Ethylchloroformiat (12 mg) unter Kühlen mit Eis hinzugegeben und die Mischung wurde gerührt bei Raumtemperatur 2 Tage. Nach Zugabe einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumhydrogencarbonat zu der Reaktionsmischung nach Extrahieren mit Methylenchlorid wurde die organische Schicht gewaschen mit einer gesättigten Natriumchloridlösung und wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck und der resultierende Rückstand wurde aufgereinigt durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel (Eluent; Methylenchlorid : Methanol = 50:1), um die genannte Verbindung (49,4 mg) zu erhalten.

IR (KBr) cm⁻¹: 3419, 2941, 1718, 1672, 1599, 1350, 1242, 1169

(Beispiel 60)

[0477] Synthese

von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(ethoxycarbonylmethylaminomethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0478] Zu einer Lösung von Oxalyldichlorid (0,16 ml) in Methylenchlorid (7 ml) wurde graduell tropfenweise eine Lösung von Dimethylsulfoxid (0,29 ml) in Methylenchlorid (7 ml) bei -75°C bis -70°C hinzugegeben. Anschließend wurde eine Lösung der Verbindung, erhalten in Beispiel 3 <Schritt A- 2>, (500 mg) in Methylenchlorid (7 ml) stufenweise zu dieser Mischung bei der gleichen Temperatur hinzugegeben. Nach Rühren der Reaktionsmischung bei -60°C bis -50°C für 4 Stunden wurde Triethylamin (0,77 ml) tropfenweise hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt und Wasser wurde zugegeben. Die Mischung wurde extrahiert mit Methylenchlorid. Die organische Schicht wurde gewaschen mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung, und getrocknet über wasserfreiem Natriumsulfat. Der amorphe Inhalt (450 mg), erhalten durch Abdestillieren des Solvens unter vermindertem Druck, wurde aufgelöst in Methylenchlorid (1,3 ml) und zur Lösung wurden Glycinethylesterhydrochlorid (50,4 mg) und Essigsäure (0,03 ml) hinzugegeben. Anschließend wurde Natriumtriacetoxyborhydrid (127 mg) hinzugefügt und zwar unter Kühlen mit Eis und die Mischung wurde gerührt bei Raumtemperatur für 8 Stunden. Nach Zugabe von einer gesättigten wässrigen Lösung an Natriumhydrogencarbonat zur Reaktionsmischung und nach Extrahieren mit Methylenchlorid wurde die organische Schicht mit Wasser gewaschen und mit einer gesättigten Natriumchloridlösung und wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck und der resultierende Rückstand wurde aufgereinigt durch eine Silicagelsäulenchromatografie (Eluent; Methylenchlorid : Methanol = 19:1), um die genannte Verbindung (17,8 mg) zu erhalten.
IR (KBr) cm^{-1} : 3360, 2854, 1736, 1670, 1597, 1348, 1169

(Beispiel 61)

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(morpholinomethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

<Schritt 1>

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)-6-(p-toluolsulfonyloxymethyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0479] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Beispiel 3 <Schritt A- 2>, (200 mg) in Methylenchlorid (4 ml) wurden Triethylamin (0,146 ml) und p-Toluolsulfonylchlorid (120 mg) unter Kühlen mit Eis hinzugegeben und die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumhydrogencarbonat zur Reaktionsmischung und nach Extrahieren mit Methylenchlorid wurde die organische Schicht gewaschen mit Wasser, einer gesättigten Natriumchloridlösung und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck und der resultierende Rückstand wurde durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel aufgereinigt (Eluent; Methylenchlorid : Methanol = 19:1), um die genannte Verbindung (234 mg) zu erhalten.

NMR- Spektrum ($^*\text{CDCl}_3$) δppm : 8,36–8,31 (1H, m), 8,28–8,20 (2H, m), 8,00–7,92 (3H, m), 7,85–7,72 (3H, m), 7,63 (1H, dd, $J = 2,9\text{Hz}$), 7,44–7,37 (2H, m), 6,68–6,63 (2H, m), 4,31–4,17 (5H, m), 3,64–3,37 (3H, m), 3,34–3,17 (3H, m), 2,49 (3H, s), 2,32 (1H, d, $J = 12\text{Hz}$), 2,10–1,98 (1H, m), 1,94–1,81 (1H, m), 1,58–1,43 (2H, m)

<Schritt 2>

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(morpholinomethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0480] Eine Lösung der Verbindung, erhalten in Schritt 1 (171 mg), in Morpholin (1,7 ml) wurde unter Rückfluss für 18 Stunden erhitzt. Nachdem man die Reaktionsmischung hatte abkühlen lassen, wurde Wasser hier hinzugefügt und die Reaktionsmischung wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Schicht wurde gewaschen mit Wasser und mit gesättigter Natriumchloridlösung und getrocknet über wasserfreiem Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck und der resultierende Rückstand wurde aufgereinigt durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel [ChromatorexNH TM] (Eluent; n-Hexan : Ethylacetat = 1:1 – 1:2), um die genannte Verbindung (88,8 mg) zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 2951, 2852, 1670, 1597, 1350, 1167

(Beispiel 62)

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(morpholinomethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on-dimethansulfonat

[0481] Die Prozedur von Beispiel 12 wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 61 <Schritt 2> (50,9 mg), um die genannte Verbindung (50,8 mg) zu erhalten.

(Beispiel 63)

Synthese von

6-(Acetoxymethyl)-1,4-diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-1'-(2-chloropyrimidin-4-yl)-7-oxaspiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0482] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Beispiel 7 (300 mg) und 2,4-Dichlorpyrimidin (88 mg) in Isoamylalkohol (4 ml) wurde Natriumhydrogencarbonat (174 mg) hinzugegeben, und die Mischung wurde bei 70°C für 1,5 Stunden gerührt. Nachdem man die Reaktionsmischung hatte abkühlen lassen, wurde Wasser hinzugegeben und die Reaktionsmischung wurde extrahiert mit Methylenchlorid. Die organische Schicht wurde gewaschen mit einer gesättigten Natriumchloridlösung und wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck und der resultierende Rückstand wurde aufgereinigt durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel (Eluent; Methylenchlorid: Methanol = 125:1 – 100:1), um die genannte Verbindung (237 mg) zu erhalten.

(Beispiel 64)

Synthese von 6-(Acetoxymethyl)-1,4-diaza-4-(2-naphthalinesulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyrimidinyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0483] Die Verbindung, erhalten in Beispiel 63 (110 mg) wurde aufgelöst in Ethanol (6 ml), und zu der Lösung wurden 5 % Palladium-Bariumcarbonat (1,65 g) hinzugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 15 Stunden unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch Celite filtriert. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck und der resultierende Rest wurde aufgereinigt durch eine Dünnschicht-Chromatografie (Entwickler; n-Hexan : Aceton = 1:1), um die genannte Verbindung (5,5 mg) zu erhalten.

HRMS: $C_{27}H_{29}N_5O_6S$ (M^+) : Berechnet: 551,1838, erhalten: 551,1804

(Beispiel 65)

Synthese von

6-(Acetoxymethyl)-1,4-diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyrimidinyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0484] Zu einer Suspension der Verbindung, erhalten in Beispiel 7 <Schritt B- 1> (100mg) und Natriumhydrogencarbonat (49,6 mg) in Isoamylalkohol (5 ml) wurde 4-Chlorpyrimidinhydrochlorid (29,7 mg), synthetisiert durch die Prozedur, beschrieben in WO 98/21188, hinzugefügt. Die Mischung wurde bei 80°C für 4 Stunden gerührt. Man ließ die Reaktionsmischung abkühlen und konzentrierte sie unter vermindertem Druck auf. Der resultierende Rückstand wurde durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel aufgereinigt (Eluent; Methylenchlorid : Methanol = 19:1), um die genannte Verbindung (37,0 mg) zu erhalten.

HRMS: $C_{27}H_{28}ClN_5O_6S$ (M^+) : Berechnet: 585,1448, erhalten: 585,1497

(Beispiel 66)

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(hydroxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyrimidinyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

<Schritt 1>

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(hydroxymethyl)-1'-[2-(methylthio)pyrimidin-4-yl]-7-oxaspiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0485] Die Prozedur von Beispiel 2 <Schritt 1> wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 7 <Schritt B- 1> (930 mg), um die genannte Verbindung (480 mg) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl₃) δppm: 8,41–8,34 (1H, m), 8,04–7,89 (4H, m), 7,79 (1H, dd, J = 2,9Hz), 7,62 (1H, dd, J = 2,9Hz), 6,17 (1H, d, J = 6Hz), 4,50–4,32 (2H, m), 4,25 (1H, d, J = 12Hz), 4,01–3,30 (6H, m), 3,38 (1H, d, J = 17Hz), 3,20 (1H, d, J = 12Hz), 2,76–2,60 (1H, m), 2,45 (3H, s), 2,33 (1H, d, J = 12Hz), 2,00–1,67 (2H, m), 1,56–1,36 (2H, m)

[0486] Zu dieser Zeit wurde auch 6-(Acetoxymethyl)-1,4-diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-1'-[2-(methylthio)pyrimidin-4-yl]-7-oxaspiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on (228 mg) erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl₃) δppm: 8,38 (1H, s), 8,01 (1H, d, J = 6Hz), 8,01–7,90 (3H, m), 7,84–7,78 (1H, m), 7,66–7,60 (1H, m), 6,16 (1H, d, J = 6Hz), 4,51 (1H, d, J = 12Hz), 4,48–4,32 (2H, m), 4,26 (1H, d, J = 12Hz), 4,18 (1H, d, J = 12Hz), 4,00–3,80 (2H, m), 3,51–3,30 (2H, m), 3,37 (1H, d, J = 17Hz), 3,18 (1H, d, J = 12Hz), 2,46 (3H, s), 2,36 (1H, d, J = 12Hz), 2,14 (3H, s), 1,97–1,40 (4H, m)

<Schritt 2>

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(hydroxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyrimidinyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0487] Die Prozedur von Beispiel 2 wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in <Schritt 1> (300 mg), um die genannte Verbindung (197 mg) zu erhalten.

IR (KBr) cm⁻¹: 3400, 1666, 1595, 1348, 1169

(Beispiel 67)

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(ethoxycarbonyl)-7-oxa-1'-(4-pyrimidinyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

<Schritt 1>

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(ethoxycarbonyl)-1'-[2-(methylthio)pyrimidin-4-yl]-7-oxaspiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0488] Die Prozedur von Beispiel 2 <Schritt 1> wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 25 <Schritt 3> (390 mg), um die genannte Verbindung (363 mg) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl₃) δppm: 8,36 (1H, s), 8,02 (1H, d, J = 6Hz), 7,99–7,92 (3H, m), 7,81–7,75 (1H, m), 7,65–7,59 (1H, m), 6,18 (1H, d, J = 6Hz), 4,77 (1H, d, J = 11 Hz), 4,38–4,22 (3H, m), 4,10 (1H, d, J = 12Hz), 4,00–3,80 (2H, m), 3,58–3,34 (3H, m), 3,35 (1H, d, J = 17Hz), 2,53–2,43 (1H, m), 2,47 (3H, s), 1,83–1,51 (4H, m), 1,36 (3H, t, J = 7Hz)

<Schritt 2>

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(ethoxycarbonyl)-7-oxa-1'-(4-pyrimidinyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0489] Die Prozedur von Beispiel 2 <Schritt 2> wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Schritt 1 (360 mg), um die genannte Verbindung (41 mg) zu erhalten.

HRMS: $C_{27}H_{28}ClN_5O_6S$ (M^+) : Berechnet: 585,1448, erhalten: 585,1456

(Beispiel 68)

Synthese von 1,4-Diaza-6-carboxy-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyrimidinyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0490] Die Prozedur von Beispiel 27 wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 67 <Schritt 2> (10 mg), um die genannte Verbindung (1,9 mg) zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 3400, 1657, 1599, 1346, 1169

(Beispiel 69)

Synthese von 1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-methyl-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

<Schritt 1>

Synthese von Ethyl 2-[(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)(2-oxopropan-1-yl)amino]acetat

[0491] Die Prozedur von Beispiel 1 <Schritt A- 2> wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 1 <Schritt A- 1> (1,0 g) und unter Verwendung von Chloraceton (0,368 ml) anstelle von 1-Acetoxy-3-chloraceton, um die genannte Verbindung (1,08 g) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl_3) δ ppm: 8,40–8,38 (1H, m), 7,93–7,86 (3H, m), 7,83–7,78 (1H, m), 7,56 (1H, dd, $J = 2,9$ Hz), 4,29 (2H, s), 4,17 (2H, s), 4,04 (2H, q, $J = 7$ Hz), 2,19 (3H, s), 1,16 (3H, t, $J = 7$ Hz)

<Schritt 2>

Synthese von 1,4-Diaza-1'-benzyl-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-methyl-7-oxaspiro [bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0492] Die Prozedur von Beispiel 1 <Schritt A-3> wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Schritt 1 (870 mg), um die genannte Verbindung (150 mg) zu erhalten.

NMR- Spektrum ($CDCl_3$) δ ppm: 8,33 (1H, s), 7,97–7,88 (3H, m), 7,80–7,73 (1H, m), 7,60 (1H, dd, $J = 2,9$ Hz), 7,34–7,18 (5H, m), 4,37–4,26 (1H, m), 4,25–4,08 (2H, m), 3,46 (2H, s), 3,32–3,22 (1H, m), 3,04 (1H, d, $J = 12$ Hz), 2,65–2,20 (4H, m), 2,33 (1H, d, $J = 11$ Hz), 1,90–1,73 (2H, m), 1,59 (3H, s), 1,47–1,37 (2H, m)

<Schritt 3>

Synthese von 1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-methyl-7-oxaspiro [bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0493] Die Prozedur von Beispiel 7 <Schritt B- 1> wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Schritt 2 (195 mg), um die genannte Verbindung (142 mg) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl_3) δ ppm: 8,36–8,33 (1H, m), 7,97–7,92 (3H, m), 7,80–7,76 (1H, m), 7,61 (1H, dd, $J = 2,9$ Hz), 4,38–4,29 (1H, m), 4,24 (1H, d, $J = 12$ Hz), 4,14 (1H, d, $J = 11$ Hz), 3,32–3,23 (1H, m), 3,08–2,98 (1H, m), 3,04 (1H, d, $J = 12$ Hz), 2,92–2,82 (1H, m), 2,78–2,61 (2H, m), 2,34 (1H, d, $J = 11$ Hz), 1,85–1,69 (2H, m), 1,61 (3H, s), 1,44–1,27 (2H, m)

<Schritt 4>

Synthese von 1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-methyl-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0494] Die Prozedur von Beispiel 20 <Schritt 5> wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Schritt 3 (130 mg), um die genannte Verbindung (95 mg) zu erhalten. HRMS: $C_{26}H_{27}ClN_4O_4S$ (M^+): Berechnet: 526,1441, erhalten: 526,1408

(Beispiel 70)

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-methyl-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on-methansulfonat

[0495] Die Prozedur von Beispiel 12 wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 69 <Schritt 4> (35,0 mg), um die genannte Verbindung (37,9 mg) zu erhalten.

(Beispiel 71)

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(3-methoxycarbonylpropyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

<Schritt 1>

Synthese von Ethyl 2-[(5-methoxycarbonyl-2-oxopentan-1-yl)(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl) amino] acetat

[0496] Die Prozedur von Beispiel 1 <Schritt A- 2> wurde wiederholt unter Verwendung von Methyl 6-brom-5-oxohexanoat (10,8 g), um die genannte Verbindung (11,4 g) zu erhalten.

[0497] NMR- Spektrum (*CDCl_3) δ ppm: 8,39 (1H, s), 7,95-7,84 (3H, m), 7,84-7,77 (1H, m), 7,60-7,52 (1H, m), 4,27 (2H, s), 4,17 (2H, s), 4,04 (2H, q, J = 7Hz), 3,66 (3H, s), 2,55 (2H, t, J = 7Hz), 2,31 (2H, t, J = 7Hz), 1,96-1,83 (2H, m), 1,15 (3H, t, J = 7Hz)

<Schritt 2>

Synthese von

1,4-Diaza-1'-benzyl-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(3-methoxycarbonylpropyl)-7-oxaspiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0498] Die Prozedur von Beispiel 1 <Schritt C- 1> wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Schritt 1 (5,56 g). Die so erhaltene Verbindung wurde verwendet als Ausgangsmaterial, um die Synthese gemäß Prozedur von Beispiel 1 <Schritt C-2> durchzuführen und dadurch die genannte Verbindung (1,50 g) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl_3) δ ppm: 8,39-8,31 (1H, m), 8,00-7,87 (3H, m), 7,78 (1H, dd, J = 2,9Hz), 7,60 (1H, dd, J = 2,9Hz), 7,36-7,17 (5H, m), 4,39-4,13 (3H, m), 3,69 (3H, s), 3,47 (2H, s), 3,30 (1H, d, J = 17Hz), 3,04 (1H, d, J = 12Hz), 2,67-2,12 (6H, m), 2,22 (1H, d, J = 12Hz), 2,12-1,53 (6H, m), 1,53-1,30 (2H, m)

<Schritt 3>

Synthese von 1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(3-methoxycarbonylpropyl)-7-oxaspiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0499] Die Prozedur von Beispiel 7 <Schritt B- 1> wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Schritt 2 (0,53 g), um die genannte Verbindung (0,30 g) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl_3) δ ppm: 8,35 (1H, s), 8,02-7,92 (3H, m), 7,83-7,74 (1H, m), 7,61 (1H, dd, J = 2,9Hz), 4,40-4,17 (3H, m), 3,70 (3H, s), 3,31 (1H, d, J = 17Hz), 3,11-2,97 (1H, m), 3,04 (1H, d, J = 12Hz), 2,97-2,79 (1H, m), 2,79-2,68 (2H, m), 2,48-2,30 (2H, m), 2,24 (1H, d, J = 12Hz), 2,12-1,67 (6H, m), 1,45-1,30 (2H, m)

<Schritt 4>

Synthese von

1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(3-methoxycarbonylpropyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0500] Die Prozedur von Beispiel 20 <Schritt 5> wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Schritt 3 (420 mg), um die genannte Verbindung (90 mg) zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 3442, 2949, 1732, 1666, 1597, 1348, 1167

(Beispiel 72)

Synthese von

Ammonium-4-[1,4-diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxa-2-oxo-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-6-yl]butylat

[0501] Die Prozedur von Beispiel 50 wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 71 <Schritt 4> (90 mg), um die genannte Verbindung (70 mg) zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 3945, 2949, 1666, 1599, 1348, 1167

(Beispiel 73)

Synthese von 1,4,7-Triaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(hydroxymethyl)-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

<Schritt 1>

Synthese von 6-(Acetoxymethyl)-1,4,7-triaza-1'-benzyl-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0502] Die Prozedur von Beispiel 1 <Schritt A- 3> wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 1 <Schritt A- 2> (10,3 g) und unter Verwendung von 4-Amino-4-(aminomethyl)-1-benzylpiperidin (5,26 g), um die genannte Verbindung (7,76 g) zu erhalten.

NMR- Spektrum ($^*\text{CDCl}_3$) δ ppm: 8,37–8,32 (1H, m), 7,97–7,89 (3H, m), 7,80–7,74 (1H, m), 7,59 (1H, dd, $J = 2,9\text{Hz}$), 7,35–7,17 (5H, m), 4,36–4,12 (5H, m), 3,45 (2H, s), 3,33 (1H, d, $J = 17\text{Hz}$), 2,88 (1H, d, $J = 12\text{Hz}$), 2,63–2,40 (2H, m), 2,31 (1H, d, $J = 12\text{Hz}$), 2,37–1,93 (2H, m), 2,11 (3H, s), 1,80–1,65 (2H, m), 1,40–1,25 (2H, m)

<Schritt 2>

Synthese von 1,4,7-Triaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(hydroxymethyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0503] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Schritt 1 (5,00g) und 1,8-Bis(N,N-dimethylamino) naphthalin (2,15 g) in 1,2-Dichlorethane (50 ml) wurde 1-Chlorethylchloroformiat (2,28 ml) unter Kühlen mit Eis hinzugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur gerührt für 30 Minuten und dann unter Rückfluss für 2 Stunden erhitzt. Nachdem man die Reaktionsmischung hatte abkühlen lassen, wurde das Lösungsmittel abdestilliert unter vermindertem Druck. Zu dem Rückstand wurde Methanol (50 ml) hinzugegeben und die Reaktionsmischung wurde unter Rückfluss für 1 Stunde erhitzt. Nachdem man die Reaktionsmischung hatte abkühlen lassen, wurde das Lösungsmittel abdestilliert unter vermindertem Druck. Der resultierende Rückstand wurde kristallisiert und zwar unter Zugabe von Diethylether. Der Überstand wurde entfernt durch Dekantieren und das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck. Der resultierende Rückstand wurde aufgelöst in Methanol (50 ml) und zu der Lösung wurde 1N wässrige Lösung an Natriumhydroxid (33,5 ml) bei Raumtemperatur hinzugegeben. Die Mischung wurde gerührt bei Raumtemperatur für 1 Stunde. Die ausgefallenen Kristalle wurden gesammelt durch Filtration und gewaschen mit Methylenchlorid, um die genannte Verbindung (3,30 g) zu erhalten.

NMR- Spektrum ($^*\text{DMSO-d}_6$) δ ppm: 8,60–8,55 (1H, m), 8,30 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$), 8,27–8,24 (1H, m), 8,17 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$), 7,87 (1H, dd, $J = 2,9\text{Hz}$), 7,73 (1H, dd, $J = 2,9\text{Hz}$), 5,26–5,18 (1H, m), 4,01 (1H, d, $J = 17\text{Hz}$), 4,00–3,89 (2H, m), 3,58–3,30 (3H, m), 2,78 (1H, d, $J = 11\text{Hz}$), 2,85–2,25 (4H, m), 2,36 (1H, d, $J = 12\text{Hz}$), 1,99 (1H, brs), 1,60–1,44 (2H, m), 1,20–1,04 (2H, m)

<Schritt 3>

Synthese von 1,4,7-Triaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(hydroxymethyl)-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0504] Die Prozedur von Beispiel 20 <Schritt 5> wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Schritt 2 (3,30 g), um die genannte Verbindung (2,50 g) zu erhalten.
IR (KBr) cm^{-1} : 3336, 2939, 1657, 1601, 1454, 1421, 1346, 1167

(Beispiel 74)

Synthese von 1,4,7-Triaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(hydroxymethyl)-7-methyl-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0505] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Beispiel 73 <Schritt 3> (1,00 g) in Methylenchlorid (10 ml) wurde Essigsäure (0,42 ml) hinzugegeben und außerdem Paraformaldehyd (0,12 g) und zwar bei Raumtemperatur. Nach Rühren der Mischung für 30 Minuten wurde Natriumtriacetoxyborhydrid (1,56 g) dem hinzugegeben. Die Mischung wurde gerührt bei Raumtemperatur für 6 Tage und anschließend erhitzt unter Rückfluss für 8 Stunden. Nach Zugabe von Wasser wurde die Reaktionsmischung extrahiert mit Methylenchlorid. Die organische Schicht wurde gewaschen mit einer gesättigten Natriumchloridlösung und getrocknet über wasserfreiem Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck und der resultierende Rückstand wurde aufgereinigt durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel [ChromatorexNHTM] (Eluent; Methylenchlorid-1 % Methanol/Methylenchlorid), um die genannte Verbindung (0,458) zu erhalten.
IR (KBr) cm^{-1} : 3444, 2943, 1657, 1599, 1456, 1348, 1167

(Beispiel 75)

Synthese von

1,4,7-Triaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-7-methyl-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0506] Die Prozedur von Beispiel 1 <Schritt A- 5> wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 74 (0,34 g), um die genannte Verbindung (0,14 g) zu erhalten.
IR (KBr) cm^{-1} : 3446, 2930, 1662, 1597, 1454, 1348, 1167

(Beispiel 76)

Synthese von

1,4,7-Triaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-7-methyl-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on-dimethansulfonat

[0507] Die Prozedur von Beispiel 12 wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 75 (0,13 g), um die genannte Verbindung (0,17 g) zu erhalten.

(Beispiel 77)

Synthese von

1,4,7-Triaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-1'-(4-pyridyl)-spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0508] Die Prozedur von Beispiel 1 <Schritt A- 5> wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 73 <Schritt 3> (1,50 g), um die genannte Verbindung (0,75 g) zu erhalten.
IR (KBr) cm^{-1} : 3435, 2939, 1662, 1597, 1454, 1421, 1350, 1167

(Beispiel 78)

Synthese von

7-Acetyl-1,4,7-triaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

<Schritt 1>

Synthese von 1,4,7-Triaza-1'-benzyl-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(hydroxymethyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0509] Die Prozedur von Beispiel 1 <Schritt A- 4> wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 73 <Schritt 1> (2,00 g), um die genannte Verbindung (1,75 g) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl₃) δppm: 8,35–8,32 (1H, m), 7,96–7,88 (3H, m), 7,80–7,73 (1H, m), 7,60 (1H, dd, J = 2,9Hz), 7,34–7,19 (5H, m), 4,37–4,20 (2H, m), 4,17–4,08 (1H, m), 4,00–3,93 (1H, m), 3,55–3,47 (1H, m), 3,46 (2H, s), 3,32 (1H, d, J = 17Hz), 2,93 (1H, d, J = 12Hz), 2,64–2,40 (2H, m), 2,35–2,15 (2H, m), 2,25 (1H, d, J = 12Hz), 1,80–1,71 (2H, m), 1,44–1,35 (2H, m)

<Schritt 2>

Synthese von 1,4,7-Triaza-1'-benzyl-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0510] Die Prozedur von Beispiel 1 <Schritt A- 5> wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Schritt 1 (1,72 g), um die genannte Verbindung (1,43 g) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl₃) δppm: 8,35–8,31 (1H, m), 7,97–7,88 (3H, m), 7,80–7,74 (1H, m), 7,59 (1H, dd, J = 2,9Hz), 7,34–7,19 (5H, m), 4,31 (1H, d, J = 17Hz), 4,22–4,08 (2H, m), 3,70 (1H, d, J = 10Hz), 3,49–3,38 (1H, m), 3,45 (2H, s), 3,42 (3H, s), 3,27 (1H, d, J = 17Hz), 2,88 (1H, d, J = 12Hz), 2,60–2,40 (2H, m), 2,31–2,10 (2H, m), 2,21 (1H, d, J = 12Hz), 1,80–1,65 (2H, m), 1,40–1,21 (2H, m)

<Schritt 3>

Synthese von

7-Acetyl-1,4,7-triaza-1'-benzyl-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0511] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Schritt 2 (0,30 g) und Triethylamin (0,11 ml) in Methylenchlorid (3 ml) wurde Acetylchlorid (56 µl) unter Kühlen mit Eis hinzugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Nach Zugabe einer gesättigten wässrigen Lösung an Natriumhydrogencarbonat, wurde die Reaktionsmischung extrahiert mit Methylenchlorid und die organische Schicht wurde gewaschen mit einer gesättigten Natriumchloridlösung und getrocknet über wasserfreiem Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck und der resultierende Rückstand wurde aufgereinigt durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel (Eluent; Ethylacetat : Methanol = 19:1), um die genannte Verbindung (0,31 g) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl₃) δppm: 8,35–8,31 (1H, m), 7,98–7,88 (3H, m), 7,77 (1H, dd, J = 2,9Hz), 7,59 (1H, dd, J = 2,9Hz), 7,35–7,20 (5H, m), 5,16 (1H, d, J = 13Hz), 4,54 (1H, d, J = 11 Hz), 4,42 (1H, d, J = 17Hz), 4,37–4,29 (1H, m), 3,90–3,83 (1H, m), 3,47 (2H, s), 3,37–3,25 (2H, m), 3,32 (3H, s), 2,94–2,75 (2H, m), 2,55–2,25 (2H, m), 2,29 (1H, d, J = 13Hz), 2,28 (3H, s), 2,18–2,00 (2H, m), 1,95–1,80 (1H, m), 1,28–1,13 (1H, m)

<Schritt 4>

Synthese von 7-Acetyl-1,4,7-triaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0512] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Schritt 3 (0,28 g), und 1,8-Bis(N,N-dimethylamino) naphthalin (20 mg) in 1,2-Dichlorethan (3 ml) wurde 1-Chlorethylchlorformiat (0,13 ml) unter Kühlen mit Eis hinzugegeben und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt. Nachdem man die Reaktionsmischung hatte abkühlen lassen, wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Zu dem Rückstand wurde Methanol (3 ml) hinzugegeben und die Mischung wurde erhitzt unter Rückfluss für 1 Stunde. Nachdem man die Reaktionsmischung hatte abkühlen lassen, wurde das Lösungsmittel abdestilliert unter ver-

mindertem Druck. Zu dem resultierenden Rückstand wurde Wasser hinzugegeben, und die Mischung wurde mit Diethylether gewaschen. Die wässrige Schicht wurde eingestellt auf einen pH- Wert von 10 mit Kaliumcarbonat und extrahiert mit Methylenchlorid. Die organische Schicht wurde gewaschen mit einer gesättigten Natriumchloridlösung und getrocknet über wasserfreiem Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck und der resultierende Rückstand wurde aufgereinigt durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel [ChromatorexNHTM] (Eluent; Methylenchlorid – 2% Methanol/Methylenchlorid), um die genannte Verbindung (0,15 g) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl₃) δppm: 8,34 (1H, s), 8,00–7,88 (3H, m), 7,81–7,74 (1H, m), 7,60 (1H, dd, J = 2,9Hz), 5,16 (1H, d, J = 12Hz), 4,61 (1H, d, J = 11 Hz), 4,42 (1H, d, J = 17Hz), 4,34 (1H, d, J = 10Hz), 3,87 (1H, d, J = 10Hz), 3,40–3,27 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,15–2,97 (2H, m), 2,80–2,65 (1H, m), 2,55–2,44 (1H, m), 2,43–2,23 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,03–1,85 (2H, m), 1,30–1,17 (1H, m)

<Schritt 5>

Synthese von

7-Acetyl-1,4,7-triaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0513] Die Prozedur von Beispiel 20 <Schritt 5> wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Schritt 4 (110 mg), um die genannte Verbindung (78 mg) zu erhalten.

IR (KBr) cm⁻¹: 3435, 2920, 1666, 1639, 1597, 1383, 1346, 1167

(Beispiel 79)

Synthese von 1,4,7-Triaza-4-(2-naphthalinsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0514] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Beispiel 77 (200 mg), in Methanol (4 ml) wurde 1N Salzsäure (1,8 ml) hinzugegeben und anschließend 10 % Palladium-Aktiv-Kohle (40 mg). Die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 4 Tage unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch Celite filtriert und anschließend konzentriert unter vermindertem Druck. Der resultierende Rückstand wurde auf einen pH- Wert von 10 eingestellt, und zwar mit einer wässrigen Lösung an Natriumhydrogencarbonat und extrahiert mit Methylenchlorid. Die organische Schicht wurde gewaschen mit einer gesättigten Natriumchloridlösung und wurde getrocknet über wasserfreiem Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck. Der resultierende Rückstand wurde aufgereinigt durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel [ChromatorexNHTM] (Eluent; Methylenchlorid – Methylenchlorid : Methanol = 199:1), um die genannte Verbindung (140 mg) zu erhalten.

(Beispiel 80)

Synthese von 1,4,7-Triaza-4-(2-naphthalinsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-7-methyl-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0515] Die Prozedur von Beispiel 79 wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Beispiel 75 (130 mg), um die genannte Verbindung (69,0 mg) zu erhalten.

(Beispiel 81)

Synthese von (+)-1,4-Diaza-6-(methoxymethyl)-4-(2-naphthalinesulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0516] Die Prozedur von Beispiel 79 wurde wiederholt unter Verwendung von (+)-1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on (100 mg), um die genannte Verbindung (90,7 mg) zu erhalten.

(Beispiel 82)

Synthese von (-)-1,4-Diaza-6-(methoxymethyl)-4-(2-naphthalinesulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0517] Die Prozedur von Beispiel 79 wurde wiederholt unter Verwendung von (-)-1,4-Diaza-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on (100 mg), um die genannte Verbindung (84,1 mg) zu erhalten.

[0518] Synthese- Beispiele der Zwischenstufen- Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden unten als Referenz- Beispiele beschrieben.

(Referenz- Beispiel 1)

<Schritt 1>

Synthese von Ethyl-2-[(2-nitrobenzenesulfonyl)amino]acetat

[0519] Zu einer Suspension von Glycinethylesterhydrochlorid (9,45 g) in Methylenchlorid (100 ml) wurden Triethylamin (18,9 ml) sowie 2-Nitrobenzolsulfonylchlorid (10,0 g) nacheinander unter Kühlen mit Eis hinzugegeben und die Mischung wurde gerührt bei Raumtemperatur für 2 Tage. Zu dieser Reaktionsmischung wurde 1 N Salzsäure unter Kühlen mit Eis hinzugegeben, gefolgt von Extraktion mit Methylenchlorid. Die organische Schicht wurde gewaschen mit einer gesättigten wässrigen Lösung an Natriumhydrogencarbonat und dann mit einer gesättigten Natriumchloridlösung und getrocknet über wasserfreiem Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck und die ausgefallenen Kristalle wurden gewaschen mit einem gemischten Solvens an n- Hexan und Diethylether, eingesammelt durch Filtration und luftgetrocknet, um die genannte Verbindung (10,8 g) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl₃) δppm: 8,14–8,06 (1H, m), 7,98–7,91 (1H, m), 7,80–7,71 (2H, m), 6,06 (1H, brs), 4,06 (2H, q, J = 7Hz), 4,01 (2H, s), 1,20–1,13 (3H, m)

<Schritt 2>

Synthese von Ethyl-2-[(3-acetoxy-2-oxopropan-1-yl)(2-nitrobenzolsulfonyl)amino]acetat

[0520] Zu einer Suspension der Verbindung, erhalten in Schritt 1 (10,0 g), Kaliumcarbonat (7,20 g) und Natriumiodid (5,2 g) in N,N-Dimethylformamid (100 ml) wurde eine Lösung (20 ml) an 1-Acetoxy-3-Chloraceton (7,84 g) in N,N-Dimethylformamid hinzugegeben unter Kühlen mit Eis und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Wasser wurde zu dieser Reaktionsmischung unter Kühlen mit Eis hinzugegeben, gefolgt von einer Extraktion mit Ethylacetat. Die organische Schicht wurde gewaschen mit einer gesättigten Natriumchloridlösung und getrocknet über wasserfreiem Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck. Zu dem resultierenden Rückstand wurde Hexan hinzugegeben und die Mischung wurde gerührt. Der Überstand wurde entfernt, und zwar durch Dekantieren und kristallisiert durch Zugabe von Diethylether. Die Kristalle wurden gesammelt durch Filtration und luftgetrocknet, um dadurch die genannte Verbindung (9,36 g) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl₃) δppm: 8,10–8,02 (1H, m), 7,76–7,62 (3H, m), 4,73 (2H, s), 4,53 (2H, s), 4,24 (2H, s), 4,15 (2H, q, J = 7Hz), 2,16 (3H, s), 1,24 (3H, t, J = 7Hz)

<Schritt 3>

Synthese von Ethyl-2-[(3-acetoxy-2-oxopropan-1-yl)(benzyloxycarbonyl) amino]acetat

[0521] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Schritt 21 (5,0 g) in Acetonitril (75 ml) wurden Thiophenol (1,40 ml) sowie Cäsiumcarbonat (12,1 g) unter Kühlen mit Eis hinzugegeben. Die Mischung wurde gerührt bei Raumtemperatur für 1 Stunde. Nach weiterer Zugabe von Thiophenol (1,0 ml) und nach Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung durch Celite filtriert. Nach Waschen der Celite mit Methylenchlorid (500 ml) wurde zuerst Triethylamin (5,20 ml) und dann Benzylchloroformiat (4,68 ml) unter Kühlen mit Eis hinzugegeben. Die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe mit Wasser wurde die Reaktionsmischung extrahiert mit Methylenchlorid. Die organische Schicht wurde gewaschen mit einer gesättigten Natriumchloridlösung und anschließend getrocknet über wasserfreiem Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter vermindertem Druck und der resultierende Rückstand wurde aufgereinigt durch eine

Säulenchromatografie mit Silicagel (Eluent; n-Hexan : Ethylacetat = 20:1 – 2:1), um die genannte Verbindung (1,41 g) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*DMSO-d₆, 100°C) δppm: 7,38–7,24 (5H, m), 5,08 (2H, s), 4,75 (2H, s), 4,25 (2H, s), 4,10 (2H, q, J = 7Hz), 4,03 (2H, s), 2,07 (3H, s), 1,17 (3H, t, J = 7Hz)

<Schritt 4>

Synthese von Ethyl-2-[[2-(acetoxymethyl)-3,8-diaza-8benzyl-1-oxaspiro[bicyclo[4.5]decan-2-yl]methyl](benzyloxycarbonyl)amino]acetat

[0522] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Schritt 3 (1,0 g) und 4-(Aminomethyl)-1-benzyl-4-hydroxypiperidin (879 mg) in Methylenchlorid (50 ml) wurden Essigsäure (0,1 ml) und 3A- Molekularsieve (2,0 g) hinzugegeben. Die Mischung wurde unter Rückfluss für 2 Stunden erhitzt. Die Reaktionsmischung ließ man abkühlen und reinigte sie mit einer Säulenchromatografie mit Silicagel (Eluent; Methylenchlorid : Methanol = 100:0 – 50:1 – 20:1), um die genannte Verbindung quantitativ zu erhalten.

NMR- Spektrum (*DMSO-d₆, 100°C) δppm: 7,37–7,16 (10H, m), 5,07 (2H, s), 4,21–3,88 (6H, m), 3,54–3,34 (2H, m), 3,44 (2H, s), 3,30–3,20 (1H, m), 2,90–2,76 (2H, m), 2,52–2,38 (2H, m), 2,34–2,22 (2H, m), 1,94 (3H, s), 1,65–1,45 (4H, m), 1,16 (3H, t, J = 7Hz)

<Schritt 5>

Synthese von 6-(Acetoxymethyl)-1,4-diaza-1'-benzyl-4-benzyloxycarbonyl-7-oxaspiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0523] Die Lösung der Verbindung, erhalten in Schritt 4 (1,60 g) in Toluol (32 ml) wurde gerührt in einer versiegelten Phiole bei 180°C für 2 Stunden. Die Reaktionsmischung wurde konzentriert unter vermindertem Druck und der resultierende Rückstand wurde aufgereinigt durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel (Eluent; Methylenchlorid : Methanol = 50:1 – 20:1), um die genannte Verbindung (890 mg) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*DMSO-d₆, 100°C) δppm: 7,38–7,16 (10H, m), 5,11 (2H, s), 4,38 (1H, d, J = 13Hz), 4,30–3,99 (4H, m), 3,82 (1H, d, J = 18Hz), 3,47 (2H, s), 3,09 (1H, d, J = 11 Hz), 3,00 (1H, d, J = 13Hz), 2,58–2,22 (4H, m), 1,94 (3H, s), 1,80–1,72 (2H, m), 1,56–1,50 (2H, m)

<Schritt 6>

Synthese von 1,4-Diaza-1'-benzyl-4-(benzyloxycarbonyl)-6-(hydroxymethyl)-7-oxaspiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0524] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Schritt 5 (400 mg) in Ethanol (8 ml) wurde Hydrazinmonohydrat (0,38 ml) unter Kühlen mit Eis hinzugegeben. Die Mischung wurde gerührt über Nacht bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wurde konzentriert und der resultierende Rückstand wurde aufgereinigt durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel (Eluent; Methylenchlorid : Methanol = 50:1 – 25:1), um die genannte Verbindung (329 mg) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*DMSO-d₆, 100°C) δppm: 7,38–7,16 (10H, m), 5,10 (2H, s), 4,76–4,67 (1H, m), 4,29 (1H, d, J = 13Hz), 4,17 (1H, d, J = 18Hz), 4,10 (1H, d, J = 11Hz), 3,81 (1H, d, J = 18Hz), 3,47 (2H, s), 3,44–3,35 (2H, m), 3,09 (1H, d, J = 11 Hz), 2,99–2,91 (1H, m), 2,59–2,42 (2H, m), 2,37–2,24 (2H, m), 1,86–1,72 (2H, m), 1,58–1,42 (2H, m)

<Schritt 7>

Synthese von 1,4-Diaza-4-(benzyloxycarbonyl)-6-(hydroxymethyl)-7-oxaspiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0525] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Schritt 6 (100 mg) und zu 1,8-Bis(N,N-di-methylamino)naphthalin (9,2 mg) in 1,2-Dichlorethan (3 ml) wurde 1-Chloroethylchloroformiat (58 µl) unter Kühlen mit Eis hinzugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt. Anschließend wurde Methanol (3 ml) zur Reaktionsmischung hinzugegeben, und die Mischung wurde erhitzt unter Rühren bei einer Umgebungstemperatur von 70°C. Die Reaktionsmischung ließ man abkühlen und konzentrierte sie auf. Zu dem Rückstand wurde 1N Salzsäure hinzugefügt, und Benzylchlorid wurde mit Diethylether extrahiert. Die Schicht aus Diethylether wurde des Weiteren mit 1N Salzsäure extrahiert und mit der oben genannten wässrigen Schicht vereinigt. Die wässrige Schicht wurde auf einen pH- Wert von 9 eingestellt mit Natriumcarbonat

unter Kühlen mit Eis und wurde extrahiert mit Methylenchlorid. Die organische Schicht wurde gewaschen mit einer gesättigten Natriumchloridlösung und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der resultierende Rückstand wurde aufgereinigt durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel [Chromatorex NHTM] (Eluent; Methylenchlorid : Methanol = 50:1 – 25:1), um die genannte Verbindung quantitativ zu erhalten.

NMR- Spektrum (*DMSO-d₆, 100°C) δppm: 7,38–7,26 (5H, m), 5,11 (2H, s), 4,69 (1H, brs), 4,30 (1H, d, J = 13Hz), 4,18 (1H, d, J = 18Hz), 4,12 (1H, d, J = 11 Hz), 3,81 (1H, d, J = 18Hz), 3,40 (2H, s), 3,06 (1H, d, J = 11 Hz), 2,94 (1H, d, J = 13Hz), 3,02–2,74 (2H, m), 2,62–2,50 (2H, m), 1,72–1,66 (2H, m), 1,44–1,36 (2H, m)

<Schritt 8>

Synthese von 1,4-Diaza-6-(hydroxymethyl)-7-oxaspiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0526] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Schritt 7 (4,5 mg) in Methanol (1 ml) wurde 10 % an Palladium- Aktiv- Kohle (2 mg) hinzugefügt, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 2 Stunden unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert durch Celite und gewaschen mit Methanol. Das Filtrat wurde konzentriert, um die genannte Verbindung quantitativ zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl₃) δppm: 4,42 (1H, d, J = 12Hz), 3,77–3,58 (4H, m), 3,50 (1H, d, J = 18Hz), 3,05 (1H, d, J = 12Hz), 3,10–2,94 (2H, m), 2,82–2,70 (2H, m), 2,67 (1H, d, J = 12Hz), 1,90–1,46 (4H, m)

(Referenz- Beispiel 2)

<Schritt 1>

Synthese von 1,4-Diaza-1'-benzyl-6-(hydroxymethyl)-7-oxaspiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0527] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten im Referenz- Beispiel 1 <Schritt 6> (25,0 mg) in Acetonitril (1 ml) wurde Trimethylsilaniodid (20 µl) unter Kühlen mit Eis hinzugegeben. Die Mischung wurde gerührt unter Kühlen mit Eis für 30 Minuten und dann bei Raumtemperatur für 3 Tage. Trimethylsilaniodid (0,2 ml) wurde des Weiteren hinzugefügt und die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zu der Reaktionsmischung wurde 1N Salzsäure unter Kühlen mit Eis hinzugegeben und das Benzylidiodid wurde extrahiert mit Diethylether. Die organische Schicht wurde extrahiert mit 1 N Salzsäure und vereinigt mit der vorigen wässrigen Schicht. Nach Einstellen des pH- Wertes auf 9 mit Natriumcarbonat wurde die wässrige Schicht aufkonzentriert. Zu dem resultierenden Rückstand wurde Methylenchlorid hinzugegeben und der unlösliche Anteil wurde entfernt durch Filtration und das Filtrat wurde gewaschen mit Methylenchlorid und konzentriert, um die genannte Verbindung (18,3 mg) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl₃) δppm: 7,36–7,22 (5H, m), 4,37 (1H, d, J = 12Hz), 3,76–3,42 (5H, m), 3,51 (2H, s), 3,05 (1H, d, J = 12Hz), 2,70–2,48 (3H, m), 2,46–2,29 (2H, m), 1,94–1,73 (2H, m), 1,70–1,50 (2H, m)

<Schritt 2>

Synthese von 1,4-Diaza-1'-benzyl-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-(hydroxymethyl)-7-oxaspiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0528] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Schritt 1 (13,5 mg) und Triethylamin (9 µl) in Methylenchlorid (0,5 ml) wurde 6- Chloronaphthalin-2-sulfonylchlorid (12 mg) unter Kühlen mit Eis hinzugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 5 Tage gerührt. Nach Zugabe von Wasser unter Kühlen mit Eis wurde die Reaktionsmischung mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Schicht wurde gewaschen mit einer gesättigten Natriumchloridlösung und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der resultierende Rückstand wurde aufgereinigt durch eine präparative Dünnschicht-Chromatografie (Entwickler; Methylenchlorid : Methanol = 20:1), um die genannte Verbindung (2,8 mg) zu erhalten.

(Referenz- Beispiel 3)

<Schritt 1>

Synthese von Ethyl-2-[(benzyloxycarbonyl)(2,2-diethoxyethyl)amino]acetat

[0529] Zu Aminoacetaldehyddiethylacetal (43,6 ml) wurde tropfenweise Ethylbromacetat (34,5 ml) unter Küh-

len mit Eis hinzugegeben sowie N,N- Dimethylformamid (150 ml), Cäsiumcarbonat (97,7 g) und Natriumiodid (4,5 g) wurden hinzugegeben. Die Mischung wurde gerührt über Nacht bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wurde auf Eiswasser gegossen, auf einen pH- Wert von 1 eingestellt mit Salzsäure und extrahiert mit Ethylacetat. Die wässrige Schicht wurde eingestellt auf einen pH- Wert von 10 mit Natriumcarbonat und extrahiert mit Methylenchlorid. Anschließend wurde die organische Schicht getrocknet über wasserfreiem Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der resultierende Rückstand wurde aufgelöst in Methylenchlorid (200 ml), und Triethylamin (16,1 ml) wurde hinzugefügt. Anschließend wurde eine Lösung von Benzylchloroformiat (16,5 ml) in Methylenchlorid (20 ml) tropfenweise über 30 Minuten unter Kühlen mit Eis hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde gerührt unter Kühlen mit Eis für 30 Minuten, dann bei Raumtemperatur für 1 Stunde und anschließend extrahiert mit 1N Salzsäure. Die organische Schicht wurde gewaschen mit einer gesättigten Natriumchloridlösung und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Der resultierende Rückstand wurde aufgereinigt durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel (Eluent; n-Hexan : Diethylether = 2:1 – 1:1), um die genannte Verbindung (28,9 g) zu erhalten.

NMR- Spektrum (^1H NMR, CDCl_3) δ ppm: 7,42–7,25 (5H, m), 5,24–5,08 (2H, m), 4,62–4,44 (1H, m), 4,23–4,07 (4H, m), 3,78–3,36 (6H, m), 1,30–1,11 (9H, m)

<Schritt 2>

Synthese von Ethyl-2-[(benzyloxycarbonyl)(formylmethyl)amino]acetat

[0530] Nach Zugabe von Wasser (60 ml) zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Schritt 1 (14,1 g) in Chloroform (120 ml) wurde Trifluoressigsäure (153 ml) tropfenweise über 2 Stunden unter Kühlen mit Eis hinzugegeben. Die Mischung wurde gerührt unter Kühlen mit Eis für 1 Stunde und bei Raumtemperatur für 1,5 Stunden. Nach Zugabe von Wasser zur Reaktionsmischung und nach Extrahieren mit Methylenchlorid wurde die organische Schicht mit einer wässrigen Lösung an 10 % Kaliumcarbonat, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, um die genannte Verbindung (10,3 g) zu erhalten.

NMR- Spektrum (^1H NMR, CDCl_3) δ ppm: 9,70–9,56 (1H, m), 7,40–7,26 (5H, m), 5,23–5,11 (2H, m), 4,25–4,01 (6H, m), 1,32–1,18 (3H, m)

<Schritt 3>

Synthese von 2-[[[(3,8-Diaza-8-benzyl-1-oxaspiro[4.3.0]decan-2-yl)methyl](benzyloxycarbonyl)amino]essigsäure

[0531] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Schritt 2 (1,35 g) in Methanol (25 ml) wurde eine Lösung an Lithiumhydroxidmonohydrat (0,24 g) in Wasser (10 ml) unter Kühlen mit Eis hinzugegeben. Die Mischung wurde unter Kühlen mit Eis für 10 Minuten gerührt und bei Raumtemperatur für 40 Minuten. Die Reaktionsmischung wurde konzentriert unter vermindertem Druck und zum resultierenden Rückstand wurde Wasser hinzugegeben, gefolgt von einer Extraktion mit Ethylacetat. Die wässrige Schicht wurde eingestellt auf einen pH-Wert von 2 mit 6N Salzsäure und extrahiert mit Ethylacetat. Die organische Schicht wurde gewaschen mit Wasser und einer gesättigten Natriumchloridlösung und getrocknet über wasserfreiem Natriumsulfat. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, um eine Verbindung zu erhalten. Zu einer Lösung dieser Verbindung (1,21 g) in Methylenchlorid (40 ml) wurde Toluol (40 ml), 4-(Aminomethyl)-1-benzyl-4-hydroxypiperidin (1,06 g) und Magnesiumsulfat (2,90 g) hinzugegeben, und die Mischung wurde gerührt über Nacht bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und das Filtrat wurde konzentriert unter vermindertem Druck. Der resultierende Rückstand wurde in einen Feststoff überführt durch Zugabe von Diethylether und anschließend wurde der Feststoffanteil eingesammelt durch Filtration und getrocknet im Vakuum, um dadurch die genannte Verbindung (2,05 g) zu erhalten.

NMR- Spektrum (^1H NMR, $\text{DMSO}-d_6$, 100°C) δ ppm: 7,39–7,15 (10H, m), 5,15–4,98 (2H, m), 4,62–4,57 (1H, m), 4,13–3,91 (2H, m), 3,67–3,25 (4H, m), 2,88–2,60 (2H, m), 2,56–2,26 (4H, m), 1,65–1,33 (4H, m)

<Schritt 4>

Synthese von 1,4-Diaza-1'-benzyl-4-(benzyloxycarbonyl)-7-oxaspiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0532] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Schritt 3 (1,61 g) in Methylenchlorid (30 ml) wurde Dicyclohexylcarbodiimid (0,81 g) unter Kühlen mit Eis hinzugegeben. Die Mischung wurde gerührt für 30 Minuten unter Kühlen mit Eis und über Nacht bei Raumtemperatur. Anschließend wurde der unlösliche Anteil durch Fil-

tration entfernt. Die Reaktionsmischung wurde konzentriert unter vermindertem Druck und der resultierende Rückstand wurde aufgereinigt durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel (Eluent; Ethylacetat : Methanol = 9:1), um die genannte Verbindung (0,63 g) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*DMSO-d₆, 100°C) δppm: 7,40–7,15 (10H, m), 5,12 (2H, s), 5,00 (1H, dd, J = 4,9Hz), 4,35–4,27 (1H, m), 4,21 (1H, d, J = 18Hz), 3,76 (1H, d, J = 18Hz), 3,70 (1H, d, J = 11 Hz), 3,48 (2H, s), 3,10 (1H, d, J = 11 Hz), 3,00–2,88 (1H, m), 2,57–2,32 (4H, m), 1,84–1,55 (4H, m)

<Schritt 5>

Synthese von 1,4-Diaza-4-(benzyloxycarbonyl)-7-oxaspiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0533] Die Prozedur von Referenz- Beispiel 1 <Schritt 7> wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Schritt 4 (1,00 g), um die genannte Verbindung (0,57 g) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*DMSO-d₆, 100°C) δppm: 7,38–7,27 (5H, m), 5,12 (2H, s), 5,01 (1H, dd, J = 4,9Hz), 4,36–4,27 (1H, m), 4,26–4,17 (1H, m), 3,81–3,65 (2H, m), 3,12–3,06 (1H, m), 2,98–2,74 (3H, m), 2,64–2,54 (2H, m), 1,67–1,60 (2H, m), 1,55–1,47 (2H, m)

<Schritt 6>

Synthese von 1,4-Diaza-4-(benzyloxycarbonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0534] Zu einer Lösung der Verbindung, erhalten in Schritt 5 (0,1 g) und 4-Chloropyridin (0,33 g) in Ethanol (2,9 ml) wurde N-Ethyläthylisopropylamin (56 µl) hinzugegeben. Die Mischung wurde erhitzt unter Rühren in einer versiegelten Vial bei 150 – 160°C. Die Reaktionsmischung wurde konzentriert unter vermindertem Druck und der Rückstand wurde aufgereinigt durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel [ChromatorexNHTM] (Eluent; Ethylacetat : Methanol = 98:2 – 95:5). Die Fraktion, welche die Verbindung von Interesse enthielt, wurde aufkonzentriert unter vermindertem Druck und kristallisiert aus n-Hexandiethylether. Die Kristalle wurden gesammelt durch Filtration und luftgetrocknet, um die genannte Verbindung (60 mg) zu erhalten.

NMR- Spektrum (DMSO-d₆, 100°C) δppm: 8,13 (2H, dd, J = 2,5Hz), 7,40–7,25 (5H, m), 6,76 (2H, dd, J = 2,5Hz), 5,13 (2H, s), 5,07 (1H, dd, J = 4,9Hz), 4,38–4,28 (1H, m), 4,23 (1H, d, J = 18Hz), 3,84–3,73 (2H, m), 3,52–3,23 (4H, m), 3,17 (1H, d, J = 11 Hz), 3,04–2,92 (1H, m), 1,90–1,60 (4H, m)

<Schritt 7>

Synthese von 1,4-Diaza-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0535] Die Prozedur von Referenz- Beispiel 1 <Schritt 8> wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Schritt 6. Zu einer Lösung dieser Verbindung (100 mg) in Methanol (2,4 ml) wurde eine 10 %ige Palladium- Kohle (20 mg) hinzugegeben. Nach Rühren bei Raumtemperatur für 1 Stunde und einer Wasserstoffatmosphäre wurde die Reaktionsmischung filtriert. Das Filtrat wurde konzentriert unter vermindertem Druck und der resultierende Rückstand wurde aufgereinigt durch eine Säulenchromatografie mit Silicagel [ChromatorexNHTM] (Eluent; Ethylacetat : Methanol = 9:1), um die genannte Verbindung (60 mg) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl₃) δppm: 8,31–8,22 (2H, m), 6,72–6,63 (2H, m), 5,00 (1H, dd, J = 4,8Hz), 3,96–3,88 (1H, m), 3,65–3,28 (7H, m), 3,19–3,10 (1H, m), 2,66 (1H, dd, J = 8,13Hz), 2,00–1,55 (4H, m)

(Referenz- Beispiel 4)

<Schritt 1>

Synthese von 1,4-Diaza-1'-benzyl-7-oxaspiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0536] Die Prozedur des Referenz- Beispiels 2 <Schritt 1> wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Referenz- Beispiel 3 <Schritt 4> (50 mg), um die genannte Verbindung (15 mg) zu erhalten.

NMR- Spektrum (*CDCl₃) δppm: 7,40–7,25 (5H, m), 4,94 (1H, dd, J = 4,8Hz), 3,83 (1H, d, J = 11 Hz), 3,62–3,37 (5H, m), 3,14 (1H, d, J = 11 Hz), 2,62 (1H, dd, J = 8,13Hz), 2,65–2,35 (4H, m), 1,95–1,53 (4H, m)

<Schritt 2>

Synthese von 1,4-Diaza-1'-benzyl-4-(6-chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-7-oxaspiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0537] Die Prozedur von Referenz- Beispiel 2 <Schritt 2> wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Schritt 1 (10,0 mg), um die genannte Verbindung quantitativ zu erhalten.

<Schritt 3>

[0538] Die Prozedur von Beispiel 1 <Schritt A- 1> wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Schritt 1 (10 mg), um die genannte Verbindung (22 mg) zu erhalten.

(Referenz- Beispiel 5)

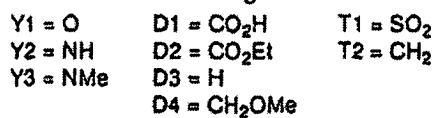
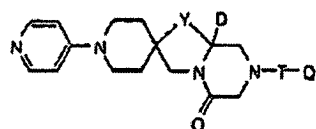
Synthese von 1,4-Diaza-7-oxaspiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on

[0539] Die Prozedur von Referenz- Beispiel 1 <Schritt 8> wurde wiederholt unter Verwendung der Verbindung, erhalten in Referenz- Beispiel 3 <Schritt 5> (10,0 mg), um die genannte Verbindung (6,0 mg) zu erhalten. NMR- Spektrum (*CDCl₃) δppm: 4,97 (1H, dd, J = 4,8Hz), 3,87 (1H, d, J = 12Hz), 3,59 (1H, d, J = 18Hz), 3,51–3,38 (2H, m), 3,15 (1H, d, J = 12Hz), 3,15–2,97 (2H, m), 2,94–2,77 (2H, m), 2,63 (1H, dd, J = 8,13Hz), 1,88–1,63 (4H, m)

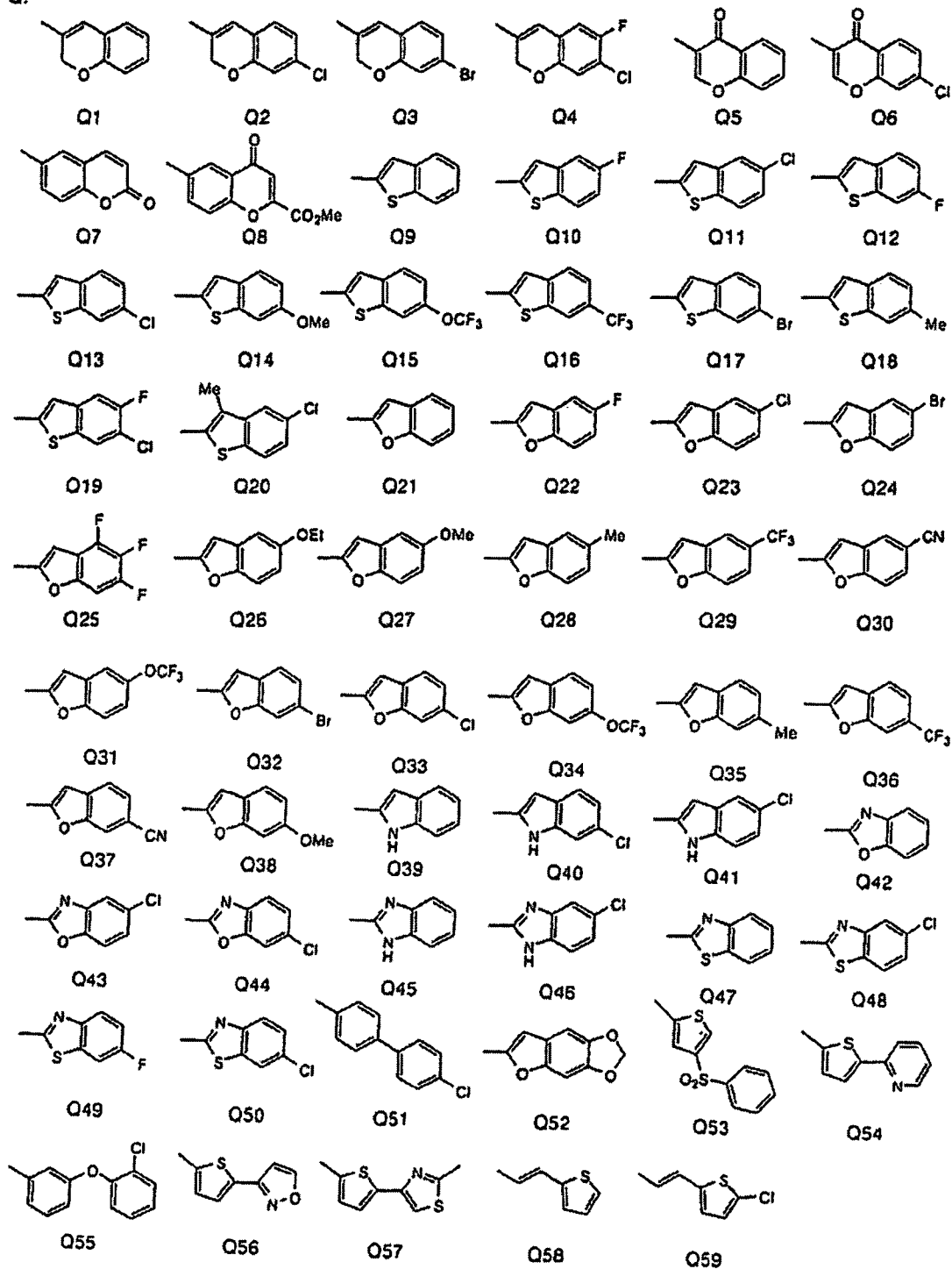
[0540] Die Strukturen der Verbindungen der vorliegenden Erfindung, erhalten in den Beispielen, wie oben erwähnt, sind in den [Fig. 1](#) – [Fig. 9](#) dargestellt. Die Synthesepfade der Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind in den [Fig. 11](#) – [Fig. 20](#) dargestellt.

[0541] Des Weiteren sind NMR- Spektrendaten dieser Beispiele in den [Fig. 21](#) – [Fig. 32](#) dargestellt.

[0542] Darüber hinaus werden die Verbindung, welche unten erwähnt werden, auch in der gleichen Art und Weise wie in den Beispielen synthetisiert.



Q:



Beispiel Nr.	Y	D	T	Q
83	Y1	D1	T1	Q1
84	Y1	D1	T1	Q2
85	Y1	D1	T1	Q3
86	Y1	D1	T1	Q4
87	Y1	D1	T1	Q5
88	Y1	D1	T1	Q6
89	Y1	D1	T1	Q7
90	Y1	D1	T1	Q8
91	Y1	D1	T1	Q9
92	Y1	D1	T1	Q10
93	Y1	D1	T1	Q11
94	Y1	D1	T1	Q12
95	Y1	D1	T1	Q13
96	Y1	D1	T1	Q14
97	Y1	D1	T1	Q15
98	Y1	D1	T1	Q16
99	Y1	D1	T1	Q17
100	Y1	D1	T1	Q18
101	Y1	D1	T1	Q19
102	Y1	D1	T1	Q20
103	Y1	D1	T1	Q21
104	Y1	D1	T1	Q22
105	Y1	D1	T1	Q23
106	Y1	D1	T1	Q24
107	Y1	D1	T1	Q25
108	Y1	D1	T1	Q26
109	Y1	D1	T1	Q27
110	Y1	D1	T1	Q28
111	Y1	D1	T1	Q29
112	Y1	D1	T1	Q30
113	Y1	D1	T1	Q31
114	Y1	D1	T1	Q32
115	Y1	D1	T1	Q33
116	Y1	D1	T1	Q34
117	Y1	D1	T1	Q35
118	Y1	D1	T1	Q36
119	Y1	D1	T1	Q37
120	Y1	D1	T1	Q38
121	Y1	D1	T1	Q39
122	Y1	D1	T1	Q40
123	Y1	D1	T1	Q41
124	Y1	D1	T1	Q42
125	Y1	D1	T1	Q43
126	Y1	D1	T1	Q44
127	Y1	D1	T1	Q45
128	Y1	D1	T1	Q46
129	Y1	D1	T1	Q47
130	Y1	D1	T1	Q48
131	Y1	D1	T1	Q49
132	Y1	D1	T1	Q50

Beispiel Nr.	Y	D	T	Q
133	Y1	D1	T1	Q51
134	Y1	D1	T1	Q52
135	Y1	D1	T1	Q53
136	Y1	D1	T1	Q54
137	Y1	D1	T1	Q55
138	Y1	D1	T1	Q56
139	Y1	D1	T1	Q57
140	Y1	D1	T1	Q58
141	Y1	D1	T1	Q59
142	Y1	D2	T1	Q1
143	Y1	D2	T1	Q2
144	Y1	D2	T1	Q3
145	Y1	D2	T1	Q4
146	Y1	D2	T1	Q5
147	Y1	D2	T1	Q6
148	Y1	D2	T1	Q7
149	Y1	D2	T1	Q8
150	Y1	D2	T1	Q9
151	Y1	D2	T1	Q10
152	Y1	D2	T1	Q11
153	Y1	D2	T1	Q12
154	Y1	D2	T1	Q13
155	Y1	D2	T1	Q14
156	Y1	D2	T1	Q15
157	Y1	D2	T1	Q16
158	Y1	D2	T1	Q17
159	Y1	D2	T1	Q18
160	Y1	D2	T1	Q19
161	Y1	D2	T1	Q20
162	Y1	D2	T1	Q21
163	Y1	D2	T1	Q22
164	Y1	D2	T1	Q23
165	Y1	D2	T1	Q24
166	Y1	D2	T1	Q25
167	Y1	D2	T1	Q26
168	Y1	D2	T1	Q27
169	Y1	D2	T1	Q28
170	Y1	D2	T1	Q29
171	Y1	D2	T1	Q30
172	Y1	D2	T1	Q31
173	Y1	D2	T1	Q32
174	Y1	D2	T1	Q33
175	Y1	D2	T1	Q34
176	Y1	D2	T1	Q35
177	Y1	D2	T1	Q36
178	Y1	D2	T1	Q37
179	Y1	D2	T1	Q38
180	Y1	D2	T1	Q39
181	Y1	D2	T1	Q40
182	Y1	D2	T1	Q41

Beispiel Nr.	Y	D	T	Q
183	Y1	D2	T1	Q42
184	Y1	D2	T1	Q43
185	Y1	D2	T1	Q44
186	Y1	D2	T1	Q45
187	Y1	D2	T1	Q46
188	Y1	D2	T1	Q47
189	Y1	D2	T1	Q48
190	Y1	D2	T1	Q49
191	Y1	D2	T1	Q50
192	Y1	D2	T1	Q51
193	Y1	D2	T1	Q52
194	Y1	D2	T1	Q53
195	Y1	D2	T1	Q54
196	Y1	D2	T1	Q55
197	Y1	D2	T1	Q56
198	Y1	D2	T1	Q57
199	Y1	D2	T1	Q58
200	Y1	D2	T1	Q59
201	Y1	D3	T1	Q1
202	Y1	D3	T1	Q2
203	Y1	D3	T1	Q3
204	Y1	D3	T1	Q4
205	Y1	D3	T1	Q5
206	Y1	D3	T1	Q6
207	Y1	D3	T1	Q7
208	Y1	D3	T1	Q8
209	Y1	D3	T1	Q9
210	Y1	D3	T1	Q10
211	Y1	D3	T1	Q11
212	Y1	D3	T1	Q12
213	Y1	D3	T1	Q13
214	Y1	D3	T1	Q14
215	Y1	D3	T1	Q15
216	Y1	D3	T1	Q16
217	Y1	D3	T1	Q17
218	Y1	D3	T1	Q18
219	Y1	D3	T1	Q19
220	Y1	D3	T1	Q20
221	Y1	D3	T1	Q21
222	Y1	D3	T1	Q22
223	Y1	D3	T1	Q23
224	Y1	D3	T1	Q24
225	Y1	D3	T1	Q25
226	Y1	D3	T1	Q26
227	Y1	D3	T1	Q27
228	Y1	D3	T1	Q28
229	Y1	D3	T1	Q29
230	Y1	D3	T1	Q30
231	Y1	D3	T1	Q31
232	Y1	D3	T2	Q1

Beispiel Nr.	Y	D	T	Q
233	Y1	D3	T2	Q2
234	Y1	D3	T2	Q3
235	Y1	D3	T2	Q4
236	Y1	D3	T2	Q5
237	Y1	D3	T2	Q6
238	Y1	D3	T2	Q7
239	Y1	D3	T2	Q8
240	Y1	D3	T2	Q9
241	Y1	D3	T2	Q10
242	Y1	D3	T2	Q11
243	Y1	D3	T2	Q12
244	Y1	D3	T2	Q13
245	Y1	D3	T2	Q14
246	Y1	D3	T2	Q15
247	Y1	D3	T2	Q16
248	Y1	D3	T2	Q17
249	Y1	D3	T2	Q18
250	Y1	D3	T2	Q19
251	Y1	D3	T2	Q20
252	Y1	D3	T2	Q21
253	Y1	D3	T2	Q22
254	Y1	D3	T2	Q23
255	Y1	D3	T2	Q24
256	Y1	D3	T2	Q25
257	Y1	D3	T2	Q26
258	Y1	D3	T2	Q27
259	Y1	D3	T2	Q28
260	Y1	D3	T2	Q29
261	Y1	D3	T2	Q30
262	Y1	D3	T2	Q31
263	Y2	D3	T1	Q1
264	Y2	D3	T1	Q2
265	Y2	D3	T1	Q3
266	Y2	D3	T1	Q4
267	Y2	D3	T1	Q5
268	Y2	D3	T1	Q6
269	Y2	D3	T1	Q7
270	Y2	D3	T1	Q8
271	Y2	D3	T1	Q9
272	Y2	D3	T1	Q10
273	Y2	D3	T1	Q11
274	Y2	D3	T1	Q12
275	Y2	D3	T1	Q13
276	Y2	D3	T1	Q14
277	Y2	D3	T1	Q15
278	Y2	D3	T1	Q16
279	Y2	D3	T1	Q17
280	Y2	D3	T1	Q18
281	Y2	D3	T1	Q19
282	Y2	D3	T1	Q20

Beispiel Nr.	Y	D	T	Q
283	Y2	D3	T1	Q21
284	Y2	D3	T1	Q22
285	Y2	D3	T1	Q23
286	Y2	D3	T1	Q24
287	Y2	D3	T1	Q25
288	Y2	D3	T1	Q26
289	Y2	D3	T1	Q27
290	Y2	D3	T1	Q28
291	Y2	D3	T1	Q29
292	Y2	D3	T1	Q30
293	Y2	D3	T1	Q31
294	Y2	D3	T2	Q1
295	Y2	D3	T2	Q2
296	Y2	D3	T2	Q3
297	Y2	D3	T2	Q4
298	Y2	D3	T2	Q5
299	Y2	D3	T2	Q6
300	Y2	D3	T2	Q7
301	Y2	D3	T2	Q8
302	Y2	D3	T2	Q9
303	Y2	D3	T2	Q10
304	Y2	D3	T2	Q11
305	Y2	D3	T2	Q12
306	Y2	D3	T2	Q13
307	Y2	D3	T2	Q14
308	Y2	D3	T2	Q15
309	Y2	D3	T2	Q16
310	Y2	D3	T2	Q17
311	Y2	D3	T2	Q18
312	Y2	D3	T2	Q19
313	Y2	D3	T2	Q20
314	Y2	D3	T2	Q21
315	Y2	D3	T2	Q22
316	Y2	D3	T2	Q23
317	Y2	D3	T2	Q24
318	Y2	D3	T2	Q25
319	Y2	D3	T2	Q26
320	Y2	D3	T2	Q27
321	Y2	D3	T2	Q28
322	Y2	D3	T2	Q29
323	Y2	D3	T2	Q30
324	Y2	D3	T2	Q31
325	Y3	D3	T1	Q1
326	Y3	D3	T1	Q2
327	Y3	D3	T1	Q3
328	Y3	D3	T1	Q4
329	Y3	D3	T1	Q5
330	Y3	D3	T1	Q6
331	Y3	D3	T1	Q7
332	Y3	D3	T1	Q8

Beispiel Nr.	Y	D	T	Q
333	Y3	D3	T1	Q9
334	Y3	D3	T1	Q10
335	Y3	D3	T1	Q11
336	Y3	D3	T1	Q12
337	Y3	D3	T1	Q13
338	Y3	D3	T1	Q14
339	Y3	D3	T1	Q15
340	Y3	D3	T1	Q16
341	Y3	D3	T1	Q17
342	Y3	D3	T1	Q18
343	Y3	D3	T1	Q19
344	Y3	D3	T1	Q20
345	Y3	D3	T1	Q21
346	Y3	D3	T1	Q22
347	Y3	D3	T1	Q23
348	Y3	D3	T1	Q24
349	Y3	D3	T1	Q25
350	Y3	D3	T1	Q26
351	Y3	D3	T1	Q27
352	Y3	D3	T1	Q28
353	Y3	D3	T1	Q29
354	Y3	D3	T1	Q30
355	Y3	D3	T1	Q31
356	Y3	D3	T2	Q1
357	Y3	D3	T2	Q2
358	Y3	D3	T2	Q3
359	Y3	D3	T2	Q4
360	Y3	D3	T2	Q5
361	Y3	D3	T2	Q6
362	Y3	D3	T2	Q7
363	Y3	D3	T2	Q8
364	Y3	D3	T2	Q9
365	Y3	D3	T2	Q10
366	Y3	D3	T2	Q11
367	Y3	D3	T2	Q12
368	Y3	D3	T2	Q13
369	Y3	D3	T2	Q14
370	Y3	D3	T2	Q15
371	Y3	D3	T2	Q16
372	Y3	D3	T2	Q17
373	Y3	D3	T2	Q18
374	Y3	D3	T2	Q19
375	Y3	D3	T2	Q20
376	Y3	D3	T2	Q21
377	Y3	D3	T2	Q22
378	Y3	D3	T2	Q23
379	Y3	D3	T2	Q24
380	Y3	D3	T2	Q25
381	Y3	D3	T2	Q26
382	Y3	D3	T2	Q27

Beispiel Nr.	Y	D	T	Q
383	Y3	D3	T2	Q28
384	Y3	D3	T2	Q29
385	Y3	D3	T2	Q30
386	Y3	D3	T2	Q31
387	Y1	D4	T1	Q1
388	Y1	D4	T1	Q2
389	Y1	D4	T1	Q3
390	Y1	D4	T1	Q4
391	Y1	D4	T1	Q5
392	Y1	D4	T1	Q6
393	Y1	D4	T1	Q7
394	Y1	D4	T1	Q8
395	Y1	D4	T1	Q9
396	Y1	D4	T1	Q10
397	Y1	D4	T1	Q11
398	Y1	D4	T1	Q12
399	Y1	D4	T1	Q13
400	Y1	D4	T1	Q14
401	Y1	D4	T1	Q15
402	Y1	D4	T1	Q16
403	Y1	D4	T1	Q17
404	Y1	D4	T1	Q18
405	Y1	D4	T1	Q19
406	Y1	D4	T1	Q20
407	Y1	D4	T1	Q21
408	Y1	D4	T1	Q22
409	Y1	D4	T1	Q23
410	Y1	D4	T1	Q24
411	Y1	D4	T1	Q25
412	Y1	D4	T1	Q26
413	Y1	D4	T1	Q27
414	Y1	D4	T1	Q28
415	Y1	D4	T1	Q29
416	Y1	D4	T1	Q30
417	Y1	D4	T1	Q31
418	Y1	D4	T2	Q1
419	Y1	D4	T2	Q2
420	Y1	D4	T2	Q3
421	Y1	D4	T2	Q4
422	Y1	D4	T2	Q5
423	Y1	D4	T2	Q6
424	Y1	D4	T2	Q7
425	Y1	D4	T2	Q8
426	Y1	D4	T2	Q9
427	Y1	D4	T2	Q10
428	Y1	D4	T2	Q11
429	Y1	D4	T2	Q12
430	Y1	D4	T2	Q13
431	Y1	D4	T2	Q14
432	Y1	D4	T2	Q15

Beispiel Nr.	Y	D	T	Q
433	Y1	D4	T2	Q16
434	Y1	D4	T2	Q17
435	Y1	D4	T2	Q18
436	Y1	D4	T2	Q19
437	Y1	D4	T2	Q20
438	Y1	D4	T2	Q21
439	Y1	D4	T2	Q22
440	Y1	D4	T2	Q23
441	Y1	D4	T2	Q24
442	Y1	D4	T2	Q25
443	Y1	D4	T2	Q26
444	Y1	D4	T2	Q27
445	Y1	D4	T2	Q28
446	Y1	D4	T2	Q29
447	Y1	D4	T2	Q30
448	Y1	D4	T2	Q31
449	Y2	D4	T1	Q1
450	Y2	D4	T1	Q2
451	Y2	D4	T1	Q3
452	Y2	D4	T1	Q4
453	Y2	D4	T1	Q5
454	Y2	D4	T1	Q6
455	Y2	D4	T1	Q7
456	Y2	D4	T1	Q8
457	Y2	D4	T1	Q9
458	Y2	D4	T1	Q10
459	Y2	D4	T1	Q11
460	Y2	D4	T1	Q12
461	Y2	D4	T1	Q13
462	Y2	D4	T1	Q14
463	Y2	D4	T1	Q15
464	Y2	D4	T1	Q16
465	Y2	D4	T1	Q17
466	Y2	D4	T1	Q18
467	Y2	D4	T1	Q19
468	Y2	D4	T1	Q20
469	Y2	D4	T1	Q21
470	Y2	D4	T1	Q22
471	Y2	D4	T1	Q23
472	Y2	D4	T1	Q24
473	Y2	D4	T1	Q25
474	Y2	D4	T1	Q26
475	Y2	D4	T1	Q27
476	Y2	D4	T1	Q28
477	Y2	D4	T1	Q29
478	Y2	D4	T1	Q30
479	Y2	D4	T1	Q31
480	Y2	D4	T2	Q1
481	Y2	D4	T2	Q2
482	Y2	D4	T2	Q3

Beispiel Nr.	Y	D	T	Q
483	Y2	D4	T2	Q4
484	Y2	D4	T2	Q5
485	Y2	D4	T2	Q6
486	Y2	D4	T2	Q7
487	Y2	D4	T2	Q8
488	Y2	D4	T2	Q9
489	Y2	D4	T2	Q10
490	Y2	D4	T2	Q11
491	Y2	D4	T2	Q12
492	Y2	D4	T2	Q13
493	Y2	D4	T2	Q14
494	Y2	D4	T2	Q15
495	Y2	D4	T2	Q16
496	Y2	D4	T2	Q17
497	Y2	D4	T2	Q18
498	Y2	D4	T2	Q19
499	Y2	D4	T2	Q20
500	Y2	D4	T2	Q21
501	Y2	D4	T2	Q22
502	Y2	D4	T2	Q23
503	Y2	D4	T2	Q24
504	Y2	D4	T2	Q25
505	Y2	D4	T2	Q26
506	Y2	D4	T2	Q27
507	Y2	D4	T2	Q28
508	Y2	D4	T2	Q29
509	Y2	D4	T2	Q30
510	Y2	D4	T2	Q31
511	Y3	D4	T1	Q1
512	Y3	D4	T1	Q2
513	Y3	D4	T1	Q3
514	Y3	D4	T1	Q4
515	Y3	D4	T1	Q5
516	Y3	D4	T1	Q6
517	Y3	D4	T1	Q7
518	Y3	D4	T1	Q8
519	Y3	D4	T1	Q9
520	Y3	D4	T1	Q10
521	Y3	D4	T1	Q11
522	Y3	D4	T1	Q12
523	Y3	D4	T1	Q13
524	Y3	D4	T1	Q14
525	Y3	D4	T1	Q15
526	Y3	D4	T1	Q16
527	Y3	D4	T1	Q17
528	Y3	D4	T1	Q18
529	Y3	D4	T1	Q19
530	Y3	D4	T1	Q20
531	Y3	D4	T1	Q21
532	Y3	D4	T1	Q22

Beispiel Nr.	Y	D	T	Q
533	Y3	D4	T1	Q23
534	Y3	D4	T1	Q24
535	Y3	D4	T1	Q25
536	Y3	D4	T1	Q26
537	Y3	D4	T1	Q27
538	Y3	D4	T1	Q28
539	Y3	D4	T1	Q29
540	Y3	D4	T1	Q30
541	Y3	D4	T1	Q31
542	Y3	D4	T2	Q1
543	Y3	D4	T2	Q2
544	Y3	D4	T2	Q3
545	Y3	D4	T2	Q4
546	Y3	D4	T2	Q5
547	Y3	D4	T2	Q6
548	Y3	D4	T2	Q7
549	Y3	D4	T2	Q8
550	Y3	D4	T2	Q9
551	Y3	D4	T2	Q10
552	Y3	D4	T2	Q11
553	Y3	D4	T2	Q12
554	Y3	D4	T2	Q13
555	Y3	D4	T2	Q14
556	Y3	D4	T2	Q15
557	Y3	D4	T2	Q16
558	Y3	D4	T2	Q17
559	Y3	D4	T2	Q18
560	Y3	D4	T2	Q19
561	Y3	D4	T2	Q20
562	Y3	D4	T2	Q21
563	Y3	D4	T2	Q22
564	Y3	D4	T2	Q23
565	Y3	D4	T2	Q24
566	Y3	D4	T2	Q25
567	Y3	D4	T2	Q26
568	Y3	D4	T2	Q27
569	Y3	D4	T2	Q28
570	Y3	D4	T2	Q29
571	Y3	D4	T2	Q30
572	Y3	D4	T2	Q31
573	Y1	D3	T1	Q32
574	Y1	D3	T1	Q33
575	Y1	D3	T1	Q34
576	Y1	D3	T1	Q35
577	Y1	D3	T1	Q36
578	Y1	D3	T1	Q37
579	Y1	D3	T1	Q38
580	Y1	D3	T1	Q39
581	Y1	D3	T1	Q40
582	Y1	D3	T1	Q41

Beispiel Nr.	Y	D	T	Q
583	Y1	D3	T1	Q42
584	Y1	D3	T1	Q43
585	Y1	D3	T1	Q44
586	Y1	D3	T1	Q45
587	Y1	D3	T1	Q46
588	Y1	D3	T1	Q47
589	Y1	D3	T1	Q48
590	Y1	D3	T1	Q49
591	Y1	D3	T1	Q50
592	Y1	D3	T1	Q51
593	Y1	D3	T1	Q52
594	Y1	D3	T1	Q53
595	Y1	D3	T1	Q54
596	Y1	D3	T1	Q55
597	Y1	D3	T1	Q56
598	Y1	D3	T1	Q57
599	Y1	D3	T1	Q58
600	Y1	D3	T1	Q59
601	Y2	D3	T1	Q32
602	Y2	D3	T1	Q33
603	Y2	D3	T1	Q34
604	Y2	D3	T1	Q35
605	Y2	D3	T1	Q36
606	Y2	D3	T1	Q37
607	Y2	D3	T1	Q38
608	Y2	D3	T1	Q39
609	Y2	D3	T1	Q40
610	Y2	D3	T1	Q41
611	Y2	D3	T1	Q42
612	Y2	D3	T1	Q43
613	Y2	D3	T1	Q44
614	Y2	D3	T1	Q45
615	Y2	D3	T1	Q46
616	Y2	D3	T1	Q47
617	Y2	D3	T1	Q48
618	Y2	D3	T1	Q49
619	Y2	D3	T1	Q50
620	Y2	D3	T1	Q51
621	Y2	D3	T1	Q52
622	Y2	D3	T1	Q53
623	Y2	D3	T1	Q54
624	Y2	D3	T1	Q55
625	Y2	D3	T1	Q56
626	Y2	D3	T1	Q57
627	Y2	D3	T1	Q58
628	Y2	D3	T1	Q59
629	Y3	D3	T1	Q32
630	Y3	D3	T1	Q33
631	Y3	D3	T1	Q34
632	Y3	D3	T1	Q35

Beispiel Nr.	Y	D	T	Q
633	Y3	D3	T1	Q36
634	Y3	D3	T1	Q37
635	Y3	D3	T1	Q38
636	Y3	D3	T1	Q39
637	Y3	D3	T1	Q40
638	Y3	D3	T1	Q41
639	Y3	D3	T1	Q42
640	Y3	D3	T1	Q43
641	Y3	D3	T1	Q44
642	Y3	D3	T1	Q45
643	Y3	D3	T1	Q46
644	Y3	D3	T1	Q47
645	Y3	D3	T1	Q48
646	Y3	D3	T1	Q49
647	Y3	D3	T1	Q50
648	Y3	D3	T1	Q51
649	Y3	D3	T1	Q52
650	Y3	D3	T1	Q53
651	Y3	D3	T1	Q54
652	Y3	D3	T1	Q55
653	Y3	D3	T1	Q56
654	Y3	D3	T1	Q57
655	Y3	D3	T1	Q58
656	Y3	D3	T1	Q59
657	Y1	D4	T1	Q32
658	Y1	D4	T1	Q33
659	Y1	D4	T1	Q34
660	Y1	D4	T1	Q35
661	Y1	D4	T1	Q36
662	Y1	D4	T1	Q37
663	Y1	D4	T1	Q38
664	Y1	D4	T1	Q39
665	Y1	D4	T1	Q40
666	Y1	D4	T1	Q41
667	Y1	D4	T1	Q42
668	Y1	D4	T1	Q43
669	Y1	D4	T1	Q44
670	Y1	D4	T1	Q45
671	Y1	D4	T1	Q46
672	Y1	D4	T1	Q47
673	Y1	D4	T1	Q48
674	Y1	D4	T1	Q49
675	Y1	D4	T1	Q50
676	Y1	D4	T1	Q51
677	Y1	D4	T1	Q52
678	Y1	D4	T1	Q53
679	Y1	D4	T1	Q54
680	Y1	D4	T1	Q55
681	Y1	D4	T1	Q56
682	Y1	D4	T1	Q57

Beispiel Nr.	Y	D	T	Q
683	Y1	D4	T1	Q58
684	Y1	D4	T1	Q59
685	Y2	D4	T1	Q32
686	Y2	D4	T1	Q33
687	Y2	D4	T1	Q34
688	Y2	D4	T1	Q35
689	Y2	D4	T1	Q36
690	Y2	D4	T1	Q37
691	Y2	D4	T1	Q38
692	Y2	D4	T1	Q39
693	Y2	D4	T1	Q40
694	Y2	D4	T1	Q41
695	Y2	D4	T1	Q42
696	Y2	D4	T1	Q43
697	Y2	D4	T1	Q44
698	Y2	D4	T1	Q45
699	Y2	D4	T1	Q46
700	Y2	D4	T1	Q47
701	Y2	D4	T1	Q48
702	Y2	D4	T1	Q49
703	Y2	D4	T1	Q50
704	Y2	D4	T1	Q51
705	Y2	D4	T1	Q52
706	Y2	D4	T1	Q53
707	Y2	D4	T1	Q54
708	Y2	D4	T1	Q55
709	Y2	D4	T1	Q56
710	Y2	D4	T1	Q57
711	Y2	D4	T1	Q58
712	Y2	D4	T1	Q59
713	Y3	D4	T1	Q32
714	Y3	D4	T1	Q33
715	Y3	D4	T1	Q34
716	Y3	D4	T1	Q35
717	Y3	D4	T1	Q36
718	Y3	D4	T1	Q37
719	Y3	D4	T1	Q38
720	Y3	D4	T1	Q39
721	Y3	D4	T1	Q40
722	Y3	D4	T1	Q41
723	Y3	D4	T1	Q42
724	Y3	D4	T1	Q43
725	Y3	D4	T1	Q44
726	Y3	D4	T1	Q45
727	Y3	D4	T1	Q46
728	Y3	D4	T1	Q47
729	Y3	D4	T1	Q48
730	Y3	D4	T1	Q49
731	Y3	D4	T1	Q50
732	Y3	D4	T1	Q51

Beispiel Nr.	Y	D	T	Q
733	Y3	D4	T1	Q52
734	Y3	D4	T1	Q53
735	Y3	D4	T1	Q54
736	Y3	D4	T1	Q55
737	Y3	D4	T1	Q56
738	Y3	D4	T1	Q57
739	Y3	D4	T1	Q58
740	Y3	D4	T1	Q59

<Beispiele der Röntgenstrahlkristallografie>

A. Röntgenstrahlkristallografie FXa und dem (-)-optischen Isomer von Beispiel 1 der vorliegenden Erfindung (im Folgenden hier bezeichnet als Verbindung A)

(A- 1) Aufreinigung und Kristallisierung des menschlichen FXa, aus welchem die Gla-Domäne entfernt wurde (im Folgenden hier bezeichnet als Des- Gla- FXa)

[0543] Eine aufgereinigte Probe von menschlichem FXa wurde kommerziell von Enzyme Research Laboratories, Inc. erhalten, und die Probe wurde aufgeschlossen mit einer Protease in Übereinstimmung mit J. Biol. Chem., 271, 16614–16620 (1996), um die Gla-Domäne (1–44 (Chymotrypsin Nr.)) zu entfernen. Das Des- Gla- FXa wurde aufgereinigt unter Verwendung von Mono- P (Amersham Pharmacia Biotech Inc.) und die Kristallisation wurde realisiert durch die hängende Tropfen- Gas- Diffusions- Methode.

[0544] Gute Kristalle wurden erhalten, wenn die Gasdiffusion der Tropfen, hergestellt durch Mischen einer äquivalenten Menge der konzentrierten Probe und 26 % (W/V) PEG1500, durchgeführt wurde gegen 26 % (W/v) PEG1500- Lösung.

[0545] Der komplexe Kristall wurde einem Röntgenstrahl- Diffraktions- Experiment bei einer geringen Temperatur von – 180°C ausgesetzt unter Verwendung eines Diffraktometers R- AXIS (Rigaku K.K.) und ein Datensatz wurde bei einer Auflösung 2,8 Å- Auflösung aufgenommen. Der komplexe Kristall war orthorhombisch und die Raumgruppe war P2₁2₁2₁ und die Gitterkonstante betrug a = 72,7, b = 78,17 und c = 56,04 Å. Dieser Kristall enthielt 1 Molekül in der asymmetrischen Einheit und der V_m- Wert betrug 2,2 Å³/ Dalton.

[0546] Die Struktur wurde analysiert durch Molekülaustauschverfahren unter Verwendung von REPLACE (Tong, 1993), eingeschlossen im kristallografischen Packungs- Programm Xsight (MSI Inc.). 1hcg der Protein- datenbank wurde verwendet für das anfängliche Strukturmodell.

(A- 2) Konstruktion der Kristallstruktur und Verfeinerung

[0547] Unter Verwendung der dreidimensionalen Elektronendichtekarte, erhalten durch die oben beschriebene Prozedur wurde ein detailliertes Fitten der A- Kette (Ile16 bis The244) sowie der B- Kette (Lys877 bis Leu137) (in Chymotrypsin Nr.) des FXa durchgeführt.

[0548] Diese Operationen wurden realisiert durch manuelles Betreiben des modellbildenden Programms Xfit, eingeschlossen in dem Packungsprogramm XtalView (McRee, 1993).

[0549] Die kristallografische Struktur dieser Atomkoordinaten wurde verfeinert unter Verwendung von X- PLOR (Brunger, 1987). Die Verfeinerung wurde durchgeführt durch Wiederholen der Kalkulation durch X- PLOR und Anpassen der Atomposition durch manuelles Einstellen, um dadurch den R- Factor zu minimieren, und diese Verfeinerung wurde fortgeführt, bis der Wert von ungefähr 20 % erhalten wurde.

[0550] Die Koordinatendaten (PDB- Format) der Kristallstruktur des FXa- Verbindung A- Komplexes nach der Verfeinerung sind in Tabelle A gezeigt.

Die Spalten sind wie unten beschrieben.

[0551] Spalte 1: aufgezeichnetes ID des PDB- Files; Spalte 2: Seriennummer der Koordinate in PDB- File; Spalte 3: Atomname; Spalte 4: Name des Aminosäurerestes; Spalte 5: Aminosäurerest Nr. (Chymotrypsin Nr.); Spalte 6: X- Koordinate des Atoms; Spalte 7: Y- Koordinate des Atoms; Spalte 8: Z- Koordinate des Atoms;

Spalte 9: Füllfaktor (fixiert auf 1,0); und Spalte 10: Temperaturfaktor.

[0552] Der Name des Aminosäurerests der Verbindung A wird der Einfachheit halber als M32 indiziert. Wasserstoffatome in den Koordinatendaten sind diejenigen, generiert im Zuge der Kalkulation mit dem Programm X- PLOR und die Daten geben nicht die akkurate Position der Wasserstoffatome an.

[0553] Auf der Grundlage solcher Daten zeigt die [Fig. 37](#) die Struktur des FXa (Banddiagramm) und [Fig. 38](#) zeigt die Kristallstruktur des FXa- Verbindung A-Komplexes (Banddiagramm).

[0554] [Fig. 37](#) und [Fig. 38](#) wurden hergestellt unter Verwendung des Programms MOLSC-RIPT (Kraulis, P., J. Appl. Crystallogr., 24, 946–950 (1991)).

[0555] [Fig. 39](#) zeigt die aktiven Stellen des menschlichen FXa.

[0556] [Fig. 40](#) zeigt die aktiven Stellen des FXa- Verbindung A- Komplexes.

[0557] Die Regionen, korrespondierend zu der S1- Tasche und der S3- Tasche sind mit einer unterbrochenen Linie umgeben, um das Verständnis für den Pharmakophor, der die vorliegende Erfindung illustriert, zu vereinfachen.

[0558] [Fig. 41](#) zeigt die Stereoansicht der aktiven Stellen des menschlichen FXa- Verbindung A-Komplexes. [Fig. 41](#) wurde hergestellt unter Verwendung des Programms MOLSCRIPT.

[0559] Als ein Ergebnis der Röntgenstrahlkristallografieanalyse wurde herausgefunden, dass die Gruppe mit dem Naphthalinring der Verbindung A an die S1- Tasche des FXa durch hydrophobe Wechselwirkung gebunden ist; das Chloratom, zugefügt zu Naphthalin wurde einer Wechselwirkung mit der Benzolring- Gruppe der Tyr228- Seitenkette in der S1-Tasche unterzogen; die Verbindung A wurde keiner elektrostatischen Wechselwirkung mit dem Asp189 des FXa in der S1- Tasche unterzogen; und der Bindungsmodus der Verbindung A zur S1- Tasche ist total unterschiedlich von dem Bindungsmodus von DX-9065a und FX- 2212a, welche bekannte FXa- Inhibitoren sind, deren Struktur des Komplexes herausgefunden wurde.

[0560] Im Hinblick auf die merklich hohe Selektivität der Verbindung A für Trypsin glaubt man, dass eine sterische Hinderung zwischen der Verbindung A und Ser190 für Trypsins induziert wird und solch eine sterische Hinderung ist ein Faktor für die hohe Selektivität für das Trypsin.

[0561] Die 4-Aminopyridingruppe der Verbindung A bindet an die S3- Tasche per Wechselwirkung zwischen der basischen Gruppe von 4-Aminopyridin und der elektrisch negativen Bedingung der S3- Tasche; und man glaubt, dass eine solche Situation zur Selektivität der Verbindung A für Trypsin, Thrombin, Protein C und dem Gewebsplasminogenaktivator beiträgt.

[0562] Des Weiteren wird eine Wasserstoff- Brücken- Bindung ausgebildet zwischen dem Carbonylsauerstoffatom in der Verbindung A und der NH-Gruppe des Gly218- Rückgrats. Obwohl die vorliegende Erfindung vorzugsweise nicht durch irgendwelche Hypothesen begrenzt ist, glaubt man, dass die strukturelle Aktivitätskorrelation der Verbindung der vorliegenden Erfindung anzeigt, dass diese Bindung nicht notwendig ist für die Inhibierung des FXa, jedoch sekundäre Effekte aufweist, wie z. B. den Anstieg der FXa- inhibitorischen Aktivität.

Konstruktion der Modellstruktur des Verbindungs- FXa- Komplexes

[0563] Insight II, Discover, und Search Compare, wie unten erwähnt, sind Namen von Computerprogrammen, die kommerziell verfügbar sind, von Molecular Simulations Inc., San Diego, CA, USA.

Zwei Referenz- Verbindungen

Verbindung B: 4-[3-(6-Chloronaphthalin-2-ylsulfonamid)-2-[1-(4-pyridyl)piperidin-4-ylmethyl]aminopropionyl]-1,1-dioxothiomorpholin (Die Verbindung der japanischen Patentanmeldung Nr. 11–180909, Beispiel 8); und

Verbindung C: (R)-4-(6-Chloronaphthalin-2-ylsulfonyl)-6-ethoxycarbonyl-1-[1-(4-pyridyl)piperidin-4-ylmethyl]piperazin-2-on (Die Verbindung von WO 99/33805, Beispiel 60) (Es sei darauf verwiesen, dass der Produktionsprozess dieser Verbindungen jeweils in den Beschreibungen der Patentanmeldungen zu finden ist.

Die Strukturformeln sind in [Fig. 10](#) gezeigt.)

[0564] Dreidimensionale Modellstrukturen dieser Verbindungen B und C wurden hergestellt auf Insight II und die Modellstruktur wurde optimiert durch eine molekulare mechanistische Berechnung unter Verwendung von Discover. Anschließend wurden durch manuelle Operation auf Insight II die Halogenonaphthalingruppe der Verbindung B und diejenige der Verbindung C mit der Halogenonaphthalingruppe der Verbindung A in der Kristallstruktur des Komplexes erhalten in der Kristallstrukturanalyse des Beispiels der vorliegenden Erfindung überlagert, um dadurch die Ausgangsstruktur des Modells zu konstruieren und zwar des Komplexes von FXa und der Verbindung B oder C.

Konformations- Suche der Verbindung

[0565] Die Konformation der Verbindung B und C, abgesehen von der Halogenonaphthalingruppe wurde gesucht unter Verwendung von Search Compare, wobei die Halogenonaphthalingruppe der Verbindung B und C in der S1- Tasche fixiert blieb.

[0566] Die Konformation wurde erzeugt durch systematisches Rotieren der Bindungen in der Verbindung B oder C, von denen man annahm, dass sie rotierbar wären. Der Rotationswinkel der Bindung betrug 60° bis 300° bei einem Inkrement von 120° in dihedralem Winkel, in dem Fall der Bindung zwischen sp^3 - Atomen; und 0° bis 330° bei einem Inkrement von 30° in dihedralem Winkel im Falle einer Bindung zwischen sp^3 - Atom und sp^2 - Atom. Diese Rotationswinkel sind die Winkel, die von MSI Inc. als Suchbedingungen zum Erzeugen stabiler Konformationen der Verbindung empfohlen wurden.

Resultate der Analyse

[0567] Als ein Ergebnis der Konformationssuche wurde angenommen für Verbindung B, dass die 4- Aminopyridingruppe, welche die basische Gruppe der Verbindung B darstellt, in der Lage ist, an S3- Tasche zu binden, und die Bindungsbedingungen der Verbindung B an FXa erfüllt alle Punkte des Aspektes "17- b". Es wurde angenommen für Verbindung C, dass die 4- Aminopyridingruppe, welche die basische Gruppe der Verbindung C ist, auch in der Lage war, an die S3- Tasche zu binden und die Bindungsbedingungen der Verbindung C an FXa erfüllten auch alle Punkte des Aspektes "17- b".

Messung der Aktivität

[0568] Wenn die Aktivität bewertet wurde durch die Bioassay- Prozedur beschrieben im experimentellen Beispiel 1, a) der vorliegenden Erfindung, zeigte die Verbindung B einen IC_{50} - Wert von 0,031 mM, und Verbindung C zeigte einen IC_{50} - Wert von 0,028 mM.

[0569] Der Pharmakophor, der die vorliegende Erfindung illustriert, wurde auf der Basis der neuen trizyklischen Verbindung, die eine Spiroeinheit aufweist, erhalten. Diese Verbindung spielte eine wichtige Rolle im Auffinden des neuen Pharmakophors, der nie zuvor für FXa offenbart wurde, da die dreidimensionale Anordnung der drei Ringe in dieser Verbindung fixiert ist. Unerwarteterweise hat sich auch bestätigt, dass der so abgeleitete Pharmakophor recht bedeutend ist sowie vollständig anwendbar ist mit Mitteln des molekularen Designs auf eine Verbindung, die kein solches Skelett aufweist, und insbesondere auf eine Verbindung, die eine flexible dreidimensionale Anordnung aufweist.

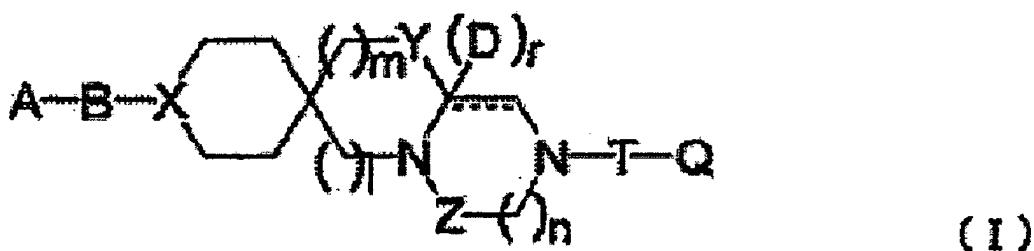
Industrielle Anwendbarkeit

[0570] Die Verbindung der vorliegenden Erfindung inhibiert spezifisch FXa und zeigt starke Antikoagulations- Wirkung. Die Verbindung der vorliegenden Erfindung ist auch leicht einzusetzen, da sie eine hohe orale Absorptionsfähigkeit, wie auch eine lang anhaltende Wirkung und hohe Sicherheit zeigt. Dementsprechend ist die Verbindung der vorliegenden Erfindung sehr bedeutsam als ein Antikoagulant.

[0571] Des Weiteren ist der Pharmakophor, der die vorliegende Erfindung illustriert, der abgeleitet ist von der Verbindung der vorliegenden Erfindung, in der Lage, Information bereitzustellen, die in Identifizieren oder der Konzeption der Inhibitoren, welche kompetitiv an die aktive Stelle des FXa oder dessen Fragment binden, bedeutsam ist.

Patentansprüche

1. Eine Verbindung repräsentiert durch die Formel (I) oder deren pharmazeutisch akzeptables Salz,



wobei A ein Wasserstoffatom ist, oder

eine Gruppe ausgewählt aus (1) einer gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6- gliedrigen cyclischen Kohlenwasserstoffgruppe, oder einer gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6- gliedrigen heterocyclischen Gruppe, (2) einer Aminogruppe, und (3) einer Imidoylgruppe ist (wobei die Gruppen (1) bis (3) optional substituiert sind); B eine einfache Bindung ist, eine Carbonylgruppe, $-S(O)_x$, oder eine optional substituierte C_{1-2} Alkylengruppe; D ein Wasserstoffatom ist, $-CO-R_5$ (wobei R_5 ein Wasserstoffatom oder ein Substituent ist), oder eine optional substituierte C_{1-6} Alkylgruppe;

X ein Stickstoffatom ist oder eine Methingruppe optional substituiert mit einer Gruppe A'- B' (wobei A' eine Gruppe repräsentiert ausgewählt aus denjenigen definiert für A, und B' eine Gruppe repräsentiert ausgewählt aus denjenigen definiert für B);

Y ein Sauerstoffatom ist, $-S(O)_y$, oder eine optional substituierte Iminogruppe ($-NH-$);

Z eine Methylengruppe ist, eine Carbonylgruppe, oder eine Thiocarbonylgruppe;

T ist $-S(O)_z$, eine Carbonylgruppe oder eine optional substituierte C_{1-2} Alkylengruppe;

Q eine Kohlenwasserstoffgruppe ist oder eine heterocyclische Gruppe, welche optional substituiert sind;

l, m, n, x, y und z unabhängig voneinander ganze Zahlen sind, ausgewählt aus 0, 1 und 2 unter der Bedingung, dass l und m nicht zugleich 0 sind; und r eine ganze Zahl von 0 oder 1 ist; und

die drei Ringe (der Ring enthaltend X, der Ring enthaltend Y und der Ring enthaltend Z) unabhängig voneinander optional substituiert sind; und die Bindung angedeutet durch die unterbrochene Linie und die durchgezogene Linie in dem Ring, der Z enthält, eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung ist (wenn $r = 0$ ist).

2. Zumindest eine Verbindung ausgewählt aus den Verbindungen wie unten beschrieben oder deren (+) oder (-) optisches Isomer oder deren pharmazeutisch akzeptables Salz:

1,4-diaza-4-(6-chloronaphtalen-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;

(-)-1,4-diaza-4-(6-chloronaphtalen-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;

1,4-diaza-4-(6-chloronaphtalen-2-ylsulfonyl)-6-(hydroxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;

1,4-diaza-4-(6-chloronaphtalen-2-ylsulfonyl)-6-(ethoxycarbonyl-methoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;

6-(acetoxymethyl)-1,4-diaza-4-(6-chloronaphtalen-2-ylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;

1,4-diaza-4-(6-chloronaphtalen-2-ylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;

1,4-diaza-4-(6-chloronaphtalen-2-ylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyrimidinyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;

1,4-diaza-4-((E)-4-chlorostyrylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;

1,4-diaza-4-(6-chloronaphtalen-2-ylsulfonyl)-6-(2-methoxyethoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;

1,4-diaza-4-(6-chloronaphtalen-2-ylsulfonyl)-6-(ethoxycarbonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on-methansulfon;

(-)-1,4-diaza-4-(6-chloronaphtalen-2-ylsulfonyl)-6-(ethoxycarbonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;

(-)-1,4-diaza-4-(6-chloronaphtalen-2-ylsulfonyl)-6-(methoxycarbonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;

(-)-1,4-diaza-4-(6-chloronaphtalen-2-ylsulfonyl)-6-(isopropoxycarbonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;

(-)-1,4-diaza-4-(6-chloronaphtalen-2-ylsulfonyl)-7-oxa-6-(propoxycarbonyl)-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;

nan-8,4'-piperidin]-2-on;
 (-)-6-(allyloxycarbonyl)-1,4-diaza-4-(6-chloronaphtalen-2-ylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 (-)-1,4-diaza-4-(6-chloronaphtalen-2-ylsulfonyl)-6-(2-methoxy-ethoxycarbonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 (-)-1,4-diaza-6-(t-butoxycarbonyl)-4-(6-chloronaphtalen-2-ylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 Ammonium 1,4-diaza-4-(6-chloronaphtalen-2-ylsulfonyl)-7-oxa-2-oxo-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-6-carboxylat;
 (+)ammonium 1,4-diaza-4-(6-chloronaphtalen-2-ylsulfonyl)-7-oxa-2-oxo-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-6-carboxylat;
 (-)ammonium 1,4-diaza-4-(6-chloronaphtalen-2-ylsulfonyl)-7-oxa-2-oxo-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-6-carboxylat;
 4-[1,4-diaza-4-(6-chloronaphtalen-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-7-oxa-2-oxospiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-1'-yl]pyridin 1-oxid;
 1'-acetimidoyl-1,4-diaza-4-(6-chloronaphtalen-2-ylsulfonyl)-7-oxaspiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 6-(aminomethyl)-1,4-diaza-4-(6-chloronaphtalen-2-ylsulfonyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 1,4-diaza-4-(6-chloronaphtalen-2-ylsulfonyl)-6-(ethoxycarbonyl-aminomethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 1,4-diaza-4-(6-chloronaphtalen-2-ylsulfonyl)-6-(morpholinomethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 1,4-diaza-4-(6-chloronaphtalen-2-ylsulfonyl)-6-methyl-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 Ammonium-4-[1,4-diaza-4-(6-chloronaphtalen-2-ylsulfonyl)-7-oxa-2-oxo-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-6-yl]butylat;
 1,4,7-triaza-4-(6-chloronaphtalen-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-7-methyl-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 1,4,7-triaza-4-(6-chloronaphtalen-2-ylsulfonyl)-6-(methoxymethyl)-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 1,4-diaza-4-(7-chloro-2H-benzopyran-3-ylsulfonyl)-(6-methoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 1,4-diaza-4-(7-chloro-2H-benzopyran-3-ylmethyl)-(6-methoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 1,4-diaza-4-(6-chlorobenzothiophen-2-ylsulfonyl)-(6-methoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 1,4-diaza-4-(6-chlorobenzothiophen-2-ylmethyl)-(6-methoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 1,4-diaza-4-(5-chlorobenzofuran-2-ylsulfonyl)-(6-methoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on;
 1,4-diaza-4-(5-chlorobenzofuran-2-ylmethyl)-(6-methoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on, und
 1,4-diaza-4-(6-chlorobenzofuran-2-ylsulfonyl)-(6-methoxymethyl)-7-oxa-1'-(4-pyridyl)spiro[bicyclo[4.3.0]nonan-8,4'-piperidin]-2-on.

3. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1 oder ihr pharmazeutisch akzeptables Salz, wobei Q ist:

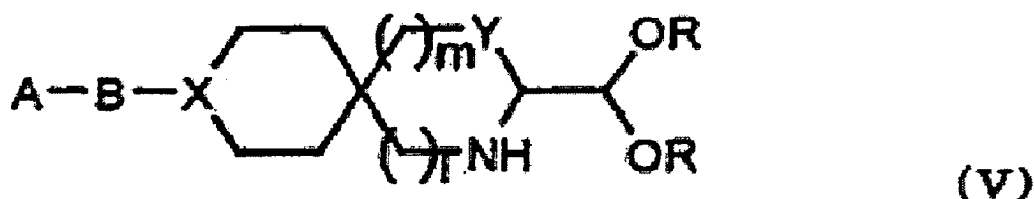
- 1) Eine C₁₋₆-Alkylgruppe (am meisten bevorzugt eine C₁₋₂-Alkylgruppe) oder eine C₂₋₆-Alkenylgruppe (am meisten bevorzugt eine C₂-Alkenylgruppe) substituiert mit einem Substituenten ausgewählt vom Substituenten (a-1): eine C₆₋₁₄-Arylgruppe und dem Substituenten (b-1): eine aromatische Gruppe ausgewählt aus (i) fünf- oder sechs-gliedrigen monocyclischen aromatischen heterocyclischen Gruppen und (ii) acht- bis zwölf-gliedrigen fusionierten aromatischen heterocyclischen Gruppen, welche 1 bis 4 Heteroatome enthalten ausgewählt aus Stickstoffatomen, Sauerstoffatomen und Schwefelatomen zusätzlich zu den Kohlenstoffatomen, oder
- 2) Eine C₆₋₁₄-Arylgruppe, welche optional substituiert ist mit 1 bis 2 Halogenatomen; oder einer heterocyclischen Gruppe, welche ist (i) eine fünf- oder sechs-gliedrige monocyclische aromatische heterocyclische Gruppe, (ii) eine acht- bis zwölf-gliedrige, fusionierte aromatische heterocyclische Gruppe oder (iii) eine drei- bis acht-gliedrige gesättigte oder ungesättigte nicht-aromatische heterocyclische Gruppe, welche 1 bis 4 Heteroatome enthält, ausgewählt aus Stickstoffatomen, Sauerstoffatomen und Schwefelatomen zusätzlich zu den Kohlenstoffatomen und worin die Kohlenstoffatome optional mono- oder di-substituiert mit einem Halogenatome

tom sind, wobei der aromatische Ring in dem oben genannten Substituenten 1) optional substituiert mit 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus Halogenatomen, Trifluormethyl, Cyano, Hydroxyl, Amino, Nitro, Carboxyl, Carbamoyl, C₁₋₆Alkyl, C₁₋₆Alkoxy, mono/di C₁₋₆Alkylamino, di C₁₋₆Alkylcarbamoyl, C₁₋₆Alkoxycarbonyl, N-C₁₋₆Alkylcarbamoyl, N,N-di-C₁₋₆Alkylcarbamoyl und C₂₋₆Alkenoylamino, und der aromatische Ring in den Substituenten 2) auch optional mono- oder di- substituiert an zufälliger Position ist mit dem Substituenten ausgewählt aus C₁₋₆Alkyl, C₂₋₆Alkenyl, C₂₋₆Alkynyl, Halogenatom, halogeniertem C₁₋₆Alkyl, Cyano, Amino, Hydroxyl, Carbamoyl, C₁₋₆Alkoxy, C₂₋₆Alkenyloxy, C₂₋₆Alkynyloxy, C₁₋₆Alkylthio, C₁₋₆Alkylsulfinyl, C₁₋₆Alkylsulfonyl, mono/di C₁₋₆Alkylamino, C₁₋₆Alkoxycarbonyl, C₂₋₆Alkanoyl, C₂₋₆Alkanoylamino, Hydroxy-C₁₋₆Alkyl, C₁₋₆Alkoxy-C₁₋₆Alkyl, Carboxy-C₁₋₆Alkyl, C₁₋₆Alkoxycarbonyl-C₁₋₆Alkyl, Carbamoyl-C₁₋₆Alkyl, N-(C₁₋₆)Alkylcarbamoyl-C₁₋₆Alkyl, N,N-diC₁₋₆Alkylcarbamoyl-C₁₋₆Alkyl, Phenyl, Phenoxy, Pohenylthio, Phenylsulfinyl, Phenylsulfonyl, Benzyl und Benzoyl und der aromatische Ring in diesen Substituenten substituiert mit 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus Halogenatomen, Trifluormethyl, Cyano, Hydroxyl, Amino, Nitro, Carboxyl, Carbamoyl, C₁₋₆Alkyl, C₁₋₆Alkoxy, mono/diC₁₋₆Alkylamino, di-C₁₋₆Alkylcarbamoyl, C₁₋₆Alkoxycarbonyl, N-C₁₋₆Alkylcarbamoyl, N,N-diC₁₋₆Alkylcarbamoyl und C₂₋₆Alkenoylamino sein kann.

4. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, charakterisiert dadurch dass die Zusammensetzung eine Verbindung repräsentiert durch die Formel (I) oder ihr pharmazeutisch akzeptables Salz als eine effektive Komponente enthält.

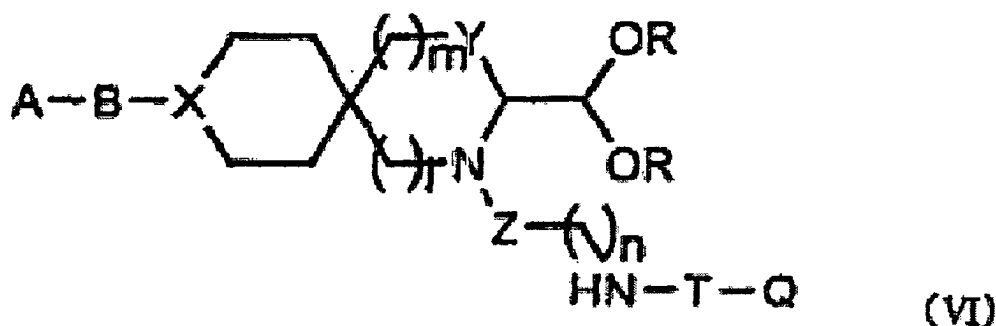
5. Ein FXa Inhibitor charakterisiert dadurch dass der Inhibitor eine Verbindung enthält, die durch die Formel (I) oder ihr pharmazeutisch akzeptables Salz als eine effektive Komponente repräsentiert wird.

6. Eine Verbindung repräsentiert durch die Formel (V) oder ihr Salz,



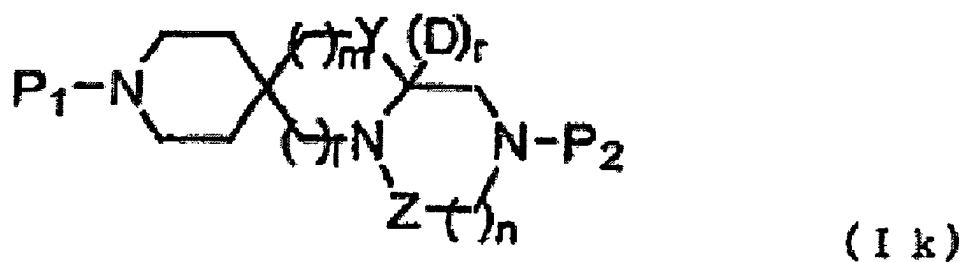
worin A, B, X, Y, l und m wie in Formel (I) definiert sind; der Ring enthaltend X und der Ring enthaltend Y unabhängig optional substituiert sind; und R ein Wasserstoffatom, ein C₁₋₆Alkyl, ein C₁₋₆Alkoxy oder eine C₁₋₆Alkylgruppe optional substituiert mit Hydroxyl oder einem Halogenatom sind, unter der Bedingung, dass zwei R zusammen eine C₁₋₆Alkyl, eine C₁₋₆Alkoxy, eine C₂₋₄Alkenylgruppe optional substituiert mit Hydroxyl oder einem Halogenatom ausbilden können.

7. Eine Verbindung repräsentiert durch Formel (VI) oder ihr Salz



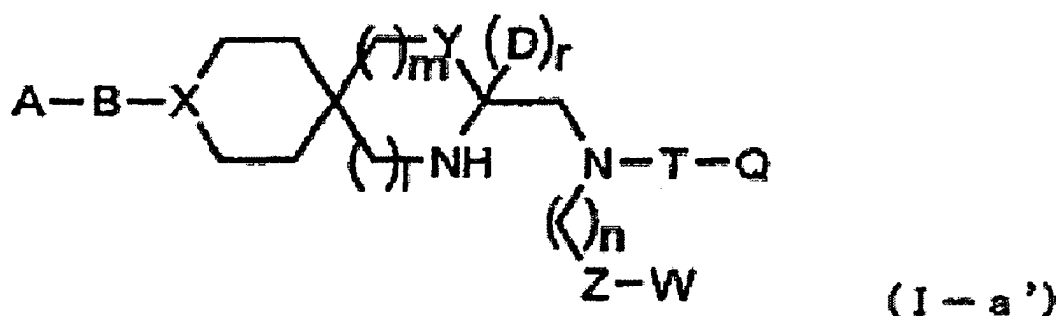
worin A, B, X, Y, Z, T, Q, l, m und n wie in Formel (I) definiert sind; der Ring enthaltend X und der Ring enthaltend Y unabhängig voneinander optional substituiert sind; die Alkylkette, welche an Z bindet wenn n gleich 1 oder mehr ist, optional substituiert ist; und R ein Wasserstoffatom, C₁₋₆Alkyl, C₁₋₆Alkoxy, C₁₋₆Alkylgruppe optional substituiert mit Hydroxyl oder einem Halogenatom ist unter der Bedingung, dass zwei R zusammen eine C₁₋₆Alkyl, ein C₁₋₆Alkoxy, eine C₂₋₄Alkylengruppe optional substituiert mit Hydroxyl oder einem Halogenatom ausbilden können.

8. Eine Verbindung repräsentiert durch die Formel (Ik) oder ihr Salz



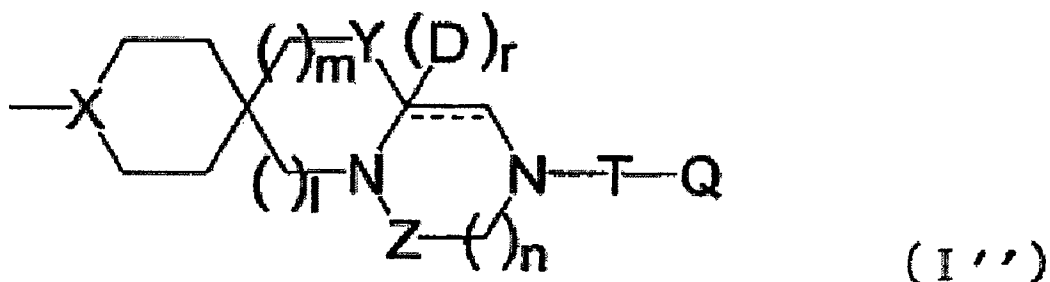
worin P_1 und P_2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Iminogruppe repräsentieren; Y, Z, D, I, m, n und r wie in Formel (I) definiert sind; und die drei Ringe sind unabhängig voneinander optional substituiert sind.

9. Eine Verbindung repräsentiert durch die Formel (I - a') oder ihr Salz



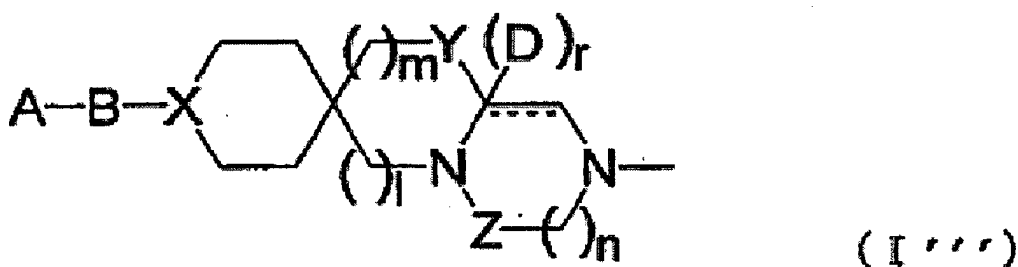
worin A, B, D, X, Y, Z, Q, T, I, m, n und r wie in Formel (I) definiert sind; W eine Abgangsgruppe oder eine Gruppe, die in eine Abgangsgruppe konvertiert werden kann ist; der Ring, der X enthält, und der Ring, der Y enthält, unabhängig voneinander optional substituiert sind; und das Alkyl, welches an Z bindet, wenn $n = 1$ oder mehr ist, optional substituiert ist.

10. Eine Verbindung, welche inhibitorische Aktivität für FXa zeigt, welche einen IC_{50} von bis zu $1 \mu M$ und eine Partialstruktur repräsentiert durch die Formel (I'') in ihrem Molekül aufweist, oder ihr pharmazeutisch akzeptables Salz



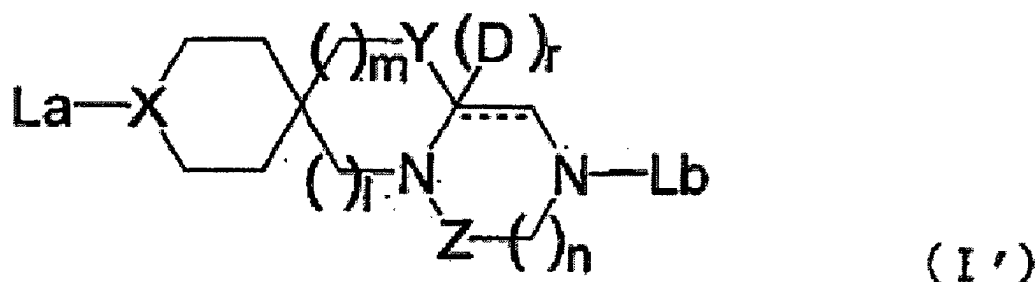
worin -X= ist -CH= oder -N=; die drei Ringe (der Ring, der X enthält, der Ring, der Y enthält, und der Ring, der Z enthält) unabhängig voneinander optional substituiert sind; Y, Z, D, T, Q, I, m, n und r wie sie in Formel (I) definiert sind.

11. Eine Verbindung, welche inhibitorische Aktivität für FXa zeigt, welche einen IC_{50} von bis zu $1 \mu M$ und eine Partialstruktur repräsentiert durch die Formel (I''') in ihrem Molekül aufweist, oder ihr pharmazeutisch akzeptables Salz



worin X eine Methingruppe oder ein Stickstoffatom ist; die drei Ringe (der Ring enthaltend X, der Ring enthaltend Y und der Ring enthaltend Z) unabhängig voneinander optional substituiert sind; A, B, Y, Z, D, I, m, n und r wie in Formel (I) definiert sind.

12. Eine Verbindung, welche inhibitorische Aktivität für FXa zeigt, repräsentiert durch die Formel (I') oder ihr pharmazeutisch akzeptables Salz



worin D ein Wasserstoffatom, -CO-R₅ (worin R₅ ein Wasserstoffatom oder ein Substituent ist) oder eine optional substituierte C₁₋₆ Alkylgruppe ist;

X eine Methingruppe oder ein Stickstoffatom ist;

Y eine Sauerstoffgruppe, -S(O)_y eine optional substituierte Iminogruppe (-NH-) ist;

die drei Ringe (der Ring enthaltend X, der Ring enthaltend Y und der Ring enthaltend Z) unabhängig voneinander substituiert sind;

Z eine Methylengruppe, eine Carbonylgruppe oder eine Thiocarbonylgruppe ist;

l, m, n und y unabhängig voneinander eine ganze Zahl ausgewählt aus 0, 1 und 2 sind, unter der Bedingung, dass l und m nicht zur gleichen Zeit 0 sind; und r eine ganze Zahl von 0 oder 1 ist;

die Bindung dargestellt durch die unterbrochene Linie und die durchgezogene Linie eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung (wenn r = 0 ist) ist; und

La und Lb Gruppen sind, die in die Bindung der Verbindung von Formel (I') mit FXa involviert sind, und

La eine Gruppe repräsentiert, welche eine basische Gruppe aufweist, die mit der S3 Tasche von FXa assoziiert [ein Raum ausgebildet durch zumindest die Aminosäurereste Trp215, Phe174, Tyr99, Thr98, Glu97, und Lys96], und

Lb eine Gruppe repräsentiert, welche eine hydrophobe Gruppe aufweist, die an die S1 Tasche von FXa [ein Raum ausgebildet durch zumindest Aminosäurereste Val213, Ser214, Trp215, Gly216, Glu217, Gly218, Cys220, Asp189, Ala190, Cys191, Gln192, Gly193, Asp194, Ser195, Gly226, Ile227 und Tyr228] bindet, und welcher mit der Tyr228 Seitenkette in der S1 Tasche wechselwirkt, jedoch nicht kovalent an Ser195 im aktiven Zentrum bindet (wobei die Aminosäure- Nummer des FXa durch die Chymotrypsin- Nummer verwendet in der Proteindatenbank (PDB), Registrations- ID: 1 FAX (J. Biol. Chem. 1996 Nov. 22; 271 (47) : 29988-92) angezeigt wird), vorausgesetzt, dass die Verbindung von Formel (I') die eine ist, worin die hydrophobe Gruppe von Lb mit dem Tyr228 in der Bindung der Verbindung von Formel (I') an FXa wechselwirkt, der Abstand zwischen dem Schwerpunkt (die Koordinaten erhalten durch Berechnung des Durchschnittes jeweils für X, Y und Z Koordinaten aller Schweratome enthalten in der Partialstruktur; im folgenden der Einfachheit halber als Schwerpunkt bezeichnet) der hydrophoben Gruppe von Lb und dem Schwerpunkt der Tyr228 Seitenkette innerhalb eines Bereichs von 6,9 bis 7,9 Å liegt, und die Verbindung auch eine FXa inhibitorische Verbindung ist, welche drüber hinaus zumindest eine der folgenden Bedingungen 1) bis 3) erfüllt.

1) Wenn die Verbindung an FXa bindet, tritt die hydrophobe Gruppe von Lb weder zum Teil noch vollständig in elektrostatische Wechselwirkung mit der Asp189 der S1 Tasche.

2) Wenn die Verbindung an das FXa bindet, erfüllt die Position des Schwerpunktes der hydrophoben Gruppe von Lb in der S1 Tasche zumindest zwei der folgenden Bedingungen, nach denen eine solche Position wie folgt ist:

- i) in einem Abstand von 3,6 bis 4,6 Å vom Cys191 Rückgrat C_α Atom;
- ii) in einem Abstand von 6,2 bis 7,2 Å vom Ser195 Rückgrat C_α Atom;
- iii) in einem Abstand von 5,5 bis 6,5 Å vom Ser214 Rückgrat C_α Atom;
- iv) in einem Abstand von 3,6 bis 4,6 Å vom Trp215 Rückgrat C_α Atom;
- v) in einem Abstand von 6,7 bis 7,7 Å vom Glu217 Rückgrat C_α Atom;
- vi) in einem Abstand von 5,8 bis 6,8 Å vom Cys220 Rückgrat C_α Atom.

3) Wenn die Verbindung an das FXa bindet, erfüllt die Position des Schwerpunktes der Partialstruktur enthaltend die basische Gruppe von La in der S3 Tasche zumindest zwei der folgenden Bedingungen, nach denen eine solche Position wie folgt ist:

- i) in einem Abstand von 4,1 bis 5,5 Å vom Tyr99 Seitenkettenschwerpunkt;
- ii) in einem Abstand von 3,1 bis 4,5 Å vom Phe174 Seitenkettenschwerpunkt;

- iii) in einem Abstand von 4,1 bis 5,5 Å vom Trp215 Seitenkettenschwerpunkt;
- iv) in einem Abstand von 4,1 bis 6,3 Å vom Lys96 Rückgrat Carbonylsauerstoffatom; und
- v) in einem Abstand von 3,5 bis 5,1 Å vom Glu97 Rückgrat Carbonylsauerstoffatom.

13. Eine pharmazeutische Zusammensetzung charakterisiert dadurch, dass die Zusammensetzung zumindest eine Verbindung oder ihr pharmazeutisch akzeptables Salz gemäß den Ansprüchen 10 bis 12 als eine effektive Komponente enthält.

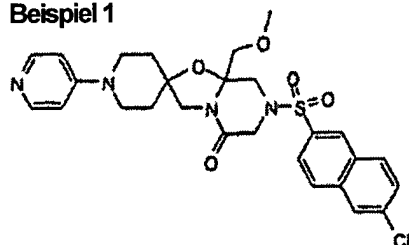
14. Die Verwendung einer Verbindung ausgewählt aus den Verbindungen von Anspruch 1, 10, 11 oder 12 oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz irgend einer dieser Verbindungen zur Herstellung eines Medikaments für prophylaktische und/oder therapeutische Inhibierung von FXa in einem Säugetier.

15. Der Kristall eines Komplexes zwischen FXa und zumindest einer Verbindung oder ihrem Salz der Ansprüche 10 bis 12.

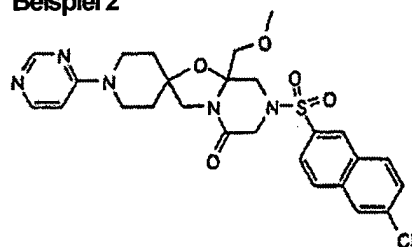
Es folgen 41 Blatt Zeichnungen

FIG. 1

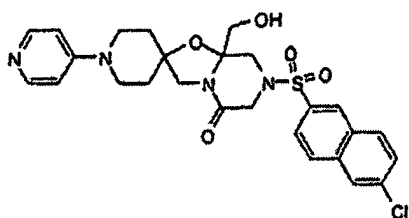
Beispiel 1



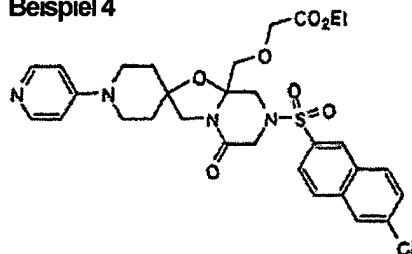
Beispiel 2



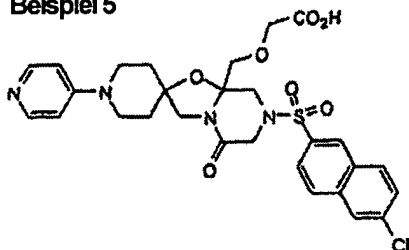
Beispiel 3



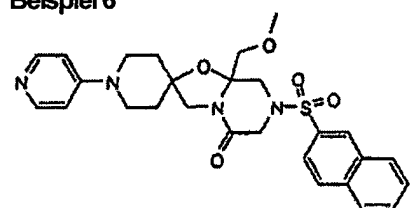
Beispiel 4



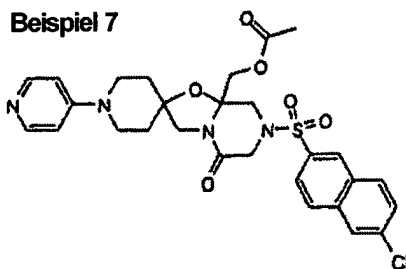
Beispiel 5



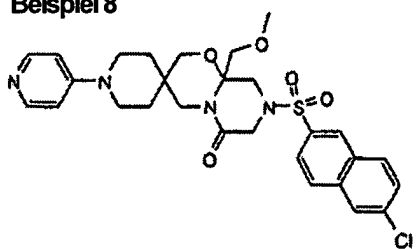
Beispiel 6



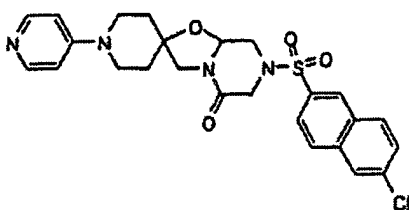
Beispiel 7



Beispiel 8



Beispiel 9



Beispiel 10

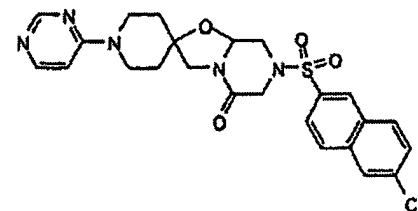
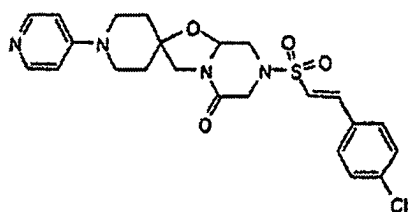
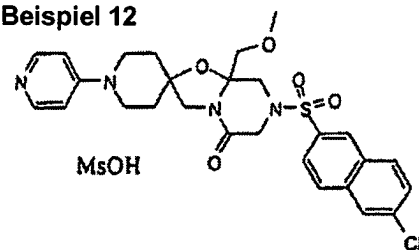


FIG. 2

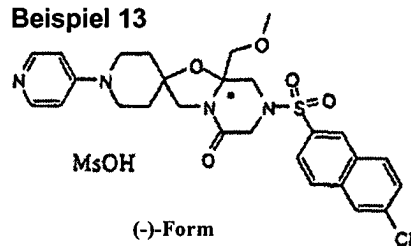
Beispiel 11



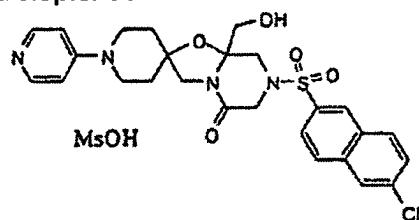
Beispiel 12



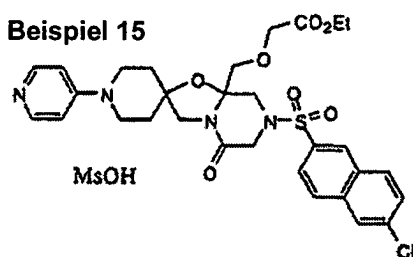
Beispiel 13



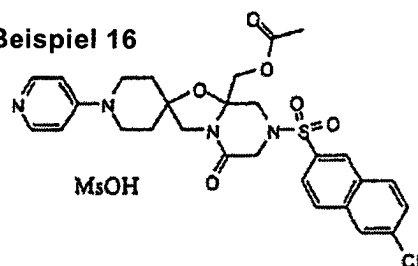
Beispiel 14



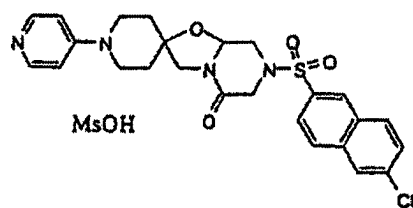
Beispiel 15



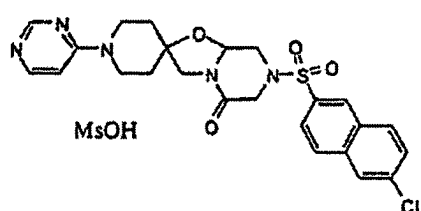
Beispiel 16



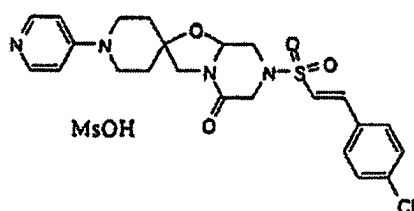
Beispiel 17



Beispiel 18



Beispiel 19



Beispiel 20

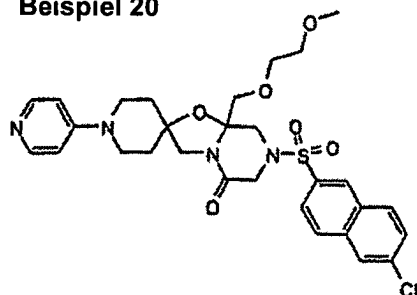
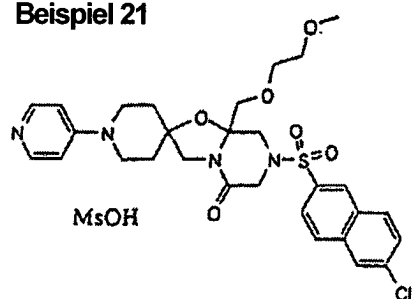
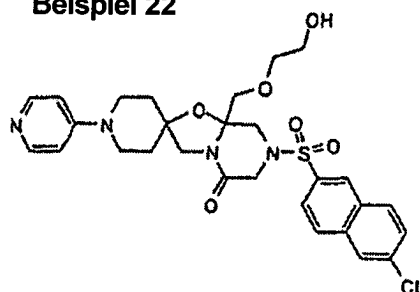


FIG. 3

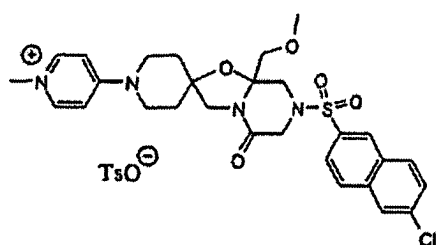
Beispiel 21



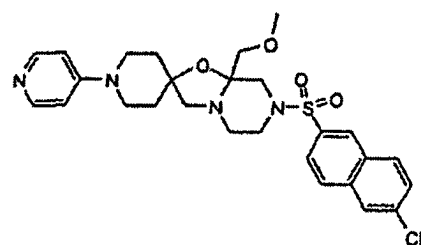
Beispiel 22



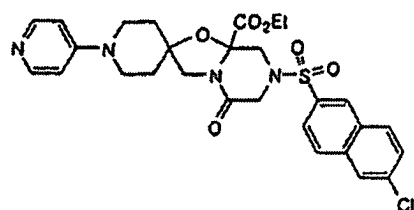
Beispiel 23



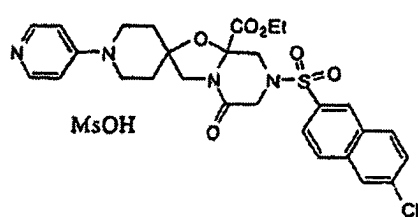
Beispiel 24



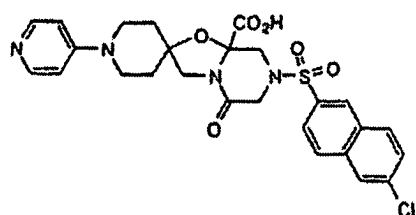
Beispiel 25



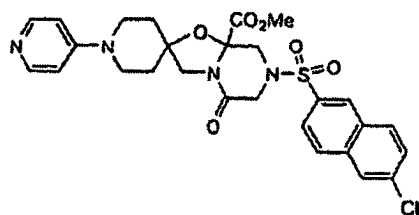
Beispiel 26



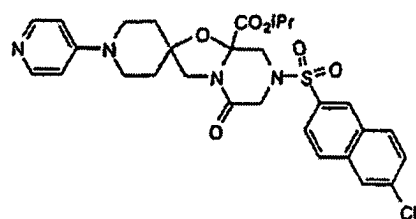
Beispiel 27



Beispiel 28



Beispiel 29



Beispiel 30

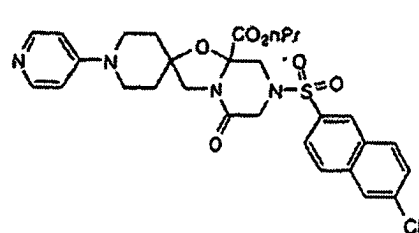
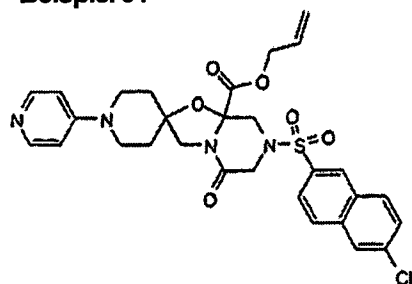
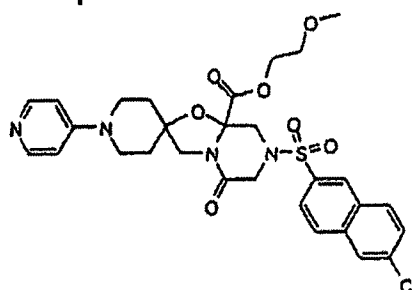


FIG. 4

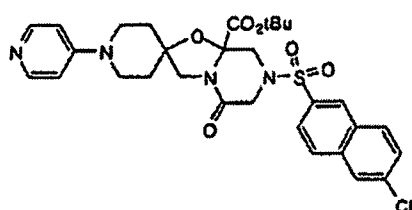
Beispiel 31



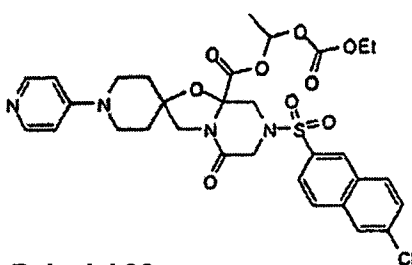
Beispiel 32



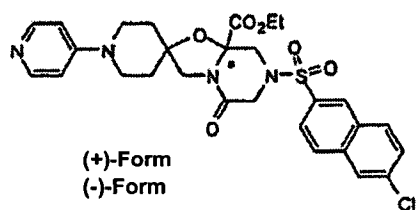
Beispiel 33



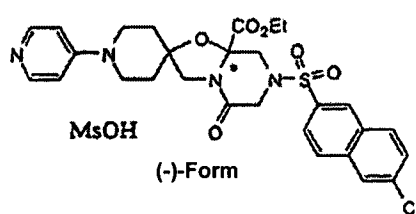
Beispiel 34



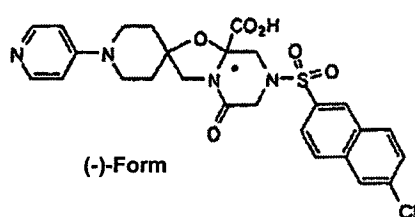
Beispiel 35



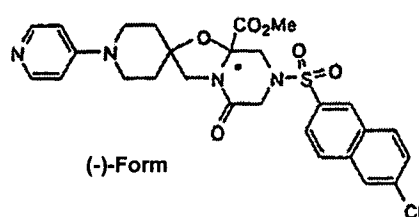
Beispiel 36



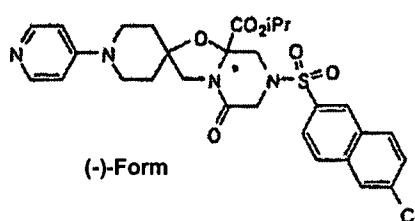
Beispiel 37



Beispiel 38



Beispiel 39



Beispiel 40

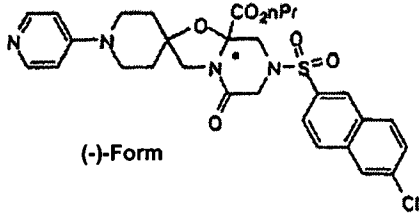
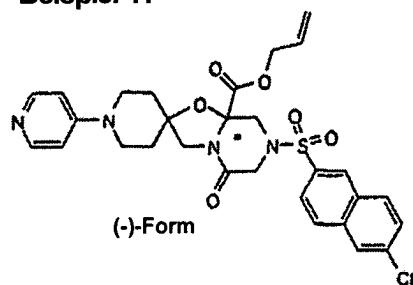
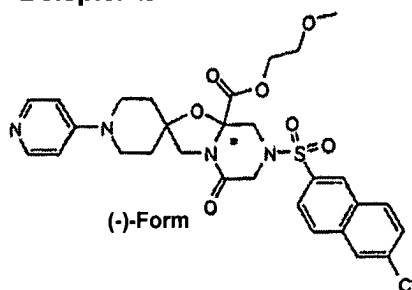


FIG. 5

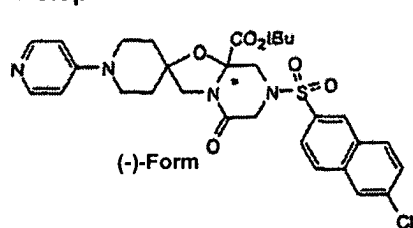
Beispiel 41



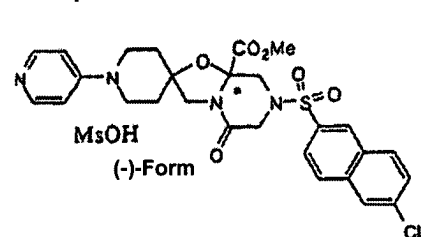
Beispiel 42



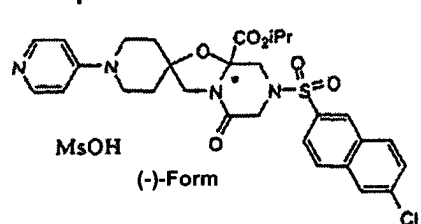
Beispiel 43



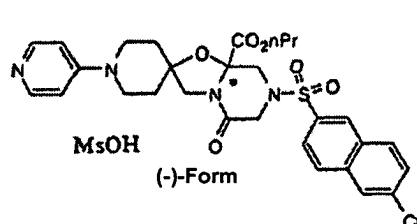
Beispiel 44



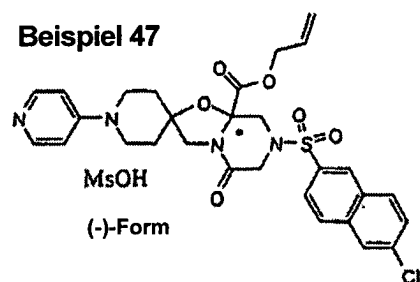
Beispiel 45



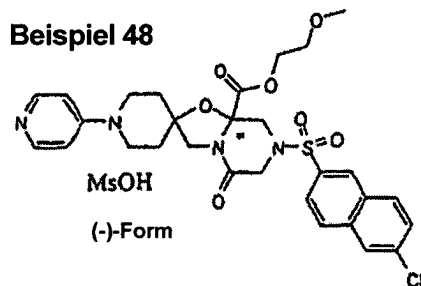
Beispiel 46



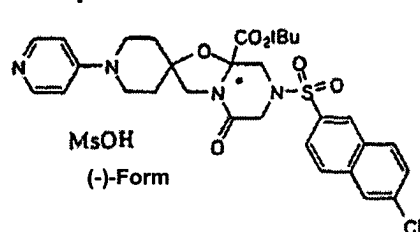
Beispiel 47



Beispiel 48



Beispiel 49



Beispiel 50

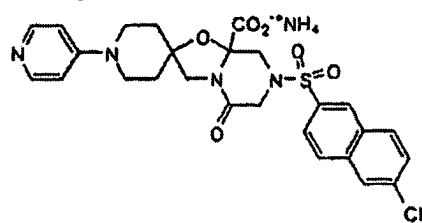
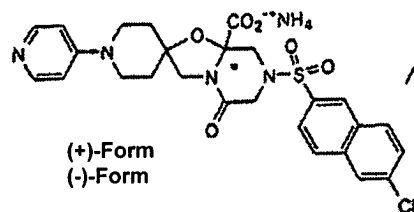
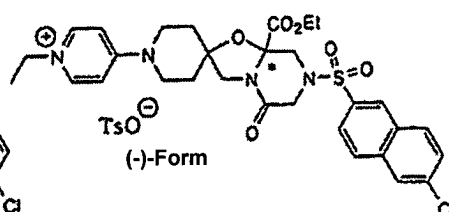


FIG. 6

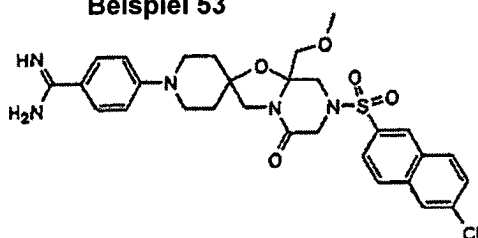
Beispiel 51



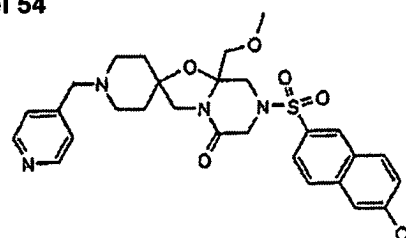
Beispiel 52



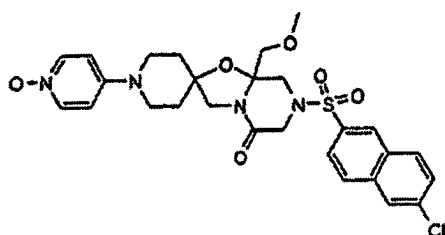
Beispiel 53



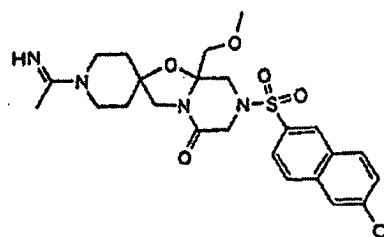
Beispiel 54



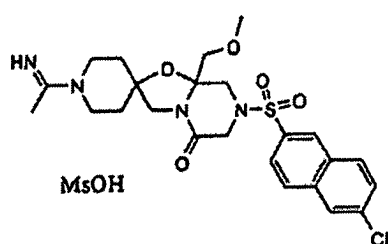
Beispiel 55



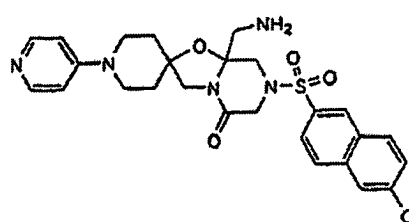
Beispiel 56



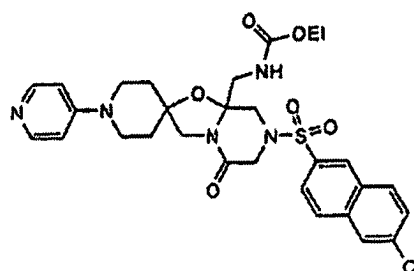
Beispiel 57



Beispiel 58



Beispiel 59



Beispiel 60

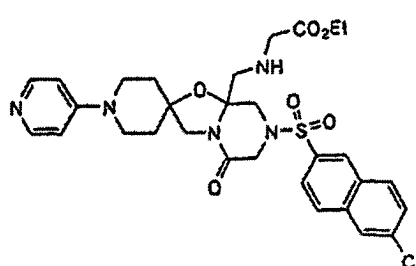


FIG. 7

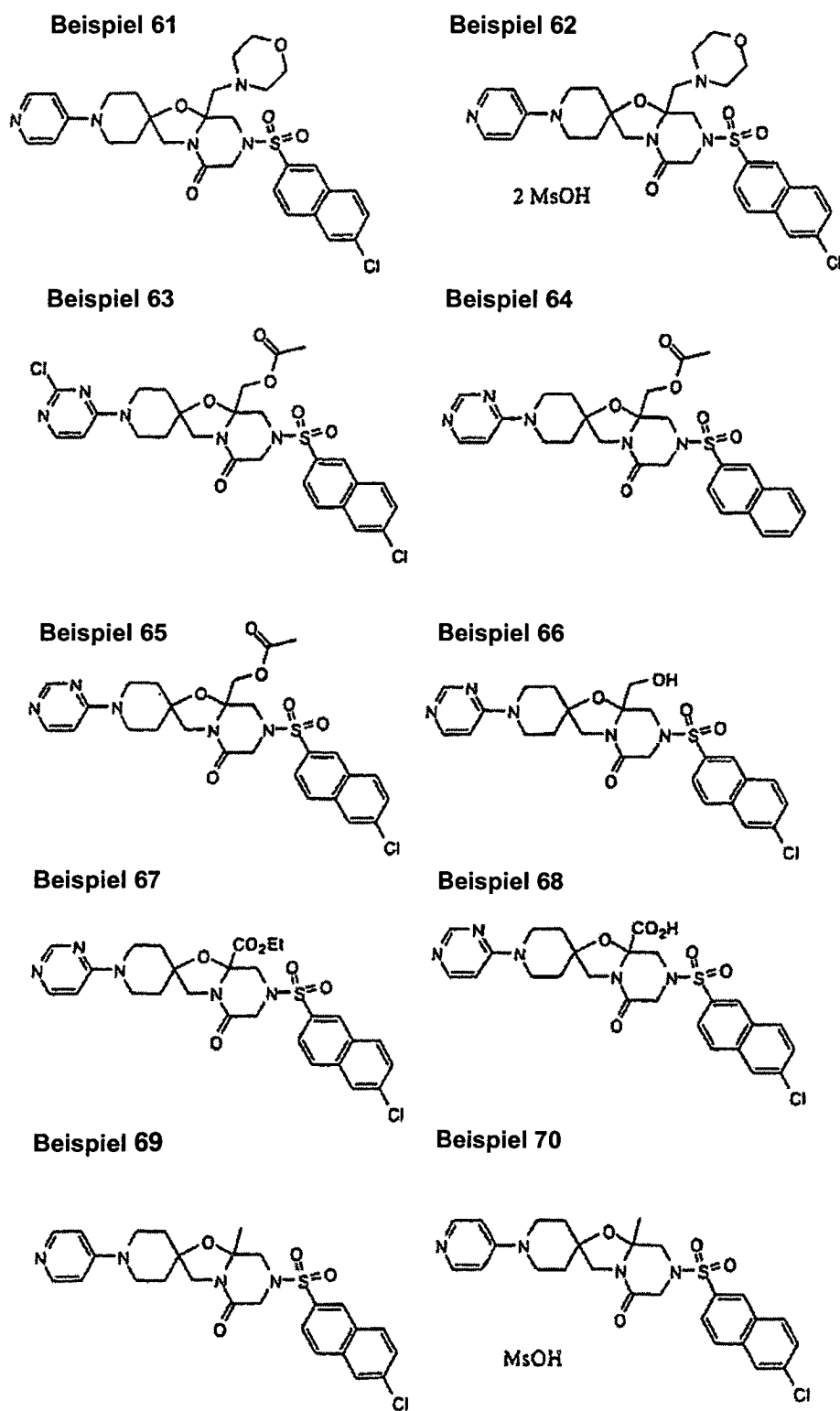
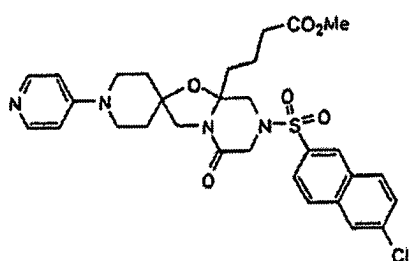
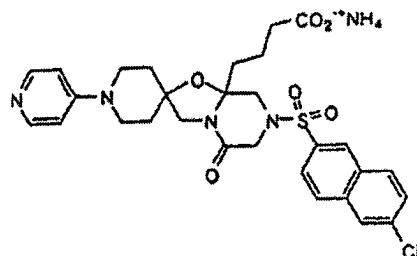


FIG. 8

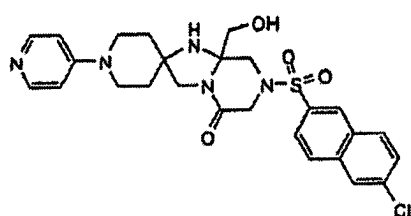
Beispiel 71



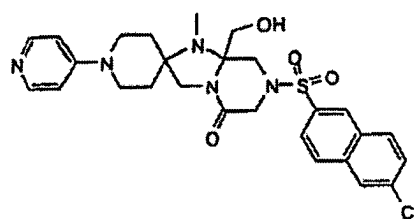
Beispiel 72



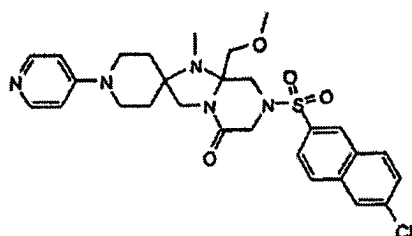
Beispiel 73



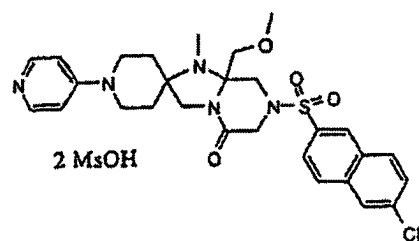
Beispiel 74



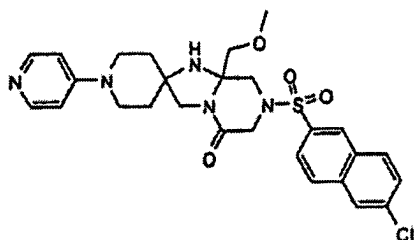
Beispiel 75



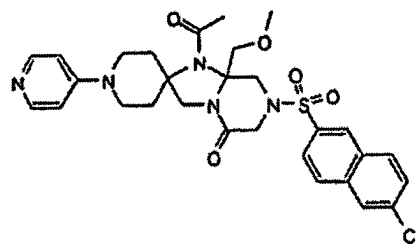
Beispiel 76



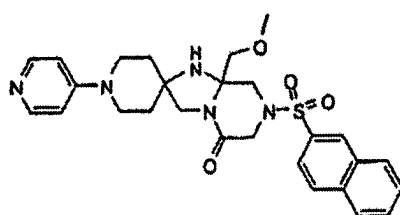
Beispiel 77



Beispiel 78



Beispiel 79



Beispiel 80

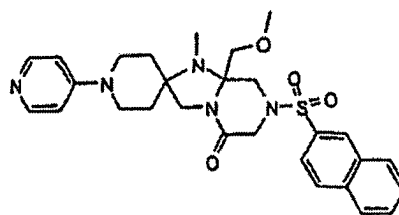
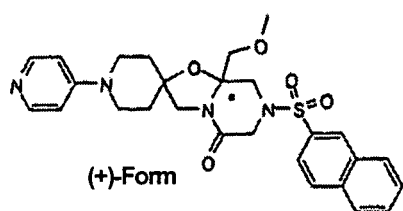


FIG. 9

Beispiel 81



Beispiel 82

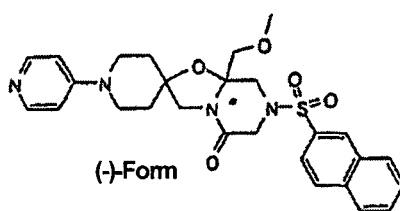
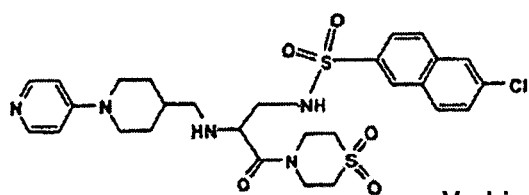
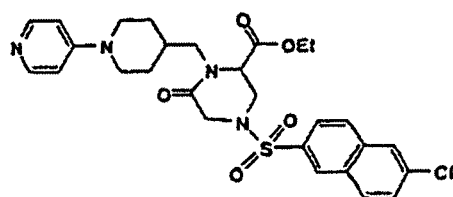


FIG. 10



Verbindung B



Verbindung C

FIG. 11

<Produktionsverfahren 2>

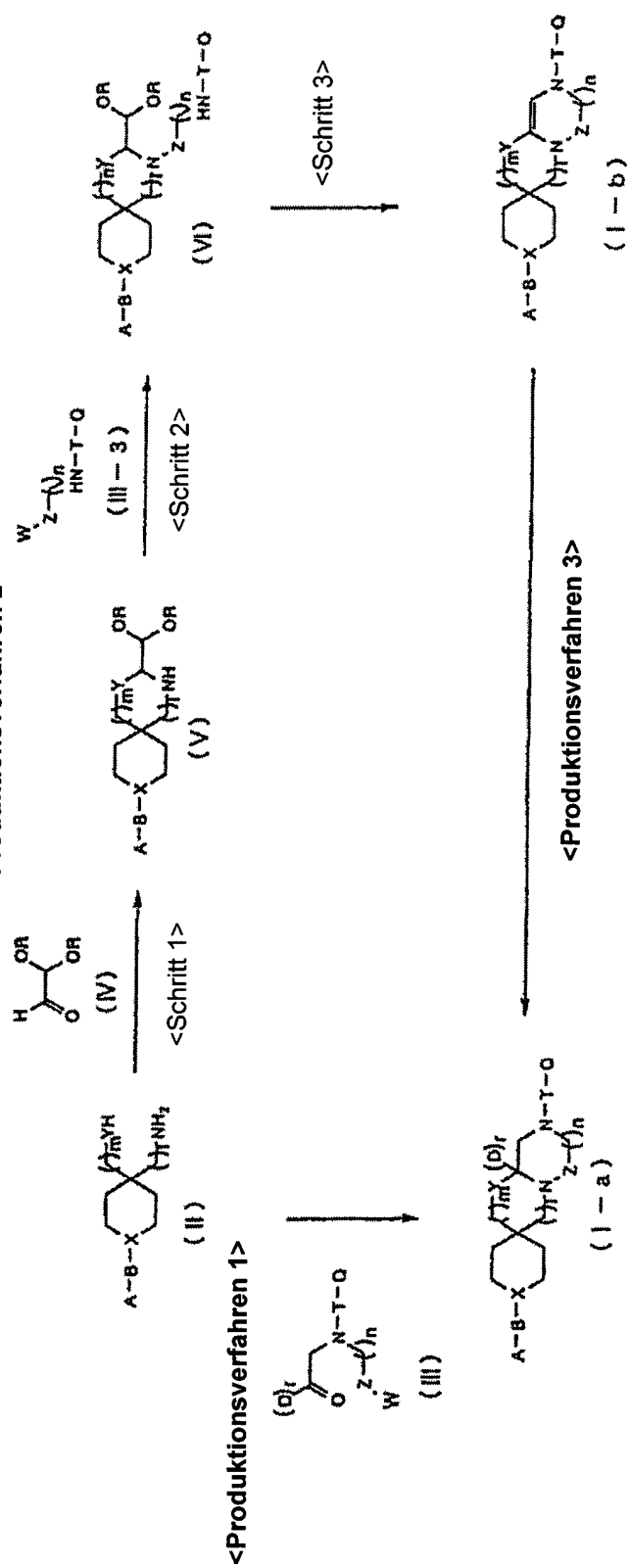


FIG. 12

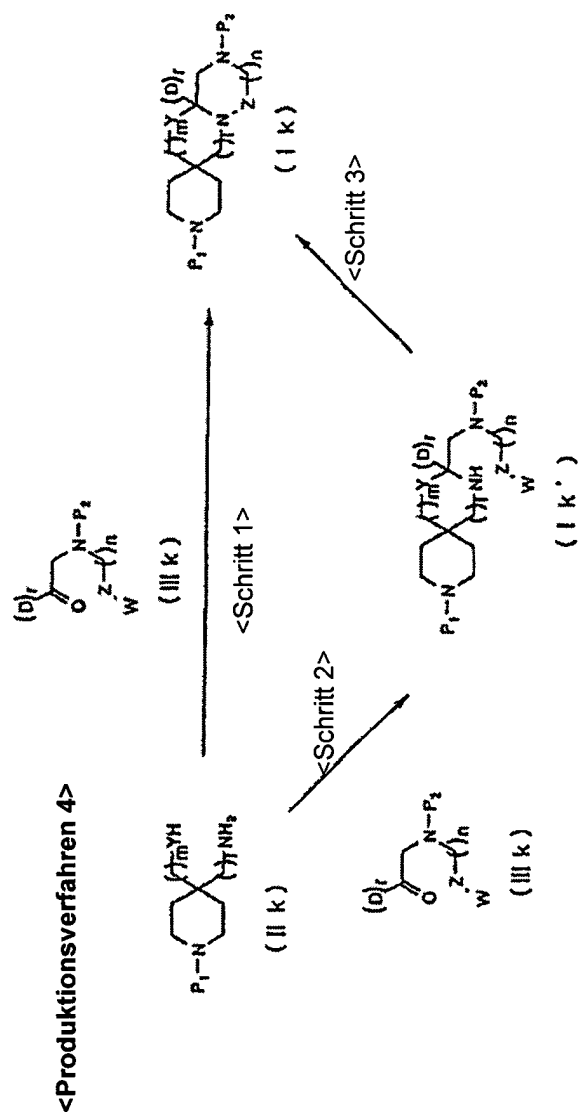


FIG. 13

<Produktionsverfahren 1>

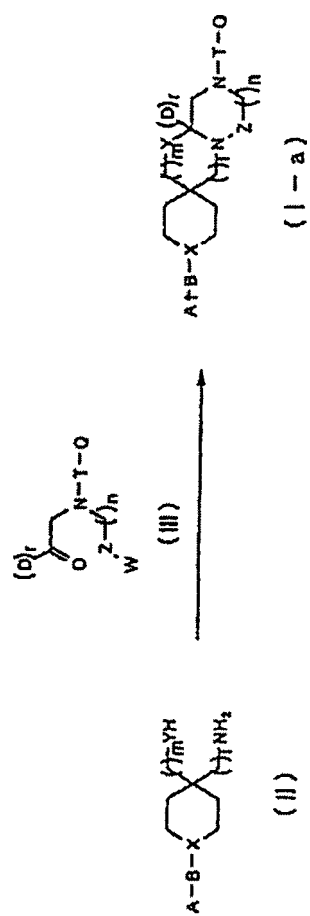
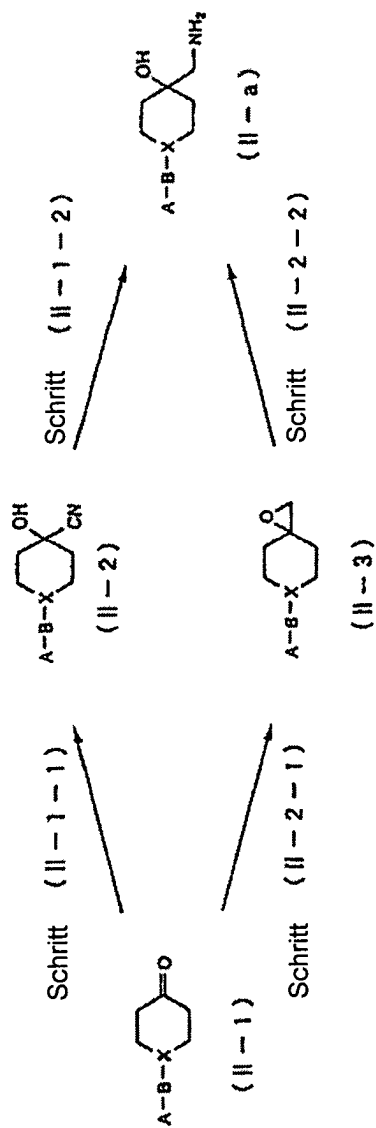


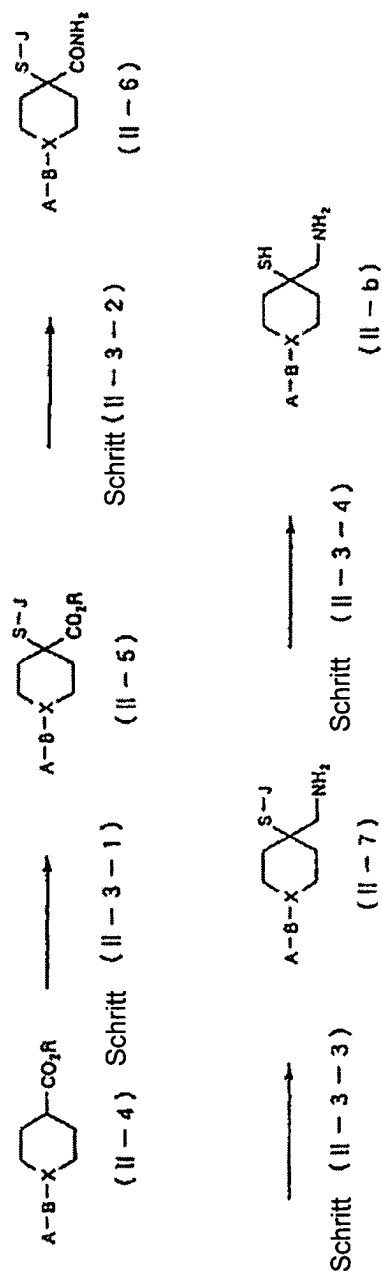
FIG. 14

<Produktionsverfahren 1>

Produktionsverfahren von (II)

 $1-1)/=1, m=0$
 $Y=O$


Y=S

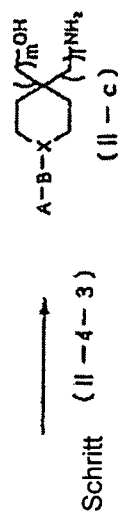
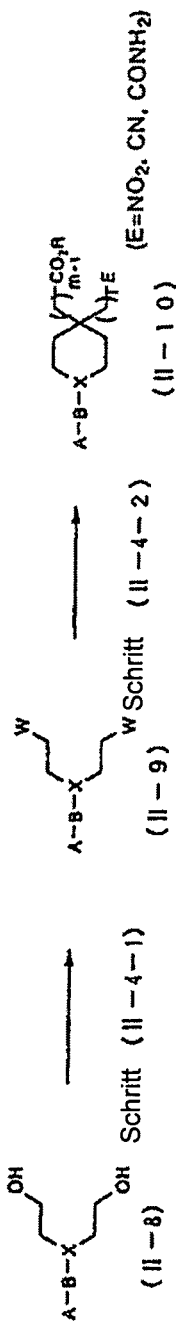
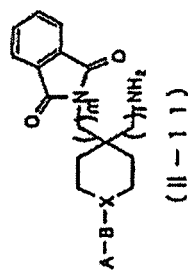
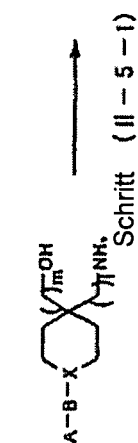


<Produktionsverfahren 1>

Produktionsverfahren von (II)

1-2) $l=0, 1, 2$
 $Y=O$

FIG. 15

 $Y=N$ 

(II-5-2)

(II-d)

 $Y=N$ 

Schritt (II-6-2)

(II-e)

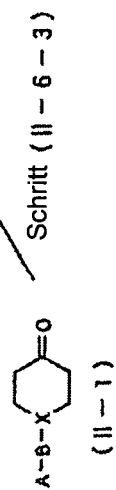


FIG.16

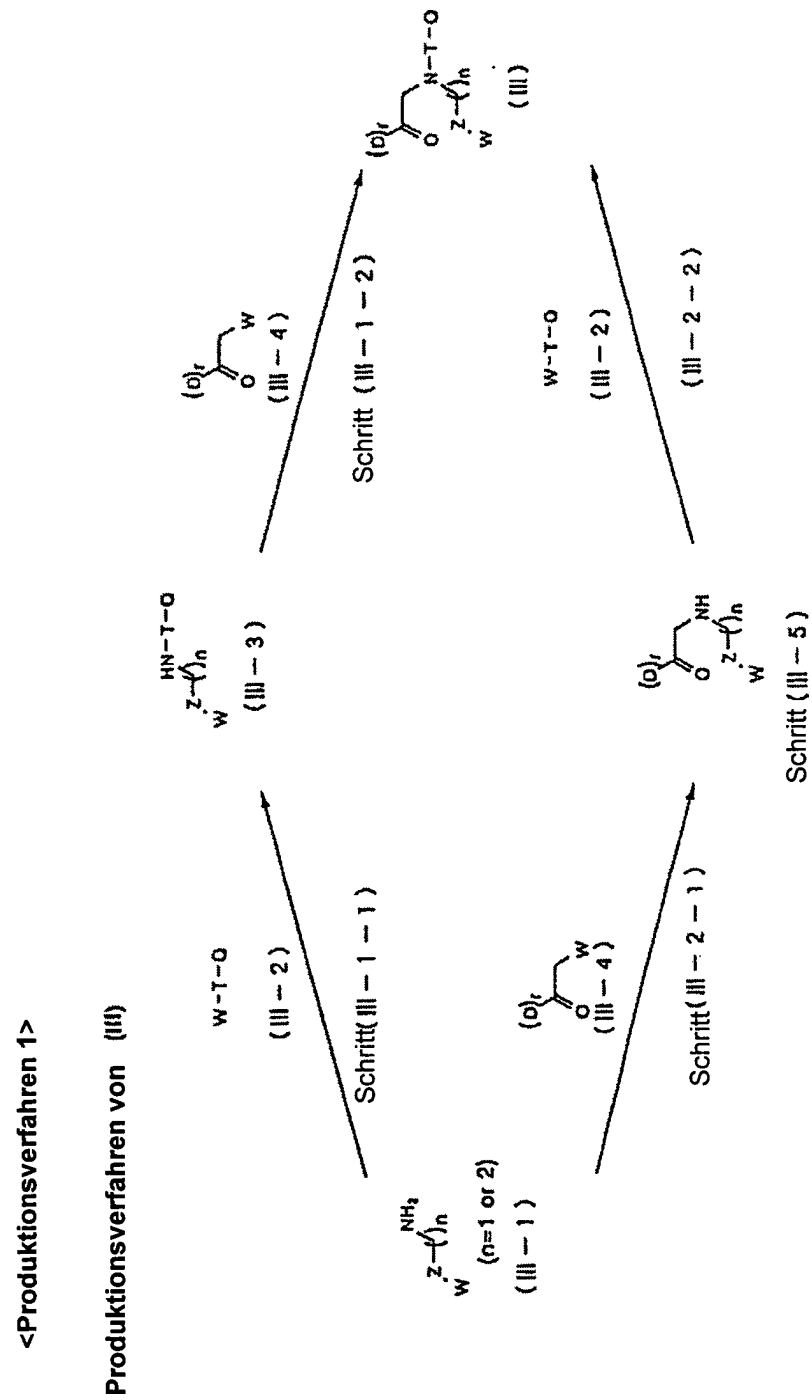
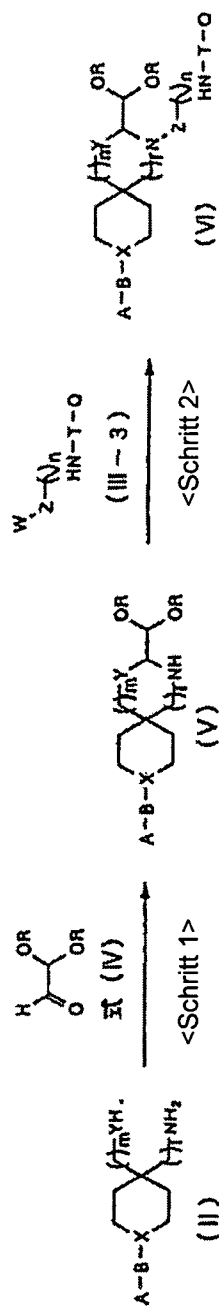


FIG. 17

<Produktionsverfahren 2>



<Schritt 3>

<Produktionsverfahren 3>

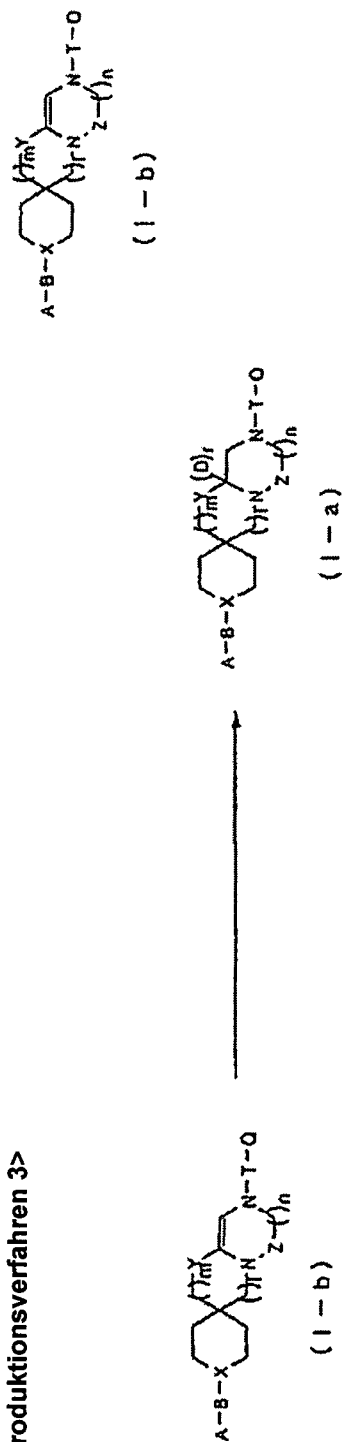
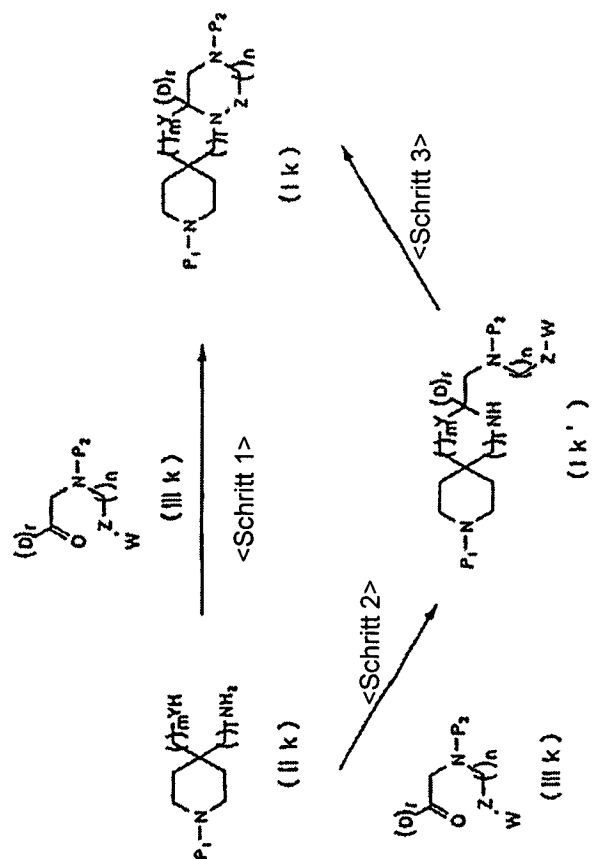


FIG. 18

<Produktionsverfahren 4>

 $X=N$ 

<Produktionsverfahren 4>

Alternatives Produktionsverfahren von (III k)

FIG. 19

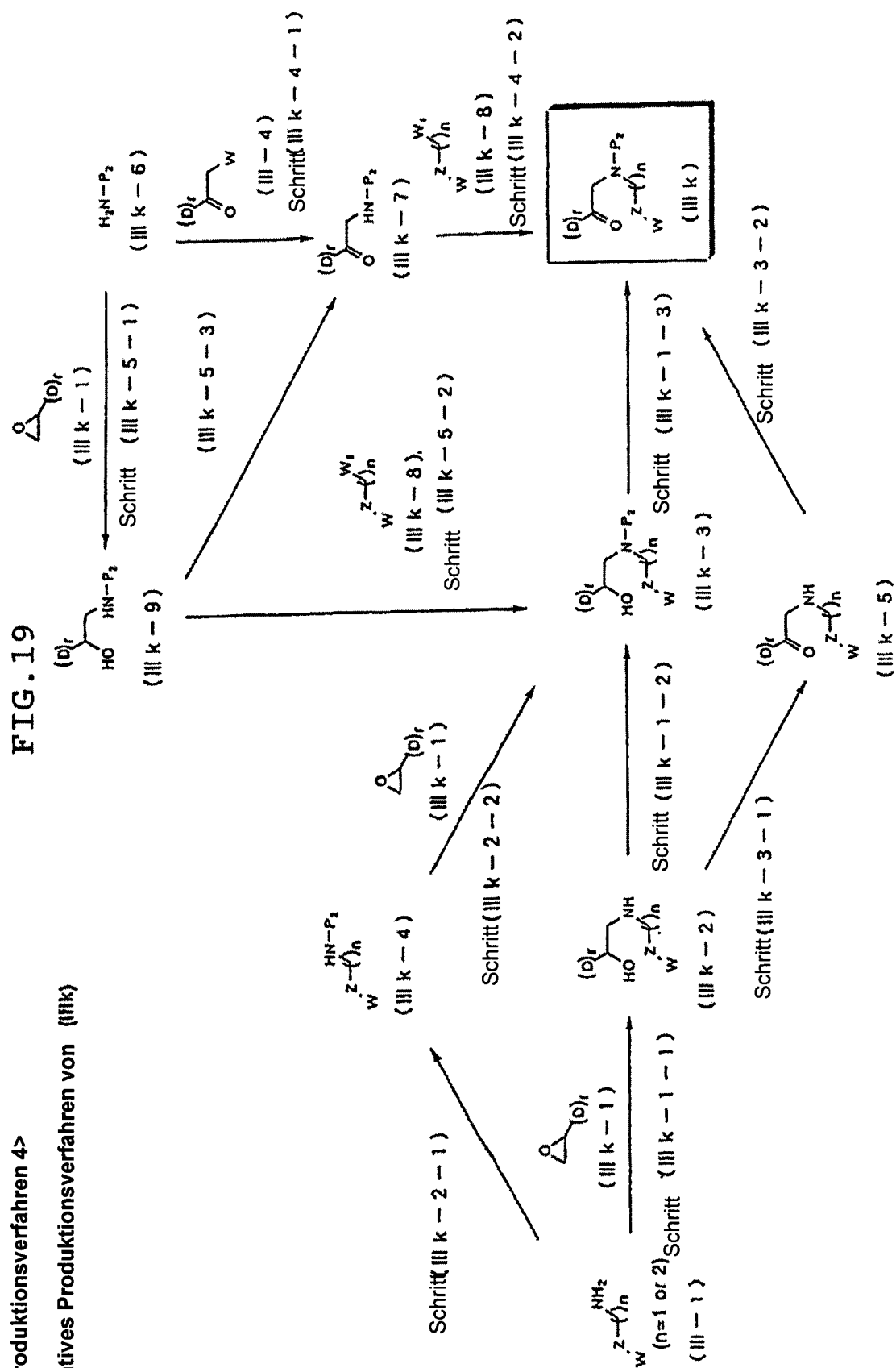
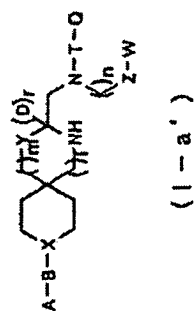


FIG. 20



<Konvertiertes Beispiel von D(-CH₂OH)>

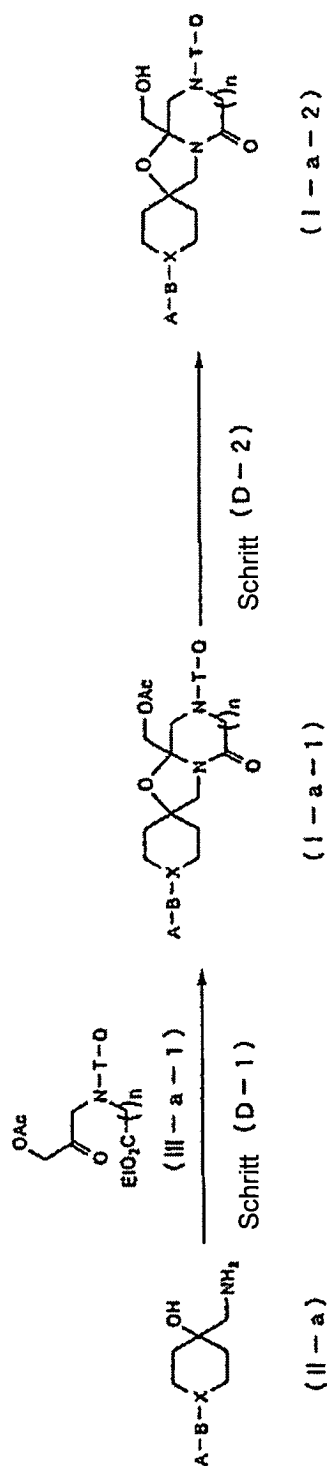


FIG. 21

Beispiel Nr.	NMR (270MHz) (ppm) (* : 300MHz)
1	CDCl ₃ : 8.38-8.33 (1H, m), 8.27-8.20 (2H, m), 7.99-7.92 (3H, m), 7.79 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.65-7.59 (1H, m), 6.66-6.58 (2H, m), 4.42-4.32 (2H, m), 4.25-4.17 (1H, m), 3.71-3.58 (2H, m), 3.53-3.17 (5H, m), 3.43 (3H, s), 3.35 (1H, d, J=17Hz), 2.30 (1H, d, J=12Hz), 2.03-1.80 (2H, m), 1.57-1.45 (2H, m)
2	CDCl ₃ : 8.56 (1H, s), 8.38-8.33 (1H, m), 8.18 (1H, d, J=6Hz), 7.99-7.92 (3H, m), 7.82-7.76 (1H, m), 7.65-7.58 (1H, m), 6.50-6.45 (1H, m), 4.42-4.30 (2H, m), 4.20 (1H, d, J=12Hz), 3.94-3.37 (4H, m), 3.68 (1H, d, J=10Hz), 3.63 (1H, d, J=10Hz), 3.43 (3H, s), 3.36 (1H, d, J=17Hz), 3.22 (1H, d, J=12Hz), 2.31 (1H, d, J=12Hz), 2.02-1.72 (2H, m), 1.53-1.43 (2H, m)
3	CDCl ₃ : 8.38-8.34 (1H, m), 8.28-8.19 (2H, m), 7.98-7.92 (3H, m), 7.82-7.76 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.66-6.58 (2H, m), 4.48-4.22 (3H, m), 3.98-3.88 (1H, m), 3.80-3.69 (1H, m), 3.54-3.15 (5H, m), 3.40 (1H, d, J=17Hz), 2.33 (1H, d, J=12Hz), 2.22-1.82 (2H, m), 1.58-1.48 (2H, m)
4	CDCl ₃ : 8.37-8.32 (1H, m), 8.28-8.21 (2H, m), 7.99-7.91 (3H, m), 7.78 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.62 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.65-6.58 (2H, m), 4.42-4.10 (7H, m), 3.92 (1H, d, J=10Hz), 3.80 (1H, d, J=10Hz), 3.57-3.16 (6H, m), 2.32 (1H, d, J=12Hz), 2.17-2.06 (1H, m), 1.96-1.83 (1H, m), 1.56-1.47 (2H, m), 1.35-1.20 (3H, m)
5	CD ₃ OD: 8.53-8.47 (1H, m), 8.18-8.03 (5H, m), 7.92-7.83 (1H, m), 7.68-7.62 (1H, m), 7.18-7.09 (2H, m), 4.34 (1H, d, J=12Hz), 4.35-4.20 (1H, m), 4.20-3.26 (11H, m), 2.65 (1H, d, J=12Hz), 2.22-2.10 (1H, m), 2.02-1.88 (1H, m), 1.73-1.55 (2H, m)
6	CDCl ₃ : 8.40-8.37 (1H, m), 8.28-8.20 (2H, m), 8.07-7.93 (3H, m), 7.80-7.64 (3H, m), 6.66-6.58 (2H, m), 4.42-4.30 (2H, m), 4.20 (1H, d, J=12Hz), 3.72-3.61 (2H, m), 3.52-3.18 (4H, m), 3.44 (3H, s), 3.35 (1H, d, J=17Hz), 3.21 (1H, d, J=12Hz), 2.28 (1H, d, J=12Hz), 2.04-1.79 (2H, m), 1.57-1.45 (2H, m)
7	CDCl ₃ : 8.40-8.36 (1H, m), 8.29-8.20 (2H, m), 8.00-7.94 (3H, m), 7.80 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.63 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.66-6.59 (2H, m), 4.54-4.15 (5H, m), 3.60-3.14 (6H, m), 2.36 (1H, d, J=12Hz), 2.13 (3H, s), 1.99-1.73 (2H, m), 1.62-1.46 (2H, m)

FIG. 22

Beispiel Nr.	NMR (270MHz) (* : 300MHz) (ppm)
8	CDCl ₃ : 8.37-8.34 (1H, m), 8.26-8.19 (2H, m), 7.99-7.91 (3H, m), 7.79 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.65-7.59 (1H, m), 6.62-6.55 (2H, m), 4.72 (1H, dd, J=2, 14Hz), 4.35-4.25 (2H, m), 4.07 (1H, d, J=11Hz), 3.74 (1H, d, J=12Hz), 3.63 (1H, d, J=11Hz), 3.49 (3H, s), 3.34 (1H, d, J=17Hz), 3.63-3.28 (3H, m), 3.26-3.11 (2H, m), 2.68 (1H, d, J=14Hz), 2.42 (1H, d, J=12Hz), 1.68-1.40 (4H, m)
9	CDCl ₃ : 8.45-8.13 (3H, m), 8.00-7.90 (3H, m), 7.79 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.62 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.82-6.58 (2H, m), 5.26-5.18 (1H, m), 4.45-4.26 (2H, m), 3.77 (1H, d, J=12Hz), 3.70-3.51 (2H, m), 3.47-3.23 (2H, m), 3.32 (1H, d, J=17Hz), 3.19 (1H, d, J=12Hz), 2.52-2.39 (1H, m), 2.06-1.88 (1H, m), 1.85-1.59 (3H, m)
10	CDCl ₃ : 8.59 (1H, s), 8.40-8.35 (1H, m), 8.20 (1H, d, J=6Hz), 8.04-7.87 (3H, m), 7.80 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.61 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.52 (1H, d, J=6Hz), 5.27-5.18 (1H, m), 4.45-4.28 (2H, m), 4.12-3.94 (2H, m), 3.81-3.71 (1H, m), 3.55-3.32 (2H, m), 3.32 (1H, d, J=17Hz), 3.23-3.15 (1H, m), 2.46 (1H, dd, J=9, 12Hz), 2.01-1.88 (1H, m), 1.79-1.60 (3H, m)
11	CDCl ₃ : 8.31-8.25 (2H, m), 7.50 (1H, d, J=15Hz), 7.49-7.38 (4H, m), 6.72-6.60 (3H, m), 5.23-5.17 (1H, m), 4.33-4.22 (2H, m), 3.87-3.80 (1H, m), 3.65-3.51 (2H, m), 3.59 (1H, d, J=17Hz), 3.44-3.27 (2H, m), 3.25-3.19 (1H, m), 2.78-2.69 (1H, m), 2.02-1.92 (1H, m), 1.88-1.69 (3H, m)
12	CDCl ₃ : 14.2 (1H, brs), 8.40-8.33 (1H, m), 8.28-8.15 (2H, m), 8.02-7.92 (3H, m), 7.83-7.75 (1H, m), 7.67-7.58 (1H, m), 6.94-6.82 (2H, m), 4.45-4.26 (2H, m), 4.26-4.13 (1H, m), 3.96-3.23 (8H, m), 3.43 (3H, s), 2.86 (3H, s), 2.34 (1H, d, J=12Hz), 2.18-2.04 (1H, m), 1.96-1.79 (1H, m), 1.68-1.54 (2H, m)
13	CDCl ₃ : 14.21 (1H, brs), 8.40-8.33 (1H, m), 8.28-8.15 (2H, m), 8.02-7.92 (3H, m), 7.83-7.75 (1H, m), 7.67-7.58 (1H, m), 6.94-6.82 (2H, m), 4.45-4.26 (2H, m), 4.26-4.13 (1H, m), 3.96-3.23 (8H, m), 3.43 (3H, s), 2.86 (3H, s), 2.34 (1H, d, J=12Hz), 2.18-2.04 (1H, m), 1.96-1.79 (1H, m), 1.68-1.54 (2H, m)
14	CD ₃ OD: 8.53-8.48 (1H, m), 8.16-8.03 (5H, m), 7.91-7.85 (1H, m), 7.66 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.18-7.08 (2H, m), 4.32-4.12 (3H, m), 4.08-3.96 (1H, m), 3.94-3.60 (4H, m), 3.58-3.42 (1H, m), 3.50 (1H, d, J=17Hz), 3.38-3.27 (1H, m), 2.69 (3H, s), 2.62 (1H, d, J=12Hz), 2.13-1.85 (2H, m), 1.72-1.53 (2H, m)

FIG. 23

Beispiel Nr.	NMR (270MHz) (* : 300MHz) (ppm)
15	DMSO-d ₆ : 13.32-13.10 (1H, br), 8.61 (1H, s), 8.34-8.12 (5H, m), 7.95-7.86 (1H, m), 7.79-7.70 (1H, m), 7.24-7.14 (2H, m), 4.22-4.03 (6H, m), 3.94-2.90 (9H, m), 2.71 (1H, d, J=11Hz), 2.30 (3H, s), 1.97-1.81 (2H, m), 1.64-1.49 (2H, m), 1.26-1.16 (3H, m)
17	CDCl ₃ : 8.40-8.35 (1H, m), 8.30-8.21 (2H, m), 8.00-7.92 (3H, m), 7.82-7.76 (1H, m), 7.65-7.59 (1H, m), 6.93-6.85 (2H, m), 5.28-5.20 (1H, m), 4.44-4.32 (1H, m), 4.33 (1H, d, J=17Hz), 4.00-3.80 (3H, m), 3.65-3.40 (2H, m), 3.34 (1H, d, J=17Hz), 3.21 (1H, d, J=12Hz), 2.85 (3H, s), 2.58-2.47 (1H, m), 2.20-1.70 (4H, m)
20	CDCl ₃ +: 8.37-8.33 (1H, m), 8.28-8.20 (2H, m), 7.98-7.92 (3H, m), 7.81-7.75 (1H, m), 7.65-7.59 (1H, m), 6.65-6.59 (2H, m), 4.40-4.28 (2H, m), 4.17 (1H, d, J=11Hz), 3.83-3.73 (2H, m), 3.72-3.66 (2H, m), 3.59-3.53 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.51-3.22 (6H, m), 2.31 (1H, d, J=12Hz), 2.09-1.98 (1H, m), 1.93-1.80 (1H, m), 1.54-1.46 (2H, m)
21	DMSO-d ₆ +: 13.34-13.12 (1H, br), 8.62 (1H, s), 8.34-8.25 (2H, m), 8.24-8.13 (3H, m), 7.96-7.87 (1H, m), 7.79-7.72 (1H, m), 7.24-7.16 (2H, m), 4.18-4.02 (3H, m), 3.94-3.80 (1H, m), 3.80-3.68 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.68-3.15 (10H, m), 2.70 (1H, d, J=11Hz), 2.30 (3H, s), 1.94-1.81 (2H, m), 1.64-1.51 (2H, m)
22	CDCl ₃ +: 8.37-8.34 (1H, m), 8.27-8.21 (2H, m), 7.99-7.92 (3H, m), 7.81-7.76 (1H, m), 7.65-7.60 (1H, m), 6.64-6.58 (2H, m), 4.55-4.48 (1H, m), 4.39 (1H, d, J=17Hz), 4.25 (1H, d, J=12Hz), 3.88 (1H, d, J=10Hz), 3.85-3.72 (3H, m), 3.72-3.60 (2H, m), 3.50-3.42 (2H, m), 3.34 (1H, d, J=17Hz), 3.42-3.23 (2H, m), 3.18 (1H, d, J=12Hz), 2.27 (1H, d, J=12Hz), 2.02-1.80 (2H, m), 1.56-1.46 (2H, m)
23	CDCl ₃ +: 8.37-8.33 (1H, m), 8.22-8.14 (2H, m), 7.99-7.92 (3H, m), 7.80-7.71 (3H, m), 7.60 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.15-7.07 (4H, m), 4.38-4.26 (2H, m), 4.13 (1H, d, J=12Hz), 3.96 (3H, s), 3.95-3.80 (2H, m), 3.65 (2H, s), 3.41 (3H, s), 3.63-3.35 (2H, m), 3.35 (1H, d, J=17Hz), 3.23 (1H, d, J=12), 2.35 (1H, d, J=12Hz), 2.31 (3H, s), 2.09-1.99 (1H, m), 1.90-1.76 (1H, m), 1.60-1.50 (2H, m)
24	CDCl ₃ +: 8.36-8.31 (1H, m), 8.26-8.18 (2H, m), 7.98-7.90 (3H, m), 7.81-7.75 (1H, m), 7.63-7.56 (1H, m), 6.66-6.59 (2H, m), 3.81-3.72 (1H, m), 3.63 (1H, d, J=11Hz), 3.40 (3H, s), 3.50-3.22 (7H, m), 3.10-3.01 (1H, m), 2.97-2.84 (2H, m), 2.77-2.66 (1H, m), 2.25 (1H, d, J=12Hz), 2.01-1.90 (1H, m), 1.76-1.59 (3H, m)

FIG. 24

Beispiel Nr.	NMR (270MHz) (ppm) (* : 300MHz)
25	CDCl ₃ : 8.35 (1H, s), 8.30-8.20 (2H, m), 8.00-7.86 (3H, m), 7.82-7.71 (1H, m), 7.66-7.56 (1H, m), 6.66-6.57 (2H, m), 4.76 (1H, d, J=12Hz), 4.38-4.21 (3H, m), 4.11 (1H, d, J=12Hz), 3.54-3.23 (6H, m), 2.49 (1H, d, J=12Hz), 1.89-1.73 (2H, m), 1.73-1.52 (2H, m), 1.41-1.29 (3H, m)
26	CDCl ₃ : 14.43 (1H, brs), 8.36 (1H, s), 8.28-8.16 (2H, m), 8.02-7.86 (3H, m), 7.82-7.73 (1H, m), 7.66-7.57 (1H, m), 6.97-6.88 (2H, m), 4.82-4.70 (1H, m), 4.40-4.21 (3H, m), 4.14 (1H, d, J=12Hz), 3.95-3.80 (2H, m), 3.66-3.29 (4H, m), 2.82 (3H, s), 2.58-2.48 (1H, m), 1.98-1.77 (2H, m), 1.77-1.63 (2H, m), 1.44-1.30 (3H, m)
27	DMSO-d ₆ : 8.60 (1H, s), 8.30 (1H, d, J=9Hz), 8.27-8.21 (1H, m), 8.21-8.08 (3H, m), 7.94-7.84 (1H, m), 7.77-7.69 (1H, m), 6.99 (2H, d, J=7Hz), 4.48 (1H, d, J=11Hz), 3.98-3.82 (2H, m), 3.76-3.54 (2H, m), 3.54-3.17 (2H, m), 3.39 (1H, d, J=16Hz), 3.23 (1H, d, J=12Hz), 2.71 (1H, d, J=11Hz), 1.79-1.64 (2H, m), 1.64-1.47 (2H, m)
28	CDCl ₃ : 8.42-8.32 (1H, m), 8.31-8.18 (2H, m), 8.02-7.88 (3H, m), 7.83-7.73 (1H, m), 7.67-7.57 (1H, m), 6.70-6.58 (2H, m), 4.80-4.68 (1H, m), 4.33 (1H, d, J=17Hz), 4.13 (1H, d, J=12Hz), 3.82 (3H, s), 3.56-3.25 (6H, m), 2.57-2.47 (1H, m), 2.04-1.54 (4H, m)
29	CDCl ₃ : 8.39-8.31 (1H, m), 8.31-8.18 (2H, m), 8.00-7.88 (3H, m), 7.86-7.75 (1H, m), 7.65-7.58 (1H, m), 6.64 (2H, d, J=7Hz), 5.22-5.07 (1H, m), 4.80-4.72 (1H, m), 4.36-4.25 (1H, m), 4.07 (1H, d, J=11Hz), 3.57-3.25 (6H, m), 2.46 (1H, d, J=11Hz), 1.88-1.72 (2H, m), 1.72-1.50 (2H, m), 1.39 (3H, d, J=6Hz), 1.34 (3H, d, J=6Hz)
30	CDCl ₃ : 8.39-8.32 (1H, m), 8.31-8.18 (2H, m), 8.00-7.88 (3H, m), 7.82-7.74 (1H, m), 7.66-7.57 (1H, m), 6.70-6.55 (2H, m), 4.83-4.70 (1H, m), 4.32 (1H, d, J=17Hz), 4.25-4.05 (3H, m), 3.58-3.23 (6H, m), 2.55-2.44 (1H, m), 2.00-1.50 (6H, m), 1.05-0.93 (3H, m)
31	CDCl ₃ : 8.36 (1H, s), 8.32-8.17 (2H, m), 8.04-7.85 (3H, m), 7.83-7.72 (1H, m), 7.68-7.56 (1H, m), 6.70-6.55 (2H, m), 6.05-5.85 (1H, m), 5.48-5.26 (2H, m), 4.85-4.60 (3H, m), 4.33 (1H, d, J=17Hz), 4.12 (1H, d, J=12Hz), 3.57-3.20 (6H, m), 2.51 (1H, d, J=12Hz), 1.90-1.72 (2H, m), 1.72-1.50 (2H, m)

FIG. 25

Beispiel Nr.	NMR (270MHz) (ppm) (* : 300MHz)
32	CDCl ₃ : 8.36 (1H, s), 8.31-8.18 (2H, m), 8.03-7.87 (3H, m), 7.83-7.73 (1H, m), 7.67-7.56 (1H, m), 6.72-6.56 (2H, m), 4.78 (1H, d, J=12Hz), 4.45-4.25 (3H, m), 4.10 (1H, d, J=12Hz), 3.75-3.58 (2H, m), 3.40 (3H, m), 3.57-3.23 (6H, m), 2.51 (1H, d, J=12Hz), 1.93-1.53 (4H, m)
33	CDCl ₃ : 8.38-8.32 (1H, m), 8.32-8.20 (2H, m), 8.01-7.91 (3H, m), 7.82-7.75 (1H, m), 7.66-7.58 (1H, m), 6.68-6.60 (2H, m), 4.79-4.70 (1H, m), 4.32 (1H, d, J=17Hz), 4.04 (1H, d, J=12Hz), 3.56-3.22 (5H, m), 3.28 (1H, d, J=17Hz), 2.42 (1H, d, J=2, 11Hz), 1.92-1.76 (2H, m), 1.70-1.48 (2H, m), 1.58 (9H, s)
34	CDCl ₃ : 8.38-8.31 (1H, m), 8.31-8.16 (2H, m), 8.00-7.90 (3H, m), 7.82-7.73 (1H, m), 7.65-7.58 (1H, m), 6.92-6.82 (1H, m), 6.70-6.60 (2H, m), 4.80-4.71 (1H, m), 4.39-4.18 (3H, m), 4.14-4.00 (1H, m), 3.64-3.20 (6H, m), 2.54-2.43 (1H, m), 2.40-1.55 (7H, m), 1.40-1.29 (3H, m)
35(+)	CDCl ₃ : 8.38-8.34 (1H, m), 8.30-8.22 (2H, m), 7.99-7.92 (3H, m), 7.78 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.62 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.66-6.60 (2H, m), 4.81-4.73 (1H, m), 4.38-4.24 (3H, m), 4.11 (1H, d, J=12Hz), 3.54-3.24 (6H, m), 2.49 (1H, d, J=12Hz), 1.84-1.77 (2H, m), 1.67-1.58 (2H, m), 1.36 (3H, t, J=7Hz)
35(-)	CDCl ₃ : 8.38-8.34 (1H, m), 8.29-8.23 (2H, m), 7.99-7.92 (3H, m), 7.78 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.62 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.66-6.60 (2H, m), 4.81-4.73 (1H, m), 4.38-4.24 (3H, m), 4.11 (1H, d, J=12Hz), 3.54-3.25 (6H, m), 2.49 (1H, d, J=12Hz), 1.84-1.76 (2H, m), 1.68-1.58 (2H, m), 1.36 (3H, t, J=7Hz)
36	DMSO-d ₆ : 13.24 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.35-8.20 (5H, m), 7.95-7.85 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.35-7.20 (2H, m), 4.50-4.35 (1H, m), 4.25-4.15 (2H, m), 4.14-4.00 (2H, m), 3.90-3.75 (2H, m), 3.65-3.20 (4H, m), 3.00-2.85 (1H, m), 2.29 (3H, s), 1.90-1.60 (4H, m), 1.25 (3H, t, J=7Hz)
37	DMSO-d ₆ : 8.61 (1H, s), 8.30 (1H, d, J=9Hz), 8.27-8.22 (1H, m), 8.22-8.08 (3H, m), 7.93-7.86 (1H, m), 7.77-7.69 (1H, m), 6.98 (2H, d, J=7Hz), 4.54-4.41 (1H, m), 4.00-3.80 (2H, m), 3.80-3.16 (4H, m), 3.39 (1H, d, J=16Hz), 3.23 (1H, d, J=12Hz), 2.75-2.65 (1H, m), 1.80-1.65 (2H, m), 1.65-1.45 (2H, m)

FIG. 26

Beispiel Nr.	NMR (270MHz) (* : 300MHz) (ppm)
38	CDCl ₃ : 8.39-8.33 (1H, m), 8.30-8.22 (2H, m), 8.00-7.91 (3H, m), 7.81-7.74 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.67-6.59 (2H, m), 4.80-4.70 (1H, m), 4.33 (1H, d, J=17Hz), 4.13 (1H, d, J=11Hz), 3.82 (3H, s), 3.54-3.24 (6H, m), 2.56-2.47 (1H, m), 1.90-1.55 (4H, m)
39	CDCl ₃ : 8.36-8.33 (1H, m), 8.30-8.21 (2H, m), 8.00-7.90 (3H, m), 7.82-7.70 (1H, m), 7.65-7.58 (1H, m), 6.68-6.58 (2H, m), 5.22-5.08 (1H, m), 4.82-4.71 (1H, m), 4.32 (1H, d, J=17Hz), 4.07 (1H, d, J=12Hz), 3.58-3.23 (5H, m), 3.39 (1H, d, J=12Hz), 2.46 (1H, d, J=11Hz), 1.88-1.72 (2H, m), 1.72-1.53 (2H, m), 1.39 (3H, d, J=6Hz), 1.34 (3H, d, J=6Hz)
40	CDCl ₃ : 8.39-8.32 (1H, m), 8.30-8.20 (2H, m), 8.02-7.88 (3H, m), 7.83-7.73 (1H, m), 7.66-7.57 (1H, m), 6.69-6.57 (2H, m), 4.82-4.73 (1H, m), 4.32 (1H, d, J=17Hz), 4.24-4.05 (3H, m), 3.58-3.23 (6H, m), 2.55-2.44 (1H, m), 1.87-1.54 (6H, m), 1.06-0.94 (3H, m)
41	CDCl ₃ : 8.33-8.39 (1H, m), 8.30-8.20 (2H, m), 7.99-7.91 (3H, m), 7.82-7.73 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.67-6.58 (2H, m), 6.04-5.88 (1H, m), 5.46-5.30 (2H, m), 4.83-4.63 (3H, m), 4.33 (1H, d, J=17Hz), 4.12 (1H, d, J=12Hz), 3.55-3.22 (6H, m), 2.51 (1H, d, J=12Hz), 1.85-1.75 (2H, m), 1.70-1.57 (2H, m)
42	CDCl ₃ : 8.38-8.33 (1H, m), 8.30-8.20 (2H, m), 8.00-7.90 (3H, m), 7.83-7.74 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.67-6.58 (2H, m), 4.83-4.73 (1H, m), 4.42-4.27 (3H, m), 4.09 (1H, d, J=12Hz), 3.75-3.58 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.55-3.22 (6H, m), 2.55-2.46 (1H, m), 1.92-1.53 (4H, m)
43	CDCl ₃ : 8.40-8.32 (1H, m), 8.32-8.19 (2H, m), 8.02-7.89 (3H, m), 7.84-7.75 (1H, m), 7.68-7.57 (1H, m), 6.70-6.59 (2H, m), 4.81-4.69 (1H, m), 4.31 (1H, d, J=17Hz), 4.04 (1H, d, J=12Hz), 3.57-3.20 (5H, m), 3.28 (1H, d, J=17Hz), 2.48-2.37 (1H, m), 1.92-1.72 (2H, m), 1.72-1.45 (2H, m), 1.58 (9H, m)
44	CDCl ₃ : 14.36 (1H, brs), 8.38-8.34 (1H, m), 8.25-8.17 (2H, m), 8.00-7.93 (3H, m), 7.77 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.62 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.00-6.91 (2H, m), 4.74 (1H, d, J=12Hz), 4.32 (1H, d, J=17Hz), 4.15 (1H, d, J=12Hz), 3.95-3.80 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.63-3.35 (4H, m), 2.83 (3H, s), 2.57 (1H, d, J=12Hz), 1.95-1.78 (2H, m), 1.76-1.66 (2H, m)

FIG. 27

Beispiel Nr.	NMR (270MHz) (* : 300MHz) (ppm)
49	CDCl ₃ : 14.22 (1H, brs), 8.38-8.32 (1H, m), 8.27-8.17 (2H, m), 8.00-7.90 (3H, m), 7.82-7.74 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.99-6.89 (2H, m), 4.78-4.69 (1H, m), 4.36-4.25 (1H, m), 4.06 (1H, d, J=12Hz), 3.96-3.80 (2H, m), 3.66-3.38 (3H, m), 3.34-3.23 (1H, m), 2.83 (3H, s), 2.51-2.42 (1H, m), 1.99-1.78 (2H, m), 1.75-1.65 (2H, m), 1.58 (9H, s)
50	CD ₃ OD: 8.47 (1H, s), 8.12 (1H, d, J=9Hz), 8.12-7.99 (4H, m), 7.92-7.83 (1H, m), 7.63 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.82-6.74 (2H, m), 4.65-4.55 (1H, m), 4.14 (1H, d, J=16Hz), 3.89 (1H, d, J=12Hz), 3.68-3.25 (6H, m), 2.72-2.64 (1H, m), 2.02-1.87 (1H, m), 1.82-1.68 (1H, m), 1.68-1.52 (2H, m)
51 (+)	CD ₃ OD: 8.49 (1H, s), 8.23-8.01 (5H, m), 7.88-7.86 (1H, m), 7.70-7.61 (1H, m), 6.89-6.71 (2H, m), 4.65-4.54 (1H, m), 4.20-4.08 (1H, m), 3.89 (1H, d, J=12Hz), 3.69-3.18 (6H, m), 2.78-2.64 (1H, m), 2.00-1.52 (4H, m)
51 (-)	CD ₃ OD: 8.48 (1H, s), 8.12 (1H, d, J=9Hz), 8.16-8.00 (4H, m), 7.94-7.83 (1H, m), 7.67-7.60 (1H, m), 6.86-6.75 (2H, m), 4.63-4.53 (1H, m), 4.12 (1H, d, J=17Hz), 3.89 (1H, d, J=11Hz), 3.69-3.21 (6H, m), 2.74-2.65 (1H, m), 1.97-1.86 (1H, m), 1.81-1.52 (3H, m)
52	CDCl ₃ : 8.33 (1H, s), 8.24-8.13 (2H, m), 7.99-7.89 (3H, m), 7.80-7.69 (3H, m), 7.59 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.22-7.13 (2H, m), 7.12-7.06 (2H, m), 4.79-4.68 (1H, m), 4.36-4.21 (3H, m), 4.19-4.02 (3H, m), 3.98-3.84 (2H, m), 3.56-3.28 (4H, m), 2.59-2.50 (1H, m), 2.30 (3H, s), 1.87-1.72 (2H, m), 1.70-1.55 (2H, m), 1.46-1.30 (6H, m)
53	CD ₃ OD: 8.52-8.48 (1H, m), 8.16-8.04 (3H, m), 7.88 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.69-7.60 (3H, m), 7.04-6.95 (2H, m), 4.35-4.10 (3H, m), 3.39 (3H, s), 3.68-3.22 (8H, m), 2.58 (1H, d, J=12Hz), 1.98-1.86 (2H, m), 1.62-1.51 (2H, m)
54	CDCl ₃ : 8.54-8.49 (2H, m), 8.36-8.33 (1H, m), 7.97-7.91 (3H, m), 7.80-7.75 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.24-7.19 (2H, m), 4.40-4.30 (2H, m), 4.19 (1H, d, J=12Hz), 3.46 (2H, s), 3.41 (3H, s), 3.68-3.52 (2H, m), 3.32 (1H, d, J=17Hz), 3.12 (1H, d, J=12Hz), 2.66-2.54 (1H, m), 2.52-2.20 (3H, m), 2.25 (1H, d, J=12Hz), 2.00-1.77 (2H, m), 1.54-1.36 (2H, m)

FIG. 28

Beispiel Nr.	NMR (270MHz) (ppm) (* : 300MHz)
55	CDCl ₃ : 8.38-8.34 (1H, m), 8.20-7.92 (5H, m), 7.78 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.62 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.65-6.58 (2H, m), 4.42-4.30 (2H, m), 4.21 (1H, d, J=12Hz), 3.67 (1H, d, J=10Hz), 3.63 (1H, d, J=10Hz), 3.43 (3H, s), 3.50-3.18 (6H, m), 2.30 (1H, d, J=12Hz), 2.06-1.80 (2H, m), 1.59-1.50 (2H, m)
56	CDCl ₃ : 8.37-8.33 (1H, m), 7.98-7.91 (3H, m), 7.81-7.75 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J=2, 9Hz), 4.40-4.30 (2H, m), 4.19 (1H, d, J=12Hz), 3.69-3.56 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.54-3.26 (4H, m), 3.34 (1H, d, J=17Hz), 3.18 (1H, d, J=12Hz), 2.28 (1H, d, J=12Hz), 2.06 (3H, s), 1.94-1.72 (2H, m), 1.46-1.38 (2H, m)
57	DMSO-d ₆ (100°C): 9.04-8.70 (1H, m), 8.56-8.51 (1H, m), 8.50-8.30 (1H, m), 8.23 (1H, d, J=9Hz), 8.19-8.10 (2H, m), 7.86 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.71-7.65 (1H, m), 4.16-4.03 (3H, m), 3.79-2.44 (9H, m), 3.28 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.28-2.21 (3H, m), 1.99-1.84 (2H, m), 1.68-1.58 (2H, m)
58	CDCl ₃ : 8.39-8.33 (1H, m), 8.28-8.20 (2H, m), 7.99-7.90 (3H, m), 7.84-7.76 (1H, m), 7.65-7.58 (1H, m), 6.66-6.58 (2H, m), 4.53 (1H, d, J=12Hz), 4.38 (1H, d, J=17Hz), 4.26 (1H, d, J=12Hz), 3.55-3.10 (7H, m), 2.89 (1H, d, J=14Hz), 2.24 (1H, d, J=12Hz), 1.94-1.84 (2H, m), 1.57-1.48 (2H, m)
59	DMSO-d ₆ : 8.56-8.52 (1H, m), 8.22 (1H, d, J=9Hz), 8.18-8.08 (4H, m), 7.91-7.85 (1H, m), 7.70-7.64 (1H, m), 6.74-6.64 (3H, m), 4.14-3.96 (5H, m), 3.62 (1H, d, J=16Hz), 3.50-3.12 (6H, m), 3.08 (1H, d, J=12Hz), 2.81 (1H, d, J=12Hz), 1.90-1.74 (2H, m), 1.50-1.43 (2H, m), 1.19-1.13 (3H, m)
60	CDCl ₃ : 8.40-8.33 (1H, m), 8.28-8.20 (2H, m), 8.02-7.88 (3H, m), 7.84-7.77 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.66-6.58 (2H, m), 4.67 (1H, d, J=11Hz), 4.37 (1H, d, J=17Hz), 4.28-4.15 (3H, m), 3.61-3.21 (7H, m), 3.17 (1H, d, J=12Hz), 2.97 (2H, s), 2.27-1.84 (3H, m), 1.56-1.46 (2H, m), 1.30 (3H, t, J=7Hz)
61	CDCl ₃ : 8.37 (1H, s), 8.28-8.12 (2H, m), 8.02-7.93 (3H, m), 7.85-7.77 (1H, m), 7.66-7.60 (1H, m), 6.66-6.58 (2H, m), 4.72 (1H, d, J=11Hz), 4.36 (1H, d, J=17Hz), 4.27 (1H, d, J=12Hz), 3.77-3.67 (4H, m), 3.56-3.17 (6H, m), 2.94-2.46 (6H, m), 2.15 (1H, d, J=11Hz), 2.00-1.70 (2H, m), 1.54-1.43 (2H, m)

FIG. 29

Beispiel Nr.	NMR (270MHz) (ppm) (* : 300MHz)
62	DMSO-d ₆ : 13.3 (1H, brs), 8.62 (1H, s), 8.33 (1H, d, J=9Hz), 8.31-8.16 (4H, m), 7.95-7.87 (1H, m), 7.80-7.72 (1H, m), 7.19 (2H, d, J=7Hz), 4.51-4.40 (1H, m), 4.34-4.05 (2H, m), 4.05-2.20 (17H, m), 2.34 (6H, s), 2.04-1.82 (2H, m), 1.66-1.46 (2H, m)
63	CDCl ₃ : 8.40-8.35 (1H, m), 8.05-8.00 (1H, m), 8.00-7.93 (3H, m), 7.84-7.77 (1H, m), 7.63 (1H, dd, J=9, 2Hz), 6.49-6.35 (1H, m), 4.55-4.48 (1H, m), 4.42 (1H, d, J=12Hz), 4.42-4.33 (1H, m), 4.26 (1H, d, J=12Hz), 4.23-4.15 (1H, m), 4.05-3.80 (2H, m), 3.49-3.28 (3H, m), 3.19 (1H, d, J=12Hz), 2.37 (1H, d, J=12Hz), 2.13 (3H, s), 2.00-1.89 (1H, m), 1.85-1.73 (1H, m), 1.53-1.43 (2H, m)
64	CDCl ₃ : 8.56 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.20-8.15 (1H, m), 8.08-7.93 (3H, m), 7.81-7.63 (3H, m), 6.50-6.44 (1H, m), 4.55-4.15 (3H, m), 4.38 (1H, d, J=17Hz), 4.26 (1H, d, J=12Hz), 3.96-3.80 (2H, m), 3.54-3.30 (2H, m), 3.38 (1H, d, J=17Hz), 3.18 (1H, d, J=12Hz), 2.36 (1H, d, J=12Hz), 2.12 (3H, s), 1.98-1.58 (2H, m), 1.52-1.43 (2H, m)
65	CDCl ₃ : 8.56 (1H, s), 8.40-8.36 (1H, m), 8.21-8.15 (1H, m), 8.02-7.94 (3H, m), 7.83-7.77 (1H, m), 7.63 (1H, dd, J=2, 8Hz), 6.50-6.46 (1H, m), 4.51 (1H, d, J=12Hz), 4.47-4.23 (3H, m), 4.19 (1H, d, J=12Hz), 3.96-3.83 (2H, m), 3.53-3.34 (3H, m), 3.18 (1H, d, J=12Hz), 2.38 (1H, d, J=12Hz), 2.13 (3H, s), 1.98-1.88 (1H, m), 1.85-1.59 (1H, m), 1.52-1.45 (2H, m)
66	CDCl ₃ : 8.57 (1H, s), 8.39-8.35 (1H, m), 8.28-8.12 (1H, m), 7.99-7.93 (3H, m), 7.82-7.76 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.53-6.46 (1H, m), 4.49-4.24 (3H, m), 3.94 (1H, d, J=12Hz), 3.99-3.76 (2H, m), 3.73 (1H, d, J=12Hz), 3.69-3.55 (1H, m), 3.51-3.36 (2H, m), 3.20 (1H, d, J=12Hz), 2.34 (1H, d, J=12Hz), 1.98-1.60 (2H, m), 1.54-1.46 (2H, m)
67	CDCl ₃ : 8.57 (1H, s), 8.38-8.34 (1H, m), 8.22-8.17 (1H, m), 7.98-7.93 (3H, m), 7.82-7.75 (1H, m), 7.65-7.60 (1H, dd, J=2, 8Hz), 6.52-6.46 (1H, m), 4.82-4.74 (1H, m), 4.37-4.24 (3H, m), 4.11 (1H, d, J=12Hz), 3.97-3.85 (2H, m), 3.60-3.32 (4H, m), 2.50 (1H, d, J=12Hz), 1.85-1.54 (4H, m), 1.36 (3H, t, J=7Hz)

FIG. 30

Beispiel Nr.	NMR (270MHz) (* : 300MHz) (ppm)
68	CD ₃ OD+CDCl ₃ : 8.47-8.40 (2H, m), 8.10-7.99 (4H, m), 7.86 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.67-7.60 (1H, m), 6.70-6.64 (1H, m), 4.67 (1H, d, J=11Hz), 4.20 (1H, d, J=16Hz), 4.08-3.94 (2H, m), 3.90 (1H, d, J=12Hz), 3.68-3.31 (4H, m), 2.63 (1H, d, J=11Hz), 2.02-1.92 (1H, m), 1.78-1.66 (1H, m), 1.65-1.54 (2H, m)
69	CDCl ₃ : 8.37-8.34 (1H, m), 8.28-8.22 (2H, m), 7.99-7.92 (3H, m), 7.82-7.75 (1H, m), 7.65-7.59 (1H, m), 6.65-6.59 (2H, m), 4.35 (1H, d, J=17Hz), 4.27-4.12 (2H, m), 3.31 (1H, d, J=17Hz), 3.56-3.17 (4H, m), 3.13 (1H, d, J=12Hz), 2.37 (1H, d, J=11Hz), 1.93-1.83 (2H, m), 1.64 (3H, s), 1.53-1.45 (2H, m)
70	CDCl ₃ : 14.49 (1H, brs), 8.36 (1H, s), 8.32-8.12 (2H, m), 8.05-7.89 (3H, m), 7.79 (1H, d, J=8Hz), 7.63 (1H, d, J=9Hz), 7.05-6.75 (2H, m), 4.35 (1H, d, J=17Hz), 4.30-4.10 (2H, m), 4.01-3.70 (2H, m), 3.70-3.52 (1H, m), 3.52-3.33 (1H, m), 3.33 (1H, d, J=17Hz), 3.25-3.12 (1H, m), 2.85 (3H, s), 2.48-2.35 (1H, m), 2.02-1.80 (2H, m), 1.72-1.49 (2H, m), 1.66 (3H, s)
71	CDCl ₃ : 8.39-8.33 (1H, m), 8.29-8.21 (2H, m), 8.00-7.90 (3H, m), 7.83-7.76 (1H, m), 7.65-7.58 (1H, m), 6.66-6.59 (2H, m), 4.40-4.26 (2H, m), 4.20 (1H, d, J=12Hz), 3.71 (3H, s), 3.59-3.48 (1H, m), 3.48-3.33 (2H, m), 3.34 (1H, d, J=17Hz), 3.33-3.18 (1H, m), 3.13 (1H, d, J=12Hz), 2.50-2.31 (2H, m), 2.27 (1H, d, J=12Hz), 2.14-1.70 (6H, m), 1.56-1.45 (2H, m)
72	DMSO-d ₆ : 8.58 (1H, s), 8.32-7.96 (5H, m), 7.96-7.78 (1H, m), 7.74-7.60 (1H, m), 6.84-6.62 (2H, m), 4.19-3.95 (3H, m), 3.72-2.94 (6H, m), 2.63-1.00 (12H, m)
73	CDCl ₃ : 8.36-8.33 (1H, m), 8.26-8.21 (2H, m), 7.98-7.92 (3H, m), 7.80-7.75 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.64-6.59 (2H, m), 4.36 (1H, d, J=17Hz), 4.27-4.17 (2H, m), 4.06-4.00 (1H, m), 3.65-3.58 (1H, m), 3.53-3.16 (5H, m), 3.02 (1H, d, J=12Hz), 2.46 (1H, brs), 2.29 (1H, d, J=12Hz), 1.93-1.75 (2H, m), 1.49-1.41 (2H, m)
74	CDCl ₃ : 8.35 (1H, s), 8.28-8.18 (2H, m), 8.01-7.88 (3H, m), 7.82-7.72 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.68-6.58 (2H, m), 4.35 (1H, d, J=12Hz), 4.34 (1H, d, J=17Hz), 4.25-4.18 (1H, m), 4.00-3.68 (4H, m), 3.43 (1H, d, J=17Hz), 3.20-3.12 (1H, m), 3.03-2.70 (2H, m), 2.42 (1H, d, J=12Hz), 2.42 (3H, s), 2.10-1.95 (1H, m), 1.84-1.66 (2H, m), 1.15-1.02 (1H, m)

FIG. 31

Beispiel Nr.	NMR (270MHz) (* : 300MHz) (ppm)
75	CDCl ₃ : 8.38-8.33 (1H, m), 8.28-8.22 (2H, m), 8.00-7.90 (3H, m), 7.82-7.74 (1H, m), 7.65-7.58 (1H, m), 6.65-6.55 (2H, m), 4.38-4.15 (3H, m), 3.97-3.87 (1H, m), 3.83-3.72 (1H, m), 3.75 (1H, d, J=10Hz), 3.67 (1H, d, J=10Hz), 3.38 (3H, s), 3.34 (1H, d, J=17Hz), 3.22 (1H, d, J=11Hz), 2.87-2.66 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.26 (1H, d, J=11Hz), 1.98-1.81 (2H, m), 1.77-1.58 (1H, m), 1.15-1.05 (1H, m)
76	CD ₃ OD: 8.56-8.52 (1H, m), 8.18-8.06 (5H, m), 7.91 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.66 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.18-7.12 (2H, m), 4.51 (1H, d, J=12Hz), 4.43-4.28 (3H, m), 4.26-4.15 (1H, m), 3.89-3.75 (2H, m), 3.50 (1H, d, J=16Hz), 3.39 (3H, s), 3.56-3.11 (3H, m), 2.77-2.66 (1H, m), 2.68 (6H, s), 2.61 (3H, s), 2.15-2.02 (2H, m), 1.93-1.77 (1H, m), 1.50-1.40 (1H, m)
77	CDCl ₃ : 8.38-8.32 (1H, m), 8.28-8.20 (2H, m), 8.00-7.90 (3H, m), 7.82-7.75 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.63-6.56 (2H, m), 4.35 (1H, d, J=17Hz), 4.23-4.12 (2H, m), 3.73 (1H, d, J=10Hz), 3.48 (1H, d, J=10Hz), 3.53-3.13 (5H, m), 3.44 (3H, s), 2.97 (1H, d, J=12Hz), 2.52-2.44 (1H, brs), 2.24 (1H, d, J=12Hz), 1.91-1.69 (2H, m), 1.47-1.30 (2H, m)
78	CDCl ₃ : 8.37-8.32 (1H, m), 8.31-8.24 (2H, m), 8.00-7.90 (3H, m), 7.81-7.74 (1H, m), 7.61 (1H, d, J=2, 9Hz), 6.67-6.60 (2H, m), 5.15 (1H, d, J=13Hz), 4.67 (1H, d, J=11Hz), 4.45 (1H, d, J=17Hz), 4.34 (1H, d, J=10Hz), 4.00-3.77 (2H, m), 3.89 (1H, d, J=10Hz), 3.51-3.28 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.05-2.90 (1H, m), 2.85-2.71 (1H, m), 2.55-2.38 (1H, m), 2.32 (1H, d, J=13Hz), 2.20-1.95 (2H, m), 2.10 (3H, s), 1.41-1.22 (1H, m)
79	CDCl ₃ : 8.40-8.35 (1H, m), 8.28-8.20 (2H, m), 8.07-7.93 (3H, m), 7.81-7.63 (3H, m), 6.65-6.57 (2H, m), 4.36 (1H, d, J=17Hz), 4.24-4.14 (2H, m), 3.74 (1H, d, J=9Hz), 3.53-3.13 (6H, m), 3.45 (3H, s), 2.97 (1H, d, J=12Hz), 2.51-2.44 (1H, brs), 2.24 (1H, d, J=12Hz), 1.92-1.68 (2H, m), 1.47-1.28 (2H, m)
80	CDCl ₃ : 8.40-8.34 (1H, m), 8.28-8.21 (2H, m), 8.07-7.92 (3H, m), 7.79-7.62 (3H, m), 6.66-6.57 (2H, m), 4.34 (1H, d, J=17Hz), 4.28-4.14 (2H, m), 3.97-3.87 (1H, m), 3.83-3.65 (3H, m), 3.38 (3H, s), 3.35 (1H, d, J=17Hz), 3.21 (1H, d, J=11Hz), 2.88-2.67 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.24 (1H, d, J=12Hz), 1.98-1.80 (2H, m), 1.77-1.62 (1H, m), 1.15-1.05 (1H, m)

FIG. 32

Beispiel Nr.	NMR (270MHz) (ppm) (* : 300MHz)
81	CDCl ₃ : 8.40-8.36 (1H, m), 8.28-8.20 (2H, m), 8.07-7.92 (3H, m), 7.81-7.60 (3H, m), 6.64-6.58 (2H, m), 4.43-4.32 (2H, m), 4.20 (1H, d, J=12Hz), 3.72-3.60 (2H, m), 3.50-3.17 (5H, m), 3.44 (3H, s), 3.35 (1H, d, J=17Hz), 2.28 (1H, d, J=12Hz), 2.03-1.78 (2H, m), 1.54-1.46 (2H, m)
82	CDCl ₃ : 8.40-8.36 (1H, m), 8.28-8.20 (2H, m), 8.06-7.92 (3H, m), 7.79-7.64 (3H, m), 6.64-6.57 (2H, m), 4.43-4.30 (2H, m), 4.20 (1H, d, J=12Hz), 3.68 (1H, d, J=10Hz), 3.63 (1H, d, J=10Hz), 3.49-3.17 (5H, m), 3.44 (3H, s), 3.35 (1H, d, J=17Hz), 2.28 (1H, d, J=12Hz), 2.03-1.79 (2H, m), 1.53-1.45 (2H, m)

FIG.33

<TABLE A>

KOORDINATEN DER STELLEN DER AKTIVEN ZENTREN IN DER
KRISTALLSTRUKTUR VON VERBINDUNG A - FXA-KOMPLEX SIND
UNTER IN PDB-FORMAT ANGEGBEN

①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩
ATOM	784	N	LYS	96	4.741	10.202	10.448	1.00	23.85
ATOM	785	H	LYS	96	5.064	9.293	10.312	1.00	0.00
ATOM	786	CA	LYS	96	4.804	11.268	9.454	1.00	22.65
ATOM	787	CB	LYS	96	5.745	10.872	8.307	1.00	27.27
ATOM	788	CG	LYS	96	6.091	9.385	8.228	1.00	30.35
ATOM	789	CD	LYS	96	7.164	9.009	9.239	1.00	29.56
ATOM	790	CE	LYS	96	7.405	7.504	9.282	1.00	32.56
ATOM	791	NZ	LYS	96	6.242	6.736	9.818	1.00	28.13
ATOM	792	HZ1	LYS	96	5.404	6.920	9.230	1.00	0.00
ATOM	793	HZ2	LYS	96	6.041	7.047	10.791	1.00	0.00
ATOM	794	HZ3	LYS	96	6.459	5.720	9.815	1.00	0.00
ATOM	795	C	LYS	96	3.431	11.693	8.910	1.00	20.65
ATOM	796	O	LYS	96	3.285	12.797	8.388	1.00	16.33
ATOM	797	N	GLU	97	2.422	10.819	9.093	1.00	19.10
ATOM	798	H	GLU	97	2.641	10.040	9.589	1.00	0.00
ATOM	799	CA	GLU	97	1.066	11.119	8.610	1.00	19.57
ATOM	800	CB	GLU	97	0.233	9.842	8.507	1.00	18.38
ATOM	801	CG	GLU	97	0.703	8.698	9.374	1.00	29.43
ATOM	802	CD	GLU	97	1.871	7.943	8.757	1.00	39.21
ATOM	803	OE1	GLU	97	2.967	7.943	9.362	1.00	48.48
ATOM	804	OE2	GLU	97	1.693	7.350	7.666	1.00	41.77
ATOM	805	C	GLU	97	0.309	12.140	9.438	1.00	19.94
ATOM	806	O	GLU	97	-0.542	12.860	8.929	1.00	15.85
ATOM	807	N	THR	98	0.604	12.181	10.728	1.00	21.36
ATOM	808	H	THR	98	1.261	11.557	11.087	1.00	0.00
ATOM	809	CA	THR	98	-0.056	13.124	11.626	1.00	21.20
ATOM	810	CB	THR	98	-0.611	12.419	12.855	1.00	20.12
ATOM	811	OG1	THR	98	0.473	11.796	13.553	1.00	25.14
ATOM	812	HG1	THR	98	0.192	11.011	14.047	1.00	0.00
ATOM	813	CG2	THR	98	-1.640	11.363	12.458	1.00	26.75
ATOM	814	C	THR	98	0.947	14.110	12.156	1.00	19.21
ATOM	815	O	THR	98	0.591	15.212	12.538	1.00	22.96
ATOM	816	N	TYR	99	2.209	13.691	12.171	1.00	18.62
ATOM	817	H	TYR	99	2.395	12.809	11.804	1.00	0.00
ATOM	818	CA	TYR	99	3.304	14.486	12.711	1.00	17.73
ATOM	819	CB	TYR	99	3.410	15.846	12.010	1.00	14.99
ATOM	820	CG	TYR	99	4.440	15.851	10.912	1.00	14.90
ATOM	821	CD1	TYR	99	5.423	16.839	10.848	1.00	15.28
ATOM	822	CE1	TYR	99	6.420	16.804	9.870	1.00	17.93
ATOM	823	CD2	TYR	99	4.477	14.828	9.968	1.00	18.54
ATOM	824	CE2	TYR	99	5.464	14.786	8.993	1.00	25.43
ATOM	825	CZ	TYR	99	6.432	15.771	8.954	1.00	25.32
ATOM	826	OH	TYR	99	7.412	15.709	7.995	1.00	32.89
ATOM	827	HH	TYR	99	7.202	15.004	7.373	1.00	0.00
ATOM	828	C	TYR	99	3.098	14.642	14.220	1.00	18.17
ATOM	829	O	TYR	99	3.565	15.592	14.844	1.00	21.63
ATOM	1577	N	PHE	174	-4.467	21.058	8.884	1.00	13.87
ATOM	1578	H	PHE	174	-4.036	21.860	9.243	1.00	0.00
ATOM	1579	CA	PHE	174	-4.243	19.756	9.527	1.00	14.33
ATOM	1580	CB	PHE	174	-2.773	19.378	9.454	1.00	8.22
ATOM	1581	CG	PHE	174	-2.290	19.047	8.090	1.00	4.53
ATOM	1582	CD1	PHE	174	-2.151	17.728	7.701	1.00	2.00
ATOM	1583	CD2	PHE	174	-1.861	20.046	7.229	1.00	8.32
ATOM	1584	CE1	PHE	174	-1.582	17.407	6.477	1.00	4.74
ATOM	1585	CE2	PHE	174	-1.288	19.729	6.002	1.00	8.59
ATOM	1586	CZ	PHE	174	-1.148	18.407	5.632	1.00	11.56

FIG. 34

FORTSETZUNG VON <TABELLE A>

ATOM	1587	C	PHE	174	-4.654	19.705	11.000	1.00	16.38
ATOM	1588	O	PHE	174	-4.788	20.738	11.654	1.00	20.64
ATOM	1745	N	ASP	189	8.408	33.948	10.783	1.00	12.09
ATOM	1746	H	ASP	189	9.304	34.162	10.443	1.00	0.00
ATOM	1747	CA	ASP	189	8.045	32.569	11.126	1.00	14.13
ATOM	1748	CB	ASP	189	7.060	32.074	10.052	1.00	18.27
ATOM	1749	CG	ASP	189	6.299	30.818	10.447	1.00	29.21
ATOM	1750	OD1	ASP	189	6.899	29.872	11.005	1.00	26.93
ATOM	1751	OD2	ASP	189	5.077	30.767	10.152	1.00	28.08
ATOM	1752	C	ASP	189	9.333	31.731	11.053	1.00	14.52
ATOM	1753	O	ASP	189	10.370	32.219	10.606	1.00	17.15
ATOM	1754	N	ALA	190	9.301	30.508	11.571	1.00	10.01
ATOM	1755	H	ALA	190	8.522	30.238	12.091	1.00	0.00
ATOM	1756	CA	ALA	190	10.453	29.620	11.470	1.00	5.72
ATOM	1757	CB	ALA	190	10.325	28.473	12.450	1.00	9.56
ATOM	1758	C	ALA	190	10.396	29.112	10.025	1.00	5.82
ATOM	1759	O	ALA	190	9.799	29.761	9.186	1.00	9.42
ATOM	1760	N	CYS	191	10.988	27.960	9.728	1.00	3.41
ATOM	1761	H	CYS	191	11.414	27.439	10.437	1.00	0.00
ATOM	1762	CA	CYS	191	10.979	27.440	8.360	1.00	6.67
ATOM	1763	C	CYS	191	11.864	26.196	8.255	1.00	5.52
ATOM	1764	O	CYS	191	12.375	25.715	9.277	1.00	6.15
ATOM	1765	CB	CYS	191	11.469	28.518	7.387	1.00	8.63
ATOM	1766	SG	CYS	191	11.102	28.223	5.629	1.00	18.50
ATOM	1767	N	GLN	192	12.098	25.713	7.033	1.00	5.87
ATOM	1768	H	GLN	192	11.679	26.167	6.270	1.00	0.00
ATOM	1769	CA	GLN	192	12.925	24.515	6.820	1.00	10.96
ATOM	1770	CB	GLN	192	13.086	24.254	5.331	1.00	17.72
ATOM	1771	CG	GLN	192	13.700	22.910	5.018	1.00	32.49
ATOM	1772	CD	GLN	192	14.143	22.802	3.575	1.00	41.58
ATOM	1773	OET	GLN	192	15.327	22.950	3.264	1.00	44.38
ATOM	1774	HE2	GLN	192	13.194	22.551	2.678	1.00	43.85
ATOM	1775	HE21	GLN	192	12.259	22.433	2.903	1.00	0.00
ATOM	1776	HE22	GLN	192	13.527	22.509	1.763	1.00	0.00
ATOM	1777	C	GLN	192	14.316	24.525	7.478	1.00	7.56
ATOM	1778	O	GLN	192	14.974	25.563	7.548	1.00	2.44
ATOM	1779	N	GLY	193	14.761	23.372	7.964	1.00	8.11
ATOM	1780	H	GLY	193	14.237	22.555	7.869	1.00	0.00
ATOM	1781	CA	GLY	193	16.064	23.313	8.603	1.00	9.56
ATOM	1782	C	GLY	193	16.035	23.720	10.065	1.00	11.52
ATOM	1783	O	GLY	193	16.889	23.315	10.843	1.00	15.90
ATOM	1784	N	ASP	194	15.080	24.571	10.431	1.00	12.53
ATOM	1785	H	ASP	194	14.493	24.947	9.749	1.00	0.00
ATOM	1786	CA	ASP	194	14.915	24.987	11.814	1.00	7.55
ATOM	1787	CB	ASP	194	13.908	26.131	11.915	1.00	2.00
ATOM	1788	CG	ASP	194	14.475	27.465	11.459	1.00	2.00
ATOM	1789	OD1	ASP	194	13.728	28.235	10.814	1.00	4.12
ATOM	1790	OD2	ASP	194	15.651	27.765	11.761	1.00	7.76
ATOM	1791	C	ASP	194	14.402	23.791	12.621	1.00	9.73
ATOM	1792	O	ASP	194	14.536	23.750	13.840	1.00	12.71
ATOM	1793	N	SER	195	13.804	22.823	11.938	1.00	6.99
ATOM	1794	H	SER	195	13.748	22.953	10.974	1.00	0.00
ATOM	1795	CA	SER	195	13.264	21.625	12.589	1.00	10.57
ATOM	1796	CB	SER	195	12.968	20.532	11.555	1.00	10.36
ATOM	1797	OG	SER	195	11.748	20.787	10.868	1.00	8.45
ATOM	1798	HG	SER	195	11.756	21.696	10.548	1.00	0.00
ATOM	1799	C	SER	195	14.136	21.054	13.707	1.00	8.30
ATOM	1800	O	SER	195	15.298	20.752	13.486	1.00	13.26
ATOM	1965	N	VAL	213	10.619	22.878	17.479	1.00	8.87
ATOM	1966	H	VAL	213	11.529	23.087	17.805	1.00	0.00

FIG.35

FORTSETZUNG VON <TABELLE A>

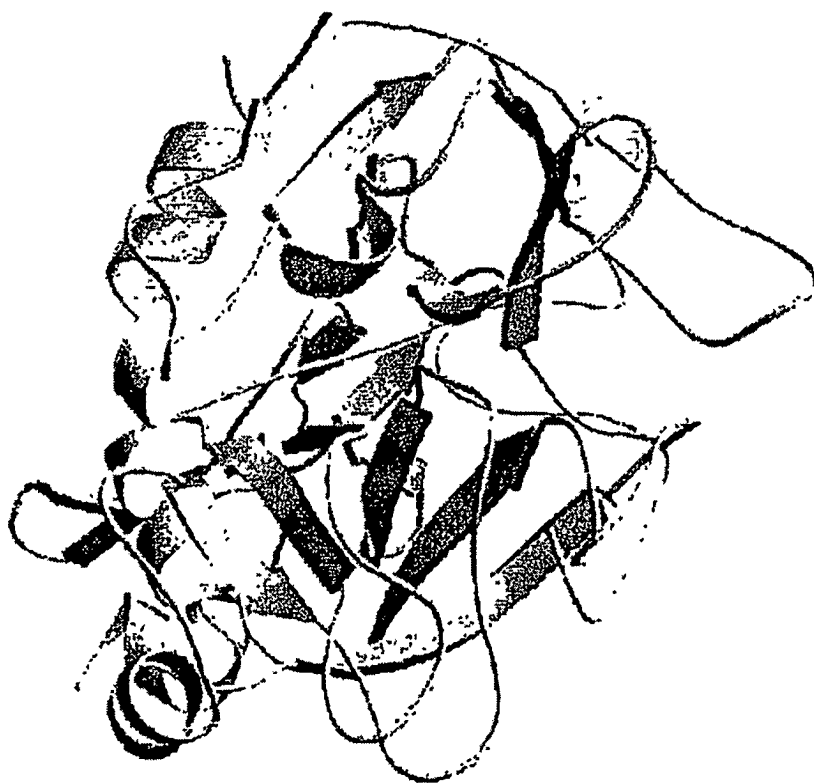
ATOM	1967	CA	VAL	213	10.217	23.245	16.105	1.00	3.61
ATOM	1968	CB	VAL	213	11.363	23.956	15.352	1.00	4.20
ATOM	1969	CG1	VAL	213	11.061	24.047	13.872	1.00	2.00
ATOM	1970	CG2	VAL	213	11.554	25.346	15.896	1.00	2.00
ATOM	1971	C	VAL	213	9.808	21.980	15.336	1.00	5.71
ATOM	1972	O	VAL	213	10.634	21.095	15.120	1.00	2.00
ATOM	1973	N	SER	214	8.540	21.914	14.921	1.00	8.94
ATOM	1974	H	SER	214	7.946	22.664	15.112	1.00	0.00
ATOM	1975	CA	SER	214	8.004	20.737	14.221	1.00	8.85
ATOM	1976	CB	SER	214	6.839	20.152	15.020	1.00	10.34
ATOM	1977	OG	SER	214	6.380	18.937	14.453	1.00	8.56
ATOM	1978	HG	SER	214	5.666	18.601	15.008	1.00	0.00
ATOM	1979	C	SER	214	7.592	20.874	12.744	1.00	12.05
ATOM	1980	O	SER	214	8.239	20.305	11.862	1.00	14.40
ATOM	1981	N	TRP	215	6.490	21.567	12.478	1.00	14.50
ATOM	1982	H	TRP	215	5.987	21.982	13.213	1.00	0.00
ATOM	1983	CA	TRP	215	6.011	21.750	11.101	1.00	11.54
ATOM	1984	CB	TRP	215	5.193	20.536	10.632	1.00	11.75
ATOM	1985	CG	TRP	215	3.961	20.290	11.450	1.00	12.42
ATOM	1986	CD2	TRP	215	2.631	20.752	11.174	1.00	18.81
ATOM	1987	CE2	TRP	215	1.811	20.311	12.230	1.00	16.79
ATOM	1988	CE3	TRP	215	2.051	21.492	10.133	1.00	25.81
ATOM	1989	CD1	TRP	215	3.891	19.611	12.617	1.00	12.16
ATOM	1990	NE1	TRP	215	2.607	19.618	13.097	1.00	17.72
ATOM	1991	HE1	TRP	215	2.296	19.183	13.914	1.00	0.00
ATOM	1992	CZ2	TRP	215	0.441	20.585	12.285	1.00	16.94
ATOM	1993	CZ3	TRP	215	0.688	21.767	10.185	1.00	25.39
ATOM	1994	CH2	TRP	215	-0.101	21.310	11.259	1.00	22.37
ATOM	1995	C	TRP	215	5.167	23.007	10.918	1.00	14.86
ATOM	1996	O	TRP	215	4.957	23.789	11.854	1.00	14.41
ATOM	1997	N	GLY	216	4.675	23.173	9.695	1.00	16.84
ATOM	1998	H	GLY	216	4.881	22.520	8.995	1.00	0.00
ATOM	1999	CA	GLY	216	3.850	24.316	9.345	1.00	17.38
ATOM	2000	C	GLY	216	3.471	24.237	7.880	1.00	20.21
ATOM	2001	O	GLY	216	3.922	23.333	7.173	1.00	20.21
ATOM	2002	N	GLU	217	2.587	25.129	7.440	1.00	19.61
ATOM	2003	H	GLU	217	2.216	25.764	8.085	1.00	0.00
ATOM	2004	CA	GLU	217	2.153	25.176	6.042	1.00	12.11
ATOM	2005	CB	GLU	217	0.645	25.351	5.953	1.00	6.63
ATOM	2006	CG	GLU	217	-0.079	24.049	6.207	1.00	20.42
ATOM	2007	CD	GLU	217	-1.531	24.228	6.610	1.00	23.62
ATOM	2008	OE1	GLU	217	-2.230	25.085	6.031	1.00	24.43
ATOM	2009	OE2	GLU	217	-1.975	23.500	7.521	1.00	28.17
ATOM	2010	C	GLU	217	2.897	26.300	5.348	1.00	11.70
ATOM	2011	O	GLU	217	2.504	27.469	5.400	1.00	6.58
ATOM	2012	N	GLY	218	4.013	25.919	4.738	1.00	11.12
ATOM	2013	H	GLY	218	4.256	24.974	4.781	1.00	0.00
ATOM	2014	CA	GLY	218	4.865	26.877	4.065	1.00	15.66
ATOM	2015	C	GLY	218	5.754	27.559	5.090	1.00	12.39
ATOM	2016	O	GLY	218	6.206	26.925	6.034	1.00	15.04
ATOM	2017	N	CYS	220	6.020	28.842	4.900	1.00	9.76
ATOM	2018	H	CYS	220	5.639	29.259	4.101	1.00	0.00
ATOM	2019	CA	CYS	220	6.833	29.599	5.838	1.00	9.17
ATOM	2020	C	CYS	220	6.352	31.034	5.783	1.00	13.52
ATOM	2021	O	CYS	220	6.480	31.710	4.759	1.00	15.23
ATOM	2022	CB	CYS	220	8.336	29.530	5.506	1.00	9.55
ATOM	2023	SG	CYS	220	9.098	27.875	5.612	1.00	10.99
ATOM	2092	N	GLY	226	3.145	28.841	13.069	1.00	12.64
ATOM	2093	H	GLY	226	3.142	29.684	13.567	1.00	0.00
ATOM	2094	CA	GLY	226	4.219	27.901	13.325	1.00	7.11

FIG. 36

FORTSETZUNG VON <TABELLE A>

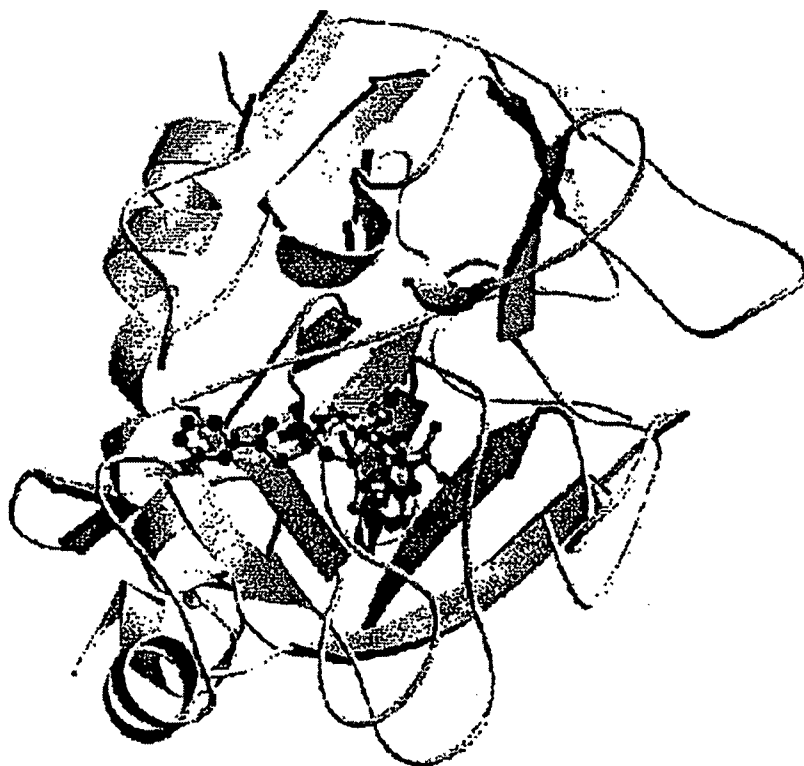
ATOM	2095	C	GLY	226	3.728	26.832	14.287	1.00	2.00
ATOM	2096	O	GLY	226	3.203	27.151	15.355	1.00	2.00
ATOM	2097	N	ILE	227	3.858	25.569	13.899	1.00	2.00
ATOM	2098	H	ILE	227	4.255	25.373	13.019	1.00	0.00
ATOM	2099	CA	ILE	227	3.416	24.465	14.748	1.00	8.14
ATOM	2100	CB	ILE	227	2.711	23.360	13.916	1.00	10.97
ATOM	2101	CG2	ILE	227	2.093	22.318	14.848	1.00	12.70
ATOM	2102	CG1	ILE	227	1.662	23.971	12.978	1.00	10.26
ATOM	2103	CD1	ILE	227	0.580	24.750	13.683	1.00	5.42
ATOM	2104	C	ILE	227	4.593	23.829	15.500	1.00	8.86
ATOM	2105	O	ILE	227	5.455	23.179	14.902	1.00	14.80
ATOM	2106	H	TYR	228	4.632	24.017	16.811	1.00	9.76
ATOM	2107	H	TYR	228	3.915	24.543	17.234	1.00	0.00
ATOM	2108	CA	TYR	228	5.701	23.457	17.628	1.00	5.66
ATOM	2109	CB	TYR	228	6.321	24.544	18.502	1.00	3.07
ATOM	2110	CG	TYR	228	6.709	25.806	17.775	1.00	2.00
ATOM	2111	CD1	TYR	228	5.745	26.627	17.220	1.00	6.58
ATOM	2112	CE1	TYR	228	6.085	27.801	16.566	1.00	8.20
ATOM	2113	CD2	TYR	228	8.042	26.192	17.667	1.00	2.00
ATOM	2114	CE2	TYR	228	8.397	27.372	17.017	1.00	4.75
ATOM	2115	CZ	TYR	228	7.407	28.171	16.464	1.00	7.14
ATOM	2116	OH	TYR	228	7.726	29.323	15.773	1.00	17.75
ATOM	2117	HH	TYR	228	8.674	29.467	15.777	1.00	0.00
ATOM	2118	C	TYR	228	5.182	22.342	18.535	1.00	5.39
ATOM	2119	O	TYR	228	4.005	22.311	18.874	1.00	8.14
ATOM	2750	C	M32	300	8.267	25.094	7.801	1.00	25.01
ATOM	2751	C1	M32	300	8.858	23.853	7.444	1.00	25.98
ATOM	2752	C2	M32	300	8.379	24.441	10.246	1.00	20.98
ATOM	2753	C3	M32	300	8.980	23.178	9.869	1.00	24.37
ATOM	2754	C4	M32	300	9.212	22.895	8.505	1.00	29.21
ATOM	2755	C5	M32	300	8.010	25.433	9.161	1.00	22.21
ATOM	2756	CL1	M32	300	7.230	26.454	13.601	1.00	25.81
ATOM	2757	C6	M32	300	7.411	26.704	9.530	1.00	19.62
ATOM	2758	C7	M32	300	8.120	24.794	11.600	1.00	21.01
ATOM	2759	C8	M32	300	7.183	26.988	10.884	1.00	18.60
ATOM	2760	C9	M32	300	7.533	26.044	11.925	1.00	19.36
ATOM	2761	S	M32	300	9.015	23.469	5.780	1.00	17.20
ATOM	2762	O	M32	300	9.071	24.779	4.968	1.00	16.38
ATOM	2763	O1	M32	300	10.242	22.582	5.534	1.00	17.25
ATOM	2764	C10	M32	300	5.199	22.312	4.491	1.00	27.00
ATOM	2765	O2	M32	300	4.122	22.777	4.126	1.00	32.92
ATOM	2766	C11	M32	300	6.360	23.283	4.882	1.00	23.85
ATOM	2767	N	M32	300	7.627	22.680	5.299	1.00	22.06
ATOM	2768	C12	M32	300	6.769	20.390	5.043	1.00	32.04
ATOM	2769	C13	M32	300	7.755	20.001	3.914	1.00	39.28
ATOM	2770	O3	M32	300	7.210	19.046	2.977	1.00	47.51
ATOM	2771	C14	M32	300	7.939	18.829	1.852	1.00	48.79
ATOM	2772	C15	M32	300	7.490	21.418	5.984	1.00	25.44
ATOM	2773	N1	M32	300	5.477	20.938	4.593	1.00	29.98
ATOM	2774	C16	M32	300	4.491	19.869	4.670	1.00	30.81
ATOM	2775	C17	M32	300	0.442	15.501	8.992	1.00	49.84
ATOM	2776	N2	M32	300	2.584	18.058	7.186	1.00	41.26
ATOM	2777	C18	M32	300	1.691	17.430	8.145	1.00	44.57
ATOM	2778	C19	M32	300	1.309	16.052	8.031	1.00	46.32
ATOM	2779	C20	M32	300	2.968	19.503	7.333	1.00	38.25
ATOM	2780	C21	M32	300	1.145	18.166	9.257	1.00	43.40
ATOM	2781	C22	M32	300	3.160	17.297	6.016	1.00	39.49
ATOM	2782	C23	M32	300	5.033	19.081	5.868	1.00	36.22
ATOM	2783	O4	M32	300	6.468	19.227	5.792	1.00	37.50
ATOM	2784	C24	M32	300	4.489	19.666	7.202	1.00	33.76
ATOM	2785	N3	M32	300	-0.065	16.209	10.032	1.00	49.11
ATOM	2786	C25	M32	300	0.286	17.511	10.160	1.00	45.71
ATOM	2787	C26	M32	300	4.673	17.567	5.876	1.00	35.53
END									

FIG. 37



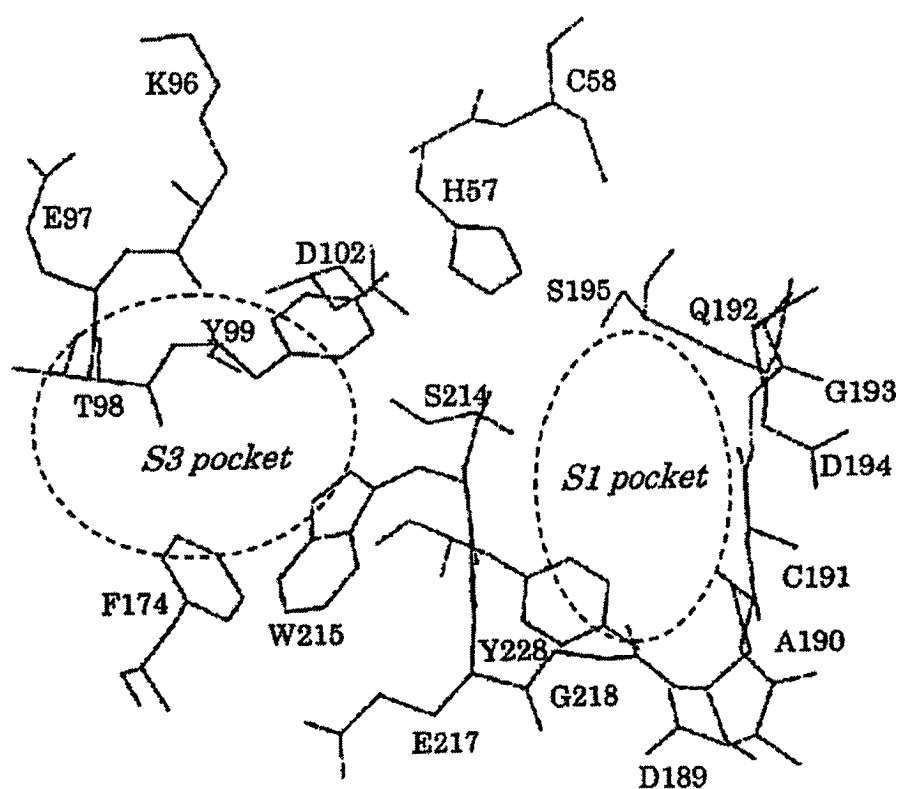
Human Faktor Xa (Des-Gla Domäne)

FIG. 38



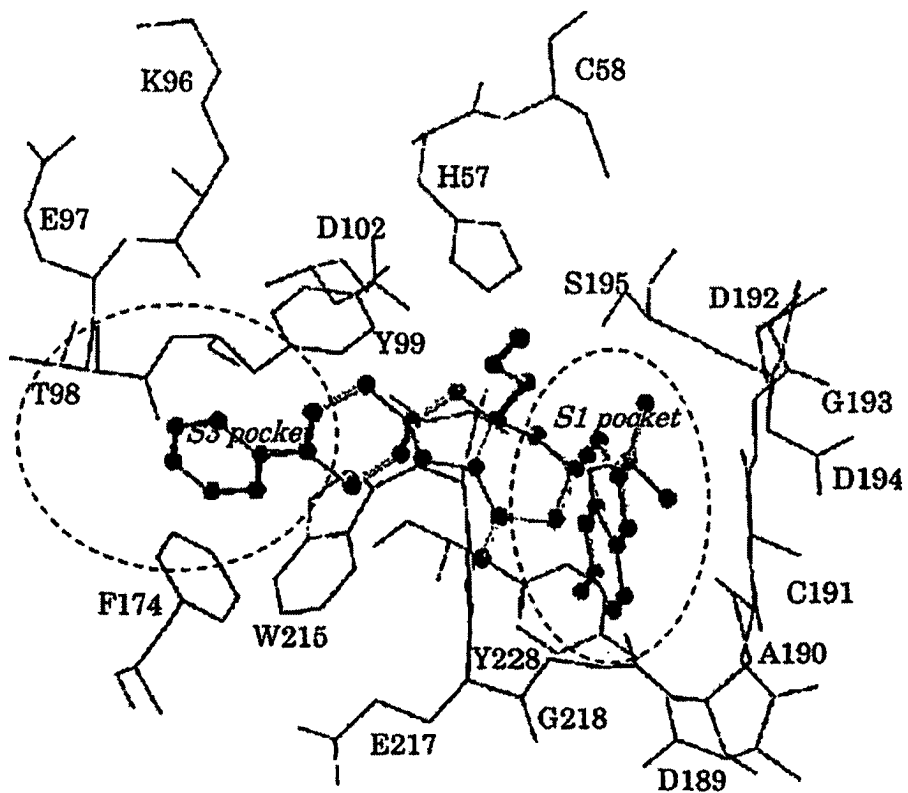
Human Faktor Xa (Des-Gla Domäne) Verbindung A

FIG. 39



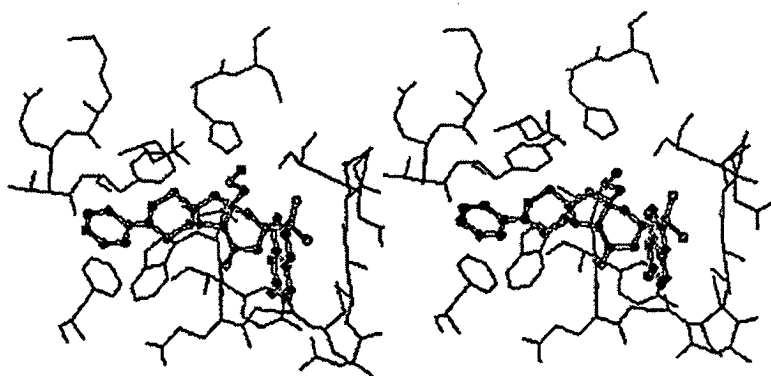
Factor Xa Active Site

FIG. 40



Faktor Xa Active Site besetzt mit Verbindung A

FIG. 41



Stereoansicht Faktor Xa Active Site besetzt mit
Verbindung A

FIG. 42

① CHYMOTRYPSIN NR. IN 1FAX-STRUKTUR

② AMINOSÄURESEQUENZ DER SERIN-PROTEASE-DOMÄNE IN FXA

③ SERIN-NR. DER RESTE DER SERIN-PROTEASE-DOMÄNE IN FXA

①	②	③	①	②	③	①	②	③	①	②	③	①	②	③
16	ILE	1	67	ARG	53	119	ALA	105	169	LYS	157	220	CYS	209
17	VAL	2	68	VAL	54	120	PRO	106	170	LEU	158	221	ALA	210
18	GLY	3	69	GLY	55	121	ALA	107	171	SER	159	222	ARG	211
19	GLY	4	70	ASP	56	122	CYS	108	172	SER	160	223	LYS	212
20	GLN	5	71	ARG	57	123	LEU	109	173	SER	161	223A	GLY	213
21	GLU	6	72	ASN	58	124	PRO	110	174	PHE	162	224	LYS	214
22	CYS	7	73	THR	59	124A	GLU	111	175	ILE	163	225	TYR	215
23	LYS	8	74	ALA	60	125	ARG	112	176	ILE	164	226	GLY	216
24	ASP	9	75	ALA	61	126	ASP	113	177	THR	165	227	ILE	217
25	GLY	10	76	GLU	62	127	TRP	114	178	GLN	166	228	TYR	218
26	GLU	11	77	GLU	63	128	ALA	115	179	ASN	167	229	THR	219
27	CYS	12	78	GLY	64	129	GLU	116	180	MET	168	230	LYS	220
28	PRO	13	79	GLY	65	130	SER	117	181	PHE	169	231	VAL	221
29	TRP	14	80	GLU	66	131	THR	118	182	CYS	170	232	THR	222
30	GLN	15	81	ALA	67	131A	LEU	119	183	ALA	171	233	ALA	223
31	ALA	16	82	VAL	68	131B	MET	120	184	GLY	172	234	PHE	224
32	LEU	17	83	HIS	69	132	THR	121	185	TYR	173	235	LEU	225
33	LEU	18	84	GLU	70	133	GLN	122	185A	ASP	174	236	LYS	226
34	ILE	19	85	VAL	71	134	LYS	123	185B	THR	175	237	TRP	227
35	ASN	20	86	GLU	72	135	THR	124	186	LYS	176	238	ILE	228
36	GLU	21	87	VAL	73	136	GLY	125	187	GLN	177	239	ASP	229
37	GLU	22	88	VAL	74	137	ILE	126	188	GLU	178	240	ARG	230
38	ASN	23	89	ILE	75	138	VAL	127	189	ASP	179	241	SER	231
39	GLU	24	90	LYS	76	139	SER	128	190	ALA	180	242	MET	232
40	GLY	25	91	HIS	77	140	GLY	129	191	CYS	181	243	LYS	233
41	PHE	26	92	ASN	78	141	PHE	130	192	GLN	182	244	THR	234
42	CYS	27	93	ARG	79	142	GLY	131	193	GLY	183			
43	GLY	28	94	PHE	80	143	ARG	132	194	ASP	184			
44	GLY	29	95	THR	81	144	THR	133	195	SER	185			
45	THR	30	96	LYS	82	145	HIS	134	196	GLY	186			
46	ILE	31	97	GLU	83	147	GLU	135	197	GLY	187			
47	LEU	32	98	THR	84	148	LYS	136	198	PRO	188			
48	SER	33	99	TYR	85	149	GLY	137	199	HIS	189			
49	GLU	34	100	ASP	86	150	ARG	138	200	VAL	190			
50	PHE	35	101	PHE	87	151	GLN	139	201	THR	191			
51	TYR	36	102	ASP	88	152	SER	140	202	ARG	192			
52	ILE	37	103	ILE	89	153	THR	141	203	PHE	193			
53	LEU	38	104	ALA	90	154	ARG	142	204	LYS	194			
54	THR	39	105	VAL	91	155	LEU	143	205	ASP	195			
55	ALA	40	106	LEU	92	156	LYS	144	206	THR	196			
56	ALA	41	107	ARG	93	157	MET	145	207	TYR	197			
57	HIS	42	108	LEU	94	158	LEU	146	208	PHE	198			
58	CYS	43	109	LYS	95	159	GLU	147	209	VAL	199			
59	LEU	44	110	THR	96	160	VAL	148	210	THR	200			
60	TYR	45	111	PRO	97	161	PRO	149	211	GLY	201			
61	GLN	46	112	ILE	98	162	TYR	150	212	ILE	202			
61A	ALA	47	113	THR	99	163	VAL	151	213	VAL	203			
62	LYS	48	114	PHE	100	164	ASP	152	214	SER	204			
63	ARG	49	115	ARG	101	165	ARG	153	215	TRP	205			
64	PHE	50	116	MET	102	166	ASN	154	216	GLY	206			
65	LYS	51	117	ASN	103	167	SER	155	217	GLU	207			
66	VAL	52	118	VAL	104	168	CYS	156	218	GLY	208			