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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

PCT

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
19. März 2009 (19.03.2009)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/034029 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 471/04 (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) *A61K 31/4709* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/4745* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/061771

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. September 2008 (05.09.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
07115904.0 7. September 2007 (07.09.2007) EP

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **GOTTSCHLING, Dirk** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **DAHMANN, Georg** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **DOODS, Henri** [NL/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **DREYER, Alexander** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **HEIMANN, Annekatrin** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **MUELLER, Stephan Georg** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **RUDOLF, Klaus** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **SCHAENZLE, Gerhard** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **STENKAMP, Dirk** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

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

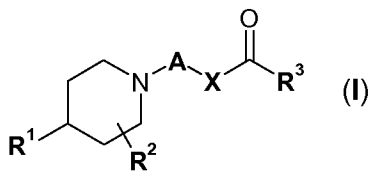
(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,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

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

Veröffentlicht:
— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

(54) Title: NOVEL COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: NEUE VERBINDUNGEN



(I)

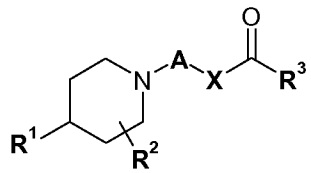
(57) Abstract: The invention relates to the novel CGRP antagonists of general formula (I), wherein A, X, R^1, R^2 and R^3 are defined as in the description, to the tautomers, isomers, diastereomers, enantiomers, hydrates, mixtures and salts thereof and to the hydrates of the salts, especially their physiologically acceptable salts with inorganic or organic acids or bases. The invention further relates to drugs containing said compounds, to their use and to methods for producing the same.

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I), in der A, X, R^1, R^2 und R^3 wie in der Beschreibung erwähnt definiert sind, deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

WO 2009/034029 A2

NEUE VERBINDUNGEN

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel **I**



, (**I**)

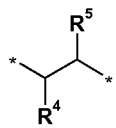
in der **A**, **X**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ und $\mathbf{R^3}$ wie nachstehend erwähnt definiert sind, deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

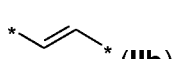
In der obigen allgemeinen Formel **I** bedeuten in einer ersten Ausführungsform

A CH_2, C(O) oder SO_2,

X einen Linker der Formeln **IIa** bis **IIf**



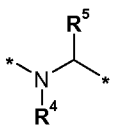
(**IIa**),



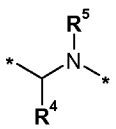
(**IIb**),



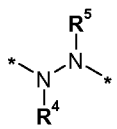
(**IIc**),



(**IId**),

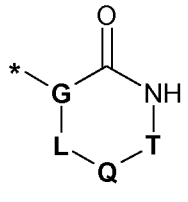


(**IIe**) oder



(**IIf**),

$\mathbf{R^1}$ eine Gruppe der allgemeinen Formel **III**



, (**III**)

in der

G-L N, N-C($\mathbf{R}^{6.1}$)$_2$, C=C($\mathbf{R}^{6.1}$), C=N, C($\mathbf{R}^{6.1}$), C($\mathbf{R}^{6.1}$)-C($\mathbf{R}^{6.1}$)$_2$, C($\mathbf{R}^{6.1}$)-C($\mathbf{R}^{6.1}$)$_2$-C($\mathbf{R}^{6.1}$)$_2$, C=C($\mathbf{R}^{6.1}$)-C($\mathbf{R}^{6.1}$)$_2$, C($\mathbf{R}^{6.1}$)-C($\mathbf{R}^{6.1}$)=C($\mathbf{R}^{6.1}$), C($\mathbf{R}^{6.1}$)-C($\mathbf{R}^{6.1}$)$_2$-N($\mathbf{R}^{6.2}$), C=C($\mathbf{R}^{6.1}$)-N($\mathbf{R}^{6.2}$), C($\mathbf{R}^{6.1}$)-C($\mathbf{R}^{6.1}$)=N, C($\mathbf{R}^{6.1}$)-N($\mathbf{R}^{6.2}$)-C($\mathbf{R}^{6.1}$)$_2$, C=N-C($\mathbf{R}^{6.1}$)$_2$, C($\mathbf{R}^{6.1}$)-N=C($\mathbf{R}^{6.1}$), C($\mathbf{R}^{6.1}$)-N($\mathbf{R}^{6.2}$)-N($\mathbf{R}^{6.2}$), C=N-N($\mathbf{R}^{6.2}$), N-C($\mathbf{R}^{6.1}$)$_2$-C($\mathbf{R}^{6.1}$)$_2$, N-C($\mathbf{R}^{6.1}$)=C($\mathbf{R}^{6.1}$), N-C($\mathbf{R}^{6.1}$)$_2$-N($\mathbf{R}^{6.2}$), N-C($\mathbf{R}^{6.1}$)=N, N-N($\mathbf{R}^{6.2}$)-C($\mathbf{R}^{6.1}$)$_2$ oder N-N=C($\mathbf{R}^{6.1}$),

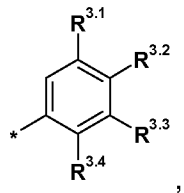
Q-T C($\mathbf{R}^{7.1}$)$_2$-C($\mathbf{R}^{7.2}$)$_2$, C($\mathbf{R}^{7.1}$)=C($\mathbf{R}^{7.2}$), N=C($\mathbf{R}^{7.2}$), C($\mathbf{R}^{7.1}$)$_2$-C(=O), C(=O)-C($\mathbf{R}^{7.2}$)$_2$, C($\mathbf{R}^{7.1}$)$_2$-S(O)$_m$ oder C($\mathbf{R}^{7.1}$)$_2$-N($\mathbf{R}^{7.2}$),

wobei eine in **Q-T** enthaltene Gruppe C($\mathbf{R}^{7.1}$)$_2$ oder C($\mathbf{R}^{7.2}$)$_2$ auch einen Cyclus darstellen kann, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C_{3-6}-Cycloalkyl, C_{5-6}-Cycloalkenyl oder Heterocyclyl, oder

wobei in einer in **Q-T** enthaltenen Gruppe C($\mathbf{R}^{7.1}$)$_2$-C($\mathbf{R}^{7.2}$)$_2$, C($\mathbf{R}^{7.1}$)=C($\mathbf{R}^{7.2}$) oder C($\mathbf{R}^{7.1}$)$_2$-N($\mathbf{R}^{7.2}$) jeweils ein Rest $\mathbf{R}^{7.1}$ zusammen mit einem benachbarten Rest $\mathbf{R}^{7.2}$ und den Atomen, an die diese Reste gebunden sind, auch eine C_{3-6}-Cycloalkyl, C_{5-6}-Cycloalkenyl, Heterocyclyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe darstellen können, die unabhängig voneinander mit 1, 2 oder 3 Substituenten $\mathbf{R}^{6.3}$ substituiert sein können,

$\mathbf{R}^2$ (a) H,
(b) F, -CN, -CO_2-$\mathbf{R}^8$ oder
(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert sein kann,

$\mathbf{R}^3$ eine Gruppe der allgemeinen Formel **IV**



, (**IV**)

$R^{3.1}$ (a) H, F, Cl, Br, -NH_2, C_{1-3}-Alkyl-NH-, $(C_{1-3}$-Alkyl$)_2$N-, H_3C-C(O)-NH-, H_3C-C(O)-N(C_{1-3}-Alkyl)-, H_3C-S(O)$_2$-NH-, H_3C-S(O)$_2$-N(C_{1-3}-Alkyl)-, -CN, -OH, -NO_2,

(b) C_{1-4}-Alkyl, C_{2-4}-Alkenyl, C_{2-4}-Alkinyl, C_{1-3}-Alkyl-O-, C_{1-3}-Alkyl-S-,

(c) eine C_{1-3}-Alkyl- oder C_{1-3}-Alkyl-O-gruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

(d) **$R^{3.1.1}$**-O-C(O)-,

(e) einen gesättigten, einfach oder zweifach ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus,

$R^{3.1.1}$ H oder C_{1-3}-Alkyl,

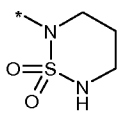
$R^{3.2}$ (a) H,

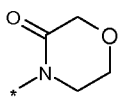
(b) F, C_{1-3}-Alkyl,

(c) H_2N-, (C_{1-4}-Alkyl)-NH-, $(C_{1-4}$-Alkyl$)_2$N-, -OH,

(d) ein 5- bis 7-gliedriger Heterocyclus oder

(e) eine Gruppe ausgewählt aus



und


,

$R^{3.3}$ H, F, Cl, Br, eine C_{1-3}-Alkyl-O-, **$R^{3.3.1}$**-C(O)- oder eine **$R^{3.3.1}$**-C_{1-3}-Alkylengruppe,

$R^{3.3.1}$ (a) H,

(b) C_{3-6}-Cycloalkyl, C_{5-6}-Cycloalkenyl,

(c) **$R^{3.3.1.1}R^{3.3.1.2}$**N-,

(d) C_{1-3}-Alkyl-O-,

(e) einen gesättigten, einfach oder zweifach ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen

Heterocyclus, der an einem Stickstoffatom mit einem Rest $\mathbf{R}^{3.3.1.1}$ und an einem Kohlenstoffatom mit einem oder zwei Resten $\mathbf{R}^{3.3.1.3}$ substituiert ist, oder

(f) eine Heteroarylgruppe, die an einem Kohlenstoffatom mit einem Rest $\mathbf{R}^{3.3.1.3}$ substituiert ist,

(g) Aryl-C_{1-3}-alkyl-NH-, Aryl-C_{1-3}-alkyl-N(C_{1-3}-alkyl)-,

$\mathbf{R}^{3.3.1.1}$

(a) H oder C_{1-4}-Alkyl,

$\mathbf{R}^{3.3.1.2}$ (a) H, C_{1-4}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl,

(b) Heterocyclyl,

(c) Aryl-C_{0-3}-alkylen oder Heteroaryl-C_{0-3}-alkylen,

$\mathbf{R}^{3.3.1.3}$ unabhängig voneinander

(a) H, F, C_{1-3}-Alkyl, -CN, -OH, -O-C_{1-3}-Alkyl, -CO(O)$\mathbf{R}^{8}$, H_2N-, (C_{1-4}-Alkyl)-NH-, (C_{1-4}-Alkyl)$_2$N-,

(b) Phenyl oder Phenyl-CH_2-,

(c) eine C_{1-3}-Alkyl- oder –O-C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist, oder

$\mathbf{R}^{3.2}$ und $\mathbf{R}^{3.3}$ oder $\mathbf{R}^{3.3}$ und $\mathbf{R}^{3.4}$ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an denen sie gebunden sind, einen einfach ungesättigten 5-gliedrigen oder einen einfach oder zweifach ungesättigten 6-gliedrigen Heterocyclus, eine Aryl- oder Heteroarylgruppe bilden, wobei

die voranstehend erwähnten Heterocyclen eine Carbonyl-, Thiocarbonyl, Sulfonyl- oder eine gegebenenfalls durch einen Rest $\mathbf{R}^{3.2.1}$ substituierte Iminogruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten können, und

gegebenenfalls zusätzlich an einem Stickstoffatom durch einen Rest $\mathbf{R}^{3.2.2}$ substituiert sein können und

gegebenenfalls zusätzlich an einem Kohlenstoffatom durch einen Rest $\mathbf{R}^{3.2.3}$ substituiert sein können, oder

$R^{3.2}$ und $R^{3.3}$ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an denen sie gebunden sind, eine Dihydro-1,4-dioxingruppe,

$R^{3.2.1}$ (a) H,
(b) CN,
(c) C_{3-6}-Cycloalkyl,

$R^{3.2.2}$ (a) H,
(b) C_{1-4}-Alkyl-, C_{3-6}-Cycloalkyl,

$R^{3.2.3}$ (a) H,
(b) $R^{3.2.3.1}$-C_{1-4}-Alkylen-, C_{3-6}-Cycloalkyl,
(c) CN, $-NH_2$, $-NH-C(O)-NH_2$,
(d) ein 5- oder 6-gliedriger Heterocyclus,

$R^{3.2.3.1}$ (a) H,
(b) CN, OH, $-O-C_{1-3}$-Alkyl, CF_3,
(c) C_{3-6}-Cycloalkyl,

$R^{3.4}$ (a) H, F, Cl, Br,
(b) C_{1-4}-Alkyl,
(c) eine C_{1-3}-Alkyl- oder C_{1-3}-Alkyl-O-gruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

R^4 H oder C_{1-3}-Alkyl,

R^5 H oder C_{1-3}-Alkyl,

$R^{6.1}$ (a) H,
(b) C_{1-6}-Alkyl, -CN, -OH, $-O-C_{1-3}$-Alkyl,
(c) eine C_{1-3}-Alkyl- oder C_{1-3}-Alkyl-O-gruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen

substituiert ist,

$\mathbf{R^{6.2}}$ H oder C_{1-6}-Alkyl,

$\mathbf{R^{6.3}}$ (a) H, Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl,

(b) -O-C_{1-6}-Alkylen-N$\mathbf{R^9R^{10}}$, -O-$\mathbf{R^8}$, -O-$(CH_2)_s$-O-$\mathbf{R^8}$, -CO_2-$\mathbf{R^8}$, -C(O)-N$\mathbf{R^9R^{10}}$, -O-C(O)-N$\mathbf{R^9R^{10}}$, -N$\mathbf{R^8}$-C(O)-N$\mathbf{R^9R^{10}}$, -N$\mathbf{R^9}$-C(O)-$\mathbf{R^{10}}$, -N$\mathbf{R^9}$-C(O)-O-$\mathbf{R^{10}}$, -SO_2-N$\mathbf{R^9R^{10}}$, -N$\mathbf{R^9}$-SO_2-$\mathbf{R^{10}}$, -$S(O)_m$-$\mathbf{R^9}$, -CN, -N$\mathbf{R^9R^{10}}$, -N$\mathbf{R^9}$-C(O)-N$\mathbf{R^8R^{10}}$, -O-C(O)-$\mathbf{R^8}$, -C_{1-3}-Alkylen-N$\mathbf{R^9R^{10}}$,

(c) eine C_{1-3}-Alkyl- oder C_{1-3}-Alkyl-O-gruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

(d) eine mit 1, 2 oder 3 Substituenten $\mathbf{R^8}$ substituierte Arylgruppe, wobei die Substituenten $\mathbf{R^8}$ gleich oder verschieden sein können,

(e) eine mit 1, 2 oder 3 Substituenten $\mathbf{R^8}$ substituierte Heteroarylgruppe, wobei die Substituenten $\mathbf{R^8}$ gleich oder verschieden sein können,

(f) einen mit 1, 2 oder 3 Substituenten $\mathbf{R^8}$ substituierten Heterocyclus, wobei die Substituenten $\mathbf{R^8}$ gleich oder verschieden sein können,

$\mathbf{R^{7.1}}$ $\mathbf{R^7}$,

$\mathbf{R^{7.2}}$ $\mathbf{R^7}$,

$\mathbf{R^7}$ (a) H, C_{1-6}-Alkyl, C_{2-6}-Alkenyl, C_{2-6}-Alkinyl, C_{3-6}-Cycloalkyl,

(b) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten $\mathbf{R^{7.3}}$ substituierte Arylgruppe, wobei die Substituenten $\mathbf{R^{7.3}}$ gleich oder verschieden sein können,

(c) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten $\mathbf{R^{7.3}}$ substituierte Heteroarylgruppe, wobei die Substituenten $\mathbf{R^{7.3}}$ gleich oder verschieden sein können,

(d) einen gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten $\mathbf{R^{7.3}}$ substituierten Heterocyclus, wobei die Substituenten $\mathbf{R^{7.3}}$ gleich oder verschieden sein können,

$\mathbf{R^{7.3}}$ (a) Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl,

(b) -O-**R**^{8}, -O-(CH$_2$)$_s$-O-**R**^{8}, -CO$_2$**R**^{8}, -C(O)-N**R**^{9}**R**^{10}, -O-(CO)-N**R**^{9}**R**^{10}, -N(**R**^{8})-C(O)-N**R**^{9}**R**^{10}, -N(**R**^{9})-C(O)-**R**^{10}, -N(**R**^{9})-C(O)-O-**R**^{10}, -SO$_2$-N**R**^{9}**R**^{10}, -N(**R**^{9})-SO$_2$-**R**^{10}, -S(O)$_m$-**R**^{9}, -CN, -N**R**^{9}**R**^{10}, -N(**R**^{9})-C(O)-N**R**^{8}**R**^{10}, -O-C(O)-**R**^{8} oder

(c) eine C$_{1-3}$-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

R^{8} (a) H,

(b) C$_{1-6}$-Alkyl, C$_{3-6}$-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Benzyl, die mit einem Rest **R**$^{8.1}$ substituiert sein können, oder

(c) eine C$_{1-3}$-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

R$^{8.1}$ Halogen, HO- oder C$_{1-6}$-Alkyl-O-,

R^{9} (a) H,

(b) C$_{1-6}$-Alkyl, C$_{3-6}$-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl oder Benzyl, wobei die Reste unsubstituiert oder substituiert sein können mit Halogen, HO- oder C$_{1-6}$-Alkyl-O-, oder

(c) eine C$_{1-3}$-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

R^{10} (a) H,

(b) C$_{1-6}$-Alkyl, C$_{3-6}$-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl oder Benzyl, wobei die Reste unsubstituiert oder substituiert sein können mit Halogen, HO- oder C$_{1-6}$-Alkyl-O-, oder

(c) eine C$_{1-3}$-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist, oder

R^{9} und **R**^{10} zusammen auch einen Ring ausbilden können, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morpholinyl, wobei der Ring unsubstituiert oder mit 1, 2 oder 3 Substituenten **R**^{8} oder Fluor substituiert sein kann, wobei die Substituenten **R**^{8} unabhängig voneinander sind,

m eine der Ziffern 0, 1 oder 2 und

s eine der Ziffern 1, 2 oder 3,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

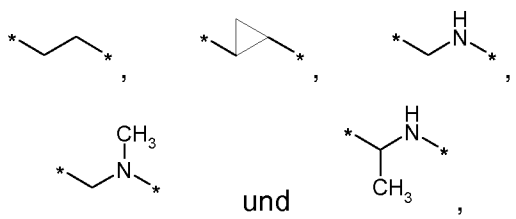
Eine zweite Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **I**, in denen **X**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ und $\mathbf{R^3}$ wie voranstehend unter der ersten Ausführungsform erwähnt definiert sind und

A CH_2 oder C(O) bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

Eine dritte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **I**, in denen **A**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ und $\mathbf{R^3}$ wie voranstehend unter der ersten oder zweiten Ausführungsform erwähnt definiert sind und

X ein Linker ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



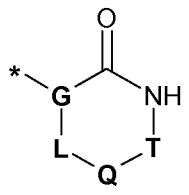
bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren

physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

Eine vierte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **I**, in denen **A**, **X**, $\mathbf{R^2}$ und $\mathbf{R^3}$ wie voranstehend unter der ersten, zweiten oder dritten Ausführungsform definiert sind und

$\mathbf{R^1}$ eine Gruppe der allgemeinen Formel **III**



, (**III**)

in der

G-L N, N-C($\mathbf{R^{6.1}}$)$_2$, C=C($\mathbf{R^{6.1}}$), C=N, C($\mathbf{R^{6.1}}$), C($\mathbf{R^{6.1}}$)-C($\mathbf{R^{6.1}}$)$_2$, C($\mathbf{R^{6.1}}$)-C($\mathbf{R^{6.1}}$)$_2$-C($\mathbf{R^{6.1}}$)$_2$, C=C($\mathbf{R^{6.1}}$)-C($\mathbf{R^{6.1}}$)$_2$, C($\mathbf{R^{6.1}}$)-C($\mathbf{R^{6.1}}$)=C($\mathbf{R^{6.1}}$), C($\mathbf{R^{6.1}}$)-C($\mathbf{R^{6.1}}$)$_2$-N($\mathbf{R^{6.2}}$), C=C($\mathbf{R^{6.1}}$)-N($\mathbf{R^{6.2}}$), C($\mathbf{R^{6.1}}$)-C($\mathbf{R^{6.1}}$)=N, C($\mathbf{R^{6.1}}$)-N($\mathbf{R^{6.2}}$)-C($\mathbf{R^{6.1}}$)$_2$, C=N-C($\mathbf{R^{6.1}}$)$_2$, C($\mathbf{R^{6.1}}$)-N=C($\mathbf{R^{6.1}}$), C($\mathbf{R^{6.1}}$)-N($\mathbf{R^{6.2}}$)-N($\mathbf{R^{6.2}}$), C=N-N($\mathbf{R^{6.2}}$), N-C($\mathbf{R^{6.1}}$)$_2$-C($\mathbf{R^{6.1}}$)$_2$, N-C($\mathbf{R^{6.1}}$)=C($\mathbf{R^{6.1}}$), N-C($\mathbf{R^{6.1}}$)$_2$-N($\mathbf{R^{6.2}}$), N-C($\mathbf{R^{6.1}}$)=N, N-N($\mathbf{R^{6.2}}$)-C($\mathbf{R^{6.1}}$)$_2$ oder N-N=C($\mathbf{R^{6.1}}$),

Q-T C($\mathbf{R^{7.1}}$)$_2$-C($\mathbf{R^{7.2}}$)$_2$, C($\mathbf{R^{7.1}}$)=C($\mathbf{R^{7.2}}$), N=C($\mathbf{R^{7.2}}$), C($\mathbf{R^{7.1}}$)$_2$-C(=O), C(=O)-C($\mathbf{R^{7.2}}$)$_2$, C($\mathbf{R^{7.1}}$)$_2$-S(O)$_\mathbf{m}$ oder C($\mathbf{R^{7.1}}$)$_2$-N($\mathbf{R^{7.2}}$),

wobei eine in **Q-T** enthaltene Gruppe C($\mathbf{R^{7.1}}$)$_2$ oder C($\mathbf{R^{7.2}}$)$_2$ auch einen Cyclus darstellen kann, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Dioxanyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiomorpholin-S-Oxid, Thiomorpholin-S-Dioxid, Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl und Piperazinyl, oder

wobei in einer in **Q-T** enthaltenen Gruppe C($\mathbf{R^{7.1}}$)$_2$-C($\mathbf{R^{7.2}}$)$_2$, C($\mathbf{R^{7.1}}$)=C($\mathbf{R^{7.2}}$) oder C($\mathbf{R^{7.1}}$)$_2$-N($\mathbf{R^{7.2}}$) jeweils ein Rest $\mathbf{R^{7.1}}$ zusammen mit einem benachbarten Rest $\mathbf{R^{7.2}}$ und den Atomen, an die diese Reste gebunden sind, auch eine Gruppe

ausgewählt aus Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Dioxanyl, Phenyl, Naphthyl, Thienyl, Thiazolyl, Thiazolinyl, Oxazolyl, Oxazolinyl, Imidazolyl, Imidazolinyl, Imidazolidinyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Pyrrolinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiomorpholin-S-Oxid, Thiomorpholin-S-Dioxid, Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydropyridyl, Furanyl, Dihydrofuranyl, Dihydropyranyl und Piperazinyl darstellen können, die unabhängig voneinander mit 1, 2 oder 3 Substituenten $\mathbf{R}^{6.3}$ substituiert sein können,

$\mathbf{R}^{6.1}$ (a) H,

(b) C_{1-6}-Alkyl, -CN, -OH, -O-C_{1-3}-Alkyl,

(c) eine C_{1-3}-Alkyl- oder C_{1-3}-Alkyl-O-gruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

$\mathbf{R}^{6.2}$ H oder C_{1-6}-Alkyl,

$\mathbf{R}^{6.3}$ (a) H, Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl,

(b) -O-C_{1-6}-Alkylen-N$\mathbf{R}^{9}\mathbf{R}^{10}$, -O-$\mathbf{R}^{8}$, -O-$(CH_2)_s$-O-$\mathbf{R}^{8}$, -$CO_2$-$\mathbf{R}^{8}$, C(O)-N$\mathbf{R}^{9}\mathbf{R}^{10}$, -O-C(O)-N$\mathbf{R}^{9}\mathbf{R}^{10}$, -N$\mathbf{R}^{8}$-C(O)-N$\mathbf{R}^{9}\mathbf{R}^{10}$, -N$\mathbf{R}^{9}$-C(O)-$\mathbf{R}^{10}$, -N$\mathbf{R}^{9}$-C(O)-O-$\mathbf{R}^{10}$, -$SO_2$-N$\mathbf{R}^{9}\mathbf{R}^{10}$, -N$\mathbf{R}^{9}$-$SO_2$-$\mathbf{R}^{10}$, -$S(O)_m$-$\mathbf{R}^{9}$, -CN, -N$\mathbf{R}^{9}\mathbf{R}^{10}$, -N$\mathbf{R}^{9}$-C(O)-N$\mathbf{R}^{8}\mathbf{R}^{10}$, -O-C(O)-$\mathbf{R}^{8}$, -$C_{1-6}$-Alkylen-N$\mathbf{R}^{9}\mathbf{R}^{10}$,

(c) eine C_{1-3}-Alkyl- oder C_{1-3}-Alkyl-O-gruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

(d) eine mit 1, 2 oder 3 Substituenten $\mathbf{R}^{8}$ substituierte Arylgruppe, wobei die Substituenten $\mathbf{R}^{8}$ gleich oder verschieden sein können,

(e) eine mit 1, 2 oder 3 Substituenten $\mathbf{R}^{8}$ substituierte Heteroarylgruppe, wobei die Substituenten $\mathbf{R}^{8}$ gleich oder verschieden sein können,

(f) einen mit 1, 2 oder 3 Substituenten $\mathbf{R}^{8}$ substituierten Heterocyclus, wobei die Substituenten $\mathbf{R}^{8}$ gleich oder verschieden sein können,

$\mathbf{R}^{7.1}$ $\mathbf{R}^{7}$,

$R^{7.2}$ R^7,

R^7 (a) H, C_{1-6}-Alkyl, C_{2-6}-Alkenyl, C_{2-6}-Alkinyl, C_{3-6}-Cycloalkyl,
(b) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten $R^{7.3}$ substituierte Arylgruppe, wobei die Substituenten $R^{7.3}$ gleich oder verschieden sein können,
(c) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten $R^{7.3}$ substituierte Heteroarylgruppe, wobei die Substituenten $R^{7.3}$ gleich oder verschieden sein können,
(d) einen gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten $R^{7.3}$ substituierten Heterocyclus, wobei die Substituenten $R^{7.3}$ gleich oder verschieden sein können,

$R^{7.3}$ (a) Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl,
(b) -O-R^8, -O-$(CH_2)_s$-O-R^8, -CO_2R^8, -C(O)-NR^9R^{10}, -O-(CO)-NR^9R^{10}, -N(R^8)-C(O)-NR^9R^{10}, -N(R^9)-C(O)-R^{10}, -N(R^9)-C(O)-O-R^{10}, -SO_2-NR^9R^{10}, -N(R^9)-SO_2-R^{10}, -$S(O)_m$-R^9, CN, NR^9R^{10}, -N(R^9)-C(O)-NR^8R^{10}, -O-C(O)-R^8 oder
(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

R^8 (a) H,
(b) C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Benzyl, die mit einem Rest $R^{8.1}$ substituiert sein können, oder
(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

$R^{8.1}$ Halogen, HO- oder C_{1-6}-Alkyl-O-,

R^9 (a) H,
(b) C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl oder Benzyl, wobei die Reste unsubstituiert oder substituiert sein können mit Halogen, HO- oder C_{1-6}-Alkyl-O-, oder
(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

R^{10} (a) H,

(b) C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl oder Benzyl, wobei die Reste unsubstituiert oder substituiert sein können mit Halogen, HO- oder C_{1-6}-Alkyl-O-, oder

(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist, oder

R^9 und **R^{10}** zusammen auch einen Ring ausbilden können, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morpholinyl, wobei der Ring unsubstituiert oder mit 1, 2 oder 3 Substituenten **R^8** oder Fluor substituiert sein kann, wobei die Substituenten **R^8** unabhängig voneinander sind,

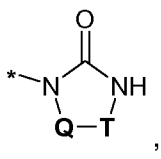
m eine der Ziffern 0, 1 oder 2 und

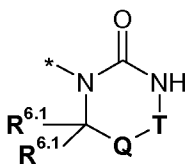
s eine der Ziffern 1, 2 oder 3 bedeutet,

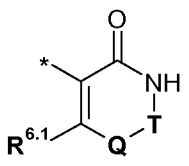
deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

Eine fünfte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **I**, in denen **A**, **X**, **R^2** und **R^3** wie voranstehend unter der ersten, zweiten oder dritten Ausführungsform definiert sind und

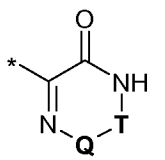
R^1 eine Gruppe der allgemeinen Formeln



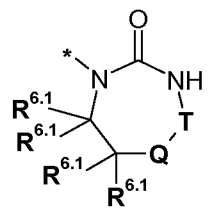
,


,


,



,



,

in der

Q-T $C(\mathbf{R}^{7.1})_2$-$C(\mathbf{R}^{7.2})_2$, $C(\mathbf{R}^{7.1})$=$C(\mathbf{R}^{7.2})$, N=$C(\mathbf{R}^{7.2})$, $C(\mathbf{R}^{7.1})_2$-C(=O), C(=O)-$C(\mathbf{R}^{7.2})_2$, $C(\mathbf{R}^{7.1})_2$-$S(O)_m$ oder $C(\mathbf{R}^{7.1})_2$-$N(\mathbf{R}^{7.2})$,

wobei in einer in **Q-T** enthaltenen Gruppe $C(\mathbf{R}^{7.1})_2$-$C(\mathbf{R}^{7.2})_2$, $C(\mathbf{R}^{7.1})$=$C(\mathbf{R}^{7.2})$ oder $C(\mathbf{R}^{7.1})_2$-$N(\mathbf{R}^{7.2})$ jeweils ein Rest $\mathbf{R}^{7.1}$ zusammen mit einem benachbarten Rest $\mathbf{R}^{7.2}$ und den Atomen, an die diese Reste gebunden sind, auch eine Gruppe ausgewählt aus Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Dioxanyl, Phenyl, Naphthyl, Thienyl, Thiazolyl, Thiazolinyl, Oxazolyl, Oxazolinyl, Imidazolyl, Imidazolinyl, Imidazolidinyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Pyrrolinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiomorpholin S-Oxid, Thiomorpholin S-Dioxid, Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydropyridyl, Furanyl, Dihydrofuranyl, Dihydropyranyl und Piperazinyl darstellen können, die unabhängig voneinander mit 1, 2 oder 3 Substituenten $\mathbf{R}^{6.3}$ substituiert sein können,

$\mathbf{R}^{6.1}$ (a) H,

(b) C_{1-6}-Alkyl, -CN, -OH, -O-C_{1-3}-Alkyl,

(c) eine C_{1-3}-Alkyl- oder C_{1-3}-Alkyl-O-gruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

$\mathbf{R}^{6.3}$ (a) H, Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl,

(b) -O-C_{1-6}-Alkylen-$N\mathbf{R}^9\mathbf{R}^{10}$, -O-$\mathbf{R}^8$, -$CO_2\mathbf{R}^8$, -C(O)$N\mathbf{R}^9\mathbf{R}^{10}$, -$SO_2$-$N\mathbf{R}^9\mathbf{R}^{10}$, -$N(\mathbf{R}^9)$-$SO_2$-$\mathbf{R}^{10}$, -$S(O)_m$-$\mathbf{R}^9$, -CN, -$N\mathbf{R}^9\mathbf{R}^{10}$, -O-C(O)-$\mathbf{R}^8$, -$C_{1-6}$-Alkylen-$N\mathbf{R}^9\mathbf{R}^{10}$ oder

(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen

und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

$R^{7.1}$ **R^7**,

$R^{7.2}$ **R^7**,

R^7
(a) H, C_{1-6}-Alkyl, C_{2-6}-Alkenyl, C_{2-6}-Alkinyl, C_{3-6}-Cycloalkyl,
(b) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten **$R^{7.3}$** substituierte Arylgruppe, wobei die Substituenten **$R^{7.3}$** gleich oder verschieden sein können,
(c) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten **$R^{7.3}$** substituierte Heteroarylgruppe, wobei die Substituenten **$R^{7.3}$** gleich oder verschieden sein können,
(d) einen gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten **$R^{7.3}$** substituierten Heterocyclus, wobei die Substituenten **$R^{7.3}$** gleich oder verschieden sein können,

$R^{7.3}$
(a) Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl,
(b) –O-**R^8**, -O-$(CH_2)_s$-O-**R^8**, -CO_2**R^8**, -$S(O)_m$-**R^9**, -CN, -O-C(O)-**R^8** oder
(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

R^8
(a) H,
(b) C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Benzyl, die mit einem Rest **$R^{8.1}$** substituiert sein können, oder
(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

$R^{8.1}$ Halogen, HO- oder C_{1-6}-Alkyl-O-,

R^9
(a) H,
(b) C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, oder Benzyl, wobei die Reste unsubstituiert oder substituiert sein können mit Halogen, HO- oder C_{1-6}-Alkyl-O-, oder
(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen

und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

R^{10} (a) H,

(b) C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, oder Benzyl, wobei die Reste unsubstituiert oder substituiert sein können mit Halogen, HO- oder C_{1-6}-Alkyl-O-, oder

(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist, oder

R^9 und **R^{10}** zusammen auch einen Ring ausbilden können, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morpholinyl, wobei der Ring unsubstituiert oder mit 1, 2 oder 3 Substituenten **R^8** substituiert sein kann, wobei die Substituenten **R^8** unabhängig voneinander sind,

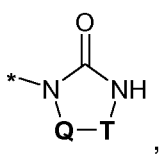
m eine der Zahlen 0, 1 oder 2 und

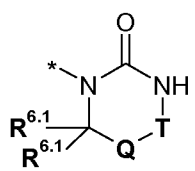
s eine der Zahlen 1, 2 oder 3 bedeutet,

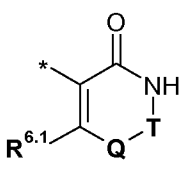
deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

Eine sechste Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **I**, in denen **A**, **X**, **R^2** und **R^3** wie voranstehend unter der ersten, zweiten oder dritten Ausführungsform definiert sind und

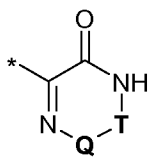
R^1 eine Gruppe der allgemeinen Formeln



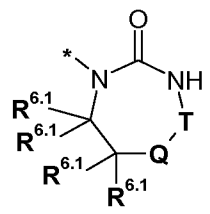
,


,


,



,



,

in der

Q-T $C(\mathbf{R}^{7.1})_2$-$C(\mathbf{R}^{7.2})_2$, $C(\mathbf{R}^{7.1})$=$C(\mathbf{R}^{7.2})$, N=$C(\mathbf{R}^{7.2})$, $C(\mathbf{R}^{7.1})_2$-C(=O), C(=O)-$C(\mathbf{R}^{7.2})_2$, $C(\mathbf{R}^{7.1})_2$-$S(O)_m$ oder $C(\mathbf{R}^{7.1})_2$-$N(\mathbf{R}^{7.2})$,

wobei in einer in **Q-T** enthaltenen Gruppe $C(\mathbf{R}^{7.1})_2$-$C(\mathbf{R}^{7.2})_2$, $C(\mathbf{R}^{7.1})$=$C(\mathbf{R}^{7.2})$ oder $C(\mathbf{R}^{7.1})_2$-$N(\mathbf{R}^{7.2})$ jeweils ein Rest $\mathbf{R}^{7.1}$ zusammen mit einem benachbarten Rest $\mathbf{R}^{7.2}$ und den Atomen, an die diese Reste gebunden sind, auch eine Gruppe ausgewählt aus Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Dioxanyl, Phenyl, Naphthyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Morpholinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl und Piperazinyl darstellen können, die unabhängig voneinander mit 1, 2 oder 3 Substituenten $\mathbf{R}^{6.3}$ substituiert sein können,

$\mathbf{R}^{6.1}$ (a) H,

(b) C_{1-6}-Alkyl, -CN, -OH, -O-C_{1-3}-Alkyl,

(c) eine C_{1-3}-Alkyl- oder C_{1-3}-Alkyl-O-gruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

$\mathbf{R}^{6.3}$ (a) H, Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl,

(b) -O-C_{1-6}-Alkylen-$N\mathbf{R}^9\mathbf{R}^{10}$, -O-$\mathbf{R}^8$, -$CO_2\mathbf{R}^8$, -C(O)-$N\mathbf{R}^9\mathbf{R}^{10}$, -$SO_2$-$N\mathbf{R}^9\mathbf{R}^{10}$, -$N\mathbf{R}^9$-$SO_2$-$\mathbf{R}^{10}$, -$S(O)_m$-$\mathbf{R}^9$, -CN, -$N\mathbf{R}^9\mathbf{R}^{10}$, -O-C(O)-$\mathbf{R}^8$, -$C_{1-6}$-Alkylen-$N\mathbf{R}^9\mathbf{R}^{10}$ oder

(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

$\mathbf{R}^{7.1}$ $\mathbf{R}^7$,

$\mathbf{R^{7.2}}$ $\mathbf{R^{7}}$,

$\mathbf{R^{7}}$ (a) H, C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl,

(b) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten $\mathbf{R^{7.3}}$ substituierte Arylgruppe, wobei die Substituenten $\mathbf{R^{7.3}}$ gleich oder verschieden sein können,

(c) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten $\mathbf{R^{7.3}}$ substituierte Heteroarylgruppe, wobei die Substituenten $\mathbf{R^{7.3}}$ gleich oder verschieden sein können,

(d) einen gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten $\mathbf{R^{7.3}}$ substituierten Heterocyclus, wobei die Substituenten $\mathbf{R^{7.3}}$ gleich oder verschieden sein können,

$\mathbf{R^{7.3}}$ (a) Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl,

(b) –O-$\mathbf{R^{8}}$, -O-$(CH_2)_s$-O$\mathbf{R^{8}}$, -$CO_2\mathbf{R^{8}}$, -$S(O)_m$-$\mathbf{R^{8}}$, -CN, -O-C(O)-$\mathbf{R^{8}}$ oder

(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

$\mathbf{R^{8}}$ (a) H,

(b) C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Benzyl, die mit einem Rest $\mathbf{R^{8.1}}$ substituiert sein können, oder

(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

$\mathbf{R^{8.1}}$ Halogen, HO- oder C_{1-6}-Alkyl-O-,

$\mathbf{R^{9}}$ (a) H,

(b) C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, oder Benzyl, wobei die Reste unsubstituiert oder substituiert sein können mit Halogen, HO- oder C_{1-6}-Alkyl-O-, oder

(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

$\mathbf{R^{10}}$ (a) H,

(b) C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, oder Benzyl, wobei die Reste unsubstituiert oder substituiert sein können mit Halogen, HO- oder C_{1-6}-Alkyl-O-, oder

(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist, oder

R^9 und **R^{10}** zusammen auch einen Ring ausbilden können, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morpholinyl, wobei der Ring unsubstituiert oder mit 1, 2 oder 3 Substituenten **R^8** substituiert sein kann, wobei die Substituenten **R^8** unabhängig voneinander sind,

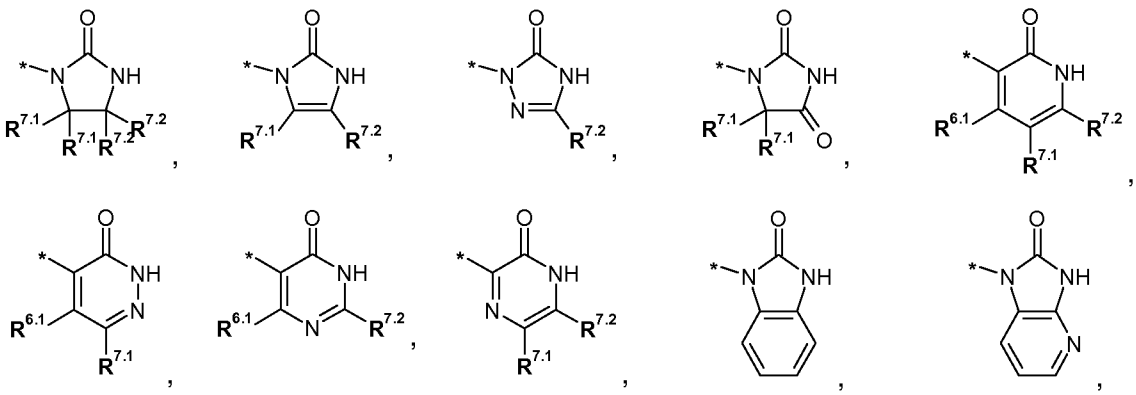
m eine der Zahlen 0, 1 oder 2 und

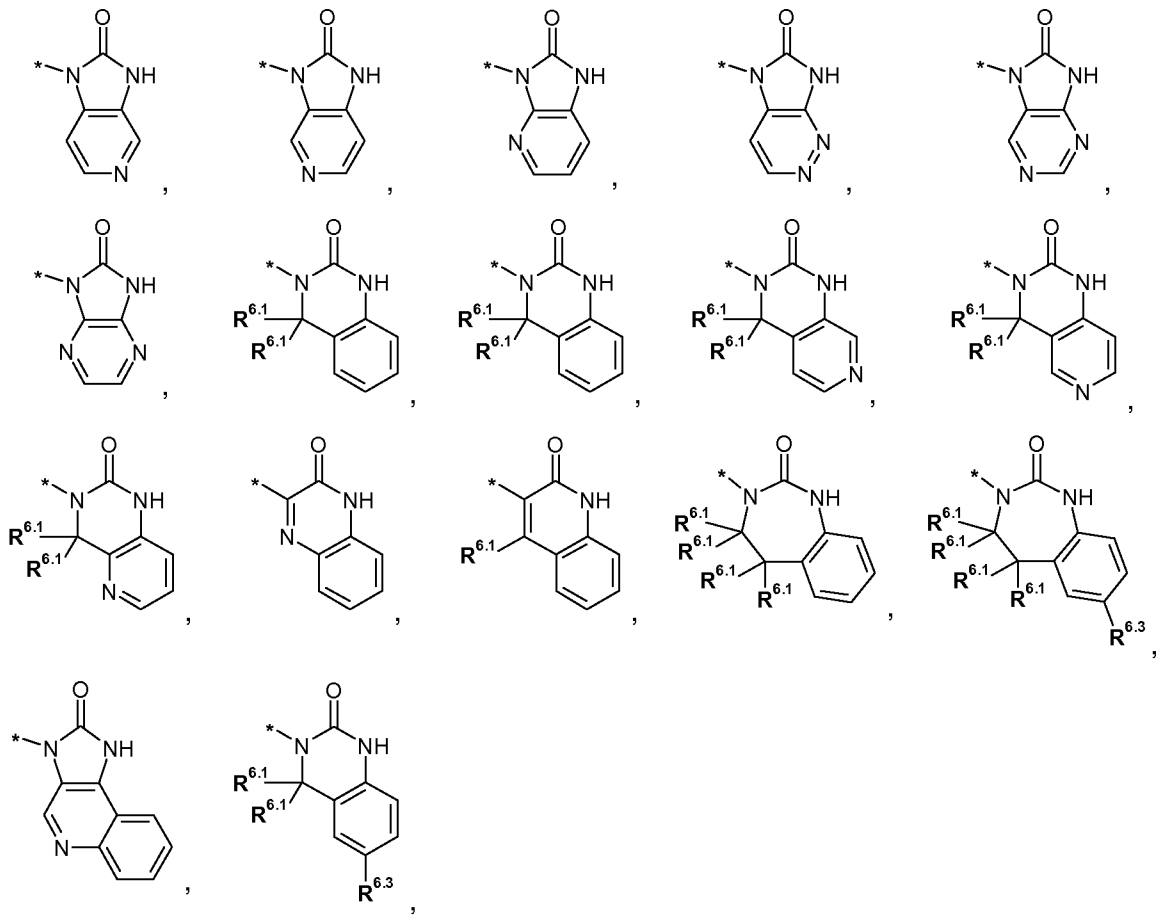
s eine der Zahlen 1, 2 oder 3 bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

Eine siebte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **I**, in denen **A**, **X**, **R^2** und **R^3** wie voranstehend unter der ersten, zweiten oder dritten Ausführungsform definiert sind und

R^1 eine Gruppe der allgemeinen Formel





worin

$\mathbf{R^{6.1}}$ (a) H,

(b) C_{1-3}-Alkyl, -OH, -O-C_{1-3}-Alkyl,

(c) eine C_{1-3}-Alkyl- oder C_{1-3}-Alkyl-O-gruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

$\mathbf{R^{6.3}}$ (a) H, Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl,

(b) -O-C_{1-6}-Alkylen-N$\mathbf{R^9R^{10}}$, -O-$\mathbf{R^8}$, -$CO_2\mathbf{R^8}$, -C(O)-N$\mathbf{R^9R^{10}}$, -SO_2-N$\mathbf{R^9R^{10}}$, -N$\mathbf{R^9}$-SO_2-$\mathbf{R^{10}}$, -$S(O)_m$-$\mathbf{R^9}$, -CN, -N$\mathbf{R^9R^{10}}$, -O-C(O)-$\mathbf{R^8}$, -C_{1-6}-Alkylen-N$\mathbf{R^9R^{10}}$ oder

(c) eine C_{1-3}-Alkyl oder C_{1-3}-Alkyl-O-gruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen

substituiert ist,

$\mathbf{R^{7.1}}$ $\mathbf{R^7}$,

$\mathbf{R^{7.2}}$ $\mathbf{R^7}$,

$\mathbf{R^7}$ (a) H, C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl,
(b) eine gegebenenfalls mit 1, 2, oder 3 Substituenten $\mathbf{R^{7.3}}$ substituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten $\mathbf{R^{7.3}}$ gleich oder verschieden sein können,
(c) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten $\mathbf{R^{7.3}}$ substituierte Heteroarylgruppe, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Benzimidazol, Benzothiophen, Furan, Imidazol, Indol, Isoxazol, Oxazol, Pyrazin, Pyrazol, Pyridazin, Pyridin, Pyrimidin, Pyrrol, Thiazol, Thiophen und Triazol, wobei die Substituenten $\mathbf{R^{7.3}}$ gleich oder verschieden sein können,
(d) einen gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten $\mathbf{R^{7.3}}$ substituierten Heterocyclus, wobei die Substituenten $\mathbf{R^{7.3}}$ gleich oder verschieden sein können,

$\mathbf{R^{7.3}}$ (a) Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl,
(b) –O-$\mathbf{R^8}$, -O-$(CH_2)_s$-O-$\mathbf{R^8}$, -$CO_2\mathbf{R^8}$, -$S(O)_m$-$\mathbf{R^8}$, -CN, -O-C(O)-$\mathbf{R^8}$ oder
(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

$\mathbf{R^8}$ (a) H,
(b) C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Benzyl, die mit einem Rest $\mathbf{R^{8.1}}$ substituiert sein können, oder
(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

$\mathbf{R^{8.1}}$ HO- oder C_{1-6}-Alkyl-O-,

$\mathbf{R^9}$ (a) H,
(b) C_{1-3}-Alkyl, Phenyl oder Benzyl, wobei die Reste unsubstituiert oder substituiert

sein können mit Halogen, HO- oder H_3C-O-,

R^{10} (a) H,

(b) C_{1-3}-Alkyl, Phenyl oder Benzyl, wobei die Reste unsubstituiert oder substituiert sein können mit Halogen, HO- oder H_3C-O-, oder

R^9 und **R^{10}** zusammen auch einen Ring ausbilden können, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morpholinyl, wobei der Ring unsubstituiert oder mit einem Substituenten **R^8** substituiert sein kann,

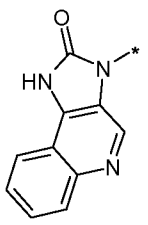
m eine der Ziffern 0, 1 oder 2, und

s eine der Ziffern 1, 2 oder 3 bedeutet,

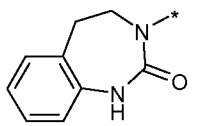
deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

Eine achte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **I**, in denen **A**, **X**, **R^2** und **R^3** wie voranstehend unter der ersten, zweiten oder dritten Ausführungsform definiert sind und

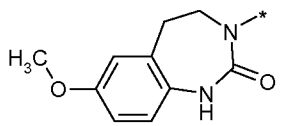
R^1 eine Gruppe ausgewählt aus



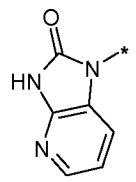
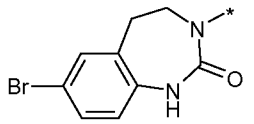
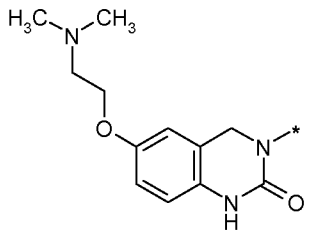
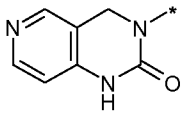
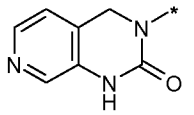
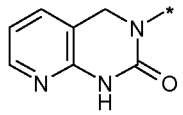
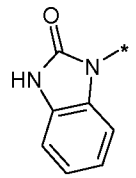
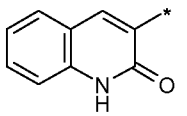
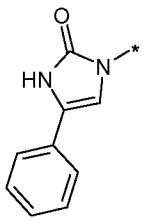
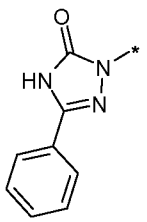
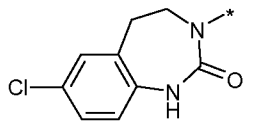
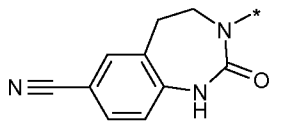
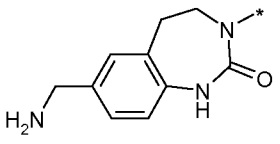
,



,



,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

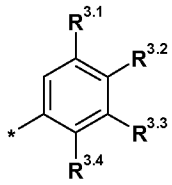
Eine neunte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **I**, in denen **A**, **X**, $\mathbf{R^1}$ und $\mathbf{R^3}$ wie voranstehend unter der ersten, zweiten, dritten, vierten, fünften, sechsten, siebten oder achten Ausführungsform definiert sind und $\mathbf{R^2}$ ein Wasserstoffatom bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren

Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

Eine zehnte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **I**, in denen **A**, **X**, $\mathbf{R^1}$ und $\mathbf{R^2}$ wie voranstehend unter der ersten, zweiten, dritten, vierten, fünften, sechsten, siebten, achten oder neunten Ausführungsform definiert sind und

$\mathbf{R^3}$ eine Gruppe der allgemeinen Formel **IV**



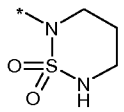
, (**IV**)

$\mathbf{R^{3.1}}$ (a) H, F, Cl, Br, $-NH_2$, C_{1-3}-Alkyl-NH-, $(C_{1-3}\text{-Alkyl})_2N$-, $H_3C\text{-}C(O)\text{-}NH$-, $H_3C\text{-}S(O)_2\text{-}N(C_{1-3}\text{-Alkyl})$, -CN, -OH,

(b) C_{1-4}-Alkyl, C_{2-4}-Alkenyl, C_{2-4}-Alkinyl, C_{1-3}-Alkyl-O-, C_{1-3}-Alkyl-S-,

(c) eine C_{1-3}-Alkyl- oder C_{1-3}-Alkyl-O-gruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

$\mathbf{R^{3.2}}$ (a) H_2N-, $(C_{1-4}\text{-Alkyl})\text{-NH}$-, $(C_{1-4}\text{-Alkyl})_2N$-, -OH oder

(b) eine Gruppe  ,

$\mathbf{R^{3.3}}$ F, Cl, Br, eine $\mathbf{R^{3.3.1}}$-C(O)- oder eine $\mathbf{R^{3.3.1}}$-C_{1-3}-Alkylengruppe,

$\mathbf{R^{3.3.1}}$ (a) H,

(b) C_{5-6}-Cycloalkyl, C_{5-6}-Cycloalkenyl,

(c) $\mathbf{R^{3.3.1.1}R^{3.3.1.2}N}$-,

(d) einen gesättigten, einfach oder zweifach ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus, der an einem Stickstoffatom mit einem Rest $\mathbf{R^{3.3.1.1}}$ und an einem Kohlenstoffatom mit einem oder zwei Resten $\mathbf{R^{3.3.1.3}}$ substituiert ist,

(e) eine Heteroarylgruppe, die an einem Kohlenstoffatom mit einem Rest $\mathbf{R^{3.3.1.3}}$

substituiert ist, oder

(f) Aryl-C_{1-3}-alkyl-N(C_{1-3}-alkyl)-,

wobei die voranstehend unter (d) erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoffatom oder ein Stickstoffatom verknüpft sind und

eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten können,

$\mathbf{R}^{3.3.1.1}$ H oder C_{1-4}-Alkyl,

$\mathbf{R}^{3.3.1.2}$ (a) H, C_{1-4}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl oder

(b) Aryl-C_{1-3}-alkylen,

$\mathbf{R}^{3.3.1.3}$ unabhängig voneinander

(a) H, F, C_{1-3}-Alkyl, -CN, -OH, -O-C_{1-3}-Alkyl, -CO(O)$\mathbf{R}^{8}$,

(b) Phenyl- oder Phenyl-CH_2-,

(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist, oder

$\mathbf{R}^{3.4}$ H,

$\mathbf{R}^{3.2}$ und $\mathbf{R}^{3.3}$ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an denen sie gebunden sind, einen einfach ungesättigten 5-gliedrigen oder einen einfach oder zweifach ungesättigten 6-gliedrigen Heterocyclus, eine Aryl- oder Heteroarylgruppe bilden, wobei

die vorstehend erwähnten Heterocyclen eine Carbonyl-, Thiocarbonyl-, Sulfonyl- oder eine gegebenenfalls durch einen Rest $\mathbf{R}^{3.2.1}$ substituierte Iminogruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten können, und

gegebenenfalls zusätzlich an einem Stickstoffatom durch einen Rest $\mathbf{R}^{3.2.2}$ substituiert sein können und

gegebenenfalls zusätzlich an einem Kohlenstoffatom durch einen Rest $\mathbf{R}^{3.2.3}$

substituiert sein können, oder

$\mathbf{R^{3.2}}$ und $\mathbf{R^{3.3}}$ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an denen sie gebunden sind, eine Dihydro-1,4-dioxingruppe,

$\mathbf{R^{3.2.1}}$ (a) H,
(b) CN,
(c) C_{3-6}-Cycloalkyl,

$\mathbf{R^{3.2.2}}$ (a) H,
(b) C_{1-4}-Alkyl-, C_{3-6}-Cycloalkyl,

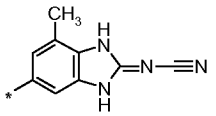
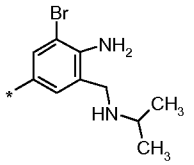
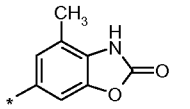
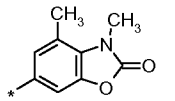
$\mathbf{R^{3.2.3}}$ (a) H,
(b) $\mathbf{R^{3.2.3.1}}$-C_{1-4}-Alkylen-, C_{3-6}-Cycloalkyl,
(c) CN, -NH_2, -NH-C(O)-NH_2,
(d) ein 5- oder 6-gliedriger Heterocyclus, und

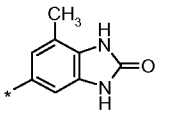
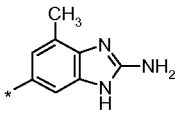
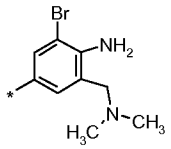
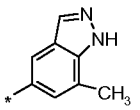
$\mathbf{R^{3.2.3.1}}$ (a) H,
(b) CN, OH, -O-C_{1-3}-Alkyl, CF_3 oder
(c) C_{3-6}-Cycloalkyl bedeutet,

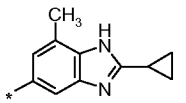
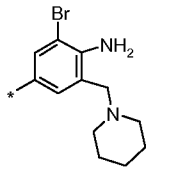
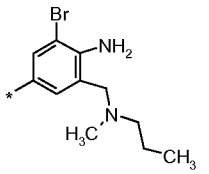
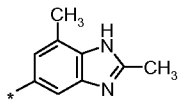
deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

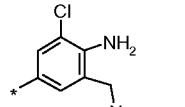
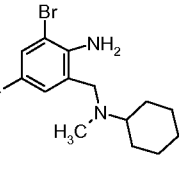
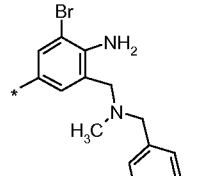
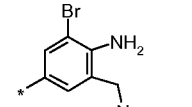
Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **I**, in denen **A**, **X**, $\mathbf{R^1}$ und $\mathbf{R^2}$ wie voranstehend unter der ersten, zweiten, dritten, vierten, fünften, sechsten, siebten, achten oder neunten Ausführungsform definiert sind und

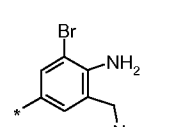
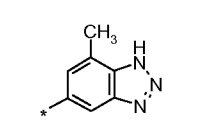
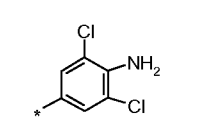
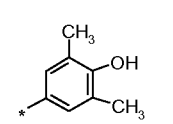
$\mathbf{R^3}$ eine Gruppe ausgewählt aus

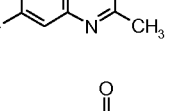
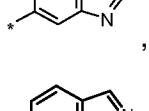
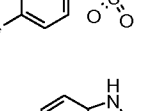
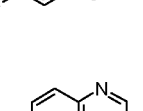
, , , ,

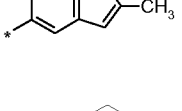
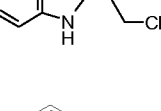
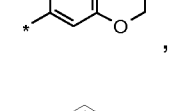
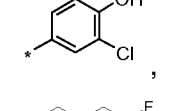
, , , ,

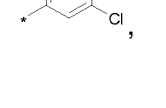
, , , ,

, , , ,

, , , ,

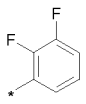
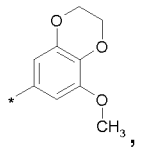
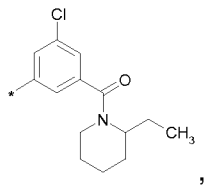
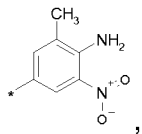
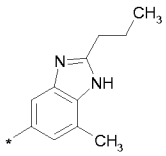
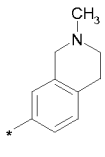
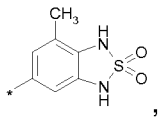
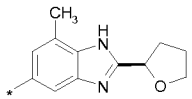
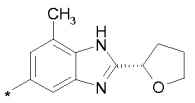
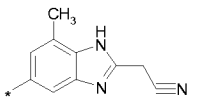
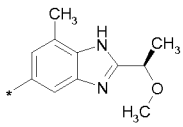
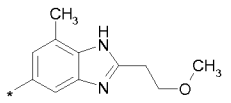
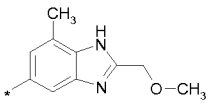
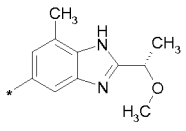
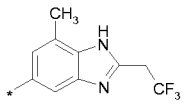
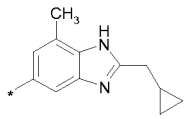
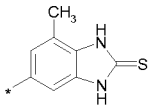
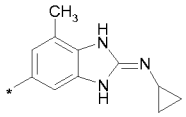
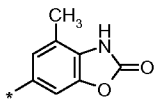
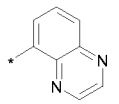
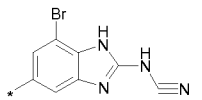
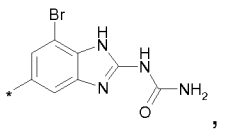
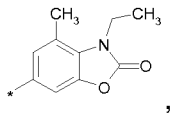
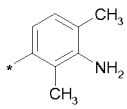
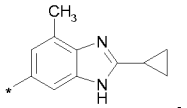
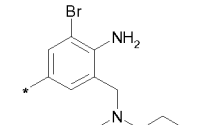
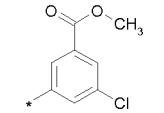
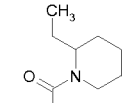
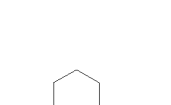
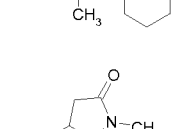
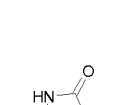
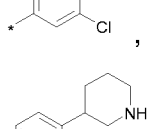
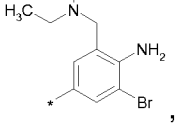
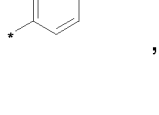
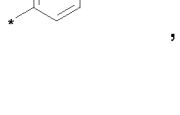
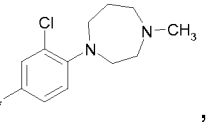
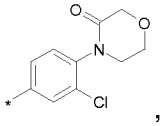
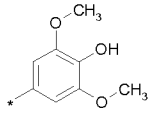
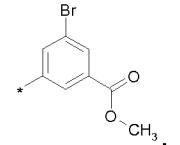
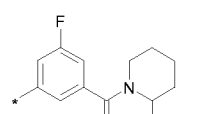
, , , ,

, , , ,

, , , ,

, , , ,

, , , ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

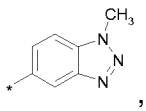
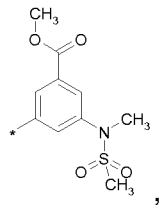
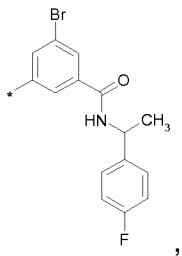
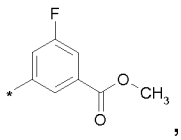
,

,

,

,

,

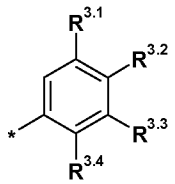

,

,

,

,

bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

Eine zwölfte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **I**, in denen **A**, **X**, $\mathbf{R^1}$ und $\mathbf{R^2}$ wie voranstehend unter der ersten, zweiten, dritten, vierten, fünften, sechsten, siebten, achten oder neunten Ausführungsform definiert sind und

$\mathbf{R^3}$ eine Gruppe der allgemeinen Formel **IV**


, (**IV**)

$\mathbf{R^{3.1}}$ (a) H, F, Cl, Br, $-NH_2$, $C_{1\text{-}3}$-Alkyl-NH-, H_3C-C(O)-NH-, -CN, -OH,
(b) $C_{1\text{-}4}$-Alkyl, $C_{2\text{-}4}$-Alkenyl, $C_{2\text{-}4}$-Alkinyl, $C_{1\text{-}3}$-Alkyl-O- oder $C_{1\text{-}3}$-Alkyl-S- und

$\mathbf{R^{3.2}}$ und $\mathbf{R^{3.3}}$ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an denen sie gebunden sind, einen einfach ungesättigten 5-gliedrigen oder einen einfach oder zweifach ungesättigten 6-gliedrigen Heterocyclus, eine Aryl- oder Heteroarylgruppe bilden, wobei

die voranstehend erwähnten Heterocyclen eine Carbonyl-, Thiocarbonyl-, Sulfonyl- oder eine gegebenenfalls durch einen Rest $\mathbf{R^{3.2.1}}$ substituierte Iminogruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten können, und

gegebenenfalls zusätzlich an einem Stickstoffatom durch einen Rest $\mathbf{R}^{3.2.2}$ substituiert sein können und

gegebenenfalls zusätzlich an einem Kohlenstoffatom durch einen Rest $\mathbf{R}^{3.2.3}$ substituiert sein können, oder

$\mathbf{R}^{3.2.1}$ (a) H,
(b) CN,
(c) C_{3-6}-Cycloalkyl,

$\mathbf{R}^{3.2.2}$ (a) H,
(b) C_{1-4}-Alkyl-, C_{3-6}-Cycloalkyl,

$\mathbf{R}^{3.2.3}$ (a) H,
(b) $\mathbf{R}^{3.2.3.1}$-C_{1-4}-Alkylen-, C_{3-6}-Cycloalkyl,
(c) CN, $-NH_2$, -NH-C(O)-NH_2,
(d) ein 5- oder 6-gliedriger Heterocyclus, und

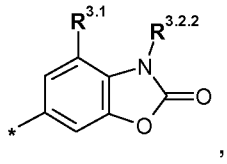
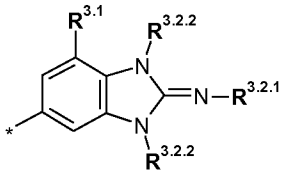
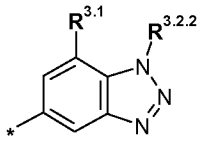
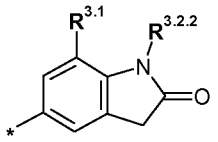
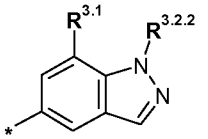
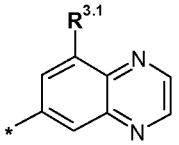
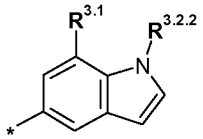
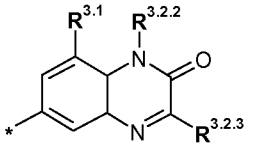
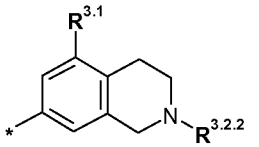
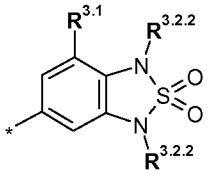
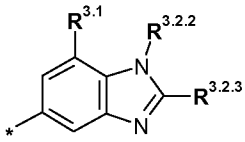
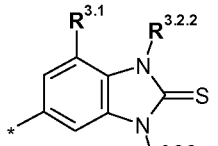
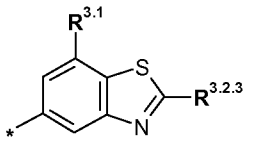
$\mathbf{R}^{3.2.3.1}$ (a) H,
(b) CN, OH, -O-C_{1-3}-Alkyl, CF_3,
(c) C_{3-6}-Cycloalkyl,

$\mathbf{R}^{3.4}$ H,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

Eine dreizehnte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **I**, in denen **A**, **X**, $\mathbf{R}^1$ und $\mathbf{R}^2$ wie voranstehend unter der ersten, zweiten, dritten, vierten, fünften, sechsten, siebten, achten oder neunten Ausführungsform definiert sind und

R^3 eine Gruppe ausgewählt aus


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

$R^{3.1}$ (a) H, F, Cl, Br,

(b) $-NH_2$, C_{1-3}-Alkyl-NH-, H_3C-C(O)-NH-, -CN, -OH,

(c) C_{1-4}-Alkyl, C_{2-4}-Alkenyl, C_{2-4}-Alkinyl, C_{1-3}-Alkyl-O- oder C_{1-3}-Alkyl-S-,

$R^{3.2.1}$ (a) H,

(b) CN,

(c) C_{3-6}-Cycloalkyl,

$R^{3.2.2}$ (a) H,

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

$R^{3.2.3}$ (a) H,

(b) **$R^{3.2.3.1}$**-C_{1-4}-Alkylen-,

(c) CN, -NH-C(O)-NH_2,

(d) ein 5- oder 6-gliedriger Heterocyclus, und

$R^{3.2.3.1}$ (a) H,

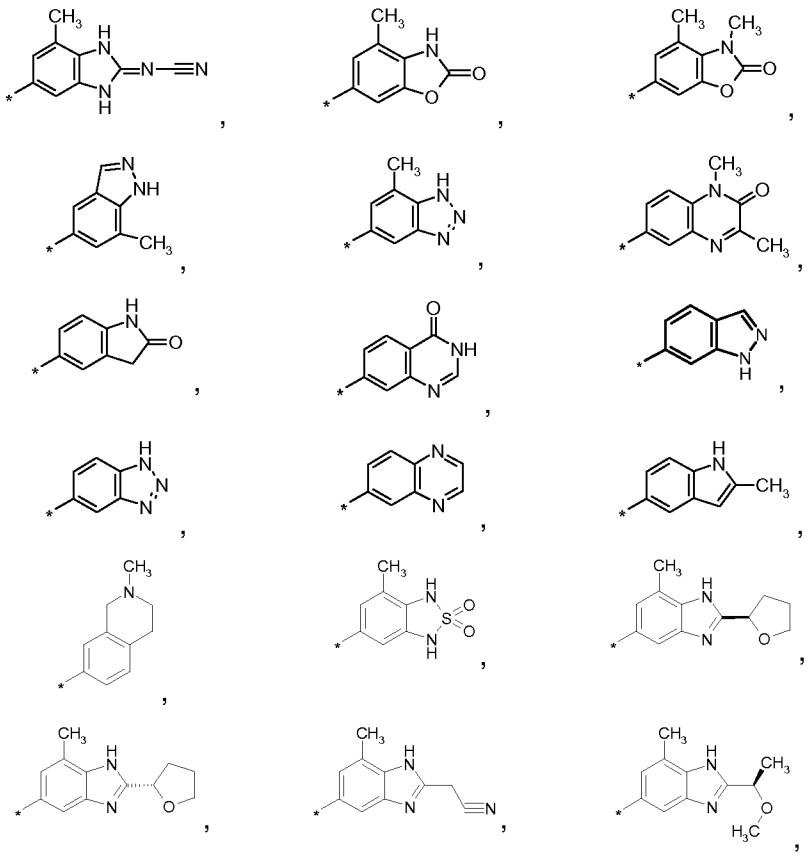
(b) CN, OH, -O-C_{1-3}-Alkyl, CF_3 oder

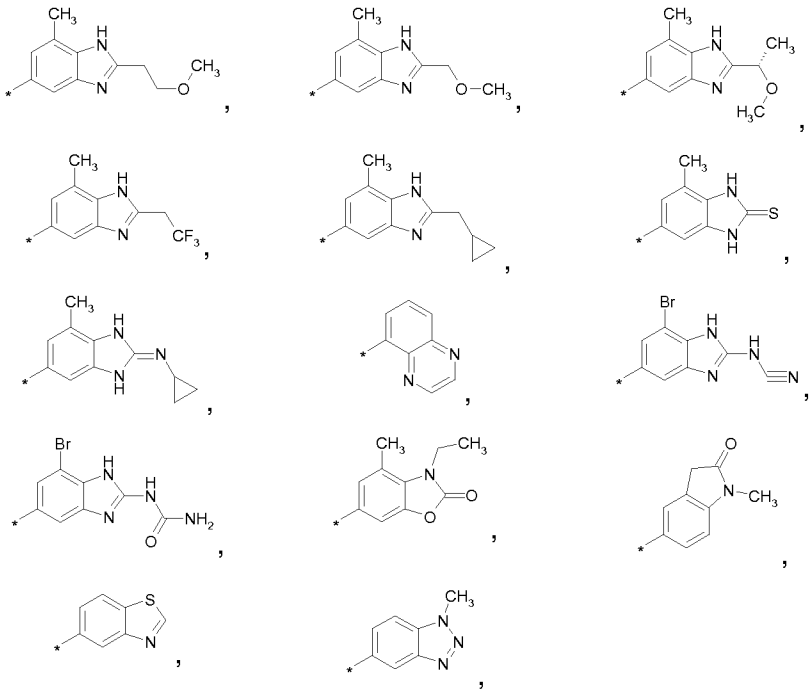
(c) C_{3-6}-Cycloalkyl bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

Eine vierzehnte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **I**, in denen **A**, **X**, $\mathbf{R^1}$ und $\mathbf{R^2}$ wie voranstehend unter der ersten, zweiten, dritten, vierten, fünften, sechsten, siebten, achten oder neunten Ausführungsform definiert sind und

$\mathbf{R^3}$ eine Gruppe ausgewählt aus



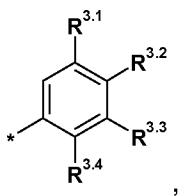


bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

Eine fünfzehnte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **I**, in denen **A**, **X**, R^1 und R^2 wie voranstehend unter der ersten, zweiten, dritten, vierten, fünften, sechsten, siebten, achten oder neunten Ausführungsform definiert sind und

R^3 eine Gruppe der allgemeinen Formel **IV**



, (**IV**)

$R^{3.1}$ F, Cl, Br, C_{1-3}-Alkyl-O-C(O)-,

$\mathbf{R^{3.2}}$ H, H_2N-, (C_{1-4}-Alkyl)-NH- oder (C_{1-4}-Alkyl)$_2$N-,

$\mathbf{R^{3.3}}$ eine $\mathbf{R^{3.3.1}}$-C_{1-3}-Alkylen- oder $\mathbf{R^{3.3.1}}$-C(O)-gruppe,

$\mathbf{R^{3.3.1}}$ (a) $\mathbf{R^{3.3.1.1}R^{3.3.1.2}}$N- oder

(b) einen gesättigten, einfach oder zweifach ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus, der an einem Stickstoffatom mit einem Rest $\mathbf{R^{3.3.1.1}}$ und an einem Kohlenstoffatom mit einem oder zwei Resten $\mathbf{R^{3.3.1.3}}$ substituiert ist,

wobei die voranstehend unter (c) erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoffatom oder ein Stickstoffatom verknüpft sind und

eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten können,

$\mathbf{R^{3.3.1.1}}$ H oder C_{1-4}-Alkyl,

$\mathbf{R^{3.3.1.2}}$ (a) H,

(b) C_{1-4}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl oder

(c) Phenyl-CH_2-,

$\mathbf{R^{3.3.1.3}}$ unabhängig voneinander

(a) H, F, C_{1-3}-Alkyl, -CN, -OH, -O-C_{1-3}-Alkyl, -CO(O)$\mathbf{R^8}$,

(b) Phenyl, Phenyl-CH_2- oder

(c) -CF_3 und

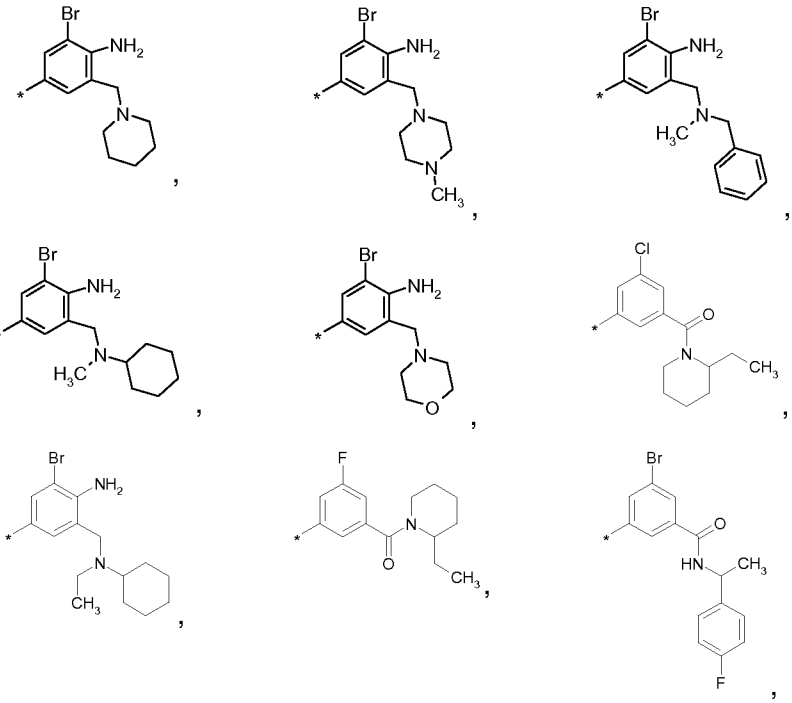
$\mathbf{R^{3.4}}$ H bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

Eine sechzehnte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **I**, in denen **A**, **X**, $\mathbf{R^1}$ und $\mathbf{R^2}$ wie

voranstehend unter der ersten, zweiten, dritten, vierten, fünften, sechsten, siebten, achten oder neunten Ausführungsform definiert sind und

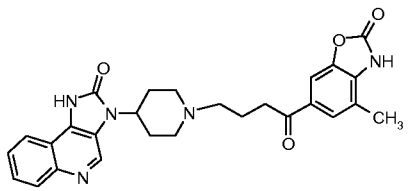
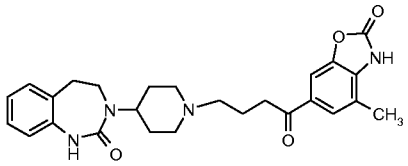
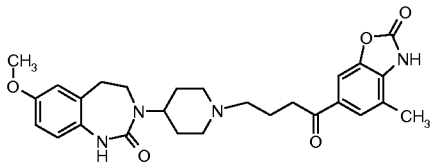
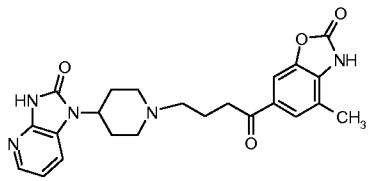
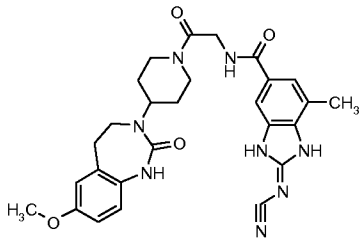
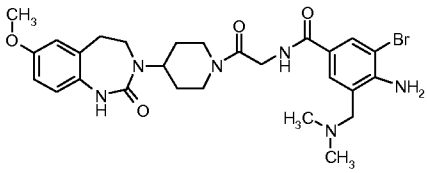
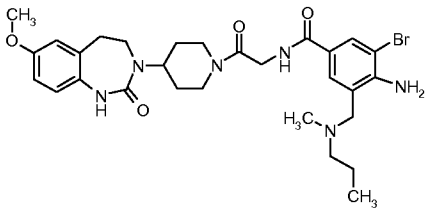
R^3 eine Gruppe ausgewählt aus

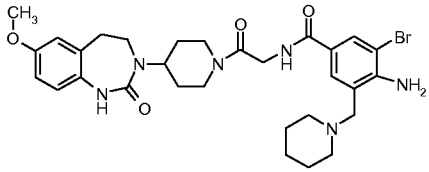
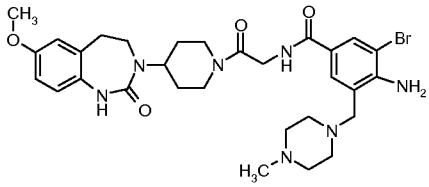
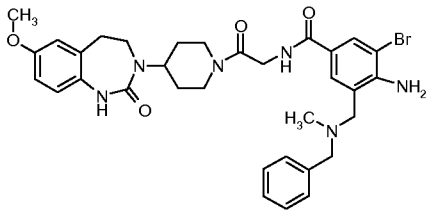
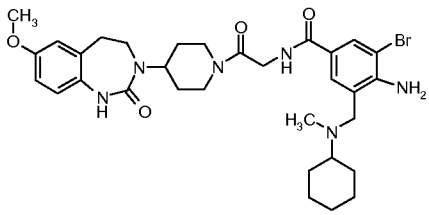
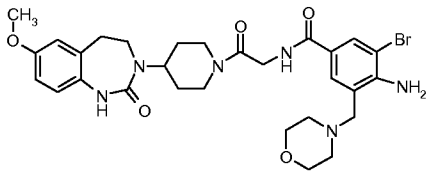
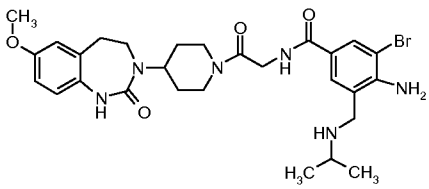
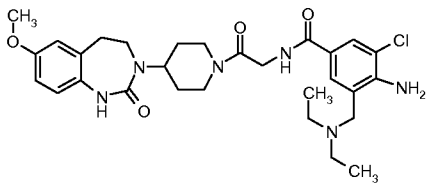
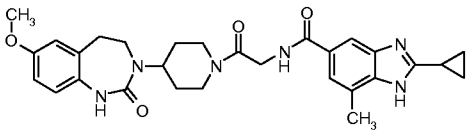


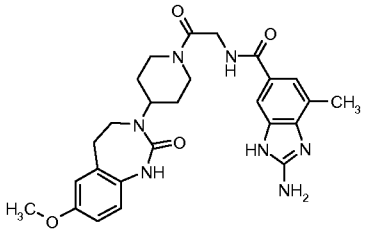
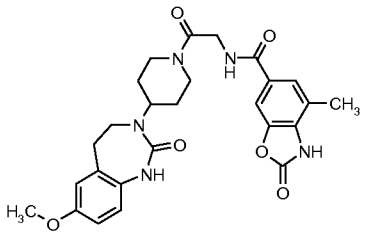
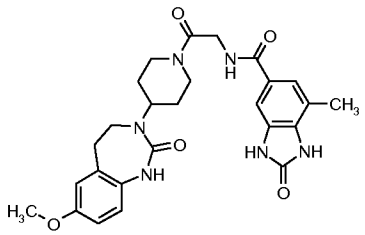
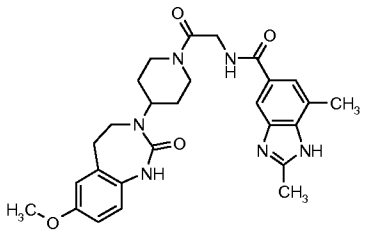
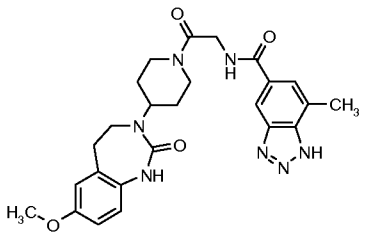
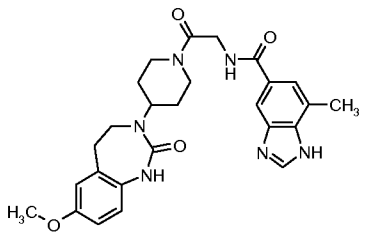
bedeutet,

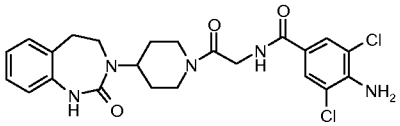
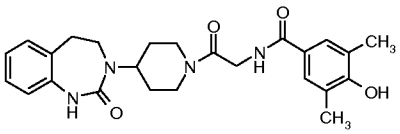
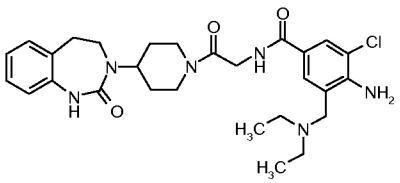
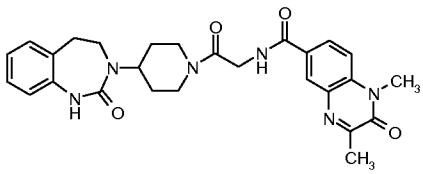
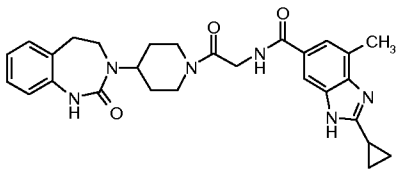
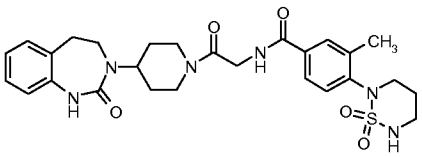
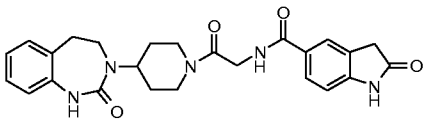
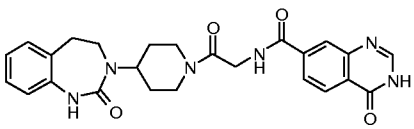
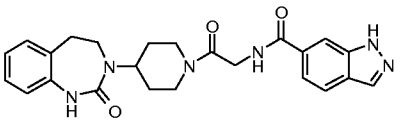
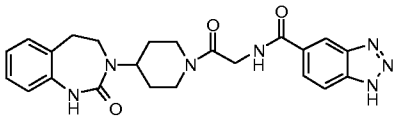
deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

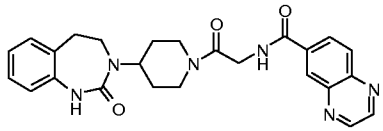
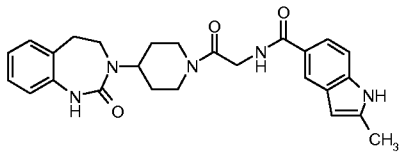
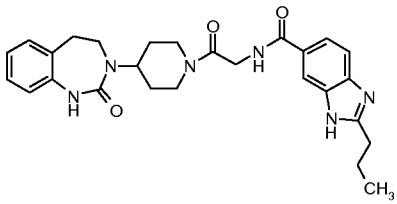
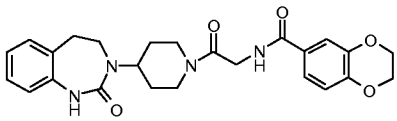
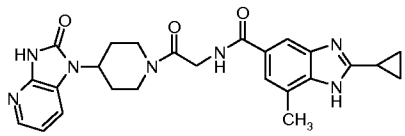
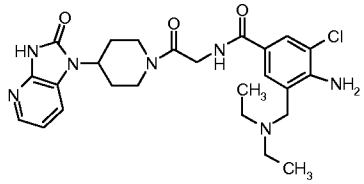
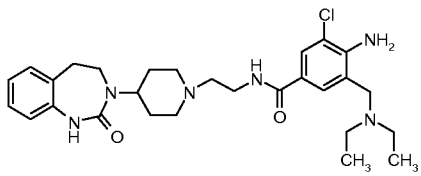
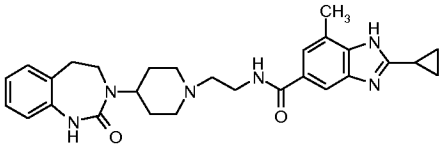
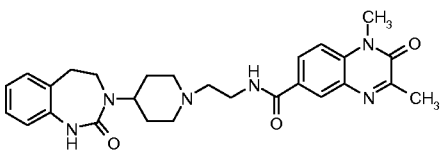
Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **I** seien beispielsweise folgende Verbindungen genannt:

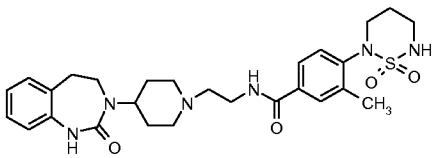
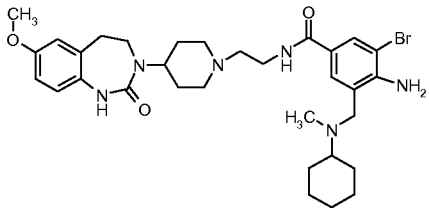
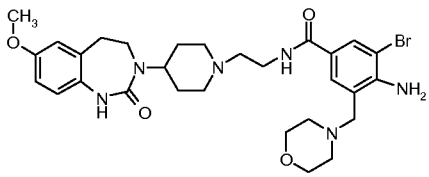
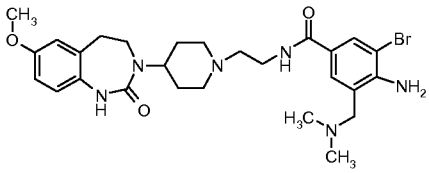
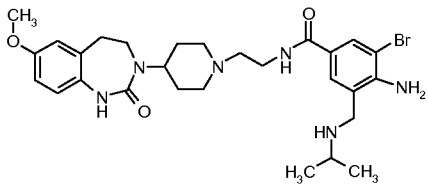
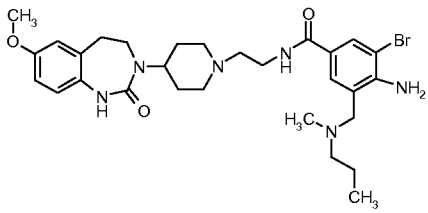
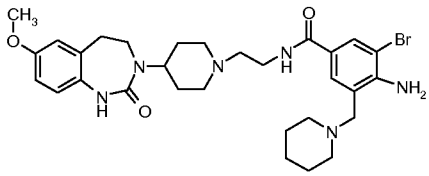
Nr.	Struktur
(1)	
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	
(6)	
(7)	

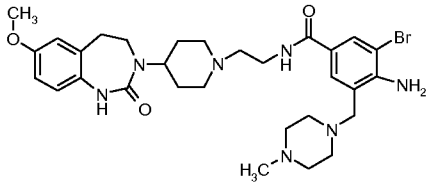
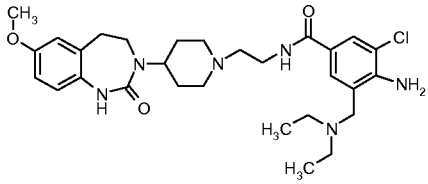
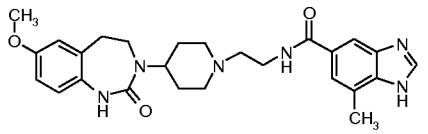
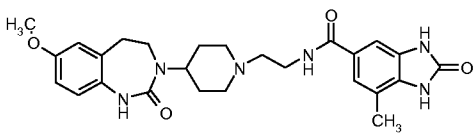
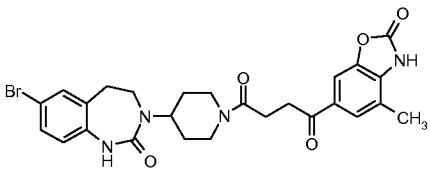
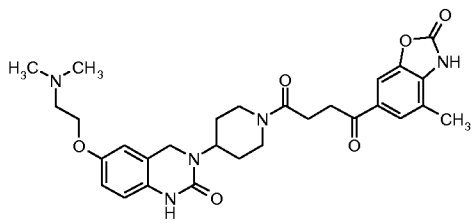
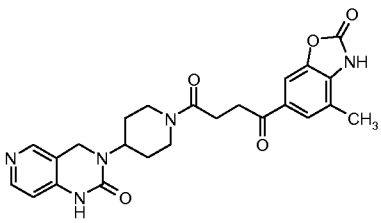
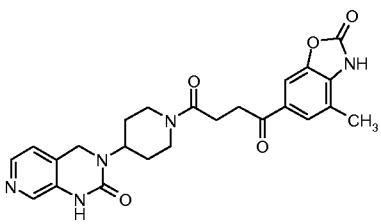
Nr.	Struktur
(8)	
(9)	
(10)	
(11)	
(12)	
(13)	
(14)	
(15)	

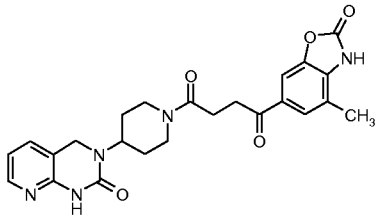
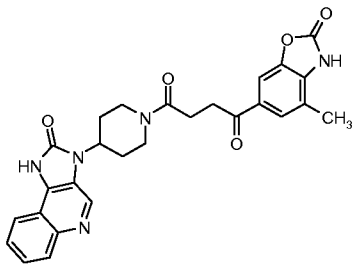
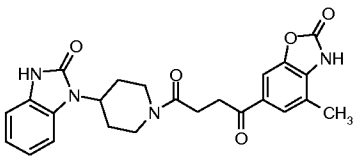
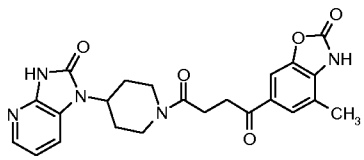
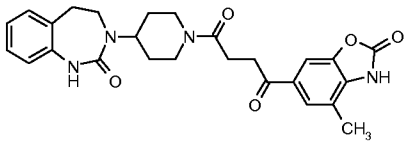
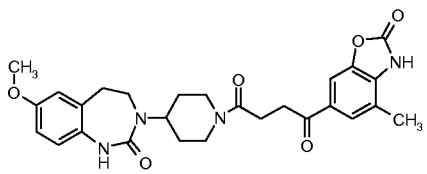
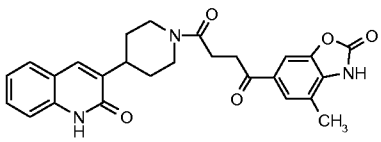
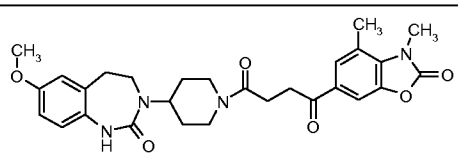
Nr.	Struktur
(16)	
(17)	
(18)	
(19)	
(20)	
(21)	

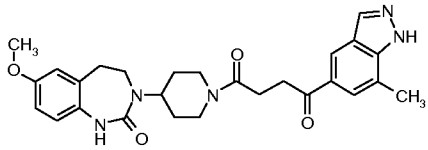
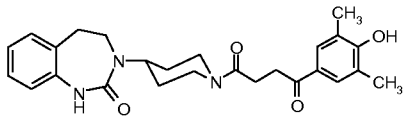
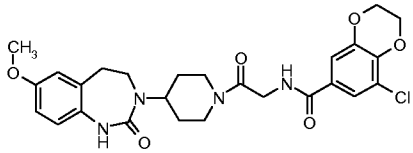
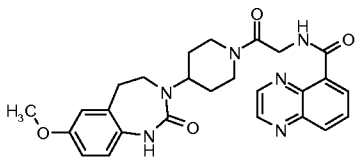
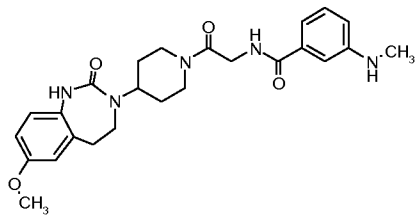
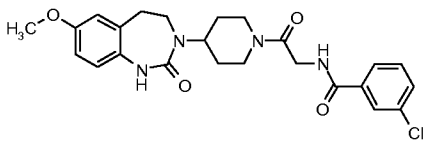
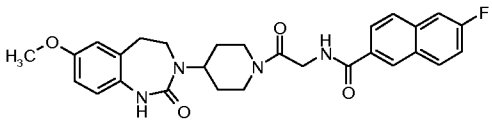
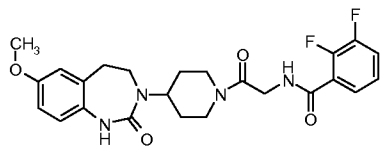
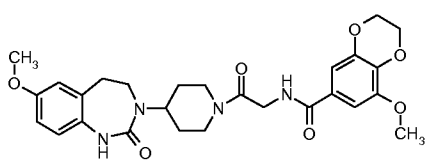
Nr.	Struktur
(22)	
(23)	
(24)	
(25)	
(26)	
(27)	
(28)	
(29)	
(30)	
(31)	

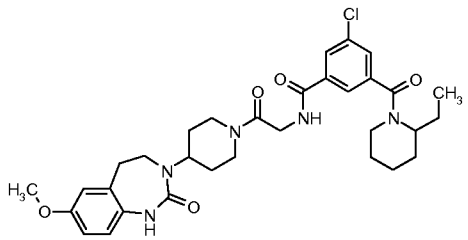
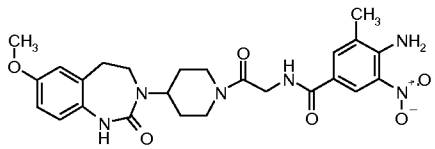
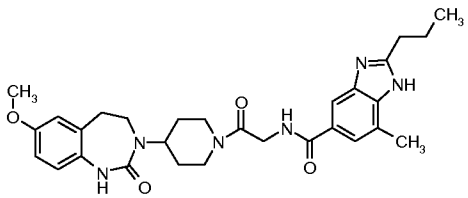
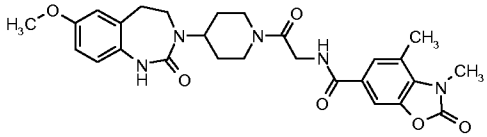
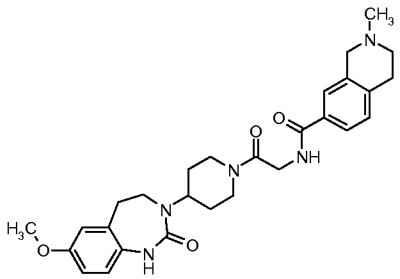
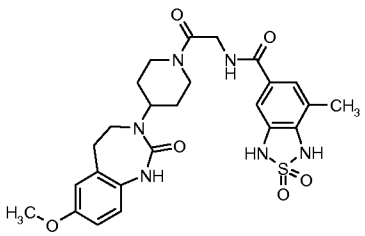
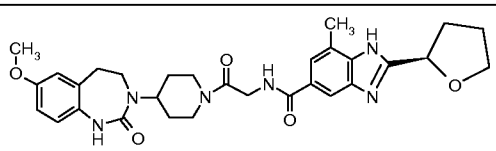
Nr.	Struktur
(32)	
(33)	
(34)	
(35)	
(36)	
(37)	
(38)	
(39)	
(40)	

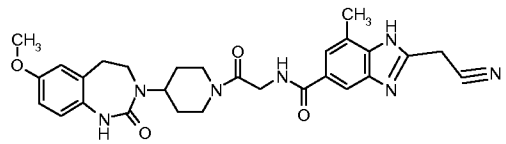
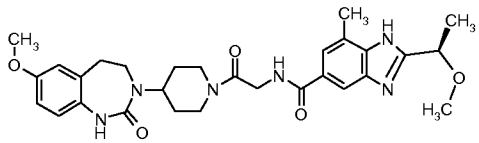
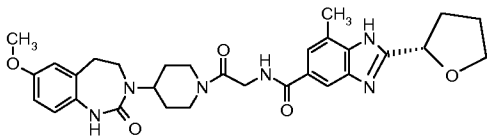
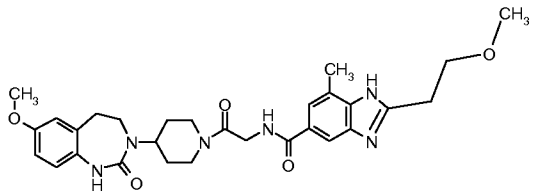
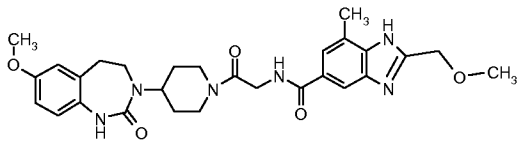
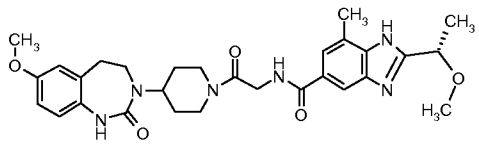
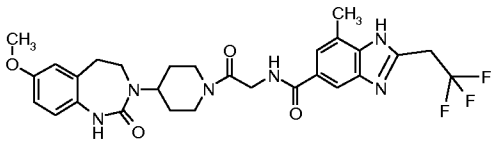
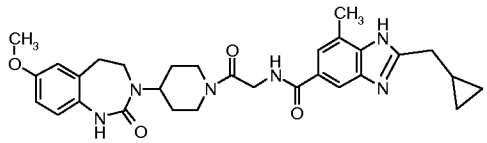
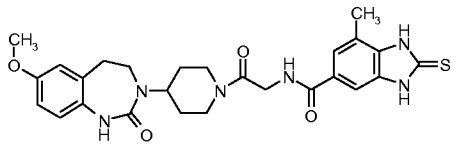
Nr.	Struktur
(41)	
(42)	
(43)	
(44)	
(45)	
(46)	
(47)	

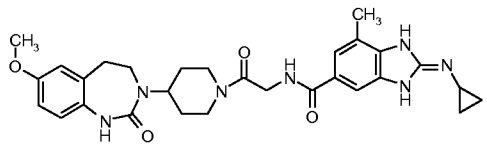
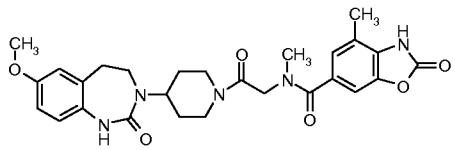
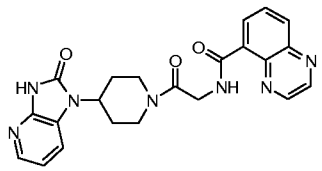
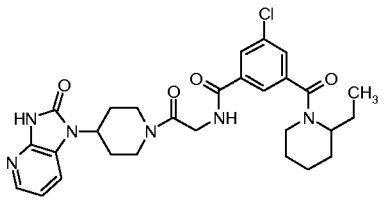
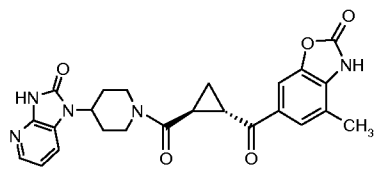
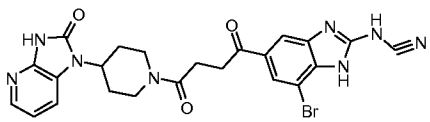
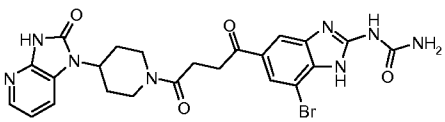
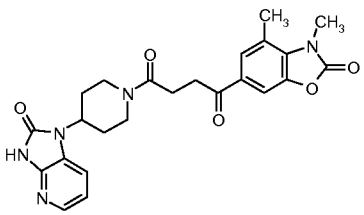
Nr.	Struktur
(48)	
(49)	
(50)	
(51)	
(52)	
(53)	
(54)	
(55)	

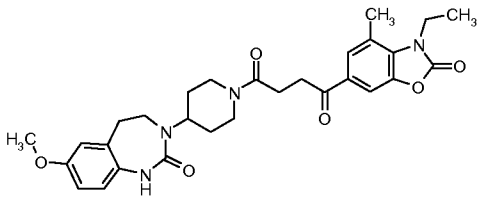
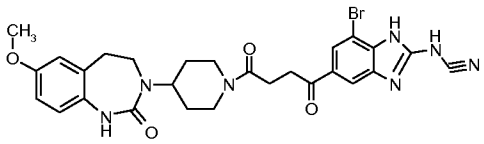
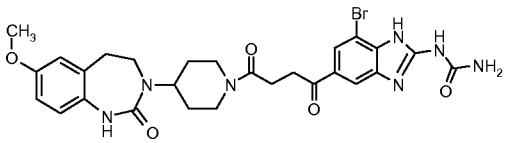
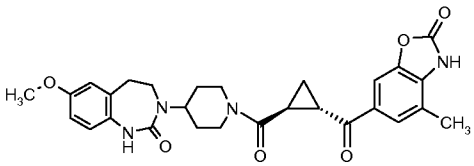
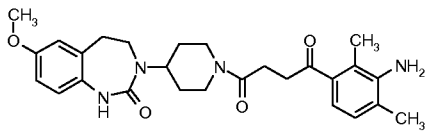
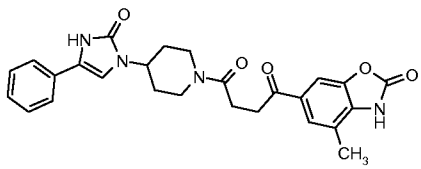
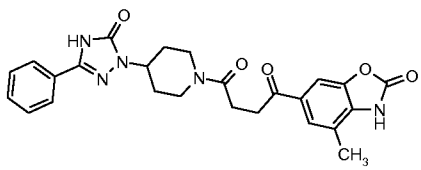
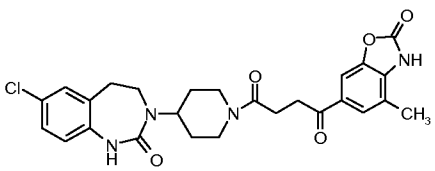
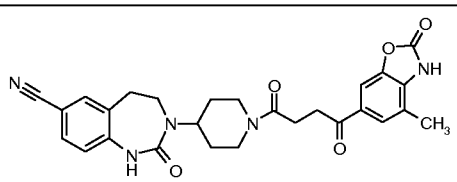
Nr.	Struktur
(56)	
(57)	
(58)	
(59)	
(60)	
(61)	
(62)	
(63)	

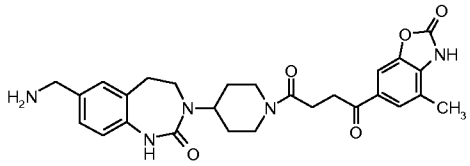
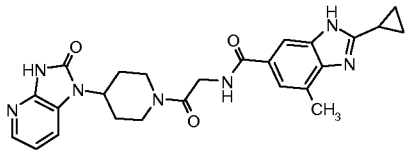
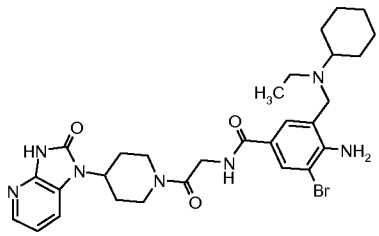
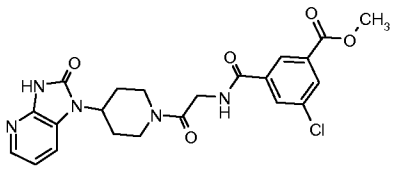
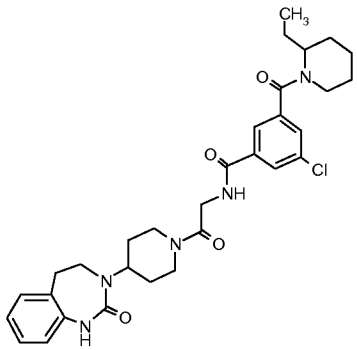
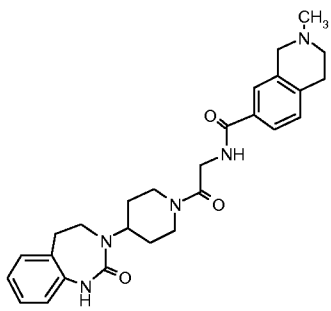
Nr.	Struktur
(64)	
(65)	
(66)	
(67)	
(68)	
(69)	
(70)	
(71)	
(72)	

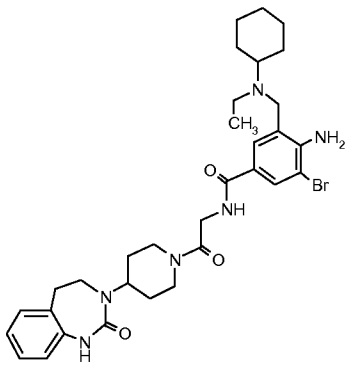
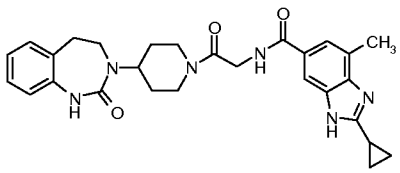
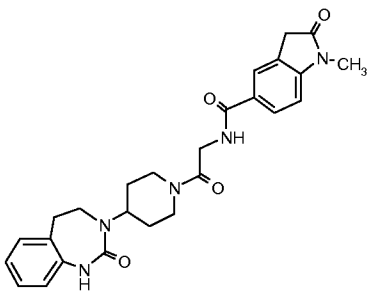
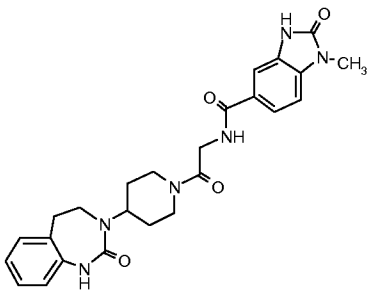
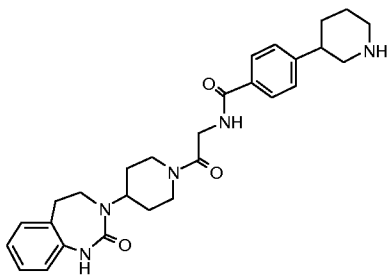
Nr.	Struktur
(73)	
(74)	
(75)	
(76)	
(77)	
(78)	
(79)	

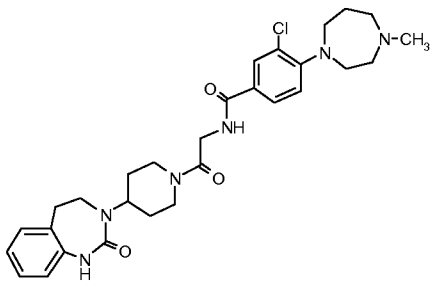
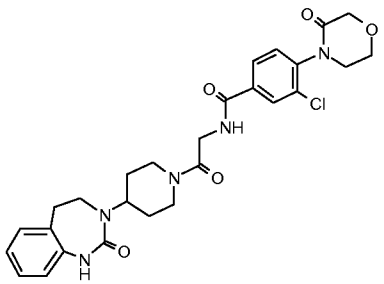
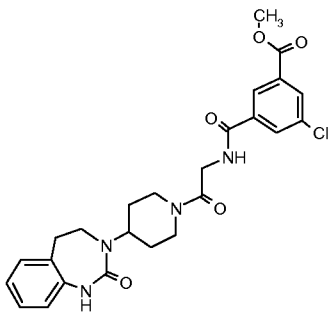
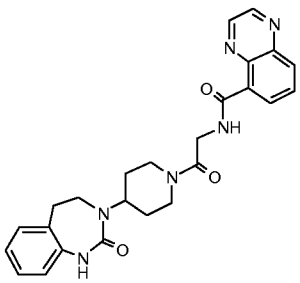
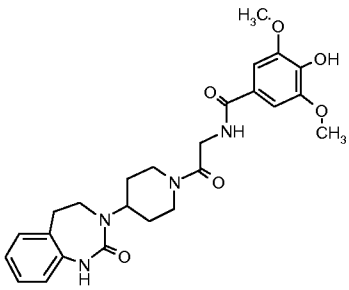
Nr.	Struktur
(80)	
(81)	
(82)	
(83)	
(84)	
(85)	
(86)	
(87)	
(88)	

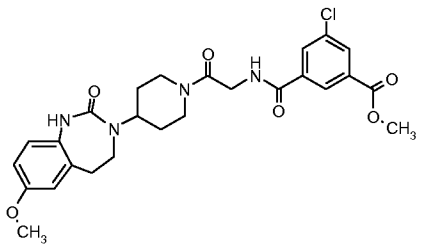
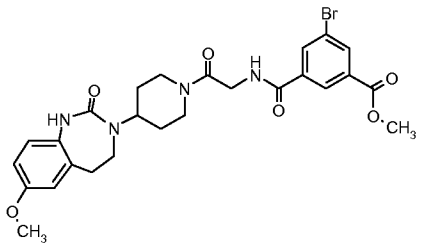
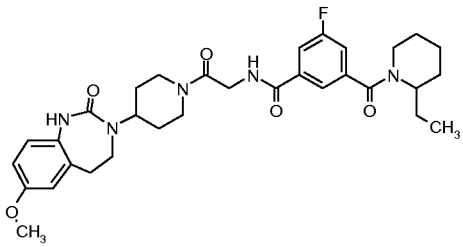
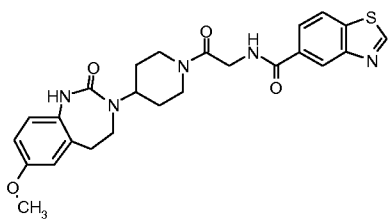
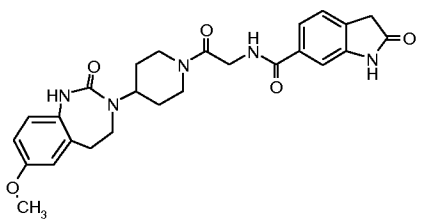
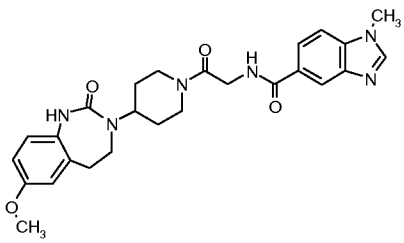
Nr.	Struktur
(89)	
(90)	
(91)	
(92)	
(93)	
(94)	
(95)	
(96)	

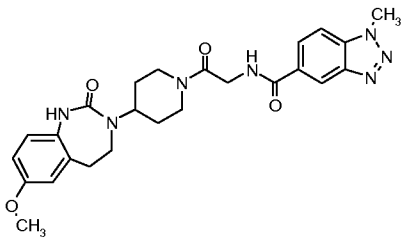
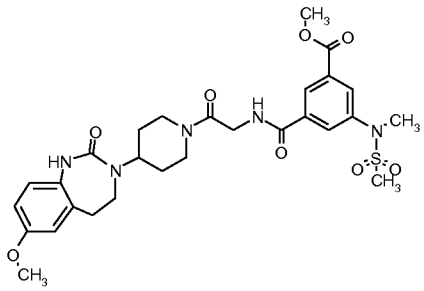
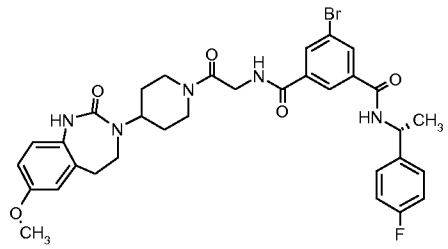
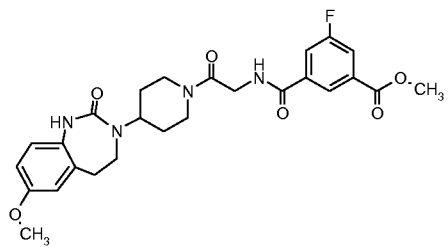
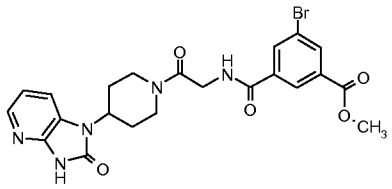
Nr.	Struktur
(97)	
(98)	
(99)	
(100)	
(101)	
(102)	
(103)	
(104)	
(105)	

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

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

Nr.	Struktur
(117)	
(118)	
(119)	
(120)	
(121)	

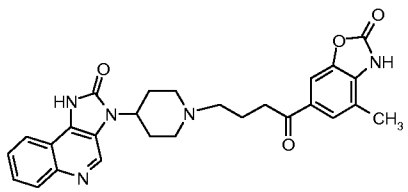
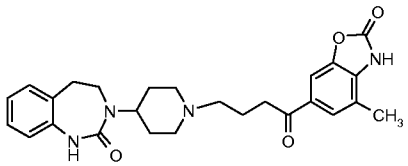
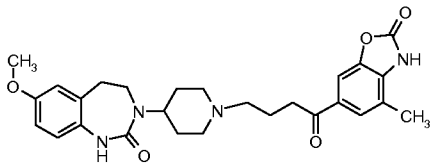
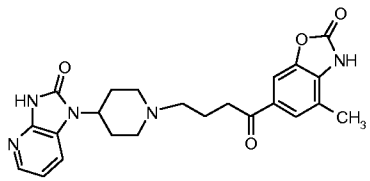
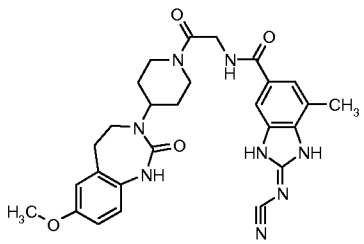
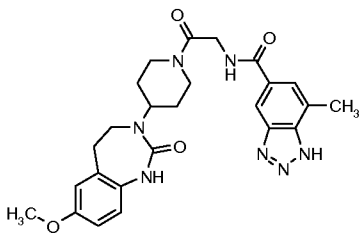
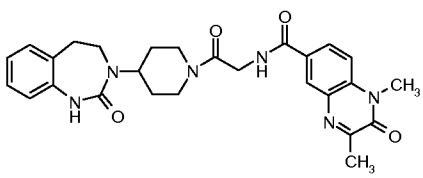
Nr.	Struktur
(122)	
(123)	
(124)	
(125)	
(126)	
(127)	

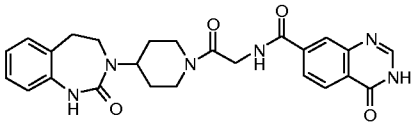
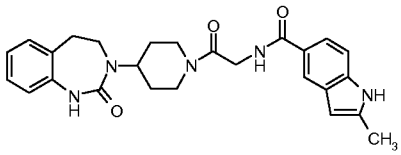
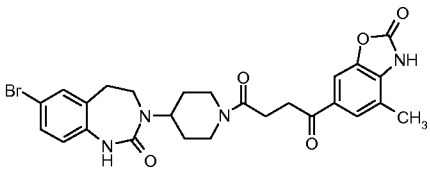
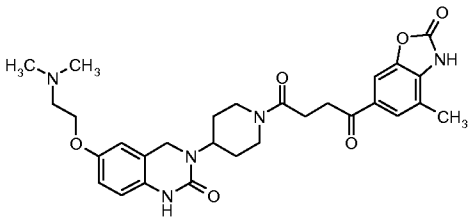
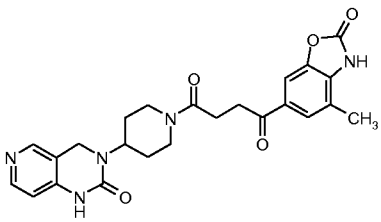
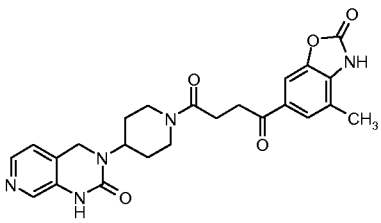
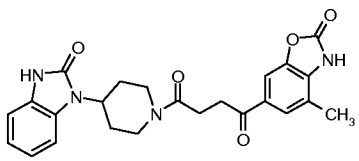
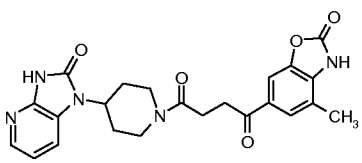
Nr.	Struktur
(128)	
(129)	
(130)	
(131)	
(132)	

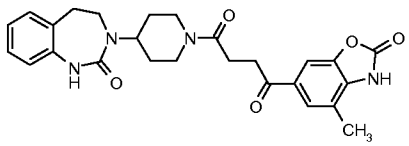
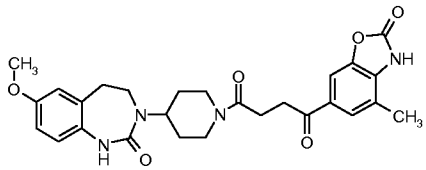
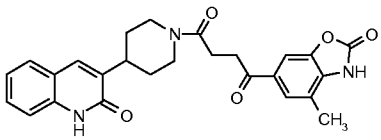
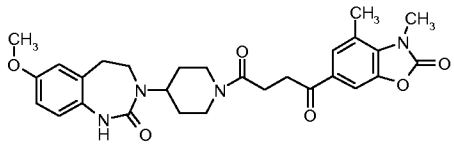
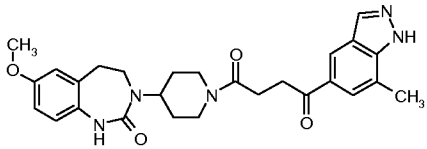
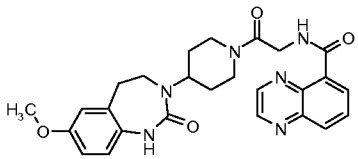
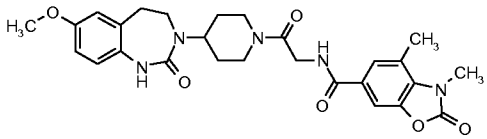
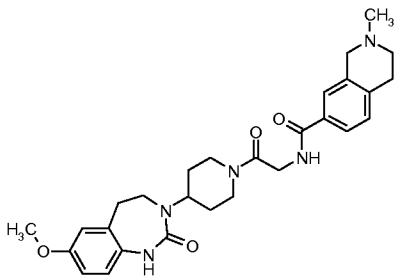
deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

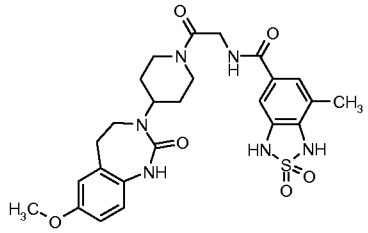
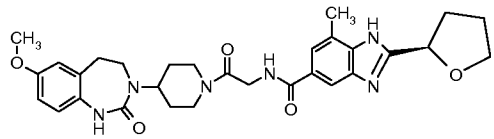
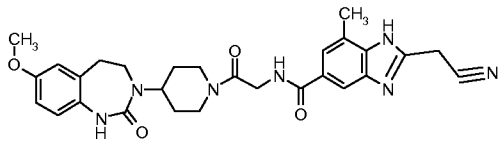
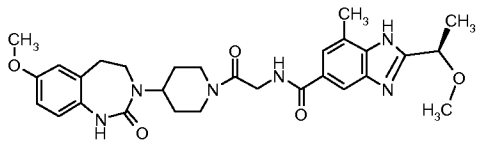
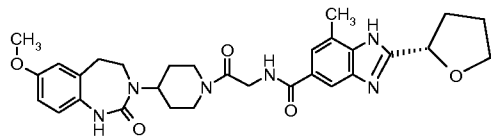
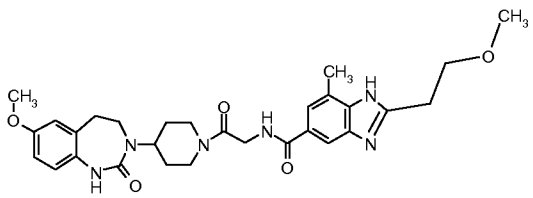
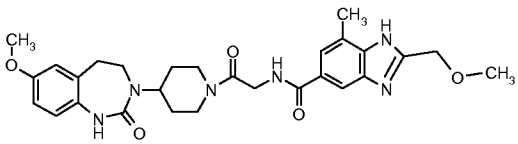
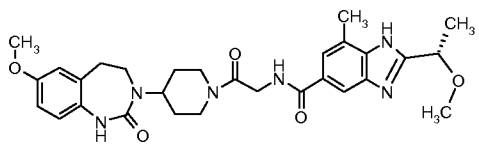
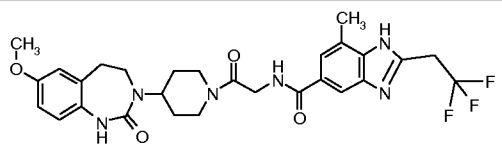
Als weiter bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **I** seien

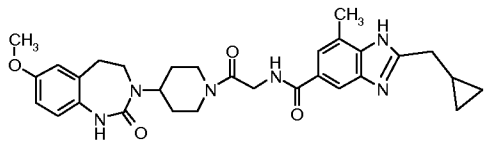
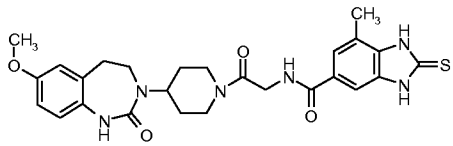
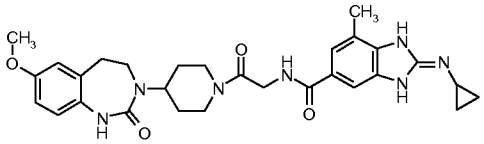
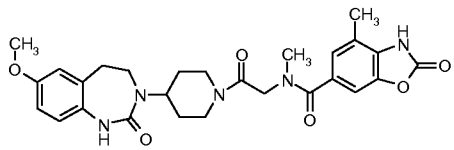
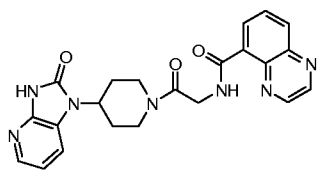
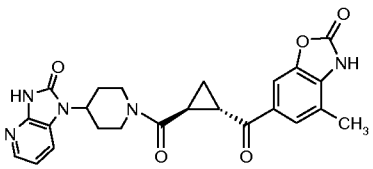
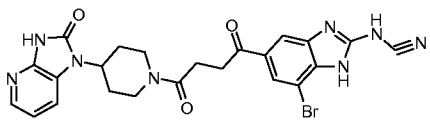
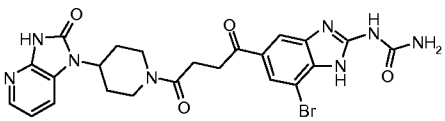
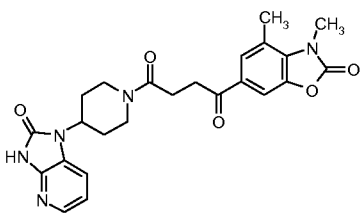
beispielsweise folgende Verbindungen genannt:

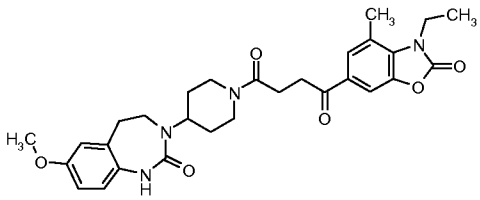
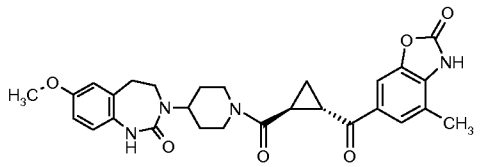
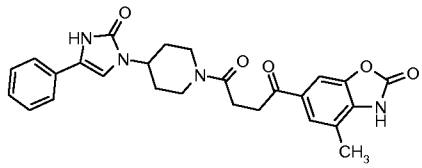
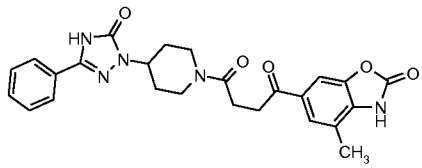
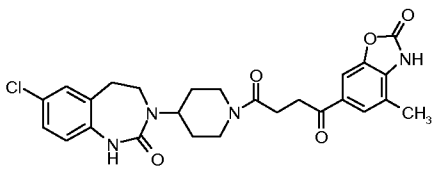
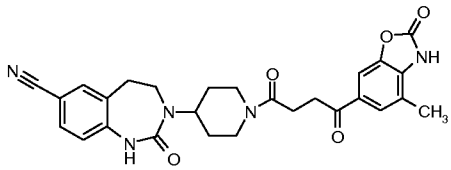
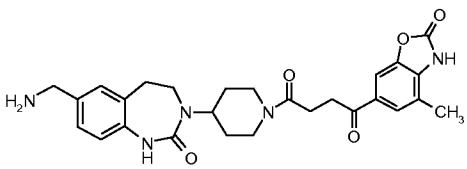
Nr.	Struktur
(1)	
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	
(20)	
(25)	

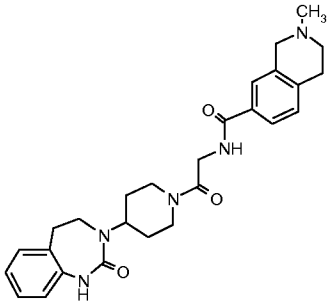
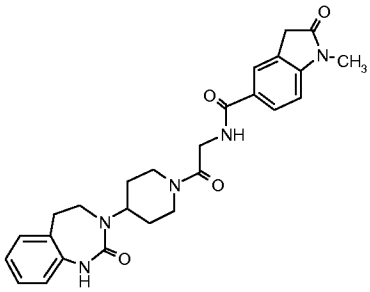
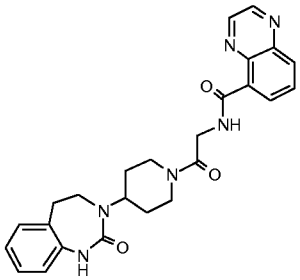
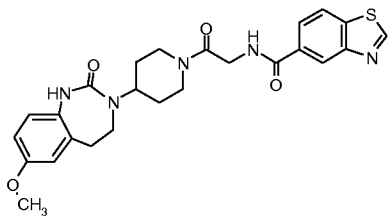
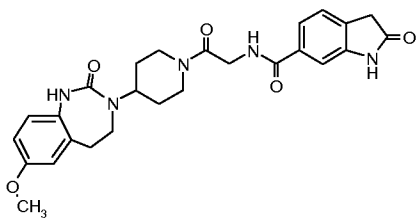
Nr.	Struktur
(29)	
(33)	
(52)	
(53)	
(54)	
(55)	
(58)	
(59)	

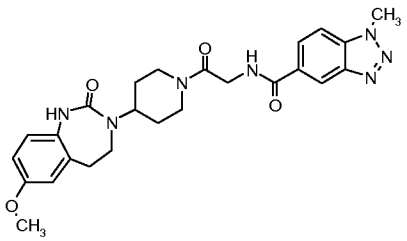
Nr.	Struktur
(60)	
(61)	
(62)	
(63)	
(64)	
(67)	
(76)	
(77)	

Nr.	Struktur
(78)	
(79)	
(80)	
(81)	
(82)	
(83)	
(84)	
(85)	
(86)	

Nr.	Struktur
(87)	
(88)	
(89)	
(90)	
(91)	
(93)	
(94)	
(95)	
(96)	

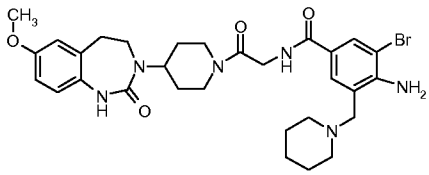
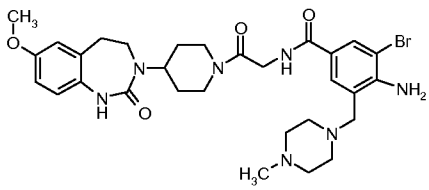
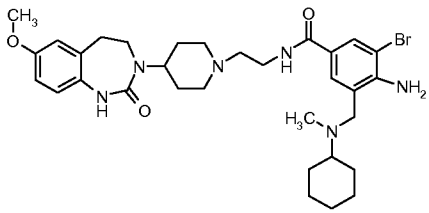
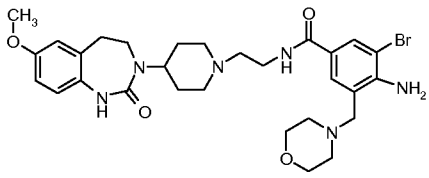
Nr.	Struktur
(97)	
(100)	
(102)	
(103)	
(104)	
(105)	
(106)	

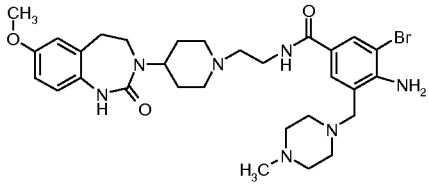
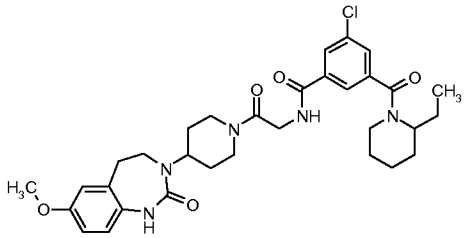
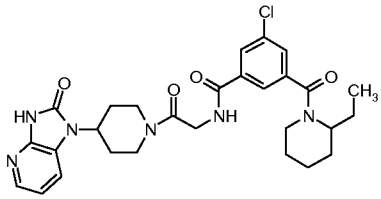
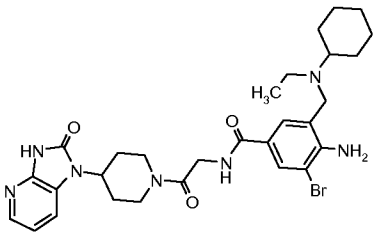
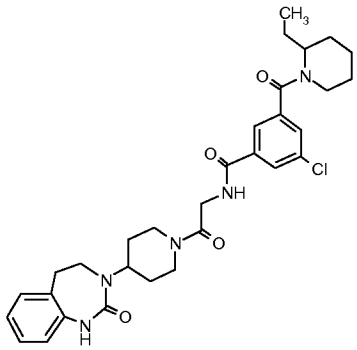
Nr.	Struktur
(111)	
(114)	
(120)	
(125)	
(126)	

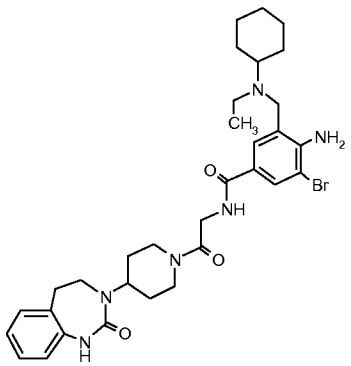
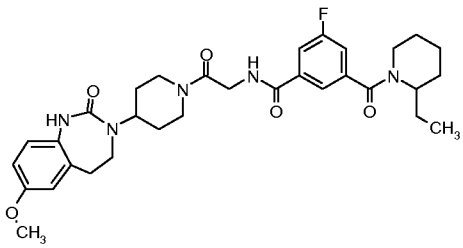
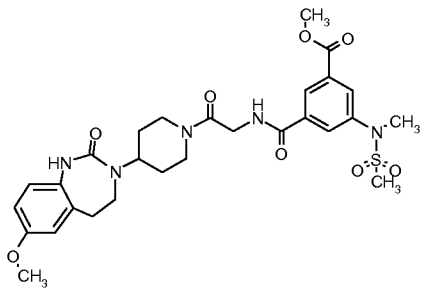
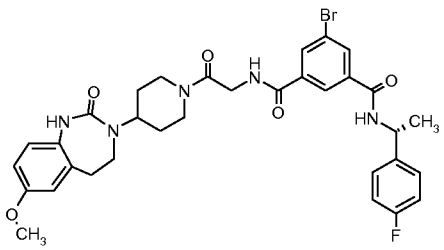
Nr.	Struktur
(128)	

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

Als weiter bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I seien beispielsweise folgende Verbindungen genannt:

Nr.	Struktur
(8)	
(9)	
(42)	
(43)	

Nr.	Struktur
(48)	
(73)	
(92)	
(108)	
(110)	

Nr.	Struktur
(112)	
(124)	
(129)	
(130)	

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

VERWENDETE BEGRIFFE UND DEFINITIONEN

Die vorliegende Beschreibung der Erfindung soll in Übereinstimmung mit den

Gesetzmäßigkeiten und Regeln der chemischen Bindungen aufgefasst werden.
Die Verbindungen, die von dieser Erfindung umfasst sind, sind jene, die auch chemisch stabil sind.
Soweit nicht anders angegeben, sind alle Substituenten voneinander unabhängig. Sollten an einer Gruppe z. B. mehrere C_{1-4}-Alkylgruppen als Substituenten sein, so könnte, im Fall von drei Substituenten C_{1-4}-Alkyl unabhängig voneinander einmal Methyl, einmal Ethyl und einmal *n*-Propyl bedeuten.

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



Weiterhin wird das auf den Verknüpfungspunkt folgende Atom des Substituenten als das Atom mit der Positionsnummer 1 verstanden.

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

Unter dem Begriff "C_{1-3}-Alkyl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, unter dem Begriff "C_{1-4}-Alkyl" werden verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und unter dem Begriff "C_{1-6}-Alkyl" werden verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen verstanden. Beispielsweise werden hierfür genannt: Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, *iso*-Propyl, *n*-Butyl, *iso*-Butyl, *sec*-Butyl, *tert*-Butyl, Pentyl, Neopentyl oder *n*-Hexyl. Gegebenenfalls werden für vorstehend genannten Gruppen auch die Abkürzungen Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, etc. verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propyl und Butyl alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfasst beispielsweise Propyl *n*-Propyl und *iso*-Propyl, Butyl umfasst *iso*-Butyl, *sec*-Butyl und *tert*-Butyl etc.

Unter dem Begriff "C_{1-6}-Alkylen" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkylengruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und unter dem Begriff "C_{1-3}-Alkylen" werden verzweigte und unverzweigte Alkylengruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen verstanden Beispielsweise werden hierfür genannt: Methylen, Ethylen, Propylen, 1-Methylethylen, Butylen, 1-Methylpropylen, 1,1-Dimethylethylen, 1,2-Dimethylethylen, Pentylen, 1,1-Dimethylpropylen, 2,2-Dimethylpropylen, 1,2-Dimethylpropylen, 1,3-Dimethylpropylen oder Hexylen. Sofern nicht anders beschrieben, umfasst die Definition Propylen alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste gleicher Kohlenstoffanzahl. So umfasst beispielsweise Propyl auch 1-Methylethylen und Butylen umfasst 1-Methylpropylen, 1,1-Dimethylethylen, 1,2-Dimethylethylen.
Die Definition für C_0-Alkylen bedeutet eine Bindung.

Unter dem Begriff "C_{2-6}-Alkylen" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkylengruppen mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und unter dem Begriff "C_{2-4}-Alkylen" verzweigte und unverzweigte Alkylengruppen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen verstanden. Beispielsweise werden hierfür genannt: Ethylen, Propylen, 1-Methylethylen, Butylen, 1-Methylpropylen, 1,1-Dimethylethylen, 1,2-Dimethylethylen, Pentylen, 1,1-Dimethylpropylen, 2,2,-Dimethylpropylen, 1,2-Dimethylpropylen, 1,3-Dimethylpropylen oder Hexylen. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propylen, Butylen, Pentylen und Hexylen alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste gleicher Kohlenstoffanzahl. So umfasst beispielsweise Propylen auch 1-Methylethylen und Butylen umfasst 1-Methylpropylen, 1,1-Dimethylethylen, 1,2-Dimethylethylen.

Unter dem Begriff "C_{2-6}-Alkinyl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkinylgruppen mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und unter dem Begriff "C_{2-4}-Alkinyl" verzweigte und unverzweigte Alkinylgruppen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen verstanden, soweit sie mindestens eine Dreifachbindung aufweisen. Beispielsweise werden hierfür genannt: Ethinyl, Propinyl, Butinyl, Pentinyl, oder Hexinyl. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propinyl, Butinyl, Pentinyl und Hexinyl alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfasst beispielsweise Propinyl 1-Propinyl und 2-Propinyl, Butinyl umfasst 1-, 2- und 3-Butinyl, 1-Methyl-1-propinyl, 1-Methyl-2-propinyl etc..

Unter dem Begriff "C_{3-6}-Cycloalkyl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden cyclische Alkylgruppen mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen und unter dem Begriff "C_{5-6}-Cycloalkyl" werden cyclische Alkylgruppen mit 5 bis 6 Kohlenstoffatomen verstanden. Beispielsweise werden hierfür genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl. Soweit nicht anders beschrieben, können die cyclischen Alkylgruppen substituiert sein mit einem oder mehreren Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, *iso*-Propyl, *tert*-Butyl, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom und Jod.

Unter dem Begriff "C_{3-6}-Cycloalkenyl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden cyclische Alkylengruppen mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen verstanden, die eine ungesättigte Bindung enthalten. Beispielsweise werden hierfür genannt: Cyclopentenyl oder Cyclohexenyl. Soweit nicht anders beschrieben, können die cyclischen Alkylengruppen substituiert sein mit einem oder mehreren Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, *iso*-Propyl, *tert*-Butyl, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom und Jod.

Unter dem Begriff "Heterocyclyl" oder "Heterocyclus" werden, soweit in den Definitionen nicht anders beschrieben, stabile 5-, 6- oder 7-gliedrige monocyclische oder 8-, 9-, 10- oder 11-gliedrige bicyclische heterocyclische Ringsysteme verstanden, die in mindestens einem Ring kein aromatisches Ringsystem bilden und neben Kohlenstoffatomen ein bis vier Heteroatome tragen können, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. Dabei können sowohl Stickstoffatome als auch Schwefelatome optional oxidiert sein und Stickstoffatome können quaternisiert sein. Der heterocyclische Ring kann eine oder zwei Carbonyl-, Thiocarbonyl- oder Cyanimino-gruppen benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten. Die voranstehend genannten Heterocyclen können über ein Kohlenstoffatom oder über ein Stickstoffatom mit dem restlichen Molekül verknüpft sein.
Soweit nicht anders beschrieben, können die Heterocyclen substituiert sein mit einem oder mehreren Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

(a) OH, NO_2, CN, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, NH_2,
(b) Halogen, vorzugsweise Fluor oder Chlor,
(c) C_{1-6}-Alkyl, vorzugsweise C_{1-3}-Alkyl, besonders bevorzugt Ethyl, Methyl, *iso*-Propyl oder *tert*-Butyl,
(d) $-SO_2-O-C_{1-3}$-Alkyl, vorzugsweise –O-Methyl,

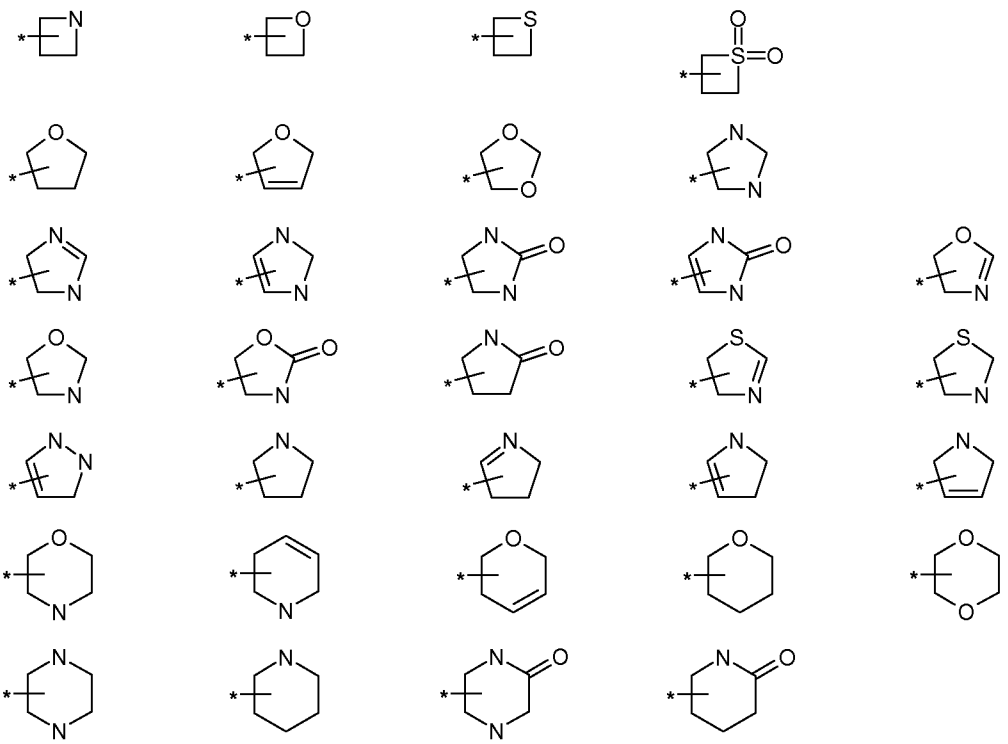
(e) –O-C_{1-3}-Alkyl, vorzugsweise –O-Methyl oder –O-Ethyl,

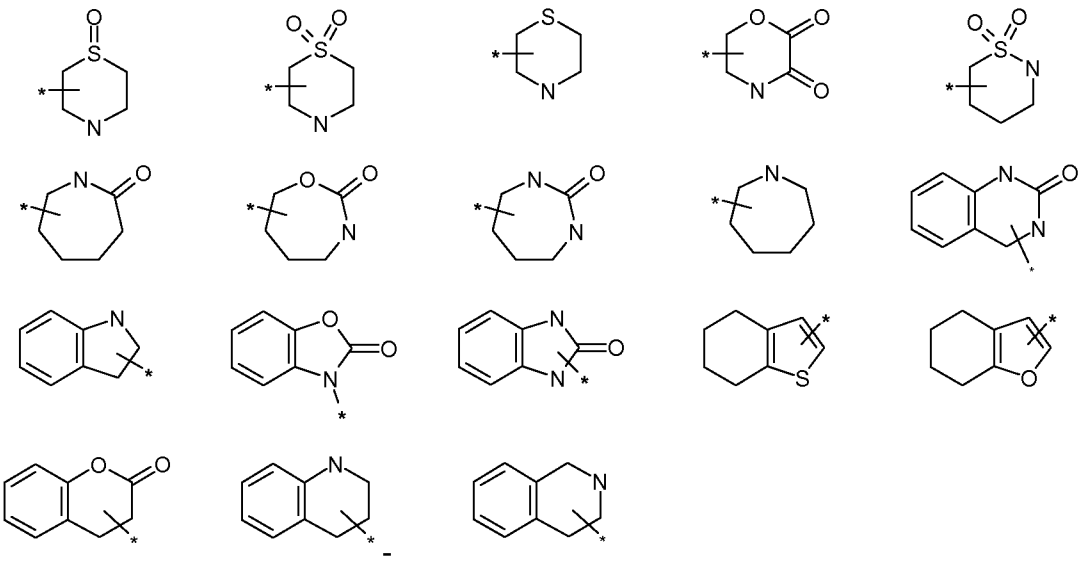
(f) COOH, COO-C_{1-3}-Alkyl, vorzugsweise CO-O-Methyl oder CO-O-Ethyl,

wobei die Reste gleich oder verschieden sein können.

Als Beispiele seien folgende Verbindungen genannt, sollen jedoch nicht auf diese beschränkt sein: Azetidin, Oxetan, Thietan, Thietandioxid, Tetrahydrofuran, Dihydrofuran, Dioxalan, Imidazolidin, Imidazolin, Imidazolidinon, Dihydroimidazolon, Oxazolin, Oxazolidin, Oxazolidinon, Pyrrolidinon, Dihydropyrazol, Pyrrolidin, Pyrrolin, Morpholin, Tetrahydropyridin, Dihydropyran, Tetrahydropyran, Dioxan, Piperazin, Piperidin, Piperazinon, Piperidinon, Pyran, Thiomorpholin-S-oxid, Thiomorpholin-S-dioxid, Thiomorpholin, Dihydrooxazin, Morpholindion, Morpholinthion, Perhydrothiazindioxid, ε-Caprolactam, Oxazepanon, Diazepanon, Thiazepanon, Perhydroazepin, Dihydrochinazolinon, Dihydroindol, Dihydroisoindol, Benzoxazolon, Benzimidazolon, Chromanon, Tetrahydrochinolin, Tetrahydrobenzoxazol, Tetrahydrobenzisoxazol, Tetrahydrobenzthiophen, Tetrahydrothieno-pyridin, Tetrahydrobenzofuran, Tetrahydro-oxazolopyridin, Tetrahydro-isoxazolopyridin.

Bevorzugt im Sinne dieser Erfindung seien folgende Heterocyclen:





Unter dem Begriff "Aryl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden monocyclische aromatische Ringsysteme mit 6 Kohlenstoffatomen oder bicyclische aromatische Ringsysteme mit 10 Kohlenstoffatomen verstanden. Beispielsweise werden hierfür Phenyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl genannt; bevorzugter Arylrest ist Phenyl. Soweit nicht anders beschrieben, können die Aromaten substituiert sein mit einem oder mehreren Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

(a) OH, NO_2, CN, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, NH_2,

(b) Halogen, vorzugsweise Fluor oder Chlor,

(c) C_{1-6}-Alkyl, vorzugsweise C_{1-3}-Alkyl, besonders bevorzugt Ethyl, Methyl, *iso*-Propyl oder *tert*-Butyl,

(d) -SO_2-O-C_{1-3}-Alkyl, vorzugsweise –O-Methyl,

(e) -O-C_{1-3}-Alkyl, vorzugsweise –O-Methyl oder –O-Ethyl,

(f) COOH, CO-O-C_{1-3}-Alkyl, vorzugsweise CO-O-Methyl oder CO-O-Ethyl,

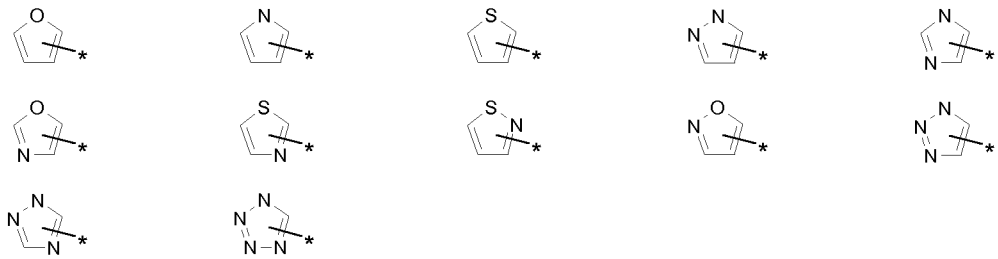
wobei die Reste gleich oder verschieden sein können.

Unter dem Begriff "Heteroaryl" werden stabile fünf- oder sechsgliedrige heterocyclische Aromaten oder 8- bis 10-gliedrige bicyclische Heteroarylringe verstanden, die in jedem Ring ein, zwei oder drei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, enthalten können und zusätzlich so viele konjugierte Doppelbindungen enthalten, dass ein aromatisches System gebildet wird. Als Beispiele für fünf- oder sechsgliedrige heterocyclische Aromaten werden genannt, sollen aber nicht auf diese

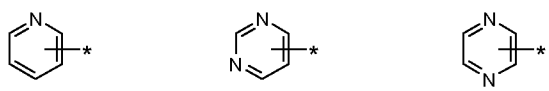
beschränkt sein:

Furan, Pyrrol, Thiophen, Pyrazol, Imidazol, Oxazol, Thiazol, Isothiazol, Isoxazol, Oxadiazol, Triazol, Tetrazol, Furazan, Thiadiazol, Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, Pyridazin, Triazin.

Bevorzugt im Sinne dieser Erfindung seien folgende fünfgliedrige heterocyclische Aromaten:



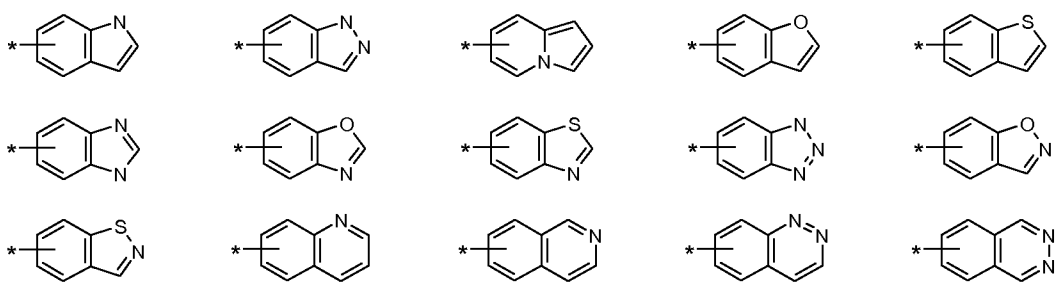
Bevorzugt im Sinne dieser Erfindung seien folgende sechsgliedrige heterocyclische Aromaten:

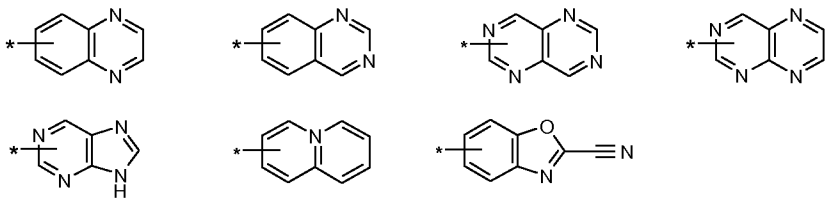


Als Beispiele für 9- oder 10-gliedrige bicyclische Heteroarylringe werden genannt, sollen aber nicht auf diese beschränkt sein:

Indol, Isoindol, Indazol, Indolizin, Benzofuran, Benzthiophen, Benzimidazol, Benzoxazol, Benzthiazol, Benztriazol, Benzisoxazol, Benzisothiazol, Chinolin, Isochinolin, Cinnolin, Phtalazin, Chinoxalin, Chinazolin, Pyridopyrimidin, Pyridopyrazin, Pyridopyridazin, Pyrimidopyrimidin, Pteridin, Purin, Chinolizin, Benzoxazolcarbonitril, Chinolin, Isochinolin, Chinolizin, Pteridin, Purin, Chinolizin, Benzoxazol-carbonitril.

Bevorzugt im Sinne dieser Erfindung seien folgende bicyclische Heteroarylringe:





Soweit nicht anders beschrieben, können die voranstehend genannten Heteroaryle substituiert sein mit einem oder mehreren Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

(a) OH, NO_2, CN, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, NH_2,

(b) Halogen, vorzugsweise Fluor oder Chlor,

(c) C_{1-6}-Alkyl, vorzugsweise C_{1-3}-Alkyl, besonders bevorzugt Ethyl, Methyl, *iso*-Propyl oder *tert*-Butyl,

(d) $-SO_2-O-C_{1-3}$-Alkyl, vorzugsweise –O-Methyl,

(e) $-O-C_{1-3}$-Alkyl, vorzugsweise -O-Methyl oder –O-Ethyl,

(f) COOH, $CO-O-C_{1-3}$-Alkyl, vorzugsweise CO-O-Methyl oder CO-O-Ethyl,

wobei die Reste gleich oder verschieden sein können.

Bicyclische Heteroarylringe können dabei vorzugsweise im Phenylrest substituiert sein.

Unter dem Begriff "Halogen" werden Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome verstanden.

Verbindungen der allgemeinen Formel **I** können Säuregruppen besitzen, hauptsächlich Carboxylgruppen, und/oder basische Gruppen wie z.B. Aminofunktionen. Verbindungen der allgemeinen Formel **I** können deshalb als innere Salze, als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren anorganischen Säuren wie beispielsweise Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, *p*-Toluolsulfonsäure oder organischen Säuren wie beispielsweise Äpfelsäure, Bernsteinsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Mandelsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure oder als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren Basen wie Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxiden, beispielsweise Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, oder Carbonaten, Ammoniak, Zink- oder Ammoniumhydroxiden oder organischen Aminen wie z.B. Diethylamin, Triethylamin, Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Cyclohexylamin, Dicyclohexylamin u.a. vorliegen.

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

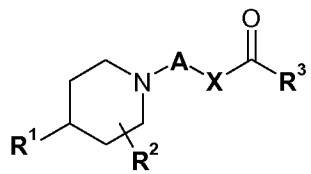
Die Anmeldung umfasst jedoch auch die einzelnen diastereomeren Antipodenpaare oder deren Gemische, die dann vorliegen, wenn mehr als ein Chiralitätselement in den Verbindungen der allgemeinen Formel **I** vorhanden ist, sowie die einzelnen optisch aktiven Enatiomeren, aus denen sich die erwähnten Racemate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

Gegenstand der Erfindung sind die jeweiligen Verbindungen gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der Tautomere sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen.

HERSTELLVERFAHREN

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel **I**, wobei die Substituenten die oben genannte Bedeutung haben.

Einige Methoden zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel **I**



, (**I**)

in der **A**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$ und **X** wie voranstehend erwähnt definiert sind, sind in den folgenden Syntheseschemata und Beispielen dargestellt.

In einigen Fällen kann die Reihenfolge bei der Durchführung der Reaktionsschemata variiert werden, um die Reaktionen zu vereinfachen oder um unerwünschte Nebenprodukte zu verhindern. Die nachfolgenden Beispiele sind genannt, um die Erfindung verständlich zu machen. Die Beispiele sollen der Anschaulichkeit der Erfindung dienen und sollen die Erfindung in keinster Weise einschränken.

In einigen Fällen kann das Endprodukt weiter derivatisiert werden, z.B. durch Manipulation der Substituenten. Diese Manipulationen können die dem Fachmann allgemein bekannten sein wie Oxidation, Reduktion, Alkylierung, Acylierung und Hydrolyse, müssen allerdings nicht auf diese beschränkt sein.

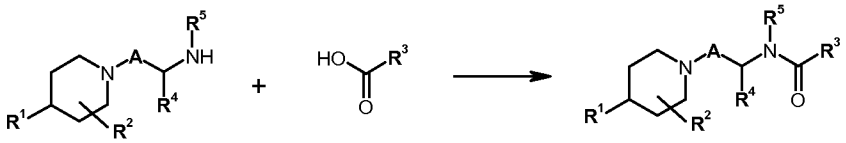
Ausgangsverbindungen werden gemäß Verfahren hergestellt, die entweder in dem Fachgebiet bekannt sind oder hierin beschrieben werden. Vor Durchführung der Reaktion können in den Verbindungen entsprechende funktionelle Gruppen durch übliche Schutzreste geschützt werden. Diese Schutzgruppen können auf einer geeigneten Stufe innerhalb der Reaktionssequenz nach dem Fachmann bekannten Methoden wieder abgespalten werden (P.G.M. Wuts, T.W. Greene „Greene´s protective groups in organic synthesis“, 4th ed., Wiley Interscience).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können gemäß den dargestellten Schemata und spezifischen Beispielen oder entsprechenden Modifikationen davon hergestellt werden, indem man bekannte und/oder verfügbare Startmaterialien, Reagenzien und herkömmliche Syntheseverfahren verwendet. Von diesen Reaktionen können auch Abwandlungen eingesetzt werden, die einem Fachmann bekannt sind, hier aber nicht detailliert beschrieben sind.

Die Synthese der Zwischenprodukte und der Endstufen können unter Anderem so durchgeführt werden, wie es in den folgenden Schemata 1 bis 7 beschrieben wird.

Die Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel **I**, in der **A**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ und $\mathbf{R^3}$ wie voranstehend erwähnt definiert sind und **X** einen Linker der Formel (**IIe**) darstellt, kann durch Kupplung eines Amins der allgemeinen Formel (1-1), in der **A**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$ und $\mathbf{R^5}$ wie voranstehend erwähnt definiert sind, mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel (1-2), in der $\mathbf{R^3}$ wie voranstehend erwähnt definiert ist, unter Zugabe von gängigen Peptid-Kupplungsreagentien und einer Base in einem inerten Lösungsmittel erfolgen (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2).

Schema 1:



(1-1) (1-2) (1-3)

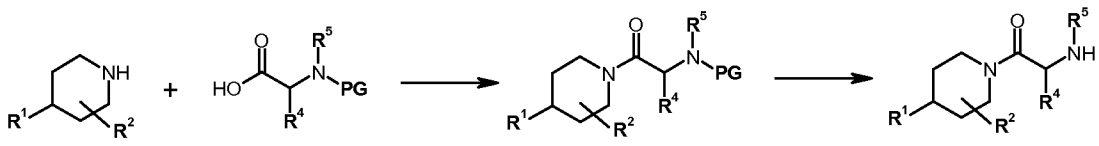
Als Kupplungsreagenzien können beispielsweise 1*H*-Benzotriazol-1-yl-oxy-tripyrrolidino-phosphonium-hexafluorophosphat (PyBOP), Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Diisopropyl-carbodiimid (DIC), Ethyl-(3-dimethylamino-propyl)-carbodiimid, O-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-N,N-N,N-tetramethyluronium-hexa-fluorphosphat (HBTU) oder -tetrafluorborat (TBTU) oder 1*H*-Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphonium-hexafluorphosphat (BOP) verwendet werden. Die Aktivierung der Carboxylgruppe kann alternativ auch über das Säureanhydrid oder Säurechlorid nach Methoden erfolgen, die dem Fachmann bekannt sind. Als Hilfsbasen für die Kupplung der aktivierten Carboxylfunktion mit einem geeigneten Amin können beispielsweise Triethylamin, Ethldiisopropylamin, Morpholin oder andere tertiäre Amin-Basen verwendet werden.

Verbindungen, die in Schema 1 durch die allgemeine Struktur (1-2) repräsentiert sind, sind teilweise kommerziell verfügbar oder synthetisch zugänglich. Vor Durchführung der Reaktion können in den Verbindungen der allgemeinen Form (1-2) entsprechende funktionelle Gruppen durch übliche Schutzreste geschützt werden. Diese Schutzgruppen können auf einer geeigneten Stufe innerhalb der Reaktionssequenz nach für den Fachmann geläufigen Methoden wieder abgespalten werden.

Die Synthese der Verbindungen, die in Schema 1 durch die allgemeine Formel (1-1) repräsentiert sind, kann nach dem Fachmann bekannten Verfahren erfolgen.

Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel **I**, in der $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ und $\mathbf{R^3}$ wie voranstehend erwähnt definiert sind, **A** eine C(O)-Gruppe und **X** einen Linker der Formel **IIe** darstellt, können Verbindungen der allgemeinen Formel (2-4) durch Verfahren synthetisiert werden, die dem Fachmann bekannt sind, oder durch Reaktionen, die beispielhaft in Schema 2 dargestellt sind.

Schema 2:



(2-1) (2-2) (2-3) (2-4)

Die Synthese in Schema 2 geht von einem Amin der allgemeinen Formel (2-1) aus, in der $\mathbf{R^1}$ und $\mathbf{R^2}$ wie voranstehend erwähnt definiert sind. Unter Standard-Peptid-Kupplungs-Bedingungen wird ein Amin der allgemeinen Formel (2-1) mit einer Aminosäure der allgemeinen Formel (2-2), in der $\mathbf{R^4}$ und $\mathbf{R^5}$ wie voranstehend erwähnt definiert sind und **PG** eine Schutzgruppe, wie z.B. *tert*.-Butoxycarbonyl (Boc), Benzyloxycarbonyl (Cbz) oder 9-Fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc), darstellt in Anwesenheit eines Kupplungsreagenzes und einer Hilfsbase in einem inerten Lösungsmittel gekuppelt. Ganz besonders bevorzugt ist die Verwendung von TBTU als Kupplungsreagenz und Triethylamin als Base in DMF bei Raumtemperatur. Andere Standardkupplungsbedingungen können bei der Synthese solcher Amide verwendet werden, wie z.B. die Verwendung von alternativen Kupplungs-reagenzien wie 1*H*-Benzotriazol-1-yl-oxy-tripyrrolidino-phosphonium-hexafluorophosphat (PyBOP) oder die Aktivierung der Carboxylgruppe als Säureanhydrid oder Säurechlorid. Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck.

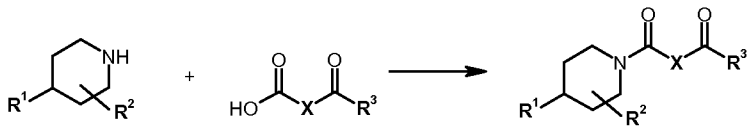
Das Einbringen und Entfernen von Schutzgruppen ist bekannt und in der Literatur beschrieben.

Die Cbz-Schutzgruppe kann durch Standardverfahren, die dem Fachmann bekannt sind, entfernt werden. Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart eines Katalysators, bevorzugt Palladium auf Kohle, bei Raumtemperatur in einer Wasserstoff-Atmosphäre unter erhöhtem Druck.

Die Herstellung einer Endverbindung der allgemeinen Formel **I**, in der $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ und $\mathbf{R^3}$ wie voranstehend erwähnt definiert sind, **A** eine C(O)-Gruppe und **X** einen Linker der Formeln **II**a, **II**b, **II**c oder **II**e darstellt, kann wie in Schema 3 gezeigt durch Kupplung eines Amins der allgemeinen Formel (3-1), in der $\mathbf{R^2}$ und $\mathbf{R^3}$ wie voranstehend erwähnt definiert sind, mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel (3-2), in der $\mathbf{R^3}$ und **X** wie voranstehend erwähnt definiert sind, unter Zuhilfenahme von Standard-Peptid-Kupplungsreagenzien

und einer Base in einem inerten Lösungsmittel erfolgen (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2).

Schema 3:



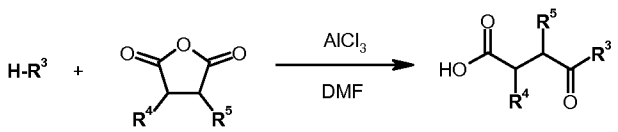
(3-1) (3-2) (3-3)

Andere Standardkupplungsbedingungen können bei der Synthese solcher Amide verwendet werden. Als alternative Kupplungsreagentien können beispielsweise 1*H*-Benzotriazol-1-yl-oxy-tripyrrolidino-phosphonium-hexafluorophosphat (PyBOP), Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC), Ethyl-(3-dimethylamino-propyl)-carbodiimid, O-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-N,N-N,N-tetramethyluronium-hexafluorphosphat (HBTU) oder -tetrafluorborat (TBTU) oder 1*H*-Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphonium-hexafluorphosphat (BOP) verwendet werden. Oder die Aktivierung der Carboxylgruppe erfolgt über ein entsprechendes Säureanhydrid oder Säurechlorid. Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck.

Verbindungen, die in Schema 3 ganz allgemein durch die Struktur (3-2) dargestellt sind, sind entweder käuflich, literaturbekannt oder können nach literaturbekannten Methoden hergestellt werden.

Repräsentiert **R**^{3} in der allgemeinen Formel (3-2) einen Arylrest und **X** einen Linker der Formel **IIa**, so können die Verbindungen, wie beispielhaft in Schema 4 dargestellt, synthetisiert werden.

Schema 4:



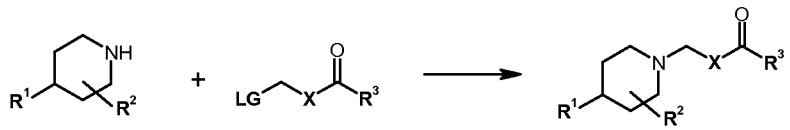
(4-1) (4-2) (4-3)

Die Reaktion beginnt mit einem Aromaten der allgemeinen Formel (4-1), in der **R**^{3} wie eingangs erwähnt definiert ist, der unter Friedel-Crafts-Bedingungen mit einem

Bernsteinsäureanhydrid-Derivat der allgemeinen Formel (4-2), in der $\mathbf{R^4}$ und $\mathbf{R^5}$ wie eingangs erwähnt definiert sind, und einer Lewis-Säure in einem inerten Lösungsmittel umgesetzt wird. Bevorzugt wird die Reaktion in einem Temperaturbereich von 0°C bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck durchgeführt.

Die Herstellung einer Endverbindung der allgemeinen Formel **I**, in der $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ und $\mathbf{R^3}$ wie eingangs erwähnt definiert sind, **A** eine CH_2-Gruppe und **X** einen Linker der Formel **IIa**, **IIb**, **IIc** oder **IIe** darstellt, erfolgt wie in Schema 5 gezeigt durch Kupplung eines Amins der allgemeinen Formel (5-1), in der $\mathbf{R^1}$ und $\mathbf{R^2}$ wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (5-2), in der $\mathbf{R^3}$ und **X** wie eingangs erwähnt definiert sind und **LG** eine Austrittsgruppe, wie z.B. Cl, Br, I, $-SO_2CH_3$, $-OSO_2CH_3$ oder $-OSO_2C_6H_4-CH_3$ etc., bedeutet.

Schema 5:

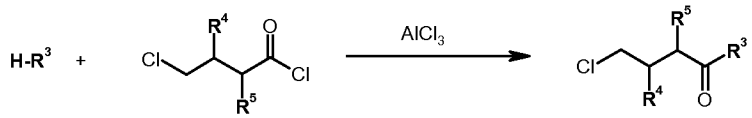


(5-1) (5-2) (5-3)

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -78°C bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck. Geeignete Basen sind tertiäre Amin-Basen, wie z.B. Triethylamin oder Diisopropylethylamin, oder auch Alkalimetallcarbonate, wie z.B. Cäsiumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Natriumcarbonat. Als inerte Lösungsmittel können Xylol, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Dimethoxyethan, Toluol, Benzol, 1,4-Dioxan oder Acetonitril verwendet werden.
Wie einem Fachmann bekannt ist, können anstelle der nukleophilen Substitution auch reduktive Aminierungen verwendet werden. Im Falle der reduktiven Aminierungen werden anstelle der Austrittsgruppe **LG** die entsprechenden Aldehyde verwendet.

Die Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel (5-2), in der **X** einen Linker der Formel **IIa** darstellt, $\mathbf{R^3}$ einen Aromaten und die Austrittsgruppe **LG** ein Chlorid oder Bromid bedeutet, kann entweder durch Verfahren, die dem Fachmann bekannt sind, oder durch Reaktionen, die in Schema 6 beispielhaft dargestellt sind, hergestellt werden.

Schema 6:

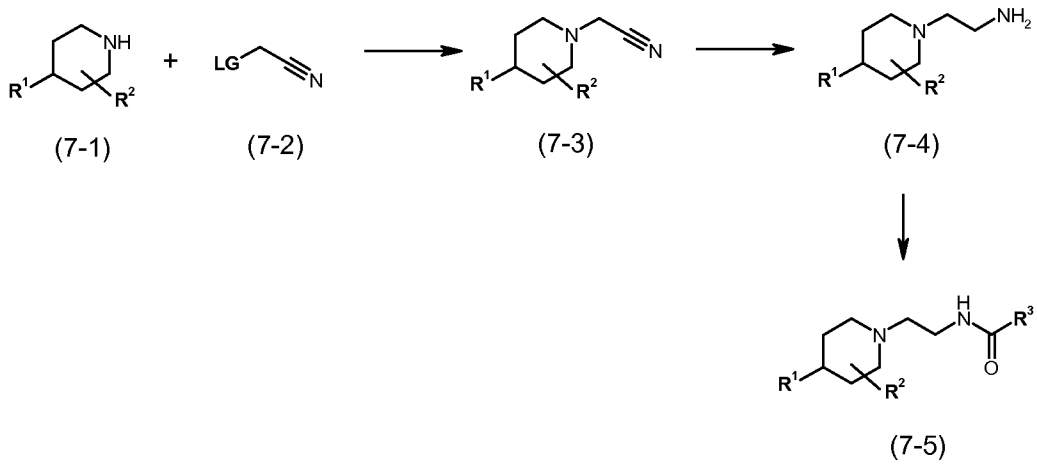


(6-1) (6-2) (6-3)

Die Reaktion beginnt mit einem entsprechend substituierten Aromaten der allgemeinen Formel (6-1), in der **R^3** wie eingangs erwähnt definiert ist, der unter Friedel-Crafts-Bedingungen mit einem Chlorbuttersäurechlorid-Derivat der allgemeinen Formel (6-2), in der **R^4** und **R^5** wie eingangs erwähnt definiert sind, und einer Lewis-Säure umgesetzt wird. Gegebenenfalls kann ein inertes Lösungsmittel verwendet werden. Bevorzugt wird die Reaktion in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150 °C bei Normaldruck durchgeführt.

Eine beispielhafte Synthese für Verbindungen der allgemeinen Formel **I**, in der **R^1**, **R^2** und **R^3** wie eingangs erwähnt definiert sind, **A** eine CH_2-Gruppe und **X** einen Linker der Formel **IIe** darstellt, in der **R^4** und **R^5** jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten, ist in Schema 7 dargestellt.

Schema 7:



(7-1) (7-2) (7-3) (7-4)

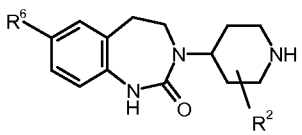
(7-5)

Eine Verbindung der allgemeinen Formel (7-1), in der **R^1** und **R^2** wie eingangs erwähnt definiert sind, wird mit einem Acetonitril-Derivat der allgemeinen Formel (7-2), in der **LG** eine Austrittsgruppe darstellt, wie z.B. Cl, Br, I, $-SO_2CH_3$, $-OSO_2CH_3$ oder $-OSO_2C_6H_4-CH_3$, unter Zuhilfenahme einer Base in einem inerten Lösungsmittel in einem Temperatur bereich von -20 °C bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck umgesetzt. Als inerte Lösungsmittel können Xylol, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid,

Dimethoxyethan, Toluol, Benzol, 1,4-Dioxan oder Acetonitril verwendet werden. Geeignete Basen sind besonders tertiäre Amin-Basen wie z.B.Triethylamin oder Diisopropylethylamin oder auch Alkalimetal Carbonate wie Cäsiumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Natriumcarbonat.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (7-3), in der **R**^{1} und **R**^{2} wie eingangs erwähnt definiert sind, können mit einem Katalysator und Wasserstoff in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei erhöhtem Druck hydriert werden. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Raney-Nickel in ethanolischem Ammoniak in einer 3 bar Wasserstoffatmosphäre bei 50 °C.
Die Synthese einer Verbindung der allgemeinen Formel (7-5), in der **R**^{1}, **R**^{2} und **R**^{3} wie eingangs erwähnt definiert ist, kann durch Kupplung eines Amins mit einer Carbonsäure unter Zuhilfenahme von Standard-Peptid-Kupplungsreagentien und einer Base in einem inerten Lösungsmittel erfolgen. Andere Standardkupplungsbedingungen können bei der Synthese solcher Amide verwendet werden, wie z.B. die Verwendung von alternativen Kupplungsreagentien wie 1*H*-Benzotriazol-1-yl-oxy-tripyrrolidino-phosphonium-hexafluor-phosphat (PyBOP), Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC), Ethyl-(3-dimethylamino-propyl)-carbodiimid, O-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-N,N-N,N-tetramethyl-uronium-hexa-fluorphosphat (HBTU) oder -tetrafluorborat (TBTU) oder 1*H*-Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphonium-hexafluorphosphat (BOP). Oder die Aktivierung der Carboxylgruppe erfolgt über ein entsprechendes Säureanhydrid oder Säurechlorid. Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck.

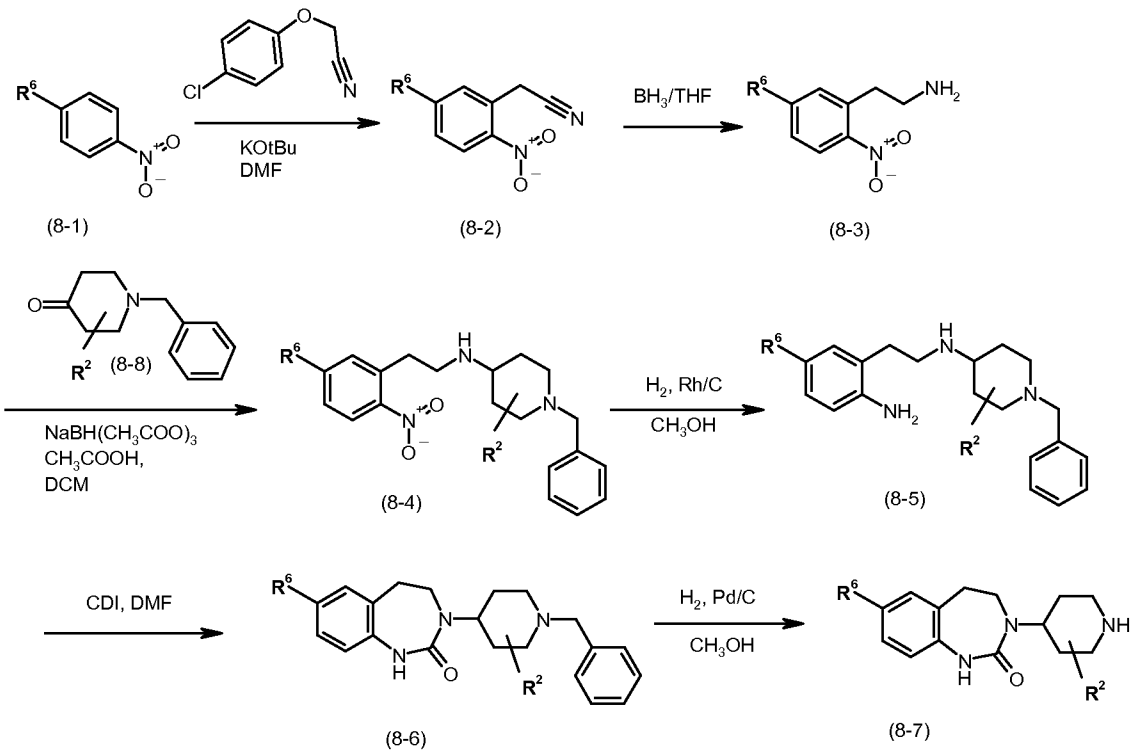
Die als Ausgangsverbindung benötigten Benzodiazepinone der allgemeinen Formel **V**



(**V**)

in der **R**^{2} und **R**^{6} wie voranstehend erwähnt definiert sind, können wie in Schema 8 dargestellt synthetisiert werden.

Schema 8:



Kommerziell verfügbare Nitroaryl-Derivate der allgemeinen Formel (8-1), in der **R**^{6} wie voranstehend erwähnt definiert ist, werden mit Chlorphenoxyacetonitril unter Zuhilfenahme einer Base in einem inerten Lösungsmittel in einem Temperaturbereich von -20°C bis zum Rückfluss des Lösungsmittels umgesetzt. Ganz besonders bevorzugt sind Umsetzungen in DMF, Kalium-*tert*-butylat als Base bei einer Temperatur von -10°C bei Normaldruck. Die Reduktion eines Nitrils der allgemeinen Formel (8-2), in der **R**^{6} wie voranstehend erwähnt definiert ist, ergibt ein entsprechendes Amin der allgemeinen Formel (8-3), in der **R**^{6} wie voranstehend erwähnt definiert ist. Solche Reduktionen sind dem Fachmann bekannt. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von 1M Boran in THF. Die Amino-Funktionalität kann mit Methoden, die dem Fachmann bekannt sind, alkyliert werden. Besonders bevorzugt sind reduktive Aminierungen.

Ein Amin der allgemeinen Formel (8-3), in der **R**^{6} wie voranstehend erwähnt definiert ist, reagiert mit einem Keton der allgemeinen Formel (8-8), in der **R**^{2} wie voranstehend erwähnt definiert ist, in Gegenwart einer Säure und eines Reduktionsmittels. Bevorzugt wird die Reaktion in inerten Lösungsmitteln durchgeführt, wie z.B. Chlorkohlenwasserstoffe oder Ether. Als bevorzugte Lösungsmittel gelten Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Diethylether, THF oder Mischungen davon. Geeignete Säuren sind Mineralsäuren, wie z.B. Essigsäure oder Salzsäure, oder auch organische Säuren, wie z.B. *p*-Toluolsulfon-

säure. Geeignete Reduktionsmittel sind Metallhydride, wie z.B. Natriumborhydrid, Natriumtriacetoxyborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid. Geeignete Reaktionstemperaturen sind im Allgemeinen von 0°C bis 90°C.

Nukleophile Substitutionen mit Verbindungen, die eine Austrittsgruppe **LG** tragen, und Aminen der allgemeinen Formel (8-3), in der $\mathbf{R^6}$ wie voranstehend erwähnt definiert ist, stellen einen alternativen Zugang zu Verbindungen der allgemeinen Formel (8-4) dar, in der $\mathbf{R^2}$ und $\mathbf{R^6}$ wie voranstehend erwähnt definiert sind.

Die Reduktion einer Nitro-Gruppe kann mit Methoden erfolgen, die dem Fachmann bekannt sind. Besonders bevorzugt sind Reduktionen mit Wasserstoff und einem Katalysator in einem inerten Lösungsmittel bei erhöhtem Druck. Der Ringschluss kann mit *N*,*N*'-Carbonyldiimidazol in einem inerten Lösungsmittel in einem Temperaturbereich von 0°C bis zum Rückfluss des Lösungsmittels erfolgen. Abschließende Abspaltung der Amino-Schutzgruppe unter Standardbedingungen liefert Verbindungen der allgemeinen Formel (8-7), in der $\mathbf{R^2}$ und $\mathbf{R^6}$ wie voranstehend erwähnt definiert sind.

Diese Schutzgruppen können nach für den Fachmann geläufigen Methoden wieder abgespalten werden. Besonders bevorzugt ist die Abspaltung einer Benzyl-Schutzgruppe mit einem Katalysator in einem inerten Lösungsmittel in einer Wasserstoffatmosphäre unter erhöhtem Druck und in einem Temperaturbereit von 0°C bis zur Siedetemperatur des Lösungsmittels.

Die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen der allgemeinen Formel **I** können ein oder mehrere Chiralitätszentren enthalten. Sind beispielsweise zwei Chiralitätszentren vorhanden, dann können die Verbindungen in Form zweier diastereomerer Antipodenpaare auftreten. Die Erfindung umfasst die einzelnen Isomere ebenso wie ihre Gemische.

Die Trennung der jeweiligen Diastereomeren gelingt auf Grund ihrer unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften, z.B. durch fraktionierte Kristallisation aus geeigneten Lösemitteln, durch Hochdruckflüssigkeits- oder Säulenchromatographie unter Verwendung chiraler oder bevorzugt achiraler stationärer Phasen.

Die Trennung von unter die allgemeine Formel **I** fallenden Racematen gelingt beispielsweise durch HPLC an geeigneten chiralen stationären Phasen (z. B. Chiral AGP, Chiralpak AD). Racemate, die eine basische oder saure Funktion enthalten, lassen sich auch über die diastereomeren, optisch aktiven Salze trennen, die bei Umsetzung mit einer optisch aktiven Säure, beispielsweise (+)- oder (-)-Weinsäure, (+)- oder (-)-Diacetylweinsäure, (+)- oder (-)-Monomethyltartrat oder (+)- oder (-)-Camphersulfonsäure, bzw. einer optisch aktiven Base, beispielsweise mit (R)-(+)-l-Phenylethylamin, (S)-(-)-l-Phenyl-

ethylamin oder (S)-Brucin, entstehen.

Nach einem üblichen Verfahren zur Isomerentrennung wird das Racemat einer Verbindung der allgemeinen Formel **I** mit einer der vorstehend angegebenen optisch aktiven Säuren bzw. Basen in äquimolarer Menge in einem Lösemittel umgesetzt und die erhaltenen kristallinen, diastereomeren, optisch aktiven Salze unter Ausnutzung ihrer verschiedenen Löslichkeit getrennt. Diese Umsetzung kann in jeder Art von Lösemitteln durchgeführt werden, solange sie einen ausreichenden Unterschied hinsichtlich der Löslichkeit der Salze aufweisen. Vorzugsweise werden Methanol, Ethanol oder deren Gemische, beispielsweise im Volumenverhältnis 50:50, verwendet. Sodann wird jedes der optisch aktiven Salze in Wasser gelöst, mit einer Base, wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder mit einer geeigneten Säure, beispielsweise mit verdünnter Salzsäure oder wässeriger Methansulfonsäure, vorsichtig neutralisiert und dadurch die entsprechende freie Verbindung in der (+)- oder (-)-Form erhalten.

Jeweils nur das (R)- oder (S)-Enantiomer bzw. ein Gemisch zweier optisch aktiver, unter die allgemeine Formel **I** fallender, diastereomerer Verbindungen wird auch dadurch erhalten, dass man die oben beschriebenen Synthesen mit jeweils einer geeigneten *(R)*- bzw. (S)-konfigurierten Reaktionskomponente durchführt

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel **I** und deren physiologisch verträgliche Salze weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, die auf ihre selektiven CGRP-antagonistischen Eigenschaften zurückgehen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und deren Herstellung.

Die voranstehend genannten neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Salze besitzen CGRP-antagonistische Eigenschaften und zeigen gute Affinitäten in CGRP-Rezeptorbindungsstudien. Die Verbindungen weisen in den nachstehend beschriebenen pharmakologischen Testsystemen CGRP-antagonistische Eigenschaften auf.

Zum Nachweis der Affinität der voranstehend genannten Verbindungen zu humanen CGRP-Rezeptoren und ihrer antagonistischen Eigenschaften wurden die folgenden

Versuche durchgeführt:

A. Bindungsstudien mit (den humanen CGRP-Rezeptor exprimierenden) SK-N-MC-Zellen

SK-N-MC-Zellen werden in "Dulbecco's modified Eagle Medium" kultiviert. Das Medium konfluenter Kulturen wird entfernt. Die Zellen werden zweimal mit PBS-Puffer (Gibco 041-04190 M) gewaschen, durch Zugabe von PBS-Puffer, versetzt mit 0.02% EDTA, abgelöst und durch Zentrifugation isoliert. Nach Resuspension in 20 ml "Balanced Salts Solution" [BSS (in mM): NaCl 120, KCl 5.4, $NaHCO_3$ 16.2, $MgSO_4$ 0.8, $NaHPO_4$ 1.0, $CaCl_2$ 1.8, D-Glucose 5.5, HEPES 30, pH 7.40] werden die Zellen zweimal bei 100 x g zentrifugiert und in BSS resuspendiert. Nach Bestimmung der Zellzahl werden die Zellen mit Hilfe eines Ultra-Turrax homogenisiert und für 10 Minuten bei 3000 x g zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen und das Pellet in Tris-Puffer (10 mM Tris, 50 mM NaCl, 5 mM $MgCl_2$, 1 mM EDTA, pH 7.40), angereichert mit 1% Rinderserum-Albumin und 0.1% Bacitracin, rezentrifugiert und resuspendiert (1 ml / 1000000 Zellen). Das Homogenat wird bei -80°C eingefroren. Die Membranpräparationen sind bei diesen Bedingungen für mehr als 6 Wochen stabil.

Nach Auftauen wird das Homogenat 1:10 mit Assay-Puffer (50 mM Tris, 150 mM NaCl, 5 mM $MgCl_2$, 1 mM EDTA, pH 7.40) verdünnt und 30 Sekunden lang mit einem Ultra-Turrax homogenisiert. 230 µl des Homogenats werden für 180 Minuten bei Raumtemperatur mit 50 pM ^{125}I-Iodotyrosyl-Calcitonin-Gene-Related Peptide (Amersham) und ansteigenden Konzentrationen der Testsubstanzen in einem Gesamtvolumen von 250 µl inkubiert. Die Inkubation wird durch rasche Filtration durch mit Polyethylenimin (0.1%) behandelte GF/B-Glasfaserfilter mittels eines Zellharvesters beendet. Die an Protein gebundene Radioaktivität wird mit Hilfe eines Gammacounters bestimmt. Als nichtspezifische Bindung wird die gebundene Radioaktivität nach Gegenwart von 1 µM humanem CGRP-alpha während der Inkubation definiert.

Die Analyse der Konzentrations-Bindungskurven erfolgt mit Hilfe einer computergestützten nichtlinearen Kurvenanpassung.

Die eingangs erwähnten Verbindungen zeigen in dem beschriebenen Test IC_{50}-Werte ≤

10000 nM.

B. CGRP-Antagonismus in SK-N-MC-Zellen

SK-N-MC-Zellen (1 Mio. Zellen) werden zweimal mit 250 µl Inkubationspuffer (Hanks´ HEPES, 1 mM 3-Isobutyl-1-methylxanthin, 1% BSA, pH 7.4) gewaschen und bei 37°C für 15 Minuten vorinkubiert. Nach Zugabe von CGRP (10 µl) als Agonist in steigenden Konzentrationen (10^{-11} bis 10^{-6} M) bzw. zusätzlich von Substanz in 3 bis 4 verschiedenen Konzentrationen wird nochmals 15 Minuten inkubiert.

Intrazelluläres cAMP wird anschließend durch Zugabe von 20 µl 1M HCl und Zentrifugation (2000 x g, 4°C für 15 Minuten) extrahiert. Die Überstände werden in flüssigem Stickstoff eingefroren und bei -20°C gelagert.

Die cAMP-Gehalte der Proben werden mittels Radioimmunassay (Fa. Amersham) bestimmt und die pA_2-Werte antagonistisch wirkender Substanzen graphisch ermittelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen in dem beschriebenen *in vitro*-Testmodell CGRP-antagonistische Eigenschaften in einem Dosisbereich zwischen 10^{-12} bis 10^{-5} M.

INDIKATIONSGEBIETE

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen und deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren somit zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne-, Cluster-Kopfschmerz sowie Spannungskopfschmerzen. Weiterhin beeinflussen die erfindungsgemäßen Verbindungen auch die folgenden Erkrankungen positiv:
Nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus ("NIDDM"), cardiovaskuläre Erkrankungen, Morphintoleranz, Clostridiumtoxin-bedingte Durchfallerkrankungen, Erkrankungen der Haut, insbesondere thermische und strahlenbedingte Hautschäden inklusive Sonnenbrand, Lichen, Prurigo, pruriginöse Toxidermien sowie schwerer Juckreiz, entzündliche Erkrankungen, z.B. entzündliche Gelenkerkrankungen (Osteoarthritis, rheumatoide Arthritis, neurogene Arthritis), generalisierter Weichteilrheumatismus (Fibromyalgie), neurogene Entzündungen der oralen Mucosa, entzündliche Lungenerkrankungen,

allergische Rhinitis, Asthma, COPD, Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter Gewebedurchblutung einhergehen, z.B. Schock und Sepsis, chronische Schmerzerkrankungen, wie z.B. diabetische Neuropathien, durch Chemotherapien induzierte Neuropathien, HIV-induzierte Neuropathien, postherpetische Neuropathien durch Gewebetrauma induzierte Neuropathien, trigeminale Neuralgien, temporomandibuläre Dysfunktionen, CRPS (complex regional pain syndrome), Rückenschmerzen, und viszerale Erkrankungen, wie z.B. irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel syndrome. Darüber hinaus zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine lindernde Wirkung auf Schmerzzustände im allgemeinen. Die Symptomatik menopausaler, durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluss verursachter Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen sowie hormonbehandelter Prostatakarzinompatienten und Kastraten wird durch die CGRP-Antagonisten der vorliegenden Anwendung präventiv und akut-therapeutisch günstig beeinflusst, wobei sich dieser Therapieansatz vor der Hormonsubstitution durch Nebenwirkungsarmut auszeichnet.

Vorzugsweise eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Migräne- und Cluster-Kopfschmerz, zur Behandlung des irritable bowel syndroms (IBS) und zur präventiven und akut-therapeutischen Behandlung von Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser oder subkutaner Gabe 0.0001 bis 3 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.01 bis 1 mg/kg Körpergewicht, und bei oraler, nasaler oder inhalativer Gabe 0.01 bis 10 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht, jeweils ein- bis dreimal täglich.

Sofern die Behandlung mit CGRP-Antagonisten oder/und CGRP-Release-Hemmern in Ergänzung zu einer üblichen Hormonsubstitution erfolgt, empfiehlt sich eine Verringerung der vorstehend angegebenen Dosierungen, wobei die Dosierung dann 1/5 der vorstehend angegebenen Untergrenzen bis zu 1/1 der vorstehend angegebenen Obergrenzen betragen kann.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als wertvolle Hilfsmittel zur Erzeugung und Reinigung (Affinitätschromato-

graphie) von Antikörpern sowie, nach geeigneter radioaktiver Markierung, beispielsweise durch Tritiierung geeigneter Vorstufen, beispielsweise durch katalytische Hydrierung mit Trithium oder Ersatz von Halogenatomen durch Tritium, in RIA- und ELISA-Assays und als diagnostische bzw. analytische Hilfsmittel in der Neurotransmitter-Forschung.

KOMBINATIONEN

Als Kombinationspartner denkbare Wirkstoffklassen sind z.B. Antiemetica, Prokinetica, Neuroleptica, Antidepressiva, Neurokinin-Antagonisten, Anticonvulsiva, Histamin-H1-Rezeptorantagonisten, β-Blocker, α-Agonisten und α-Antagonisten, Ergotalkaloiden, schwachen Analgetica, nichtsteroidalen Antiphlogistica, Corticosteroiden, Calcium-Antagonisten, 5-$HT_{1B/1D}$-Agonisten oder andere Antimigränemitteln, die zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/-Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Dosieraerosole oder Zäpfchen eingearbeitet werden können.

Für die oben erwähnten Kombinationen kommen somit als weitere Wirksubstanzen beispielsweise die nicht-steroidalen Antiphlogistika Aceclofenac, Acemetacin, Acetylsalicylsäure, Acetaminophen (Paracetamol), Azathioprin, Diclofenac, Diflunisal, Fenbufen, Fenoprofen, Flurbiprofen, Ibuprofen, Indometacin, Ketoprofen, Leflunomid, Lornoxicam, Mefenaminsäure, Naproxen, Phenylbutazon, Piroxicam, Sulfasalazin, Zomepirac oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze sowie Meloxicam und andere selektive COX2-Inhibitoren, wie beispielsweise Rofecoxib, Valdecoxib, Parecoxib, Etoricoxib und Celecoxib, in Betracht sowie Substanzen, die frühere oder spätere Schritte in der Prostaglandin-Synthese inhibieren oder Prostaglandinrezeptor Antagonisten wie z.B. EP2-Rezeptor Antagonisten und IP-Rezeptor Antagonisten.

Weiterhin können Ergotamin, Dihydroergotamin, Metoclopramid, Domperidon, Diphenhydramin, Cyclizin, Promethazin, Chlorpromazin, Vigabatrin, Timolol, Isomethepten,

Pizotifen, Botox, Gabapentin, Pregabalin, Duloxetin, Topiramat, Riboflavin, Montelukast, Lisinopril, Micardis, Prochlorperazin, Dexamethason, Flunarizin, Dextropropoxyphen, Meperidin, Metoprolol, Propranolol, Nadolol, Atenolol, Clonidin, Indoramin, Carbamazepin, Phenytoin, Valproat, Amitryptilin, Imipramine, Venlafaxine, Lidocain oder Diltiazem und andere 5-$HT_{1B/1D}$-Agonisten wie z.B. Almotriptan, Avitriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan verwendet werden.

Außerdem können CGRP-Antagonisten mit Vanilloid-Rezeptor Antagonisten, wie z.B. VR-1 Antagonisten, Glutamatrezeptor Antagonisten, wie z.B. mGlu5-Rezeptor Antagonisten, mGlu1-Rezeptor Antagonisten, iGlu5-Rezeptor Antagonisten, AMPA-Rezeptor Antagonisten, Purinrezeptor Blockern, wie z.B. P2X3 Antagonisten, NO-Synthase Inhibitoren, wie z.B. iNOS Inhibitoren, Calciumkanal-Blockern, wie z.B. PQ-typ Blockern, N-typ Blockern, Kaliumkanalöffnern, wie z.B. KCNQ Kanalöffnern, Natriumkanal Blockern, wie z.B. PN3 Kanal Blockern, NMDA-Rezeptor Antagonisten, Acid-sensing Ionenkanal Antagonisten, wie z.B. ASIC3 Antagonisten, Bradykinin Rezeptor Antagonisten wie z.B. B1-Rezeptor Antagonisten, Cannabinoid-Rezeptor Agonisten, wie z.B. CB2 Agonisten, CB1 Agonisten, Somatostatin-Rezeptor Agonisten, wie z.B. sst2 Rezeptor Agonisten gegeben werden.

Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßigerweise 1/5 der üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung, also beispielsweise 20 bis 100 mg Sumatriptan.

DARREICHUNGSFORMEN

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen können entweder alleine oder gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen zur Behandlung von Migräne intravenös, subkutan, intramuskulär, intraartikulär, intrarektal, intranasal, durch Inhalation, topisch, transdermal oder oral erfolgen, wobei zur Inhalation insbesondere Aerosolformulierungen geeignet sind. Die Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Lösungen, Säfte, Emulsionen oder Inhalationspulver oder -aerosole. Hierbei soll der Anteil der pharmazeutisch wirksamen Verbindung(en) jeweils im Bereich von 0.1 bis 90 Gew.-%, bevorzugt

0.5 bis 50 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegen, d.h. in Mengen die ausreichend sind, um den voranstehend angegebenen Dosierungsbereich zu erreichen.

Die orale Gabe kann in Form einer Tablette, als Pulver, als Pulver in einer Kapsel (z.B. Hartgelatinekapsel), als Lösung oder Suspension erfolgen. Im Fall einer inhalativen Gabe kann die Wirkstoffkombination als Pulver, als wässrige oder wässrig-ethanolische Lösung oder mittels einer Treibgasformulierung erfolgen.

Bevorzugt sind deshalb pharmazeutische Formulierungen gekennzeichnet durch den Gehalt an einer oder mehrerer Verbindungen der Formel **I** gemäß der obigen bevorzugten Ausführungsformen.

Besonders bevorzugt ist es, wenn die Verbindungen der Formel **I** oral verabreicht werden, ganz besonders bevorzugt ist es, wenn die Verabreichung ein oder zweimal täglich erfolgt. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein Geschmack verbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungs-

mittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie *p*-Hydroxybenzoate, enthalten.

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt. Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche organische Lösemittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), Öle pflanzlichen Ursprungs (z.B. Erdnuss- oder Sesamöl), mono- oder polyfunktionelle Alkohole (z.B. Ethanol oder Glycerin), Trägerstoffe wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide) synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure und Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker) Emulgiermittel (z.B. Lignin, Sulfitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat) erwähnt.

Im Falle der oralen Anwendung können die Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie z.B. Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mit verwendet werden. Im Falle wässriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den oben genannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Ebenfalls bevorzugt ist es, wenn die Verbindungen der Formel **I** inhalativ verabreicht werden, besonders bevorzugt ist es, wenn die Verabreichung ein oder zweimal täglich erfolgt. Hierzu müssen die Verbindungen der Formel **I** in inhalierbaren Darreichungsformen bereitgestellt werden. Als inhalierbare Darreichungsformen kommen Inhalationspulver, treibgashaltige Dosieraerosole oder treibgasfreie Inhalationslösungen in Betracht,

die gegebenenfalls im Gemisch mit gebräuchlichen physiologisch verträglichen Hilfsstoffen vorliegen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von dem Begriff treibgasfreie Inhalationslösungen auch Konzentrate oder sterile, gebrauchsfertige Inhalationslösungen umfasst. Die im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Darreichungsformen werden im nachfolgenden Teil der Beschreibung detailliert beschrieben.

EXPERIMENTELLER TEIL

Für die hergestellten Verbindungen liegen in der Regel ^{1}H-NMR und/oder Massenspektren vor. Wenn nicht anders angegeben, werden R_f-Werte unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F254 (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05714) ohne Kammersättigung bestimmt.
Die bei den Fliessmitteln angegebenen Verhältnisse beziehen sich auf Volumeneinheiten der jeweiligen Lösungsmittel. Die angegebenen Volumeneinheiten bei NH_3 beziehen sich auf eine konzentrierte Lösung von NH_3 in Wasser.
Soweit nicht anders vermerkt sind die bei den Aufarbeitungen der Reaktionslösungen verwendeten Säure-, Basen- und Salzlösungen wässrige Systeme der angegebenen Konzentrationen. Zu chromatographischen Reinigungen wird Kieselgel der Firma Millipore (MATREX^{TM}, 35-70 µm) verwendet.
Die angegebenen HPLC-Daten werden unter nachstehend angeführten Parametern und unter Verwendung der aufgeführten Säulen erhoben:

<u>Verwendete Säulen:</u>

(Säulentemperatur: 30 °C; Injektionsvolumen: 5 µL; Detektion bei 254 nm)

S1	Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) C18; 3.5 µm; 4.6 x 75 mm
S2	Waters Sunfire, SB (Stable Bond) C18; 3.5 µm; 4.6 x 75 mm
S3	Agilent Bonus C18; 5 µm, 4.6 x 75 mm
S4	Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) C18; 1.8 µm; 3.0 x 30 mm

S5	Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) C18; 5 µm; 4.6 x 75 mm
S6	Waters Symmetry C18; 3.5 µm; 4.6 x 75 mm
S7	Waters XBridge C18; 3.5 µm; 4.6 x 75 mm (basische Säule)
S8	Waters Sunfire, SB (Stable Bond) C18; 3.5 µm; 4.6 x 50 mm
S9	Waters X-Terra MS C18; 3.5µm; 4.6 x 50 mm

Verwendete Lösungsmittel:

- Für die Säulen S1 bis S6 (saure Bedingungen) wurden als Lösungsmittel verwendet:

Lösungsmittel A: Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)

Lösungsmittel B: Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)

- Für die Säule S7 (basische Bedingungen) wurden folgende Lösungsmittel verwendet:

Lösungsmittel A: Wasser (mit 0.1% NH_4OH)

Lösungsmittel B: Acetonitril (mit 0.1% NH_4OH)

(die prozentualen Angaben beziehen sich auf das Gesamtvolumen)

Gradienten:

Gradient [Fluss]	Zeit [min]	%A	%B
G1 (0.8 mL/min)	0.0	95	5
	8.0	50	50
	9.0	10	90
	10.0	10	90
	11.0	95	5

Gradient [Fluss]	Zeit [min]	%A	%B
G2 (1.6 mL/min)	0.00	95	5
	0.10	95	5
	1.75	5	95
	1.90	5	95

	1.95	95	5
	2.00	95	5

Gradient [Fluss]	Zeit [min]	%A	%B
G3 (1.6 mL/min)	0.00	95	5
	4.50	10	90
	5.00	10	90
	5.50	95	5

Gradient [Fluss]	Zeit [min]	%A	%B
G4 (1.6 mL/min)	0.00	95	5
	4.00	50	50
	4.50	10	90
	5.00	10	90
	5.50	95	5

Gradient [Fluss]	Zeit [min]	%A	%B
G5 (1.6 mL/min)	0.00	90	10
	4.50	10	90
	5.50	10	90

Gradient [Fluss]	Zeit [min]	%A	%B
G6 (1.5 mL/min)	0.00	95	5
	2.00	0	100
	2.50	0	100
	2.60	95	5

5

Gradient [Fluss]	Zeit [min]	%A	%B

G7 (1.5 mL/min)	0.00	95	5
	2.00	0	100
	2.49	0	100
	2.50	95	5

Gradient [Fluss]	Zeit [min]	%A*	%B*
G8 (1.5 mL/min)	0.00	95	5
	2.00	0	100
	3.00	0	100
	3.40	95	5

* Bei diesem Gradienten wurden folgende Lösungsmittel verwendet:

Lösungsmittel A: Wasser (mit 0.1% Trifluoressigsäure)

Lösungsmittel B: Acetonitril (mit 0.1% Trifluoressigsäure)

Methoden:

Methode	Säule	Gradient
A	S1	G4
B	S2	G4
C	S4	G2
D	S6	G4
E	S1	G3
F	S3	G3
G	S5	G4
H	S1	G5
K	S2	G3
L	S1	G2
M	S7	G3
N	S8	G6
O	S9	G7
P	S8	G8
Q	S4	G3
R	S4	G4

Bei präparativen HPLC-Reinigungen werden in der Regel die gleichen Gradienten verwendet, die bei der Erhebung der analytischen HPLC-Daten benutzt wurden. Die Sammlung der Produkte erfolgt massengesteuert, die Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und gefriergetrocknet.

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

In den Versuchsbeschreibungen werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

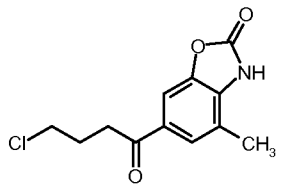
BOC	*tert*-Butyloxycarbonyl(at)
Cyc	Cyclohexan
DCM	Dichlormethan
DIPE	Diisopropylether
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMF	*N*,*N*-Dimethylformamid
d. Th.	der Theorie
E-Wasser	Entmineralisiertes Wasser
EtOAc	Essigsäureethylester
EtOH	Ethanol
HATU	*O*-(7-Azabenztriazol-1-yl)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetramethyluronium-hexafluoro-phosphat
HCl	Salzsäure
AcOH	Essigsäure
i.vac.	in vacuo (im Vakuum)
MeOH	Methanol
MTBE	*tert*-Butylmethylether
NaOAc	Natriumacetat
NaOH	Natriumhydroxid
NH_4OH	Ammoniumhydroxid (wässrige Ammoniak-Lösung, 30%)
NMP	*N*-Methylpyrroldinon
PE	Petrolether
RT	Raumtemperatur

TBTU	O-(Benzotriazol-1-yl)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
ULTS	Umluft-Trockenschrank

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Intermediat 1

6-(4-Chlorbutyryl)-4-methyl-3*H*-benzoxazol-2-on

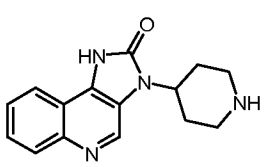


5.00 g (33.5 mmol) 4-Methyl-3*H*-benzoxazol-2-on wurden bei RT in einem Spitzkolben vorgelegt. Unter starkem mechanischen Rühren wurden 7.52 mL (76.0 mmol) 4-Chlorbuttersäurechlorid zugetropft. Nach 5 min wurden 13.3 g (100 mmol) Aluminiumtrichlorid zugegeben, wodurch sich die Reaktion erwärmte. Das Gemisch wurde 3 h bei 50°C gerührt, auf RT abgekühlt und dann auf Eis gegossen. Das Produkt wurde mit Ethylacetat extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden eingedampft und der Rückstand mit 50 mL DIPE verrieben, abfiltriert und i. vac. getrocknet.

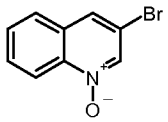
Ausbeute:	4.20 g (49% d. Th.)
ESI-MS:	m/z = 254 / 256 $(M+H)^+$ (Cl)
R_t (HPLC):	4.6 min (Methode A)

Intermediat 2

3-Piperidin-4-yl-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]chinolin-2-on



Stufe1: 3-Bromchinolin-1-oxid



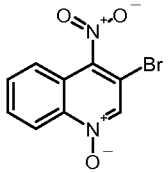
Zu einer auf 5 °C gekühlten Lösung von 85.0 g (0.409 mol) 3-Bromchinolin in 100 mL DCM wurde eine Lösung aus 72%iger 3-Chlorperbenzoesäure (97.8 g (0.408 mol)) gelöst in 1000 mL DCM zugetropft. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Temperatur der Reaktionsmischung nicht über 10°C anstieg. Nach Beendigung der Zugabe wurde 5 h gerührt, dann wurde nochmals eine Lösung von 72%iger 3-Chlorperbenzoesäure (25.0 g (0.104 mol) gelöst in 200 mL DCM, über Natriumsulfat getrocknet und abfiltriert) zugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Es wurde gesättigte wässrige Natriumcarbonat-Lösung zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde über Aktivkohle filtriert und anschließend i.vac. eingeengt.

Ausbeute: 224 g (99% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 223/225 (Br)

R_f = 0.15 (Kieselgel, PE / EtOAc = 2:1)

Stufe2: <u>3-Brom-4-nitrochinolin-1-oxid</u>



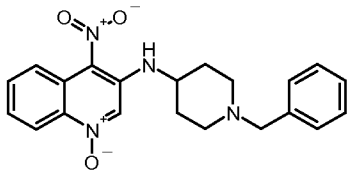
Eine Lösung aus 190g (0.848 mol) 3-Bromchinolin-1-oxid in 500 mL konzentrierter Schwefelsäure wurde auf 90 °C erhitzt. Dann wurden 120 g (1.19 mol) Kaliumnitrat in kleinen Portionen über einen Zeitraum von 100 min derart zugegeben, dass die Temperatur der Reaktion nicht über 95 °C anstieg. Der Ansatz wurde 3 h bei 90 °C gerührt; man ließ auf RT abkühlen und goss die Mischung auf Eis. Das ausgefallene Produkt wurde abfiltriert und der Filterkuchen mit Wasser gewaschen. Der Rückstand wurde in DCM gelöst und mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, bis die Lösung alkalisch reagierte. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase nochmals mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt. Nach Zerkleinerung des Rückstandes und ausgiebiger Trocknung i. vac. wurde das Produkt als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 269 g (46% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 268 / 270 $(M+H)^+$ (Br)

R_f = 0.77 (Kieselgel, EtOAc)

Stufe 3 (1-Benzylpiperidin-4-yl)-(4-nitro-1-oxychinolin-3-yl)-amin



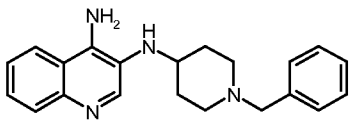
Zu 320 mL (1.54 mol) 4-Amino-1-benzylpiperidin wurden 104 g (0.387 mol) 3-Brom-4-nitrochinolin-1-oxid gegeben. Dann wurden 500 mL THF hinzugefügt und die Mischung bis zur vollständigen Lösung der Substanzen etwas erwärmt. Anschließend wurde 3 h bei 70 °C gerührt und die Reaktionsmischung darauf i. vac. eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde in 2.5 L DCM gelöst und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde nochmals mit 300 mL DCM extrahiert. Anschließend wurden die organischen Phasen vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde in 250 mL Methanol gelöst. Das als Feststoff ausgefallene Produkt wurde abgesaugt und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 104 g (71% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 379 $(M+H)^+$

R_f : 0.75 (Kieselgel, EtOAc)

Stufe 4 N^3-(1-Benzylpiperidin-4-yl)chinolin-3,4-diamin

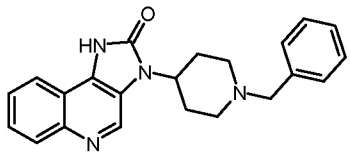


Zu einer Lösung von 76.0 g (0.20 mol) (1-Benzylpiperidin-4-yl)-(4-nitro-1-oxychinolin-3-yl)-amin in 1.0 L THF wurden 12.0 g Rhodiumkohle (5%, wasserfeucht) gegeben. Die Reaktion wurde 4.5 h unter Wasserstoffatmosphäre (50 psi) bei RT geschüttelt. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel i. vac. entfernt. Wegen seiner Oxidationsempfindlichkeit wurde das Rohprodukt sogleich für die nächste Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 66.0 g (99% der Theorie)

R_f : 0.30 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_4OH = 70:15:15:2)

Stufe 5 3-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]chinolin-2-on



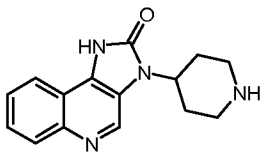
Zu einer Lösung von 9.00 g (27.1 mmol) N^3-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-chinolin-3,4-diamin in 100 mL DMF wurden 22.6 g (139 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol gegeben. Die Mischung wurde auf 100 °C erhitzt und 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung wurde diese auf 300 mL Wasser gegossen. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und bei 30 °C i. vac. getrocknet. Der Rückstand wurde mit Diethylether verrieben, abgesaugt und das Festprodukt i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 7.42 g (77% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 359 $(M+H)^+$

R_t(HPLC): 1.6 min (Methode E)

Stufe 6 3-Piperidin-4-yl-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]chinolin-2-on



Eine Mischung aus 44.0 g (0.123 mol) 3-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydroimidazo-[4,5-c]chinolin-2-on und 10.0 g Palladium auf Kohle (Pd/C 10%) in 500 mL Methanol wurde 16 h bei 50 °C in einer Wasserstoff-Atmosphäre von 50 psi hydriert. Nach Filtration des Reaktionsgemisches wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Durch Zugabe von Isopropanol fiel das Produkt als Niederschlag aus. Dieser wurde abfiltriert und anschließend im Vakuum getrocknet.

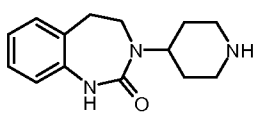
Ausbeute: 31.2 g (95% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 269 $(M+H)^+$

R_f : 0.20 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_4OH = 70:15:15:2)

Intermediat 3

3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on

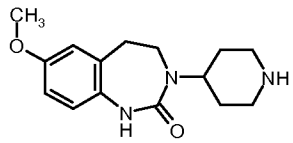


Diese Verbindung und deren Vorstufen wurden wie in der EP 1 619 187 beschrieben synthetisiert.

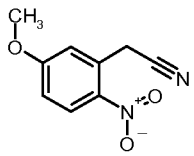
ESI-MS: m/z = 246.2 $(M+H)^+$

Intermediat 4

7-Methoxy-3-piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on



Stufe 1: (5-Methoxy-2-nitrophenyl)-acetonitril



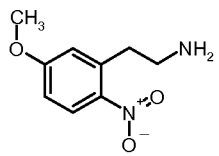
Zu einer Lösung aus 13.17 g (86.0 mmol) 4-Nitroanisol und 18.0 g (107.4 mmol) 4-Chlorphenoxyacetonitril in 50 mL DMF wurden 24.0 g (214 mmol) Kalium-*tert*-butylat in 100 mL DMF langsam zugetropft. Der Reaktionsansatz wurde 30 min bei -10 °C gerührt und anschließend in 300 g einer 1:1 Mischung aus konz. Salzsäure und Eis gegossen. Nach Extraktion mit EtOAc wurde die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum unter gelindem Erwärmen bis zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mit einer 1:1 Mischung Petrolether/EtOAc behandelt und das auskristallisierte Produkt abgesaugt. Nach dem Nachwaschen mit einer 1:1 Mischung Petrolether/EtOAc wurden die Kristalle an der Luft getrocknet. Man erhielt 6.5 g des gewünschten Produkts.

Ausbeute: 6.5 g (39% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 210 $(M+NH_4)^+$

R_f: 0.45 (Kieselgel; PE/EtOAc = 1:1)

Stufe 2: 2-(5-Methoxy-2-nitrophenyl)-ethylamin



Unter einer Stickstoffatmosphäre wurden bei RT zu 12.6 g (65.7 mmol) (5-Methoxy-

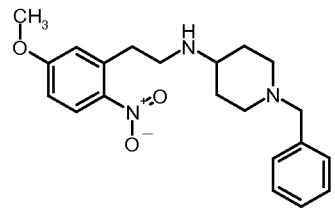
2-nitrophenyl)-acetonitril in 380 mL THF langsam 200 mL (200 mmol) einer 1M Boran in THF Lösung zugetropft. Der Reaktionsansatz wurde 2 h unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurden innerhalb von 20 min 30 mL Methanol zugetropft. Dabei wurde mit einem Eisbad die Temperatur bei 10°C bis 20°C gehalten. Man ließ den Reaktionsansatz 30 min bei RT nachrühren und tropfte im Anschluss daran innerhalb von 30 min 45 mL einer 2M wässrigen Salzsäure-Lösung hinzu. Das Reaktionsgemisch wurde unter gelindem Erwärmen i. vac. einrotiert. Der Rückstand wurde mit Wasser auf ca. 200 mL verdünnt und mit 200 mL EtOAc extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit einer 15%igen (w/v) wässrigen Kaliumcarbonat-Lösung alkalisch gestellt und über Nacht mit einem Rotations-Perforator nach Ludwig (Fa. Normag) mit Diethylether kontinuierlich extrahiert. Das organische Extrakt wurde bis zur Trockene einrotiert. Man erhielt 9.98 g des gewünschten Produkts.

Ausbeute: 9.98 g (77% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 197 $(M+H)^+$

R_t(HPLC): 2.1 min (Methode E)

Stufe 3: (1-Benzylpiperidin-4-yl)-[2-(5-methoxy-2-nitrophenyl)-ethyl]-amin



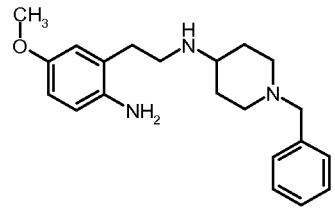
Unter einer Stickstoffatmosphäre wurde in einem Eisbad ein Gemisch aus 9.98 g (50.9 mmol) 2-(5-Methoxy-2-nitrophenyl)-ethylamin, 9.80 mL (54.9 mmol) *N*-Benzylpiperidon und 6.30 mL (114 mmol) Essigsäure in 270 mL Dichlormethan auf 0°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden 14.2 g (67.0 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid portionsweise innerhalb von 20 min zugegeben. Man ließ den Reaktionsansatz weitere 4 h bei 0°C nachrühren und über Nacht auf RT aufwärmen. Anschließend wurde der Ansatz mit 400 mL einer 15%igen (w/v) wässrigen Kaliumcarbonat-Lösung versetzt und 1 h bei RT nachgerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet und einrotiert. Man erhielt 18.8 g des gewünschten Produkts.

Ausbeute: 18.8 g (quantitativ)

ESI-MS: m/z = 370 $(M+H)^+$

R_t(HPLC): 1.9 min (Methode E)

Stufe 4: [2-(2-Amino-5-methoxy-phenyl)-ethyl]-(1-benzylpiperidin-4-yl)-amin

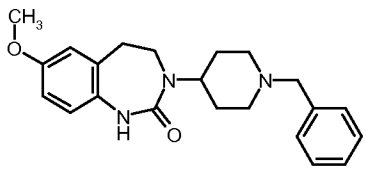


26.0 g (70.3 mmol) (1-Benzylpiperidin-4-yl)-[2-(5-methoxy-2-nitrophenyl)-ethyl]-amin wurden mit 5.00 g (2.45 mmol) Rhodiumkohle (5%, wasserfeucht) in 350 mL Methanol in einer 3 bar Wasserstoffatmosphäre 3 h bei RT hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt und die Lösung einrotiert. Man erhielt 23.9 g Rückstand, der ohne weitere Aufreinigung sofort weiter umgesetzt wurde.

Ausbeute: 23.9 g (quantitativ)

R_t(HPLC): 0.99 min (Methode A)

Stufe 5: 3-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on



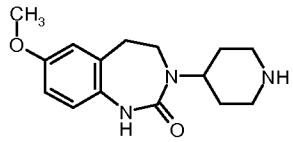
Zu 23.9 g (70.3 mmol) [2-(2-Amino-5-methoxyphenyl)-ethyl]-(1-benzylpiperidin-4-yl)-amin in 175 mL DMF wurden 35.0 g (216 mmol) *N,N´*-Carbonyldiimidazol zugegeben und 2 h bei 100°C gerührt. Der Reaktionsansatz wurde auf ca. 1 kg Eiswasser gegossen und über Nacht gerührt. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit 100 mL Wasser gewaschen und bei 45°C im ULTS getrocknet. Der Rückstand wurde mit 150 mL DIPE verrührt und abgesaugt. Der Feststoff wurde mit 50 mL DIPE nachgewaschen. Nach Trocknen im ULTS bei 35 °C erhielt man 21.6 g des gewünschten Produkts.

Ausbeute: 21.6 g (84% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 366 $(M+H)^+$

R_t(HPLC): 2.1 min (Methode E)

Stufe 6: 7-Methoxy-3-piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on



21.6 g (59.2 mmol) 3-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on und 2.5 g Palladium auf Kohle (10%) in 300 mL Methanol wurde in einer 3 bar Wasserstoffatmosphäre bei 50°C bis zur vollständigen Umsetzung hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt und die Mutterlauge einrotiert. Der Rückstand wurde mit 150 mL DIPE verrieben, abgesaugt, mit 100 mL DIPE nachgewaschen und im ULTS bei 40°C getrocknet. Man erhielt 13.2 g des gewünschten Produkts.

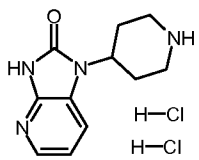
Ausbeute: 13.2 g (81% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 276 $(M+H)^+$

R_t(HPLC): 0.73 min (Methode L)

Intermediat 5

1-Piperidin-4-yl-1,3-dihydro-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-on-Dihydrochlorid



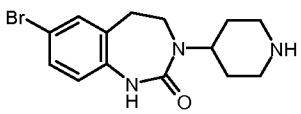
Diese Verbindung und deren Vorstufen wurden wie in der internationalen Anmeldung PCT/EP2005/013894 beschrieben synthetisiert.

ESI-MS: m/z = 219 $(M+H)^+$

R_f: 0.11 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_4OH = 80:20:2)

Intermediat 6

7-Brom-3-piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on



Zu 1.23 g (5.00 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on in 10.0 mL Tetrachlorkohlenstoff wurden 1.07 g (6.00 mmol) *N*-Bromsuccinimid und eine Spatelspitze Dibenzoylperoxid gegeben. Der Reaktionsansatz wurde über Nacht unter Rückfluss gekocht, mit 10 mL DMF versetzt, im Ultraschallbad behandelt und mittels präparativer HPLC gereinigt. Die Produktfraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert. Man

erhielt 330 mg des gewünschten Produkts.

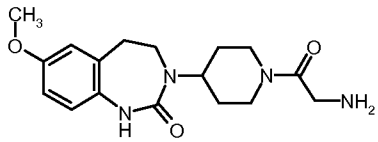
Ausbeute: 330 mg (20% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 324 / 326 $(M+H)^+$ (Br)

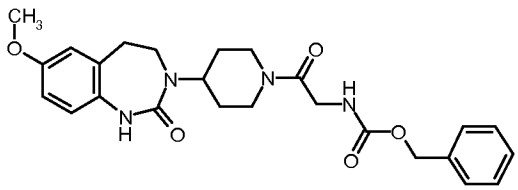
R_t(HPLC): 2.5 min (Methode E)

Intermediat 7

3-[1-(2-Aminoacetyl)-piperidin-4-yl]-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on



Stufe 1: {2-[4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxoethyl}-carbaminsäurebenzylester



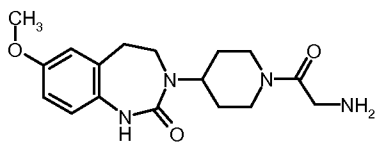
Zu 0.500 g (1.82 mmol) 7-Methoxy-3-piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on und 0.381 g (1.82 mmol) Benzyloxycarbonylaminoessigsäure in 5.0 mL DMF wurden bei RT 0.281 mL (2.00 mmol) Triethylamin und 0.643 g (2.00 mmol) TBTU hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei RT gerührt und dann in 200 mL 7%ige (w/v), wässrige Kaliumcarbonat-Lösung gegossen und über Nacht nachgerührt. Das als Feststoff ausgefallene Produkt wurde abfiltriert, mit 50 mL Wasser gewaschen und bei 60 °C i.vac. getrocknet.

Ausbeute: 0.860 g (quantitativ)

ESI-MS: m/z = 467 $(M+H)^+$

R_t (HPLC): 1.5 min (Methode C)

Stufe 2: 3-[1-(2-Aminoacetyl)-piperidin-4-yl]-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on



Zu 1.80 g (3.86 mmol) {2-[4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-carbaminsäurebenzylester in 100 mL Methanol wurden 300 mg Palladium auf Kohle (10%) hinzugefügt und die Mischung bei RT in einer Wasserstoff-Atmosphäre von 50 psi 4 h hydriert. Nach Abtrennen des Katalysator durch Filtration wurde die erhaltene Lösung eingedampft. Der Rückstand wurde mit 50 mL DIPE verrieben. Das ausgefallene Produkt wurde abfiltriert, mit 20 mL DIPE nachgewaschen und i. vac. getrocknet.

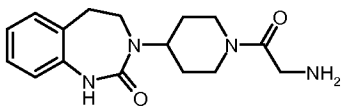
Ausbeute: 1.20 g (94% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 333 $(M+H)^+$

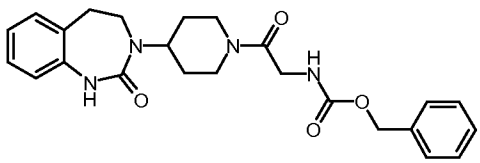
R_t (HPLC): 0.8 min (Methode C)

Intermediat 8

3-[1-(2-Aminoacetyl)-piperidin-4-yl]-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on



Stufe 1: {2-Oxo-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-carbaminsäurebenzylester



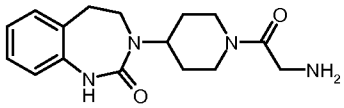
Zu 20.0 g (81.5 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on und 17.1 g (81.5 mmol) Benzyloxycarbonylaminoessigsäure in 100 mL DMF wurden bei RT 12.6 mL (90.0 mmol) Triethylamin und 28.9 g (90.0 mmol) TBTU hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei RT gerührt und dann in 1.5 L 7%ige, wässrige Kaliumcarbonat-Lösung gegossen und über Nacht nachgerührt. Das als Feststoff ausgefallene Produkt wurde abfiltriert, mit 300 mL Wasser gewaschen und bei 60 °C i.vac. getrocknet.

Ausbeute: quantitativ

ESI-MS: m/z = 437 $(M+H)^+$

R_t (HPLC): 3.6 min (Methode F)

Stufe 2: 3-[1-(2-Aminoacetyl)-piperidin-4-yl]-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on



Zu 45.0 g (103 mmol) {2-Oxo-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-carbaminsäurebenzylester in 500 mL Methanol wurden 3.00 g Palladium auf Kohle (10%) hinzugefügt und die Mischung bei RT in einer Wasserstoff-Atmosphäre von 50 psi 5 h hydriert. Nach Abtrennen des Katalysator durch Filtration wurde die erhaltene Lösung eingedampft. Der Rückstand wurde aus 500 mL Diethylether kristallisiert. Das ausgefallene Produkt wurde abfiltriert, mit 100 mL Diethylether nachgewaschen und i. vac. bei 40 °C 3 h getrocknet.

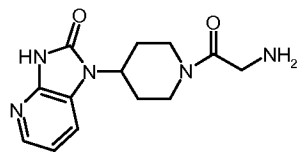
Ausbeute: 24.7 (79% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 303 $(M+H)^+$

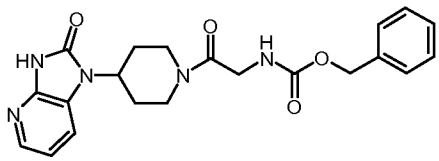
R_t (HPLC): 2.1 min (Methode F)

Intermediat 9

1-[1-(2-Amino-acetyl)-piperidin-4-yl]-1,3-dihydroimidazo[4,5-*b*]pyridin-2-on



Stufe 1: {2-Oxo-2-[4-(2-oxo-2,3-dihydroimidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-carbaminsäurebenzylester



Zu 7.40 g (25.4 mmol) 1-Piperidin-4-yl-1,3-dihydroimidazo[4,5-*b*]pyridin-2-on-Dihydrochlorid und 5.31 g (25.4 mmol) Benzyloxycarbonylaminoessigsäure in 150 mL DMF wurden bei RT nacheinander 11.1 mL (78.7 mmol) Triethylamin und 8.94 g (27.8 mmol) TBTU zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei RT gerührt und dann i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde in 15%iger, wässriger Kaliumcarbonat-Lösung

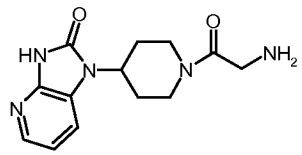
aufgenommen und kurz nachgerührt. Das als Feststoff ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit 300 mL Wasser nachgewaschen und im ULTS bei 50 °C 3 h getrocknet.

Ausbeute: 10.0 g (96% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 410 $(M+H)^+$

R_t (HPLC): 1.4 min (Methode C)

Stufe 2: 1-[1-(2-Amino-acetyl)-piperidin-4-yl]-1,3-dihydroimidazo[4,5-*b*]pyridin-2-on



6.20 g (15.1 mmol) {2-Oxo-2-[4-(2-oxo-2,3-dihydroimidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-carbaminsäurebenzylester und 1.00 g Palladium auf Kohle (10%) in 200 mL Methanol wurden 11 h bei RT in einer Wasserstoff-Atmosphäre von 3 bar hydriert. Nach Abtrennen des Katalysators durch Filtration wurde die erhaltene Lösung eingedampft. Das so erhaltene Produkt wurde i. vac. getrocknet.

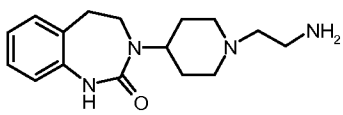
Ausbeute: 3.80 g (91% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 276 $(M+H)^+$

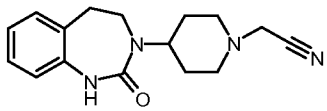
R_t (HPLC): 1.47 min (Methode E)

Intermediat 10

3-[1-(2-Aminoethyl)-piperidin-4-yl]-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on



Stufe 1: [4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-acetonitril



Zu 3.00 g (12.2 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on und 4.23 g (30.6 mmol) Kaliumcarbonat in 65.0 mL Acetonitril wurde unter Eiskühlung eine Lösung von 0.900 mL (13.5 mmol) Bromacetonitril in 15.0 mL Acetonitril langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 20 h bei RT gerührt und filtriert. Das Filtrat

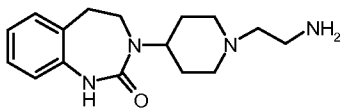
wurde i. vac. eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde mit Wasser versetzt und das Produkt mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt.

Ausbeute: 950 mg (27% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 285 $(M+H)^+$

R_t (HPLC): 2.4 min (Methode E)

Stufe 2: 3-[1-(2-Aminoethyl)-piperidin-4-yl]-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on



Zu 3.57 g (12.6 mmol) [4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-acetonitril in 40 mL ethanolischem Ammoniak (2.0 M) wurden 610 mg Raney-Nickel hinzugefügt und die Mischung bei 50 °C in einer Wasserstoff-Atmosphäre von 3 bar hydriert, bis die Reaktion keinen Wasserstoff mehr aufnahm. Man ließ die Reaktionsmischung abkühlen, filtrierte vom Katalysator ab und engte das Filtrat i. vac. ein. Der erhaltene Rückstand wurde flashchromatographisch über eine Kieselgel-Säule (Laufmitel: EtOAc/MeOH/NH_4OH = 1/1/0.1) gereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, eingeengt und i. vac. getrocknet.

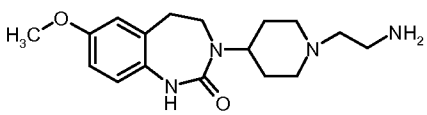
Ausbeute: 1.97 g (54% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 289 $(M+H)^+$

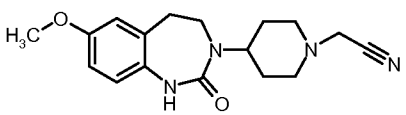
R_t (HPLC): 1.5 min (Methode E)

Intermediat 11

3-[1-(2-Amino-3-ethyl)-piperidin-4-yl]-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on



Stufe 1: [4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-acetonitril



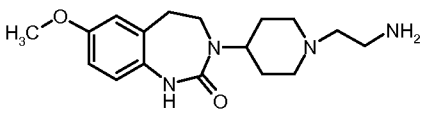
Zu einer Suspension von 3.00 g (10.9 mmol) 7-Methoxy-3-piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on und 3.77 g (27.3 mmol) Kaliumcarbonat in 65.0 mL Acetonitril wurde bei RT eine Lösung von 0.80 mL (12.0 mmol) Bromacetonitril in 15.0 mL Acetonitril langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 20 h bei RT gerührt und filtriert. Das Filtrat wurde i. vac. eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde mit Wasser versetzt und das Produkt mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt.

Ausbeute: 3.00 g (88% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 315 $(M+H)^+$

R_t (HPLC): 1.0 min (Methode C)

Stufe 2: 3-[1-(2-Amino-3-ethyl)-piperidin-4-yl]-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on



3.00 g (10.0 mmol) [4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-acetonitril und 610 mg Raney-Nickel in 40 mL einer 2M ethanolischen Ammoniak-Lösung wurden bei 50 °C in einer Wasserstoff-Atmosphäre von 3 bar so lange hydriert, bis die Reaktion keinen Wasserstoff mehr aufnahm. Nach dem Abkühlen wurde der Katalysator abgesaugt und man engte die Lösung unter gelindem Erwärmen und vermindertem Druck ein. Der Rückstand wurde mittels flash-Chromatographie aufgereinigt. Die Produktfraktionen wurden vereinigt und bis zur Trockne unter vermindertem Druck und gelindem Erwärmen einrotiert. Man erhielt 800 mg des gewünschten Produkts.

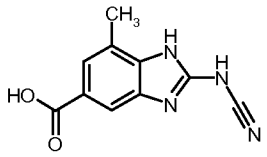
Ausbeute: 800 mg (26% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 319 $(M+H)^+$

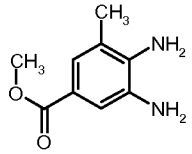
R_t (HPLC): 1.5 min (Methode A)

Intermediat 12

2-Cyanoamino-7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäure



Stufe 1: 3,4-Diamino-5-methylbenzoesäuremethylester



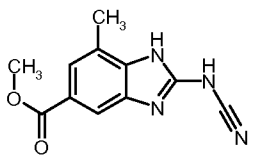
Zu 8.0 g (38.0 mmol) 4-Amino-3-methyl-5-nitrobenzoesäuremethylester wurden 300 mL Methanol und 0.8 g Palladium auf Kohle hinzugefügt und der Reaktionsansatz wurde bei RT für 2 h in einer Wasserstoff-Atmosphäre bei 50 psi Wasserstoff-Druck hydriert. Nach dem Entfernen des Katalysators wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhielt 6.00 g des gewünschten Produkts.

Ausbeute: 6.0 g (88% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 181 $(M+H)^+$

R_t (HPLC): R_f = 0.76 min (Methode C)

Stufe 2: 2-Cyanoamino-7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester



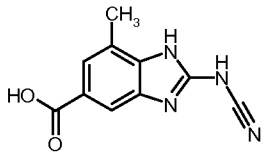
1.00 g (5.55 mmol) 3,4-Diamino-5-methylbenzoesäuremethylester und 1.91 mL (11.1 mmol) DIPEA wurden in 25.0 mL Pentanol bei 80 °C gelöst. Dann wurden 1.45 g (6.10 mmol) Diphenylcyanocarbonimidat hinzugegeben und die Mischung anschließend 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wurde das als Feststoff ausgefallene Produkt abgesaugt und bei 55 °C im ULTS getrocknet.

Ausbeute: 360 mg (28% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 231 $(M+H)^+$

R_t (HPLC) R_f = 1.0 min (Methode C)

Stufe 3: 2-Cyanamino-7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäure



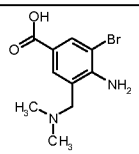
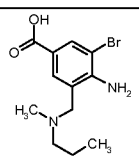
360 mg (1.56 mmol) 2-Cyanamino-7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäure-methylester wurden in 30 mL THF bei RT gelöst und mit 3.20 mL (3.20 mmol) einer 1M wässrigen NaOH-Lösung versetzt. Nach 20 h wurden 2.0 mL einer 4M wässrige NaOH-Lösung zugegeben und weitere 24 h gerührt. Dann wurden 2.0 mL 4M wässrige Salzsäure-Lösung zugesetzt und das organische Lösungsmittel i. vac. entfernt. Die verbliebene wässrige Phase wurde mit 3.2 mL einer 1M wässrigen Salzsäure-Lösung angesäuert. Das Produkt wurde mit EtOAc extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt.

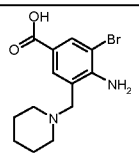
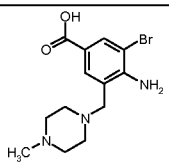
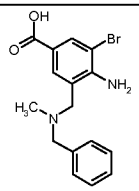
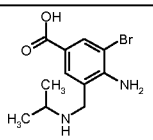
Ausbeute: 170 mg (50% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 231 $(M+H)^+$

R_t (HPLC): 0.80 min (Methode C)

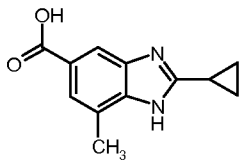
Die in nachstehender Tabelle aufgeführten Carbonsäuren wurden analog dem in den Patentschriften DE2318636, NL7404965 und CH 609041 beschriebenen Verfahren durch Bromierung von 4-Acetylamino-3-methylbenzoesäueethylester, Umsetzen des erhaltenen Benzylbromids mit dem entsprechenden sekundären Amin, Abspaltung der *N*-Acetyl-Schutzgruppe, regioselektive Bromierung des Aromaten und abschließende Verseifung des Ethylesters erhalten.

Baustein	Struktur	Name	ESI-MS	R_t (HPLC) (Methode)
Intermediat 13		4-Amino-3-brom-5-dimethylaminomethyl-benzoesäure	m/z 273 / 275 (Br)	1.8 min (Methode E)
Intermediat 14		4-Amino-3-brom-5-[(methylpropylamino)-methyl]-benzoesäure	m/z 301 / 303 (Br)	2.0 min (Methode E)

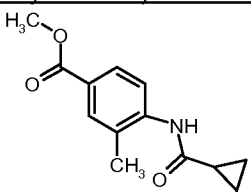
Baustein	Struktur	Name	ESI-MS	R_t (HPLC) (Methode)
Intermediat 15		4-Amino-3-brom-5-piperidin-1-ylmethyl-benzoesäure	m/z 313 / 315 (Br)	2.2 min (Methode E)
Intermediat 16		4-Amino-3-brom-5-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)-benzoesäure	m/z 328 / 330 (Br)	2.2 min (Methode E)
Intermediat 17		4-Amino-3-[(benzylmethyl-amino)-methyl]-5-brom-benzoesäure	m/z 349 / 351 (Br)	2.6 min (Methode E)
Intermediat 18		4-Amino-3-brom-5-(isopropylaminomethyl)-benzoesäure	m/z 287 / 299 (Br)	2.3 min (Methode E)

Intermediat 19

2-Cyclopropyl-7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäure



Stufe 1: 4-(Cyclopropancarbonyl-amino)-3-methyl-benzoesäuremethylester



Zu 0.33 g (2.0 mmol) 4-Amino-3-methyl-benzoesäuremethylester und 0.43 mL (2.5 mmol) DIPEA in 10 mL Dichlormethan wurde 0.2 mL (2.19 mmol) Cyclopropancarbonsäure-chlorid bei RT hinzugefügt. Der Reaktionsansatz wurde 3 h bei RT gerührt. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt, mit Wasser gewaschen und die organsiche Phase mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde mit Diethylether

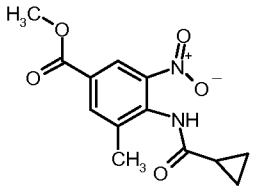
verrieben, abgesaugt und getrocknet. Man erhielt 0.46 g des gewünschten Produkts (Reinheit: 90%, Ausbeute: 89% d. Th.).

Ausbeute: 0.46 g (89% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 234 $(M+H)^+$

R_t (HPLC): 3.09 min (Methode E)

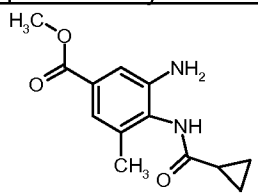
Stufe 2: 4-(Cyclopropancarbonyl-amino)-3-methyl-5-nitro-benzoesäuremethylester



Bei -78°C wurde zu einer Lösung aus 60 mL Wasser und 100 mL konz. Schwefelsäure 180 mL rauchende Salpetersäure hinzugefügt. Bei 0°C wurde zu dieser Lösung 15 g (64.3 mmol) 4-(Cyclopropancarbonyl-amino)-3-methyl-benzoesäuremethylester portionsweise innerhalb von 20 min zugegeben. Man ließ den Reaktionsansatz für 10 min bei 0°C rühren. Anschließend wurde der Reaktionsansatz auf Eiswasser zersetzt, abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 15.1 g (84% d. Th.)

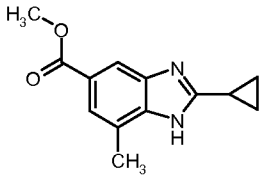
Stufe 3: 3-Amino-4-(cyclopropancarbonyl-amino)-5-methyl-benzoesäuremethylester



15.0 g (0.054 mol) 4-(Cyclopropancarbonyl-amino)-3-methyl-5-nitro-benzoesäuremethyl-ester und 1.5 g Palladium auf Kohle (10%) in 260 mL Methanol wurden bei 5 bar Wasserstoff-Druck 1h bei RT in einer Wasserstoffatmosphäre hydriert. Anschließend wurde der Katalysator entfernt und die Lösung unter gelindem Erwärmen und vermindertem Druck einrotiert. Der Rückstand wurde mit Diethylether verrieben, abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Der Feststoff wurde an der Luft getrocknet. Man erhielt 11 g des gewünschten Produkts.

Ausbeute: 11 g (82% d. Th.)

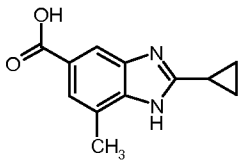
Stufe 4: 2-Cyclopropyl-7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester



11 g (0.044 mol) 3-Amino-4-(cyclopropancarbonyl-amino)-5-methyl-benzoesäuremethyl-ester in 110 mL Eisessig wurden 1.5 h unter Rückfluss gerührt, anschließend mit Eiswasser verdünnt und mit Ammoniak alkalisch gestellt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert, die organsichen Phasen mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsullfat getrocknet und im Vakuum unter gelindem Erwärmen einrotiert.

Ausbeute: 9.5 g (94% d. Th.)

Stufe 5: 2-Cyclopropyl-7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäure

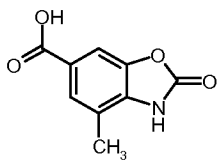


9.5 g (0.041 mol) 2-Cyclopropyl-7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester in 175 mL Methanol wurden mit 85 mL einer wässrigen 2N Natronlauge versetzt und 1h unter Rückfluss gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Eis versetzt und mit 30%-iger Citronensäure angesäuert. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

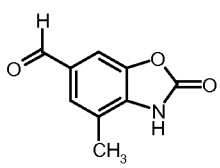
Ausbeute: 8.5 g (96% d. Th.)

Intermediat 20

4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-carbonsäure



Stufe 1: 4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-carbaldehyd



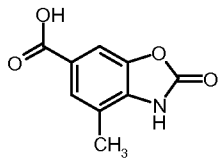
Zu einer Lösung von 7.30 g (32.0 mmol) 6-Brom-4-methyl-3*H*-benzoxazol-2-on in 100 mL THF wurden bei RT portionsweise 1.42 g (35.5 mmol) Natriumhydrid (60%, Suspension in Öl) zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wurde 15 min bei RT gerührt. Der Reaktionsansatz wurde auf -78 °C abgekühlt. Dann wurden 45.7 mL (64.0 mmol) sec.-Butyllithium (1.4M in Cyclohexan) über einen Zeitraum von 30 min so zugetropft, dass die Temperatur der Reaktion nicht über -65 °C anstieg. Nach Beendigung der Zugabe wurde 1 h bei -78 °C gerührt. Dann wurde eine Lösung von 9.85 mL (128 mmol) DMF in 20.0 mL THF langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde eine weitere Stunde bei -78 °C gerührt, bevor man das Kältebad entfernte und die Reaktion auf RT kommen ließ. Man ließ 20 h bei RT rühren und löschte die Reaktion dann bei 0 °C durch vorsichtiges Zutropfen von 100 mL einer 2M wässrigen Salzsäure-Lösung ab. Durch Zugabe von festem Natriumhydrogencarbonat wurde der pH-Wert der Reaktionsmischung auf pH 7-8 eingestellt. Anschließend wurden 500 mL Wasser zugegeben und stark verrührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Aktivkohle filtriert, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde aus 70 mL Ethylacetat umkristallisiert (1.50 g Produkt). Die Mutterlauge wurde i. vac. eingeengt und über eine Kieselgelsäule gereinigt (Laufmittel: Ethylacetat). Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, i. vac. eingeengt und getrocknet.

Ausbeute: 3.30 g (58% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 176 $(M-H)^-$

R_t (HPLC): 2.2 min (Methode E)

Stufe 2: <u>4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-carbonsäure</u>



Zu einer Lösung von 700 mg (3.95 mmol) 4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-carbaldehyd in 35.0 mL Pyridin wurden bei RT 1.43 g (3.95 mmol) Tetrabutylammoniumpermanganat gegeben und die Mischung 2h bei RT gerührt. Es wurden 1.50 g Natriumdithionit und 30 mL Wasser zugegeben. Anschließend wurden 100 mL 10%ige, wässrige Zitronensäure-Lösung hinzugefügt und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde erst mit 100 mL 10%iger (w/v), wässriger Zitronensäure-Lösung, dann mit 150 mL Wasser gewaschen und über Natriumsulfat

getrocknet Nach dem Einengen dieser Lösung i. vac. wurde das Produkt erhalten.

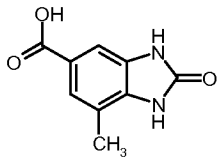
Ausbeute: 560 mg (73% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 192 $(M-H)^-$

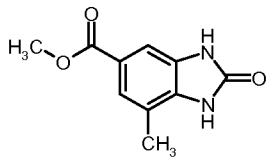
R_t (HPLC): 0.8 min (Methode C)

Intermediat 21

7-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäure



Stufe 1: 7-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester



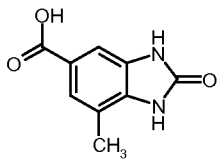
Zu einer Lösung von 1.91 mL (11.1 mmol) DIPEA in 20.0 mL THF wurden bei RT nacheinander 1.00 g (5.55 mmol) 3,4-Diamino-5-methylbenzoesäuremethylester und 0.990g (6.10 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol gegeben. Die Reaktion wurde 1 h unter Rückfluss gekocht, dann wurden weitere 400 mg (2.47 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol hinzugefügt und noch eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktion wurde das ausgefallene Produkt abgesaugt und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 872 mg (76% d. Th.)

ESI-MS: (m/z) = 413 $(2M+H)^+$

R_t (HPLC): 2.2 min (Methode E)

Stufe 2: 7-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäure



Ein Gemisch aus 872 mg (4.22 mmol) 7-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäure und 30 mL THF wurde unter ständigem Rühren bei RT mit 8.50 mL (8.50 mmol) einer 1.0 M wässrigen NaOH-Lösung versetzt. Nach 20 h wurden weitere 4.50 mL

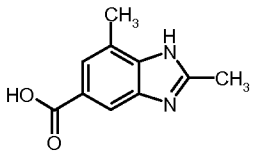
(4.50 mmol) einer 1 M NaOH-Lösung zugesetzt und 24 h bei RT gerührt. Das organische Lösungsmittel wurde i. vac. entfernt. Dann tropfte man zu der wässrigen Phase langsam 8.50 mL einer 1M wässrigen Salzsäure-Lösung hinzu. Das als Feststoff ausgefallene Produkt wurde abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 690 mg (85% d. Th.)

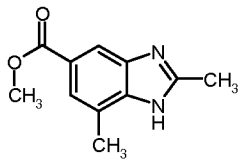
ESI-MS: m/z = 191 $(M-H)^-$

R_t (HPLC): 0.70 min (Methode C)

Intermediat 22



Stufe 1: 2,7-Dimethyl-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester



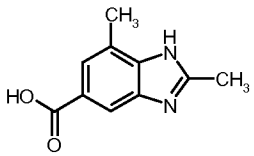
1.20 g (6.66 mmol) 3,4-Diamino-5-methylbenzoesäuremethylester wurden in 30 mL Essigsäure 2 h unter Rückfluss gekocht. Der Reaktionsansatz wurde unter gelindem Erwärmen und unter vermindertem Druck eingeengt und der Rückstand mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösungverrührt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 1.17 g (86% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 205 $(M+H)^+$

R_t (HPLC): 2.7 min (Methode M)

Stufe 2: 2,7-Dimethyl-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäure



1.17 g (5.73 mmol) 2,7-Dimethyl-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester und 11.5 mL einer wässrigen 1M NaOH-Lösung in 30 mL THF wurden 2 h bei RT gerührt. Es wurden 6 mL einer wässrigen 4M NaOH-Lösung zugegeben und über Nacht bei RT gerührt.

Anschließend wurden 6 mL einer wässrigen 4M Salzsäure-Lösung zugegeben und das THF am Rotationsverdampfer unter gelindem Erwärmen und unter vermindertem Druck einrotiert. Man gab weitere 11.5 mL einer 4M Salzsäure-Lösung hinzu. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt und getrocknet.

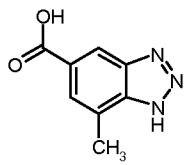
Ausbeute: 0.94 g (86% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 191 $(M+H)^+$

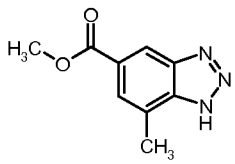
R_t (HPLC): 0.56 min (Methode C)

Intermediat 23

7-Methyl-1*H*-benzotriazol-5-carbonsäure



Stufe 1: 7-Methyl-1*H*-benzotriazol-5-carbonsäuremethylester



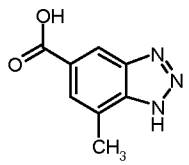
Zu einer Lösung aus 1.00 g (5.55 mmol) 3,4-Diamino-5-methylbenzoesäuremethylester in 30.0 mL Eisessig wurde bei 0 °C eine Lösung von 0.957 g (13.9 mmol) Natriumnitrit in 4.0 mL Wasser tropfenweise hinzugefügt. Nach beendeter Zugabe ließ man die Reaktion auf RT kommen und 4h rühren. Der Ansatz wurde auf 500 mL Eiswasser gegossen und über Nacht gerührt. Das als Feststoff ausgefallene Produkt wurde abgesaugt und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 770 mg (73% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 192 $(M+H)^+$

R_t (HPLC): 1.1 min (Methode C)

Stufe 2: 7-Methyl-1*H*-benzotriazol-5-carbonsäure



770 mg (4.03 mmol) 7-Methyl-1*H*-benzotriazol-5-carbonsäuremethylester wurden in 30.0 mL THF gelöst. Es wurden 4.0 mL einer 5.0 M wässrigen NaOH-Lösung zugegeben und der Ansatz 20 h bei RT gerührt. Nachdem das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt worden war, wurde das organische Lösungsmittel i. vac. entfernt. Die verblieben wässrige Phase wurde mit 5.1 mL einer 4.0 M wässrigen Salzsäure-Lösung versetzt. Das als Feststoff ausgefallene Produkt wurde abgesaugt und i. vac. getrocknet.

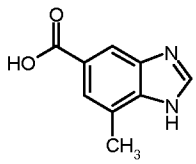
Ausbeute: 660 mg (93% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 178 $(M+H)^+$

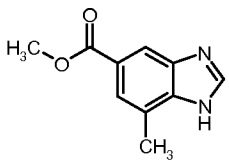
R_t (HPLC): 0.8 min (Methode C)

Intermediat 24

7-Methyl-3*H*-benzimidazol-5-carbonsäure



Stufe 1: 7-Methyl-3*H*-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester



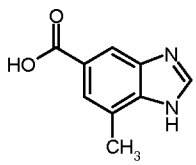
1.20 g (6.66 mmol) 3,4-Diamino-5-methylbenzoesäuremethylester wurden in 30 mL Ameisensäure gelöst und 2 h unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt und in wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung verrührt. Das als Feststoff ausgefallene Produkt wurde abgesaugt und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 1.04 g (82% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 191 $(M+H)^+$

R_t (HPLC): 0.77 min (Methode C)

Stufe 2: 7-Methyl-3*H*-benzimidazol-5-carbonsäure



1.04 g (5.47 mmol) 7-Methyl-3*H*-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester wurden mit 11.0 mL (11.0 mmol) einer 1M wässrigen NaOH-Lösung in 30 mL THF zusammengegeben und 2 h bei RT gerührt. Dann wurden 6 mL (24 mmol) 4M wässrige NaOH-Lösung zugegeben und 20 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde mit 6 mL (24 mmol) einer 4M wässrigen Salzsäurelösung versetzt und das organische Lösungsmittel i. vac. entfernt. Durch vorsichtiges Ansäuern der wässrigen Phase mit wässriger Salzsäurelösung fiel das Produkt als Feststoff aus. Dieser wurde abgesaugt und i. vac. getrocknet.

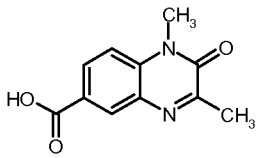
Ausbeute: 0.681 g (71% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 177 $(M+H)^+$

R_t (HPLC): 0.43 min (Methode C)

Intermediat 25

1,3-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-6-carbonsäure



Zu einer Lösung von 5.0 g (30 mmol) 3-Amino-4-methylaminobenzoesäure in 100 mL Ethanol wurden 4.4 g (50 mmol) Brenztraubensäure gegeben. Die Reaktion wurde 30 min auf 80 °C erhitzt, dann ließ man auf RT abkühlen. Durch Einengen der Reaktionsmischung i.v. und anschließendes Abkühlen im Eisbad fiel das Produkt als Feststoff aus und wurde i. vac. getrocknet.

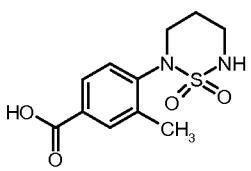
Ausbeute: 2.6 g (40% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 217 $(M-H)^-$

R_t (HPLC): 0.8 min (Methode C)

Intermediat 26

4-(1,1-Dioxo-1λ^6-perhydro-1,2,6-thiadiazin-2-yl)-3-methylbenzoesäure



400 mg (1.41 mmol) 4-(1,1-Dioxo-[1,2,6]-thiadiazinan-2-yl)-3-methylbenzoesäuremethylester wurden in 2.50 mL Ethanol suspendiert. Dann wurden 0.63 mL einer 8%igen,

wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung zugegeben und das Gemisch 20 h bei RT gerührt. Der Ansatz wurde i. vac. eingeengt, die verbliebene wässrige Phase mit einer 2 N wässrigen Salzsäurelösung leicht sauer gestellt, und das Produkt mit Ethylacetat ausgiebig extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Produkt als Feststoff erhalten.

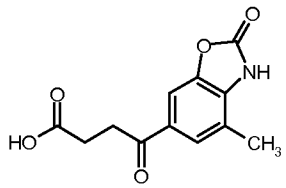
Ausbeute: 380 mg (76% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 271 $(M+H)^+$

R_f : 0.14 (Kieselgel, DCM/MeOH = 95:5)

Intermediat 27

4-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-4-oxobuttersäure



15.3 mL (188 mmol) DMF wurden unter mechanischem Rühren langsam zu 89.5 g (671 mmol) eisgekühltem Aluminiumtrichlorid hinzugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wurde die stark exotherm verlaufende Reaktion 15 min gerührt, bevor ein Gemisch aus 6.72 g (67.1 mmol) Bernsteinsäureanhydrid und 10.0 g (67.0 mmol) 4-Methyl-3*H*-benzoxazol-2-on zugegeben wurde, wodurch die Temperatur des Reaktionsgemisches bis auf 40 °C anstieg. Die Reaktion wurde 3 h bei 80 °C gerührt und anschließend vorsichtig auf Eis gegossen. Die erhaltene wässrige Mischung wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde anschließend mit Kaliumcarbonatlösung ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt, mit 5 M wässriger Salzsäurelösung angesäuert und 30 min unter leichter Kühlung gerührt. Das als Feststoff ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, aus Ethanol umkristallisiert und i. vac. getrocknet.

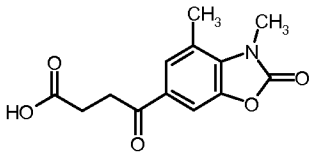
Ausbeute: 5.70 g (34% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 250 $(M+H)^+$

R_f : 0.10 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_4OH = 80:20:2)

Intermediat 28

4-(3,4-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-4-oxo-buttersäure



Zu 82.0 g (615 mmol) Aluminiumtrichlorid wurden unter Eiskühlung und mechanischem Rühren 13.3 mL (173 mmol) DMF langsam zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Eiskühlung entfernt und 15 min gerührt. 10.0 g (61.3 mmol) 3,4-Dimethyl-3*H*-benzoxazol-2-on wurden mit 6.20 g (62.0 mmol) Bernsteinsäureanhydrid vermischt und zu der Reaktionsmischung gegeben. Diese wurde 3 h bei 80 °C gerührt und nach dem Abkühlen auf Eis gegossen. Es wurde 30 min nachgerührt, bevor das als Feststoff ausgefallene Produkt abfiltriert, mit Methanol verrieben und schließlich i. vac. bei 40 °C getrocknet wurde.

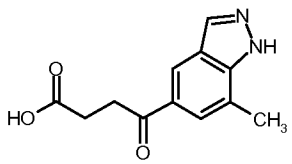
Ausbeute: 1.20 g (7% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 262 $(M-H)^-$

R_f : 0.15 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_4OH = 70:15:15:2)

Intermediat 29

4-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-yl)-4-oxobuttersäure



Zu einer Lösung von 2.11 g (10.0 mmol) 5-Brom-7-methyl-1*H*-indazol in 25.0 mL THF wurden bei RT unter Argonatmosphäre portionsweise 0.400 g (10.0 mmol) Natriumhydrid (60%) zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wurde 15 min bei RT gerührt. Die Mischung wurde auf -77 °C abgekühlt. Dann wurden 15.0 mL (21.0 mmol) sec. Butyllithium (1.4M in Cyclohexan) derart zugetropft, dass die Temperatur der Reaktion nicht über -68 °C anstieg. Nach Beendigung der Zugabe wurde 1 h bei -78 °C gerührt. Dann wurde eine Lösung von 3.30 g (33.0 mmol) Bernsteinsäureanhydrid in 20.0 mL THF langsam zugetropft und nach beendeter Zugabe eine weitere Stunde bei -78 °C gerührt, bevor man das Kältebad entfernte und die Reaktion auf RT kommen ließ. Man ließ 20 h bei RT rühren und löschte die Reaktion dann durch Zugabe von Wasser ab. Die wässrige Phase wurde mit 1M wässriger Salzsäure-Lösung schwach angesäuert und danach mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Natriumsulfat

getrocknet und i. vac. eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels HPLC-MS gereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

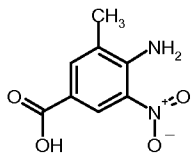
Ausbeute: 40 mg (2% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 233 $(M+H)^+$

R_t (HPLC): 2.3 min (Methode K)

Intermediat 30

4-Amino-3-methyl-5-nitro-benzoesäure



38.20 g (136.0 mmol) 4-Butyrylamino-3-methyl-5-nitro-benzoesäuremethylester wurden in 100 mL 2-Propanol suspendiert. 250 mL wässrige HCl (16%) (1.097 mol) wurden bei RT zugetropft und das Reaktionsgemisch wurde 3 h refluxiert. Dann wurden 50 mL wässrige konz. HCl zugegeben und es wurde weitere 5 h refluxiert. Nach Abkühlen auf RT wurde der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und getrocknet.

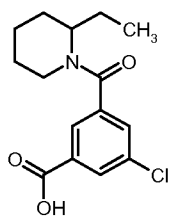
Ausbeute: 22.9 g (86% d.Th.)

ESI-MS: m/z = 195 $(M-H)^-$

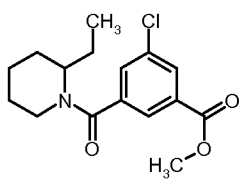
R_t (HPLC-MS): 1.0 min (Methode C)

Intermediat 31

3-Chlor-5-(2-ethyl-piperidin-1-carbonyl)-benzoesäure



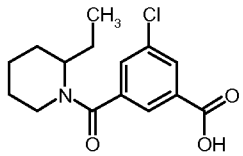
Stufe 1: 3-Chlor-5-(2-ethyl-piperidin-1-carbonyl)-benzoesäuremethylester



500 mg (2.33 mmol) 5-Chlor-isophtalsäuremonomethylester, 0.31 mL (2.33 mmol) 2-Ethylpiperidin, 750 mg (2.33 mmol) TBTU und 0.80 mL (4.67 mmol) DIPEA wurden in 10 mL DCM zusammen gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Kaliumhydrogencarbonat-Lösung (20%) und dann mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde über eine Phasentrennkartusche abgetrennt und zur Trockne einrotiert.

Ausbeute: 800 mg (89% d.Th.)

Stufe 2 3-Chlor-5-(2-ethyl-piperidin-1-carbonyl)-benzoesäure



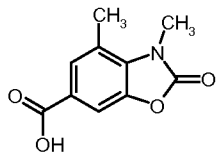
800 mg (2.58 mmol) 3-Chlor-5-(2-ethyl-piperidin-1-carbonyl)-benzoesäuremethylester wurden in einem Gemisch aus 6.0 mL wässriger NaOH-Lösung (4.0 mol/L) und 5.0 mL Methanol 2 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne einrotiert, der Rückstand mit 2M wässriger Salzsäure-Lösungsauer gestellt und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde über ein Phasentrennkartusche abgetrennt und zur Trockne einrotiert.

Ausbeute: 700 mg (92% d.Th.)

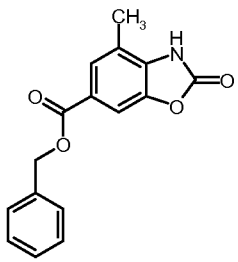
ESI-MS: m/z = 296/298 (Cl) $(M+H)^+$

Intermediat 32

3,4-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-carbonsäure



Stufe 1 4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-carbonsäurebenzylester



Zu 966 mg (5.00 mmol) 4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-carbonsäure und 3.10 mL (30.0 mmol) Benzylalkohol in 20 mL THF wurden 1.53 mL (11.0 mmol) TEA gegeben. Dann wurden 1.76 g (5.50 mmol) TBTU zugegeben und das Reaktionsgemisch 4 h bei RT gerührt und anschließend zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mit Wasser und EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde über Natiumsulfat getrocknet und i.vac. eingeengt.

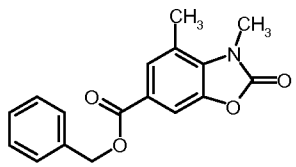
Ausbeute: 850 mg (60% d.Th.)

ESI-MS: m/z = 282 $(M-H)^-$

R_t (HPLC-MS): 3.76 min (Methode E)

R_f: 0.79 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:3)

Stufe 2 3,4-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-carbonsäurebenzylester



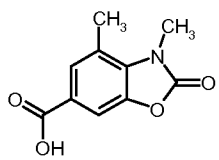
Zu 800 mg (2.82 mmol) 4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-carbonsäure-benzylester in 10 mL THF wurden 340 mg (3.00 mmol) Kalium-*tert*-butylat gegeben und 30 min bei RT gerührt. 0.34 mL (5.52 mmol) Methyliodid wurden zugetropft und das Reaktionsgemisch 2 h bei RT gerührt. Es wurden 340 mg (3mmol) Kalium-*tert*-butylat und 0.34 mL (5.52 mmol) Methyliodid zugegeben und weitergerührt. Dann wurden nochmals 1.03 mL Methyliodid zugegeben und weiter gerührt bis vollständiger Umsatz erfolgt war. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne einrotiert und mit Wasser und EtoAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet und i.vac. eingeengt.

Ausbeute: 810 mg (97% d.Th.)

ESI-MS: m/z = 315 $(M+NH_4)^+$

R_t (HPLC-MS): 4.17 min (Methode E)

Stufe 3 3,4-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-carbonsäure



800 mg (2.69 mmol) 3,4-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-carbonsäure-benzyl-

ester und 200 mg Palladium auf Kohle (10%) wurden in 20 mL Methanol suspendiert und 2.5 h bei RT in einer Wasserstoff-Atmosphäre von 50 psi hydriert. Nach Filtration des Reaktionsgemisches wurde das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Der Rückstand wurde mit Diethylether verrieben, der Feststoff abgesaugt und im ULTS getrocknet.

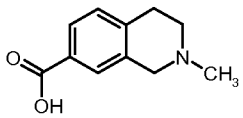
Ausbeute: 480 mg (86% d.Th.)

ESI-MS: m/z = 206 $(M-H)^-$

R_t (HPLC-MS): 2.38 min (Methode E)

Intermediat 33

2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-carbonsäure



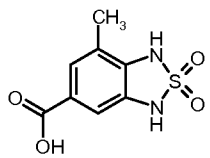
1.67 g (7.82 mmol) 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-7-carbonsäure-Hydrochlorid wurden in 10.0 mL Ameisensäure suspendiert. Nach Zugabe von 3.40 mL Formaldehyd (37% in Wasser) wurde das Reaktionsgemisch über Nacht bei 70°C gerührt und dann zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde in Wasser suspendiert, mit einer 2M wässrigen Salzsäure-Lösung sauer gestellt und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit Eiswasser versetzt, das ausgefallene Produkt abgesaugt und im ULTS getrocknet.

Ausbeute: 933 mg (52% d.Th.)

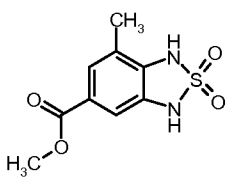
ESI-MS: m/z = 192 $(M+H)^+$

Intermediat 34

7-Methyl-2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2 λ^6-benzo[1,2,5]thiadiazol-5-carbonsäure



Stufe 1 7-Methyl-2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2 λ^6-benzo[1,2,5]thiadiazol-carbonsäuremethylester



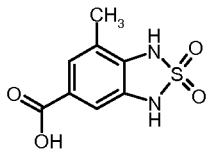
1 g (5.55mmol) 3,4-Diamino-5-methyl-benzoesäuremethylester wurde in 30 mL Pyridin suspendiert. 1.07 g (11.0 mmol) Sulfamid wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch 5 h refluxiert und über Nacht bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i.vac. wurde der erhaltene Rückstand in 1M wässriger Salzsäure-Lösung aufgenommen und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das Produkt wurde chromatographisch (HPLC) gereinigt und die Produkt enthaltenden Fraktionen gefriergetrocknet.

Ausbeute: 400 mg (30% d.Th.)

ESI-MS: m/z = 241 $(M-H)^-$

R_t (HPLC-MS): 1.07 min (Methode Methode C)

Stufe 2 7-Methyl-2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2 λ^6-benzo[1,2,5]thiadiazol-5-carbonsäure



Zu 400 mg (1.65 mmol) 7-Methyl-2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2 λ^6-benzo[1,2,5]thiadiazol-carbonsäuremethylester in 25 mL THF wurden 2.10 mL einer 4M wässrigen NaOH-Lösung gegeben und das Reaktionsgemisch bei RT gerührt. Das THF wurde abgedampft und 2.10 mL einer 4M wässrigen Salzsäure-Lösung wurden zugegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt.

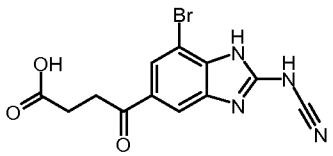
Ausbeute: 260 mg (69% d.Th.)

ESI-MS: m/z = 227 $(M-H)^-$

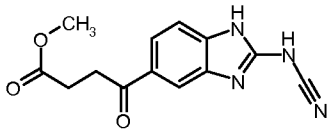
R_t (HPLC-MS): 0.84 min (Methode C)

Intermediat 35

4-(7-Brom-2-cyanamino-1H-benzomidazol-5-yl)-4-oxo-buttersäure



Stufe 1 4-(2-Cyanamino-1*H*-benzimidazol-5-yl)-4-oxo-buttersäuremethylester



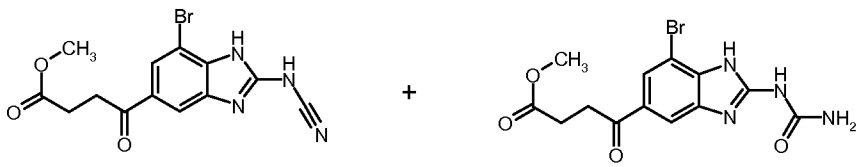
1.00 g (4.5 mmol) 4-(3,4-Diamino-phenyl)-4-oxo-buttersäuremethylester, 1.26 g (5 mmol) 2,2-Diphenoxy-vinylcyanamid, 0.86 mL (5 mmol) DIPEA und 50 mL 2-Propanol wurden 2 h refluxiert und dann zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mit 150 mL DIPE über Nacht verrührt und der ausgefallene Feststoff abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 900 mg (74% d.Th.)

ESI-MS: m/z = 27127 $(M-H)^-$

R_t (HPLC-MS): 0.95 min (Methode C)

Stufe 2 <u>4-(7-Brom-2-cyanamino-1*H*-benzimidazol-5-yl)-4-oxo-buttersäuremethyl ester und 4-(7-Brom-2-ureido-1*H*-benzimidazol-5-yl)-4-oxo-buttersäure-methylester</u>



Zu 1.00 g (3.67 mmol) 4-(2-Cyanamino-1*H*-benzimidazol-5-yl)-4-oxo-buttersäuremethyl-ester in 40 mL Essigsäure wurden 607 mg (7.4 mmol) Natriumacetat und 0.19 mL (3.7 mmol) Brom gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei 60°C gerührt und dann zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographisch (HPLC) gereinigt und die das Produkt enthaltenden Fraktionen vereinigt und zur Trockne eingedampft.

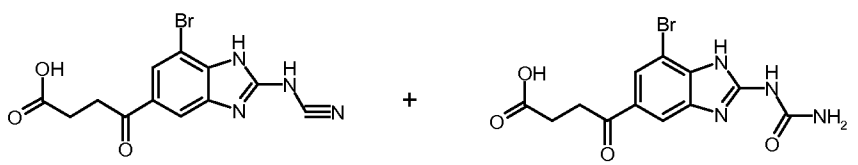
Das Produkt liegt im Gemisch mit der Harnstoffverbindung vor.

Ausbeute: 351 mg (17% d.Th.)

ESI-MS: m/z = 349/351 (Br) $(M-H)^-$

R_t (HPLC-MS): 0.95 min (Methode C)

Stufe 3 <u>4-(7-Brom-2-cyanoamino-1*H*-benzimidazol-5-yl)-4-oxo-buttersäure und 4-(7-Brom-2-ureido-1*H*-benzimidazol-5-yl)-4-oxo-buttersäure</u>



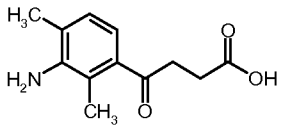
Zu 220 mg (0.63 mmol) 4-(7-Brom-2-cyanoamino-1*H*-benzimidazol-5-yl)-4-oxo-buttersäuremethylester (Gemisch mit Harnstoff-Verbindung) in 10 mL THF wurden 24 mg (1.00 mmol) Lithiumhydroxid und 5.0 mL Wasser gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei RT gerührt, das THF abrotiert und 30 mL Wasser zugegeben. Das Gemisch wurde mit einer 1M wässrigen Salzsäure-Lösung sauer gestellt und der ausgefallene Feststoff abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 190 mg (90% d.Th.)

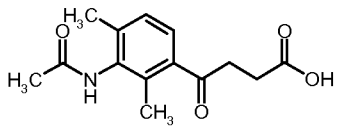
R_t (HPLC-MS): 2.4 min (Methode E)

Intermediat 36

4-(3-Amino-2,4-dimethylphenyl)-4-oxo-buttersäure-hydrochlorid



Stufe 1 4-(3-Acetylamino-2,4-dimethyl-phenyl)-4-oxo-buttersäure



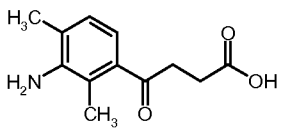
Zu 50.0 g (375 mmol) Aluminiumchlorid wurden 8.10 mL (105.16 mmol) DMF langsam unter Eiskühlung zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 15 min gerührt. 6.10 g (37.4 mmol) *N*-(2,6-Dimethylphenyl)-acetamid und 3.78 g (37.4 mmol) Bernsteinsäureanhydrid wurden gemischt und zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei 80°C gerührt, dann, nach Abkühlen, auf Eis gegossen und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mit DIPE verrührt und das ausgefallene Produkt abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 1.85 g (19% d.Th.)

ESI-MS: m/z = 264 $(M+H)^+$

R_f: 0.06 min (Kieselgel; DCM/Cyc/MeOH/NH_4OH 70:15:15:2)

Stufe 2 4-(3-Amino-2,4-dimethylphenyl)-4-oxo-buttersäure-hydrochlorid



1.85 g (7.03 mmol) 4-(3-Acetylamino-2,4-dimethyl-phenyl)-4-oxo-buttersäure wurden in 25 mL Dioxan suspendiert und mit 25 mL einer 4M wässrigen Salzsäure-Lösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht refluxiert und dann zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mit EtOAc und Ethanol verrührt, das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt und getrocknet.

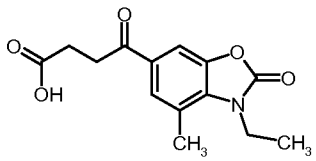
Ausbeute: 1.7 g (94% d.Th.)

ESI-MS: m/z = 222 $(M+H)^+$

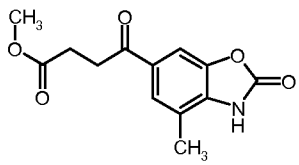
R_f: 0.06 min (Kieselgel; DCM/Cyc/MeOH/NH_4OH 70:15:15:2)

Intermediat 37

4-(3-Ethyl-4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl)-4-oxo-buttersäure



Stufe 1 4-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl)-4-oxo-buttersäure-methylester



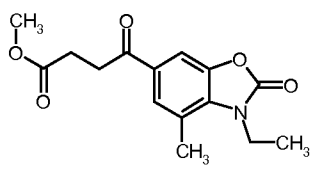
2.00 g (8.03 mmol) 4-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl)-4-oxo-buttersäure wurden in 100 mL HCl in Methanol über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne einrotiert.

Ausbeute: 1.80 g (85% d.Th.)

ESI-MS: m/z = 264 $(M+H)^+$

R_t (HPLC-MS): 1.11 min (Methode C)

Stufe 2 4-(3-Ethyl-4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl)-4-oxo-buttersäuremethylester



Zu 1.00 g (3.79 mmol) 4-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl)-4-oxo-butter-

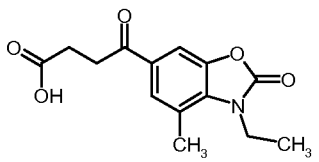
säuremethylester in 30 mL DMF wurden 0.315 mL (3.90 mmol) Iodethan und 3.94 g (12.1 mmol) Cäsiumcarbonat gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt und anschließend mittels präparativer HPLC-MS aufgereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 900 mg (81% d.Th.)

ESI-MS: m/z = 292 $(M+H)^+$

R_t (HPLC-MS): 1.31 min (Methode C)

Stufe 3 4-(3-Ethyl-4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl)-4-oxo-buttersäure



Zu 200 mg (0.69 mmol) 4-(3-Ethyl-4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl)-4-oxo-buttersäuremethylester in 4 mL THF wurden 24.8 mg (1.04 mmol) Lithiumhydroxid (gelöst in 1 mL Wasser) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt und dann zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde in Wasser supendiert und mit Ameisensäure sauer gestellt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet.

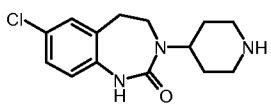
Ausbeute: 110 mg (81% d.Th.)

ESI-MS: m/z = 276 $(M-H)^-$

R_t (HPLC-MS): 1.11 min (Methode C)

Intermediat 38:

7-Chlor-3-piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on



Zu 1.23 g (5.0 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on in 10 mL Tetrachlorkohlenstoff wurden 801 mg (6.0 mmol) N-Chlorsuccinimid zugegeben und der Reaktionsansatz wurde 3 Tage unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand wurde mittels flash-Chromatographie aufgereinigt. Die Produktfraktionen wurden vereinigt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zur weiteren Aufreinigung wurden die Produktfraktionen

mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingeengt.

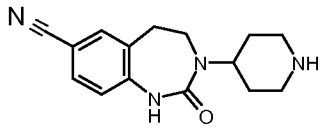
Ausbeute: 420 mg (30% d.Th.)

ESI-MS: m/z = 280/282 $(M+H)^+$

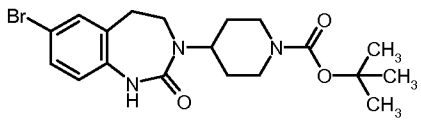
R_t (HPLC-MS): 2.04 min (Methode E)

Intermediat 39

2-Oxo-3-piperidin-4-yl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1,3-benzodiazepin-7-carbonitril-trifluoracetat



Stufe 1: 4-(7-Brom-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester

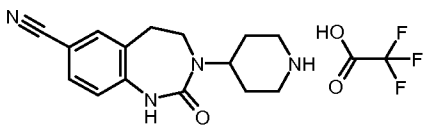


Zu einer Lösung von 657 mg (6.20 mmol) Natriumcarbonat in 50 mL Wasser wurde eine Lösung von 2.00 g (6.17 mmol) 7-Brom-3-piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on in 100 mL THF bei RT zugegeben, gefolgt von einer Lösung aus 1.48 g (6.80 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat in 30 mL THF. Die Reaktion wurde über Nacht nachgerührt. Das organische Lösungsmittel wurde i.vac. entfernt und das als Feststoff ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und i.vac. getrocknet.

Ausbeute: 193 mg (43% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 424 / 426 $(M+H)^+$ (Br)

Stufe 2: 2-Oxo-3-piperidin-4-yl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1,3-benzodiazepin-7-carbonitril-trifluoracetat



0.283 g (0.67 mmol) 4-(7-Brom-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester, 44 mg (0.37 mmol) Zinkcyanid, 9.7 mg (0.029 mmol) Pd(TFA)2, 24 mg (0.059 mmol) 2-Di-*tert*-butylphosphino-1,1'-binaphthyl und 9 mg (0.13 mmol) Zinkstaub wurden in 3.60 mL Dimethylacetamid verrührt und in der Mikrowelle 5

min auf 150°C erhitzt. Der Ansatz wurde abgekühlt, über eine Fritte filtriert und einrotiert. Der Rückstand wurde in 10 mL DCM unter Zugabe von 2.0 mL Trifluoressigsäure bei RT über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde i.vac. eingeengt und der verbliebene Rückstand mit Diethylether verrührt. Das als Feststoff ausgefallene Produkt wurde abgesaugt und i.vac. getrocknet.

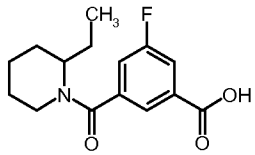
Ausbeute: 180 mg (70% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 271

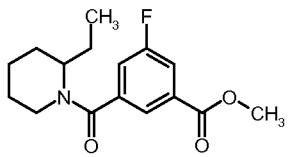
R_t(HPLC) = 1.60 min (Methode C)

Intermediat 40

3-(2-Ethyl-piperidin-1-carbonyl)-5-fluor-benzoesäure



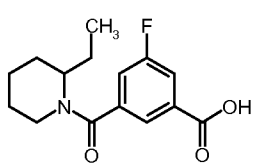
Stufe 1 <u>3-(2-Ethyl-piperidin-1-carbonyl)-5-fluor-benzoesäuremethylester</u>



350 mg (1.41 mmol) 5-Fluor-isophtalsäuremonomethylester, 0.19 ml (1.43 mmol) 2-Ethyl-piperidin, 0.49 mL (2.86 mmol) DIPEA, und 455 mg (1.41 mmol) TBTU wurden in 10 mL Dichlormethan suspendiert und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Kaliumhydrogencarbonat-Lösung (20%) und Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde über Phasentrennkartusche abgetrennt und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wird mit mittels MPLC gereinigt und die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereint und zur Trockne einrotiert.

Ausbeute: 290 mg (70% d.Th.)

Stufe 2 <u>3-(2-Ethyl-piperidin-1-carbonyl)-5-fluor-benzoesäure</u>



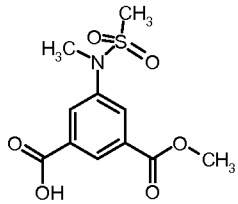
290 mg (15.0 mmol) 3-(2-Ethyl-piperidin-1-carbonyl)-5-fluor-benzoesäuremethylester wurden zu 5.0 mL 3 M NaOH und 5.0 mL Methanol gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Methanol wurde abrotiert, der Rückstand mit 2 M wässriger Salzsäure-Lösung sauer gestellt und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde über ein Phasentrennkartusche abgetrennt und zur Trockne einrotiert.

Ausbeute: 270 mg (98% d.Th.)

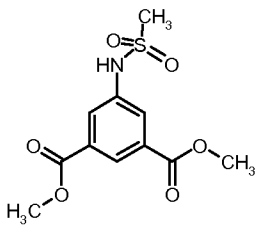
R_t: 2.81 min

Intermediat 41

5-(Methanesulfonyl-methylamino)-isophtalsäuremonomethylester



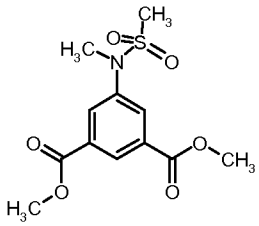
Stufe 1 5-Methansulfonylamino-isophtalsäuredimethylester



Zu 25 g (117 mmol) Dimethyl-5-Aminoisophtalat in 100 mL DCM wurden 18.8 mL (234 mmol) Pyridin gegeben. Das Gemisch wurde auf 0°C gekühlt und mit 10.1 mL (129 mmol) Methansulfonylchlorid versetzt. Man ließ auf RT kommen und rührte 2 h. Dann wurde das Gemisch mit 1M wässriger Salzsäure-Lösung ausgeschüttelt. Der in der organischen Phase ausgefallene Feststoff wurde abgesaut und getrocknet und ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 35 g (36% d.Th.)

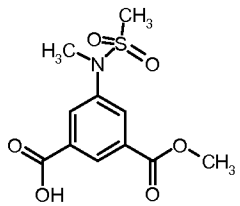
Stufe 2 5-(Methanesulfonyl-methylamino)-isophtalsäuredimethylester



9.47 g (237 mmol) Natriumhydrid (60%ig) wurden in 50 mL DMF verrührt. 34.0 g (118 mmol) 5-Methansulfonylamino-isophtalsäuredimethylester und 17.7 mL (237 mmol) Methyliodid wurden nacheinander zugegeben. Das Reaktionsgemsich wurde 1 h bei RT gerührt und dann mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet, gefiltert und zur Trockne einrotiert. Das so erhaltene Produkt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 35 g (36% d.Th.)

Stufe 3 <u>5-(Methanesulfonyl-methylamino)-isophtalsäuremonomethylester</u>



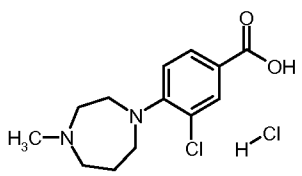
Ein Gemisch aus 35.0 g (116 mmol) 5-(Methanesulfonyl-methyl-amino)-isophtalsäure-dimethylester in 70 mL Methanol 70 mL THF wurde auf 0°C gekühlt und mit 116 mL 1 M NaOH versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h bei RT gerührt. Methanol und THF wurden abrotiert, der Rückstand mit 1 M wässriger Salzsäure-Lösung angesäuert und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, gefiltert und zur Trockne einrotiert.

Ausbeute: 9.9 g (30% d.Th.)

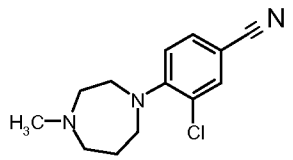
EI-MS: (m/z) = 286 $(2M-H)^-$

<u>Intermediat 42</u>

<u>3-Chlor-4-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-benzoesäure-Hydrochlorid</u>



Stufe 1 3-Chlor-4-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-benzonitril



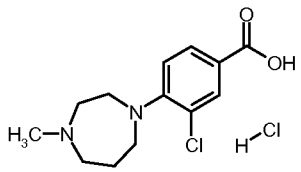
4.67 g (30.0 mmol) 3-Chlor-4-Fluorbenzonitril und 3.43 g (30.0 mmol) 1-Methylhomopiperazin in 5 mL DIPEA 6 h bei 90°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne einrotiert und der Rückstand mit DCM und Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet, gefiltert und eingeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch (Kieselgel; DCM/EtOH 8:2 – 4:6) gereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereint und zur Trockne einrotiert.

Ausbeute: 5.3 g (71% d.Th.)

EI-MS: m/z = 250/252 (Cl) $(M+H)^+$

R_f: 0.2 min (Kieselgel; DCM/EtOH 19:1)

Stufe 2 3-Chlor-4-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-benzoesäure Hydrochlorid



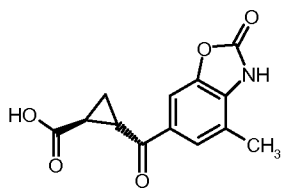
5.30 g (21.2 mmol) 3-Chlor-4-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-benzonitril wurden in 50 mL wässriger Kaliumhydroxid-Lösung (25%ig) 12 h refluxiert. Nach dem Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch mit konz. HCl auf pH 6 angesäuert. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 6.4 g (99% d.Th.)

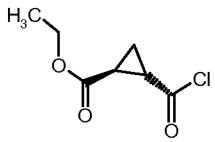
EI-MS: m/z = 269/271 (Cl) $(M+H)^+$

Intermediat 43

2-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-carbonyl)-cyclopropancarbonsäure



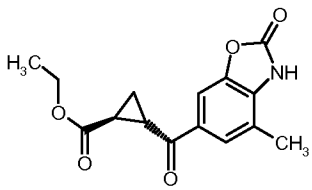
Stufe 1 2-Chlorcarbonyl-cyclopropancarbonsäureethylester



6.33 g (40.0 mmol) Cyclopropan-1,2-dicarbonsäuremonoethylester wurden in 29.2 mL (400 mmol) Thionylchlorid 2 h bei 40°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne einrotiert und der Rückstand ohne weitere Aufarbeitung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 7.0 g (99% d.Th.)

Stufe 2 2-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-carbonyl)-cyclopropan-carbonsäureethylester



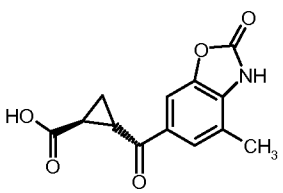
1.8 g (10 mmol) 2-Chlorcarbonyl-cyclopropancarbonsäureethylester, 4.0 g (30 mmol) Aluminiumchlorid und 1.5 g (10 mmol) 4-Methyl-3H-benzooxazol-2-on wurden gemischt und 1.5 h auf 130°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Abkühlen mit Eiswasser versetzt und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels HPLC gereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereint und das ACN wurde abrotiert. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 310 mg (11% d.Th.)

EI-MS: m/z = 290 $(M+H)^+$

R_t: 3.29 min (Methode E)

Stufe 3 2-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-carbonyl)-cyclopropan-carbonsäure



300 mg (1.04 mmol) 2-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-carbonyl)-cyclopropan-

carbonsäureethylester wurden in 10 ml Ethanol und 5 ml 1M NaOH-Lösung 4h bei RT rührengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne einrotiert, der Rückstand wurde in Wasser gelöst, mit 1M HCl sauergestellt und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet, gefiltert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mit Diethylether und MeOH kristallisiert, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 200 mg (74% d.Th.)

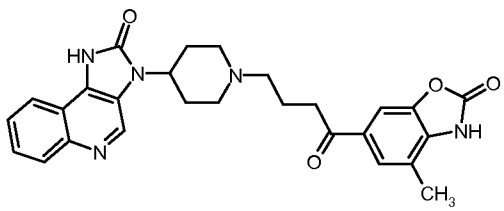
EI-MS: m/z = 260 $(M-H)^-$

R_t: 2.35 min (Methode E)

Herstellung der Endverbindungen:

Beispiel 1:

3-{1-[4-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-4-oxobutyl]-piperidin-4-yl}-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]chinolin-2-on



Ein Gemisch aus 70 mg (0.26 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]chinolin-2-on, 66 mg (0.26 mmol) 6-(4-Chlorbutyryl)-4-methyl-3*H*-benzoxazol-2-on und 0.045 mL (0.26 mmol) DIPEA in 1.8 mL DMF wurde über Nacht bei 70 °C geschüttelt. Nach Zugabe von 0.05 mL Ameisensäure und 0.20 mL Wasser wurde die entstandene Lösung mittels präparativer HPLC-MS aufgereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

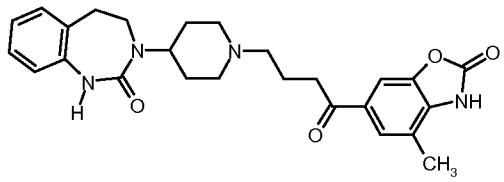
Ausbeute: 13 mg (10% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 486 $(M+H)^+$

R_t (HPLC): 2.4 min (Methode A)

Beispiel 2:

3-{1-[4-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-4-oxo-butyl]-piperidin-4-yl}-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on



Ein Gemisch aus 70 mg (0.29 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on, 72 mg (0.29 mmol) 6-(4-Chlorbutyryl)-4-methyl-3*H*-benzoxazol-2-on und 0.049 mL (0.26 mmol) DIPEA in 1.8 mL DMF wurde über Nacht bei 70°C geschüttelt. Nach Zugabe von 0.05 mL Ameisensäure und 0.20 mL Wasser wurde die entstandene Lösung mittels präparativer HPLC-MS aufgereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden gefriergetrocknet

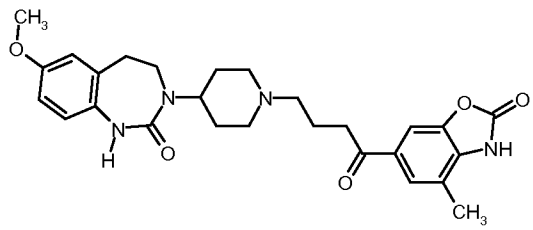
Ausbeute: 10 mg (8% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 463 $(M+H)^+$

R_t (HPLC): 3.5 min (Methode A)

Beispiel 3:

7-Methoxy-3-{1-[4-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-4-oxo-butyl]-piperidin-4-yl}-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on



Ein Gemisch aus 70 mg (0.25 mmol) 7-Methoxy-3-piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on, 64 mg (0.25 mmol) 6-(4-Chlorbutyryl)-4-methyl-3*H*-benzoxazol-2-on und 0.049 mL (0.29 mmol) DIPEA in 1.8 mL DMF wurde über Nacht bei 70 °C geschüttelt. Nach Zugabe von 0.05 mL Ameisensäure und 0.20 mL Wasser wurde die entstandene Lösung mittels präparativer HPLC-MS aufgereinigt. Durch Gefriertrocknung der entsprechenden Fraktionen wurde das Produkt erhalten.

Ausbeute: 10 mg (8% d. Th.)

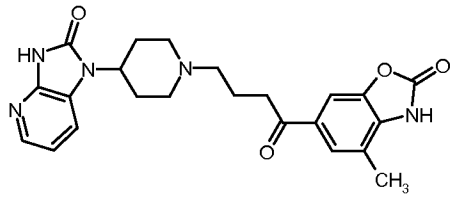
ESI-MS: m/z = 493 $(M+H)^+$

R_t (HPLC): 3.6 min (Methode A)

Beispiel 4:

1-{1-[4-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-4-oxobutyl]-piperidin-4-yl}-1,3-

dihydroimidazo[4,5-*b*]pyridin-2-on



300 mg (1.03 mmol) 1-Piperidin-4-yl-1,3-dihydroimidazo[4,5-*b*]pyridin-2-on und 368 mg (1.45 mmol) 6-(4-Chlorbutyryl)-4-methyl-3*H*-benzoxazol-2-on wurde zusammen mit 0.258 (1.50 mmol) DIPEA in 3.00 mL DMF bei 50 °C 20 h geschüttelt. Nach Zugabe von 0.05 mL Ameisensäure und 0.20 mL Wasser wurde die entstandene Lösung mittels HPLC-MS aufgereinigt. Nach Lyophilisation der entsprechenden Fraktionen wurde das Produkt erhalten.

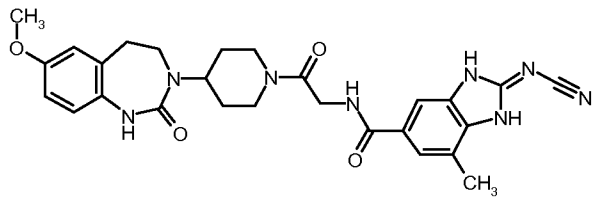
Ausbeute: 80 mg (18% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 436 $(M+H)^+$

R_t (HPLC): 2.4 min (Methode B)

Beispiel 5:

2-Cyanimino-7-methyl-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäure-{2-[4-(7-methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



60 mg (0.18 mmol) 3-[1-(2-Aminoacetyl)-piperidin-4-yl]-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on und 39 mg (0.18 mmol) 2-Cyanoimino-7-methyl-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäure wurden in 1.80 mL DMF mit 64 mg (0.20 mmol) TBTU und 0.053 mL (0.38 mmol) Triethylamin zusammengegeben und 1 h bei RT geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wurde mittels präparativer HPLC-MS aufgereinigt. Nach Lyophilisation der entsprechenden Fraktionen wurde das Produkt erhalten.

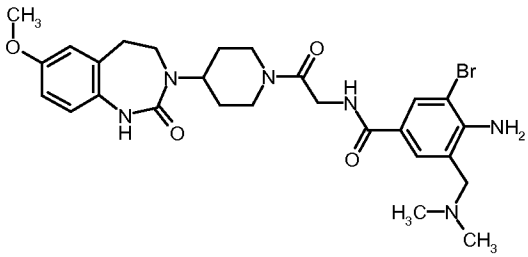
Ausbeute: 16 mg (16% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 531 $(M+H)^+$

R_t (HPLC): 3.8 min (Methode B)

Beispiel 6:

4-Amino-3-brom-5-dimethylaminomethyl-*N*-{2-[4-(7-methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-benzamid



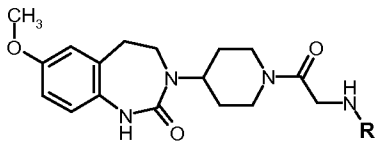
70 mg (0.21 mmol) 3-[1-(2-Aminoacetyl)-piperidin-4-yl]-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on und 65 mg (0.21 mmol) 4-Amino-3-brom-5-dimethylaminomethyl-benzoesäure wurden in 1.8 mL DMF bei RT gelöst. Es wurden 0.088 mL (0.63 mmol) Triethylamin zugegeben und anschließend 20 h bei RT gerührt. Durch Aufreinigung mittels HPLC-MS wurde das Produkt als Lyophilisat aus den entsprechenden Fraktionen erhalten.

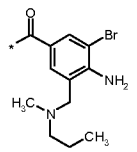
Ausbeute: 43 mg (35% d. Th.)

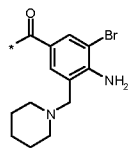
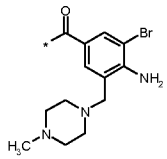
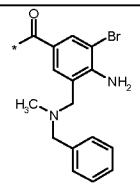
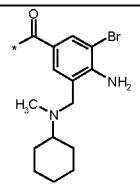
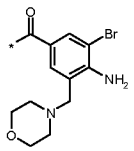
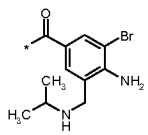
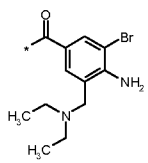
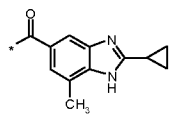
ESI-MS: m/z = 587 / 589 $(M+H)^+$ (Br)

R_t (HPLC): 2.7 min (Methode E)

Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 0.18 – 0.36 mmol 3-[1-(2-Amino-acetyl)-piperidin-4-yl]-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on und 1.0 eq der jeweiligen Säure hergestellt:

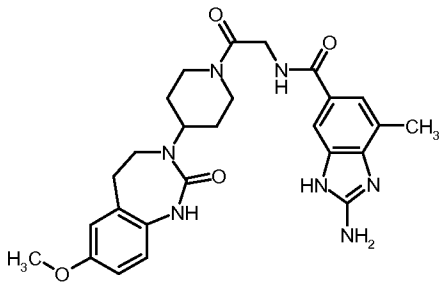


Beispiel	R	Amin	Ausbeute	ESI-MS	R_t (HPLC) (Methode)
7		70 mg	50%	m/z 615 / 617 (Br)	2.9 min (Methode E)

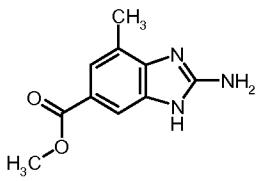
Beispiel	R	Amin	Ausbeute	ESI-MS	R_t (HPLC) (Methode)
8		70 mg	43%	m/z 627 / 629 (Br)	2.9 min (Methode E)
9		70 mg	45%	m/z 642 / 644 (Br)	2.8 min (Methode E)
10		70 mg	47%	m/z 663 / 665 (Br)	3.2 min (Methode E)
11		70 mg	59%	m/z 655 / 657 (Br)	3.2 min (Methode E)
12		70 mg	46%	m/z 629 / 631 (Br)	2.7 min (Methode E)
13		70 mg	43%	m/z 601 / 603 (Br)	2.8 min (Methode E)
14		100 mg	32%	m/z 571 / 573 (Br)	3.7 min (Methode G)
15		100 mg	19%	m/z 531	3.5 min (Methode G)

Beispiel 16:

2-Amino-7-methyl-3*H*-benzimidazol-5-carbonsäure-{2-[4-(7-methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxoethyl}-amid



16a) 2-Amino-7-methyl-3*H*-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester



Zu einer Lösung von 1.00 g (5.55 mmol) 3,4-Diamino-5-methylbenzoesäuremethylester in 3.00 mL DMF wurden bei RT 2.80 mL (8.40 mmol) einer Bromcyan-Lösung (3 M in DCM) zugetropft. Die Reaktion wurde 20 h bei RT gerührt und anschließend auf 100 mL Wasser gegossen. Nach Zugabe von gesättigter wässriger Kaliumcarbonatlösung fiel das Produkt als Feststoff aus der wässrigen Lösung aus. Die Substanz wurde abgesaugt und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 510 mg (45% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 206 $(M+H)^+$

R_t (HPLC): 0.8 min (Methode C)

16b) 2-Amino-7-methyl-3*H*-benzimidazol-5-carbonsäure-{2-[4-(7-methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxoethyl}-amid

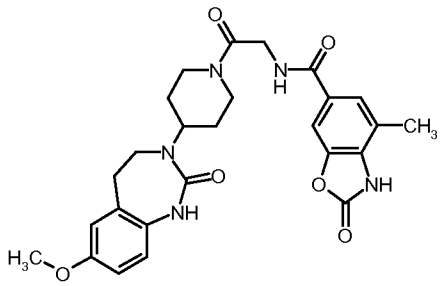
3.10 mL einer 4.0 M wässrigen NaOH-Lösung wurden zu 30 mL THF gegeben. Zu dieser Lösung wurden 510 mg (2.49 mmol) 2-Amino-7-methyl-3*H*-benzimidazol-5-carbonsäure-methylester hinzugefügt und die Reaktion 20 h bei RT gerührt. 600 mg (2.75 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat wurden in 15 mL THF gelöst und zu der Reaktionsmischung gegeben. Nach 3 Tagen wurde die Reaktionsmischung mit 10%iger (w/v), wässriger Zitronensäure-Lösung sauer gestellt, Wasser zugegeben und das organische Lösungsmittel i. vac.

entfernt. Die als Feststoff ausgefallene, BOC-geschützte Carbonsäure wurde abfiltriert und i. vac. getrocknet (200 mg, R_t (HPLC) = 1.0 min (Methode C)).
105 mg (0.36 mmol) der Carbonsäure wurden zusammen mit 120 mg (0.36 mmol) 3-[1-(2-Aminoacetyl)-piperidin-4-yl]-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on in 3.60 mL DMF gegeben. Dann wurden 127 mg (0.40 mmol) TBTU und 0.106 mL (0.76 mmol) Triethylamin zugegeben und der Ansatz 1 h bei RT geschüttelt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert, in 1.80 mL (2.25 mmol) methanolischer Salzsäure (1.3 M) suspendiert und 20 h bei RT gerührt. Das ausgefallene Produkt wurde abfiltriert und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 58 mg
ESI-MS: m/z = 506 $(M+H)^+$
R_t (HPLC): 1.0 min (Methode C)

Beispiel 17:

4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazole-6-carbonsäure-{2-[4-(7-methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

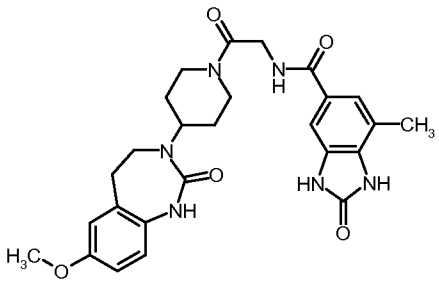


Zu einer Mischung aus 60 mg (0.18 mmol) 3-[1-(2-Aminoacetyl)-piperidin-4-yl]-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on und 36 mg (0.19 mmol) 4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-carbonsäure in 1.0 mL DMF wurden 64 mg (0.20 mmol) TBTU und 0.053 mL (0.38 mmol) Triethylamin hinzugegeben. Die Reaktion wurde 1 h bei RT geschüttelt und anschließend ohne weitere Aufarbeitung mittels präparativer HPLC-MS aufgereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 36 mg (39% d. Th.)
ESI-MS: m/z = 508 $(M+H)^+$
R_t (HPLC): 3.3 min (Methode A)

Beispiel 18:

7-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäure-{2-[4-(7-methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



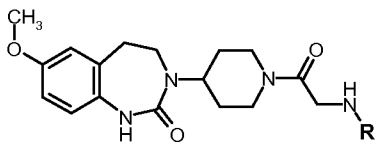
Zu einer Mischung aus 60 mg (0.18 mmol) 3-[1-(2-Aminoacetyl)-piperidin-4-yl]-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on und 35 mg (0.18 mmol) 7-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäure in 1.0 mL DMF wurden 64 mg (0.20 mmol) TBTU und 0.053 mL (0.38 mmol) Triethylamin hinzu gegeben. Die Reaktion wurde 1 h bei RT geschüttelt und anschließend ohne weitere Aufarbeitung mittels präparativer HPLC-MS gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

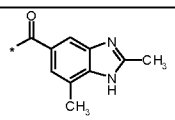
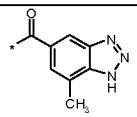
Ausbeute: 36 mg (39% d. Th.)

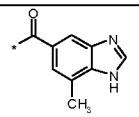
ESI-MS: m/z = 507 $(M+H)^+$

R_t (HPLC): 3.7 min (Methode B)

Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 0.18 mmol 3-[1-(2-Aminoacetyl)-piperidin-4-yl]-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on und 1.0 eq der entsprechenden Säure hergestellt:

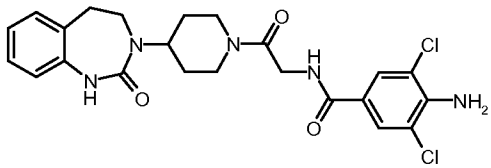


Beispiel	R	Ausbeute	ESI-MS	R_t (HPLC) (Methode)
19		34%	m/z 505	2.8 min (Methode B)
20		36%	m/z 492	3.9 min (Methode B)

Beispiel	R	Ausbeute	ESI-MS	R_t (HPLC) (Methode)
21		37%	m/z 491	2.9 min (Methode B)

Beispiel 22:

4-Amino-3,5-dichloro-N-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-benzamid



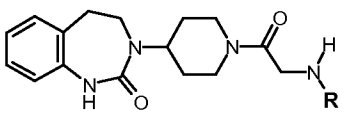
48 mg (0.23 mmol) 3,5-Dichlor-4-aminobenzoesäure wurden mit 80 mg (0.25 mmol) TBTU, 1.0 mL DMF und 0.070 mL (0.50 mmol) Triethylamin 5 min bei RT gerührt. Dann wurde eine Lösung von 70 mg (0.23 mmol) 3-[1-(2-Aminoacetyl)-piperidin-4-yl]-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on in 0.8 mL DMF zugegeben. Die Mischung wurde 20 h bei RT geschüttelt und anschließend ohne weitere Aufarbeitung mittels präparativer HPLC-MS gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 47 mg (41% d. Th.)

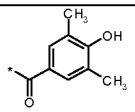
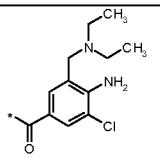
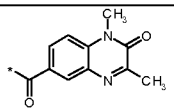
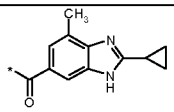
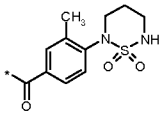
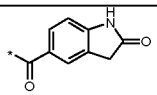
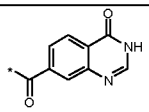
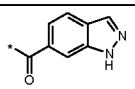
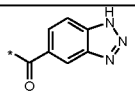
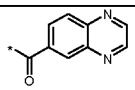
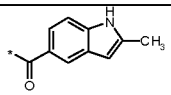
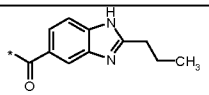
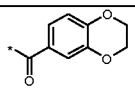
ESI-MS: m/z = 490 / 492 / 494 $(M+H)^+$ (2 Cl)

R_t (HPLC): 3.6 min (Methode F)

Analog wurden folgende Verbindungen aus 0.23 mmol der jeweiligen Benzoesäure und 1 eq 3-[1-(2-Aminoacetyl)-piperidin-4-yl]-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on hergestellt:

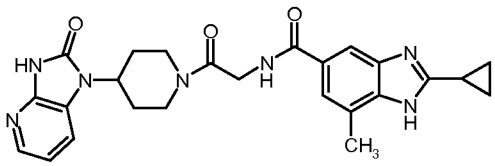


Beispiel	R	Ausbeute	ESI-MS	R_t (HPLC) (Methode)

Beispiel	R	Ausbeute	ESI-MS	R_t (HPLC) (Methode)
23		17%	m/z 451	3.3 min (Methode F)
24		25%	m/z 541 / 543 (Cl)	2.5 min (Methode F)
25		29%	m/z 503	3.1 min (Methode F)
26		28%	m/z 501	2.2 min (Methode F)
27		24%	m/z 555	3.3 min (Methode F)
28		25%	m/z 555	2.7 min (Methode F)
29		9%	m/z 475	2.8 min (Methode F)
30		44%	m/z 447	3.0 min (Methode F)
31		36%	m/z 448	3.0 min (Methode F)
32		40%	m/z 459	3.0 min (Methode F)
33		34%	m/z 460	3.4 min (Methode F)
34		61%	m/z 489	2.2 min (Methode F)
35		56%	m/z 465	3.3 min (Methode F)

Beispiel 36:

2-Cyclopropyl-7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäure-2-oxo-2-[4-(2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-amid



55 mg (0.20 mmol) 1-[1-(2-Amino-acetyl)-piperidin-4-yl]-1,3-dihydroimidazo[4,5-*b*]pyridin-2-on und 43 mg (0.20 mmol) 2-Cyclopropyl-7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäure wurden in 2.00 mL DMF mit 80 mg (0.25 mmol) TBTU und 0.063 mL (0.45 mmol) Triethylamin zusammengegeben und 20 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mittels präparativer HPLC-MS aufgereinigt. Nach Lyophilisation der entsprechenden Fraktionen wurde das Produkt erhalten.

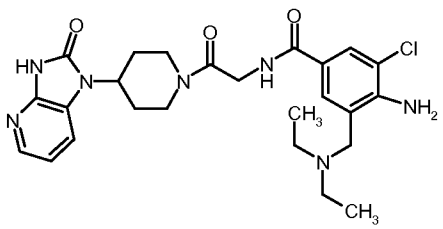
Ausbeute: 35 mg (37% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 474 $(M+H)^+$

R_t (HPLC): 1.8 min (Methode G)

Beispiel 37:

4-Amino-3-chlor-5-diethylaminomethyl-*N*-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-2,3-dihydroimidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-benzamid



55 mg (0.20 mmol) 1-[1-(2-Amino-acetyl)-piperidin-4-yl]-1,3-dihydroimidazo[4,5-*b*]pyridin-2-on, 51 mg (0.20 mmol) 4-Amino-3-chlor-5-diethylaminomethylbenzoesäure, 80 mg (0.25 mmol) TBTU und 63 mL (0.45 mmol) Triethylamin in 2 mL DMF wurden über Nacht bei RT gerührt. Der Reaktionsansatz wurde mittels präparativer HPLC-MS aufgereinigt. Die Produktfraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert. Man erhielt 27 mg des gewünschten Produkts.

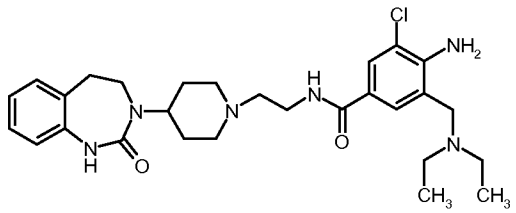
Ausbeute: 27 mg (26% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 514 / 516 $(M+H)^+$ (Cl)

R_t (HPLC): 1.9 min (Methode G)

Beispiel 38:

4-Amino-3-chlor-5-diethylaminomethyl-*N*-{2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-benzamid



60 mg (0.234 mmol) 4-Amino-3-chlor-5-diethylaminomethylbenzoesäure wurden in 1.0 mL DMF bei RT vorgelegt. Es wurden nacheinander 0.107 mL (0.760 mmol) Triethylamin und 163 mg (0.760 mmol) TBTU zugegeben und dann 1.5 h bei RT gerührt. Schließlich wurden 74 mg (0.257 mmol) 3-[1-(2-Aminoethyl)-piperidin-4-yl]-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on hinzugefügt und 3 Tage bei RT gerührt. Der Ansatz wurde filtriert und das Filtrat mittels präparativer HPLC-MS gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

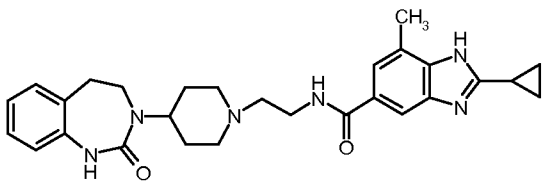
Ausbeute: 12 mg (10% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 527 / 529 $(M+H)^+$ (Cl)

R_t (HPLC): 1.7 min (Methode D)

Beispiel 39:

2-Cyclopropyl-7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäure-{2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-amid



60 mg (0.277 mmol) 2-Cyclopropyl-7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäure wurden in 1.0 mL DMF bei RT vorgelegt. Es wurden nacheinander 0.126 mL (0.902 mmol) Triethylamin und 143 mg (0.444 mmol) TBTU zugegeben und dann 1.5 h bei RT gerührt. Schließlich wurden 88 mg (0.305 mmol) 3-[1-(2-Aminoethyl)-piperidin-4-yl]-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on hinzugefügt und 3 Tage bei RT gerührt. Der Ansatz wurde filtriert und das Filtrat mittels präparativer HPLC-MS gereinigt. Die das Produkt

enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde in Diethylether verrieben, filtriert und der so erhaltene Feststoff i. vac. getrocknet.

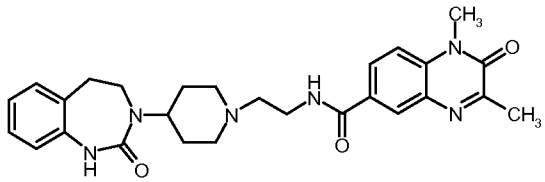
Ausbeute: 28 mg (21% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 487

R_t (HPLC): 1.8 min (Methode D)

Beispiel 40:

1,3-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-6-carbonsäure-{2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-amid



60 mg (0.272 mmol) 1,3-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-6-carbonsäure, 0.124 mL (0.858 mmol) Triethylamin,190 mg (0.592 mmol) TBTU und 86 mg (0.300 mmol) 3-[1-(2-Aminoethyl)-piperidin-4-yl]-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on in 1.0 mL DMF wurden über das Wochenende bei RT gerührt. Anschließend wurde der Ansatz filtriert und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen wurden vereinigt und eingeengt. Der Rückstand wurde in wenig Wasser aufgenommen und lyophilisiert. Man erhielt 4.2 mg des gewünschten Produkts.

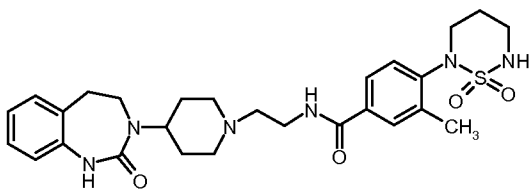
Ausbeute: 4.2 mg (3% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 489 $(M+H)^+$

R_t (HPLC): 2.2 min (Methode E)

Beispiel 41:

4-(1,1-Dioxo-1λ^6-perhydro-1,2,6-thiadiazin-2-yl)-3-methyl-*N*-{2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-benzamid



60 mg (0.222 mmol) 4-(1,1-Dioxo-1λ^6-perhydro-1,2,6-thiadiazin-2-yl)-3-methylbenzoesäure, 0.101 mL (0.721 mmol) Triethylamin, 155 mg (0.482 mmol) TBTU und 70 mg

(0.244 mmol) 3-[1-(2-Aminoethyl)-piperidin-4-yl]-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on in 1.0 mL DMF würden über das Wochenende bei RT gerührt. Der Ansatz wurde filtriert und mittels präparativer HPLC gereinigt. Die Produktfraktionen wurden vereinigt und eingeengt. Der Rückstand wurde in wenig Wasser aufgenommen und lyophilisiert. Man erhielt 21 mg des gewünschten Produkts

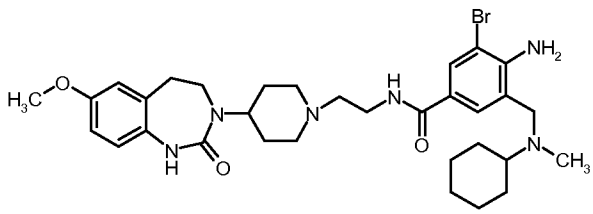
Ausbeute: 21 mg (17% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 541 $(M+H)^+$

R_t (HPLC): 3.4 min (Methode A)

Beispiel 42:

4-Amino-3-brom-5-[(cyclohexylmethylamino)-methyl]-*N*-{2-[4-(7-methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-benzamid



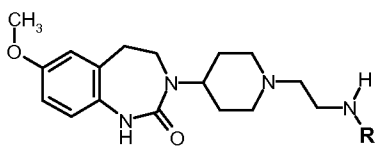
Ein Gemisch aus 67 mg (0.210 mmol) 3-[1-(2-Amino-ethyl)-piperidin-4-yl]-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on, 0.088 mL (0.630 mmol) Triethylamin, 77 mg (0.240 mmol) TBTU sowie 67 mg (0.210 mmol) 3-[1-(2-Aminoethyl)-piperidin-4-yl]-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on in 1.8 mL DMF wurde 20 h bei RT gerührt. Der Ansatz wurde filtriert und mittels präparativer HPLC-MS aufgereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

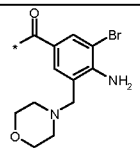
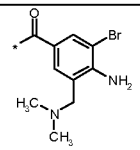
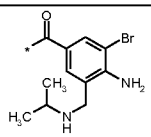
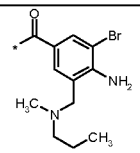
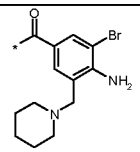
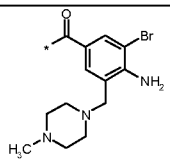
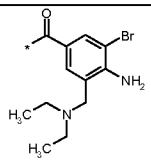
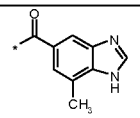
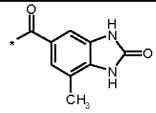
Ausbeute: 37 mg (28% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 641 / 643 $(M+H)^+$ (Br)

R_t (HPLC): 3.4 min (Methode A)

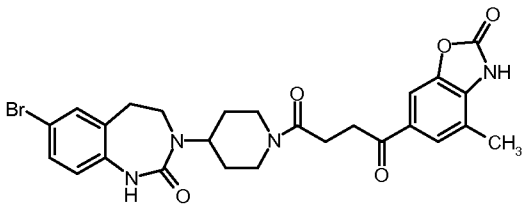
In analoger Weise wurden folgende Verbindungen aus 67 mg (0.210 mmol) 3-[1-(2-Amino-ethyl)-piperidin-4-yl]-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on, 0.210 mmol (1.0 eq) der entsprechenden Benzoesäure, 1.80 mL DMF, 0.088 mL (0.630 mmol) Triethylamin und 77 mg (0.240 mmol) TBTU dargestellt:



Beispiel	R	Ausbeute	ESI-MS	R_t (HPLC) (Methode)
43		33%	m/z 615 / 617 (Br)	2.9 min (Methode A)
44		13%	m/z 573 / 575 (Br)	2.7 min (Methode A)
45		15%	m/z 587 / 589 (Br)	2.9 min (Methode A)
46		52%	m/z 601 / 603 (Br)	2.9 min (Methode E)
47		27%	m/z 613 / 615 (Br)	3.0 min (Methode A)
48		24%	m/z 628 / 630 (Br)	3.0 min (Methode A)
49		28%	m/z 557 / 559 (Cl)	2.9 min (Methode A)
50		14%	m/z 477	2.6 min (Methode A)
51		29%	m/z 493	3.0 min (Methode E)

Beispiel 52:

1-[4-(7-Brom-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-4-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-butan-1,4-dion



1.31 g (4.05 mmol) 7-Brom-3-piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on, 1.00 g (4.01 mmol) 4-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-4-oxobuttersäure, 1.45 g (4.50 mmol) TBTU und 0.632 mL (4.50 mmol) Triethylamin in 10.0 mL DMF wurden 3 h bei RT gerührt. Der Ansatz wurde auf 200 mL Wasser gegossen, die ausgefallene Substanz abfiltriert und der Filterkuchen mit 50 mL Wasser nachgewaschen. Das so erhaltene Produkt wurde bei 60 °C i. vac. getrocknet.

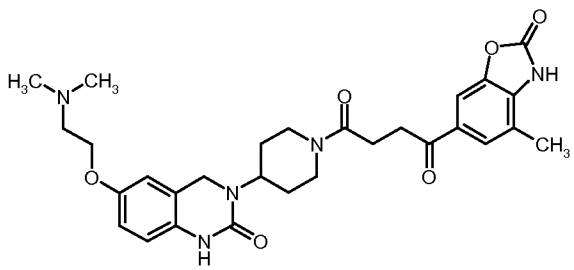
Ausbeute: 2.18 g (97% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 555 / 557 $(M+H)^+$ (Br)

R_t (HPLC): 3.6 min (Methode G)

Beispiel 53:

1-{4-[6-(2-Dimethylaminoethoxy)-2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl]-piperidin-1-yl}-4-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-butane-1,4-dion



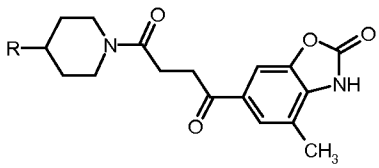
50 mg (0.16 mmol) 6-(2-Dimethylaminoethoxy)-3-piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1*H*-chinazolin-2-on, 39 mg (0.16 mmol) 4-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-4-oxobuttersäure, 55 mg (0.17 mmol) TBTU und 0.042 mL (0.30 mmol) Triethylamin wurden in 1.80 mL DMF bei RT zusammen gegeben und 20 h gerührt. Der Ansatz wurde filtriert und mittels präparativer HPLC-MS aufgereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

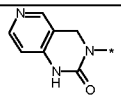
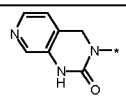
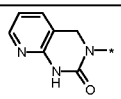
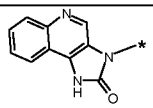
Ausbeute: 59 mg (68% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 550 $(M+H)^+$

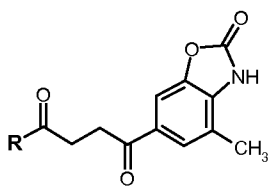
R_t (HPLC): 2.4 min (Methode G)

In analoger Weise wurden folgende Verbindungen aus jeweils 0.16 mmol des entsprechenden Amins, 39 mg (0.16 mmol) 4-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-4-oxobuttersäure, 55 mg (0.17 mmol) TBTU und 0.042mL (0.30 mmol) Triethylamin in 1.80 mL DMF dargestellt:

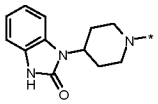
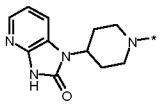


Beispiel	R	Ausbeute	ESI-MS	R_t (HPLC) (Methode)
54		36%	m/z 464	2.2 min (Methode G)
55		70%	$[M-H]^-$ 462	2.3 min (Methode G))
56		76%	m/z 464	2.9 min (Methode G)
57		26%	m/z 500	2.5 min (Methode G)

In analoger Weise wurden folgende Verbindungen aus jeweils 50 mg (0.16 mmol) 4-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-4-oxobuttersäure, 71 mg (0.22 mmol) TBTU, 0.031 mL (0.22 mmol) Triethylamin und 0.20 mmol des entsprechenden Amins in 1.0 mL DMF erhalten:

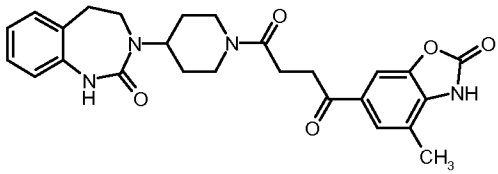


Beispiel	R	Ausbeute	ESI-MS	R_t (HPLC)

				(Methode)
58		22%	m/z 449	3.1 min (Methode H)
59		14%	m/z 450	2.8 min (Methode H)

Beispiel 60:

1-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



Zu einer Lösung von 700 mg (2.81 mmol) 4-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-4-oxobuttersäure, 963 mg (3.00 mmol) TBTU und 0.435 mL (3.10 mmol) Triethylamin in 10.0 mL DMF wurden bei RT 736 mg (3.00 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on gegeben. Das Gemisch wurde 20 h bei RT geschüttelt und anschließend durch Eingießen in eine 15%ige wässrige Kaliumcarbonatlösung abgelöscht. Das als Feststoff ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit DMF und DIPE gewaschen und i. vac. getrocknet.

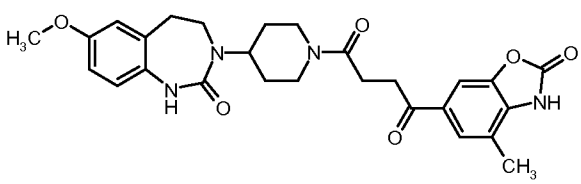
Ausbeute: 490 mg (37% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 477 $(M+H)^+$ (Br)

R_t (HPLC): 2.6 min (Methode H)

Beispiel 61:

1-[4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-4-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-butan-1,4-dion



Zu einer Lösung von 61 mg (0.25 mmol) 4-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-4-oxobuttersäure, 87 mg (0.27 mmol) TBTU und 0.038 mL (0.27 mmol) Triethylamin in

1.8 mL DMF wurden bei RT 70 mg (0.25 mmol) 7-Methoxy-3-piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on gegeben. Das Gemisch wurde 20 h bei RT geschüttelt, filtriert und mittels präparativer HPLC-MS aufgereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und i. vac. auf die Hälfte ihres Volumen eingedampft. Das als Feststoff ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit 10 mL Wasser gewaschen und i. vac. bei 60 C getrocknet.

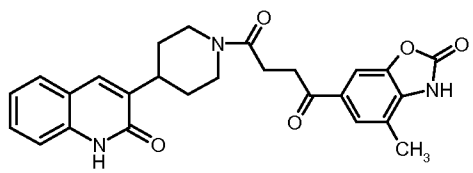
Ausbeute: 60 mg (47% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 507 $(M+H)^+$

R_t (HPLC): 3.0 min (Methode K)

Beispiel 62:

1-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



100 mg (0.401 mmol) 4-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-4-oxobuttersäure, 140 mg (0.436 mmol) TBTU und 0.080 mL (0.456 mmol) Diisopropylethylamin wurden mit 90 mg (0.394 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1*H*-chinolin-2-on in 3.00 mL DMF zusammen gegeben und 20 h bei RT geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 50 mL 15%ige wässrige Kalimcarbonatlösung gegossen und das als Feststoff ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Ethylacetat gewaschen und bei 50 °C i. vac. getrocknet.

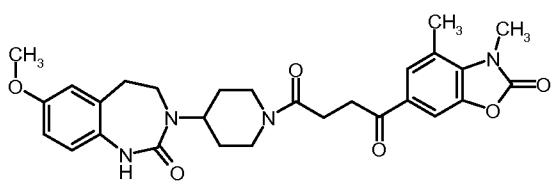
Ausbeute: 120 mg (65% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 460 $(M+H)^+$

R_f : 0.43 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_4OH = 70:15:15:2)

Beispiel 63:

1-(3,4-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-4-[4-(7-methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



100 mg (0.363 mmol) 7-Methoxy-3-piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on, 100 mg (0.380 mmol) 4-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-4-oxo-buttersäure, 130 mg (0.405 mmol) TBTU und 0.060 mL (0.427 mmol) Triethylamin wurden in 2.00 mL DMF bei RT zusammen gegeben und 20 h geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Wasser gegossen und das ausgefallene Produkt abfiltriert. Der Filterrückstand wurde mit Methanol verrieben, nochmals filtriert und das Produkt i. vac. bei 50 °C getrocknet.

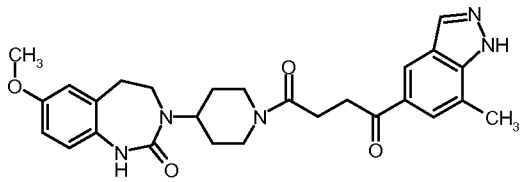
Ausbeute: 100 mg (53% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 521 $(M+H)^+$

R_f : 0.64 (Kieselgel, DCM/MeOH /NH_4OH = 70:25:5)

Beispiel 64:

1-[4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-4-(7-methyl-1*H*-indazol-5-yl)-butan-1,4-dion



40 mg (0.172 mmol) 4-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-yl)-4-oxobuttersäure und 60 mg (0.187 mmol) TBTU in 0.50 mL DMF wurden unter ständigem Rühren bei RT 0.030 mL (0.214 mmol) Triethylamin hinzu gegeben. Nach 30 min wurden 50 mg (0.180 mmol) 7-Methoxy-3-piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on hinzugefügt und anschließend 3 h bei RT gerührt. Der Ansatz wurde filtriert und mittels präparativer HPLC-MS aufgereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und i. vac. eingeengt. Der verbliebene Rückstand wurde mit einem Gemisch aus Methanol, Isopropanol und Diethylether verrieben, filtriert und i. vac. getrocknet.

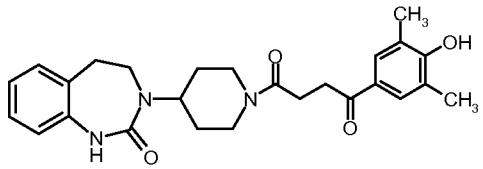
Ausbeute: 5.0 mg (6% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 490 $(M+H)^+$

R_t (HPLC): 2.9 min (Methode E)

Beispiel 65:

1-(4-Hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



500 mg (2.25 mmol) 4-(4-Hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-4-oxobuttersäure, 552 mg (2.25 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on, 795 mg (2.48 mmol) TBTU und 0.632 mL (4.50 mmol) Triethylamin wurden in 10.0 mL DMF bei RT zusammen gegeben und 2 h gerührt. Der Ansatz wurde filtriert und mittels präparativer HPLC-MS aufgereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

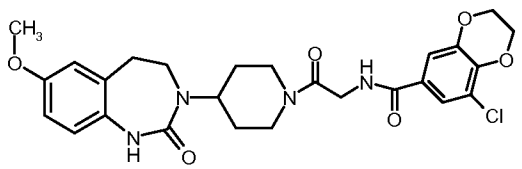
Ausbeute: 656 mg (65% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 450 $(M+H)^+$

R_t (HPLC) 1.3 min (Methode C)

Beispiel 66:

8-Chlor-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-carbonsäure {2-[4-(7-methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



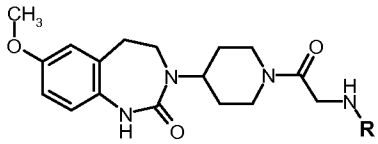
Zu 80 mg (0.24 mmol) 3-[1-(2-Aminoacetyl)-piperidin-4-yl]-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on, 51.7 mg (0.24 mmol) 8-Chlor-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-carbonsäure und 0.070 mL (0.50 mmol) TEA in 1 mL DMF wurden 80.4 mg (0.25 mmol) TBTU gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei RT gerührt und dann mittels präparativer HPLC-MS aufgereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

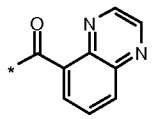
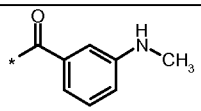
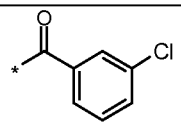
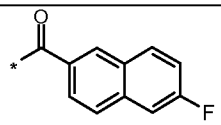
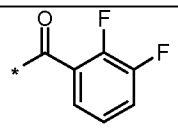
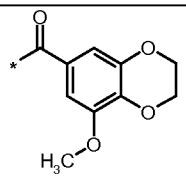
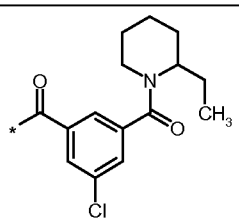
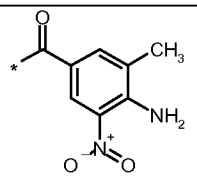
Ausbeute: 60 mg (47% d.Th.)

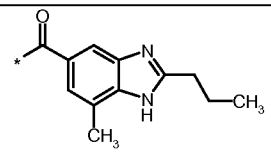
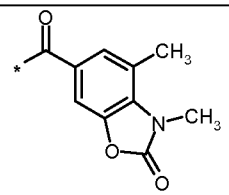
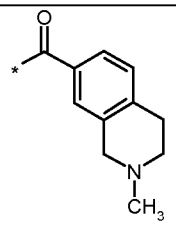
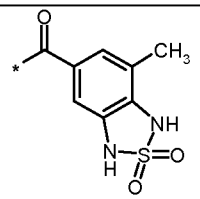
ESI-MS: m/z = 529/531 (Cl) $(M+H)^+$

R_t (HPLC) 3.58 min (Methode K)

Analog wurden folgende Verbindungen aus der jeweils angegebenen Menge 3-[1-(2-Aminoacetyl)-piperidin-4-yl]-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on und 1.0 eq der jeweiligen Carbonsäure hergestellt:

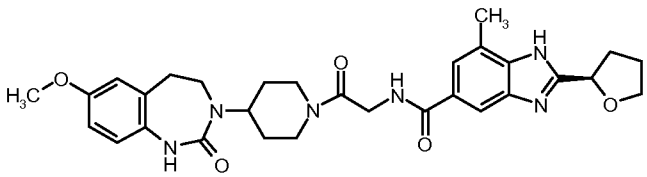


Bsp.	R	Menge Amin	Ausbeute	ESI-MS	R_t (HPLC) (Methode)
67		100 mg	42%	m/z 489	2.81 min (Methode E)
68		166 mg	41%	m/z 466	2.47 min (Methode E)
69		133 mg	57%	m/z 471/473	3.2 min (Methode E)
70		120 mg	57%	m/z 505	3.31 (Methode E)
71		80 mg	24%	m/z 473	3.5 min (Methode K)
72		80 mg	58%	m/z 525	3.22 min (Methode K)
73		100 mg	27%	m/z 610/612	3.61 min (Methode E)
74		5.25 g	68%	m/z 511	1.19 min (Methode C)

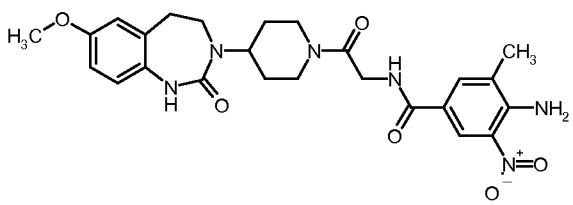
Bsp.	R	Menge Amin	Ausbeute	ESI-MS	R_t (HPLC) (Methode)
75		80 mg	41%	m/z 533	2.93 min (Methode K)
76		166 mg	56%	m/z 522	2.82 min (Methode E)
77		100 mg	10%	m/z 506	2.01 min (Methode E)
78		60 mg	9%	m/z 541	3.52 min (Methode E)

Beispiel 79:

7-Methyl-2-(tetrahydro-furan-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäure {2-[4-(7-methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin -3-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



Stufe 1 4-Amino-*N*-{2-[4-(7-methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-5-nitro-benzamid



Zu 5.25 g (15.8 mmol) 3-[1-(2-Aminoacetyl)-piperidin-4-yl]-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-

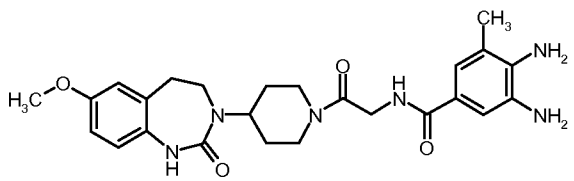
1,3-benzodiazepin -2-on, 3.10 g (15.8 mmol) 4-Amino-3-methyl-5-nitro-benzoesäure und 4.70 mL (33.1 mmol) TEA in 100 mL DMF wurden 5.58 g TBTU (0.47 mmol) portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1.5 h bei RT gerührt und dann zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mit wässriger Kaliumcarbonat-Lösung (15%) und Wasser versetzt und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde mit Ethanol versetzt und das ausgefallene Produkt abgesaugt.

Ausbeute: 5.5 g (68% d.Th.)

ESI-MS: m/z = 511 $(M+H)^+$

R_t (HPLC) 1.19 min (Methode C)

Stufe 2 3,4-Diamino-*N*-{2-[4-(7-methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-5-methyl-benzamid

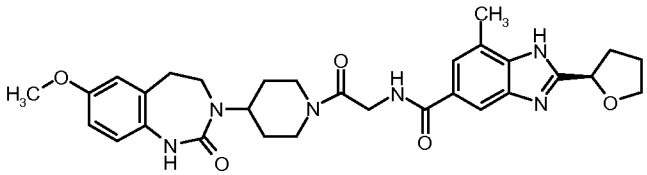


Zu 5.34 g (10.5 mmol) 4-Amino-*N*-{2-[4-(7-methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-5-nitro-benzamid in 500 mL Methanol wurden 500 mg Palladium auf Kohle (10%) gegeben. Das Gemisch wurde 4 h bei RT in einer Wasserstoff-Atmosphäre von 50 psi hydriert. Es wurden weitere 500 mg Palladium auf Kohle (10%) zugegeben und 6 h bei RT in einer Wasserstoff-Atmosphäre von 50 psi hydriert. Dann wurden 250 mL Methanol zugefügt und 3 h bei 50°C in einer Wasserstoff-Atmosphäre von 50 psi hydriert. Nach Filtration des Reaktionsgemisches wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 4.9 g (98% d.Th.)

R_t (HPLC-MS): 0.98 min (Methode C)

Stufe 3 7-Methyl-2-(tetrahydro-furan-2-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure {2-[4-(7-methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin -3-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



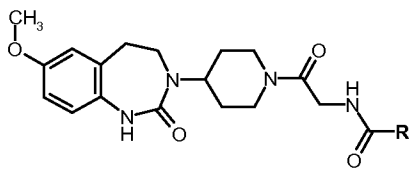
Zu einem Gemisch aus 0.20 g (0.41 mmol) 3,4-Diamino-N-{2-[4-(7-methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin -3-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-5-methyl-benzamid, 53 mg (0.46 mmol) (R)-(+)-Tetrahydrofuran-2-carbonsäure und 0.14 mL (1.0 mmol) TEA in 2 mL DMF wurden 151 mg (0.47 mmol) TBTU gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 12 h bei RT gerührt und dann mittels präparativer HPLC-MS aufgereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

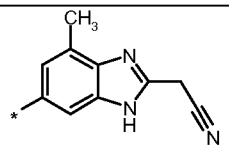
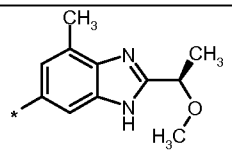
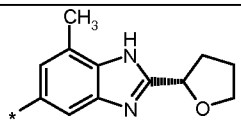
Ausbeute: 80 mg (34% d.Th.)

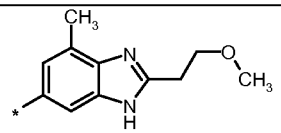
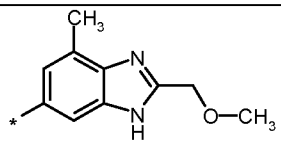
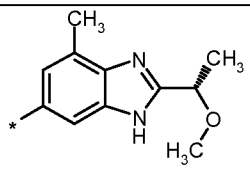
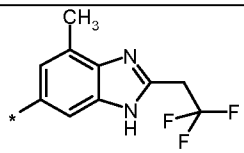
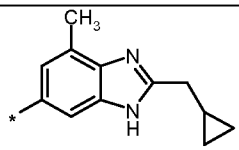
ESI-MS: m/z = 561 $(M+H)^+$

R_t (HPLC) 3.10 min (Methode B)

Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 0.42 mmol 3,4-Diamino-*N*-{2-[4-(7-methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin -3-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-5-methyl-benzamid und 1.1 eq der jeweiligen Carbonsäure hergestellt:

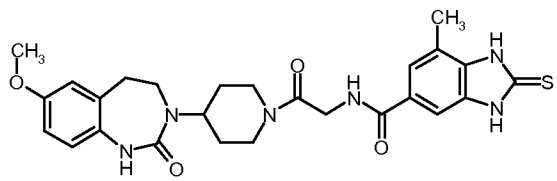


Beispiel	R	Ausbeute	ESI-MS	R_t (HPLC) (Methode)
80		11%	m/z 530	3.9 min (Methode B)
81		19%	m/z 549	3.2 min (Methode B)
82		24%	m/z 561	3.1 min (Methode B)

Beispiel	R	Ausbeute	ESI-MS	R_t (HPLC) (Methode)
83		17%	m/z 549	3.0 min (Methode B)
84		32%	m/z 535	2.7 min (Methode B)
85		25%	m/z 549	3.2 min (Methode B)
86		18%	m/z 573	4.1 min (Methode B)
87		25%	m/z 545	3.1 min (Methode B)

Beispiel 88

7-Methyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäure-{2-[4-(7-methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin -3-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



Zu 0.20 g (0.42 mmol) 3,4-Diamino-N-{2-[4-(7-methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin -3-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-5-methyl-benzamid in 5 mL DMF wurden 45 mg (0.46 mmol) Cyclopropylisothiocyanat gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Dann wurden 71 µL (0.46 mmol)Diisopropylcarbodiimid zugegeben und es wurde bei 190°C 45 min gerührt. Das Gemisch wurde mittels HPLC aufgereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

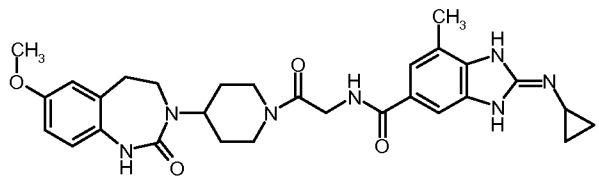
Ausbeute: 56 mg (26% d.Th.)

ESI-MS: m/z = 523 $(M+H)^+$

R_t (HPLC) 1.07 min (Methode C)

Beispiel 89

2-Cyclopropylimino-7-methyl-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-carbonsäure {2-[4-(7-methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin -3-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



Zu 0.20 g (0.42 mmol) 3,4-Diamino-*N*-{2-[4-(7-methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-5-methyl-benzamid in 5 mL DMF wurden 55 mg (0.56 mmol) Cyclopropylisothiocyanat gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei RT gerührt. Es wurden 55 mg (0.56 mmol) Cyclopropylisothiocyanat zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Dann wurden 71 µL (0.46 mmol) Diisopropyl-carbodiimid zugegeben und bei 40°C 17 h gerührt. Das Gemisch wurde mittels HPLC aufgereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

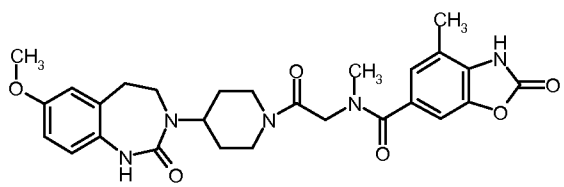
Ausbeute: 110 mg (48% d.Th.)

ESI-MS: m/z = 546 $(M+H)^+$

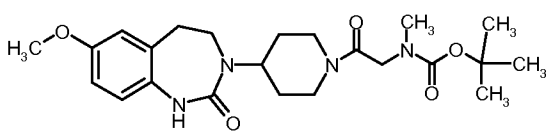
R_t (HPLC) 2.47 min (Methode B)

Beispiel 90

4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-carbonsäure {2-[4-(7-methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin -3-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-methylamid



Stufe 1 {2-[4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-methyl-BOC



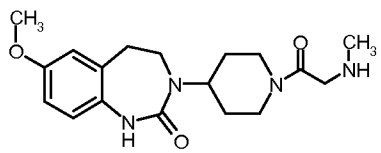
Zu 1.00 g (3.63 mmol) 7-Methoxy-3-piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on, 687 mg (3.63 mmol) BOC-Sarcosin und 1.07 mL (7.63 mmol) TEA in 15 mL DMF wurden 1.28 g (3.99 mmol) TBTU portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1.5 h bei RT gerührt, dann mit wässriger Kaliumcarbonat-Lösung (7.5%) versetzt und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit wässriger Zitronensäure (7%) und mit wässriger Kaliumcarbonat-Lösung (7.5%) extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 1.43 g (88% d.Th.)

ESI-MS: m/z = 447 $(M+H)^+$

R_t (HPLC) 1.29 min (Methode C)

Stufe 2 7-Methoxy-3-[1-(2-methylamino-acetyl)-piperidin-4-yl]-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on



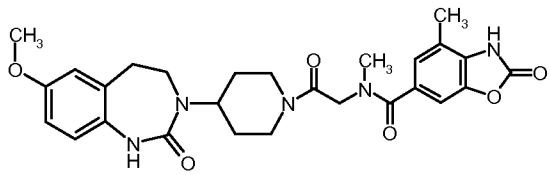
1.43 g (3.20 mmol) {2-[4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-methyl-BOC wurden mit 50 mL methanolischer Salzsäure (1.3 mol/L) in 30 mL Methanol über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne einrotiert.

Ausbeute: 1. 3 g (106% d.Th.)

ESI-MS: m/z = 347 $(M+H)^+$

R_t (HPLC) 0.83 min (Methode C)

Stufe 3 4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-carbonsäure {2-[4-(7-methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin -3-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-methylamid



Zu 80 mg (0.21 mmol) 7-Methoxy-3-[1-(2-methylamino-acetyl)-piperidin-4-yl]-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on, 40 mg (0.21 mmol) 3,4-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo-

oxazol-6-carbonsäure und 91 µL (0.65 mmol) TEA in 1.8 mL DMF wurden 74 mg (0.23mmol) TBTU portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1.5 h bei RT gerührt und mittels HPLC aufgereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

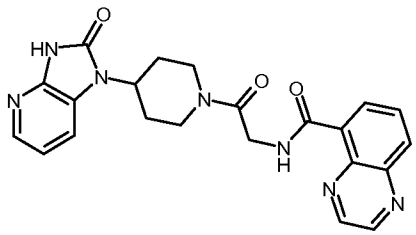
Ausbeute: 40 mg (37% d.Th.)

ESI-MS: m/z = 522 $(M+H)^+$

R_t (HPLC) 1.08 min (Methode C)

Beispiel 91

Chinoxalin-5-carbonsäure {2-oxo-2-[4-(2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-amid



Zu 100 mg (0.36 mmol) 1-[1-(2-Amino-acetyl)-piperidin-4-yl]-1,3-dihydro-imidazo[4,5-b]-pyridin-2-on, 56 mg (0.36 mmol) Chinoxalin-5-carbonsäure und 55 µL (0.40 mmol) TEA in 1 mL DMF wurden 128 mg (0.400 mmol) TBTU gegeben und das Reaktionsgemisch 3 h bei RT gerührt. Die Aufreinigung erfolgte mittels präparativer HPLC-MS. Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

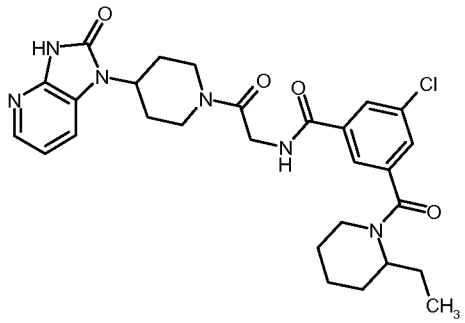
Ausbeute: 90 mg (58% d.Th.)

ESI-MS: m/z = 432 $(M+H)^+$

R_t (HPLC) 2.25 min (Methode E)

Beispiel 92:

3-Chlor-5-(2-ethyl-piperidin-1-carbonyl)-*N*-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-b]-pyridin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-benzamid



Diese Verbindung wurde analog zu Chinoxalin-5-carbonsäure {2-oxo-2-[4-(2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-amid aus 0.36 mmol 1-[1-(2-Amino-acetyl)-piperidin-4-yl]-1,3-dihydro-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on und 0.36 mmol 3-Chlor-5-(2-ethyl-piperidin-1-carbonyl)-benzoesäure hergestellt:

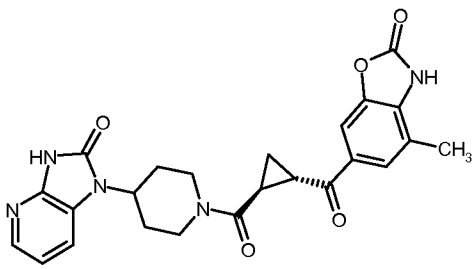
Ausbeute: 73 mg (36% d.Th.)

ESI-MS: m/z = 553/555 (Cl) $(M+H)^+$

R_t (HPLC) 3.09 min (Methode E)

Beispiel 93

1-{1-[2-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-carbonyl)-cyclopropancarbonyl]-piperidin-4-yl}-1,3-dihydro-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on



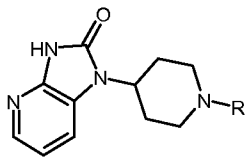
Zu 111 mg (0.38 mmol) 1-Piperidin-4-yl-1,3-dihydroimidazo[4,5-b]pyridin-2-on-dihydrochlorid, 100 mg (0.38 mmol) 2-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-carbonyl)-cyclopropancarbonsäure und 0.17 mL (1.2 mmol) TEA in 3 mL DMF wurden 135 mg (0.42 mmol) TBTU gegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei RT gerührt. Die Aufreinigung erfolgte mittels präparativer HPLC-MS. Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, das Acetonitril abrotiert und die wässrige Phase mit 1M Natronlauge neutralisiert. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt und getrocknet.

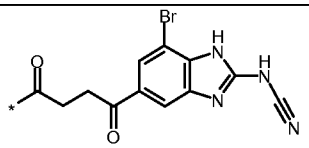
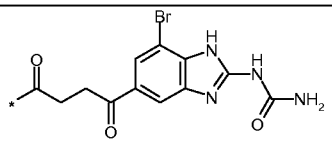
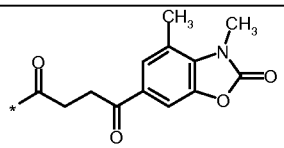
Ausbeute: 110 mg (63% d.Th.)

ESI-MS: m/z = 462 $(M+H)^+$

R_t (HPLC) 2.52 min (Methode E)

Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 0.24 – 0.38 mmol 1-Piperidin-4-yl-1,3-dihydroimidazo[4,5-b]pyridin-2-on-dihydrochlorid und 3.2 eq der jeweiligen Säure hergestellt:

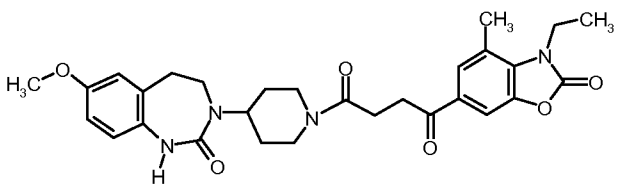


Bsp	R	Menge Amin	Ausbeute	ESI-MS	R_t (HPLC) (Methode)
94		80 mg	20%	m/z 537/539 (Br)	2.10 min Methode Q
95	 *	80 mg	32%	m/z 553/555 (Br)	2.20 min Methode Q
96		0.10 g	69%	m/z 464	2.66 min Methode E

* Verbindung ist aus Nebenprodukt des Intermediats 35 entstanden

Beispiel 97

1-(3-Ethyl-4-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-4-[4-(7-methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



50 mg (0.18 mmol) 4-(3-Ethyl-4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-4-oxo-buttersäure, 55 mg (0.20 mmol) 7-Methoxy-3-piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on, 0.028 mL (0.20 mmol) TEA und 64 mg (0.20 mmol) TBTU wurden in 1 mL DMF 2 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mittels präparativer HPLC-MS

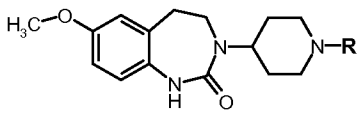
aufgereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

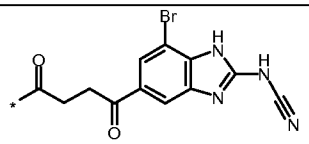
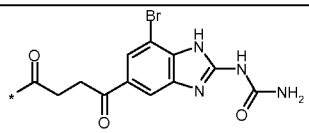
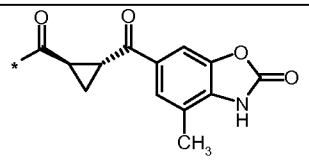
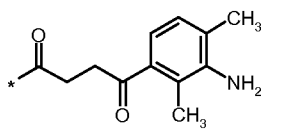
Ausbeute: 49 mg (51% d.Th.)

ESI-MS: m/z = 535 $(M+H)^+$

R_t (HPLC) 1.35 min (Methode C)

Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 0.24 – 0.36 mmol 7-Methoxy-3-piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on und 1.0 eq der jeweiligen Säure hergestellt:

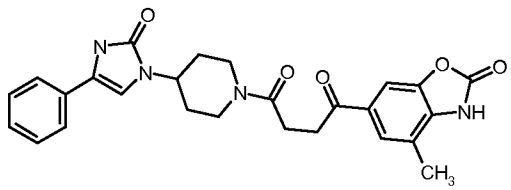


Bsp.	R	Menge Amin	Ausbeute	ESI-MS	R_t (HPLC) (Methode) bzw. R_f (LM)
98		66 mg	17%	m/z 592/594 (Br)	3.3 min (Methode R)
99 *		66 mg	17%	m/z 610/612(Br)	3.6 min (Methode R)
100		94 mg	56%	m/z 519	2.96 min (Methode E)
101		0.10 g	17%	m/z 479	R_f: 0.56 Kieselgel, DCM/MeOH/ NH_4OH 75:25:5

* Verbindung ist aus Nebenprodukt des Intermediats 35 entstanden

Beispiel 102

1-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-4-[4-(2-oxo-4-phenyl-2,3-dihydro-imidazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



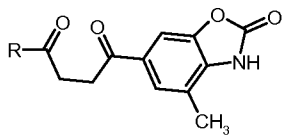
Zu 120 mg (0.34 mmol) 4-(2-Oxo-4-phenyl-2,3-dihydro-imidazol-1-yl)-piperidinium-trifluoro-acetate , 75 mg (0.30 mmol) 4-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl)-4-oxo-buttersäure und 0.10 mL (0.71 mmol) TEA in 1 mL DMF wurden 106 mg (0.33 mmol) TBTU gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Aufreinigung erfolgte mittels präparativer HPLC-MS. Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und zur Hälfte einrotiert. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt und getrocknet.

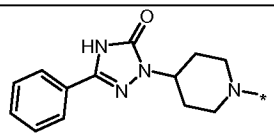
Ausbeute: 16 mg (10% d.Th.)

ESI-MS: m/z = 475 $(M+H)^+$

R_t (HPLC) 2.83 min (Methode E)

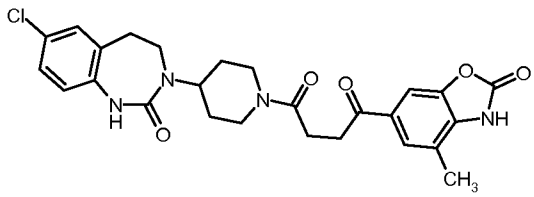
Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 0.3 mmol 4-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl)-4-oxo-buttersäure und 1.1 eq – 1.2 eq des jeweiligen Amins hergestellt:



Bsp.	R	Menge Amin	Ausbeute	ESI-MS	R_t (HPLC) (Methode)
103		200 mg	56%	m/z 476	2.78 min Methode E

Beispiel 104

1-[4-(7-Chlor-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-4-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-butan-1,4-dion



Zu 100 mg (0.36 mmol) 7-Chlor-3-piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on, 80 mg (0.36 mmol) 4-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-4-oxo-buttersäure und 0.06 mL (0.4 mmol) TEA in 1.8 mL DMF wurden 115 mg (0.36 mmol) TBTU gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Das Produkt fiel aus DMF aus, wurde abgesaugt und der Filterkuchen über Nacht mit Methanol verrührt, wieder abgesaugt und getrocknet.

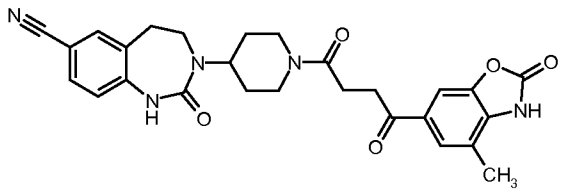
Ausbeute: 135 mg (82% d.Th.)

ESI-MS: m/z = 509/511 $(M+H)^+$

R_t (HPLC) 3.27 min (Methode E)

Beispiel 105:

3-{1-[4-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-4-oxo-butyryl]-piperidin-4-yl}-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1,3-benzodiazepin-7-carbonitril



Diese Verbindung wurde analog zu 1-[4-(7-Chlor-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-4-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-butan-1,4-dion aus 52 mg (0.21 mmol) 4-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-4-oxo-buttersäure, 1.2 eq TEA, 1.1 eq TBTU und 1.1 eq 2-Oxo-3-piperidin-4-yl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1,3-benzodiazepin-7-carbonitril-trifluoracetat hergestellt:

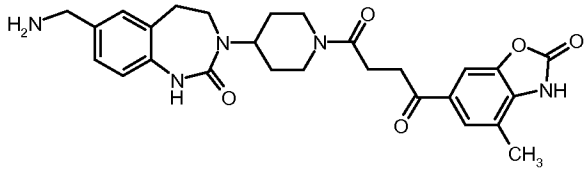
Ausbeute: 95 mg (91% d.Th.)

ESI-MS: m/z = 502 $(M+H)^+$

R_t (HPLC) 2.86 min (Methode E)

Beispiel 106:

1-[4-(7-Aminomethyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-4-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-butan-1,4-dion



60 mg (0.12 mmol) 3-{1-[4-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl)-4-oxo-butyryl]-piperidin-4-yl}-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,3-benzodiazepin-7-carbonitril wurden in 2 mL ammoniakalischem Methanol suspendiert. 20 mg Raney-Nickel wurden zugegeben und es wurde 3 h bei 50°C in einer Wasserstoff-Atmosphäre von 50 psi hydriert. Nach Filtration des Reaktionsgemisches wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Reaktionsgemisch wurde mittels präparativer HPLC-MS aufgereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

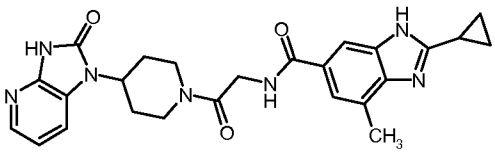
Ausbeute: 1.9 mg (3.1% d.Th.)

ESI-MS: m/z = 506 $(M+H)^+$

R_t (HPLC-MS): 1.97 min (Methode E)

Beispiel 107:

2-Cyclopropyl-7-methyl-3*H*-benzimidazol-5-carbonsäure {2-oxo-2-[4-(2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-amid



Zu 0.12 mmol 2-Cyclopropyl-7-methyl-3*H*-benzimidazol-5-carbonsäure, 1.4 ml DMF und 23 µL (0.13 mmol) DIPEA wurden 50 mg (0.13 mmol) HATU (in 0.5 ml DMF) zugegeben und verrührt. Anschließend wurden 0.11 mmol 1-[1-(2-Amino-acetyl)-piperidin-4-yl]-1,3-dihydro-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on in 0.64 mL DMF und 26.4 mL (0.15 mmol) DIPEA zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei 80°C geschüttelt und anschließend i.vac. zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde mittels HPLC gereinigt und die Produkt enthaltenden Fraktionen gefriergetrocknet.

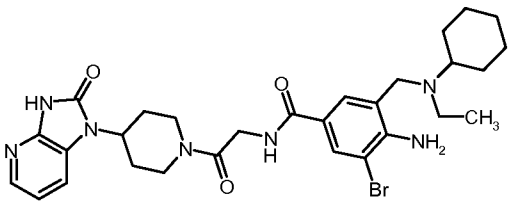
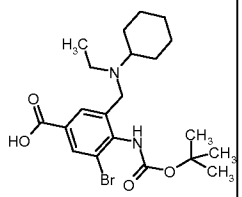
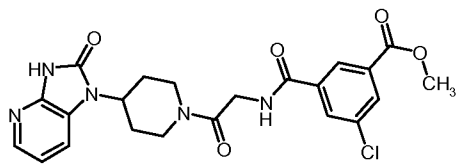
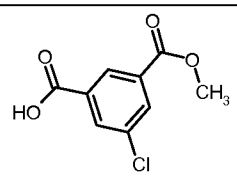
Ausbeute: 3.8 mg

ESI-MS: m/z = 474 $(M+H)^+$

R_t (HPLC-MS): Methode O

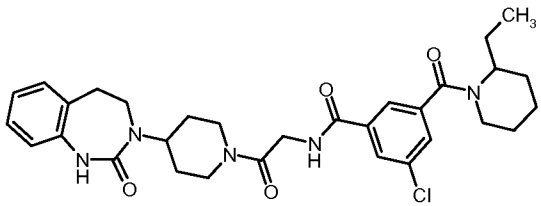
Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 0.11 mmol 1-[1-(2-Amino-acetyl)-

piperidin-4-yl]-1,3-dihydro-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on und 1.1 eq der entsprechenden Säure hergestellt. BOC-Schutzgruppen wurden nach dem Einengen des Reaktionsgemisches zur Trockne mit 3 mL DCM/TFA 1:1 abgespalten. Dann wurde zur Trockne einrotiert und wie in Beispiel 108 beschrieben gereinigt.

Bsp.	Produkt	Säure	ESI-MS m/z	R_t (HPLC) (Methode)
108			613 $(M+H)^+$	1.79 min Methode O
109				

Beispiel 110

3-Chlor-5-(2-ethyl-piperidin-1-carbonyl)-*N*-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-benzamid

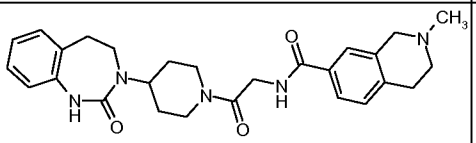
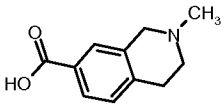
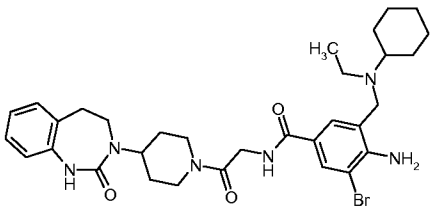
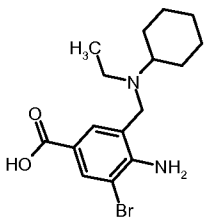
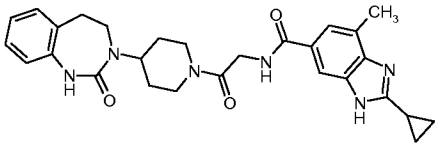
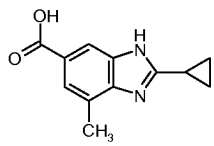
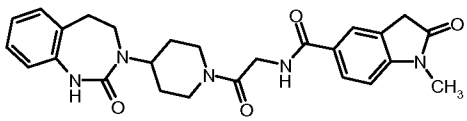
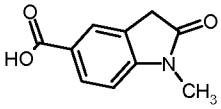
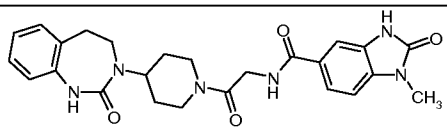
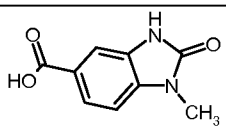
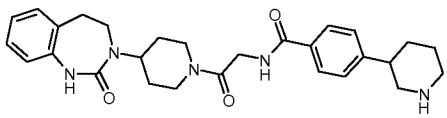
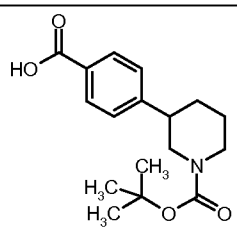


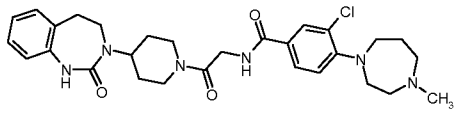
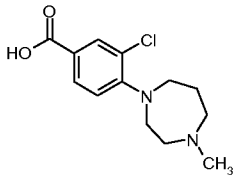
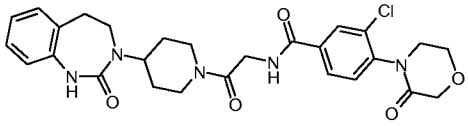
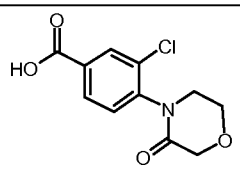
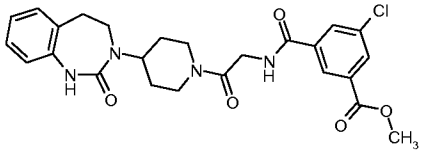
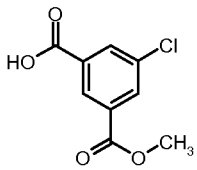
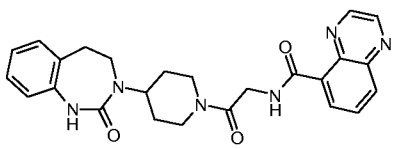
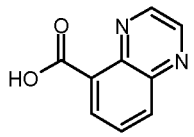
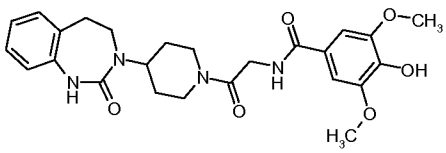
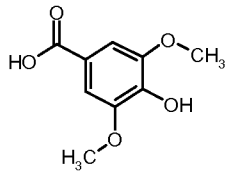
Zu 12 µmol 3-Chlor-5-(2-ethyl-piperidin-1-carbonyl)-benzoesäure und 2.1 µL (13 µmol) DIPEA in 0.14 mL DMF wurden 4.6 mg (0.13 mmol) HATU in 0.05 mL DMF gegeben und verrührt. Es wurden 10 µmol 3-[1-(2-Aminoacetyl)-piperidin-4-yl]-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on in 0.2 mL DMF und 2.6 µL (15 µmol) DIPEA zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei 80°C geschüttelt und dann zur Trockne einrotiert.

ESI-MS: m/z = 580 $(M+H)^+$

R_t (HPLC-MS): 2.18 min (Methode O)

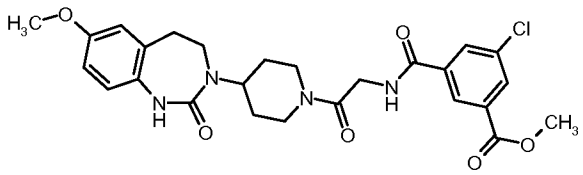
Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 10 µmol 3-[1-(2-Amino-acetyl)-piperidin-4-yl]-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on und 1.1 eq der entsprechenden Säure hergestellt. BOC-Schutzgruppen wurden nach dem Einengen des Reaktionsgemisches zur Trockne mit 3 mL DCM/TFA 1:1 abgespalten. Dann wurde zur Trockne einrotiert.

Bsp.	Produkt	Säure	ESI-MS m/z	R_t (HPLC) (Methode)
111			476 $(M+H)^+$	1.61 min Methode O
112			640 $(M+H)^+$	1.86 min Methode O
113			501 $(M+H)^+$	1.67 min Methode O
114			476 $(M+H)^+$	1.76 min Methode O
115			477 $(M+H)^+$	1.70 min Methode O
116			490 $(M+H)^+$	1.64 min Methode O

Bsp.	Produkt	Säure	ESI-MS m/z	R_t (HPLC) (Methode)
117			553 $(M)^+$	1.69 min Methode O
118			540 $(M+H)^+$	1.79 min Methode O
119			499 $(M+H)^+$	2.08 min Methode O
120			459 $(M+H)^+$	2.00 min Methode O
121			483 $(M+H)^+$	1.86 min Methode O

Beispiel 122

3-Chlor-5-(2-(4-(7-methoxy-2-oxo-4,5-dihydro-1*H*-benzo[d][1,3]diazepin-3(2*H*)-yl)piperidin-1-yl)-2-oxoethylcarbamoyl)benzoesäuremethylester

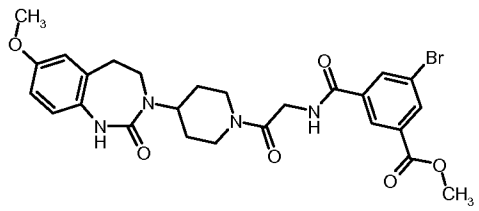
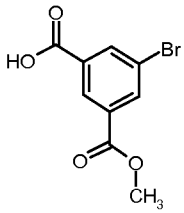
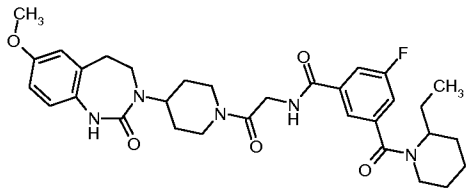
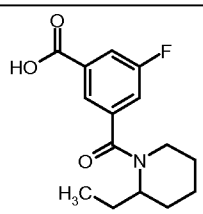
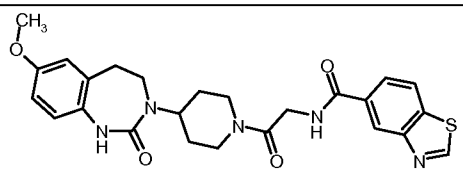
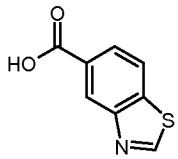
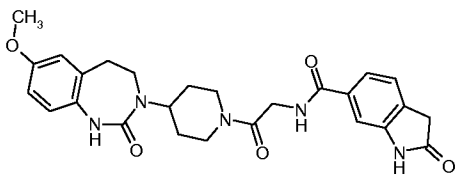
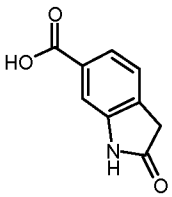
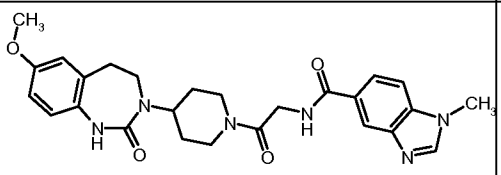
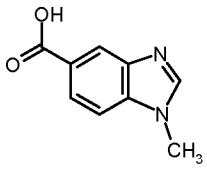


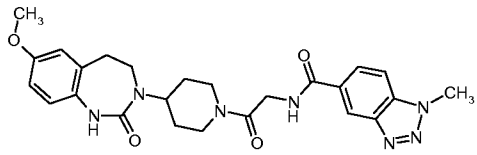
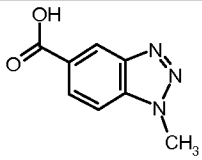
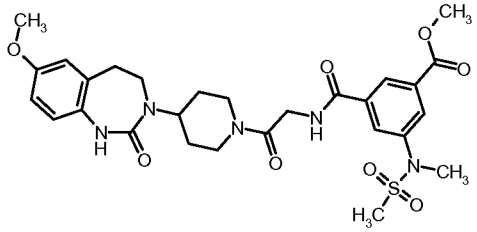
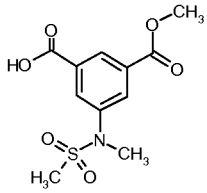
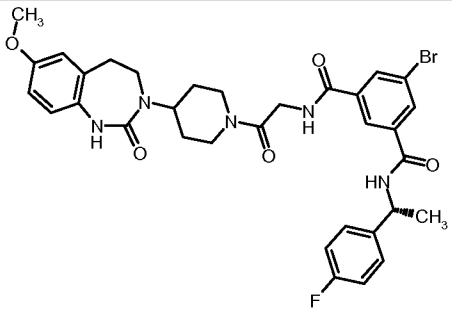
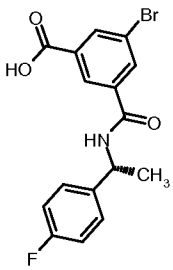
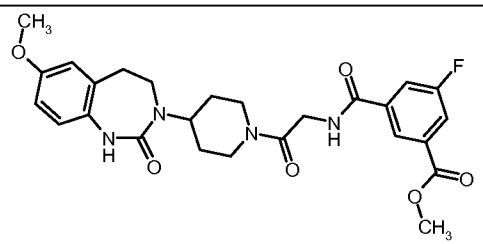
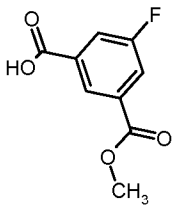
Zu 11 µmol 5-Chlor-isophthalsäuremonomethylester, 0.14 mL DMF und 2.1 µL (12 µmol) DIPEA wurden 4.6 mg (12 µmol) HATU (in 50 µl DMF) gegeben und verrührt. Dann wurden 10 µmol 3-[1-(2-Amino-acetyl)-piperidin-4-yl]-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on in 200 µL DMF und 1.8 µL (10 µmol) DIPEA zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei 80°C geschüttelt und *in vacuo* zur Trockne eingeengt.

ESI-MS: m/z = 529 $(M+H)^+$

R_t (HPLC-MS): 1.88 min (Methode N)

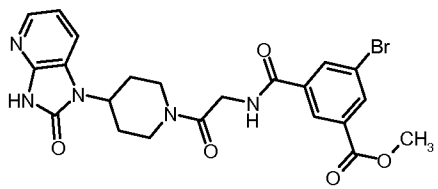
Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 10 µmol 3-[1-(2-Amino-acetyl)-piperidin-4-yl]-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on und 1.1 eq der entsprechenden Säure hergestellt:

Bsp.	Produkt	eingesetzte Carbonsäure	ESI-MS m/z	R_t (HPLC) (Methode)
123			573 $(M)^+$	1.9 min Methode N
124			594 $(M+H)^+$	1.92 min Methode N
125			494 $(M+H)^+$	1.63 min Methode N
126			492 $(M+H)^+$	1.51 min Methode N
127			491 $(M+H)^+$	1.41 min Methode N

Bsp.	Produkt	eingesetzte Carbonsäure	ESI-MS m/z	R_t (HPLC) (Methode)
128			492 $(M+H)^+$	1.56 min Methode N
129			602 $(M+H)^+$	1.73 min Methode N
130			681 $(M+H)^+$	2.02 min Methode N
131			513 $(M+H)^+$	1.80 min Methode N

Beispiel 132:

3-Brom-5-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-yl)ethyl-carbamoyl)benzoesäuremethylester



Analog zu 3-Chlor-5-(2-(4-(7-methoxy-2-oxo-4,5-dihydro-1*H*-benzo[d][1,3]diazepin-3(2*H*)-yl)piperidin-1-yl)-2-oxoethylcarbamoyl)benzoesäuremethylester wurde diese Verbindung

aus 10 µmol 1-[1-(2-Aminoacetyl)-piperidin-4-yl]-1,3-dihydro-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on und 1.1 eq der entsprechenden Carbonsäure hergestellt.

ESI-MS: m/z = 516 $(M+H)^+$

R_t (HPLC-MS): 1.72 min (Methode N)

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung pharmazeutischer Anwendungsformen, die als Wirkstoff eine beliebige Verbindung der allgemeinen Formel **I** enthalten:

Beispiel I

Kapseln zur Pulverinhalation mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Kapsel zur Pulverinhalation enthält:

Wirkstoff	1.0 mg
Milchzucker	20.0 mg
Hartgelatinekapseln	50.0 mg
	71.0 mg

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff wird auf die für Inhalativa erforderliche Korngröße gemahlen. Der gemahlene Wirkstoff wird mit dem Milchzucker homogen gemischt. Die Mischung wird in Hartgelatinekapseln abgefüllt.

Beispiel II

Inhalationslösung für Respimat® mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

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

Herstellungsverfahren:

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

Beispiel III

Inhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Fläschchen enthält:

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

Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst.

Beispiel IV

Treibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0 mg
Lecithin	0.1 %
Treibgas ad	50.0 µl

Herstellungsverfahren:

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

Beispiel V

Nasalspray mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

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

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

Beispiel VI
Injektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 5 ml

Zusammensetzung:

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

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

Beispiel VII
Injektionslösung mit 100 mg Wirksubstanz pro 20 ml

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	100 mg
Monokaliumdihydrogenphosphat = KH_2PO_4	12 mg
Dinatriumhydrogenphosphat = $Na_2HPO_4*2H_2O$	2 mg
Natriumchlorid	180 mg
Human-Serum-Albumin	50 mg

Polysorbat 80	20 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	10 ml

Herstellung:

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

Beispiel VIII

Lyophilisat mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	10 mg
Mannit	300 mg
Human-Serum-Albumin	20 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	2 ml

Herstellung:

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

Lösungsmittel für Lyophilisat:

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

Herstellung:

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

Beispiel IX

Tabletten mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

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

Herstellung:

Wirksubstanz, Lactose und Maisstärke homogen mischen; mit einer wässrigen Lösung von Povidon granulieren; mit Magnesiumstearat mischen; auf einer Tablettenpresse abpressen; Tablettengewicht 200 mg.

Beispiel X

Kapseln mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	20 mg
Maisstärke	80 mg
Kieselsäure, hochdispers	5 mg
Magnesiumstearat	2.5 mg

Herstellung:

Wirksubstanz, Maisstärke und Kieselsäure homogen mischen; mit Magnesiumstearat mischen; Mischung auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine-Kapseln Größe 3 abfüllen.

Beispiel XI

Zäpfchen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

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

Herstellung:

Hartfett bei ca. 38°C aufschmelzen; gemahlene Wirksubstanz im geschmolzenen Hartfett homogen dispergieren; nach Abkühlen auf ca. 35°C in vorgekühlte Formen ausgießen.

Beispiel XII

Injektionslösung mit 10 mg Wirksubstanz pro 1 mL

Zusammensetzung:

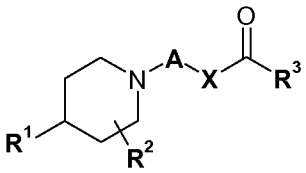
Wirksubstanz	10 mg
Mannitol	50 mg
Human-Serum-Albumin	10 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	1 ml

Herstellung:

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

PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindungen der allgemeinen Formel **I**

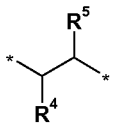


, (**I**)

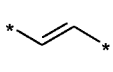
in der

A CH_2, C(O) oder SO_2,

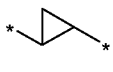
X einen Linker der Formeln **IIa** bis **IIf**



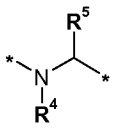
(**IIa**),



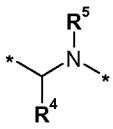
(**IIb**),



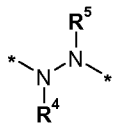
(**IIc**),



(**IId**),

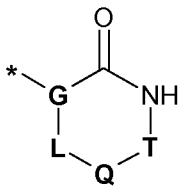


(**IIe**) oder



(**IIf**),

R^1 eine Gruppe der allgemeinen Formel **III**



, (**III**)

in der

G-L N, N-C(**$R^{6.1}$**)$_2$, C=C(**$R^{6.1}$**), C=N, C(**$R^{6.1}$**), C(**$R^{6.1}$**)-C(**$R^{6.1}$**)$_2$, C(**$R^{6.1}$**)-C(**$R^{6.1}$**)$_2$-C(**$R^{6.1}$**)$_2$, C=C(**$R^{6.1}$**)-C(**$R^{6.1}$**)$_2$, C(**$R^{6.1}$**)-C(**$R^{6.1}$**)=C(**$R^{6.1}$**), C(**$R^{6.1}$**)-C(**$R^{6.1}$**)$_2$-N(**$R^{6.2}$**), C=C(**$R^{6.1}$**)-N(**$R^{6.2}$**), C(**$R^{6.1}$**)-C(**$R^{6.1}$**)=N, C(**$R^{6.1}$**)-N(**$R^{6.2}$**)-C(**$R^{6.1}$**)$_2$, C=N-C(**$R^{6.1}$**)$_2$, C(**$R^{6.1}$**)-N=C(**$R^{6.1}$**), C(**$R^{6.1}$**)-N(**$R^{6.2}$**)-N(**$R^{6.2}$**), C=N-N(**$R^{6.2}$**), N-C(**$R^{6.1}$**)$_2$-C(**$R^{6.1}$**)$_2$, N-C(**$R^{6.1}$**)=C(**$R^{6.1}$**), N-C(**$R^{6.1}$**)$_2$-N(**$R^{6.2}$**), N-C(**$R^{6.1}$**)=N, N-N(**$R^{6.2}$**)-C(**$R^{6.1}$**)$_2$ oder N-N=C(**$R^{6.1}$**),

Q-T $C(\mathbf{R}^{7.1})_2$-$C(\mathbf{R}^{7.2})_2$, $C(\mathbf{R}^{7.1})$=$C(\mathbf{R}^{7.2})$, N=$C(\mathbf{R}^{7.2})$, $C(\mathbf{R}^{7.1})_2$-C(=O), C(=O)-$C(\mathbf{R}^{7.2})_2$, $C(\mathbf{R}^{7.1})_2$-$S(O)_m$ oder $C(\mathbf{R}^{7.1})_2$-$N(\mathbf{R}^{7.2})$,

wobei eine in **Q-T** enthaltene Gruppe $C(\mathbf{R}^{7.1})_2$ oder $C(\mathbf{R}^{7.2})_2$ auch einen Cyclus darstellen kann, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C_{3-6}-Cycloalkyl, C_{5-6}-Cycloalkenyl oder Heterocyclyl, oder

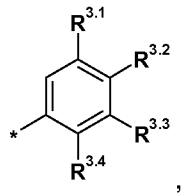
wobei in einer in **Q-T** enthaltenen Gruppe $C(\mathbf{R}^{7.1})_2$-$C(\mathbf{R}^{7.2})_2$, $C(\mathbf{R}^{7.1})$=$C(\mathbf{R}^{7.2})$ oder $C(\mathbf{R}^{7.1})_2$-$N(\mathbf{R}^{7.2})$ jeweils ein Rest $\mathbf{R}^{7.1}$ zusammen mit einem benachbarten Rest $\mathbf{R}^{7.2}$ und den Atomen, an die diese Reste gebunden sind, auch eine C_{3-6}-Cycloalkyl, C_{5-6}-Cycloalkenyl, Heterocyclyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe darstellen können, die unabhängig voneinander mit 1, 2 oder 3 Substituenten $\mathbf{R}^{6.3}$ substituiert sein können,

$\mathbf{R}^2$ (a) H,

(b) F, -CN, $-CO_2$-$\mathbf{R}^8$ oder

(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert sein kann,

$\mathbf{R}^3$ eine Gruppe der allgemeinen Formel **IV**



, (**IV**)

$\mathbf{R}^{3.1}$ (a) H, F, Cl, Br, $-NH_2$, C_{1-3}-Alkyl-NH-, $(C_{1-3}\text{-Alkyl})_2$N-, H_3C-C(O)-NH-, H_3C-C(O)-N(C_{1-3}-Alkyl)-, H_3C-$S(O)_2$-NH-, H_3C-$S(O)_2$-N(C_{1-3}-Alkyl)-, -CN, -OH, $-NO_2$,

(b) C_{1-4}-Alkyl, C_{2-4}-Alkenyl, C_{2-4}-Alkinyl, C_{1-3}-Alkyl-O-, C_{1-3}-Alkyl-S-,

(c) eine C_{1-3}-Alkyl- oder C_{1-3}-Alkyl-O-gruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

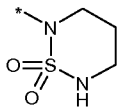
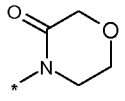
(d) $\mathbf{R}^{3.1.1}$-O-C(O)-,

(e) einen gesättigten, einfach oder zweifach ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen

Heterocyclus,

$\mathbf{R}^{3.1.1}$ H oder C_{1-3}-Alkyl,

$\mathbf{R}^{3.2}$ (a) H,
(b) F, C_{1-3}-Alkyl,
(c) H_2N-, (C_{1-4}-Alkyl)-NH-, (C_{1-4}-Alkyl)$_2$N-, -OH,
(d) ein 5- bis 7-gliedriger Heterocyclus oder
(e) eine Gruppe ausgewählt aus


und

,

$\mathbf{R}^{3.3}$ H, F, Cl, Br, eine C_{1-3}-Alkyl-O-, $\mathbf{R}^{3.3.1}$-C(O)- oder eine $\mathbf{R}^{3.3.1}$-C_{1-3}-Alkylengruppe,

$\mathbf{R}^{3.3.1}$ (a) H,
(b) C_{3-6}-Cycloalkyl, C_{5-6}-Cycloalkenyl,
(c) $\mathbf{R}^{3.3.1.1}\mathbf{R}^{3.3.1.2}$N-,
(d) C_{1-3}-Alkyl-O-,
(e) einen gesättigten, einfach oder zweifach ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus, der an einem Stickstoffatom mit einem Rest $\mathbf{R}^{3.3.1.1}$ und an einem Kohlenstoffatom mit einem oder zwei Resten $\mathbf{R}^{3.3.1.3}$ substituiert ist, oder
(f) eine Heteroarylgruppe, die an einem Kohlenstoffatom mit einem Rest $\mathbf{R}^{3.3.1.3}$ substituiert ist,
(g) Aryl-C_{1-3}-alkyl-NH-, Aryl-C_{1-3}-alkyl-N(C_{1-3}-alkyl)-,

$\mathbf{R}^{3.3.1.1}$ H oder C_{1-4}-Alkyl,

$\mathbf{R}^{3.3.1.2}$ (a) H, C_{1-4}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl,
(b) Heterocyclyl,
(c) Aryl-C_{0-3}-alkylen oder Heteroaryl-C_{0-3}-alkylen,

$\mathbf{R}^{3.3.1.3}$ unabhängig voneinander
(a) H, F, C_{1-3}-Alkyl, -CN, -OH, -O-C_{1-3}-Alkyl, -CO(O)$\mathbf{R}^{8}$, H_2N-, (C_{1-4}-Alkyl)-NH-,

$(C_{1-4}$-Alkyl$)_2$N-,

(b) Phenyl oder Phenyl-CH_2-,

(c) eine C_{1-3}-Alkyl- oder –O-C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist, oder

R$^{3.2}$ und **R**$^{3.3}$ oder **R**$^{3.3}$ und **R**$^{3.4}$ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an denen sie gebunden sind, einen einfach ungesättigten 5-gliedrigen oder einen einfach oder zweifach ungesättigten 6-gliedrigen Heterocyclus, eine Aryl- oder Heteroarylgruppe bilden, wobei

die voranstehend erwähnten Heterocyclen eine Carbonyl-, Thiocarbonyl, Sulfonyl- oder eine gegebenenfalls durch einen Rest **R**$^{3.2.1}$ substituierte Iminogruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten können, und

gegebenenfalls zusätzlich an einem Stickstoffatom durch einen Rest **R**$^{3.2.2}$substituiert sein können und

gegebenenfalls zusätzlich an einem Kohlenstoffatom durch einen Rest **R**$^{3.2.3}$ sein können, oder

R$^{3.2}$ und **R**$^{3.3}$ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an denen sie gebunden sind, eine Dihydro-1,4-dioxingruppe,

R$^{3.2.1}$ (a) H,

(b) CN,

(c) C_{3-6}-Cycloalkyl,

R$^{3.2.2}$ (a) H,

(b) C_{1-4}-Alkyl-, C_{3-6}-Cycloalkyl,

R$^{3.2.3}$ (a) H,

(b) **R**$^{3.2.3.1}$-C_{1-4}-Alkylen-, C_{3-6}-Cycloalkyl,

(c) CN, -NH_2, -NH-C(O)-NH_2,

(d) ein 5- oder 6-gliedriger Heterocyclus,

$R^{3.2.3.1}$ (a) H,
(b) CN, OH, -O-C_{1-3}-Alkyl, CF_3,
(c) C_{3-6}-Cycloalkyl,

$R^{3.4}$ (a) H, F, Cl, Br,
(b) C_{1-4}-Alkyl,
(c) eine C_{1-3}-Alkyl- oder C_{1-3}-Alkyl-O-gruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

R^4 H oder C_{1-3}-Alkyl,

R^5 H oder C_{1-3}-Alkyl,

$R^{6.1}$ (a) H,
(b) C_{1-6}-Alkyl, -CN, -OH, -O-C_{1-3}-Alkyl,
(c) eine C_{1-3}-Alkyl- oder C_{1-3}-Alkyl-O-gruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

$R^{6.2}$ H oder C_{1-6}-Alkyl,

$R^{6.3}$ (a) H, Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl,
(b) -O-C_{1-6}-Alkylen-N$\mathbf{R^9R^{10}}$, -O-$\mathbf{R^8}$, -O-$(CH_2)_s$-O-$\mathbf{R^8}$, -CO_2-$\mathbf{R^8}$, -C(O)-N$\mathbf{R^9R^{10}}$, -O-C(O)-N$\mathbf{R^9R^{10}}$, -N$\mathbf{R^8}$-C(O)-N$\mathbf{R^9R^{10}}$, -N$\mathbf{R^9}$-C(O)-$\mathbf{R^{10}}$, -N$\mathbf{R^9}$-C(O)-O-$\mathbf{R^{10}}$, -SO_2-N$\mathbf{R^9R^{10}}$, -N$\mathbf{R^9}$-SO_2-$\mathbf{R^{10}}$, -$S(O)_m$-$\mathbf{R^9}$, -CN, -N$\mathbf{R^9R^{10}}$, -N$\mathbf{R^9}$-C(O)-N$\mathbf{R^8R^{10}}$, -O-C(O)-$\mathbf{R^8}$, -C_{1-3}-Alkylen-N$\mathbf{R^9R^{10}}$,
(c) eine C_{1-3}-Alkyl- oder C_{1-3}-Alkyl-O-gruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,
(d) eine mit 1, 2 oder 3 Substituenten $\mathbf{R^8}$ substituierte Arylgruppe, wobei die Substituenten $\mathbf{R^8}$ gleich oder verschieden sein können,
(e) eine mit 1, 2 oder 3 Substituenten $\mathbf{R^8}$ substituierte Heteroarylgruppe, wobei die

Substituenten R^8 gleich oder verschieden sein können,

(f) einen mit 1, 2 oder 3 Substituenten R^8 substituierten Heterocyclus, wobei die Substituenten R^8 gleich oder verschieden sein können,

$R^{7.1}$ R^7,

$R^{7.2}$ R^7,

R^7 (a) H, C_{1-6}-Alkyl, C_{2-6}-Alkenyl, C_{2-6}-Alkinyl, C_{3-6}-Cycloalkyl,

(b) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten $R^{7.3}$ substituierte Arylgruppe, wobei die Substituenten $R^{7.3}$ gleich oder verschieden sein können,

(c) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten $R^{7.3}$ substituierte Heteroarylgruppe, wobei die Substituenten $R^{7.3}$ gleich oder verschieden sein können,

(d) einen gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten $R^{7.3}$ substituierten Heterocyclus, wobei die Substituenten $R^{7.3}$ gleich oder verschieden sein können,

$R^{7.3}$ (a) Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl,

(b) -O-R^8, -O-$(CH_2)_s$-O-R^8, -CO_2R^8, -C(O)-NR^9R^{10}, -O-(CO)-NR^9R^{10}, -N(R^8)-C(O)-NR^9R^{10}, -N(R^9)-C(O)-R^{10}, -N(R^9)-C(O)-O-R^{10}, -SO_2-NR^9R^{10}, -N(R^9)-SO_2-R^{10}, -$S(O)_m$-R^9, -CN, -NR^9R^{10}, -N(R^9)-C(O)-NR^8R^{10}, -O-C(O)-R^8 oder

(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

R^8 (a) H,

(b) C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Benzyl, die mit einem Rest $R^{8.1}$ substituiert sein können, oder

(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

$R^{8.1}$ Halogen, HO- oder C_{1-6}-Alkyl-O-,

R^9 (a) H,

(b) C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl oder Benzyl, wobei die Reste unsubstituiert oder substituiert sein können mit Halogen, HO- oder C_{1-6}-Alkyl-O-, oder

(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

R^{10} (a) H,

(b) C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl oder Benzyl, wobei die Reste unsubstituiert oder substituiert sein können mit Halogen, HO- oder C_{1-6}-Alkyl-O-, oder

(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist, oder

R^9 und **R^{10}** zusammen auch einen Ring ausbilden können, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morpholinyl, wobei der Ring unsubstituiert oder mit 1, 2 oder 3 Substituenten **R^8** oder Fluor substituiert sein kann, wobei die Substituenten **R^8** unabhängig voneinander sind,

m eine der Ziffern 0, 1 oder 2 und

s eine der Ziffern 1, 2 oder 3 bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel **I** gemäß Anspruch 1, in denen **X**, **R^1**, **R^2** und **R^3** wie in Anspruch 1 definiert sind und

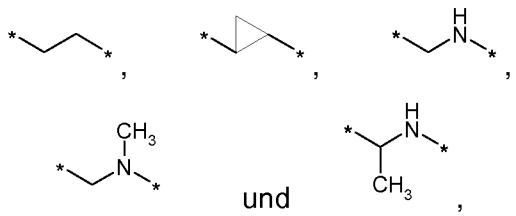
A CH_2 oder C(O) bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren

physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel **I** gemäß Anspruch 1, in denen **A**, R^1, R^2 und R^3 wie in Anspruch 1 oder 2 definiert sind und

X ein Linker ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



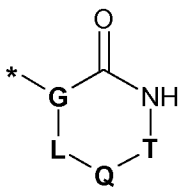
und

bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel **I** gemäß Anspruch 1, in denen **A**, **X**, R^2 und R^3 wie in Anspruch 1, 2 oder 3 definiert sind und

R^1 eine Gruppe der allgemeinen Formel **III**



, (**III**)

in der

G-L N, N-C($R^{6.1}$)$_2$, C=C($R^{6.1}$), C=N, C($R^{6.1}$), C($R^{6.1}$)-C($R^{6.1}$)$_2$, C($R^{6.1}$)-C($R^{6.1}$)$_2$-C($R^{6.1}$)$_2$, C=C($R^{6.1}$)-C($R^{6.1}$)$_2$, C($R^{6.1}$)-C($R^{6.1}$)=C($R^{6.1}$), C($R^{6.1}$)-C($R^{6.1}$)$_2$-N($R^{6.2}$), C=C($R^{6.1}$)-N($R^{6.2}$), C($R^{6.1}$)-C($R^{6.1}$)=N, C($R^{6.1}$)-N($R^{6.2}$)-C($R^{6.1}$)$_2$, C=N-C($R^{6.1}$)$_2$, C($R^{6.1}$)-N=C($R^{6.1}$), C($R^{6.1}$)-N($R^{6.2}$)-N($R^{6.2}$), C=N-N($R^{6.2}$), N-C($R^{6.1}$)$_2$-C($R^{6.1}$)$_2$, N-C($R^{6.1}$)=C($R^{6.1}$), N-C($R^{6.1}$)$_2$-N($R^{6.2}$), N-C($R^{6.1}$)=N, N-N($R^{6.2}$)-C($R^{6.1}$)$_2$ oder N-N=C($R^{6.1}$),

Q-T $C(\mathbf{R}^{7.1})_2$-$C(\mathbf{R}^{7.2})_2$, $C(\mathbf{R}^{7.1})$=$C(\mathbf{R}^{7.2})$, N=$C(\mathbf{R}^{7.2})$, $C(\mathbf{R}^{7.1})_2$-C(=O), C(=O)-$C(\mathbf{R}^{7.2})_2$, $C(\mathbf{R}^{7.1})_2$-$S(O)_m$ oder $C(\mathbf{R}^{7.1})_2$-$N(\mathbf{R}^{7.2})$,

wobei eine in **Q-T** enthaltene Gruppe $C(\mathbf{R}^{7.1})_2$ oder $C(\mathbf{R}^{7.2})_2$ auch einen Cyclus darstellen kann, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Dioxanyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiomorpholin-S-Oxid, Thiomorpholin-S-Dioxid, Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl und Piperazinyl, oder

wobei in einer in **Q-T** enthaltenen Gruppe $C(\mathbf{R}^{7.1})_2$-$C(\mathbf{R}^{7.2})_2$, $C(\mathbf{R}^{7.1})$=$C(\mathbf{R}^{7.2})$ oder $C(\mathbf{R}^{7.1})_2$-$N(\mathbf{R}^{7.2})$ jeweils ein Rest $\mathbf{R}^{7.1}$ zusammen mit einem benachbarten Rest $\mathbf{R}^{7.2}$ und den Atomen, an die diese Reste gebunden sind, auch eine Gruppe ausgewählt aus Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Dioxanyl, Phenyl, Naphthyl, Thienyl, Thiazolyl, Thiazolinyl, Oxazolyl, Oxazolinyl, Imidazolyl, Imidazolinyl, Imidazolidinyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Pyrrolinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiomorpholin-S-Oxid, Thiomorpholin-S-Dioxid, Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydropyridyl, Furanyl, Dihydrofuranyl, Dihydropyranyl und Piperazinyl darstellen können, die unabhängig voneinander mit 1, 2 oder 3 Substituenten $\mathbf{R}^{6.3}$ substituiert sein können,

$\mathbf{R}^{6.1}$ (a) H,

(b) C_{1-6}-Alkyl, -CN, -OH, -O-C_{1-3}-Alkyl,

(c) eine C_{1-3}-Alkyl- oder C_{1-3}-Alkyl-O-gruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

$\mathbf{R}^{6.2}$ H oder C_{1-6}-Alkyl,

$\mathbf{R}^{6.3}$ (a) H, Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl,

(b) -O-C_{1-6}-Alkylen-$N\mathbf{R}^9\mathbf{R}^{10}$, -O-$\mathbf{R}^8$, -O-$(CH_2)_s$-O-$\mathbf{R}^8$, -$CO_2$-$\mathbf{R}^8$, C(O)-$N\mathbf{R}^9\mathbf{R}^{10}$, -O-C(O)-$N\mathbf{R}^9\mathbf{R}^{10}$, -$N\mathbf{R}^8$-C(O)-$N\mathbf{R}^9\mathbf{R}^{10}$, -$N\mathbf{R}^9$-C(O)-$\mathbf{R}^{10}$, -$N\mathbf{R}^9$-C(O)-O-$\mathbf{R}^{10}$,

$-SO_2-NR^9R^{10}$, $-NR^9-SO_2-R^{10}$, $-S(O)_m-R^9$, -CN, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9-C(O)-NR^8R^{10}$, $-O-C(O)-R^8$, $-C_{1-6}$-Alkylen-NR^9R^{10},

(c) eine C_{1-3}-Alkyl- oder C_{1-3}-Alkyl-O-gruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

(d) eine mit 1, 2 oder 3 Substituenten R^8 substituierte Arylgruppe, wobei die Substituenten R^8 gleich oder verschieden sein können,

(e) eine mit 1, 2 oder 3 Substituenten R^8 substituierte Heteroarylgruppe, wobei die Substituenten R^8 gleich oder verschieden sein können,

(f) einen mit 1, 2 oder 3 Substituenten R^8 substituierten Heterocyclus, wobei die Substituenten R^8 gleich oder verschieden sein können,

$R^{7.1}$ R^7,

$R^{7.2}$ R^7,

R^7 (a) H, C_{1-6}-Alkyl, C_{2-6}-Alkenyl, C_{2-6}-Alkinyl, C_{3-6}-Cycloalkyl,

(b) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten $R^{7.3}$ substituierte Arylgruppe, wobei die Substituenten $R^{7.3}$ gleich oder verschieden sein können,

(c) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten $R^{7.3}$ substituierte Heteroarylgruppe, wobei die Substituenten $R^{7.3}$ gleich oder verschieden sein können,

(d) einen gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten $R^{7.3}$ substituierten Heterocyclus, wobei die Substituenten $R^{7.3}$ gleich oder verschieden sein können,

$R^{7.3}$ (a) Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl,

(b) $-O-R^8$, $-O-(CH_2)_s-O-R^8$, $-CO_2R^8$, $-C(O)-NR^9R^{10}$, $-O-(CO)-NR^9R^{10}$, $-N(R^8)-C(O)-NR^9R^{10}$, $-N(R^9)-C(O)-R^{10}$, $-N(R^9)-C(O)-O-R^{10}$, $-SO_2-NR^9R^{10}$, $-N(R^9)-SO_2-R^{10}$, $-S(O)_m-R^9$, CN, NR^9R^{10}, $-N(R^9)-C(O)-NR^8R^{10}$, $-O-C(O)-R^8$ oder

(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

R^8 (a) H,

(b) C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Benzyl, die mit einem Rest $\mathbf{R^{8.1}}$ substituiert sein können, oder

(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

$\mathbf{R^{8.1}}$ Halogen, HO- oder C_{1-6}-Alkyl-O-,

$\mathbf{R^{9}}$ (a) H,

(b) C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl oder Benzyl, wobei die Reste unsubstituiert oder substituiert sein können mit Halogen, HO- oder C_{1-6}-Alkyl-O-, oder

(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

$\mathbf{R^{10}}$ (a) H,

(b) C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl oder Benzyl, wobei die Reste unsubstituiert oder substituiert sein können mit Halogen, HO- oder C_{1-6}-Alkyl-O-, oder

(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist, oder

$\mathbf{R^{9}}$ und $\mathbf{R^{10}}$ zusammen auch einen Ring ausbilden können, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morpholinyl, wobei der Ring unsubstituiert oder mit 1, 2 oder 3 Substituenten $\mathbf{R^{8}}$ oder Fluor substituiert sein kann, wobei die Substituenten $\mathbf{R^{8}}$ unabhängig voneinander sind,

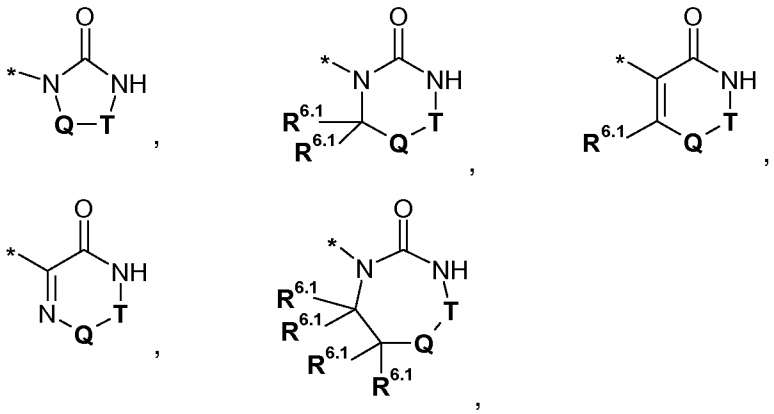
m eine der Ziffern 0, 1 oder 2 und

s eine der Ziffern 1, 2 oder 3 bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel **I** gemäß Anspruch 1, in denen **A**, **X**, $\mathbf{R}^2$ und $\mathbf{R}^3$ wie in Anspruch 1, 2 oder 3 definiert sind und

$\mathbf{R}^1$ eine Gruppe der allgemeinen Formeln



in der

Q-T $C(\mathbf{R}^{7.1})_2$-$C(\mathbf{R}^{7.2})_2$, $C(\mathbf{R}^{7.1})$=$C(\mathbf{R}^{7.2})$, N=$C(\mathbf{R}^{7.2})$, $C(\mathbf{R}^{7.1})_2$-C(=O), C(=O)-$C(\mathbf{R}^{7.2})_2$, $C(\mathbf{R}^{7.1})_2$-$S(O)_m$ oder $C(\mathbf{R}^{7.1})_2$-$N(\mathbf{R}^{7.2})$,

wobei in einer in **Q-T** enthaltenen Gruppe $C(\mathbf{R}^{7.1})_2$-$C(\mathbf{R}^{7.2})_2$, $C(\mathbf{R}^{7.1})$=$C(\mathbf{R}^{7.2})$ oder $C(\mathbf{R}^{7.1})_2$-$N(\mathbf{R}^{7.2})$ jeweils ein Rest $\mathbf{R}^{7.1}$ zusammen mit einem benachbarten Rest $\mathbf{R}^{7.2}$ und den Atomen, an die diese Reste gebunden sind, auch eine Gruppe ausgewählt aus Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Dioxanyl, Phenyl, Naphthyl, Thienyl, Thiazolyl, Thiazolinyl, Oxazolyl, Oxazolinyl, Imidazolyl, Imidazolinyl, Imidazolidinyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Pyrrolinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiomorpholin S-Oxid, Thiomorpholin S-Dioxid, Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydropyridyl, Furanyl, Dihydrofuranyl, Dihydropyranyl und Piperazinyl darstellen können, die unabhängig voneinander mit 1, 2 oder 3 Substituenten $\mathbf{R}^{6.3}$ substituiert sein können,

$\mathbf{R}^{6.1}$ (a) H,

(b) $C_{1\text{-}6}$-Alkyl, -CN, -OH, -O-$C_{1\text{-}3}$-Alkyl,

(c) eine C_{1-3}-Alkyl- oder C_{1-3}-Alkyl-O-gruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

$R^{6.3}$ (a) H, Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl,
(b) -O-C_{1-6}-Alkylen-NR^9R^{10}, -O-R^8, -CO_2R^8, -C(O)NR^9R^{10}, -SO_2-NR^9R^{10}, -N(R^9)-SO_2-R^{10}, -S(O)$_m$-R^9, -CN, -NR^9R^{10}, -O-C(O)-R^8, -C_{1-6}-Alkylen-NR^9R^{10} oder
(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

$R^{7.1}$ **R^7**,

$R^{7.2}$ **R^7**,

R^7 (a) H, C_{1-6}-Alkyl, C_{2-6}-Alkenyl, C_{2-6}-Alkinyl, C_{3-6}-Cycloalkyl,
(b) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten **$R^{7.3}$** substituierte Arylgruppe, wobei die Substituenten **$R^{7.3}$** gleich oder verschieden sein können,
(c) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten **$R^{7.3}$** substituierte Heteroarylgruppe, wobei die Substituenten **$R^{7.3}$** gleich oder verschieden sein können,
(d) einen gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten **$R^{7.3}$** substituierten Heterocyclus, wobei die Substituenten **$R^{7.3}$** gleich oder verschieden sein können,

$R^{7.3}$ (a) Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl,
(b) –O-R^8, -O-$(CH_2)_s$-O-R^8, -CO_2R^8, -S(O)$_m$-R^9, -CN, -O-C(O)-R^8 oder
(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

R^8 (a) H,
(b) C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Benzyl, die mit einem Rest **$R^{8.1}$** substituiert sein können, oder
(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen

und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

$R^{8.1}$ Halogen, HO- oder C_{1-6}-Alkyl-O-,

R^9 (a) H,
(b) C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, oder Benzyl, wobei die Reste unsubstituiert oder substituiert sein können mit Halogen, HO- oder C_{1-6}-Alkyl-O-, oder
(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

R^{10} (a) H,
(b) C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, oder Benzyl, wobei die Reste unsubstituiert oder substituiert sein können mit Halogen, HO- oder C_{1-6}-Alkyl-O-, oder
(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist, oder

R^9 und **R^{10}** zusammen auch einen Ring ausbilden können, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morpholinyl, wobei der Ring unsubstituiert oder mit 1, 2 oder 3 Substituenten **R^8** substituiert sein kann, wobei die Substituenten **R^8** unabhängig voneinander sind,

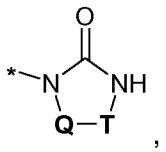
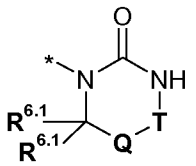
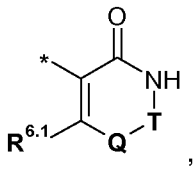
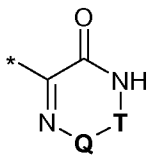
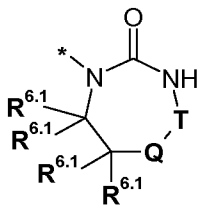
m eine der Zahlen 0, 1 oder 2 und

s eine der Zahlen 1, 2 oder 3 bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel **I** gemäß Anspruch 1, in denen **A**, **X**, **R^2** und **R^3** wie in Anspruch 1, 2 oder 3 definiert sind und

R^1 eine Gruppe der allgemeinen Formeln


,

,

,

,

,

in der

Q-T $C(R^{7.1})_2$-$C(R^{7.2})_2$, $C(R^{7.1})$=$C(R^{7.2})$, N=$C(R^{7.2})$, $C(R^{7.1})_2$-C(=O), C(=O)-$C(R^{7.2})_2$, $C(R^{7.1})_2$-$S(O)_m$ oder $C(R^{7.1})_2$-$N(R^{7.2})$,

wobei in einer in **Q-T** enthaltenen Gruppe $C(R^{7.1})_2$-$C(R^{7.2})_2$, $C(R^{7.1})$=$C(R^{7.2})$ oder $C(R^{7.1})_2$-$N(R^{7.2})$ jeweils ein Rest $R^{7.1}$ zusammen mit einem benachbarten Rest $R^{7.2}$ und den Atomen, an die diese Reste gebunden sind, auch eine Gruppe ausgewählt aus Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Dioxanyl, Phenyl, Naphthyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Morpholinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl und Piperazinyl darstellen können, die unabhängig voneinander mit 1, 2 oder 3 Substituenten $R^{6.3}$ substituiert sein können,

$R^{6.1}$
(a) H,
(b) C_{1-6}-Alkyl, -CN, -OH, -O-C_{1-3}-Alkyl,
(c) eine C_{1-3}-Alkyl- oder C_{1-3}-Alkyl-O-gruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

$R^{6.3}$
(a) H, Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl,
(b) -O-C_{1-6}-Alkylen-NR^9R^{10}, -O-R^8, -CO_2R^8, -C(O)-NR^9R^{10}, -SO_2-NR^9R^{10}, -NR^9-SO_2-R^{10}, -$S(O)_m$-R^9, -CN, -NR^9R^{10}, -O-C(O)-R^8, -C_{1-6}-Alkylen-NR^9R^{10}

oder

(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

$R^{7.1}$ **R^7**,

$R^{7.2}$ **R^7**,

R^7 (a) H, C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl,

(b) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten **$R^{7.3}$** substituierte Arylgruppe, wobei die Substituenten **$R^{7.3}$** gleich oder verschieden sein können,

(c) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten **$R^{7.3}$** substituierte Heteroarylgruppe, wobei die Substituenten **$R^{7.3}$** gleich oder verschieden sein können,

(d) einen gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten **$R^{7.3}$** substituierten Heterocyclus, wobei die Substituenten **$R^{7.3}$** gleich oder verschieden sein können,

$R^{7.3}$ (a) Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl,

(b) $-O-\mathbf{R^8}$, $-O-(CH_2)_s-O\mathbf{R^8}$, $-CO_2\mathbf{R^8}$, $-S(O)_m-\mathbf{R^8}$, -CN, $-O-C(O)-\mathbf{R^8}$ oder

(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

R^8 (a) H,

(b) C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Benzyl, die mit einem Rest **$R^{8.1}$** substituiert sein können, oder

(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

$R^{8.1}$ Halogen, HO- oder C_{1-6}-Alkyl-O-,

R^9 (a) H,

(b) C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, oder Benzyl, wobei die Reste unsubstituiert oder substituiert sein können mit Halogen, HO- oder

C_{1-6}-Alkyl-O-, oder

(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

R^{10} (a) H,

(b) C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, oder Benzyl, wobei die Reste unsubstituiert oder substituiert sein können mit Halogen, HO- oder C_{1-6}-Alkyl-O-, oder

(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist, oder

R^9 und **R^{10}** zusammen auch einen Ring ausbilden können, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morpholinyl, wobei der Ring unsubstituiert oder mit 1, 2 oder 3 Substituenten **R^8** substituiert sein kann, wobei die Substituenten **R^8** unabhängig voneinander sind,

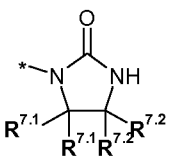
m eine der Zahlen 0, 1 oder 2 und

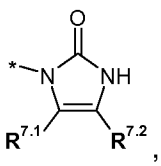
s eine der Zahlen 1, 2 oder 3 bedeutet,

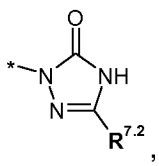
deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

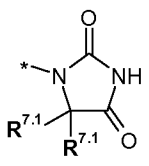
7. Verbindungen der allgemeinen Formel **I** gemäß Anspruch 1, in denen **A**, **X**, **R^2** und **R^3** wie in Anspruch 1, 2 oder 3 definiert sind und

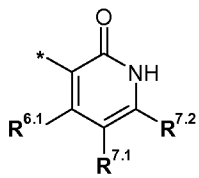
R^1 eine Gruppe der allgemeinen Formel



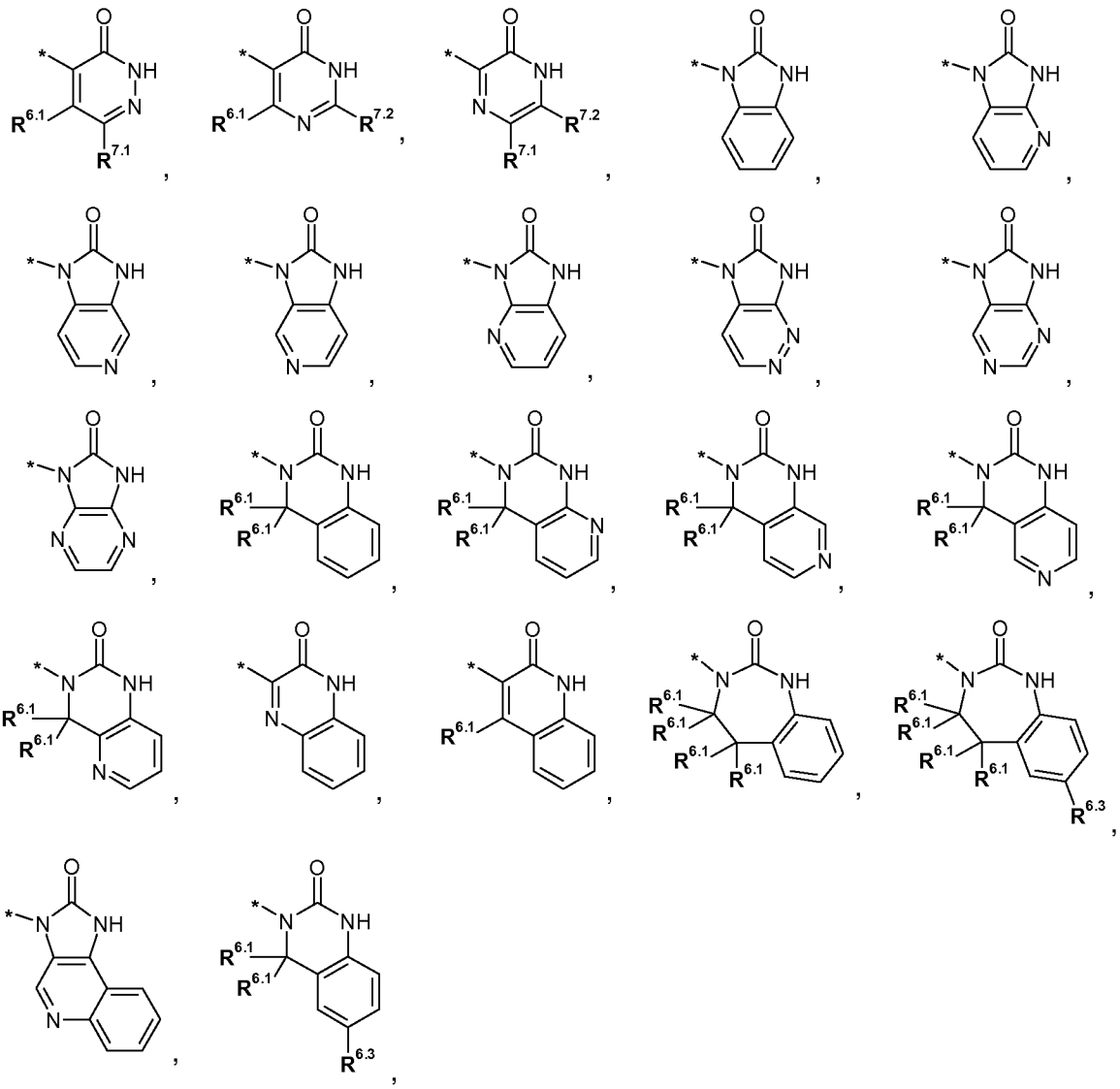
,


,


,


,


,



worin

$R^{6.1}$ (a) H,

(b) C_{1-3}-Alkyl, -OH, -O-C_{1-3}-Alkyl,

(c) eine C_{1-3}-Alkyl- oder C_{1-3}-Alkyl-O-gruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

$R^{6.3}$ (a) H, Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl,

(b) -O-C_{1-6}-Alkylen-N**R^9R^{10}**, -O-**R^8**, -CO_2**R^8**, -C(O)-N**R^9R^{10}**, -SO_2-N**R^9R^{10}**,

-N**R**^{9}-SO_2-**R**^{10}, -S(O)$_m$-**R**^{9}, -CN, -N**R**^{9}**R**^{10}, -O-C(O)-**R**^{8}, -C_{1-6}-Alkylen-N**R**^{9}**R**^{10} oder

(c) eine C_{1-3}-Alkyl oder C_{1-3}-Alkyl-O-gruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

R$^{7.1}$ **R**^{7},

R$^{7.2}$ **R**^{7},

R^{7} (a) H, C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl,

(b) eine gegebenenfalls mit 1, 2, oder 3 Substituenten **R**$^{7.3}$ substituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten **R**$^{7.3}$ gleich oder verschieden sein können,

(c) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten **R**$^{7.3}$ substituierte Heteroarylgruppe, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Benzimidazol, Benzothiophen, Furan, Imidazol, Indol, Isoxazol, Oxazol, Pyrazin, Pyrazol, Pyridazin, Pyridin, Pyrimidin, Pyrrol, Thiazol, Thiophen und Triazol, wobei die Substituenten **R**$^{7.3}$ gleich oder verschieden sein können,

(d) einen gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten **R**$^{7.3}$ substituierten Heterocyclus, wobei die Substituenten **R**$^{7.3}$ gleich oder verschieden sein können,

R$^{7.3}$ (a) Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl,

(b) –O-**R**^{8}, -O-$(CH_2)_s$-O-**R**^{8}, -CO_2**R**^{8}, -S(O)$_m$-**R**^{8}, -CN, -O-C(O)-**R**^{8} oder

(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

R^{8} (a) H,

(b) C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Benzyl, die mit einem Rest **R**$^{8.1}$ substituiert sein können, oder

(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

$R^{8.1}$ HO- oder C_{1-6}-Alkyl-O-,

R^9 (a) H,

(b) C_{1-3}-Alkyl, Phenyl oder Benzyl, wobei die Reste unsubstituiert oder substituiert sein können mit Halogen, HO- oder H_3C-O-,

R^{10} (a) H,

(b) C_{1-3}-Alkyl, Phenyl oder Benzyl, wobei die Reste unsubstituiert oder substituiert sein können mit Halogen, HO- oder H_3C-O-, oder

R^9 und **R^{10}** zusammen auch einen Ring ausbilden können, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morpholinyl, wobei der Ring unsubstituiert oder mit einem Substituenten **R^8** substituiert sein kann,

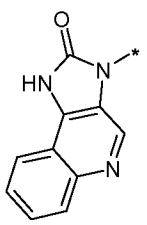
m eine der Ziffern 0, 1 oder 2, und

s eine der Ziffern 1, 2 oder 3 bedeutet,

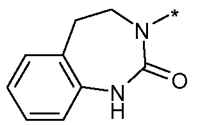
deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

8. Verbindungen der allgemeinen Formel **I** gemäß Anspruch 1, in denen **A**, **X**, **R^2** und **R^3** wie in Anspruch 1, 2 oder 3 definiert sind und

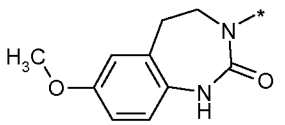
R^1 eine Gruppe ausgewählt aus



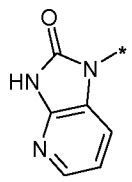
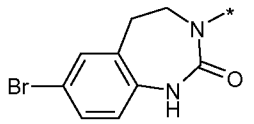
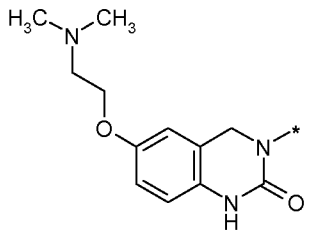
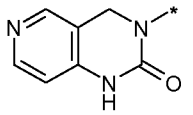
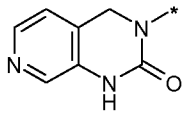
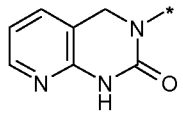
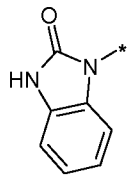
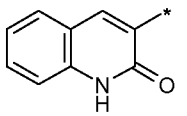
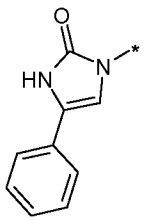
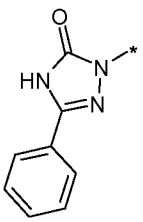
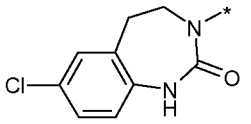
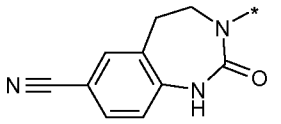
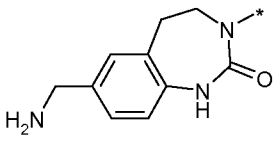
,



,



,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

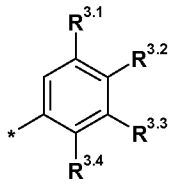
9. Verbindungen der allgemeinen Formel **I** gemäß Anspruch 1, in denen **A**, **X**, $\mathbf{R^1}$ und $\mathbf{R^3}$ wie in Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 definiert sind und $\mathbf{R^2}$ ein Wasserstoffatom bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren

physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

10. Verbindungen der allgemeinen Formel **I** gemäß Anspruch 1, in denen **A**, **X**, $\mathbf{R^1}$ und $\mathbf{R^2}$ wie in Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 definiert sind und

$\mathbf{R^3}$ eine Gruppe der allgemeinen Formel **IV**



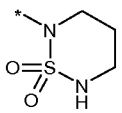
, (**IV**)

$\mathbf{R^{3.1}}$ (a) H, F, Cl, Br, $-NH_2$, C_{1-3}-Alkyl-NH-, $(C_{1-3}\text{-Alkyl})_2N$-, H_3C-C(O)-NH-, H_3C-$S(O)_2$-$N(C_{1-3}\text{-Alkyl})$, -CN, -OH,

(b) C_{1-4}-Alkyl, C_{2-4}-Alkenyl, C_{2-4}-Alkinyl, C_{1-3}-Alkyl-O-, C_{1-3}-Alkyl-S-,

(c) eine C_{1-3}-Alkyl- oder C_{1-3}-Alkyl-O-gruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist,

$\mathbf{R^{3.2}}$ (a) H_2N-, $(C_{1-4}\text{-Alkyl})$-NH-, $(C_{1-4}\text{-Alkyl})_2N$-, -OH oder

(b) eine Gruppe 

,

$\mathbf{R^{3.3}}$ F, Cl, Br, eine $\mathbf{R^{3.3.1}}$-C(O)- oder eine $\mathbf{R^{3.3.1}}$-C_{1-3}-Alkylengruppe,

$\mathbf{R^{3.3.1}}$ (a) H,

(b) C_{5-6}-Cycloalkyl, C_{5-6}-Cycloalkenyl,

(c) $\mathbf{R^{3.3.1.1}R^{3.3.1.2}}N$-,

(d) einen gesättigten, einfach oder zweifach ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus, der an einem Stickstoffatom mit einem Rest $\mathbf{R^{3.3.1.1}}$ und an einem Kohlenstoffatom mit einem oder zwei Resten $\mathbf{R^{3.3.1.3}}$ substituiert ist,

(e) eine Heteroarylgruppe, die an einem Kohlenstoffatom mit einem Rest $\mathbf{R^{3.3.1.3}}$ substituiert ist, oder

(f) Aryl-C_{1-3}-alkyl-$N(C_{1-3}\text{-alkyl})$-,

wobei die voranstehend unter (d) erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoffatom oder ein Stickstoffatom verknüpft sind und

eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten können,

$\mathbf{R}^{3.3.1.1}$ H oder C_{1-4}-Alkyl,

$\mathbf{R}^{3.3.1.2}$ (a) H, C_{1-4}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl oder
(b) Aryl-C_{1-3}-alkylen,

$\mathbf{R}^{3.3.1.3}$ unabhängig voneinander
(a) H, F, C_{1-3}-Alkyl, -CN, -OH, -O-C_{1-3}-Alkyl, -CO(O)$\mathbf{R}^{8}$,
(b) Phenyl- oder Phenyl-CH_2-,
(c) eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert ist, oder

$\mathbf{R}^{3.4}$ H,

$\mathbf{R}^{3.2}$ und $\mathbf{R}^{3.3}$ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an denen sie gebunden sind, einen einfach ungesättigten 5-gliedrigen oder einen einfach oder zweifach ungesättigten 6-gliedrigen Heterocyclus, eine Aryl- oder Heteroarylgruppe bilden, wobei

die vorstehend erwähnten Heterocyclen eine Carbonyl-, Thiocarbonyl-, Sulfonyl- oder eine gegebenenfalls durch einen Rest $\mathbf{R}^{3.2.1}$ substituierte Iminogruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten können, und

gegebenenfalls zusätzlich an einem Stickstoffatom durch einen Rest $\mathbf{R}^{3.2.2}$ substituiert sein können und

gegebenenfalls zusätzlich an einem Kohlenstoffatom durch einen Rest $\mathbf{R}^{3.2.3}$ substituiert sein können, oder

$R^{3.2}$ und $R^{3.3}$ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an denen sie gebunden sind, eine Dihydro-1,4-dioxingruppe,

$R^{3.2.1}$ (a) H,
(b) CN,
(c) C_{3-6}-Cycloalkyl,

$R^{3.2.2}$ (a) H,
(b) C_{1-4}-Alkyl-, C_{3-6}-Cycloalkyl,

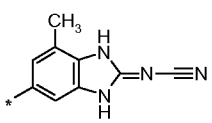
$R^{3.2.3}$ (a) H,
(b) $R^{3.2.3.1}$-C_{1-4}-Alkylen-, C_{3-6}-Cycloalkyl,
(c) CN, $-NH_2$, $-NH-C(O)-NH_2$,
(d) ein 5- oder 6-gliedriger Heterocyclus und

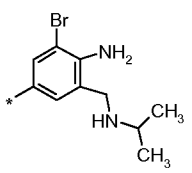
$R^{3.2.3.1}$ (a) H,
(b) CN, OH, $-O-C_{1-3}$-Alkyl, CF_3 oder
(c) C_{3-6}-Cycloalkyl bedeutet,

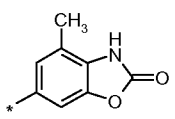
deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

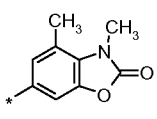
11. Verbindungen der allgemeinen Formel **I** gemäß Anspruch 1, in denen **A**, **X**, R^1 und R^2 wie in Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 definiert sind und

R^3 eine Gruppe ausgewählt aus

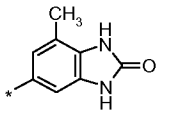
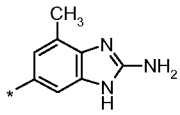
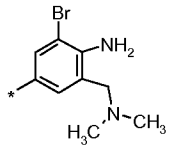
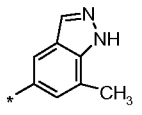
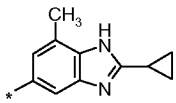
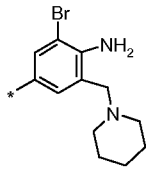
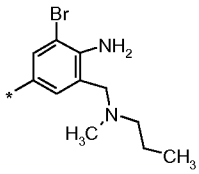
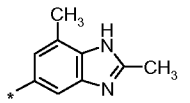
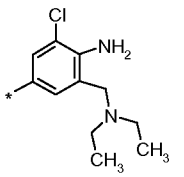
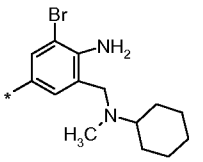
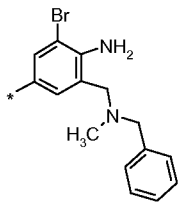
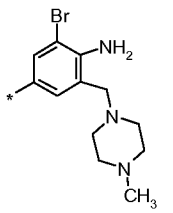
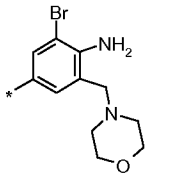
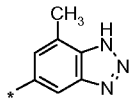
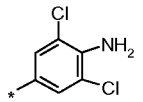
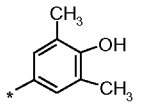
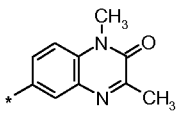
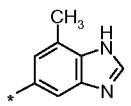
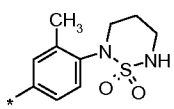
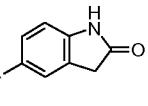
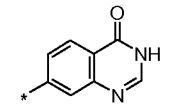
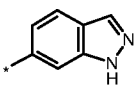
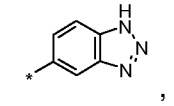
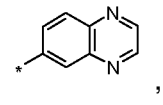
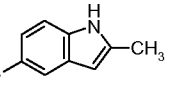
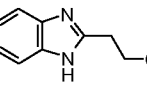
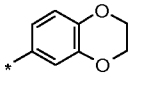
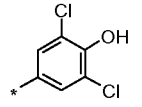
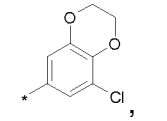
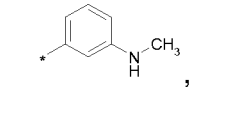
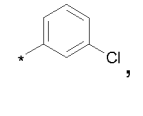
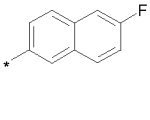
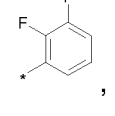
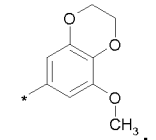
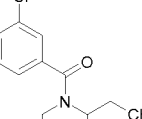
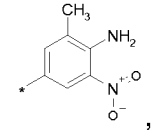


,


,


,


,

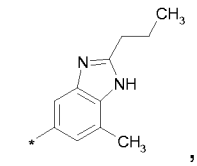
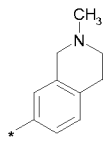
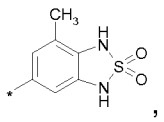
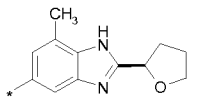
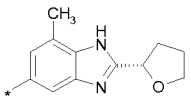
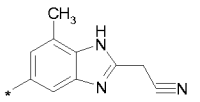
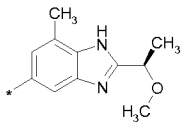
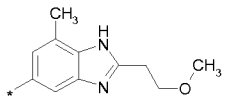
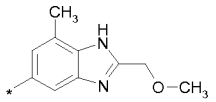
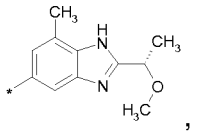
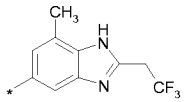
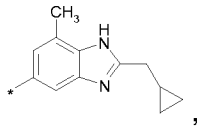
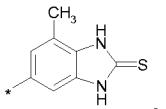
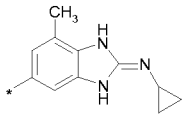
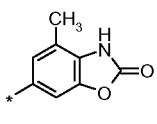
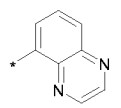
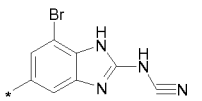
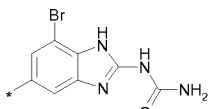
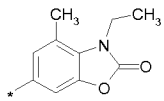
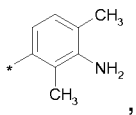
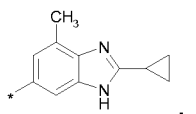
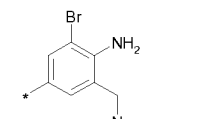
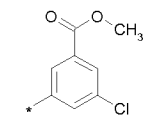
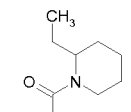
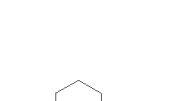
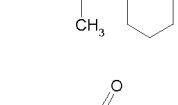
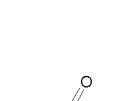
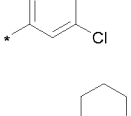
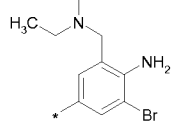
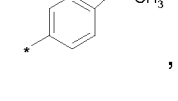
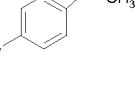
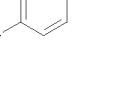
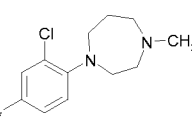
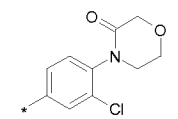
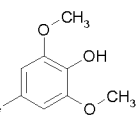
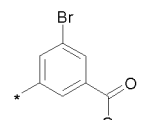
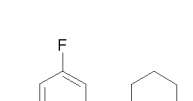
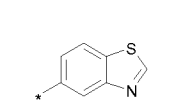
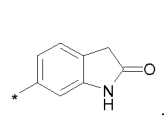
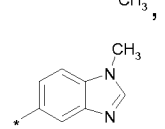

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

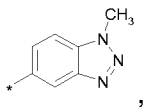
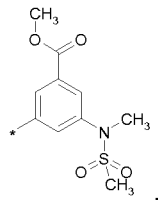
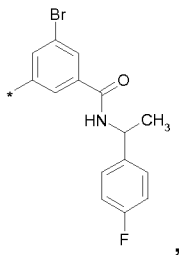
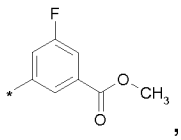
,

,

,

,

,

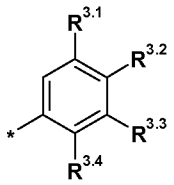

,

,

,

,

bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

12. Verbindungen der allgemeinen Formel **I** gemäß Anspruch 1, in denen **A**, **X**, $\mathbf{R^1}$ und $\mathbf{R^2}$ wie in Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 definiert sind und

$\mathbf{R^3}$ eine Gruppe der allgemeinen Formel **IV**


, (**IV**)

$\mathbf{R^{3.1}}$ (a) H, F, Cl, Br, $-NH_2$, $C_{1\text{-}3}$-Alkyl-NH-, H_3C-C(O)-NH-, -CN, -OH,

(b) $C_{1\text{-}4}$-Alkyl, $C_{2\text{-}4}$-Alkenyl, $C_{2\text{-}4}$-Alkinyl, $C_{1\text{-}3}$-Alkyl-O- oder $C_{1\text{-}3}$-Alkyl-S-,

$\mathbf{R^{3.2}}$ und $\mathbf{R^{3.3}}$ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an denen sie gebunden sind, einen einfach ungesättigten 5-gliedrigen oder einen einfach oder zweifach ungesättigten 6-gliedrigen Heterocyclus, eine Aryl- oder Heteroarylgruppe bilden, wobei

die voranstehend erwähnten Heterocyclen eine Carbonyl-, Thiocarbonyl-, Sulfonyl- oder eine gegebenenfalls durch einen Rest $\mathbf{R^{3.2.1}}$ substituierte Iminogruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten können, und

gegebenenfalls zusätzlich an einem Stickstoffatom durch einen Rest $\mathbf{R^{3.2.2}}$

substituiert sein können und

gegebenenfalls zusätzlich an einem Kohlenstoffatom durch einen Rest $\mathbf{R}^{3.2.3}$ substituiert sein können, oder

$\mathbf{R}^{3.2.1}$ (a) H,
(b) CN,
(c) C_{3-6}-Cycloalkyl,

$\mathbf{R}^{3.2.2}$ (a) H,
(b) C_{1-4}-Alkyl-, C_{3-6}-Cycloalkyl,

$\mathbf{R}^{3.2.3}$ (a) H,
(b) $\mathbf{R}^{3.2.3.1}$-C_{1-4}-Alkylen-, C_{3-6}-Cycloalkyl,
(c) CN, -NH_2, -NH-C(O)-NH_2,
(d) ein 5- oder 6-gliedriger Heterocyclus,

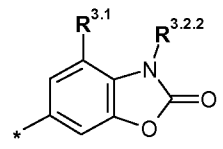
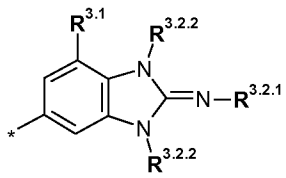
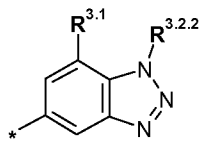
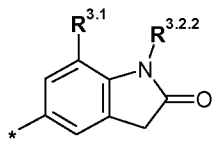
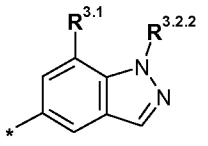
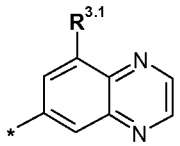
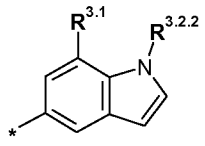
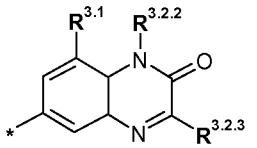
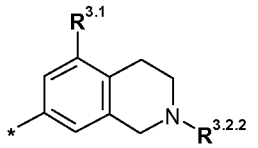
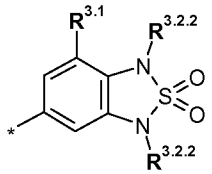
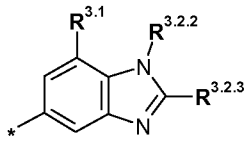
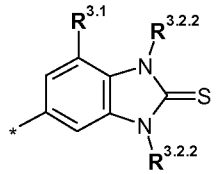
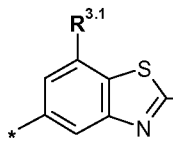
$\mathbf{R}^{3.2.3.1}$ (a) H,
(b) CN, OH, -O-C_{1-3}-Alkyl, CF_3 oder
(c) C_{3-6}-Cycloalkyl und

$\mathbf{R}^{3.4}$ H bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

13. Verbindungen der allgemeinen Formel **I** gemäß Anspruch 1, in denen **A**, **X**, $\mathbf{R}^1$ und $\mathbf{R}^2$ wie in Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 definiert sind und

$\mathbf{R}^3$ eine Gruppe ausgewählt aus


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


$R^{3.1}$ (a) H, F, Cl, Br,

(b) $-NH_2$, C_{1-3}-Alkyl-NH-, H_3C-C(O)-NH-, -CN, -OH,

(c) C_{1-4}-Alkyl, C_{2-4}-Alkenyl, C_{2-4}-Alkinyl, C_{1-3}-Alkyl-O- oder C_{1-3}-Alkyl-S-,

$R^{3.2.1}$ (a) H,

(b) CN,

(c) C_{3-6}-Cycloalkyl,

$R^{3.2.2}$ (a) H,

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

$R^{3.2.3}$ (a) H,

(b) **$R^{3.2.3.1}$**-C_{1-4}-Alkylen-,

(c) CN, -NH-C(O)-NH_2,

(d) ein 5- oder 6-gliedriger Heterocyclus, und

$R^{3.2.3.1}$ (a) H,

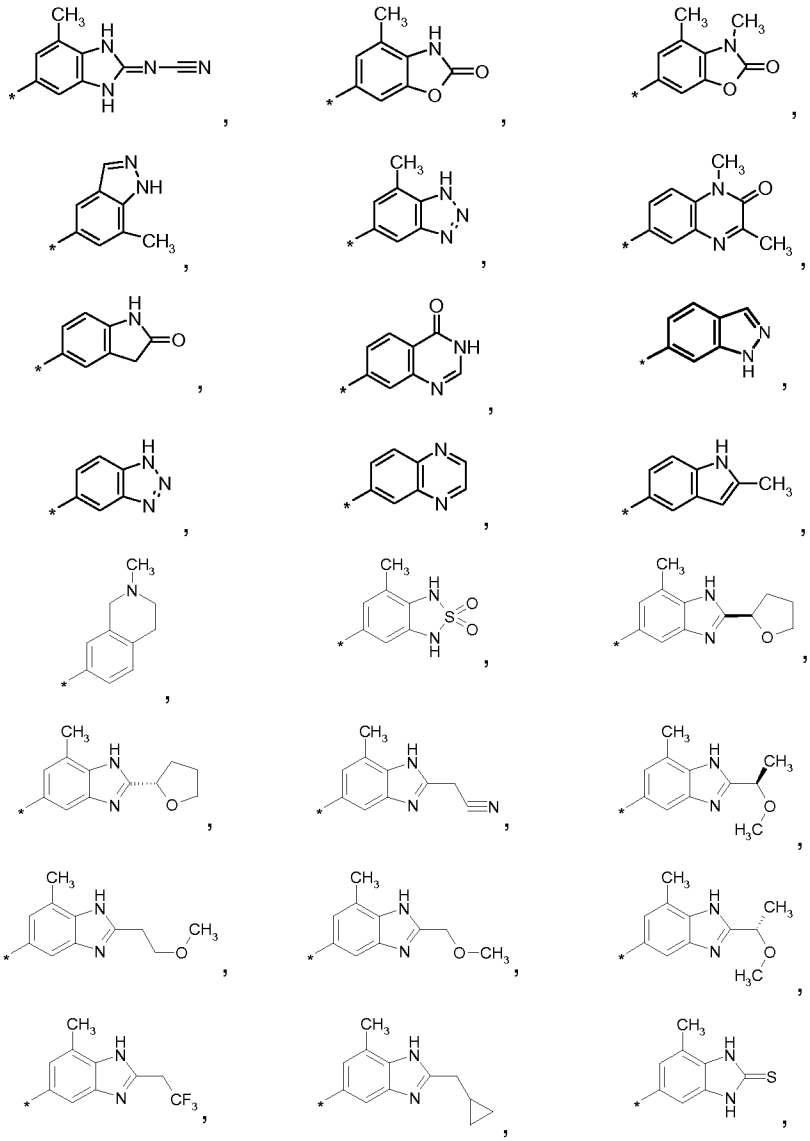
(b) CN, OH, -O-C_{1-3}-Alkyl, CF_3 oder

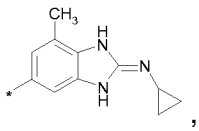
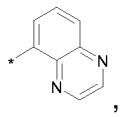
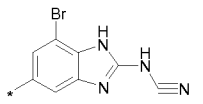
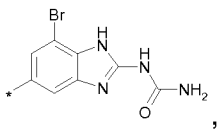
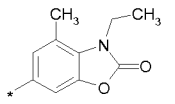
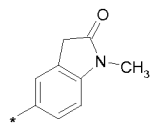
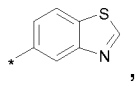
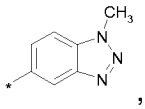
(c) C_{3-6}-Cycloalkyl bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

14. Verbindungen der allgemeinen Formel **I** gemäß Anspruch 1, in denen **A**, **X**, $\mathbf{R^1}$ und $\mathbf{R^2}$ wie in Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 definiert sind und

$\mathbf{R^3}$ eine Gruppe ausgewählt aus



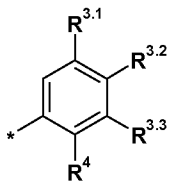

,

,

,

,

,

,

,

,

bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

15. Verbindungen der allgemeinen Formel **I** gemäß Anspruch 1, in denen **A**, **X**, $\mathbf{R^1}$ und $\mathbf{R^2}$ wie in Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 definiert sind und

$\mathbf{R^3}$ eine Gruppe der allgemeinen Formel **IV**


, (**IV**)

$\mathbf{R^{3.1}}$ F, Cl, Br, C_{1-3}-Alkyl-O-C(O)-,

$\mathbf{R^{3.2}}$ H, H_2N-, (C_{1-4}-Alkyl)-NH- oder (C_{1-4}-Alkyl)$_2$N-,

$\mathbf{R^{3.3}}$ eine $\mathbf{R^{3.3.1}}$-C_{1-3}-Alkylen- oder $\mathbf{R^{3.3.1}}$-C(O)-gruppe,

$\mathbf{R^{3.3.1}}$ (a) $\mathbf{R^{3.3.1.1}R^{3.3.1.2}}$N- oder

(b) einen gesättigten, einfach oder zweifach ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus, der an einem Stickstoffatom mit einem Rest $\mathbf{R^{3.3.1.1}}$ und an

einem Kohlenstoffatom mit einem oder zwei Resten $\mathbf{R}^{3.3.1.3}$ substituiert ist,

wobei die voranstehend unter (c) erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoffatom oder ein Stickstoffatom verknüpft sind und

eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten können,

$\mathbf{R}^{3.3.1.1}$ H oder C_{1-4}-Alkyl,

$\mathbf{R}^{3.3.1.2}$ (a) H,
(b) C_{1-4}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl oder
(c) Phenyl-CH_2-,

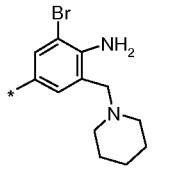
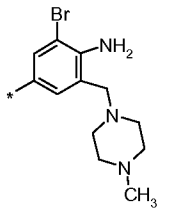
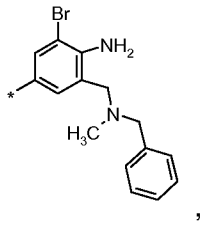
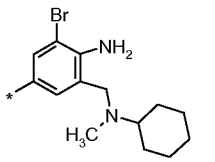
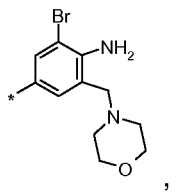
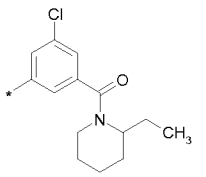
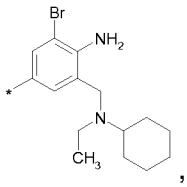
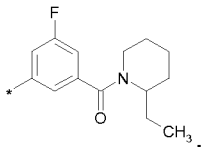
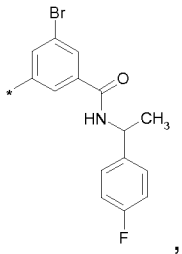
$\mathbf{R}^{3.3.1.3}$ unabhängig voneinander
(a) H, F, C_{1-3}-Alkyl, -CN, -OH, -O-C_{1-3}-Alkyl, -CO(O)$\mathbf{R}^{8}$,
(b) Phenyl, Phenyl-CH_2- oder
(c) -CF_3 und

$\mathbf{R}^{3.4}$ H bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

16. Verbindungen der allgemeinen Formel **I** gemäß Anspruch 1, in denen **A**, **X**, $\mathbf{R}^1$ und $\mathbf{R}^2$ wie in Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 definiert sind und

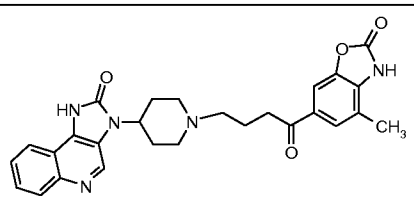
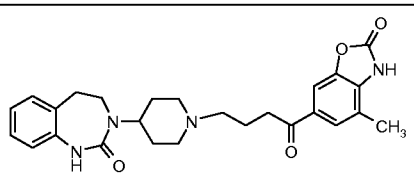
$\mathbf{R}^3$ eine Gruppe ausgewählt aus

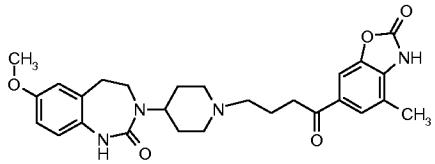
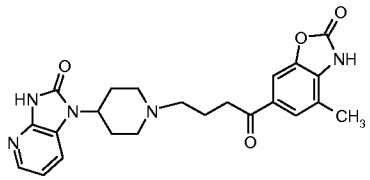
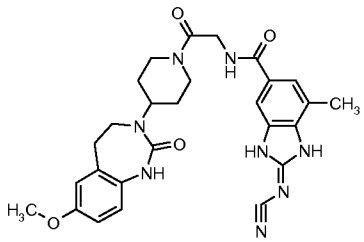
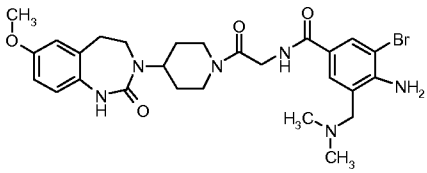
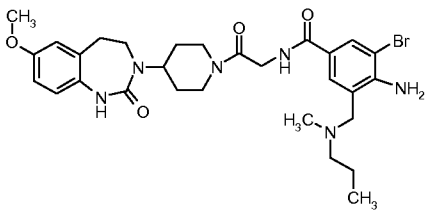
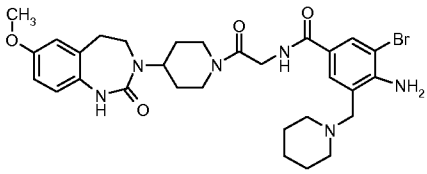
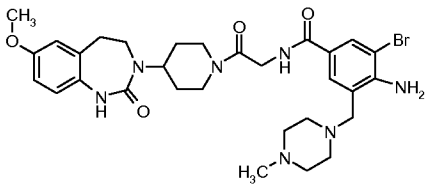

,

,

,

,

,

,

,

,

,

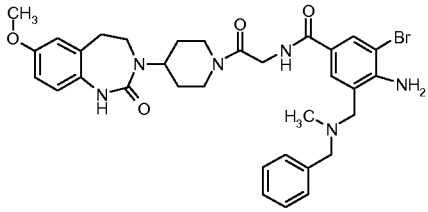
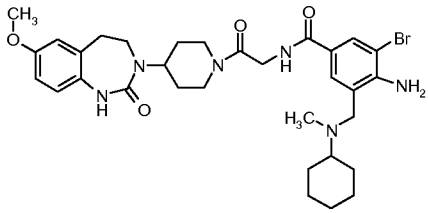
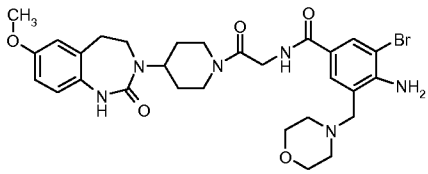
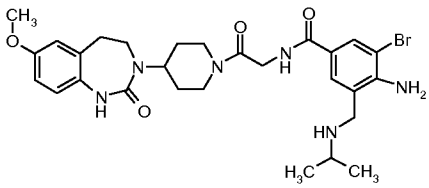
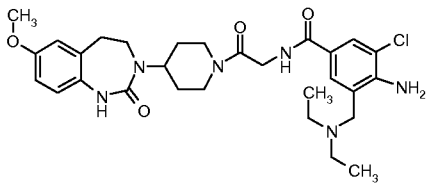
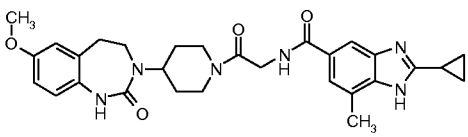
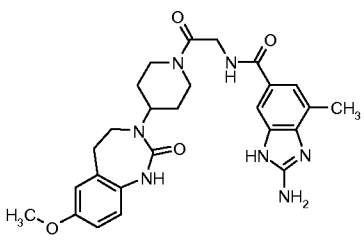
bedeutet,

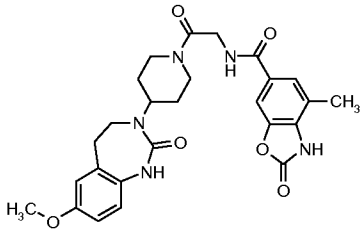
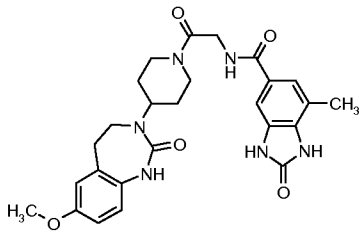
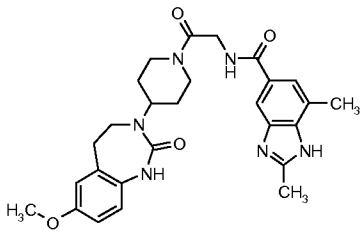
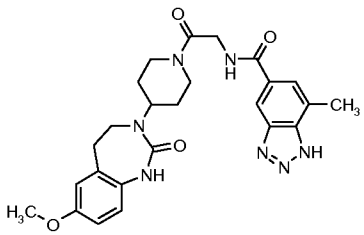
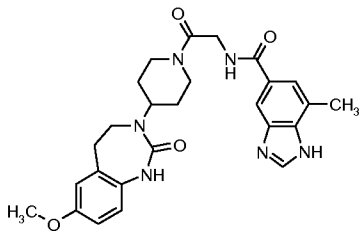
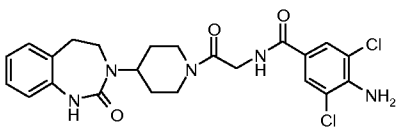
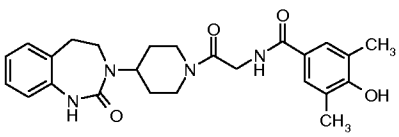
deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

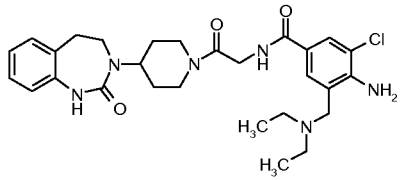
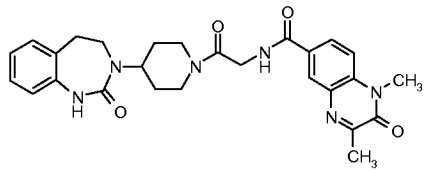
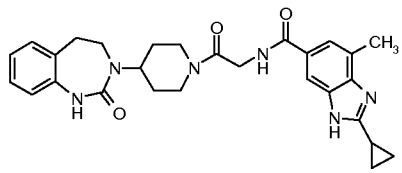
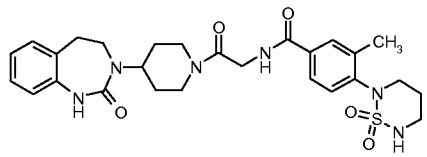
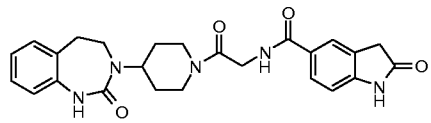
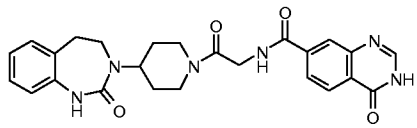
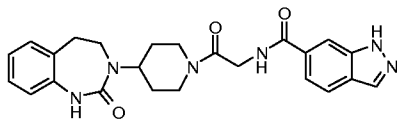
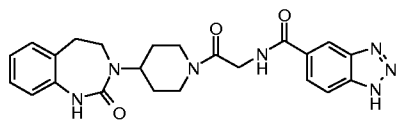
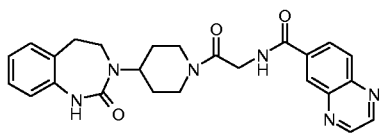
17. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel **I** gemäß Anspruch 1:

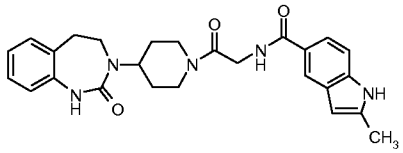
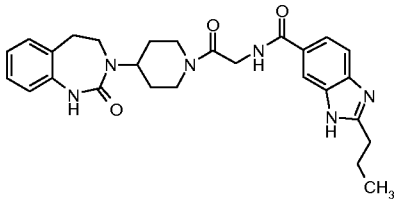
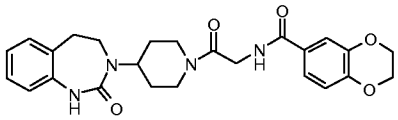
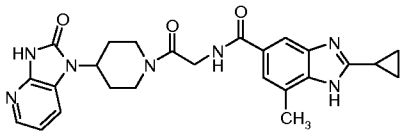
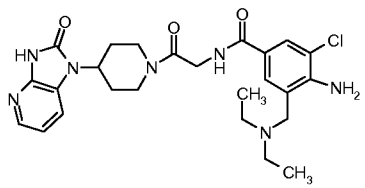
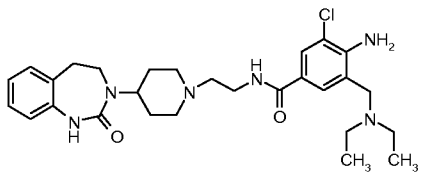
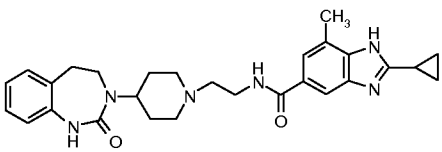
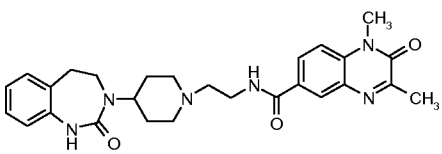
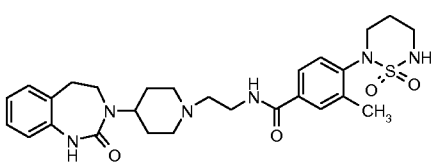
Nr.	Struktur
(1)	
(2)	

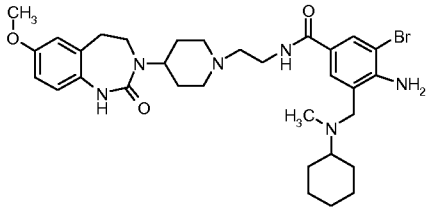
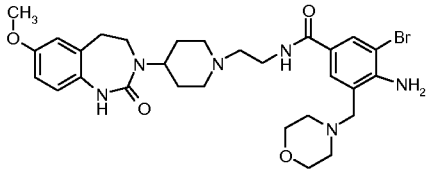
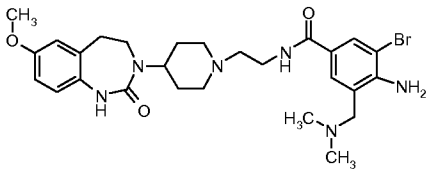
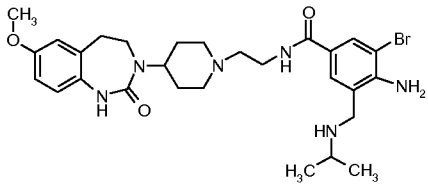
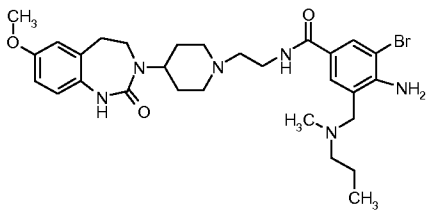
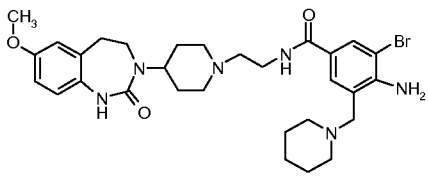
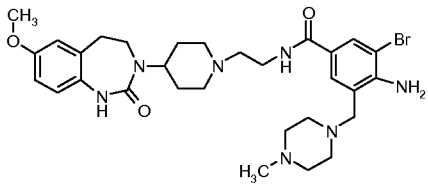
Nr.	Struktur
(3)	
(4)	
(5)	
(6)	
(7)	
(8)	
(9)	

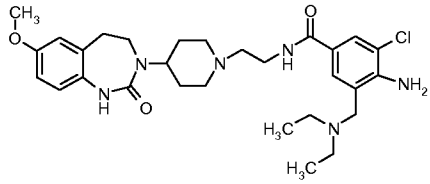
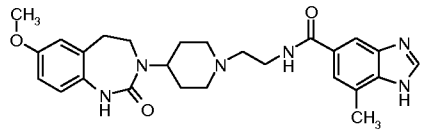
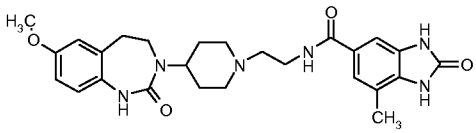
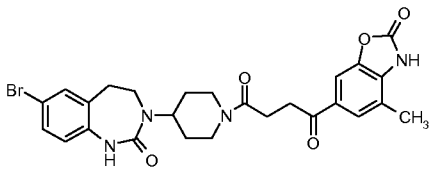
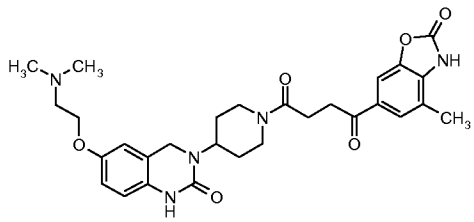
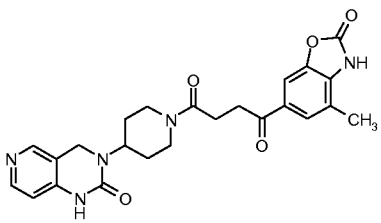
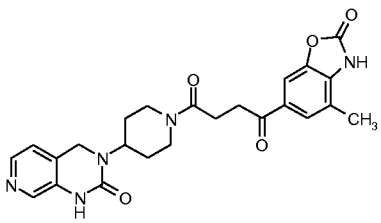
Nr.	Struktur
(10)	
(11)	
(12)	
(13)	
(14)	
(15)	
(16)	

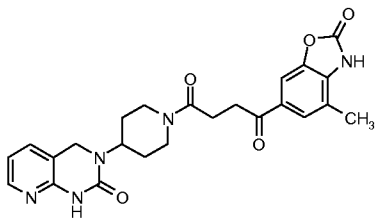
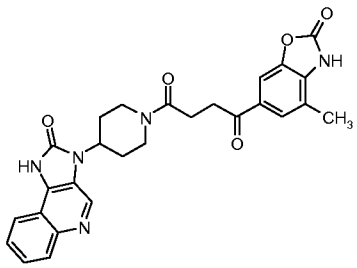
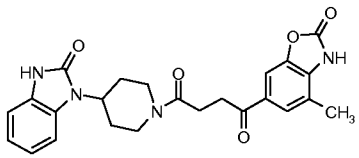
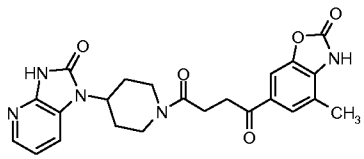
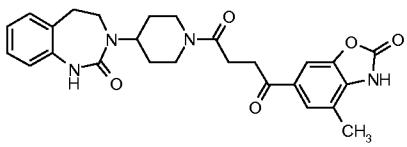
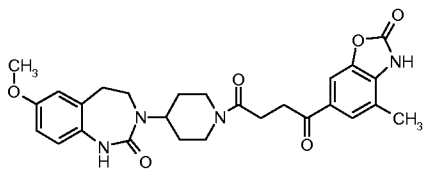
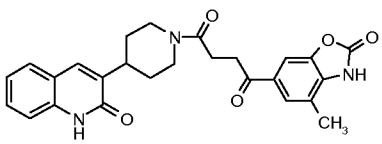
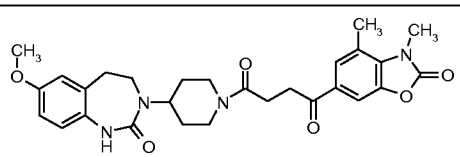
Nr.	Struktur
(17)	
(18)	
(19)	
(20)	
(21)	
(22)	
(23)	

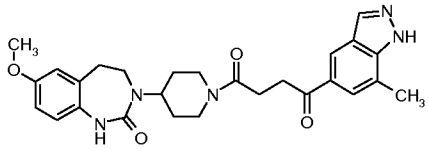
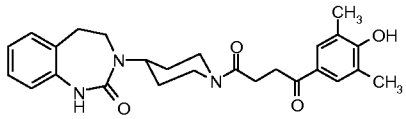
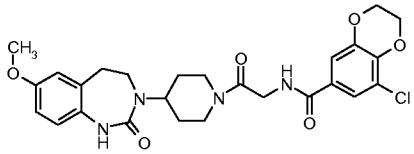
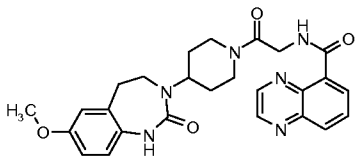
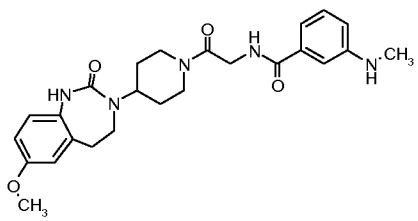
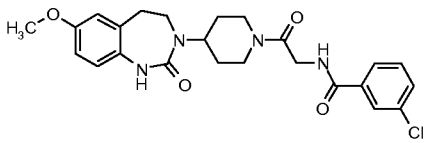
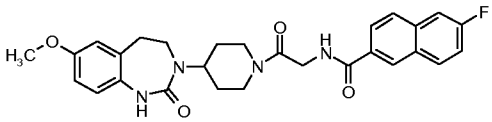
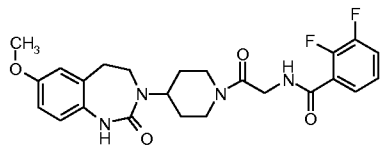
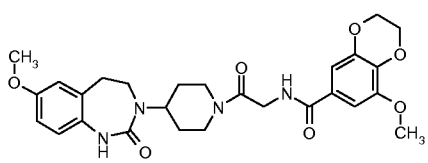
Nr.	Struktur
(24)	
(25)	
(26)	
(27)	
(28)	
(29)	
(30)	
(31)	
(32)	

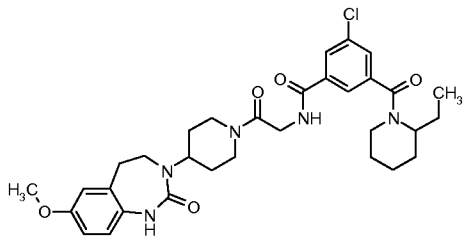
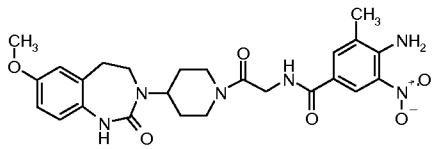
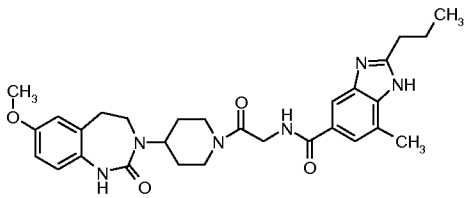
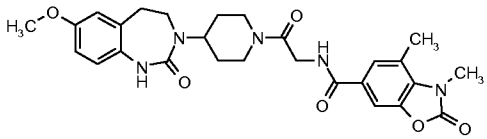
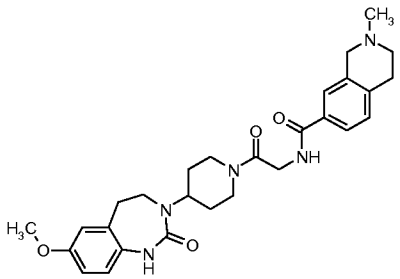
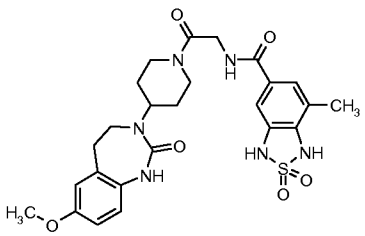
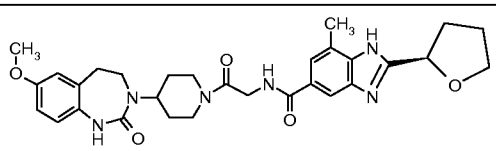
Nr.	Struktur
(33)	
(34)	
(35)	
(36)	
(37)	
(38)	
(39)	
(40)	
(41)	

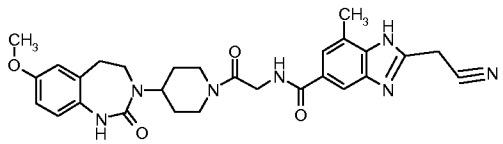
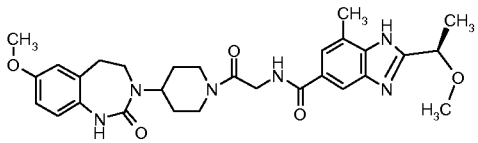
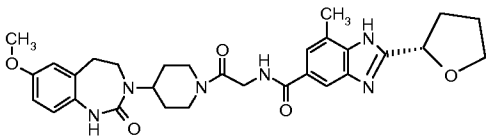
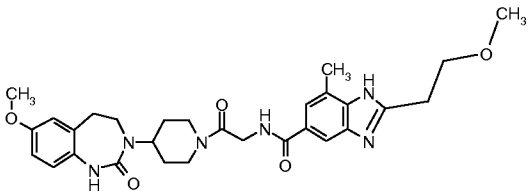
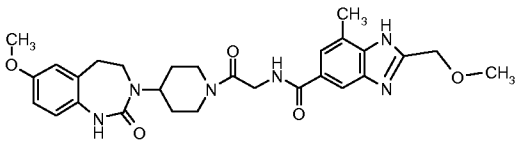
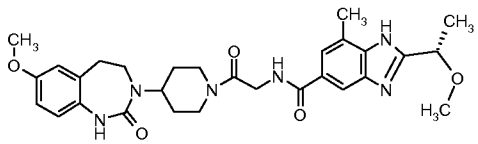
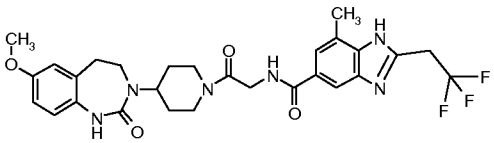
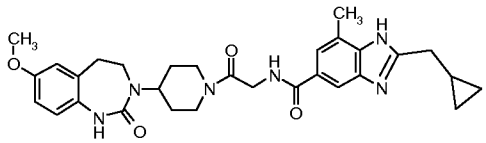
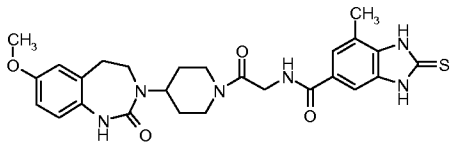
Nr.	Struktur
(42)	
(43)	
(44)	
(45)	
(46)	
(47)	
(48)	

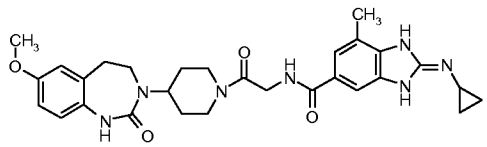
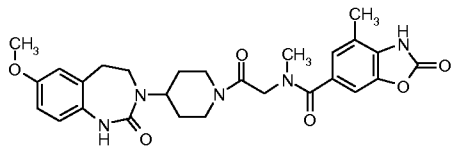
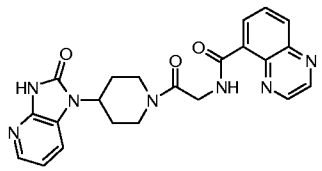
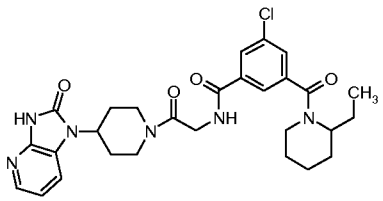
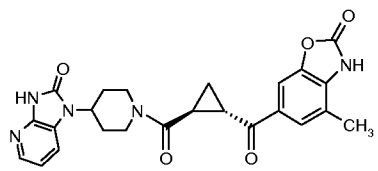
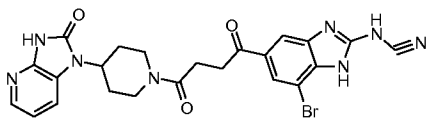
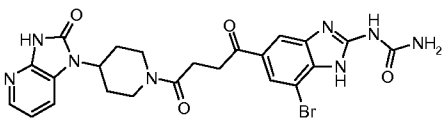
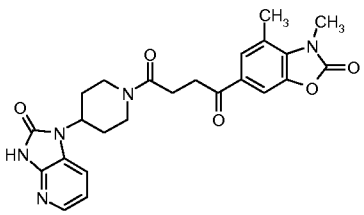
Nr.	Struktur
(49)	
(50)	
(51)	
(52)	
(53)	
(54)	
(55)	

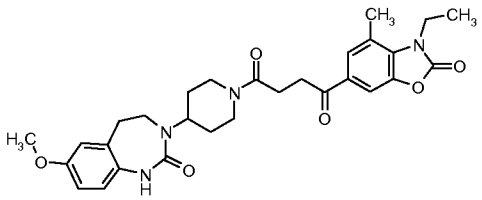
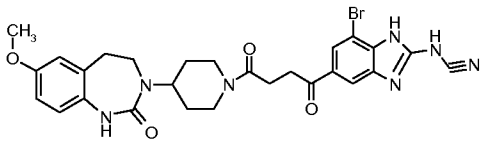
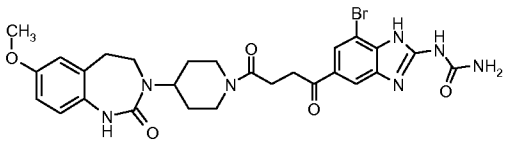
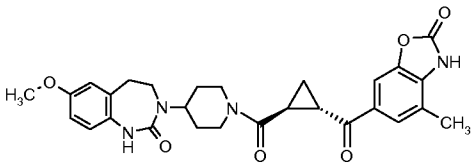
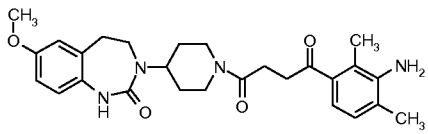
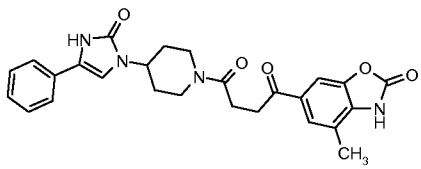
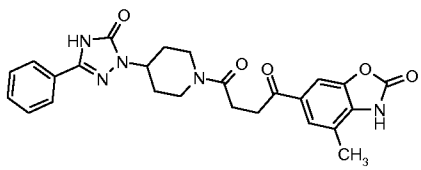
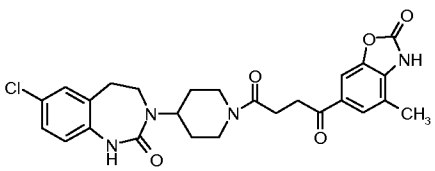
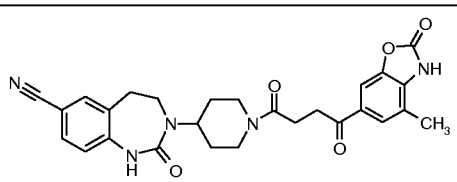
Nr.	Struktur
(56)	
(57)	
(58)	
(59)	
(60)	
(61)	
(62)	
(63)	

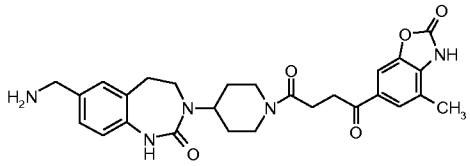
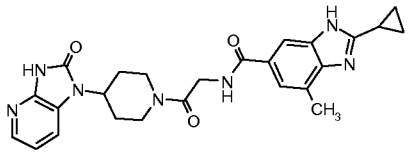
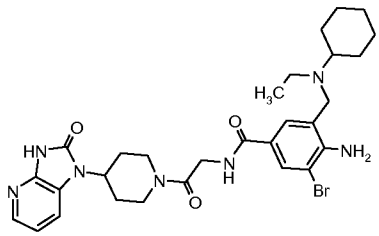
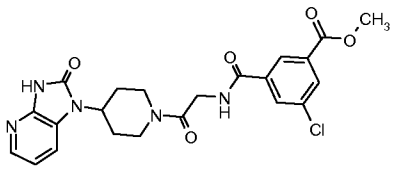
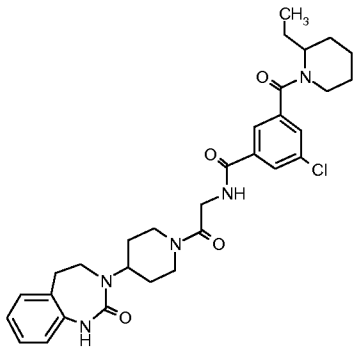
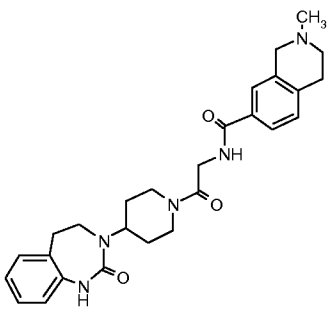
Nr.	Struktur
(64)	
(65)	
(66)	
(67)	
(68)	
(69)	
(70)	
(71)	
(72)	

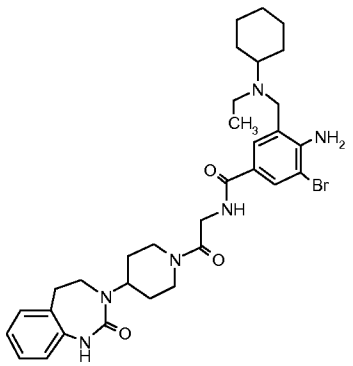
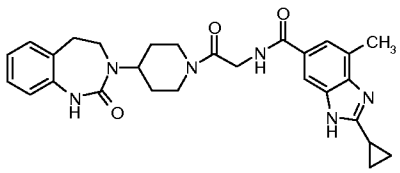
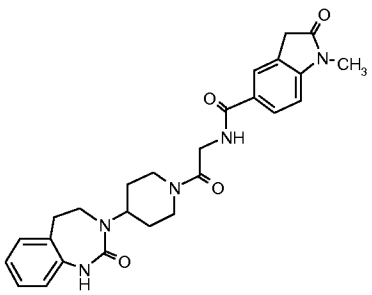
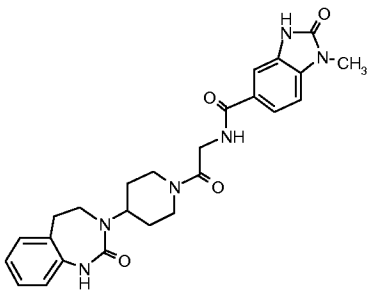
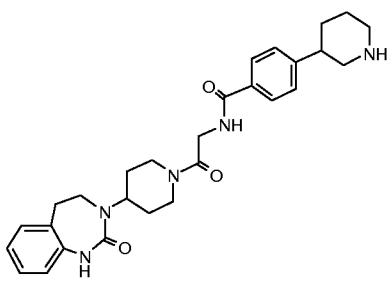
Nr.	Struktur
(73)	
(74)	
(75)	
(76)	
(77)	
(78)	
(79)	

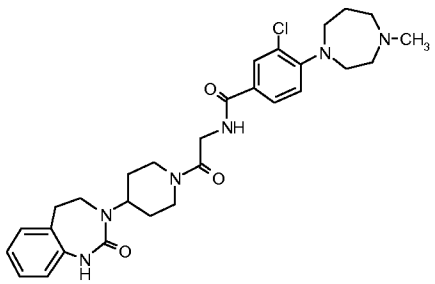
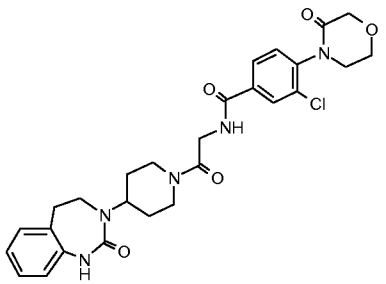
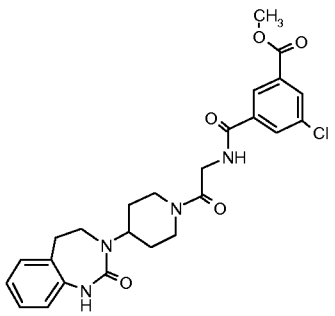
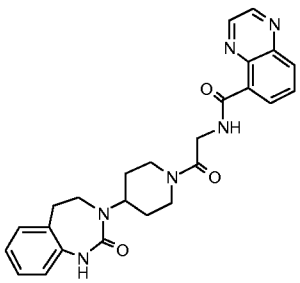
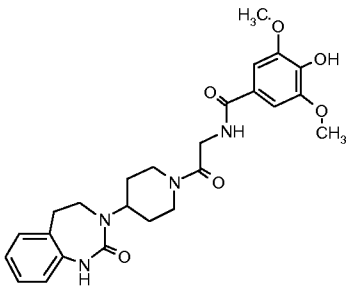
Nr.	Struktur
(80)	
(81)	
(82)	
(83)	
(84)	
(85)	
(86)	
(87)	
(88)	

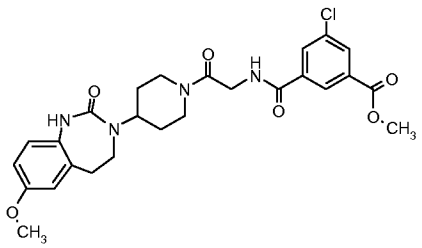
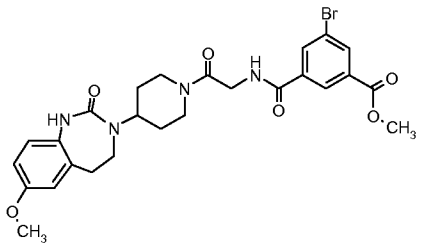
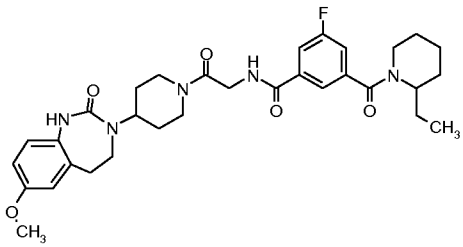
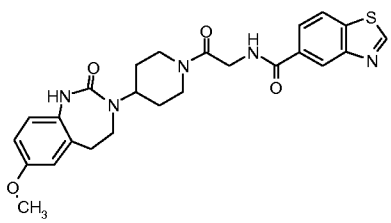
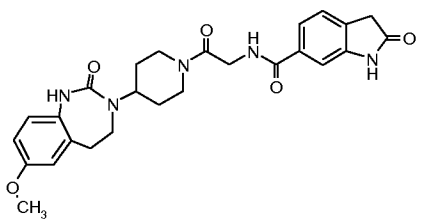
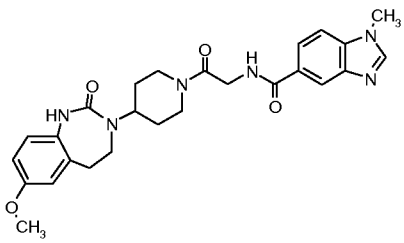
Nr.	Struktur
(89)	
(90)	
(91)	
(92)	
(93)	
(94)	
(95)	
(96)	

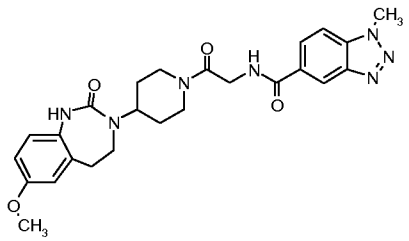
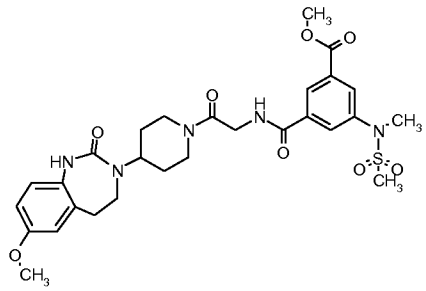
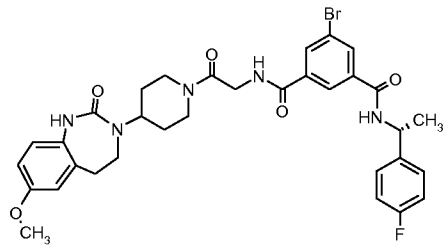
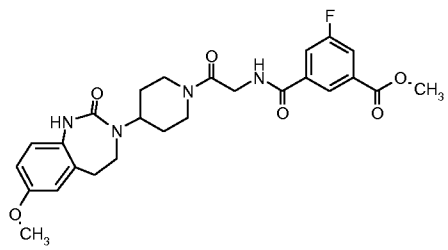
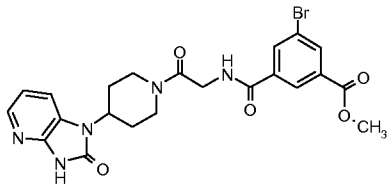
Nr.	Struktur
(97)	
(98)	
(99)	
(100)	
(101)	
(102)	
(103)	
(104)	
(105)	

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

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

Nr.	Struktur
(117)	
(118)	
(119)	
(120)	
(121)	

Nr.	Struktur
(122)	
(123)	
(124)	
(125)	
(126)	
(127)	

Nr.	Struktur
(128)	
(129)	
(130)	
(131)	
(132)	

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

18. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1

bis 17 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

19. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 17 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 18 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

20. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 18 zur Herstellung eines Arzneimittels zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne- bzw. Cluster-Kopfschmerz.

21. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 18 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus ("NIDDM"), des complex regional pain syndrome (CRPS1), cardiovaskulärer Erkrankungen, Morphintoleranz, Clostritiumtoxin-bedingten Durchfallerkrankungen, Erkrankungen der Haut, insbesondere thermische und strahlenbedingte Hautschäden inklusive Sonnenbrand, entzündlicher Erkrankungen, z.B. entzündlicher Gelenkerkrankungen (Arthritis), neurogenen Entzündungen der oralen Mucosa, entzündlichen Lungenerkrankungen, allergischer Rhinitis, Asthma, Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter Gewebedurchblutung einhergehen, z.B. Schock und Sepsis, zur Linderung von Schmerzzuständen, oder zur präventiven oder akut-therapeutisch Behandlung der Symptomatik menopausaler, durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluss verursachter Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen sowie hormonbehandelter Prostatakarzinompatienten.

22. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Weg eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 18 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.