

WO 2004/039764 A1

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

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

Hintergrund der Erfindung

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

Der Begriff Obesitas bedeutet einen Überschuss an adipösem Gewebe. In diesem
Zusammenhang ist Obesitas grundsätzlich als jeglicher erhöhter Grad an Adipositas
zu sehen, der zu einem gesundheitlichen Risiko führt. Eine Abgrenzung zwischen
normalen und an Obesitas leidenden Individuen ist letztlich nicht exakt möglich, jedoch

steigt das mit Obesitas einhergehende gesundheitliche Risiko wahrscheinlich kontinuierlich mit zunehmender Adiposität an. Aus Gründen der Vereinfachung werden im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung vorzugsweise die Individuen mit einem Körpergewichtsindex (BMI = body mass index), der als das in Kilogramm
5 gemessene Körpergewicht geteilt durch die Körpergröße (in Metern) im Quadrat definiert ist, oberhalb des Wertes 25, insbesondere oberhalb 30, als an Obesitas leidend betrachtet.

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

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

Untersuchungen der Funktion von MCH in Tiermodellen ergeben gute Anhaltspunkte für eine Rolle des Peptides bei der Regulation der Energiebilanz, d.h. Veränderung metabolischer Aktivität und Futteraufnahme [1, 2]. Beispielsweise wird nach
25 intraventrikulärer Applikation von MCH bei Ratten die Futteraufnahme im Vergleich zu Kontrolltieren gesteigert. Daneben reagieren transgene Ratten, die mehr MCH
30 produzieren als Kontrolltiere, nach Gabe einer fettreichen Diät mit einer deutlicheren Gewichtssteigerung als Tiere mit nicht experimentell verändertem MCH-Spiegel. Auch konnte festgestellt werden, dass eine positive Korrelation zwischen Phasen gesteigerten Verlangens nach Futter und der Menge an MCH mRNA im Hypothalamus von Ratten besteht. Von besonderer Aussagekraft bezüglich der Funktion von MCH

sind aber Experimente mit MCH knock out Mäusen. Ein Verlust des Neuropeptides führt zu mageren Tieren mit verminderter Fettmasse, die deutlich weniger Nahrung zu sich nehmen als Kontrolltiere.

- 5 Die anorektischen Effekte von MCH werden in Nagetieren über den $G_{\alpha s}$ -gekoppelten MCH-1R vermittelt [3-6]. Im Gegensatz zum Primaten, Frettchen und Hund, konnte bei Nagern bisher kein zweiter Rezeptor nachgewiesen werden. Nach Verlust des MCH-1R besitzen knock out Mäuse weniger Fettmasse, einen erhöhten Energieumsatz und bei fettreicher Diät keine Gewichtssteigerung im Vergleich zu Kontrolltieren. Ein
- 10 weiterer Hinweis für die Bedeutung des MCH-MCH-1R Systems bei der Regulation der Energiebilanz stammt aus Experimenten mit einem Rezeptor-Antagonisten (SNAP-7941) [3]. In Langzeit-Versuchen verlieren die mit dem Antagonisten behandelten Tiere deutlich an Gewicht.
- 15 Neben seiner anorektischen Wirkung werden mit dem MCH-1R-Antagonisten SNAP-7941 noch weitere anxiolytische und antidepressive Effekte in Verhaltensexperimenten mit Ratten erzielt [3]. Damit liegen deutliche Hinweise vor, dass das MCH-MCH-1R-System nicht nur an der Regulation der Energiebilanz sondern auch der Affektivität beteiligt ist.

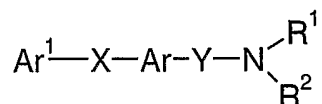
20

Literatur:

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

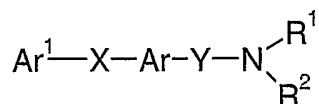
6. Takekawa, S., et al., *T-226296: a novel, orally active and selective melanin-concentrating hormone receptor antagonist*. Eur J Pharmacol, 2002. **438**(3): p. 129-35.

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



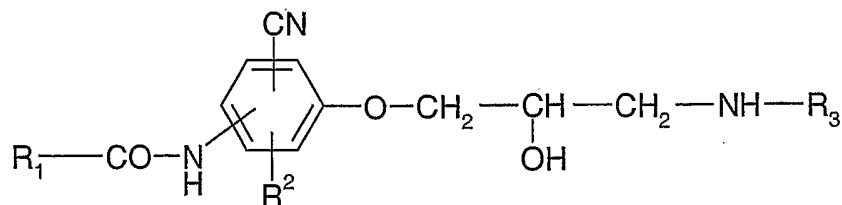
- in der Ar^1 eine cyclische Gruppe, X einen Spacer, Y eine Bindung oder einen Spacer, Ar einen aromatischen Ring, der mit einem nicht-aromatischen Ring kondensiert sein
10 kann, R^1 und R^2 unabhängig voneinander H oder eine Kohlenwasserstoff-Gruppe bedeuten, wobei R^1 und R^2 zusammen mit dem angrenzenden N-Atom einen N-haltigen Heteroring bilden können und R^2 mit Ar auch einen spirocyclischen Ring bilden kann, R zusammen mit dem angrenzenden N-Atom und Y einen N-haltigen Heteroring bilden kann, als MCH-Antagonisten zur Behandlung von u.a. Obesitas
15 beschrieben.

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



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

In der EP 073 016 A1 (Boehringer Ingelheim) werden 1-Aryloxy-3-alkylamino-2-propanole der allgemeinen Formel



worin R_1 u.a. Aryloxyalkylen bedeuten kann, zur Verwendung als Herz- bzw. Coronartherapeutica oder auch zur Senkung des Blutdrucks vorgeschlagen. Eine MCH-antagonistische Aktivität dieser Verbindungen wird dagegen nicht beschrieben.

5

In der US 3,994,900 werden u.a. n-(4-Alkoxy-phenyl)-3-phenyl-acrylamide, n-(4-Alkylthio-phenyl)-3-phenyl-acrylamide, n-(4-Alkylsulfinyl-phenyl)-3-phenyl-acrylamide und n-(4-Alkylsulfonyl-phenyl)-3-phenyl-acrylamide als Ausgangsstoffe zur Synthese von Dihydrochinolinon-Derivaten genannt.

10

In der DE 1088955 werden u.a. die Verbindungen N-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-phenyl-acrylamid und N-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-phenyl-propionamid aufgeführt.

15 In der WO 00/06153, die Verbindungen mit CCR5-Rezeptor-Aktivität vorschlägt, wird u.a. die Verbindung 3-(3,4-Dichlor-phenyl)-N-[3-(2-diisopropylamino-ethoxy)-4-methoxy-phenyl]-acrylamid genannt.

In der FR 1176918 werden die Verbindungen (N-[4-(2-Morpholin-4-ylethoxy)-phenyl]-3-phenyl-propionamid) und N-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-phenyl-propionamid
20 genannt.

In dem Artikel A. P. Tamiz et al., J. Med. Chem. 42 (17), 1999, 3412-3420 wird die Verbindung (3-(4-Chlor-phenyl)-N-{2-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-ethyl}-acrylamid) angeführt.
25

In der DE 3016827, die Verbindungen mit einer Wirksamkeit auf das cardiovaskuläre System betrifft, werden auf der Seite 55 u.a. die Verbindungen N-{2-[3-(4-{2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-acetyl-amino]-ethyl}-phenoxy)-2-hydroxy-propyl-amino]-ethyl}-isobutyramid, Cyclopentancarbonsäure {2-[3-(4-{2-[2-(4-chlor-phenoxy)-acetyl-amino]-ethyl}-phenoxy)-2-hydroxy-propyl-amino]-ethyl}-amid und 2-(4-Chlor-phenoxy)-N-(2-[4-

30

[2-hydroxy-3-(2-phenylacetyl-amino-ethyl-amino)-propoxy]-phenyl)-ethyl)-acetamid
genannt.

Aufgabe der Erfindung

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

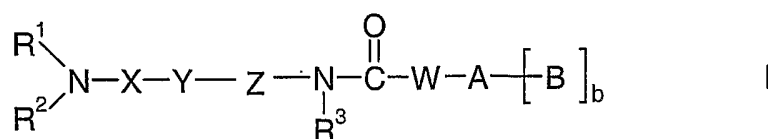
Ebenfalls ist es eine Aufgabe dieser Erfindung, neue Amid-Verbindungen bereit zu stellen, die es erlauben, dass Essverhalten von Säugetieren zu beeinflussen und
10 insbesondere bei Säugetieren eine Reduzierung des Körpergewichts zu erreichen und/oder eine Zunahme des Körpergewichts zu verhindern.

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

Gegenstand der Erfindung

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

Amid-Verbindungen der allgemeinen Formel I



5 in der

10 R^1, R^2 unabhängig voneinander H, eine gegebenenfalls mit dem Rest R^{11} substituierte C_{1-8} -Alkyl- oder C_{3-7} -Cycloalkyl-Gruppe, wobei eine $-\text{CH}_2$ -Gruppe in Position 3 oder 4 einer 5, 6 oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})-$ oder $-\text{N}(\text{CO}-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})-$ ersetzt sein kann, oder ein gegebenenfalls mit dem Rest R^{12} ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierter Phenyl- oder Pyridinylrest, oder

15 R^1 und R^2 bilden eine C_{2-8} -Alkylen-Brücke, in der

- ein oder zwei $-\text{CH}_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-\text{CH}=\text{N}-$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-$ ersetzt sein können und/oder
- ein oder zwei $-\text{CH}_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-(\text{SO}_2)-$, $-\text{C}=\text{N}-\text{O}-\text{R}^{18}$, $-\text{CO}-$, $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ oder $-\text{NR}^{13}-$ derart ersetzt sein können, dass Heteroatome nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

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

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

- über eine Einfach- oder Doppelbindung,
- über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,

- über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder
- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt,

5

R^3 H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-4} -Alkyl-,

X eine C_{1-8} -Alkylen-Brücke, in der

10

- eine $-CH_2-$ Gruppe durch $-CH=CH-$ oder $-C\equiv C-$ ersetzt sein kann und/oder
- ein oder zwei $-CH_2-$ Gruppen unabhängig voneinander durch $-O-$, $-S-$, $-(SO)-$, $-(SO_2)-$, $-CO-$ oder $-NR^4-$ derart ersetzt sein können, dass jeweils zwei O-, S- oder N-Atome oder ein O- mit einem S-Atom nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

15

wobei die Brücke X mit R^1 unter Einschluss des mit R^1 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, wobei die Brücke X zusätzlich auch mit R^2 unter Einschluss des mit R^2 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

20

wobei zwei C-Atome oder ein C- und ein N-Atom der Alkylenbrücke durch eine zusätzliche C_{1-4} -Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

25

wobei ein C-Atom mit R^{10} und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl-, C_{2-6} -Alkenyl-, C_{2-6} -Alkynyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{4-7} -Cycloalkenyl und C_{4-7} -Cycloalkenyl- C_{1-3} -alkyl-substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können, und

30

- W ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus $-\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b}-\text{O}-$, $-\text{CR}^{7a}=\text{CR}^{7c}-$, $-\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b}-\text{NR}^8-$, $-\text{CR}^{7a}\text{R}^{7b}-\text{CR}^{7c}\text{R}^{7d}-$ und $-\text{NR}^8-\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b}-$,
- 5 Z eine Einfachbindung, C_{1-4} -Alkylen, worin zwei benachbarte C-Atome mit einer zusätzlichen C_{1-4} -Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können,
- 10 wobei ein C-Atom der Alkylen-Brücke mit R^{10} und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C_{1-6} -Alkyl-Resten substituiert sein können, wobei zwei Alkylreste unter Ausbildung eines carbocyclischen Rings miteinander verbunden sein können, und
- 15 Y eine der für Cy angegebenen Bedeutungen,
- wobei R^1 mit Y unter Einschluss der Gruppe X und des mit R^1 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer an Y kondensierten heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und/oder
- 20 wobei X mit Y unter Ausbildung einer an Y kondensierten carbo- oder heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und
- A eine der für Cy angegebenen Bedeutungen,
- 25 B eine der für Cy angegebenen Bedeutungen,
- b den Wert 0 oder 1,
- 30 Cy eine carbo- oder heterocyclische Gruppe ausgewählt aus einer der folgenden Bedeutungen
- eine gesättigte 3- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
 - eine ungesättigte 4- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
 - eine Phenyl-Gruppe,

- eine gesättigte 4- bis 7-gliedrige oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem N-, O- oder S-Atom als Heteroatom,
 - eine gesättigte oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit zwei oder mehreren N-Atomen oder mit einem oder zwei N-Atomen und einem O- oder S-Atom als Heteroatome,
 - eine aromatische heterocyclische 5- oder 6-gliedrige Gruppe mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S,
- 5
- 10 wobei die zuvor angeführten 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen über zwei gemeinsame, benachbarte C-Atome mit einen Phenyl- oder Pyridin-Ring kondensiert verbunden sein können, und
- 15 wobei in den zuvor genannten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen eine oder zwei nicht benachbarte -CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch eine -CO-, -C(=CH₂)-, -(SO)- oder -(SO₂)-Gruppe ersetzt sein können, und
- 20 wobei die zuvor angeführten gesättigten 6- oder 7-gliedrigen Gruppen auch als verbrückte Ringsysteme mit einer Imino-, N-(C₁₋₄-alkyl)-imino-, Methylen-, C₁₋₄-Alkyl-methylen- oder Di-(C₁₋₄-alkyl)-methylen-Brücke vorliegen können, und
- 25 wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R²⁰, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit R²¹ substituiert sein können,
- 30 R⁴ eine der für R¹⁷ angegebenen Bedeutungen, C₂₋₆-Alkenyl oder C₃₋₆-Alkynyl,
- R^{6a}, R^{6b} H, C₁₋₄-Alkyl oder CF₃,
- R^{7a}, R^{7b},

- R^{7c}, R^{7d} H, F, C₁₋₄-Alkyl oder CF₃,
- R^8 H, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-,
- 5 R^{10} Hydroxy, ω -Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, ω -(C₁₋₄-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-, Amino, C₁₋₄-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₁₋₃-alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkoxy-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-
- 10 C₁₋₃-alkoxy- oder Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₁₋₃-alkoxy-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl- oder Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-carbonyl-,
- R^{11} C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, R¹⁵-O-, R¹⁵-O-CO-, R¹⁵-CO-O-, R¹⁶R¹⁷N-,
- 15 R¹⁸R¹⁹N-CO- oder Cy-,
- R^{12} eine der für R²⁰ angegebenen Bedeutungen,
- R^{13} eine der für R¹⁷ angegebenen Bedeutungen, ausgenommen Carboxy,
- 20
- R^{14} Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, R¹⁵-O-, R¹⁵-O-CO-, R¹⁵-CO-, R¹⁵-CO-O-, R¹⁶R¹⁷N-, R¹⁸R¹⁹N-CO-, R¹⁵-O-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁵-O-CO-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁵-O-CO-NH-, R¹⁵-SO₂-NH-, R¹⁵-CO-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁵-CO-O-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁶R¹⁷N-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁸R¹⁹N-CO-C₁₋₃-alkyl- oder Cy-C₁₋₃-alkyl-,
- 25
- R^{15} H, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Pyridinyl oder Pyridinyl-C₁₋₃-alkyl-,
- 30
- R^{16} H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, C₄₋₇-Cycloalkenyl, C₄₋₇-Cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl-, ω -Hydroxy-C₂₋₃-alkyl, ω -(C₁₋₄-Alkoxy)-C₂₋₃-alkyl, Amino-C₂₋₆-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-Amino-C₂₋₆-alkyl-, Di-(C₁₋

4-alkyl)-Amino-C₂₋₆-alkyl- oder Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₆-alkyl-,

R¹⁷

eine der für R¹⁶ angegebenen Bedeutungen oder

Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl, Pyridinyl, Dioxolan-2-yl, -CHO, C₁-

5

4-Alkylcarbonyl, Carboxy, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-,

C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁-

4-Alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₄-Alkylcarbonyl)-N-(C₁₋₄-Alkyl)-

amino-C₂₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, C₁₋₄-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl-

oder N-(C₁₋₄-Alkylsulfonyl)-N(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl-

10

R¹⁸, R¹⁹

unabhängig voneinander H oder C₁₋₆-Alkyl,

R²⁰

Halogen, Hydroxy, Cyano, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, C₃₋₇-

15

Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, R²²-C₁₋₃-alkyl-

oder eine der für R²² angegebenen Bedeutungen,

R²¹

C₁₋₄-Alkyl, ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl, ω-C₁₋₄-Alkoxy-C₂₋₆-alkyl, ω-C₁₋₄-Alkyl-

20

amino-C₂₋₆-alkyl-, ω-Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₂₋₆-alkyl-, ω-Cyclo-C₃₋₆-

alkylenimino-C₂₋₆-alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl,

C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl oder C₁₋₄-Alkylsulfonyl,

R²²

Phenyl-C₁₋₃-alkoxy, OHC-, HO-N=HC-, C₁₋₄-Alkoxy-N=HC-, C₁₋₄-Alkoxy,

25

C₁₋₄-Alkylthio, Carboxy, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl,

Aminocarbonyl, C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl,

Cyclo-C₃₋₆-alkyl-amino-carbonyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-carbonyl,

Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₄-alkyl-aminocarbonyl, Phenyl-amino-

carbonyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfonyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfinyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfonylamino,

Amino, C₁₋₄-alkylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-amino-

30

, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-

phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, Acetylamino-, Propionylamino-,

Phenylcarbonylamino-, Phenylcarbonylmethylamino-, Hydroxy-

alkylaminocarbonyl, (4-Morpholinyl)carbonyl, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl, (1-

Piperidinyl)carbonyl, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl, (4-Methyl-1-

piperazinyl)carbonyl, Methylendioxy, Aminocarbonylamino oder Alkylaminocarbonylamino-,

wobei in den zuvor genannten Gruppen und Resten, insbesondere in insbesondere A, B, W, X, Y, Z, R^1 bis R^4 , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^8 , R^{10} bis R^{22} , jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br und/oder jeweils ein oder mehrere Phenyl-Ringe unabhängig voneinander zusätzlich ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-3} -alkylamino-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyano, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylamino- C_{1-3} -alkyl- und Di-(C_{1-3} -Alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-aufweisen und/oder einfach mit Nitro substituiert sein können, und

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

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

20

mit folgenden Maßgaben (M1), (M2) und (M3)

(M1) für den Fall, wenn Y mit -CN substituiertes Phenylen,

25 X -CH₂-CH(OH)-CH₂-O-, Z eine Einfachbindung, R^1 einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10 C-Atomen und R^2 und R^3 H bedeuten, dann W nicht die Bedeutung -CR^{6a}R^{6b}-O- aufweist,

(M2) für den Fall, wenn W -CH=CH- bedeutet und Y eine Phenylen-Gruppe und Z eine Einfachbindung ist, dann die Brücken X und Z an dem Phenylen-Ring der Gruppe Y in para-Stellung zueinander stehen und mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist:

30

- (a) die Gruppe Y in der Bedeutung Phenylen mindestens einfach substituiert ist,
- (b) b den Wert 0 besitzt und der Rest A mindestens zweifach substituiert ist,

(c) b den Wert 1 besitzt;

(M3) dass folgende Einzelverbindungen nicht umfasst sind:

5 N-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-phenyl-propionamid,
N-[4-(2-Morpholin-4-ylethoxy)-phenyl]-3-phenyl-propionamid,
3-(4-Chlor-phenyl)-N-{2-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-ethyl}-acrylamid,
N-{2-[3-(4-{2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-acetylamino]-ethyl}-phenoxy)-2-hydroxy-
propylamino]-ethyl}-isobutyramid,
10 Cyclopentancarbonsäure {2-[3-(4-{2-[2-(4-chlor-phenoxy)-acetylamino]-ethyl}-
phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]-ethyl}-amid,
2-(4-Chlor-phenoxy)-N-(2-{4-[2-hydroxy-3-(2-phenylacetylamino-ethylamino)-
propoxy]-phenyl}-ethyl)-acetamid.

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

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

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

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

Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Amid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes, einschließlich der durch die Maßgaben (M1), (M2) und (M3) ausgeschlossenen
5 Verbindungen, zur Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers.

Weiterhin ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Amid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes, einschließlich der durch die Maßgaben (M1), (M2) und (M3) ausgeschlossenen Verbindungen, zur Reduzierung des
10 Körpergewichts und/ oder zum Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts eines Säugetiers ein Gegenstand dieser Erfindung.

Ebenfalls ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Amid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen
15 Salzes, einschließlich der durch die Maßgaben (M1), (M2) und (M3) ausgeschlossenen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels mit MCH-Rezeptor antagonistischer Aktivität, insbesondere mit MCH-1 Rezeptor antagonistischer Aktivität.

Darüber hinaus ist ein Gegenstand dieser Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Amid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes, einschließlich der durch die Maßgaben (M1), (M2) und (M3) ausgeschlossenen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht
20 werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist.

Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Amid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes, einschließlich der durch die Maßgaben (M1), (M2) und (M3) ausgeschlossenen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von
30 Obesitas, Bulimie, Bulimie nervosa, Cachexia, Anorexie, Anorexie nervosa und Hyperphagia, geeignet ist.

Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung liegt in der Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Amid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes, einschließlich der durch die Maßgaben (M1), (M2) und (M3) ausgeschlossenen

5 Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von mit Obesitas einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere von Diabetes, besonders Typ II Diabetes, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Encephalorrhagie,

10 Herzinsuffizienz, Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, Arthritis und Gonitis geeignet ist.

Darüber hinaus hat die vorliegende Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Amid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes, einschließlich der durch die Maßgaben (M1), (M2) und (M3) ausgeschlossenen

15 Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligne Mastocytose, systemische Mastocytose, emotionalen Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen, Fortpflanzungsstörungen, sexuelle

20 Störungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, Formen der Dementia und hormonelle Störungen geeignet ist, zum Gegenstand.

Weiterhin ein Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Amid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes, einschließlich der durch die Maßgaben (M1), (M2) und (M3) ausgeschlossenen

25 Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Miktionsstörungen, wie beispielsweise Harninkontinenz, überaktiver Harnblase, Harndrang, Nykturie und Enuresis, geeignet ist.

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

Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist ein Arzneimittel, enthaltend einen ersten Wirkstoff, der aus den erfindungsgemäßen Amid-Verbindungen und/ oder den entsprechenden Salzen, einschließlich der durch die Maßgaben (M1), (M2) und (M3) ausgeschlossenen Verbindungen, ausgewählt ist, sowie einen zweiten Wirkstoff, der aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes, Wirkstoffen zur Behandlung diabetischer Komplikationen, Wirkstoffen zur Behandlung von Obesitas, vorzugsweise anderen als MCH-Antagonisten, Wirkstoffen zur Behandlung von Bluthochdruck, Wirkstoffen zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, Wirkstoffen zur Behandlung von Arthritis, Wirkstoffen zur Behandlung von Angstzuständen und Wirkstoffen zur Behandlung von Depressionen, neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

15 **Detaillierte Beschreibung der Erfindung**

Sofern nicht anders angegeben besitzen die Gruppen, Reste und Substituenten, insbesondere A, B, W, X, Y, Z, R¹ bis R⁴, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R⁸, R¹⁰ bis R²², sowie der Index b die zuvor angegebenen Bedeutungen.

20 Gemäß einer Ausführungsform besitzen die Gruppen R¹, R², X, Z, b, R¹⁰, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁷, R²⁰, R²¹, R²² folgende Bedeutungen:

R¹, R² unabhängig voneinander H, eine gegebenenfalls mit dem Rest R¹¹ substituierte C₁₋₈-Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-Gruppe, oder ein gegebenenefalls mit dem Rest R¹² ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierter Phenylrest, oder

R¹ und R² bilden eine C₂₋₈-Alkylen-Brücke, in der

- ein oder zwei -CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch -CH=N- oder -CH=CH- ersetzt sein können und/oder
- ein oder zwei -CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch -O-, -S-, -CO-, -C(=CH₂)- oder -NR¹³- derart ersetzt sein können, dass Heteroatome nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

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

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

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

X eine C_{1-8} -Alkylen-Brücke, in der

- eine $-CH_2-$ -Gruppe durch $-CH=CH-$ oder $-C\equiv C-$ ersetzt sein kann und/oder
- ein oder zwei $-CH_2-$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-O-$, $-S-$, $-(SO)-$, $-(SO_2)-$, $-CO-$ oder $-NR^4-$ derart ersetzt sein können, dass jeweils zwei O-, S- oder N-Atome oder ein O- mit einem S-Atom nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

wobei die Brücke X mit R^1 unter Einschluss des mit R^1 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

wobei zwei C-Atome oder ein C- und ein N-Atom der Alkylenbrücke durch eine zusätzliche C_{1-4} -Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

wobei ein C-Atom mit R^{10} und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C_{1-6} -Alkyl-Resten substituiert sein können, und

Z eine Einfachbindung, C₁₋₄-Alkylen, worin zwei benachbarte C-Atome mit einer zusätzlichen C₁₋₄-Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können,

5

wobei ein C-Atom der Alkylen-Brücke mit R¹⁰ und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C₁₋₆-Alkyl-Resten substituiert sein können, und

10 b den Wert 0 besitzt,

R¹⁰ Hydroxy, ω-Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, ω-(C₁₋₄-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl-, Amino, C₁₋₄-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₁₋₃-alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkoxy-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkoxy- oder Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₁₋₃-alkoxy-,

15

R¹⁴ Halogen, C₁₋₆-Alkyl, R¹⁵-O-, R¹⁵-O-CO-, R¹⁵-CO-, R¹⁵-CO-O-, R¹⁶R¹⁷N-, R¹⁸R¹⁹N-CO-, R¹⁵-O-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁵-O-CO-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁵-CO-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁵-CO-O-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁶R¹⁷N-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁸R¹⁹N-CO-C₁₋₃-alkyl- oder Cy-C₁₋₃-alkyl-,

20

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

25

R¹⁷ eine der für R¹⁶ angegebenen Bedeutungen oder Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₄-Alkylcarbonyl)-N-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, C₁₋₄-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl- oder N-(C₁₋₄-Alkylsulfonyl)-N(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl-

30

R²⁰ Halogen, Hydroxy, Cyano, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl-, R²²-C₁₋₃-alkyl- oder eine der für R²²

angegebenen Bedeutungen,

R^{21} C_{1-4} -Alkyl, ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl, ω - C_{1-4} -Alkoxy- C_{2-6} -alkyl, ω - C_{1-4} -Alkyl-amino- C_{2-6} -alkyl-, ω -Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{2-6} -alkyl-, ω -Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{2-6} -alkyl-, Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkyl-carbonyl, Carboxy, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl oder C_{1-4} -Alkylsulfonyl,

R^{22} Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkoxy, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkylthio, Carboxy, C_{1-4} -Alkylcarbonyl, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, C_{1-4} -Alkylamino-carbonyl, Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminocarbonyl, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-carbonyl, C_{1-4} -Alkyl-sulfonyl, C_{1-4} -Alkyl-sulfinyl, C_{1-4} -Alkyl-sulfonylamino-, Amino-, C_{1-4} -alkylamino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-, Phenyl- C_{1-3} -alkylamino- oder N-(C_{1-4} -Alkyl)-phenyl- C_{1-3} -alkylamino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Phenylcarbonylamino-, Phenylcarbonylmethylamino-, Hydroxyalkylaminocarbonyl, (4-Morpholinyl)carbonyl, (1-Pyrrolidiny)carbonyl, (1-Piperidiny)carbonyl, (Hexahydro-1-azepiny)carbonyl, (4-Methyl-1-piperaziny)carbonyl, Methylendioxy, Aminocarbonylamino- oder Alkylaminocarbonylamino-

wobei die Gruppen und Reste R^3 , R^4 , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^8 , R^{11} , R^{12} , R^{16} , R^{18} , R^{19} , W, Y, A, Cy die zuvor angegebene Bedeutung besitzen.

Vorzugsweise besitzt der Rest R^3 die Bedeutung H oder C_{1-4} -Alkyl, besonders bevorzugt H oder Methyl, insbesondere H.

Sind R^1 und R^2 nicht über eine Alkylenbrücke miteinander verbunden, so bedeuten R^1 und R^2 unabhängig voneinander vorzugsweise eine gegebenenfalls mit dem Rest R^{11} substituierte C_{1-8} -Alkyl- oder C_{3-7} -Cycloalkyl-Gruppe, wobei eine $-CH_2$ -Gruppe in Position 3 oder 4 einer 5, 6 oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch $-O-$, $-S-$ oder $-NH-$, $-N(C_{1-4}-Alkyl)-$ oder $-N(CO-O-C_{1-4}-Alkyl)-$ ersetzt sein kann, oder ein gegebenenfalls mit dem Rest R^{12} ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierter Phenyl- oder Pyridinylrest, und wobei einer der Reste R^1 und R^2 auch H bedeuten kann.

Bevorzugt bedeuten die Reste R^1 , R^2 unabhängig voneinander H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl-, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{2-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-4} -alkyl-, Carboxyl- C_{1-4} -alkyl-, Amino- C_{2-4} -alkyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino- C_{2-4} -alkyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{2-4} -alkyl-, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{2-4} -alkyl-,
 5 Pyrrolidin-3-yl, N-(C_{1-4} -alkyl)-pyrrolidinyl, Pyrrolidinyl- C_{1-3} -alkyl-, N-(C_{1-4} -alkyl)-pyrrolidinyl- C_{1-3} -alkyl, Piperidinyl, N-(C_{1-4} -alkyl)-piperidinyl, Piperidinyl- C_{1-3} -alkyl-, N-(C_{1-4} -alkyl)-piperidinyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkyl, Pyridyl oder Pyridyl- C_{1-3} -alkyl-, wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig
 10 voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können, und wobei der Phenyl- oder Pyridylrest ein- oder mehrfach mit dem zuvor definierten Rest R^{12} und/oder einfach mit Nitro substituiert sein kann. Bevorzugte Substituenten der zuvor genannten Phenyl- oder Pyridylreste sind ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, Cyano, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-3} -alkylamino-,
 15 Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -alkylamino- C_{1-3} -alkyl- und Di-(C_{1-3} -Alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, wobei ein Phenylrest auch einfach mit Nitro substituiert sein kann.

Besonders bevorzugte Bedeutungen der Reste R^1 und/oder R^2 sind ausgewählt aus
 20 der Gruppe bestehend aus C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{2-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-4} -alkyl-, Carboxyl- C_{1-4} -alkyl, wobei einer der Reste R^1 und R^2 auch H bedeuten kann.

Besonders bevorzugt weist mindestens einer der Reste R^1 , R^2 , ganz besonders
 25 bevorzugt beide Reste, eine von H verschiedene Bedeutung auf.

Bilden R^1 und R^2 eine Alkylen-Brücke, so handelt es sich hierbei bevorzugt um eine
 C_{3-7} -Alkylen-Brücke, in der

- eine nicht mit dem N-Atom der R^1R^2N -Gruppe benachbarte $-CH_2$ -Gruppe durch
 30 $-CH=N-$ oder $-CH=CH-$ ersetzt sein kann und/oder
- eine $-CH_2$ -Gruppe, die vorzugsweise nicht mit dem N-Atom der R^1R^2N -Gruppe benachbart ist, durch $-O-$, $-S-$, $-C(=N-O-R^{18})-$, $-CO-$, $-C(=CH_2)-$ oder $-NR^{13}-$, besonders bevorzugt durch $-O-$, $-S-$ oder $-NR^{13}-$, derart ersetzt sein kann,

dass Heteroatome nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

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

5

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

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

Weiterhin bevorzugt bilden R^1 und R^2 derart eine Alkylen-Brücke, dass R^1R^2N - eine Gruppe ausgewählt aus Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepan, 2,5-Dihydro-1H-pyrrol, 1,2,3,6-Tetrahydro-pyridin, 2,3,4,7-Tetrahydro-1H-azepin, 2,3,6,7-Tetrahydro-1H-azepin, Piperazin, worin die freie Imin-Funktion mit R^{13} substituiert ist, Piperidin-4-on, Piperidin-4-on-oxim, Piperidin-4-on-O-C₁₋₄-alkyl-oxim, Morpholin und Thiomorpholin bedeutet, wobei gemäß der allgemeinen Definition von R^1 und R^2 ein- oder mehrere H-Atome durch R^{14} ersetzt sein können, und/ oder die zuvor genannten Gruppen in einer gemäß der allgemeinen Definition von R^1 und R^2 angegebenen Weise mit einer oder

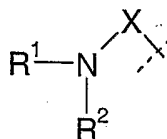
20 zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy substituiert sein kann. Hierbei besonders bevorzugte Gruppen Cy sind C₃₋₇-Cycloalkyl, Aza-C₄₋₇-cycloalkyl-, insbesondere Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-, sowie 1-C₁₋₄-Alkyl-aza-C₄₋₇-cycloalkyl-.

- 30 Die von R^1 und R^2 gebildete C₂₋₈-Alkylen-Brücke, in der wie angegeben -CH₂-Gruppen ersetzt sein können, kann, wie beschrieben, mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy substituiert sein.

Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über ein Einfachbindung verbunden ist, ist Cy bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₃₋₇-Cycloalkyl, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-, 1H-Imidazol, Thienyl und Phenyl.

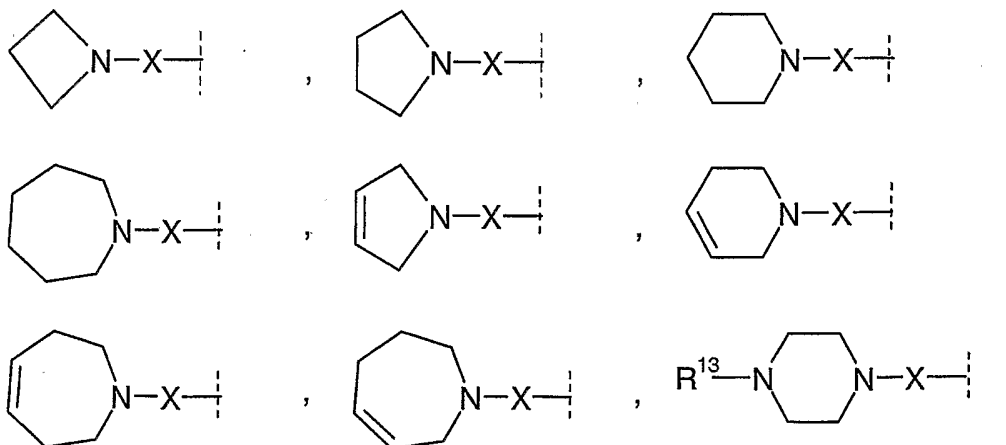
- 5 Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems verbunden ist, ist Cy bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₃₋₇-Cycloalkyl, Aza-C₄₋₈-cycloalkyl-, Oxa-C₄₋₈-cycloalkyl-, 2,3-Dihydro-1H-chinazolin-4-on.
- 10 Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems verbunden ist, ist Cy bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₄₋₇-Cycloalkyl, Phenyl, Thienyl.
- 15 Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems verbunden ist, bedeutet Cy bevorzugt C₄₋₈-Cycloalkyl oder Aza-C₄₋₈-cycloalkyl.

Besonders bevorzugt besitzt die Gruppe

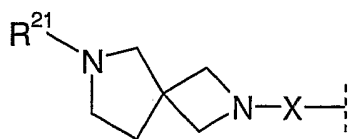
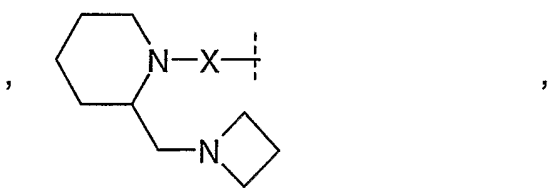
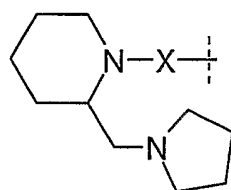
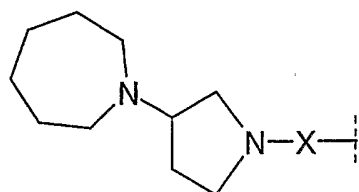
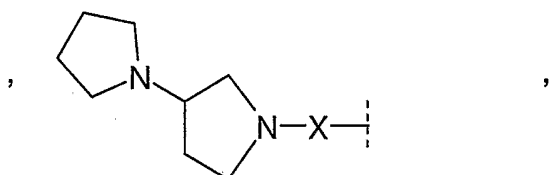
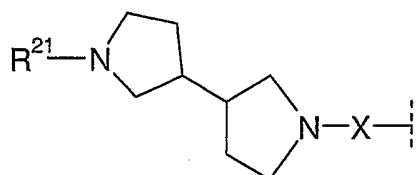
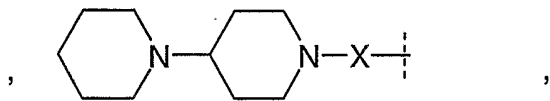
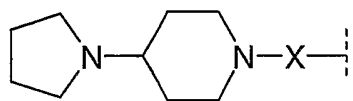
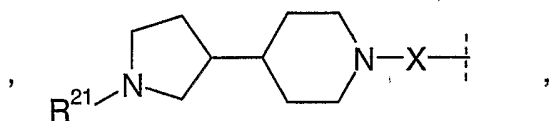
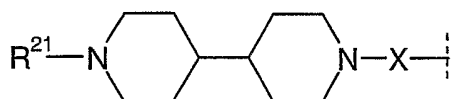
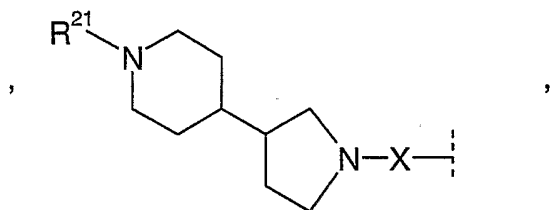
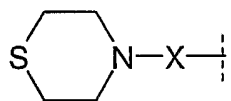
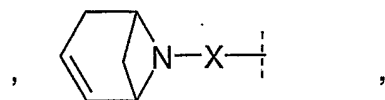
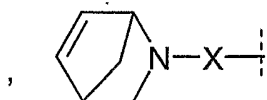
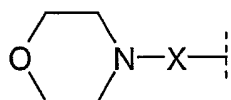
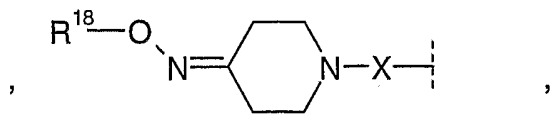
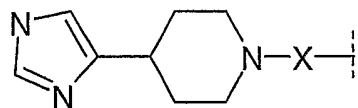
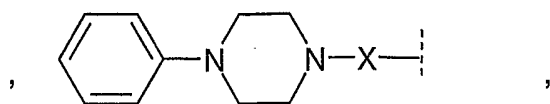
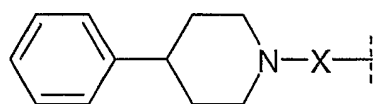


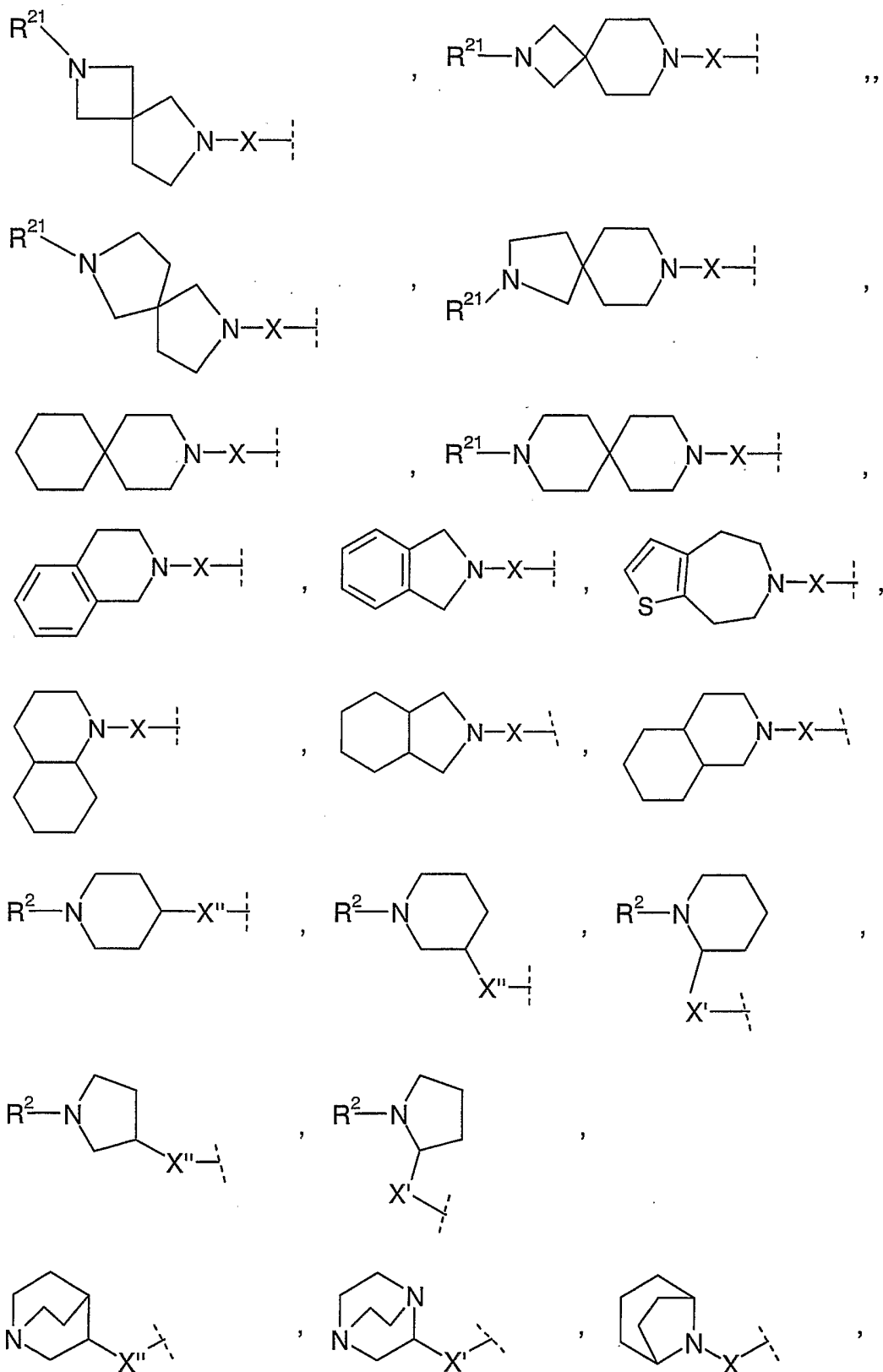
eine Bedeutung gemäß einer der folgenden Teilformeln

20



24





worin ein- oder mehrere H-Atome des durch die Gruppe R^1R^2N - gebildeten Heterocyclus durch R^{14} ersetzt sein können und der mit dem durch die Gruppe R^1R^2N - gebildeten Heterocyclus verbundene Ring ein- oder mehrfach an einem oder mehreren

C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines Phenyl-Rings auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein kann und

X', X'' unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder C₁₋₃-Alkylen und

5

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X' bzw. X'' verbunden ist, auch -C₁₋₃-Alkylen-O-, -C₁₋₃-Alkylen-NH- oder -C₁₋₃-Alkylen-N(C₁₋₃-alkyl)-, und

10 X'' zusätzlich auch -O-C₁₋₃-Alkylen, -NH-C₁₋₃-Alkylen oder -N(C₁₋₃-alkyl)-C₁₋₃-Alkylen und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X'' verbunden ist, auch -NH-, -N(C₁₋₃-alkyl)- oder -O- bedeutet,

15

wobei in den zuvor für X', X'' genannten Bedeutungen jeweils ein C-Atom mit R^{10} , vorzugsweise mit einem Hydroxy-, ω -Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-,

ω -(C₁₋₄-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl- und/oder C₁₋₄-Alkoxy-Rest, und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen

20

Substituenten ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl-, C₂₋₆-Alkinyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, C₄₋₇-Cycloalkenyl und C₄₋₇-Cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können, und

25

wobei in X', X'' unabhängig voneinander jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und

30 worin R^2 , R^{10} , R^{13} , R^{14} , R^{18} , R^{20} , R^{21} und X die zuvor und nachstehend angegebenen Bedeutungen besitzen.

In den zuvor aufgeführten bevorzugten und besonders bevorzugten Bedeutungen von R^1R^2N sind folgende Definitionen des Substituenten R^{14} bevorzugt: C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₄-

Alkenyl, C₂₋₄-Alkynyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxy,
 ω-Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy, ω-(C₁₋₄-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-,
 Carboxy, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Hydroxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-
 C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonylamino-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Amino-,
 5 C₁₋₄-Alkyl-amino-, C₃₋₇-Cycloalkyl-amino-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, Di-
 (C₁₋₄-alkyl)-amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-
 amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-
 amino-C₁₋₃-alkyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkyl-
 amino-carbonyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-amino-carbonyl-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₄-alkyl)-
 10 amino-carbonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyridinyl-oxy-, Pyridinyl-amino-,
 Pyridinyl-C₁₋₃-alkyl-amino-.

Ganz besonders bevorzugten Bedeutungen des Substituenten R¹⁴ sind C₁₋₄-Alkyl,
 Hydroxy, ω-Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, ω-(C₁₋₄-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl, Amino-C₁₋₃-alkyl-
 15 , C₁₋₄-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-
 (C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- und Cyclo-C₃₋₆-
 alkylenimino-C₁₋₃-alkyl-.

Vorzugsweise bedeutet X eine C₁₋₆-Alkylen-Brücke, in der
 20 - eine nicht mit dem N-Atom der R¹R²N-Gruppe benachbarte -CH₂-Gruppe durch
 -CH=CH- oder -C≡C- ersetzt sein kann und/oder
 - eine nicht mit dem N-Atom der R¹R²N-Gruppe benachbarte -CH₂-Gruppe durch
 -O-, -S-, -CO- oder -NR⁴-, besonders bevorzugt durch -O-, -S- oder -NR⁴-, derart
 ersetzt sein kann, dass jeweils zwei O-, S- oder N-Atome oder ein O- mit einem
 25 S-Atom nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

wobei R⁴ mit Y unter Ausbildung eines heterocyclischen Ringsystems miteinander
 verbunden sein kann,

30 wobei die Brücke X mit R¹ unter Einschluss des mit R¹ und X verbundenen N-Atoms
 unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, wobei die
 Brücke X zusätzlich auch mit R² unter Einschluss des mit R² und X verbundenen N-
 Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

wobei zwei C-Atome oder ein C- und ein N-Atom der Alkylenbrücke durch eine zusätzliche C₁₋₄-Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

5 wobei ein C-Atom mit R¹⁰ und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl-, C₂₋₆-Alkynyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, C₄₋₇-Cycloalkenyl und C₄₋₇-Cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl- substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems, insbesondere einer Cyclopropyl-, Cyclobutyl- oder Cyclopentylgruppe, miteinander verbunden sein
10 können.

Vorzugsweise ist in der Gruppe X eine unmittelbar mit der Gruppe R¹R²N-benachbarte -CH₂-Gruppe nicht durch -O-, -S-, -(SO)-, -(SO₂)-, -CO- oder -NR⁴- ersetzt.

15 Ist in der Gruppe X eine -CH₂-Gruppe der Alkylen-Brücke erfindungsgemäß ersetzt, so ist diese -CH₂-Gruppe vorzugsweise nicht mit einem Heteroatom, einer Doppel- oder Dreifachbindung unmittelbar verbunden.

20 Vorzugsweise weist die Alkylen-Brücke X, X' oder X'' keine oder maximal eine Imino-Gruppe auf. Die Position der Imino-Gruppe innerhalb der Alkylenbrücke X, X' oder X'' ist vorzugsweise derart gewählt, dass zusammen mit der Aminogruppe NR¹R² oder einer anderen benachbarten Aminogruppe keine Aminalfunktion gebildet wird oder zwei N-Atome nicht miteinander benachbart sind.

25 Bevorzugt bedeutet X eine unverzweigte C₁₋₄-Alkylen-Brücke und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X verbunden ist, auch -CH₂-CH=CH-, -CH₂-C≡C-, C₂₋₄-Alkylenoxy oder C₂₋₄-Alkylen-NR⁴-,

30 wobei R⁴ mit Y unter Ausbildung eines heterocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein kann,

wobei die Brücke X mit R¹ unter Einschluss des mit R¹ und X verbunden N-Atoms

unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

wobei in X ein C-Atom mit R^{10} und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl-, C_{2-6} -

- 5 Alkenyl-, C_{2-6} -Alkynyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{4-7} -Cycloalkenyl und C_{4-7} -Cycloalkenyl- C_{1-3} -alkyl- substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können, und

- 10 wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und

worin R^1 , R^4 und R^{10} wie zuvor und nachstehend definiert sind.

15

Besonders bevorzugt bedeutet X $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ oder $-CH_2-CH_2-NR^4-CO-$ und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X verbunden ist, auch

- 20 $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ oder $-CH_2-CH_2-NR^4-$ oder $-CH_2-CH_2-CH_2-NR^4-$,

wobei R^4 mit Y unter Ausbildung eines heterocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein kann,

25

wobei die Brücke X mit R^1 unter Einschluss des mit R^1 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

wobei in X ein C-Atom mit R^{10} , vorzugsweise einem Hydroxy-, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-,

- 30 ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl- und/oder C_{1-4} -Alkoxy-Rest, und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C_{1-4} -Alkyl-Resten substituiert sein können, wobei zwei Alkyl-Reste unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können, und

wobei jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können.

- 5 Ganz besonders bevorzugt bedeutet X für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X verbunden ist, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, das wie angegeben substituiert sein kann.

- Für den Fall, das R^4 mit Y unter Ausbildung eines heterocyclischen Ringsystems miteinander verbunden ist, besitzt Y vorzugsweise die Bedeutung Phenyl und R^4
10 vorzugsweise die Bedeutung C_{2-6} -Alkyl oder C_{2-6} -Alkenyl. Hierbei bevorzugte heterocyclische Ringsysteme sind Indol, Dihydroindol, Dihydrochinolin und Tetrahydrochinolin.

- Der Rest R^4 weist vorzugsweise nur dann die Bedeutung Vinyl auf, wenn R^4 mit Y
15 unter Ausbildung eines heterocyclischen Ringsystems verbunden ist.

Die Gruppe X weist vorzugsweise keine Carbonyl-Gruppe auf.

- Vorteilhafterweise weist die Gruppe X in der Bedeutung C_{2-4} -Alkylendioxy, insbesondere
20 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, keinen Hydroxy-Substituenten auf.

- Ist in X, X' oder X'' ein C-Atom substituiert, so sind bevorzugte Substituenten ausgewählt aus der Gruppe der C_{1-4} -Alkyl-, C_{2-4} -Alkenyl-, C_{2-4} -Alkynyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, Hydroxy-, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl-
25 und C_{1-4} -Alkoxy-Reste. Des weiteren können in X, X' oder X'' ein C-Atom zweifach und/oder ein oder zwei C-Atome ein- oder zweifach substituiert sein, wobei bevorzugte Substituenten ausgewählt sind aus der Gruppe C_{1-4} -Alkyl-, C_{2-4} -Alkenyl-, C_{2-4} -Alkynyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl und C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, und zwei C_{1-4} -Alkyl- und/oder C_{2-4} -Alkenyl-Substituenten auch unter Ausbildung eines gesättigten oder einfach
30 ungesättigten carbocyclischen Rings miteinander verbunden sein können.

Ganz besonders bevorzugte Substituenten ein oder zweier C-Atome in X, X' oder X'' sind ausgewählt aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, Cyclopropyl, Cyclopropylmethyl,

wobei zwei Alkylsubstituenten an einem C-Atom auch unter Ausbildung eines carbocyclischen Rings miteinander verbunden sein können.

Bedeutet Y ein kondensiertes bicyclisches Ringsystem, so ist eine bevorzugte

- 5 Bedeutung der Gruppe X $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, insbesondere $-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, die wie angegeben substituiert sein können.

Sind in der Gruppe X, X' oder X'' ein oder mehrere C-Atome mit einem Hydroxy- und/oder C_{1-4} -Alkoxy-Rest substituiert, so ist das substituierte C-Atom vorzugsweise

10 nicht unmittelbar mit einem weiteren Heteroatom benachbart.

Bevorzugt ist Z eine Einfachbindung, $-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, wobei ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander ein- oder zweifach mit F, CH_3 oder CF_3 und/oder einfach mit Cl substituiert sein können.

15

Besonders bevorzugte Bedeutungen der Gruppe Z sind Einfachbindung, $-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, insbesondere eine Einfachbindung.

20

Gemäß einer ersten Ausführungsform weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine Brücke W auf, die ausgewählt aus der Gruppe $-\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b}-\text{O}-$, $-\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b}-\text{NR}^8-$, $-\text{CR}^{7a}\text{R}^{7b}-\text{CR}^{7c}\text{R}^{7d}-$ und $-\text{NR}^8-\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b}-$.

Gemäß einer zweiten Ausführungsform weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine Brücke W auf, die $-\text{CR}^{7a}=\text{CR}^{7c}-$ bedeutet.

25

W bedeutet vorzugsweise $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{NR}^8-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-$, wobei in den beiden zuletzt genannten Bedeutungen jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit F, Cl, CH_3 oder CF_3 substituiert sein können. In den zuvor genannten Bedeutungen $-\text{CH}_2\text{O}-$ und $-\text{CH}_2\text{NR}^8-$ ist die Gruppe A vorteilhaft über ein

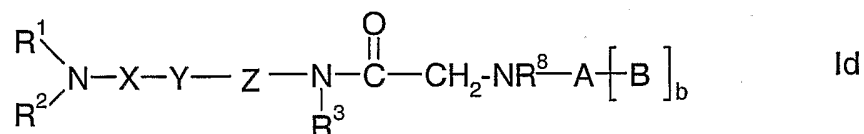
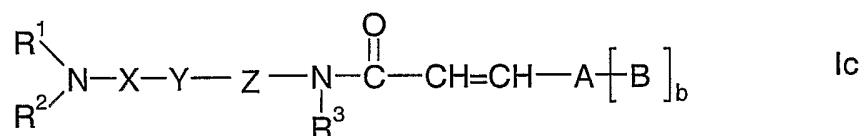
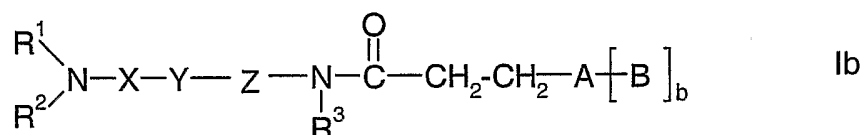
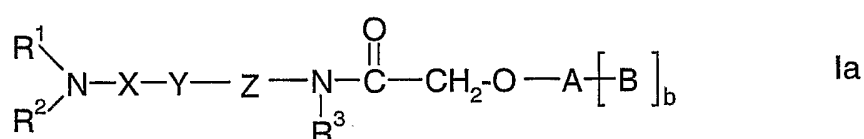
30 C-Atom mit der Brücke W verbunden.

Bevorzugte Bedeutungen des Substituenten R^8 sind H und Methyl.

Besonders bevorzugte Bedeutungen der Gruppe W sind $-\text{CH}_2\text{-O-}$, $-\text{CH}_2\text{-NH-}$, $-\text{CH}_2\text{-NCH}_3\text{-}$ und $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, insbesondere $-\text{CH}_2\text{-O-}$.

- 5 Besitzt die Gruppe W die zuvor angegebene Bedeutung einer gegebenenfalls substituierten $-\text{CH}=\text{CH-}$ Brücke, so ist die Gruppe Z vorzugsweise eine Einfachbindung.

Bevorzugte Ausführungsformen dieser Erfindung umfassen daher Verbindungen, die jeweils durch die nachfolgenden Formeln Ia, Ib, Ic und Id beschrieben werden können:



10

worin R^1 , R^2 , X, Y, Z, R^3 , R^8 , A, B und b die zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen, insbesondere die als bevorzugt angegebenen Bedeutungen besitzen, wobei R^8 vorzugsweise H oder Methyl bedeutet.

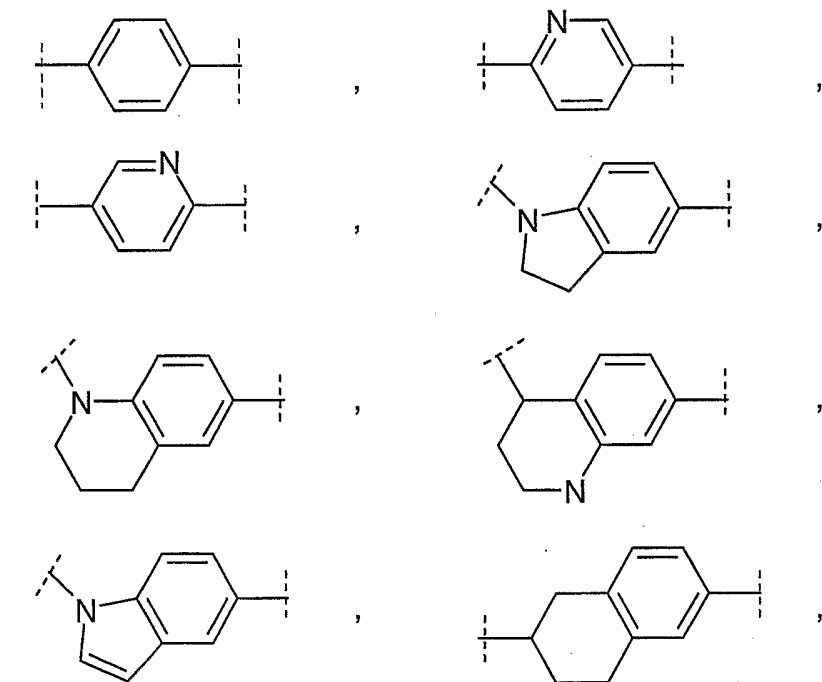
- 15 Die Gruppe Y besitzt vorzugsweise eine Bedeutung, die ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indolyl, Dihydroindolyl, Chinoliny, Dihydrochinoliny, Tetrahydrochinoliny, Isochinoliny, Dihydroisochinoliny oder Tetrahydro-isochinoliny, wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder
- 20 mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit

Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R^{21} substituiert sein können.

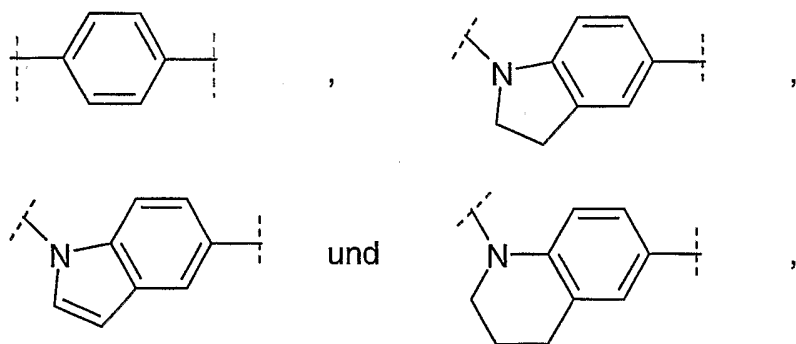
Hierbei kann R^1 mit Y und/oder X mit Y wie zuvor angegeben verbunden sein.

Besonders bevorzugt ist eine Bedeutung der Gruppe Y ausgewählt aus der Gruppe

5



insbesondere weist Y eine der folgenden Bedeutungen auf



10

wobei die vorstehend aufgeführten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} substituiert sein können, im Falle einer Phenylgruppe

auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder eine oder mehrere NH-Gruppen mit R^{21} substituiert sein.

Die Gruppe Y ist vorzugsweise unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert.

5

Besonders bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe Y sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, C_{1-4} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, Hydroxy, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_{2-4} -Alkynyl, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonylamino-,
 10 Amino-, C_{1-4} -Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino-carbonyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-carbonyl-, $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$ und $-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-C_{1-4}$ -alkyl.

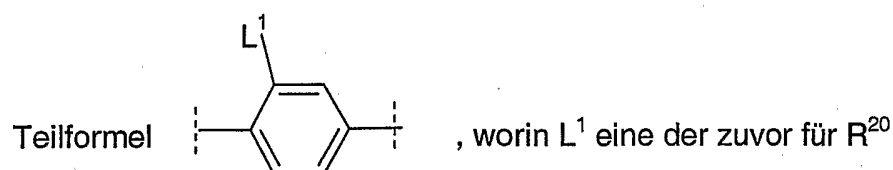
Ganz besonders bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe Y sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C_{1-3} -Alkyl, C_{1-3} -Alkoxy,

15 Trifluormethyl, Trifluormethoxy, im Falle eines Phenylrings auch Nitro.

Ist Y eine Phenyl- oder Pyridinyl-Gruppe, so ist, insbesondere für den Fall, dass die Gruppe W gegebenenfalls substituiertes $-\text{CH}=\text{CH}-$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ bedeutet, die Phenyl- bzw. Pyridinyl-Gruppe mindestens einfach substituiert.

20

Ganz besonders bevorzugt bedeutet die Gruppe Y substituiertes Phenylen der



angegebenen Bedeutungen, vorzugsweise F, Cl, Br, I, CH_3 , CF_3 , OCH_3 , OCF_3 , CN oder NO_2 , besitzt oder H bedeutet.

25

Die Gruppe Y weist bevorzugt die Bedeutung monosubstituiertes Phenylen gemäß obiger Teilformel auf, wenn die Brücke W die Bedeutung $-\text{CH}=\text{CH}-$ besitzt.

Eine bevorzugte Bedeutung der Gruppe A ist Aryl oder Heteroaryl.

30

Vorzugsweise ist die Gruppe A ausgewählt aus der Gruppe der cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl oder Naphthyl, die ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, substituiert sein können.

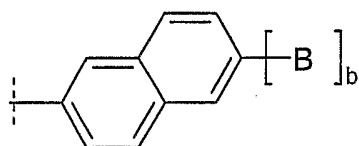
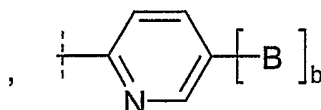
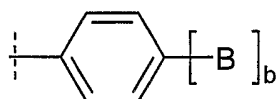
5

Besitzt b den Wert 0, so ist die Gruppe A vorzugsweise ein-, zwei- oder dreifach substituiert.

10

Besitzt b den Wert 1, so ist die Gruppe A vorzugsweise unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert.

Ganz besonders bevorzugt ist A eine der nachfolgend aufgeführten Gruppen



15

wobei die aufgeführten Gruppen wie angegeben mit R^{20} ein- oder mehrfach substituiert sein können. Die angegebenen Bedeutungen der Gruppe A Phenyl und Pyridyl sind in dem Fall bevorzugt, dass b den Wert 1 besitzt.

20

Besonders bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe A sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C_{1-4} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, -CHO, Hydroxy, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_{2-4} -Alkynyl, Carboxy, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl-, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy-carbonylamino-, Amino-, C_{1-4} -Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino-carbonyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-carbonyl-, -CH=N-OH und -CH=N-O- C_{1-4} -alkyl.

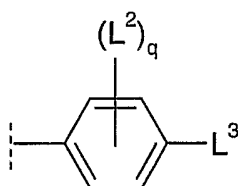
25

Ganz besonders bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe A sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy,

Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carboxy, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-,

Für den Fall, dass b den Wert 0 besitzt, ist eine besonders bevorzugte Bedeutung der

5 Gruppe A substituiertes Phenyl der Teilformel



worin

10 L² eine der für R²⁰ angegebenen Bedeutungen besitzt oder H, vorzugsweise F, Cl, Br, I, CH₃, CF₃, OCH₃, OCF₃, CN oder NO₂ bedeutet,

15 L³ eine der für R²⁰ angegebenen Bedeutungen besitzt oder H, vorzugsweise F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, CN, NO₂, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₃₋₇-Cycloalkyl-O-, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkoxy, -COO-C₁₋₄-alkyl oder -COOH bedeutet,

q den Wert 0, 1 oder 2 besitzt.

20

mit der Maßgabe, dass die Phenyl- und Naphthyl-Gruppe lediglich maximal einfach mit Nitro substituiert sein kann.

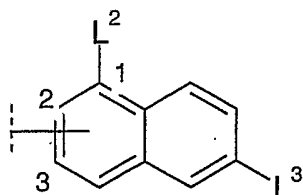
Besonders bevorzugt ist A substituiertes Phenyl gemäß obiger Teilformel, in der q 1

25 oder 2 bedeutet und/oder mindestens ein Substituent L² zum Substituenten L³ in meta-Stellung steht.

Die Gruppe A weist bevorzugt die Bedeutung substituiertes Phenyl gemäß obiger Teilformel auf, wobei q den Wert 1 oder 2 besitzt, wenn die Brücke W die Bedeutung

30 -CH=CH-, die Gruppe Y die Bedeutung Phenyl und b den Wert 0 besitzt.

Weiterhin eine bevorzugte Teilformel für A, insbesondere für den Fall, dass b den Wert



0 besitzt, ist , wobei die Bindung zur Gruppe W über das C-Atom mit der Positionsnummer 2 oder 3 erfolgt.

5

Für den Fall, dass b den Wert 1 besitzt, ist eine bevorzugte Bedeutung der Gruppe B Aryl oder Heteroaryl, das wie angegeben substituiert sein kann.

10

Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe B sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Pyridyl, Thienyl und Furanyl. Besonders bevorzugt bedeutet die Gruppe B Phenyl. Die Gruppe B in den angegebenen Bedeutungen kann ein- oder mehrfach mit R^{20} , eine Phenylgruppe zusätzlich auch einfach mit Nitro substituiert sein.

Vorzugsweise ist die Gruppe B ein-, zwei- oder dreifach, insbesondere ein- oder zweifach substituiert. Im Falle einer Einfachsubstitution ist der Substituent

15

vorzugsweise in para-Position zur Gruppe A.

Besonders bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe B sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, C_{1-4} -Alkyl, Hydroxy, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_{2-4} -Alkynyl,

20

Carboxy, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonylamino-, Amino-, C_{1-4} -Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino-carbonyl- und Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-carbonyl-.

25

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

30

Die Gruppe B weist bevorzugt die Bedeutung eines mindestens einfach substituierten Phenyl-Rings auf, wenn die Brücke W die Bedeutung $-CH=CH-$, die Gruppe Y die Bedeutung Phenyl und b den Wert 1 besitzt.

R⁴ weist eine der für R¹⁷, vorzugsweise eine der für R¹⁶, angegebenen Bedeutungen auf.

5 Besonders bevorzugte Bedeutungen des Substituenten R⁴ sind H, C₁₋₆-Alkyl und C₃₋₆-Alkenyl. Ist R⁴ mit Y unter Ausbildung eines heterocyclischen Ringsystems verbunden, so sind besonders bevorzugte Bedeutungen von R⁴ C₂₋₆-Alkyl und C₂₋₆-Alkenyl.

Die Reste R^{6a}, R^{6b} bedeuten H, C₁₋₄-Alkyl oder CF₃, vorzugsweise H oder Methyl, insbesondere H.

10

Die Reste R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} bedeuten H, F, C₁₋₄-Alkyl oder CF₃, vorzugsweise H oder Methyl, insbesondere H.

Der Rest R⁸ bedeutet vorzugsweise H oder Methyl.

15

Ist R¹¹ eine C₂₋₆-Alkenyl- oder C₂₋₆-Alkynyl-Gruppe, so sind die Bedeutungen -CH=CH₂, -CH=CH(CH₃), -CH=C(CH₃)₂ sowie -C≡CH, -C≡C-CH₃ bevorzugt.

Der Substituent R²⁰ weist vorzugsweise keines der folgenden Strukturelemente auf:

- 20 a) -CO-Aryl oder -CO-Heteroaryl, insbesondere -CO-Phenyl, wobei Heteroaryl, Aryl und Phenyl substituiert sein können,
b) -C(=NH)-NH-, wobei die H-Atome substituiert sein können und/oder
c) -NH-CO-NH-, wobei die H-Atome substituiert sein können.

25 Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe R²⁰ sind Halogen, Hydroxy, Cyano, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl und C₁₋₄-Alkoxy. Besonders bevorzugt bedeutet R²⁰ F, Cl, Br, I, OH, Cyano, Methyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder iso-Propoxy.

30 Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe R²¹ sind C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl-, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁₋₃-alkyl, -SO₂-N(C₁₋₃-alkyl)₂ und Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-sulfonyl-.

Cy bedeutet vorzugsweise eine C₃₋₇-Cycloalkyl-, insbesondere eine C₅₋₇-Cycloalkyl-Gruppe, eine C₅₋₇-Cycloalkenyl-Gruppe, Pyrrolidiny, Piperidiny, Piperaziny, Morpholiny, Thiomorpholiny, Aryl oder Heteroaryl, wobei Aryl oder Heteroaryl vorzugsweise ein monocyclisches oder kondensiert bicyclisches Ringsystem darstellt, und wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R²⁰, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit R²¹ substituiert sein können.

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

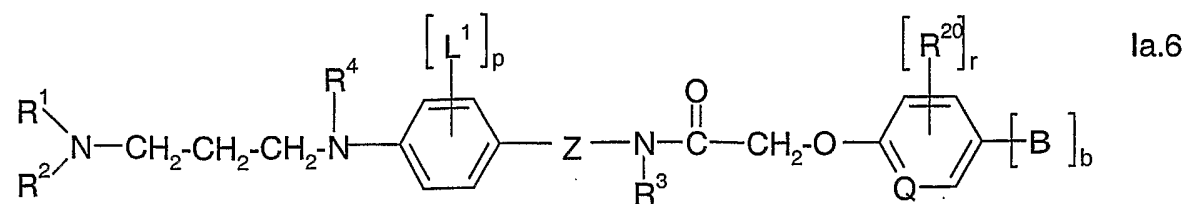
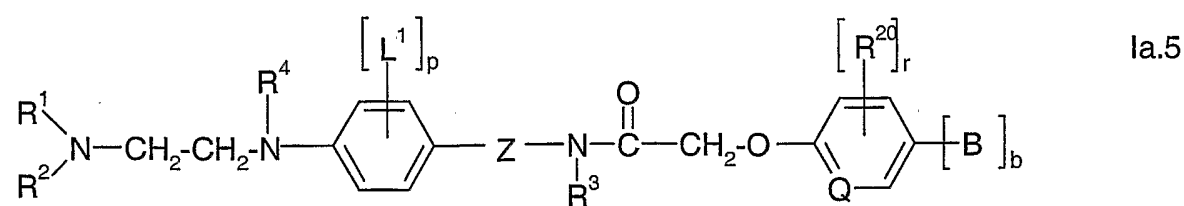
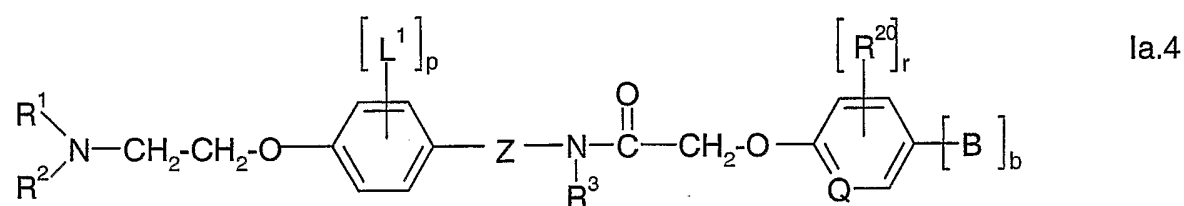
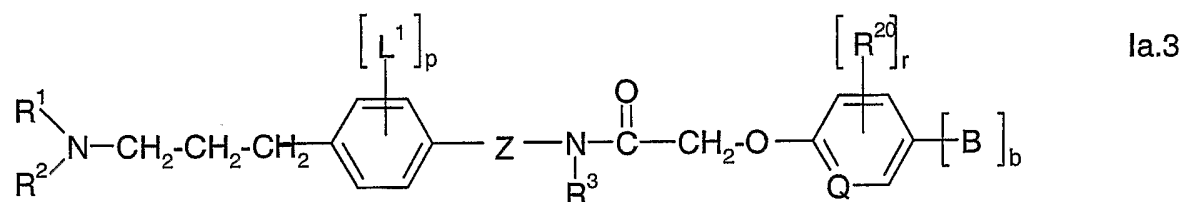
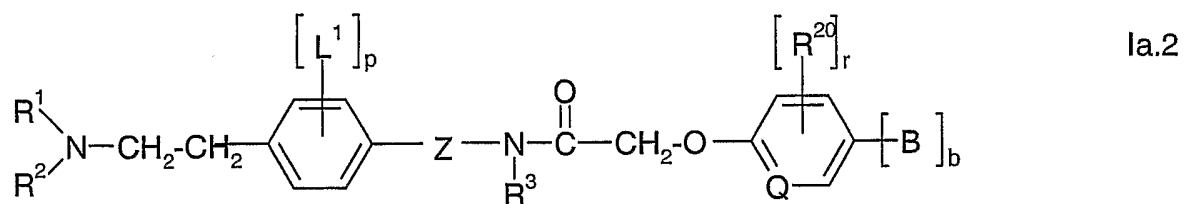
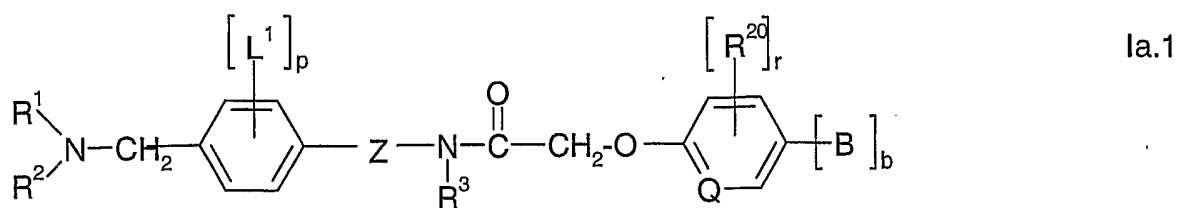
Insbesondere sind diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt, in denen

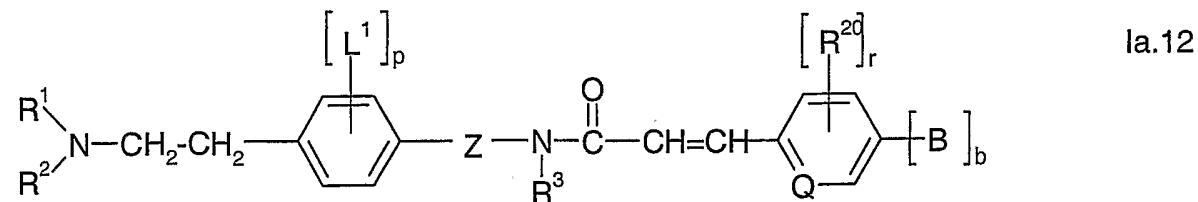
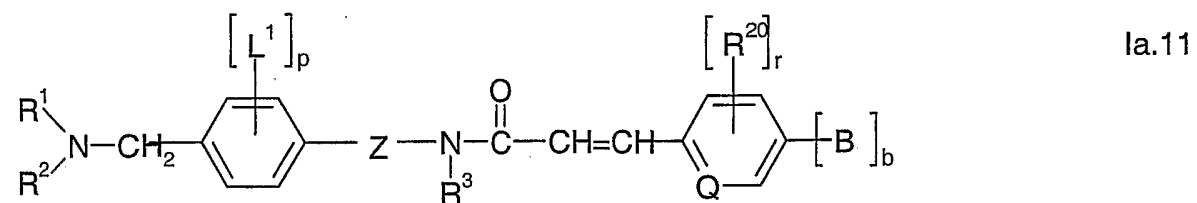
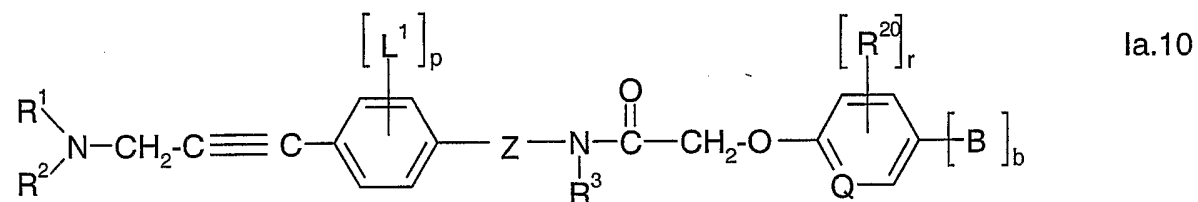
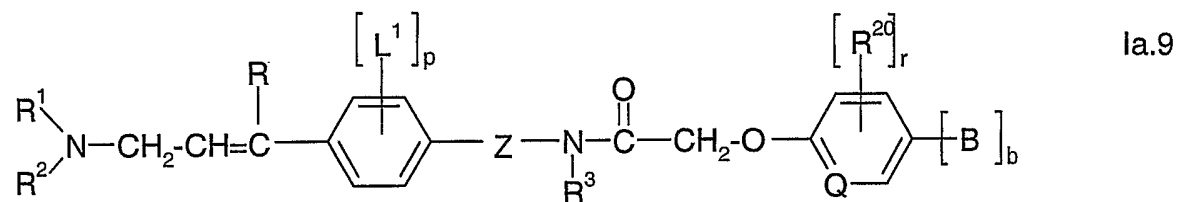
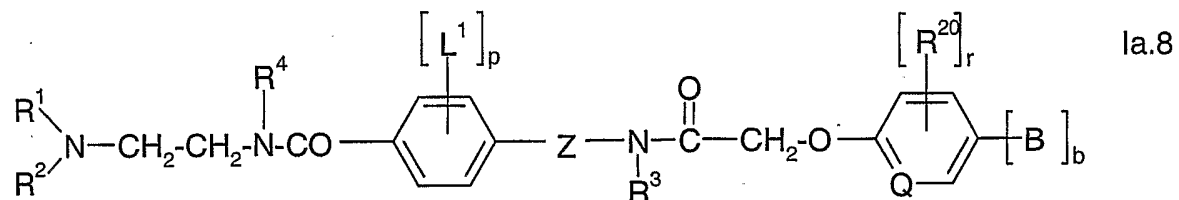
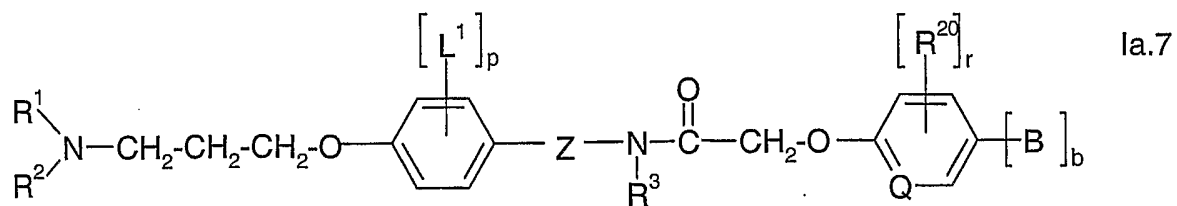
Y Phenyl, 1H-Indolyl, 2,3-Dihydro-1H-indolyl oder 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin gemäß der vorstehend als bevorzugt beschriebenen Bedeutung, insbesondere mit L¹ substituiertes Phenyl gemäß zuvor angegebener Teilformel und/oder

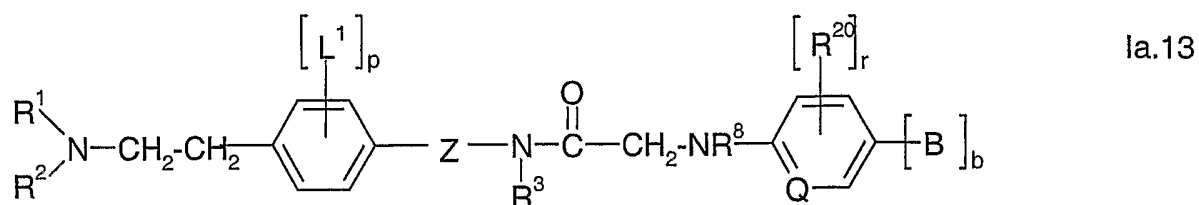
A mit L² und L³ substituiertes Phenyl gemäß der zuvor angegebener Teilformel bedeutet.

Ganz besonders sind diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt, in denen A, X, Y, Z, R¹, R², R³ und W unabhängig voneinander eine oder mehrere der vorstehend genannten bevorzugten Bedeutungen aufweisen.

Bevorzugte Gruppen von Verbindungen gemäß dieser Erfindung lassen sich durch folgende Formeln beschreiben







in denen R¹, R², Z, R³, R⁴, R⁸, R²⁰, B und b die zuvor angegebenen Bedeutungen aufweisen und

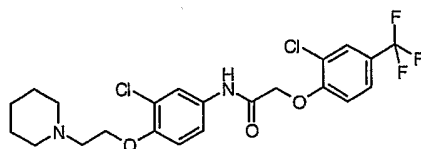
- 5 Z vorzugsweise eine Einfachbindung oder -CH₂-CH₂- bedeutet,
- R³ vorzugsweise H oder Methyl bedeutet,
- 10 R⁴ vorzugsweise H, C₁₋₆-Alkyl oder C₂₋₆-Alkenyl bedeutet, wobei R⁴ mit Y unter
Ausbildung eines heterocyclischen Ringsystems, besonders bevorzugt unter
Ausbildung einer Indol, Dihydroindol, Dihydrochinolin oder Tetrahydrochinolin-
Gruppe, verbunden sein kann,
- 15 Q CH oder N bedeutet, wobei CH durch R²⁰ substituiert sein kann,
- B vorzugsweise Aryl oder Heteroaryl, besonders bevorzugt Phenyl, Pyridyl,
Furanyl oder Thienyl bedeutet, wobei B ein- oder mehrfach durch R²⁰
substituiert sein kann,
- 20 L¹ vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₃-Alkoxy,
Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Nitro bedeutet,
- p den Wert 0 oder 1 besitzt,
- 25 R²⁰ vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, -CHO,
Hydroxy, ω-Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C₂₋₄-
Alkynyl, Carboxy, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-, ω-(C₁₋₄-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-
carbonylamino-, Amino-, C₁₋₄-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, Cyclo-C₃₋₆-

alkylenimino-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-carbonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-carbonyl-, -CH=N-OH und -CH=N-O-C₁₋₄-alkyl bedeutet,

r den Wert 1, 2 oder 3 und für den Fall, dass b den Wert 1 besitzt, auch 0 und
5 wobei die Verbindungen gemäß der Maßgaben (M1), (M2) und (M3) nicht umfasst sind.

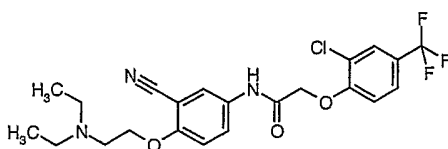
10 Besonders bevorzugt sind die folgenden Einzelverbindungen:

(1)



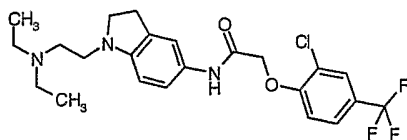
N-[3-Chlor-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(2)



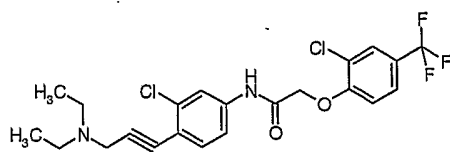
2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[3-cyano-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid

(3)



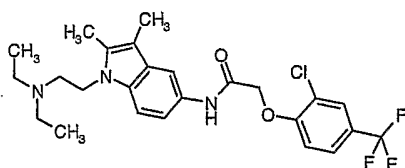
2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-acetamid

(4)



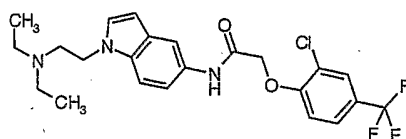
N-[3-Chlor-4-(3-diethylamino-prop-1-ynyl)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(5)



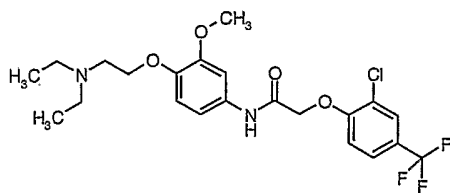
2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2,3-dimethyl-1H-indol-5-yl]-acetamid

(6)



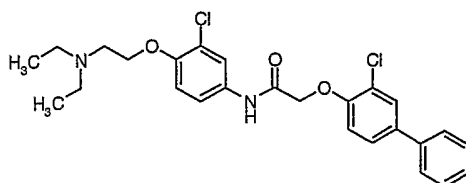
2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[1-(2-diethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-acetamid

(7)



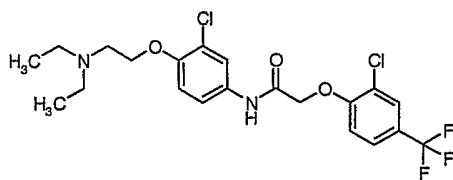
2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenyl]-acetamid

(8)



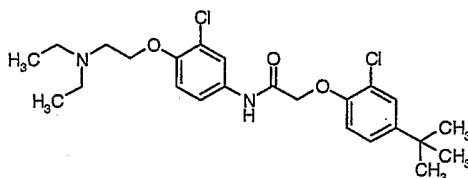
2-(3-Chlor-biphenyl-4-yloxy)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid

(9)



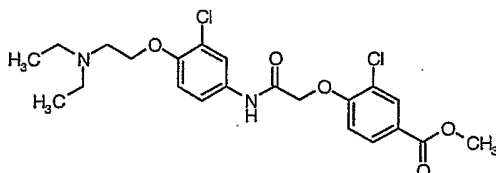
N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(10)



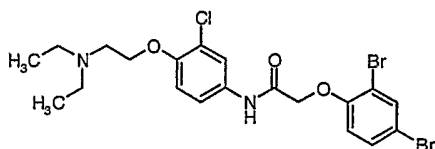
2-(4-tert.-Butyl-2-chlor-phenoxy)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid

(11)



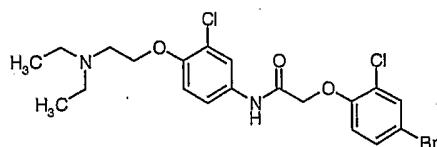
3-Chlor-4-[[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylcarbamoyl]-methoxy]-benzoesäure-methylester

(12)



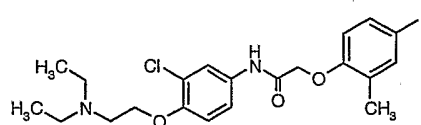
N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2,4-dibromo-phenoxy)-acetamid

(13)



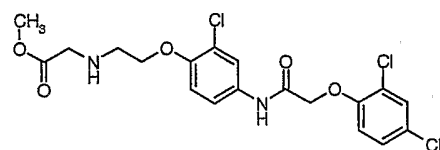
2-(4-Brom-2-chlor-phenoxy)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid

(14)



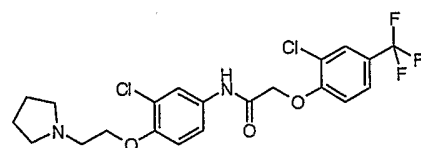
N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(4-iod-2-methyl-phenoxy)-acetamid

(15)



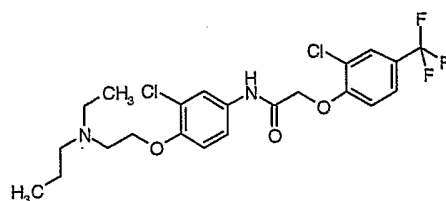
(2-{2-Chlor-4-[2-(2,4-dichlor-phenoxy)-acetylamino]-phenoxy}-ethylamino)-essigsäure-methylester

(16)



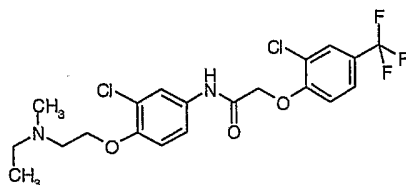
N-[3-Chlor-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(17)



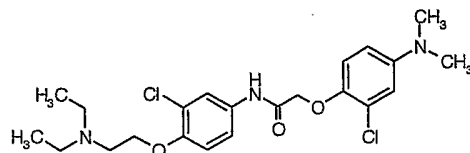
N-{3-Chlor-4-[2-(ethyl-propyl-amino)-ethoxy]-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(18)



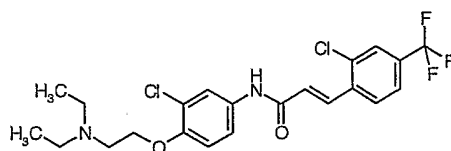
N-{3-Chlor-4-[2-(ethyl-methyl-amino)-ethoxy]-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(19)



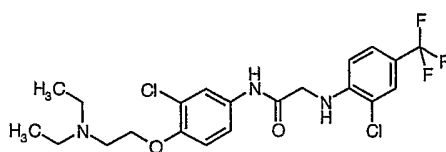
N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-dimethylamino-phenoxy)-acetamid

(20)



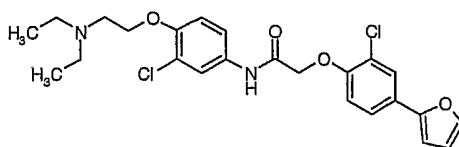
(E)-N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid

(21)



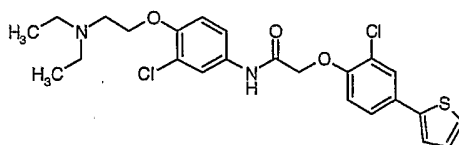
N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenylamino)-acetamid

(22)



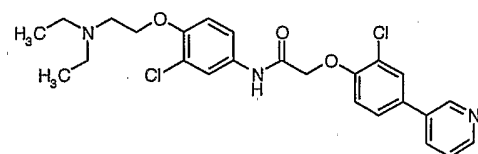
N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-furan-2-yl-phenoxy)-acetamid

(23)



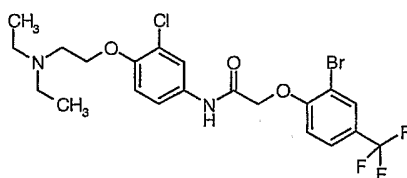
N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-thiophen-2-yl-phenoxy)-acetamid

(24)



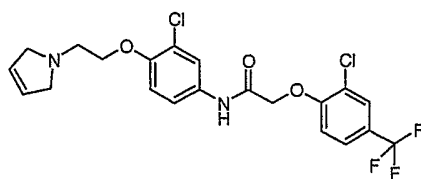
N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-pyridin-3-yl-phenoxy)-acetamid

(25)



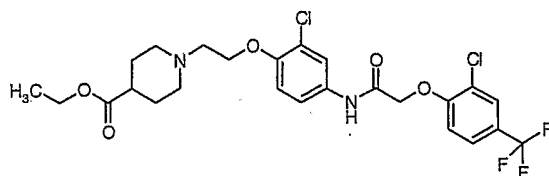
2-(2-Brom-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid

(26)



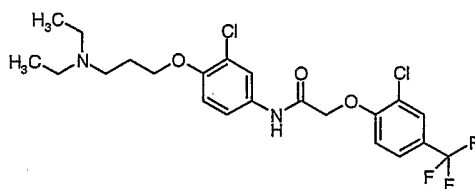
N-{3-Chlor-4-[2-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(27)



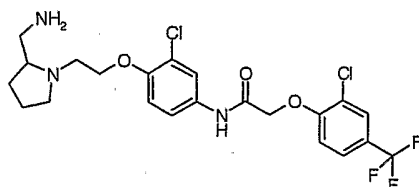
1-(2-{2-Chlor-4-[2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-carbonsäure-ethylester

(28)



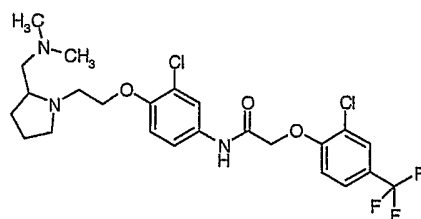
N-[3-Chlor-4-(3-diethylamino-propoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(29)



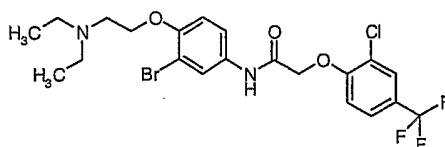
N-{4-[2-(2-Aminomethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-chlor-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(30)



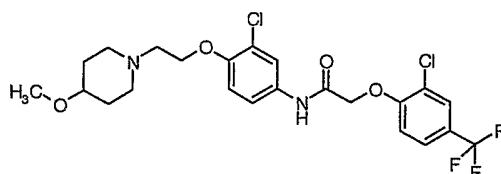
N-[3-Chlor-4-[2-(2-dimethylaminomethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(31)



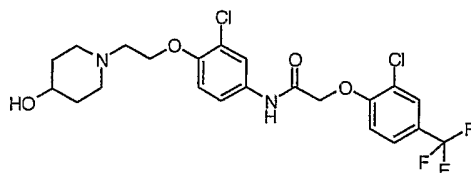
N-[3-Brom-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(32)



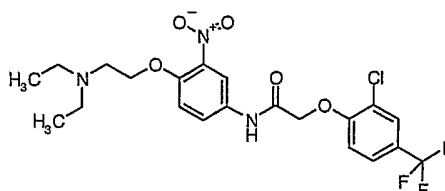
N-[3-Chlor-4-[2-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(33)



N-[3-Chlor-4-[2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

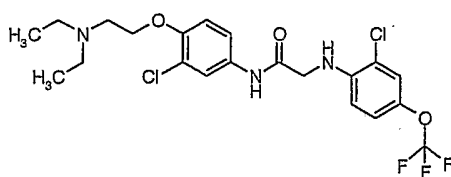
(34)



2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-nitro-phenyl]-acetamid

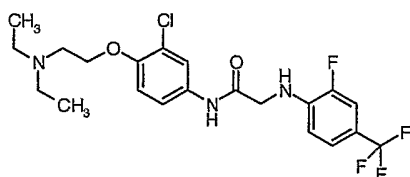
51

(35)



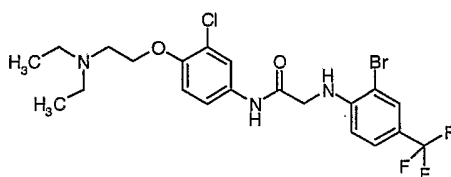
N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethoxy-phenylamino)-acetamid

(36)



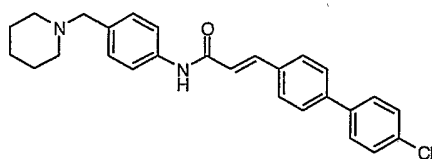
N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-fluor-4-trifluormethyl-phenylamino)-acetamid

(37)



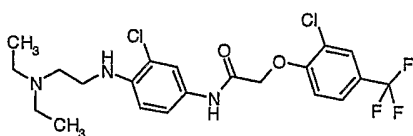
2-(2-Brom-4-trifluormethyl-phenylamino)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid

(38)



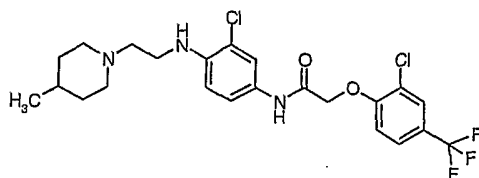
(E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-N-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-acrylamid

(39)



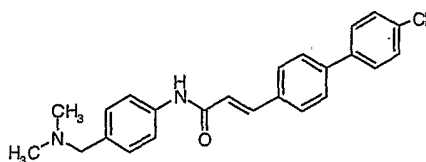
N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethylamino)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(40)



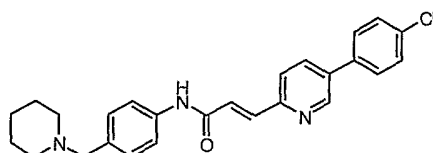
N-{3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethylamino]-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(41)



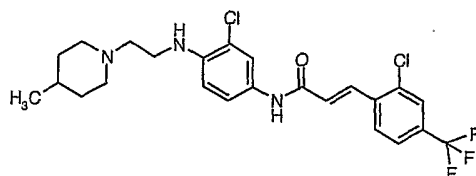
(E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-N-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-acrylamid

(42)



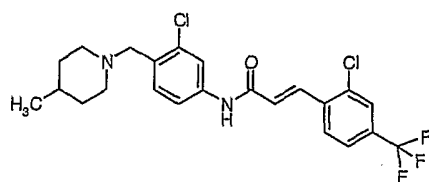
(E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-N-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-acrylamid

(43)



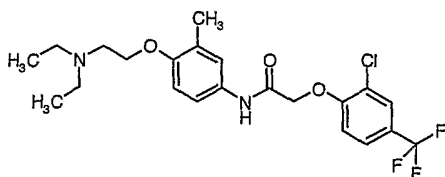
(E)-N-[3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethylamino]-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid

(44)



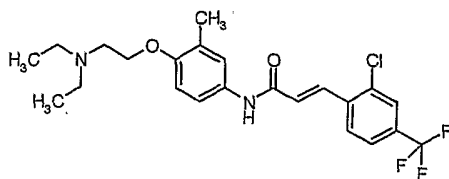
(E)-N-[3-Chlor-4-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid

(45)



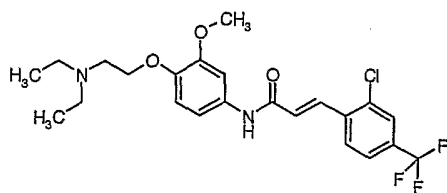
2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methyl-phenyl]-acetamid

(46)



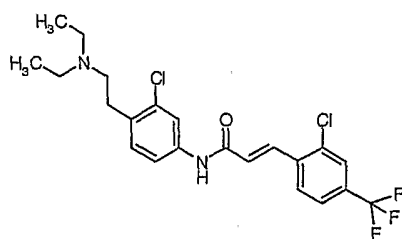
(E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methyl-phenyl]-acrylamid

(47)



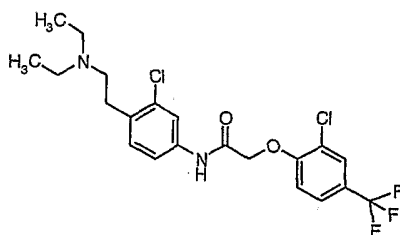
(E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenyl]-acrylamid

(48)



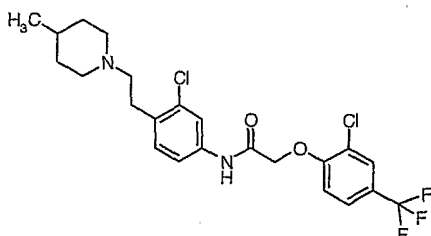
(E)-N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethyl)-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid

(49)



N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethyl)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(50)



N-[3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

einschließlich deren Salze.

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

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

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

Die Bezeichnung C_{1-n} -Alkylen, wobei n einen Wert von 1 bis 8 besitzen kann, bedeutet eine gesättigte, verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 1 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylen ($-CH_2-$), Ethylen ($-CH_2-CH_2-$), 1-Methyl-ethylen ($-CH(CH_3)-CH_2-$), 1,1-Dimethyl-ethylen ($-C(CH_3)_2-CH_2-$), n-Prop-1,3-ylen ($-CH_2-CH_2-CH_2-$), 1-Methylprop-1,3-ylen ($-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$), 2-Methylprop-1,3-ylen ($-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$), etc., sowie die entsprechenden spiegelbildlichen Formen.

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

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

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

Der Begriff C_{1-n} -Alkylthio bezeichnet eine C_{1-n} -Alkyl-S-Gruppe, worin C_{1-n} -Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylthio, Ethylthio,

n-Propylthio, iso-Propylthio, n-Butylthio, iso-Butylthio, sec-Butylthio, tert-Butylthio, n-Pentylthio, iso-Pentylthio, neo-Pentylthio, tert-Pentylthio, n-Hexylthio, iso-Hexylthio, etc..

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

- Der Begriff C_{3-n} -Cycloalkyl bezeichnet eine gesättigte mono-, bi-, tri- oder spirocarbocyclische Gruppe mit 3 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, Cyclododecyl, Bicyclo[3.2.1.]octyl, Spiro[4.5]decyl, Norpinyl, Norbonyl, Norcaryl, Adamantyl, etc..

- Der Begriff C_{5-n} -Cycloalkenyl bezeichnet eine einfach ungesättigte mono-, bi-, tri- oder spirocarbocyclische Gruppe mit 5 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, Cyclooctenyl, Cyclononenyl, etc..

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

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

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

Der Begriff Cyclo-C₃₋₇-alkylenimino-carbonyl bezeichnet einen zuvor definierten Cyclo-C₃₋₇-alkylenimino-Ring, der über die Imino-Gruppe mit einer Carbonyl-Gruppe verbunden ist.

- 5 Der in dieser Anmeldung verwendete Begriff Heteroaryl bezeichnet ein heterocyclisches, aromatisches Ringsystem, das neben mindestens einem C-Atom ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus N, O und/oder S umfasst. Beispiele solcher Gruppen sind Furanyl, Thiophenyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,3,5-Triazolyl, Pyranyl, Pyridyl, Pyridazinyl, 10 Pyrimidinyl, Pyrazinyl, 1,2,3-Triazinyl, 1,2,4-Triazinyl, 1,3,5-Triazinyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazinyl, Indolyl, Isoindolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl (Thianaphthenyl), Indazolyl, Benzimidazolyl, Benzthiazolyl, Benzisothiazolyl, Benzoxazolyl, 15 Benzisoxazolyl, Purinyl, Chinazolinyl, Chinoziliny, Chinoliny, Isochinoliny, Chinoxaliny, Naphthyridiny, Pteridiny, Carbazolyl, Azepiny, Diazepiny, Acridiny, etc.. Der Begriff Heteroaryl umfasst auch die partiell hydrierten Vertreter heterocyclischer, aromatischer Ringsysteme, insbesondere der oben aufgeführten Ringsysteme. Beispiele solcher partiell hydrierten Heterocyclen sind 2,3- 20 Dihydrobenzofuranyl, Pyroliny, Pyrazoliny, Indoliny, Oxazolidiny, Oxazoliny, Oxazepiny, etc.. Besonders bevorzugt bedeutet Heteroaryl ein heteroaromatisches mono- oder bicyclisches Ringsystem.

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

Manche der zuvor angeführten Begriffe können mehrfach in der Definition einer Formel oder Gruppe verwendet werden und besitzen jeweils unabhängig voneinander eine der angegebenen Bedeutungen.

30

Der Begriff "ungesättigt", beispielsweise in "ungesättigte carbocyclische Gruppe" oder "ungesättigte heterocyclische Gruppe", wie er insbesondere in der Definition der Gruppe Cy verwendet wird, umfasst neben den einfach oder mehrfach ungesättigten

Gruppen auch die entsprechenden vollständig ungesättigten Gruppen, insbesondere jedoch die ein- und zweifach ungesättigten Gruppen.

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

Das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes
10 H-Atom (Imino- oder Amino-Gruppe) kann jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein. Unter einem von einem N-Atom in-vivo abspaltbaren Rest versteht man beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine C₁₋₁₆-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine
15 C₁₋₁₆-Alkoxycarbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl-C₁₋₆-alkoxycarbonylgruppe wie die
20 Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₂₋₄-alkoxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₄-alkoxy-C₂₋₄-alkoxycarbonyl- oder R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO-Gruppe, in der

R_e eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C₁₋₃-alkylgruppe,
25

R_f ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R_g ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-Gruppe, in der
R_e bis R_g wie vorstehend erwähnt definiert sind, darstellen,
30

wobei zusätzlich für eine Aminogruppe die Phthalimidogruppe in Betracht kommt, wobei die vorstehend erwähnten Esterreste ebenfalls als in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe verwendet werden können.

Die zuvor beschriebenen Reste und Substituenten können in der beschriebenen Weise ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein. Bevorzugte fluorierte Alkylreste sind Fluormethyl, Difluormethyl und Trifluormethyl. Bevorzugte fluorierte Alkoxyreste sind Fluormethoxy, Difluormethoxy und Trifluormethoxy. Bevorzugte fluorierte Alkylsulfinyl- und Alkylsulfonylgruppen sind Trifluormethylsulfinyl und Trifluormethylsulfonyl.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können Säuregruppen besitzen, hauptsächlich Carboxylgruppen, und/oder basische Gruppen wie z.B. Aminofunktionen. Verbindungen der allgemeinen Formel I können deshalb als innere Salze, als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren anorganischen Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Sulfonsäure oder organischen Säuren (wie beispielsweise Maleinsäure, Fumarsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Essigsäure) oder als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren Basen wie Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxiden oder Carbonaten, Zink- oder Ammoniumhydroxiden oder organischen Aminen wie z.B. Diethylamin, Triethylamin, Triethanolamin u.a. vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind unter Anwendung im Prinzip bekannter Syntheseverfahren erhältlich. Bevorzugt werden die Verbindungen in analoger Anwendung zu den nachfolgend näher erläuterten Herstellungsverfahren erhalten, die ebenfalls Gegenstand dieser Erfindung darstellen. Nachfolgend verwendete Abkürzungen sind in der Einleitung zum experimentellen Teil definiert oder dem Fachmann als solche geläufig. Der in den Reaktionsschemata A, B und C verwendete Begriff Alkyl bedeutet C₁₋₄-Alkyl, sofern nicht anders angegeben.

Enthalten nachfolgend aufgeführte Ausgangsstoffe oder Zwischenprodukte Reste R¹, R², R³, X, Y, Z, A oder B mit Aminfunktionen, so werden diese vorzugsweise in geschützter Form, beispielsweise mit einer Boc-, Fmoc- oder Cbz-Schutzgruppe, eingesetzt und am Ende der Reaktionen nach Standardmethoden freigesetzt.

Gemäß dem allgemeinen Reaktionsschema A wird ein Halogenessigsäure-alkylester (A-1), bevorzugt gegebenenfalls substituierter Bromessigsäure-ethylester, mit einer Hydroxy-verbindung (A-2), beispielsweise einem Phenol, in einem molaren Verhältnis von 1:1 bis 2:1 in einem geeigneten Lösungsmittel in Anwesenheit einer geeigneten

Base umgesetzt. Geeignete Basen sind insbesondere tertiäre Amine wie Triethylamin oder Hünigbase sowie Alkalicarbonat, beispielsweise Kaliumcarbonat. Die Reaktionen erfolgen in einem geeigneten Lösungsmittel, wobei bevorzugt DMF verwendet wird.

- 5 Die Umsetzung erfolgt in einem Zeitraum von 4 bis 24 Stunden in einem Temperaturbereich von RT bis 120 °C, bevorzugt 60 °C bis 100 °C.

- Die so erhaltenen Aryloxy-essigsäure-alkylester (A-3) werden nach Aufreinigung zur entsprechenden Aryloxy-essigsäuren (A-4) hydrolysiert. Die Reaktion wird bevorzugt in
10 Ethanol-Wasser-Gemischen in Anwesenheit von einem Überschuss Alkalihydroxiden, beispielsweise 2-5 äquiv. Natriumhydroxid, durchgeführt. Die Umsetzung erfolgt in einem Zeitraum von 1 bis 4 Stunden in einem Temperaturbereich von RT bis 80 °C.

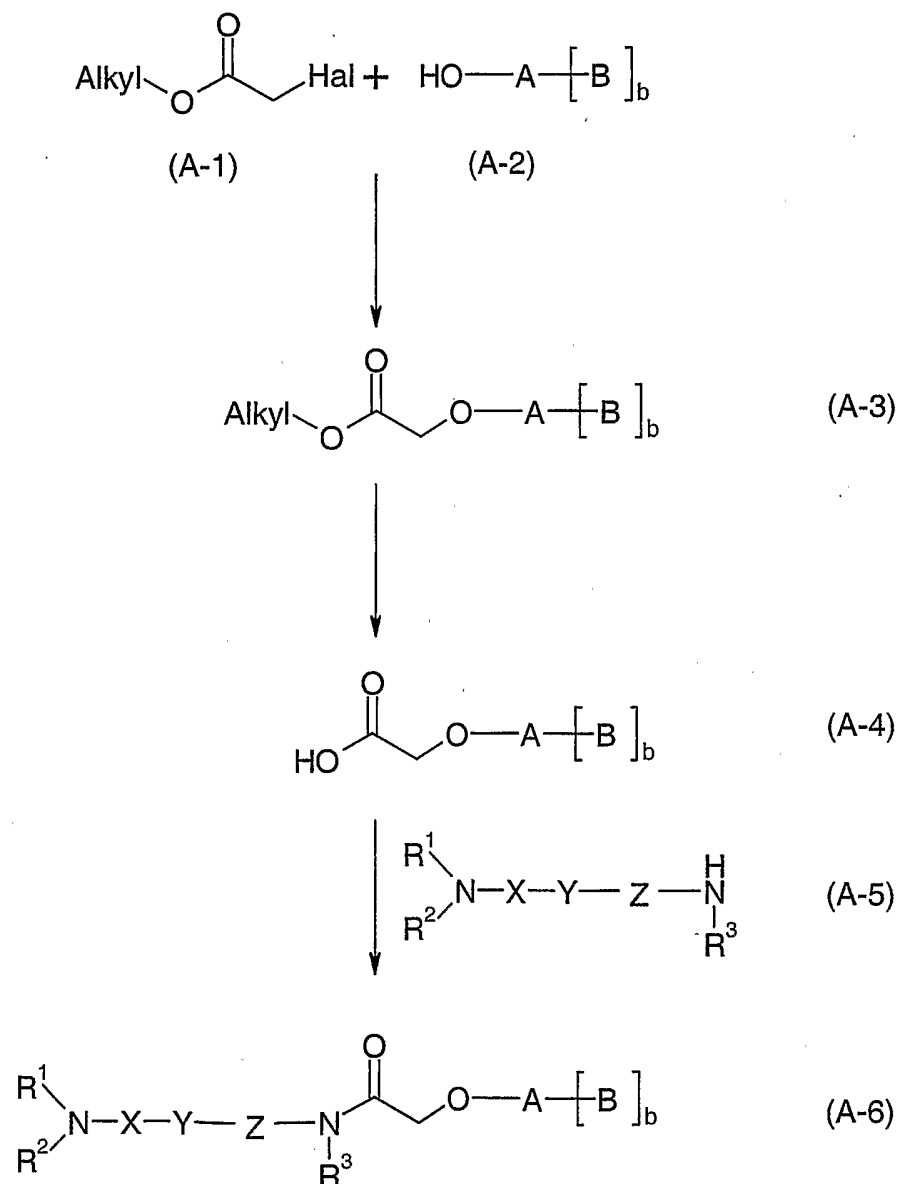
- Die Aryloxy-essigsäuren (A-4) werden nach der Aufreinigung mit einem Anilin (A-5)
15 zum Amid (A-6) gekuppelt. Die dazu notwendige Aktivierung der Essigsäure erfolgt bevorzugt über ein gemischtes Anhydrid oder mit Hilfe von Kupplungsreagenzien. Das gemischte Anhydrid der jeweiligen Aryloxy-essigsäure (A-4) wird bevorzugt durch Reaktion der Essigsäure mit einem Überschuss Chlorameisensäure-alkylester, bevorzugt Chlorameisensäure-isopropylester in einem molaren Verhältnis von 1:1 bis
20 1:1.2, hergestellt. Als Basen werden bevorzugt tertiäre Amine, beispielsweise N-Methylmorpholin, verwendet, die äquimolar zum jeweiligen Chlorameisensäure-alkylester eingesetzt werden.

- Die Umsetzung wird in einem geeigneten Lösungsmittel wie THF bei Temperaturen zwischen -10 °C und -5 °C durchgeführt und erfolgt in einem Zeitraum von 10 bis 30
25 Minuten.

- Das so erhaltene gemischte Anhydrid wird bevorzugt ohne weitere Reinigung mit einer Amin-Verbindung (A-5), beispielsweise einem Anilin, umgesetzt. Das Anilin wird im Überschuss zur jeweiligen Essigsäure (A-4), bevorzugt 5-10 mol%, eingesetzt.
30 Die Umsetzung wird beispielsweise bei RT in einem Zeitraum von 1 bis 4 Stunden durchgeführt. Eine weitere bevorzugte Umsetzung liefert das Amid (A-6) durch Kupplung des Anilins (A-5) mit der entsprechenden Aryloxy-essigsäure (A-4) mit Hilfe von Peptidkupplungsreagentien in einem geeigneten Lösungsmittel unter Verwendung einer geeigneten Base. Die Aryloxy-essigsäure (A-4) und ein Anilin (A-5) werden

bevorzugt in einem molaren Verhältnis von 1.5:1 bis 1:1.5 eingesetzt. Als Peptidkupplungsreagens wird beispielsweise TBTU verwendet, wobei dieses äquimolar oder im Überschuss, bevorzugt äquimolar bis 50 mol% Überschuss, eingesetzt wird. Alternativ kann die Umsetzung auch in Gegenwart einer zum TBTU äquimolaren Menge an HOBt durchgeführt werden. Bevorzugte Lösungsmittel sind THF und DMF in einem Temperaturbereich von RT bis 80 °C, bevorzugt RT bis 40 °C. Als Basen werden bevorzugt tertiäre Amine wie Triethylamin oder Hünigbase eingesetzt.

10 Reaktionsschema A: (W in der Bedeutung -CH₂-O-)



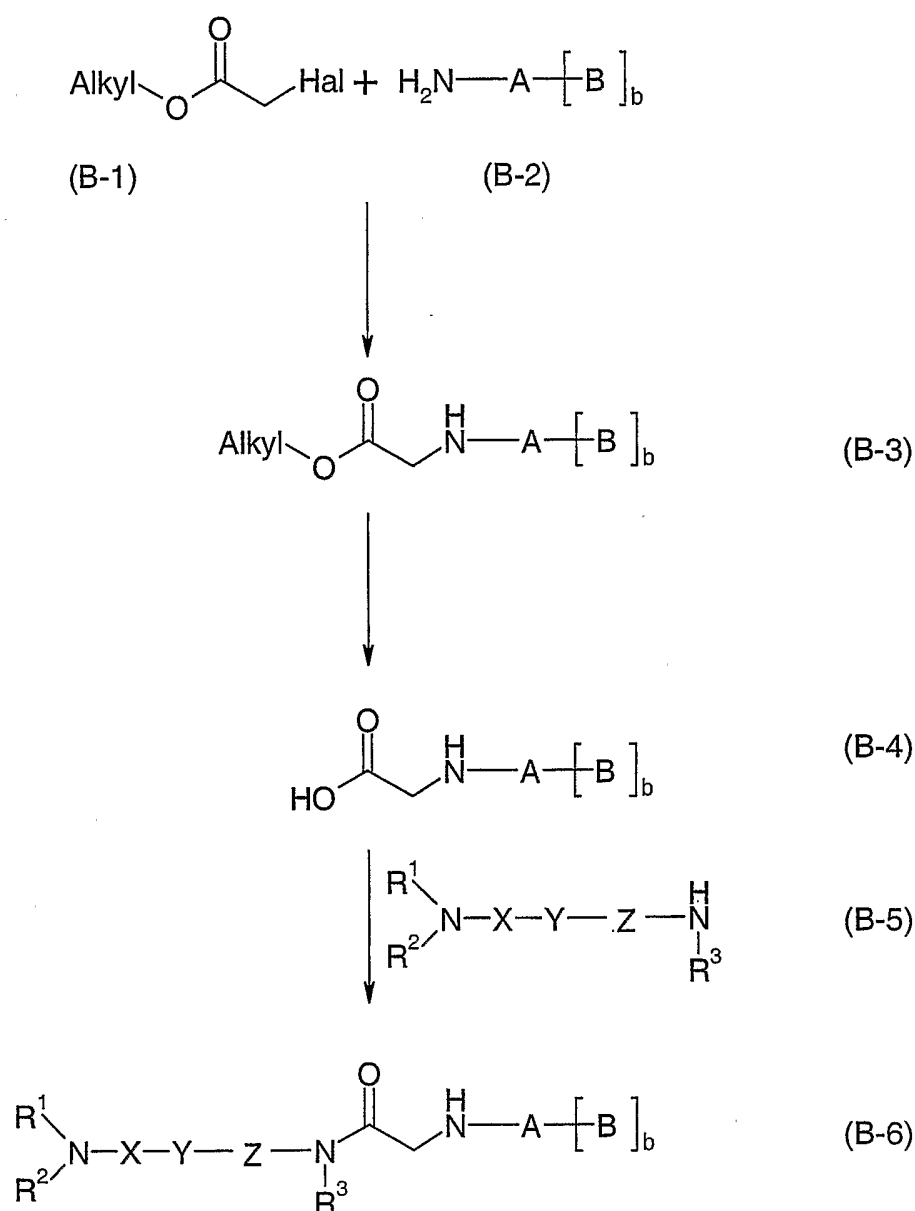
Gemäß dem allgemeinen Reaktionsschema B wird ein Halogenessigsäure-alkylester (B-1), bevorzugt Bromessigsäure-ethylester, mit einer Amin-Verbindung (B-2), beispielsweise einem Anilin, im Überschuss, bevorzugt in einem molaren Verhältnis von 1:1 bis 1.2:1, in einem geeigneten Lösungsmittel in Anwesenheit einer geeigneten

5 Base umgesetzt. Geeignete Basen sind insbesondere tertiäre Amine wie Hünigbase. Als Lösungsmittel wird bevorzugt Hünigbase, DMF oder deren Gemische verwendet. Die Umsetzung erfolgt in einem Zeitraum von 4 bis 48 Stunden in einem Temperaturbereich von 90 °C und 130 °C. Die weitere Umsetzung des Arylamino-essigsäure-ethylesters (B-3) erfolgte analog zum allgemeinen Reaktionsschema A

10 durch Hydrolyse zur Arylamino-essigsäure (B-4). Das Amid (B-6) wird bevorzugt aus der Essigsäure (B-4) und dem Anilin (B-5) unter Verwendung von TBTU und einer geeigneten Base in einem geeigneten Lösungsmittel hergestellt. Die Aryloxy-essigsäure (B-4) und das Anilin (B-5) werden bevorzugt in einem molaren Verhältnis von 1.5:1 bis 1:1.5 eingesetzt. Als Peptidkupplungsreagens wird beispielsweise TBTU

15 verwendet, wobei dieses äquimolar oder im Überschuss, bevorzugt äquimolar bis 50 mol% Überschuss, eingesetzt wird. Bevorzugtes Lösungsmittel ist DMF in einem Temperaturbereich von RT bis 80 °C, bevorzugt RT bis 40 °C. Als Basen werden bevorzugt tertiäre Amine wie Hünigbase eingesetzt.

20 Reaktionsschema B: (W in der Bedeutung $-\text{CH}_2-\text{NR}^8-$ am Beispiel $\text{R}^8 = \text{H}$)



- Gemäß Reaktionsschema C wird ein Acrylsäureester (C-3), beispielsweise ein
- 5 gegebenenfalls substituierter Phenylacrylsäure-ethylester, durch Palladium-katalysierte Umsetzung eines Acrylsäure-alkylesters (C-1) und einem (Hetero)Arylhalogenid (C-2) hergestellt. Bevorzugt werden (Hetero)Arylbromide und (Hetero)Aryliodide (C-2) im Überschuss zur Acrylsäure, bevorzugt in einem molaren Verhältnis von 1:1 bis 1:1.5, in die Reaktion eingesetzt. Als Lösungsmittel kann
- 10 beispielsweise Acetonitril bei 80 °C verwendet werden. Als Palladiumkatalysator wird bevorzugt Palladium(II)acetat (1 mol%) in Kombination mit Tri-o-tolylphosphin (3 bis 4 mol%) verwendet. Geeignete Basen sind tertiäre Amine wie Triethylamin.

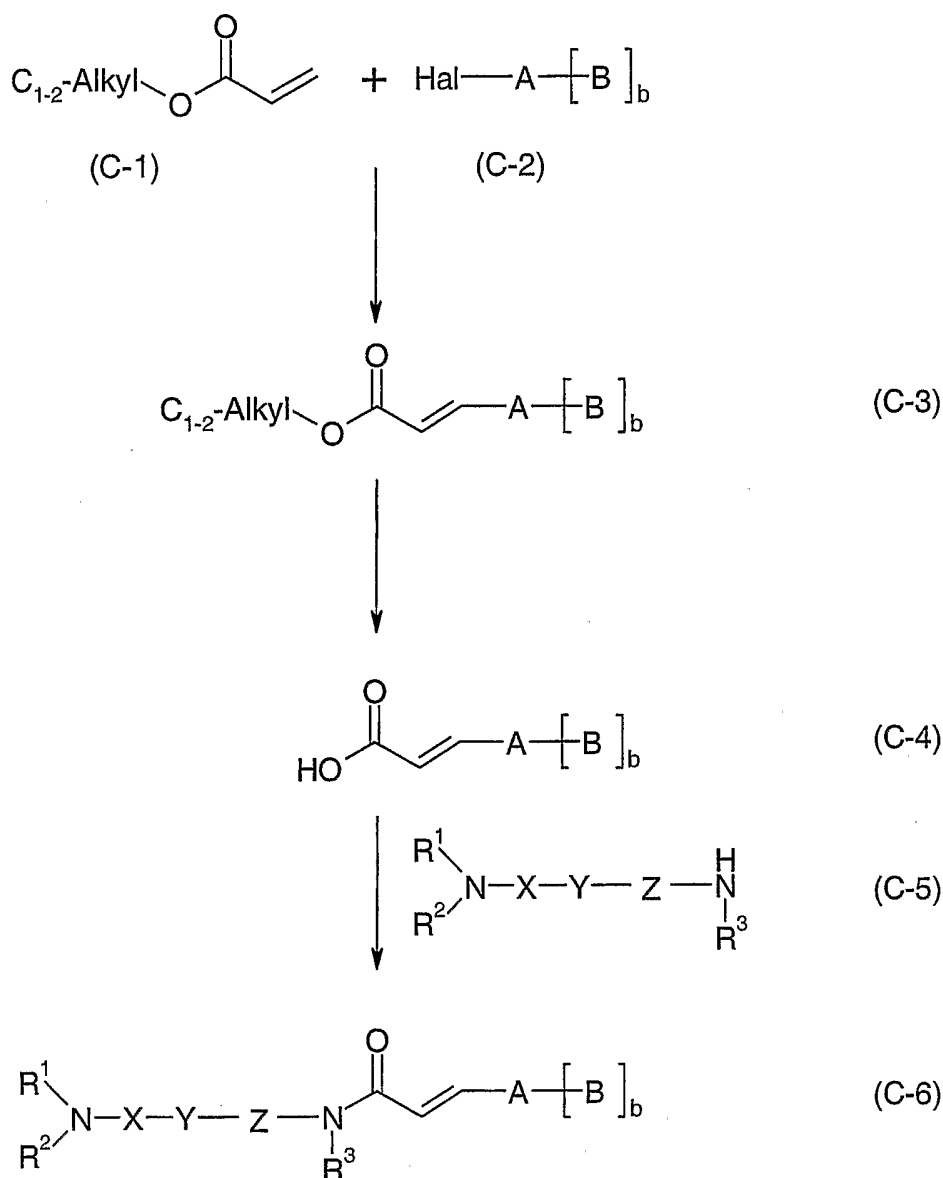
Der Acrylsäureester (C-3) wird nach Aufreinigung zur entsprechenden Acrylsäure (C-4) hydrolysiert. Die Reaktion wird bevorzugt in Ethanol-Wasser-Gemischen in Anwesenheit von Alkalihydroxiden wie Natriumhydroxid (200-300 mol%) durchgeführt.

5 Die Umsetzung erfolgt in einem Zeitraum von 1 bis 4 Stunden bei Raumtemperatur.

Die Acrylsäure-Verbindung (C-4) wird nach der Aufreinigung mit einer Amin-Verbindung (C-5), beispielsweise einem Anilin, zum Acrylamid (C-6) gekuppelt. Die dazu notwendige Aktivierung der Acrylsäure (C-4) erfolgt analog zum allgemeinen

10 Reaktionsschema A bevorzugt über ein gemischtes Anhydrid oder mit Hilfe von Kupplungsreagenzien wie TBTU oder TBTU in Kombination mit HOBt.

Reaktionsschema C: (W in der Bedeutung -CH=CH-)



Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind vorteilhaft auch nach den in den
 5 nachfolgenden Beispielen beschriebenen Verfahren zugänglich, wobei diese hierzu
 auch mit dem Fachmann beispielsweise aus der Literatur bekannten Verfahren
 kombiniert werden können.

10 Stereoisomere Verbindungen der Formel (I) lassen sich prinzipiell nach üblichen
 Methoden trennen. Die Trennung der jeweiligen Diastereomeren gelingt auf Grund
 ihrer unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften, z.B. durch fraktionierte
 Kristallisation aus geeigneten Lösemitteln, durch Hochdruckflüssigkeits- oder Säulen-

chromatographie 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 (+)- Camphersulfonsäure, bzw. einer optisch aktiven Base, beispielsweise mit (*R*)-(+)-1-Phenylethylamin, (*S*)-(-)-1-Phenylethylamin 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 wässriger 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.

Wie vorstehend genannt, können die Verbindungen der Formel (I) in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung, in ihre physiologisch und pharmakologisch verträglichen Salze überführt werden. Diese Salze können einerseits

als physiologisch und pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel (I) mit anorganischen oder organischen Säuren vorliegen. Andererseits kann die Verbindung der Formel (I) im Falle von acidisch gebundenem Wasserstoff durch Umsetzung mit anorganischen Basen auch in physiologisch und pharmakologisch verträgliche Salze mit Alkali- oder Erdalkalimetallkationen als Gegenion überführt werden. Zur Darstellung der Säureadditionssalze kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht. Ferner können Mischungen der vorgenannten Säuren eingesetzt werden. Zur Darstellung der Alkali- und Erdalkalimetallsalze der Verbindung der Formel (I) mit acidisch gebundenem Wasserstoff kommen vorzugsweise die Alkali- und Erdalkalihydroxide und -hydride in Betracht, wobei die Hydroxide und Hydride der Alkalimetalle, besonders des Natriums und Kaliums bevorzugt, Natrium- und Kaliumhydroxid besonders bevorzugt sind.

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

Als Antagonisten des MCH-Rezeptors sind die erfindungsgemäßen Verbindungen vorteilhaft als pharmazeutische Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten geeignet, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen. Generell weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine geringe Toxizität, eine gute orale Absorbierbarkeit und intracerebrale Transitivität, insbesondere Hirngängigkeit, auf.

Daher sind MCH-Antagonisten, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung aufweisen, besonders bei Säugetieren, wie beispielsweise Ratten, Mäusen, Meerschweinchen, Hasen, Hunden, Katzen, Schafen, Pferden, Schweinen, Rindern, Affen sowie Menschen, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erscheinungen

und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet.

Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, sind insbesondere metabolische Störungen, wie beispielsweise Obesitas, und Essstörungen, wie beispielsweise Bulimie, einschließlich Bulimie nervosa. Die Indikation Obesitas umfasst vor allem exogener Obesitas, hyperinsulinärer Obesitas, hyperplasmischer Obesitas, hyperphysealer Adipositas, hypoplasmischer Obesitas, hypothyroider Obesitas, hypothalamischer Obesitas, symptomatischer Obesitas, infantiler Obesitas, Oberkörperobesitas, alimentärer Obesitas, hypogonadaler Obesitas, zentraler Obesitas. Des Weiteren sind in diesem Indikationsumfeld auch Cachexia, Anorexie und Hyperphagia zu nennen.

Erfindungsgemäße Verbindungen können insbesondere geeignet sein, den Hunger zu reduzieren, Appetit zu zügeln, das Essverhalten zu kontrollieren und/oder ein Sättigungsgefühl hervorzurufen.

Darüber hinaus können zu den Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, auch Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligne Mastocytose, systemische Mastocytose, emotionale Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen, Fortpflanzungsstörungen, sexuellen Störungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, Formen der Dementia und hormonelle Störungen geeignet ist.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind auch als Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung weiterer Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere solcher die mit Obesitas einhergehen, wie beispielsweise von Diabetes, Diabetes mellitus, insbesondere Typ II Diabetes, Hyperglykämie, insbesondere chronischer Hyperglykämie, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, etc., Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Encephalorrhagie, Herzinsuffizienz, Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, Arthritis und Gonitis geeignet ist.

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

5

Ein weiteres Indikationsgebiet, für das die erfindungsgemäßen Verbindungen vorteilhaft geeignet sind, ist die Prophylaxe und/oder Behandlung von Miktionsstörungen, wie beispielsweise Harninkontinenz, überaktiver Harnblase, Harndrang, Nykturie, Enuresis, wobei die überaktive Blase und der Harndrang mit oder

10 nicht mit benigner Prostatahyperplasie in Verbindung zu stehen brauchen.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser oder subcutaner Gabe 0,001 bis 30 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht, und bei oraler, nasaler

15 oder inhalativer Gabe 0,01 bis 50 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,1 bis 30

mg/kg Körpergewicht, jeweils einmal bis dreimal täglich.

Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, wie sie

20 nachfolgend näher beschrieben werden, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in

25 übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Oblaten, Pulver, Granulate, Lösungen, Emulsionen, Sirupe, Inhalationsaerosole, Salben, Suppositorien einarbeiten.

30 Neben Arzneimitteln umfasst die Erfindung auch Zusammensetzungen, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Amid-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz neben gegebenenfalls einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen. Solche Zusammensetzungen können beispielsweise auch

Lebensmittel, die fest oder flüssig sein können, sein, in die die erfindungsgemäße Verbindung eingearbeitet ist.

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

- 10 - Wirkstoffe zur Behandlung von Diabetes,
 - Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen,
 - Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, vorzugsweise andere als MCH-Antagonisten,
 - Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck,
 - 15 - Wirkstoffe zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose,
 - Wirkstoffe zur Behandlung von Arthritis,
 - Wirkstoffe zur Behandlung von Angstzuständen,
 - Wirkstoffe zur Behandlung von Depressionen.
- 20 Nachfolgend werden die zuvor genannten Wirkstoffklassen anhand von Beispielen näher erläutert.

Beispiele von Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes sind Insulin Sensibilisatoren, Insulin Sekretionsbeschleuniger, Biguanide, Insuline, α -Glucosidase Inhibitoren, β 3
25 Adreno Rezeptor Agonisten.

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

Insulin Sekretionsbeschleuniger umfassen Sulfonylharnstoffe, wie beispielsweise Tolbutamide, Chlorpropamide, Tolzamide, Acetohexamide, Glycypyramide und seine Ammonium-Salze, Glibenclamide, Gliclazide, Glimepiride. Weitere

Beispiele von Insulin Sekretionsbeschleunigern sind Repaglinide, Nateglinide, Mitiglinide (KAD-1229), JTT-608.

Biguanide umfassen Metformin, Buformin, Phenformin.

5

Insuline umfassen aus Tieren, insbesondere Rindern oder Schweinen, gewonnene Insuline, halbsynthetische Human-Insuline, die enzymatisch aus tierisch gewonnenem Insulin synthetisiert werden, Human-Insulin, das gentechnologisch, beispielsweise aus *Escherichia coli* oder Hefen, erhalten wird.

10 Ferner wird als Insulin Insulin-Zink (enthaltend 0,45 bis 0,9 Gewichtsprozent Zink) und Protamin-Insulin-Zink erhältlich aus Zinkchlorid, Protaminsulfat und Insulin, verstanden. Darüber hinaus kann Insulin aus Insulin-Fragmenten oder Derivaten (beispielsweise INS-1, etc.) erhalten werden.

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

20

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

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

25

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

30

Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen umfassen beispielsweise Aldose Reduktase Inhibitoren, Glykations Inhibitoren, Protein Kinase C Inhibitoren.

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

Ein Beispiel eines Glykations Inhibitors ist Pimagedine.

5

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

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

10

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

15

Ein bevorzugtes Beispiel eines Lipase Inhibitors ist Orlistat.

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

20

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

25

Ferner werden für die Zwecke dieser Anmeldung zu der Wirkstoffgruppe der Anti-Obesitas-Wirkstoffe auch die Anorektika gezählt, wobei die β_3 Agonisten, thyromimetische Wirkstoffe und NPY Antagonisten hervorzuheben sind. Der Umfang der hierbei als bevorzugte Antiobesitas oder anorektische Wirkstoffe in Frage kommenden Substanzen wird durch folgende weitere Liste beispielhaft angegeben: Phenylpropanolamin, Ephedrin, Pseudoephedrin, Phentermin, ein Cholecystokinin-A (nachfolgend als CCK-A bezeichnet) Agonist, ein Monoamin Wiederaufnahme (reuptake)-Inhibitor (wie beispielsweise Sibutramine), ein sympathomimetischer Wirkstoff, ein serotonerger Wirkstoff (wie beispielsweise Dexfenfluramine oder Fenfluramine), ein Dopamin-Antagonist (wie beispielsweise Bromocriptine), ein Melanocyten-stimulierender Hormonrezeptor Agonist oder Mimetikum, ein Analog zum Melanocyten-stimulierenden Hormon, ein

30

Cannabinoid-Rezeptor Antagonist, ein MCH Antagonist, das OB Protein (nachfolgend als Leptin bezeichnet), ein Leptin Analog, ein Leptin Rezeptor Agonist, ein Galanin Antagonist, ein GI Lipase Inhibitor oder Verminderer (wie beispielsweise Orlistat). Weitere Anorektika umfassen Bombesin Agonisten, Dehydroepiandrosteron oder seine Analoga, Glucocorticoid Rezeptor Agonisten und Antagonisten, Orexin Rezeptor Antagonisten, Urocortin Bindungsprotein Antagonisten, Agonisten des Glukagon ähnlichen Peptid-1 Rezeptors, wie beispielsweise Exendin und ciliäre neurotrophe Faktoren, wie beispielsweise Axokine.

Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck umfassen Inhibitoren des Angiotensin umwandelnden Enzyms, Kalzium Antagonisten, Kalium-Kanal Öffner, Angiotensin II Antagonisten.

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

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

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

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

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

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

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

Wirkstoffe zur Behandlung von Arthritis umfassen Ibuprofen.

Wirkstoffe zur Behandlung von Angstzuständen umfassen Chlordiazepoxide,
5 Diazepam, Oxazolam, Medazepam, Cloxazolam, Bromazepam, Lorazepam,
Alprazolam, Fludiazepam.

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

10

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

15

In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung auch die Verwendung
mindestens einer erfindungsgemäßen Amid-Verbindung und/ oder eines
erfindungsgemäßen Salzes zur Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers.

20

Diese Verwendung beruht insbesondere darauf, dass erfindungsgemäße
Verbindungen geeignet sein können, den Hunger zu reduzieren, Appetit zu zügeln,
das Essverhalten zu kontrollieren und/oder ein Sättigungsgefühl hervorzurufen. Das
Essverhalten wird vorteilhaft dahingehend beeinflusst, dass die Nahrungsaufnahme
reduziert wird. Daher finden die erfindungsgemäßen Verbindungen vorteilhaft
Anwendung zur Reduzierung des Körpergewichts. Eine weitere erfindungsgemäße
Verwendung ist das Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts, beispielsweise in

25

Menschen, die zuvor Maßnahmen zur Gewichtsreduzierung ergriffen hatten und
anschließend an einer Beibehaltung des reduzierten Körpergewichts interessiert sind.

30

Gemäß dieser Ausführungsform handelt es sich vorzugsweise um eine nicht-
therapeutische Verwendung. Solch eine nicht-therapeutische Verwendung kann eine
kosmetische Anwendung, beispielsweise zur Veränderung der äußeren Erscheinung,
oder eine Anwendung zur Verbesserung der Allgemeinbefindens sein. Die
erfindungsgemäßen Verbindungen werden vorzugsweise für Säugetiere, insbesondere
Menschen, nicht-therapeutisch verwendet, die keine diagnostizierten Störungen des
Essverhaltens, keine diagnostizierte Obesitas, Bulimie, Diabetes und/ oder keine
diagnostizierten Miktionsstörungen, insbesondere Harninkontinenz aufweisen.

- Bevorzugt sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur nicht-therapeutischen Verwendung für Menschen geeignet, deren Körpergewichtsindex (BMI = body mass index), der als das in Kilogramm gemessene Körpergewicht geteilt durch die Körpergröße (in Metern) im Quadrat definiert ist, unterhalb des Wertes 30, insbesondere unterhalb 25, liegt.
- 5

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Vorbemerkungen:

Für hergestellte Verbindungen liegen in der Regel IR-, ^1H -NMR und/oder Massenspektren vor. Wenn nicht anders angegeben, werden R_f -Werte unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05714) ohne Kammersättigung bestimmt. Die unter der Bezeichnung Alox ermittelten R_f -Werte werden unter Verwendung von DC-Fertigplatten Aluminiumoxid 60 F₂₅₄ (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05713) ohne 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. Zu chromatographischen Reinigungen wird Kieselgel der Firma Millipore (MATREXTM, 35-70 μm) verwendet. Zu chromatographischen Reinigungen wird Alox (E. Merck, Darmstadt, Aluminiumoxid 90 standardisiert, 63-200 μm , Artikel-Nr: 1.01097.9050) verwendet. Die angegebenen HPLC-Daten werden unter nachstehend angeführten Parametern gemessen:

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

Symmetry 300 (Waters), 3.5 μm ; 4.6 x 75 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 0.8 mL / min; Injektionsvolumen: 5 μL ; Detektion bei 254 nm (Methode C)

Methode A: Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 nach 1:9:0.01 über 9 min

Methode B: Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 nach 1:9:0.01 über 4 min, dann 6 min 1:9:0.01

Methode C: Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 nach 1:9:0.01 über 4 min, dann 6 min 1:9:0.01

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

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

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.

Vorstehend und nachfolgend werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

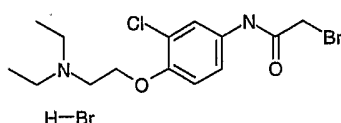
5		
	abs.	absolutiert
	Boc	tert-Butoxycarbonyl
	Cbz	Benzyloxycarbonyl
	CDI	N,N'-Carbonyldiimidazol
10	CDT	1,1'-Carbonyldi(1,2,4-triazol)
	DMF	N,N-Dimethylformamid
	Ether	Diethylether
	EtOAc	Essigsäureethylester
	EtOH	Ethanol
15	Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
	ges.	gesättigt
	halbkonz.	halbkonzentriert
	HCl	Salzsäure
	HOAc	Essigsäure
20	HOBt	1-Hydroxybenzotriazol-hydrat
	Hünigbase	N-Ethyl-diisopropylamin
	HV	Hochvakuum
	i. vac.	in vacuo (im Vakuum)
	KOH	Kaliumhydroxid
25	konz.	konzentriert
	MeOH	Methanol
	MTBE	Methyl-tert-butylether
	NaCl	Natriumchlorid
	NaOH	Natriumhydroxid
30	org.	organisch
	Ph	Phenyl
	RT	Raumtemperatur
	TBTU	2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat

TEBAC	Triethylbenzylammoniumchlorid
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
→*	kennzeichnet die Bindungsstelle eines Rests

5

Synthese von Zwischenprodukten

Zwischenprodukt 1:



10 Z1a) [2-(2-Chlor-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin-hydrobromid

Zu einer Lösung von 50.00 g (0.288 mol) 2-Chlor-4-nitro-phenol und 60.23 g (0.350 mol) (2-Chlor-ethyl)-diethyl-amin in 700 mL DMF wurde 40.00 g (1.00 mol)

Kaliumcarbonat zugegeben und das Gemisch 16 Stunden bei 80 °C gerührt. Das

Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingengt, der Rückstand mit Wasser versetzt und die

15 wässrige Phase mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte

wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac.

eingengt. Das Rohprodukt wurde aus EtOAc umkristallisiert und die Mutterlauge i.

vac. eingengt. Reinigung des Rückstands mittels Säulenchromatographie (Kieselgel,

Gradient Dichlormethan / MeOH 10:0 → 9:1) ergab das gewünschte Produkt.

20 Ausbeute: 29.00 g (37 % der Theorie)

$C_{12}H_{17}ClN_2O_3$ (M= 272.734)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 273/275

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 273/275 (Cl)

25 Z1b) 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin

Zu einer Suspension von 20.00 g (358 mmol) Eisenpulver und 20 g (73.33 mmol) [2-(2-Chlor-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin in 200 mL EtOH wurde eine Lösung von

100 mL konz. wässriger HCl in 100 mL EtOH zugetropft, wobei die Temperatur durch

Eiskühlung unter 20 °C gehalten wurde. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten

30 gerührt, mit 10% wässriger Natriumbicarbonat-Lösung neutralisiert und mit EtOAc

erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat

getrocknet und i. vac. eingengt. Das Produkt wurde unter Stickstoffatmosphäre gelagert.

Ausbeute: 17.40 g (98 % der Theorie)

$C_{12}H_{19}ClN_2O$ (M= 242.751)

5 Ber. Molpeak (M+H)⁺: 243/245

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 243/245 (Cl)

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1)

Z1c) 2-Brom-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid-hydrobromid

10 Zu einer Lösung von 5.00 g (21.00 mmol) 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin in 100 mL Dichlormethan wurde bei 0 °C eine Lösung von 1.86 mL (21.00 mmol) Bromacetyl-bromid in 10 mL Dichlormethan zugetropft und das Gemisch wurde 20 Minuten bei 0 °C gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Dichlormethan und MTBE gewaschen und bei 40 °C i. vac. getrocknet.

15 Ausbeute: 8.20 g (89 % der Theorie)

$C_{14}H_{21}BrClN_2O_2 \cdot Br$ (M= 444.597)

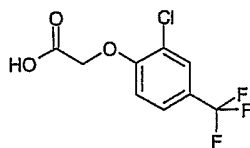
Ber. Molpeak (M+H)⁺: 363/365/367

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 363/365/367 (BrCl)

HPLC-MS: 4.25 Min. (Stable Bond C18; 3.5 µm; Wasser:Acetonitril:Ameisensäure

20 9:1:0.01 → 1:9:0.01 über 9 min)

Zwischenprodukt 2:



Z2a) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure-ethylester

25 Zu einer Lösung von 20.00 g (0.102 mol) 2-Chlor-4-trifluormethyl-phenol und 11.36 mL (0.102 mol) Brom-essigsäure-ethylester in 300 mL DMF wurde 28.19 g (0.204 mol) Kaliumcarbonat zugegeben und das Gemisch 7 Stunden bei 60 °C und 16 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingengt und der Rückstand mit EtOAc versetzt. Die org. Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat

30 getrocknet und i. vac. eingengt.

Ausbeute: 23.79 g (83% der Theorie)

$C_{11}H_{10}ClF_3O_3$ (M= 282.649)

Ber. Molpeak (M+Na)⁺: 305/307

gef.: Molpeak (M+Na)⁺: 305/307 (Cl)

5 R_f -Wert: 0.58 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 4:1)

Z2b) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure

Zu einer Lösung von 23.97 g (0.084 mol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure-ethylester in 200 mL EtOH wurde 84 mL 2 M wässrige NaOH zugegeben und das Gemisch 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. EtOH wurde i. vac. eingedampft, der Rückstand mit Eiswasser verdünnt und mit 2 M wässriger HCl angesäuert. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und bei 70 °C i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 12.33 g (58 % der Theorie)

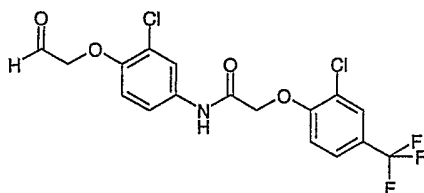
15 $C_9H_6ClF_3O_3$ (M= 254.595)

Ber. Molpeak (M-H)⁻: 253/255

gef.: Molpeak (M-H)⁻: 253/255 (Cl)

R_f -Wert: 0.04 (Kieselgel, Petrolether /EtOAc 3:2)

20 Zwischenprodukt 3:



Z3a) 2-Chlor-1-(2,2-diethoxy-ethoxy)-4-nitro-benzol

Zu einer Suspension von 22.80 g (0.165 mol) Kaliumcarbonat in 250 mL DMF wurde 26.56 g (0.150 mol) 2-Chlor-4-nitrophenol und 24.25 mL (0.150 mol) 2-Brom-1,1-diethoxy-ethan zugegeben und das Gemisch 24 Stunden auf 140 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1 L Wasser verdünnt und mit MTBE erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt.

Ausbeute: 32.10 g (74 % der Theorie)

30 $C_{12}H_{16}ClNO_5$ (M= 289.718)

R_f-Wert: 0.7 (Kieselgel, Dichlormethan / Cyclohexan / EtOAc 1:4:1)

Z3b) 3-Chlor-4-(2,2-diethoxy-ethoxy)-phenylamin

- 5 Zu einer Suspension von 1.50 g Pd/C (10 %) in 500 mL EtOAc wurde 30 g (0.104 mol) 2-Chlor-1-(2,2-diethoxy-ethoxy)-4-nitro-benzol zugegeben und das Gemisch wurde 2 Stunden bei 20 psi hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeengt.

Ausbeute: 27.00 g (quantitative Ausbeute)

C₁₂H₁₈ClNO₃ (M= 259.735)

- 10 Ber. Molpeak (M+H)⁺: 260/262

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 260/262 (Cl)

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

- 15 Z3c) N-[3-Chlor-4-(2,2-diethoxy-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

- Zu einer Lösung von 6.365 g (0.025 mol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Zwischenprodukt 2b) in 100 mL abs. THF wurde 4.495 g (0.028 mol) CDI zugegeben und das Gemisch 30 Minuten bei 50 °C gerührt. 6.494 g (0.025 mol) 3-Chlor-4-(2,2-diethoxy-ethoxy)-phenylamin wurde zugegeben und das Gemisch 16
20 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser gegossen und 1 Stunde gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und bei 50 °C getrocknet.

Ausbeute: 11.40 g (92 % der Theorie)

C₂₁H₂₂Cl₂F₃NO₅ (M= 496.314)

- 25 Ber. Molpeak (M-H)⁺: 494/496/498

gef.: Molpeak (M-H)⁺: 494/496/498 (Cl₂)

R_f-Wert: 0.73 (Kieselgel, Petrolether /EtOAc 3:2)

- 30 Z3d) N-[3-Chlor-4-(2-oxo-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Zu einer Lösung von 11.40 g (0.023 mol) N-[3-Chlor-4-(2,2-diethoxy-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid in 130 mL Chloroform wurde bei 0 °C 40 mL Wasser und 130 mL TFA zugegeben und das Gemisch 3.5 Stunden bei 0 °C und 48 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. wässriger

Natriumcarbonat-Lösung neutralisiert und mit Dichlormethan erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt.

Ausbeute: 8.40g (86 % der Theorie)

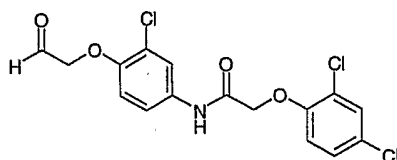
5 $C_{17}H_{12}Cl_2F_3NO_4$ (M= 422.191)

Ber. Molpeak (M-H)⁻: 421/423/425

gef.: Molpeak (M-H)⁻: 421/423/425 (Cl₂)

R_f-Wert: 0.14 (Kieselgel, Petrolether /EtOAc 3:2)

10 Zwischenprodukt 4:



Z4a) N-[3-Chlor-4-(2,2-diethoxy-ethoxy)-phenyl]-2-(2,4-dichlor-phenoxy)-acetamid

Zu einer Lösung von 0.50 g (2.16 mmol) 3-Chlor-4-(2,2-diethoxy-ethoxy)-phenylamin (Zwischenprodukt Z3b) und 0.74 mL (4.32 mmol) Ethyl-diisopropylamin in 10 mL

15 Dichlormethan wurde bei 0 °C eine Lösung von 0.57 g (2.38 mmol) (2,4-Dichlor-phenoxy)-acetylchlorid in 4 mL Dichlormethan zugetropft und das Gemisch 1 Stunde bei 0 °C gerührt. MeOH wurde zugegeben und das ausgefallene Produkt abfiltriert. Das Produkt wurde mit MeOH gewaschen und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 0.74 g (79% der Theorie)

20 $C_{18}H_{18}Cl_3NO_5$ (M= 434.70)

Ber. Molpeak (M-H)⁻: 432/434/436

gef.: Molpeak (M-H)⁻: 432/434/436 (Cl₃)

HPLC-MS: 5.00 Min. (Devosil RPAqueous; 30-100% Wasser / Acetonitril 70:30 → 0:100 in 5 Min.)

25

Z4b) N-[3-Chlor-4-(2-oxo-ethoxy)-phenyl]-2-(2,4-dichlor-phenoxy)-acetamid

Zu einer Lösung von 50 mg (0.011 mmol) N-[3-Chlor-4-(2,2-diethoxy-ethoxy)-phenyl]-2-(2,4-dichlor-phenoxy)-acetamid in 2 mL Dichlormethan wurde bei 0 °C 2 mL TFA und 0.15 mL Wasser zugegeben und das Gemisch 3.5 Stunden gerührt. 200 mL 2 M

30 wässrige Natriumcarbonat-Lösung wurde zugegeben und mit Dichlormethan

erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, i. vac. eingengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc / Hexan 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 40 mg (89 % der Theorie)

5 $C_{16}H_{12}Cl_3NO_4$ (M= 388.63)

Ber. Molpeak (M-H)⁻: 386/388/390

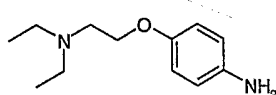
gef.: Molpeak (M-H)⁻: 386/388/390 (Cl₃)

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, Hexan / EtOAc 3:2)

HPLC-MS: 4.56 Min. (Devosil RPAqueous; 5-100% Wasser / Acetonitril 70:30 → 0:100

10 in 5 Min.)

Zwischenprodukt 5:



Z5a) Diethyl-[2-(4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin

15 Zu einer Lösung von 1.04 g (7.5 mmol) 4-Nitrophenol in 20 mL DMF wurde unter Argonatmosphäre 2.07 g (15.0 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben und das Gemisch 20 Minuten bei 80 °C gerührt. 1.72 g (10.0 mmol) (2-Chlor-ethyl)-diethyl-amin-hydrochlorid wurde zugegeben und das Gemisch 8 Stunden bei 90 °C gerührt. 100 mL 2 M wässrige Natriumcarbonat-Lösung wurde zugegeben und mit Ether erschöpfend
20 extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung im nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 1.59 g (89% der Theorie)

$C_{12}H_{18}N_2O_3$ (M= 238.28)

25 Ber. Molpeak (M+H)⁺: 239

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 239

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel, EtOAc)

Z5b) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenylamin

30 Zu einer Suspension von 130 mg Pd/C (10 %) in 20 mL MeOH wurde 2.6 g (10.9 mmol) Diethyl-[2-(4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin zugegeben und das Gemisch wurde 4 Stunden hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingengt.

Ausbeute: 2.19 g (96% der Theorie)

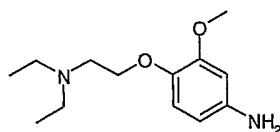
$C_{12}H_{20}N_2O$ (M= 208.30)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 209

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 209

5 R_f -Wert: 0.2 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Zwischenprodukt 6:



Z6a) Diethyl-[2-(2-methoxy-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin

10 Das Produkt wurde analog zu Zwischenprodukt Z5a ausgehend von 1.27 g (7.5 mmol) 2-Methoxy-4-nitro-phenol und 1.72 g (10.0 mmol) (2-Chlor-ethyl)-diethyl-amin-hydrochlorid erhalten.

Ausbeute: 1.01 g (50 % der Theorie)

$C_{13}H_{20}N_2O_4$ (M= 268.31)

15 Ber. Molpeak (M+H)⁺: 269

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 269

R_f -Wert: 0.2 (Kieselgel, EtOAc)

Z6b) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenylamin

20 Zu einer Suspension von 1.00 g (17.9 mmol) Eisenpulver in 7 mL EtOH wurde 0.77 g (2.87 mmol) Diethyl-[2-(2-methoxy-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin zugegeben und das Gemisch 10 Minuten bei RT gerührt. 6.6 mL konz. wässrige HCl wurde innerhalb von 15 Minuten zugetropft und das Gemisch 1 Stunde gerührt. 100 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung wurde zugegeben und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die
25 vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt.

Ausbeute: 0.62 g (92 % der Theorie)

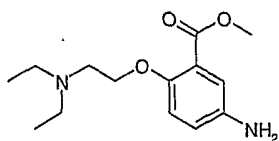
$C_{13}H_{22}N_2O_2$ (M= 238.33)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 269

30 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 269

R_f -Wert: 0.05 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Zwischenprodukt 7:



Z7a) 2-(2-Diethylamino-ethoxy)-5-nitro-benzoesäure-methylester

- 5 Das Produkt wurde analog zu Zwischenprodukt Z5a ausgehend von 1.48 g (7.5 mmol) 2-Hydroxy-5-nitro-benzoesäure-methylester und 1.72 g (10.0 mmol) (2-Chlor-ethyl)-diethyl-amin-hydrochlorid erhalten.

Ausbeute: 0.81 g (40 % der Theorie)

$C_{14}H_{20}N_2O_5$ (M= 296.32)

- 10 Ber. Molpeak (M+H)⁺: 297

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 297

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

Z7b) 5-Amino-2-(2-diethylamino-ethoxy)-benzoesäure-methylester

- 15 Das Produkt wurde analog zu Zwischenprodukt Z5b ausgehend von 400 mg (1.35 mmol) 2-(2-Diethylamino-ethoxy)-5-nitro-benzoesäure-methylester erhalten.

Ausbeute: 0.35 g (97 % der Theorie)

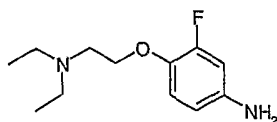
$C_{14}H_{22}N_2O_3$ (M= 266.34)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 267

- 20 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 267

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel, EtOAc / MeOH 9:1)

Zwischenprodukt 8:



- 25 Z8a) Diethyl-[2-(2-fluor-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin

Das Produkt wurde analog zu Zwischenprodukt Z5a ausgehend von 1.18 g (7.5 mmol) 2-Fluor-4-nitro-phenol und 1.72 g (10.0 mmol) (2-Chlor-ethyl)-diethyl-amin-hydrochlorid erhalten.

Ausbeute: 1.65 g (86 % der Theorie)

$C_{12}H_{17}FN_2O_3$ (M= 256.27)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 257

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 257

5 R_f-Wert: 0.1 (Kieselgel, EtOAc)

Z8b) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-fluor-phenylamin

Das Produkt wurde analog zu Zwischenprodukt Z6b ausgehend von 0.68 g (2.65 mmol) Diethyl-[2-(2-fluor-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin erhalten.

10 Ausbeute: 0.60 g (quantitative Ausbeute)

$C_{12}H_{19}FN_2O$ (M= 226.29)

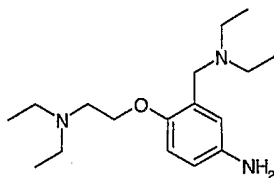
Ber. Molpeak (M+H)⁺: 227

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 227

R_f-Wert: 0.1 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

15

Zwischenprodukt 9:



Z9a) (3-Diethylaminomethyl-4-hydroxy-phenyl)-carbaminsäure-tert-butylester

Zu einer Lösung von 1.00 g (3.74 mmol) 4-Amino-2-diethylaminomethyl-phenol und

20 0.52 mL (3.74 mmol) Triethylamin in 20 mL abs. THF wurde bei 80 °C eine Lösung von

0.90 g (4.11 mmol) Boc-Anhydrid in 20 mL THF zugegeben und das Gemisch 24

Stunden unter Rückfluss erhitzt. 100 mL 2 M wässrige Natriumcarbonat-Lösung wurde

zugegeben und mit Ether erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden

über Magnesiumsulfat getrocknet, i. vac. eingengt und der Rückstand mittels

25 Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 1.03 g (94 % der Theorie)

$C_{16}H_{26}N_2O_3$ (M= 294.39)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 295

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 295

30 R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, EtOAc)

Z9b) [4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-diethylaminomethyl-phenyl]-carbaminsäure-tert-butylester

Das Produkt wurde analog zu Zwischenprodukt Z5a ausgehend von 2.21 g (7.5 mmol)

- 5 (3-Diethylaminomethyl-4-hydroxy-phenyl)-carbaminsäure-tert-butylester und 1.72 g (10.0 mmol) (2-Chlor-ethyl)-diethyl-amin-hydrochlorid erhalten.

Ausbeute: 0.88 g (30 % der Theorie)

$C_{22}H_{39}N_3O_3$ (M= 393.56)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 394

- 10 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 394

R_f-Wert: 0.05 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Z9c) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-diethylaminomethyl-phenylamin

Zu einer Lösung von 0.18 g (0.457 mmol) [4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-

- 15 diethylaminomethyl-phenyl]-carbaminsäure-tert-butylester in 5 mL Chloroform wurde 5 mL TFA zugegeben und das Gemisch 1 Stunde bei RT gerührt. 100 mL 2 M wässrige Natriumcarbonat-Lösung wurde zugegeben und mit Ether erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt.

- 20 Ausbeute: 0.13 g (97 % der Theorie)

$C_{17}H_{31}N_3O$ (M= 293.45)

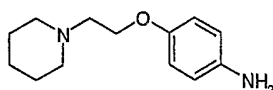
Ber. Molpeak (M+H)⁺: 294

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 294

R_f-Wert: 0.05 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 4:1)

25

Zwischenprodukt 10:



Z10) 4-(2-Piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylamin

Zu einer Lösung von 4.0 g (27.86 mmol) 4-Amino-2-chlorphenol und 5.1 g (27.86

- 30 mmol) 1-(2-Chlor-ethyl)-piperidin in 50 mL Acetonitril wurde 15.4 g (111.00 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben und das Gemisch wurde 48 Stunden bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. vac. abgedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und die

wässriger Phase mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, i. vac. eingeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1) gereinigt.

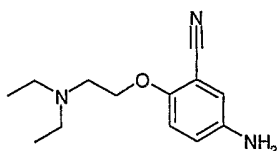
5 Ausbeute: 77 mg (61 % der Theorie)

$C_{13}H_{19}ClN_2O$ (M= 254.762)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 255/257

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 255/257 (Cl)

10 Zwischenprodukt 11:



Z11a) 2-Hydroxy-5-nitro-benzonitril

Zu einer Lösung von 50 g (0.416 mol) 2-Hydroxy-benzonitril in 150 mL konz.

Essigsäure wurde bei 45-50 °C eine Lösung von 36.0 mL 65% wässriger

15 Salpetersäure in 50 mL konz. Essigsäure zugetropft und das Gemisch 1 Stunde bei 50 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT gekühlt, mit 400 mL Wasser verdünnt und der gebildete Niederschlag abfiltriert (Gemisch aus o- und p-substituiertem Produkt). Die Mutterlauge wurde mit 1 L Eiswasser verdünnt und der gebildete Niederschlag abfiltriert (Produkt). Das Produkt-Gemisch wurde in Dichlormethan /
20 MeOH gelöst und mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient Dichlormethan / MeOH 10:0 → 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 25.22 g (37 % der Theorie)

$C_7H_4N_2O_3$ (M= 164.122)

Ber. Molpeak (M-H)⁻: 163

25 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 163

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Z11b) 5-Amino-2-hydroxy-benzonitril

Zu einer Suspension von 0.45 g Pd/C (10 %) in 45 mL EtOAc wurde 4.50 g (27.00

30 mmol) 2-Hydroxy-5-nitro-benzonitril zugegeben und das Gemisch wurde 1.5 Stunden

bei 3 bar H₂-Atmosphäre hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und der Rückstand i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 3.40 g (94 % der Theorie)

C₇H₆N₂O (M= 134.139)

5 Ber. Molpeak (M-H)⁻: 133

gef.: Molpeak (M-H)⁻: 133

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Z11c) 5-Amino-2-(2-diethylamino-ethoxy)-benzonitril

- 10 Zu einer Lösung von 2.683 g (0.020 mol) 5-Amino-2-hydroxy-benzonitril und 3.786 g (0.022 mol) N,N-Diethylamino-ethylchlorid-hydrochlorid in 100 mL abs. Acetonitril wurde 11.06 g (0.080 mol) Kaliumcarbonat zugegeben und das Gemisch 48 Stunden bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. vac. abgedampft und der Rückstand mit Wasser versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc erschöpfend extrahiert, die
- 15 vereinigten org. Extrakte mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.80 g (17 % der Theorie)

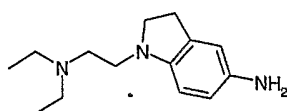
C₁₃H₁₉N₃O (M= 233.316)

20 Ber. Molpeak (M+H)⁺: 234

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 234

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1)

Zwischenprodukt 12:



25

Z12a) Diethyl-[2-(5-nitro-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethyl]-amin

Zu einer Lösung von 0.477 g (2.905 mmol) 5-Nitro-2,3-dihydro-1H-indol und 0.500 g (2.905 mmol) N,N-Diethylamino-ethylchlorid-hydrochlorid in 5 mL DMF wurde 1.00 g (7.262 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben und das Gemisch 16 Stunden bei 90 °C

30 gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat

getrocknet und i. vac. eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 0.14 g (18 % der Theorie)

$C_{14}H_{21}N_3O_2$ (M= 263.342)

5 Ber. Molpeak (M+H)⁺: 264

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 264

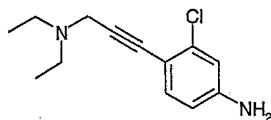
R_f-Wert: 0.26 (Kieselgel, EtOAc / MeOH 9:1)

Z12b) 1-(2-Diethylamino-ethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamin

10 Zu einer Suspension von 50 mg Raney-Ni in 5 mL MeOH wurde 140 mg (0.532 mmol) Diethyl-[2-(5-nitro-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethyl]-amin zugegeben und das Gemisch 1 Stunde bei RT und 20 psi H₂-Atmosphäre hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung sofort umgesetzt (siehe Beispiel 12).

15 Ausbeute: 80 mg (64 % der Theorie)

Zwischenprodukt 13:



Z13a) [3-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-prop-2-ynyl]-diethyl-amin

20 Unter Stickstoffatmosphäre wurde zu 25.00 g (0.106 mol) 4-Brom-3-chlor-nitrobenzol, 43.7 mL (0.315 mol) Triethylamin, 10.40 g (0.009 mol) Tetrakis[triphenylphosphin]-palladium(II) und 1.71 g (0.009 mol) Kupfer(I)-iodid in 250 mL Acetonitril 12.5 mL (0.090 mol) 3-N,N-Diethylamino-propin zugegeben und das Gemisch 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeeengt, mit EtOAc versetzt

25 und die organische Phase mit Wasser gewaschen. Die org. Phase wurde i. vac. eingeeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 10:0 → 4:1) gefolgt von einer Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan) gereinigt.

Ausbeute: 15.0 g (62 % der Theorie)

30 $C_{13}H_{15}ClN_2O_2$ (M= 266.730)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 267/269

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 267/269 (Cl)

Z13b) 3-Chlor-4-(3-diethylamino-prop-1-ynyl)-phenylamin

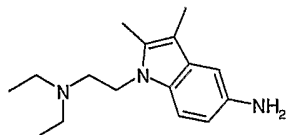
- 5 Zu einer Suspension von 4.189 g (75.00 mmol) Eisenpulver und 2.00 g (7.50 mmol) [3-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-prop-2-ynyl]-diethyl-amin in 20 mL EtOH wurde unter starkem Rühren eine Lösung von 15 mL konz. wässrige HCl in 15 mL EtOH zugegeben und das Gemisch 30 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 200 mL 10 % wässriger Natriumcarbonat-Lösung neutralisiert und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, i. vac. eingeeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient Dichlormethan / 10 % konz. wässriger Ammoniak in MeOH 100:0 → 5:95) gereinigt. Ausbeute: 0.45 g (25 % der Theorie)

$C_{13}H_{17}ClN_2$ (M= 236.747)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 237/239

- 15 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 237/239 (Cl)

Zwischenprodukt 14:



Z14a) [2-(2,3-Dimethyl-5-nitro-indol-1-yl)-ethyl]-diethyl-amin

- 20 Zu einer Lösung von 0.553 g (2.905 mmol) 2,3-Dimethyl-5-nitro-1H-indol und 0.500 g (2.905 mmol) N,N-Diethylamino-ethylchlorid-hydrochlorid in 5 mL DMF wurde 1.00 g (7.262 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben und das Gemisch 16 Stunden bei 90 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc / MeOH 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.15 g (18 % der Theorie)

$C_{16}H_{23}N_3O_2$ (M= 289.3812)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 290

- 30 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 290

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

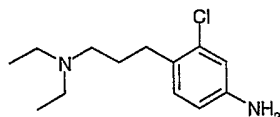
Z14b) 1-(2-Diethylamino-ethyl)-2,3-dimethyl-1H-indol-5-ylamin

Zu einer Suspension von 100 mg Raney-Ni in 5 mL MeOH wurde 150 mg (0.518 mmol) [2-(2,3-Dimethyl-5-nitro-indol-1-yl)-ethyl]-diethyl-amin zugegeben und das

- 5 Gemisch 1 Stunde bei RT und 20 psi H₂-Atmosphäre hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung sofort umgesetzt (siehe Beispiel 5).

Ausbeute: 100 mg (74 % der Theorie)

10 Zwischenprodukt 15:



Z15) 3-Chlor-4-(3-diethylamino-propyl)-phenylamin

Zu einer Suspension von 0.50 g Raney-Ni in 50 mL abs. MeOH wurde 2.00 g (7.498 mmol) 3-Chlor-4-(3-diethylamino-prop-1-ynyl)-phenylamin (Zwischenprodukt Z13b)

- 15 zugegeben und das Gemisch 2.5 Stunden bei RT und 50 psi H₂-Atmosphäre hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat i. vac. eingengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient Dichlormethan / 10 % konz. wässriger Ammoniak in MeOH 100:0 → 5:95) gereinigt.

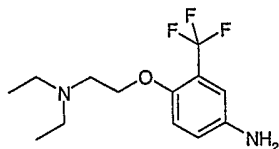
Ausbeute: 0.90 g (50 % der Theorie)

- 20 C₁₃H₂₁ClN (M= 240.779)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 241/243

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 241/243 (Cl)

Zwischenprodukt 16:



25

Z16a) Diethyl-[2-(4-nitro-2-trifluormethyl-phenoxy)-ethyl]-amin

Zu einer Lösung von 4.10 g (20.00 mmol) 4-Nitro-2-trifluormethyl-phenol (J. Org. Chem. 1962, 27, 4660-4662.) in 40 mL DMF wurde 5.60 g (40.00 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben und das Gemisch auf 80 °C erhitzt. Eine Lösung von 3.5 g (20.00 mmol) N,N-Diethylamino-ethylchlorid-hydrochlorid in 10 mL DMF wurde zugetropft und das Gemisch weitere 3 Stunden bei 80 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 100 mL ges. wässriger NaCl-Lösung verdünnt und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden mit 10 % wässriger Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt.

10 Ausbeute: 7.5 g (80 % der Theorie)

$C_{13}H_{17}F_3N_2O_3$ (M= 306.287)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 307

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 307

15 Z16b) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-trifluormethyl-phenylamin

Zu einer Suspension von 0.50 g Pd/C (10 %) in EtOAc wurde 7.0 g (22.854 mmol) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-trifluormethyl-phenylamin zugegeben und das Gemisch 6 Stunden bei 50 °C und 50 psi H₂-Atmosphäre hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingengt. MTBE wurde zugegeben und die org. Phase

20 mehrmals mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, über Aktivkohle filtriert und i. vac. eingengt.

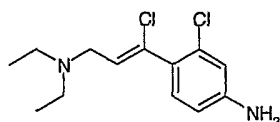
Ausbeute: 4.40 g (70 % der Theorie)

$C_{13}H_{19}F_3N_2O$ (M= 276.304)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 277

25 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 277

Zwischenprodukt 17:



Z17) 3-Chlor-4-((Z)-1-chlor-3-diethylamino-propenyl)-phenylamin

30 Zu einer Suspension von 2.20 g (75.00 mmol) Eisenpulver und 2.20 g (8.25 mmol) [3-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-prop-2-ynyl]-diethyl-amin (Zwischenprodukt Z13a) in 20 mL

EtOH wurde unter starkem Rühren eine Lösung von 15 mL konz. wässrige HCl in 15 mL EtOH zugegeben und das Gemisch 2 Stunden bei 80 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 200 mL 10 % wässriger Natriumcarbonat-Lösung neutralisiert und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt.

Ausbeute: 1.70 g (75 % der Theorie)

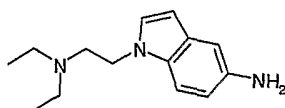
$C_{13}H_{18}Cl_2N_2$ (M= 273.208)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 273/275/277

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 273/275/277 (Cl₂)

R_f-Wert: 0.71 (Kieselgel, EtOAc / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1)

Zwischenprodukt 18:



Z18a) Diethyl-[2-(5-nitro-indol-1-yl)-ethyl]-amin

Zu einer Lösung von 0.47 g (2.905 mmol) 5-Nitro-1H-indol und 0.50 g (2.905 mmol) N,N-Diethylamino-ethylchlorid-hydrochlorid in 5 mL DMF wurde 1.00 g (7.262 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben und das Gemisch 3 Stunden bei 80 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt.

Ausbeute: 0.65g (86 % der Theorie)

$C_{14}H_{19}N_3O_2$ (M= 261.326)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 262

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 264

Z18b) 1-(2-Diethylamino-ethyl)-1H-indol-5-ylamin

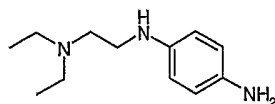
Zu einer Suspension von 200 mg Raney-Ni in 10 mL MeOH wurde 650 mg (2.487 mmol) Diethyl-[2-(5-nitro-indol-1-yl)-ethyl]-amin zugegeben und das Gemisch 2 Stunden bei RT und 20 psi H₂-Atmosphäre hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingengt.

Ausbeute: 520 mg (90 % der Theorie)

$C_{14}H_{21}N_3$ (M= 231.344)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 232 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 232

Zwischenprodukt 19:



5

Z19a) N'-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-N,N-diethyl-ethane-1,2-diamin

Zu einer Lösung von 1.00 g (5.795 mmol) 2-Chlor-4-nitro-phenylamin, 2.995 g (17.384 mmol) (2-Chlor-ethyl)-diethyl-amin und 0.66 g (2.898 mmol) TEBAC in 50 mL Toluol wurde 25 mL 50 % wässrige KOH-Lösung zugegeben und das Gemisch 5 Tage unter

10 Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT gekühlt und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, i. vac. eingeeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.2 g (76 % der Theorie)

15 $C_{12}H_{18}ClN_3O_2$ (M= 271.749)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 272/274 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 272/274 (Cl)

Z19b) N-(2-Diethylamino-ethyl)-benzene-1,4-diamin

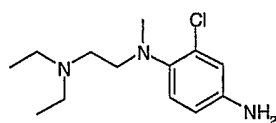
Zu einer Suspension von 200 mg Raney-Ni in 20 mL MeOH wurde 1.20 mg (4.416 mmol) N'-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-N,N-diethyl-ethane-1,2-diamin zugegeben und das Gemisch 2 Stunden bei RT und 20 psi H₂-Atmosphäre hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeeengt.

Ausbeute: 800 mg (87 % der Theorie)

$C_{12}H_{21}N_3$ (M= 207.321)

25 Ber. Molpeak (M+H)⁺: 207 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 207

Zwischenprodukt 20:



Z20a) N-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-N',N'-diethyl-N-methyl-ethane-1,2-diamin

Zu einer Lösung von 1.085 g (6.181 mmol) 2-Chlor-1-fluor-4-nitro-benzol und 1.03 mL (7.417 mmol) Triethylamin in 20 mL THF wurde 1.00 mL (6.181 mmol) N,N-Diethyl-N'-methyl-ethane-1,2-diamin zugegeben und das Gemisch 48 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. wässriger Natriumbicarbonat-Lösung versetzt und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt.

Ausbeute: 1.60 mg (91 % der Theorie)

10 $C_{13}H_{20}ClN_3O_2$ (M= 285.776)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 286/288

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 286/288 (Cl)

Z20b) 2-Chlor-N'-(2-diethylamino-ethyl)-N'-methyl-benzene-1,4-diamin

15 Zu einer Suspension von 200 mg Raney-Ni in 20 mL MeOH wurde 1.60 mg (5.599 mmol) N-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-N',N'-diethyl-N-methyl-ethane-1,2-diamin zugegeben und das Gemisch 2 Stunden bei RT und 20 psi H₂-Atmosphäre hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeeengt.

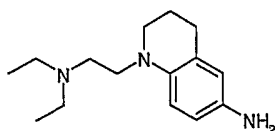
Ausbeute: 1.30 mg (91 % der Theorie)

20 $C_{13}H_{22}ClN_3$ (M= 255.793)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 256/258

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 256/258

Zwischenprodukt 21:



25

Z21a) N-[1-(2-Diethylamino-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl]-2,2,2-trifluoracetamid

Zu einer Lösung von 3.00 g (12.284 mmol) 6-Nitro-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin, 6.342 g (36.852 mmol) (2-Chlor-ethyl)-diethyl-amin und 1.68 g (7.370 mmol) TEBAC in 100 mL

30 Toluol wurde 50 mL 50 % wässrige KOH-Lösung zugegeben und das Gemisch 1 Stunde bei 80 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT gekühlt und mit EtOAc

erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, i. vac. eingeeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc / MeOH 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.75 g (18 % der Theorie)

5 $C_{17}H_{24}F_3N_3O$ (M= 343.396)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 344

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 344

Z21b) 1-(2-Diethylamino-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-ylamin

- 10 Zu einer Lösung von 0.75 g (2.184 mmol) N-[1-(2-Diethylamino-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl]-2,2,2-trifluor-acetamid in 5 mL MeOH wurde bei 0 °C 1.1 mL 6 M wässrige NaOH-Lösung zugegeben und das Gemisch 15 Minuten bei 0 °C und 1 Stunde bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeeengt, ges. wässrige Natriumbicarbonat-Lösung zugegeben und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die
- 15 vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, i. vac. eingeeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1) gereinigt.

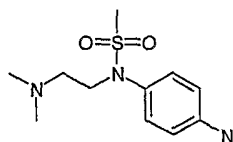
Ausbeute: 220 mg (41 % der Theorie)

$C_{15}H_{25}N_3$ (M= 247.387)

20 Ber. Molpeak (M+H)⁺: 248

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 248

Zwischenprodukt 22:



25 Z22a) N-(4-Nitro-phenyl)-methansulfonsäureamid

- 27.60 g (0.20 mol) 4-Nitroanilin wurde in 100 mL Pyridin gelöst. Bei 0°C wurden 16.3 mL (0.21 mol) Methansulfonsäurechlorid so zugetropft, dass die Reaktionstemperatur 20-25°C nicht überstieg. Anschließend wurde 2.5 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren auf 800 mL Eiswasser gegeben und 30
- 30 Minuten gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit 500 mL Wasser und 100 mL EtOH gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 41.00 g (95 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 183-184°C

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Dichlormethan / EtOAc = 90:10)

- 5 Z22b) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(4-nitro-phenyl)-methansulfonsäureamid
36.00 g (0.166 mol) N-(4-Nitro-phenyl)-methansulfonsäureamid wurde in 2000 mL
Aceton gelöst. Die Lösung wurde mit 47.8 g (0.332 mol) 1-Chlor-2-dimethylaminoethan
* HCl, 68.8 g (0.498 mol) Kaliumcarbonat, 5.0 g (0.033 mol) Natriumiodid und 50 mL
Wasser versetzt. Es wurde 16 Stunden unter Rühren refluxiert. Nach Zugabe von
10 weiteren 23.9 g (0.166 mol) 1-Chlor-2-dimethylaminoethan * HCl, 45.9 g (0.332 mol)
Kaliumcarbonat und 5.0 g (0.033 mol) Natriumiodid wurde 5 Stunden unter Rühren
refluxiert. Bei RT wurden die anorganischen Salze abfiltriert. Das Filtrat wurde i. vac.
eingengt und der Rückstand in EtOAc gelöst. Die org. Phase wurde 2x mit halbges.
wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet,
15 filtriert und i. vac. eingengt.

Ausbeute: 30.57 g (64 % der Theorie)

C₁₁H₁₇N₃O₄S (M= 287.340)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 288

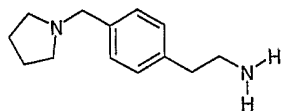
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 288

- 20 R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak =
90:10:1)

Z22c) N-(4-Amino-phenyl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-methansulfonsäureamid

- 25 9.00 g (31.3 mmol) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(4-nitro-phenyl)-
methansulfonsäureamid wurden in 120 mL MeOH gelöst. Nach Zugabe von 1.0 g
Palladium/Kohle 10% wurde bei RT und 50 psi H₂-Atmosphäre 1 Stunde hydriert. Das
Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat i. vac. eingengt. Der Rückstand
wurde mit Ether/Petrolether = 1:1 verrührt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit
Ether/Petrolether = 1:1 gewaschen und getrocknet.
30 Ausbeute: 7.65 g (95 % der Theorie)
Schmelzpunkt: 151-152°C
R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak =
90:10:1)

Zwischenprodukt 23:



5

Z23a) 4-Cyanomethyl-benzoesäureethylester

Zu einer Lösung aus 147,5 g (2,263 mol) Kaliumcyanid in 250 mL heißem Wasser wird tropfenweise eine Lösung von 500 g (2,057 mol) 4-Brommethyl-benzoesäureethylester in 1000 mL Ethanol zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde zum

- 10 Rückfluss erhitzt und 12 Stunden bei RT gerührt. Es werden weitere 73,7 g (0,5 mol) Kaliumcyanid zugegeben und zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Der in der Reaktionsmischung vorhandene Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat über ein Gemisch aus Kieselgel und Aktivkohle filtriert. Das erhaltene Filtrat wird eingeeengt und der Rückstand auf 1000 mL Wasser gegossen. Die wässrige Lösung wird mit MTBE
- 15 extrahiert und die organische Phase dreimal mit Wasser extrahiert. Anschließend wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/ Essigsäureethylester 8:2).

Ausbeute: 164,46 g (42,2 % der Theorie)

- 20 $C_{11}H_{11}NO_2$ (M= 189,216)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 190

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 190

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel, Petrolether/EtOAc 8:2)

- 25 Z23b) 4-Cyanomethyl-benzoesäure

Eine Lösung von 10 g (53 mol) 4-Cyanomethyl-benzoesäureethylester und 2,02 mL einer 1 M Natronlauge in 100 mL Ethanol wird eine Stunde zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Reaktionslösung eingeeengt und der Rückstand mit Eiswasser versetzt. Es wird solange konzentrierte Salzsäure zur Reaktionslösung

30 zugetropft bis kein Niederschlag mehr entsteht. Der Niederschlag wird abfiltriert, zweimal mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 4,7 g (55 % der Theorie)

$C_9H_7NO_2$ (M= 161,162)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 160

gef.: Molpeak (M-H)⁻: 160

5 Z23c) (4-Hydroxymethyl-phenyl)-acetonitril

Zu einer Lösung von 4,7 g (29 mol) 4-Cyanomethyl-benzoesäure in 250 mL Tetrahydrofuran werden 5,17 g (32 mol) CDI gegeben und bis zum Ende der Gasentwicklung gerührt. Diese Reaktionsmischung wird zu einer Lösung von 3,29 g (87 mol) Natriumborhydrid in 200 mL Wasser derart zugetropft, dass die Temperatur 30°C nicht übersteigt. Es wird zwei Stunden nachgerührt und die Reaktionsmischung mit Kaliumhydrogensulfat-Lösung auf pH 3-4 eingestellt. Anschließend wird mit EtOAc extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens am Rotationsverdampfer abgetrennt.
Ausbeute: 2,6 g (60,9 % der Theorie)

15 C_9H_9NO (M= 147,178)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 146

gef.: Molpeak (M-H)⁻: 146

Z23d) (4-Brommethyl-phenyl)-acetonitril

20 Zu einer Lösung von 2,6 g (17,66 mmol) (4-Hydroxymethyl-phenyl)-acetonitril in 25 mL MTBE werden bei 0°C 0,86 mL (9 mmol) Phosphortribromid getropft. Nach Beendigung der Reaktion wird die Reaktionsmischung bei RT mit Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt und diese nacheinander mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat
25 getrocknet und das Solvens am Rotationsverdampfer abdestilliert.
Ausbeute: 2,9 g (78,1 % der Theorie)

C_9H_8BrN (M= 210,075)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 209/211

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 209/211

30

Z23e) (4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitril

0,446 mL (5,44 mmol) Pyrrolidin und 1,366 g (9,882 mmol) Kaliumcarbonat werden in 20 mL Dimethylformamid eingetragen. Unter Rühren werden 1,038 g (4,941 mmol) (4-

Brommethyl-phenyl)-acetonitril zugegeben und 12 Stunden bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand mit EtOAc und Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens am Rotationsverdampfer abgezogen.

5 Ausbeute: 0,732 g (74 % der Theorie)

$C_{13}H_{16}N_2$ (M= 200,286)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 201

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 201

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1)

10

Z23f) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin

Eine Reaktionsmischung aus 0,73 g (3,66 mmol) (4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitril und 0,1 g Raney-Nickel in 25 mL methanolischer Ammoniaklösung wird 9 Stunden bei 50°C und 3 bar Wasserstoff hydriert.

15 Ausbeute: 0,72 g (96,4 % der Theorie)

$C_{13}H_{20}N_2$ (M= 204,31)

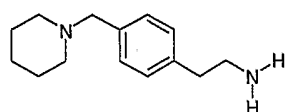
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 205

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 205

R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1)

20

Zwischenprodukt 24



25 Z24a) (4-Piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitril

Hergestellt analog Beispiel Z23e aus Piperidin und (4-Brommethyl-phenyl)-acetonitril.

Ausbeute: 1,6 g (39 % der Theorie)

$C_{14}H_{18}N_2$ (M= 214,31)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 215

30 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 215

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc 1:1)

Z24b) 2-(4-Piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin

Hergestellt analog Beispiel Z23f aus (4-Piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitril

5 Ausbeute: 1,4 g (85,9 % der Theorie)

$C_{14}H_{22}N_2$ (M= 218,34)

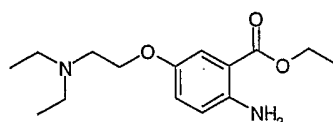
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 219

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 219

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 20:1:0.1)

10

Zwischenprodukt 25:



15 Z25a) 5-Hydroxy-2-nitrobenzoesäure-ethylester

Eine Lösung von 5.00 g (27.304 mmol) 5-Hydroxy-2-nitrobenzoesäure wurden in 200 mL ethanolischer HCl 5 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend 48 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingengt, mit EtOAc verdünnt. Die org. Phase mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac.

20 eingengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung im nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 5,00 g (87% der Theorie)

$C_9H_9NO_5$ (M= 211,176)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 210

25 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 210

Z25b) 2-Nitro-5-(2-diethylamino-ethoxy)-benzoesäure-ethylester

Hergestellt analog Zwischenprodukt Z5a aus 5-Hydroxy-2-nitrobenzoesäure-ethylester und (2-Chlorethyl)-diethyl-amin-hydrochlorid

30 Ausbeute: 6,30 g (85% der Theorie)

$C_{15}H_{22}N_2O_5$ (M= 310,353)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 311

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 311

- 5 Z25c) 2-Amino-5-(2-diethylamino-ethoxy)-benzoesäure-ethylester
Hergestellt analog Zwischenprodukt Z5b aus 2-Nitro-5-(2-diethylamino-ethoxy)-benzoesäure-ethylester. Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/MeOH/Ammoniak 90:10:1) ergab das Produkt.

Ausbeute: 4,00 g (71% der Theorie)

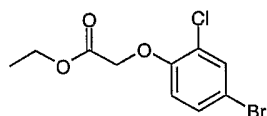
- 10 C₁₅H₂₄N₂O₃ (M= 280,370)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 281

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 281

Zwischenprodukt 26: (4-Brom-2-chlor-phenoxy)-essigsäure-ethylester

15



- Z26) Zu einer Lösung von 7.800 g (37.222 mmol) 4-Brom-2-chlorphenol und 4.70 mL (41.537 mmol) Bromessigsäure-ethylester in 100 mL DMF wurde 14.5 mL (83.242 mmol) Hünigbase zugegeben und das Gemisch 4 h bei 100 °C gerührt. Das

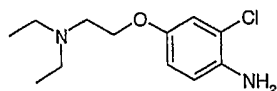
- 20 Reaktionsgemisch wurde mit Wasser versetzt und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. wässr. Natriumbicarbonat, Wasser und ges. wässr. NaCl gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in den nachfolgenden Reaktionsschritt
- 25 eingesetzt.

Ausbeute: 11.36 g (quant. Ausbeute)

C₁₀H₁₀BrClO₃ (M= 293.546)

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel, Dichlormethan)

- 30 Zwischenprodukt 27:



Z27a) [2-(3-Chlor-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin

Hergestellt analog zu Zwischenprodukt Z5a ausgehend von 3-Chlor-4-nitro-phenol und

5 (2-Chlor-ethyl)-diethyl-amin.

Ausbeute: 1.25 g (79% der Theorie)

$C_{12}H_{17}ClN_2O_3$ (M= 272.734)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 273/275

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 273/275 (Cl)

10 R_f -Wert: 0.44 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

Z27b) 2-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin Eine Suspension von 1.24 g

(4.547 mmol) [2-(3-Chlor-4-nitro-phenoxy)-ethyl]diethyl-amin (Z27a) und 300 mg

Raney-Nickel in EtOAc wurde bei RT und 3 bar hydriert. Der Katalysator wurde

15 abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeeengt.

Ausbeute: 1.10 g (quant. Ausbeute)

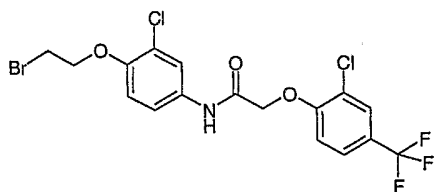
$C_{12}H_{19}ClN_2O$ (M= 242.751)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 243/245

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 243/245 (Cl)

20 R_f -Wert: 0.41 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

Zwischenprodukt 28:



25

Z28a) N-(3-Chlor-4-hydroxy-phenyl)-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Zu einer Lösung von 7.600 g (29.850 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-

essigsäure (Z2b), 4.370 g (29.850 mmol) 4-Amino-2-chlor-phenol und 10.56 g (32.840

mmol) TBTU in 550 mL as. THF wurde bei RT 17.31 mL (98.510 mmol) Hünigbase

zugegeben und das Gemisch 48 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingengt und mit EtOAc verdünnt. Die org. Phase wurde mit Wasser, ges. wässr. Natriumbicarbonat und ges. wässr. NaCl gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient Dichlormethan /

5 MeOH 99:1 → 19:1) ergab das Produkt.

Ausbeute: 4.200 g (37% der Theorie)

$C_{15}H_{10}Cl_2F_3NO_3$ (M= 380.153)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 380/382/384

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 380/382/384 (Cl₂)

10 R_f-Wert: 0.58 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 19:1).

Z28b) N-[4-(2-Brom-ethoxy)-3-chlor-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

15 Zu einer Suspension von 1.580 g (4.156 mmol) N-(3-Chlor-4-hydroxy-phenyl)-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid und 2.880 g (8.310 mmol) Kaliumcarbonat in 20 mL DMF wurde bei RT eine Lösung von 3.66 mL (41.56 mmol) 1,2-Dibrom-ethan in 5 mL DMF langsam zugegeben und das Gemisch 2.5 h gerührt. Das

Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingengt und mit EtOAc verdünnt. Die org. Phase wurde mit Wasser und ges. wässr. NaCl gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Säulenchromatographie (Kieselgel, Petrolether →

20 Dichlormethan) ergab das Produkt.

Ausbeute: 1.120 g (55% der Theorie)

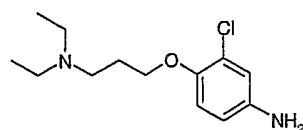
$C_{17}H_{13}BrCl_2F_3NO_3$ (M= 487.103)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 486/488/490/492

25 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 486/488/490/492 (BrCl₂)

R_f-Wert: 0.72 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 49:1).

Zwischenprodukt 29:



Z29a) [2-(2-Chloro-4-nitro-phenoxy)-propyl]-diethyl-amin

Zu einer Lösung von 5.30 g (30.000 mmol) 3-Chlor-4-fluor-nitrobenzol und 4.30 g (33.000 mmol) 3-Diethylamino-propanol in 50 mL abs. DMF wurde bei 0 °C 1.60 g (33.000 mmol) NaH (50% in Öl) zugegeben und das Gemisch 2 h bei 0 °C und 1 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeeengt und mit EtOAc verdünnt. Die org. Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / EtOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:0.1) ergab das Produkt.

Ausbeute: 8.00 g (93% der Theorie)

10 $C_{13}H_{19}ClN_2O_3$ (M= 286.761)

R_f -Wert: 0.30 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:0.1).

Z29b) 3-Chlor-4-(3-diethylamino-propoxy)-phenylamin

15 Eine Suspension von 8.00 g (27.900 mmol) [2-(2-Chloro-4-nitro-phenoxy)-propyl]-diethyl-amin (Z29a) und 0.80 g Raney-Nickel in 170 mL MeOH wurde 8 h bei RT und 50 psi hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeeengt.

Ausbeute: 6.70 g (93% der Theorie)

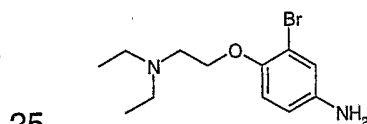
$C_{13}H_{21}ClN_2O$ (M= 256.778)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 257/259

20 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 257/259 (Cl)

R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 50:10:0.1).

Zwischenprodukt 30:



Z30a) [2-(2-Brom-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin

Hergestellt analog Zwischenprodukt Z29a ausgehend von 2-Brom-1-fluor-4-nitrobenzol und 2-Diethylamino-ethanol.

30 Ausbeute: 0.790 g (83% der Theorie)

$C_{12}H_{17}BrN_2O_3$ (M= 317.185)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 317/319

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 317/319 (Br)

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

Z30b) 3-Brom-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin

- 5 Hergestellt analog Zwischenprodukt Z29b ausgehend von [2-(2-Brom-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin (Z30a).

Ausbeute: 0.670 g (96% der Theorie)

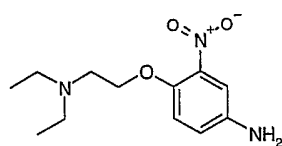
C₁₂H₁₉BrN₂O (M= 287.202)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 287/289

- 10 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 287/289 (Br)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

Zwischenprodukt 31:



15

Z31a) N-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-nitro-phenyl]-acetamid

Zu einer Lösung von 1.520 g (6.072 mmol) N-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid in 25 mL konz. Schwefelsäure wurde bei -10 °C portionsweise 0.737 g

- 20 (7.286 mmol) Kaliumnitrat zugegeben und das Gemisch 1 h bei -10 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf ein Gemisch aus Eis und konz. wässr. Ammoniak gegossen und die wässr. Phase mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurde über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt.

Ausbeute: 1.8 g (quant. Ausbeute)

- 25 C₁₄H₂₁N₃O₄ (M= 295.341)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 296

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 296

R_f-Wert: 0.51 (Alox, Dichlormethan / MeOH 39:1).

- 30 Z31b) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-nitro-phenylamin

Eine Lösung von 1.85 g (6.264 mmol) N-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-nitro-phenyl]-acetamid (Z31a) in halbkonz. wässr. HCl wurde 2 h bei 100 °C gerührt, auf RT gekühlt, mit Eis und konz. wässr. Ammoniak basisch gestellt und die wässr. Phase wurde mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit Wasser

5 gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 1.38 g (87% der Theorie)

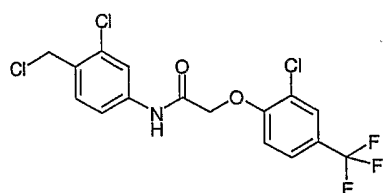
$C_{12}H_{19}N_3O_3$ (M= 253.304)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 254

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 254

10 R_f -Wert: 0.68 (Alox, Dichlormethan / MeOH 39:1).

Zwischenprodukt 32:



15

Z32a) N-(3-Chlor-4-hydroxymethyl-phenyl)-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Zu einer Lösung von 1.018 g (4.000 mmol) aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Z2b) und 0.46 mL (4.200 mmol) N-Methylmorpholin in 5 mL abs. DMF

20 wurde -5 °C langsam 0.55 mL (4.200 mmol) Chlorameisensäure-iso-propylester zugetropft und das Gemisch weiter 5 Min. gerührt. 0.662 g (4.200 mmol) (4-Amino-2-chlor-phenyl)-methanol wurde bei -5 °C zugegeben, das Gemisch 2 h bei RT gerührt und dann das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im HV getrocknet.

25 Ausbeute: 1.360 g (83% der Theorie)

$C_{16}H_{12}Cl_2F_3NO_3$ (M= 394.180)

R_f -Wert: 0.50 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 19:1).

Z32b) N-(3-Chlor-4-chlormethyl-phenyl)-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

30 Zu einer Lösung von 1.620 g (4.110 mmol) N-(3-Chlor-4-hydroxymethyl-phenyl)-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid (Z32a) in 30 mL Toluol wurde 1.12 mL

(16.440 mmol) Thionylchlorid zugegeben und das Gemisch 2 h bei 80 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeeengt und der Rückstand aus Ether/Petrolether umkristallisiert. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Petrolether gewaschen und im HV getrocknet. Ausbeute: 1.100 g (65% der Theorie)

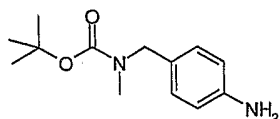
5 $C_{16}H_{11}Cl_3F_3NO_2$ (M= 412.626)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 412/414/416/418

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 412/414/416/418 (Cl₃)

R_f-Wert: 0.69 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 3:1).

10 Zwischenprodukt 33:



Z33a) Methyl-(4-nitro-benzyl)-carbaminsäure-tert-butylester

15 Zu einer Lösung von 13.40 g (81.00 mmol) Methyl-(4-nitro-benzyl)-amin in 25 mL EtOAc wurde bei 0 °C langsam 17.68 g (81.00 mmol) Boc-Anhydrid zugegeben und das Gemisch 3 h bei RT gerührt. Die org. Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt.

Ausbeute: 21.36 g (99% der Theorie)

20 $C_{13}H_{18}N_2O_4$ (M= 266.299)

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 3:7).

Z33b) (4-Amino-benzyl)-methyl-carbaminsäure-tert-butylester

25 Eine Suspension von 23.00 g (86.00 mmol) Methyl-(4-nitro-benzyl)-carbaminsäure-tert-butylester (Zwischenprodukt Z33a) und 2.30 g Raney-Nickel in 460 mL EtOH/EtOAc (1:1) wurde bei RT und 3 bar hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat i. vac. eingeeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 9.23 g (45% der Theorie)

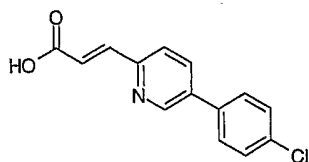
30 $C_{13}H_{20}N_2O_2$ (M= 236.317)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 237

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 237

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 1:1).

Zwischenprodukt 34:



5

Z34a) (E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-acrylsäure-ethylester

Zu einer Lösung von 1.100 g (5.050 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-pyridine-2-carbaldehyd in 50 mL abs. THF wurde bei RT 2.000 g (5.560 mmol) (Ethoxycarbonylmethylen)-

10 triphenylphosphoran zugegeben und das Gemisch 4h bei RT gerührt. Das

Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeeengt und der Rückstand mittels

Säulenchromatographie (Alox, neutral, Akt. II-III, Petrolether / EtOAc 5:1) gereinigt.

Umkristallisation aus Petrolether ergab das Produkt.

Ausbeute: 1.200 g (83% der Theorie)

15 C₁₆H₁₄ClNO₂ (M= 287.748)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 288/290

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 288/290 (Cl)

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 5:1).

20 Z34b) (E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-acrylsäure

Zu einer Suspension von 1.200 g (4.200 mmol) (E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-acrylsäure-ethylester (Z34a) in 50 mL EtOH wurde bei RT 12.6 mL wässr. NaOH (1 M) zugegeben und das Gemisch 1 h gerührt. 12.6 mL wässr. HCl (1 M) wurde bei 0 °C zugegeben. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und i.

25 vac. bei 100 °C getrocknet.

Ausbeute: 1.000 g (92% der Theorie)

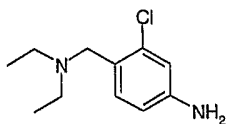
C₁₄H₁₀ClNO₂ (M= 259.694)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 260/262

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 260/262 (Cl)

30 R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

Zwischenprodukt 35:



5

Z35a) (2-Chlor-4-nitro-benzyl)-diethyl-amin

Zu einer Lösung von 2.60 mL (25.000 mmol) Diethylamin in 50 mL THF wurde 0.80 g (3.883 mmol) 2-Chlor-1-chlormethyl-4-nitro-benzol zugegeben und das Gemisch 8 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeeengt und der

10 Rückstand in EtOAc aufgenommen. Die org. Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt.

Ausbeute: 0.750 g (80% der Theorie)

$C_{11}H_{15}ClN_2O_2$ (M= 242.707)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 243/245

15 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 243/245 (Cl)

R_f-Wert: 0.50 (Alox, Petrolether).

Z35b) 3-Chlor-4-diethylaminomethyl-phenylamin

Eine Suspension von 0.700 g (2.884 mmol) (2-Chlor-4-nitro-benzyl)-diethyl-amin

20 (Z35a) und 0.400 g Raney-Nickel in 20 mL THF wurde 7.5 h bei RT und 25 psi hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Alox, neutral, Akt. II-III, Petrolether / EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.510 g (83% der Theorie)

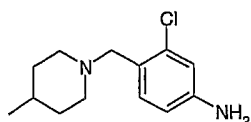
25 $C_{11}H_{17}ClN_2$ (M= 212.725)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 213/215

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 213/215 (Cl)

R_f-Wert: 0.58 (Alox, Petrolether / EtOAc 3:1).

30 Zwischenprodukt 36:



Z36a) 1-(2-Chlor-4-nitro-benzyl)-4-methyl-piperidin

Zu 2.00 mL (16.223 mmol) 4-Methylpiperidin wurde bei RT langsam 1.00 g (4.854 mmol) 2-Chlor-1-chlormethyl-4-nitro-benzol zugegeben und das Gemisch weitere 15 Min. gerührt. EtOAc wurde zugegeben, die org. Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt.

$C_{13}H_{17}ClN_2O_2$ (M= 268.746)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 269/271

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 269/271 (Cl)

R_f-Wert: 0.40 (Alox, Petrolether).

Z36b) 3-Chlor-4-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenylamin

Hergestellt analog Zwischenprodukt Z35b ausgehend von 1-(2-Chlor-4-nitro-benzyl)-4-methyl-piperidin (Z36a). Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Alox, neutral, Akt. II-III, Gradient Petrolether / EtOAc 6:1 → 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.930 g (80% der Theorie)

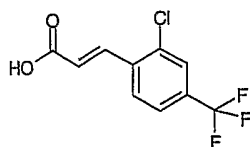
$C_{13}H_{19}ClN_2$ (M= 238.763)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 239/241

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 239/241 (Cl)

R_f-Wert: 0.58 (Alox, Petrolether / EtOAc 3:1).

Zwischenprodukt 37:



Z37a) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure-ethylester

Zu 21.48 g (68.69 mmol) 2-Chlor-1-iod-4-trifluormethyl-benzol und 10.45 mL (96.17 mmol) Acrylsäure-ethylester in 100 mL Acetonitril wurde 0.157 g (0.686 mmol)

Palladium(II)acetat, 0.800 g (2.550 mmol) Tri-o-tolylphosphin und 23.94 mL (171.73

mmol) Triethylamin zugegeben und das Gemisch 6 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingengt und der Rückstand mit EtOAc verrieben. Der Niederschlag wurde abfiltriert und im HV getrocknet. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in den nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

5 Ausbeute: 19.1 g (quant. Ausbeute)

$C_{12}H_{10}ClF_3O_2$ (M= 278.661)

R_f -Wert: 0.65 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 6:1).

Z37b) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure

10 Zu einer Lösung von 19.1 g (68.61 mmol) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure-ethylester (Z37a) in 100 mL EtOH wurde langsam eine Lösung von 5.80 g (145.00 mmol) NaOH in 30 mL Wasser zugegeben und das Gemisch 1 h bei RT gerührt. EtOH wurde i. vac. eingedampft, die wässr. Phase mit EtOAc gewaschen und mit halbkonz. wässr. HCl auf pH 1 angesäuert. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit

15 Wasser gewaschen und im HV getrocknet.

Ausbeute: 15.80 g (92% der Theorie)

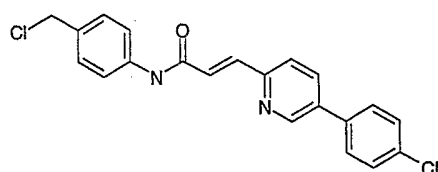
$C_{10}H_6ClF_3O_2$ (M= 250.606)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 249/250

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 249/250 (Cl)

20 R_f -Wert: 0.50 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 3:1).

Zwischenprodukt 38:



25

Z38a) (E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-N-(4-hydroxymethyl-phenyl)-acrylamid

Zu einer Lösung von 0.180 g (0.690 mmol) (E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-acrylsäure (Z34b) und 80 μ L (0.720 mmol) N-Methylmorpholin in 5 mL abs. DMF wurde bei -6 °C 90 μ L (0.720 mmol) Chlorameisensäure-isobutylester zugetropft und

30 das Gemisch 5 Min. gerührt. 90 mg (0.720 mmol) 4-Amino-benzylalkohol wurde zugegeben und das Gemisch 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Wasser

gegossen und der Niederschlag abfiltriert. Der Niederschlag wurde in Toluol suspendiert, i. vac. eingedampft, anschliessend mit Ether verrührt und i. vac. bei 80 °C getrocknet.

Ausbeute: 0.210 g (83% der Theorie)

5 $C_{21}H_{17}ClN_2O_2$ (M= 364.835)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 365/367

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 365/367 (Cl)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / HOAC 90:10:0.1).

10 Z38b) (E)-N-(4-Chlormethyl-phenyl)-3-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-acrylamid

Zu einer Suspension von 0.190 g (0.520 mmol) (E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-N-(4-hydroxymethyl-phenyl)-acrylamid (Z38a) in 20 mL Dichlormethan wurde 50 µL (0.680 mmol) Thionylchlorid zugegeben und das Gemisch 2 h bei RT gerührt. Weiter 50 µL Thionylchlorid wurden zugegeben und erneut 3 h gerührt. Das Lösungsmittel

15 wurde i. vac. eingedampft, der Rückstand zweimal in Toluol aufgenommen und i. vac. eingedampft. Das Rohprodukt wurde als HCl-Salz erhalten und ohne weiter Reinigung in den nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 0.132 g (60% der Theorie)

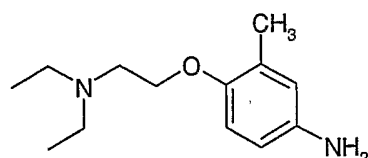
$C_{21}H_{16}Cl_2N_2O \cdot HCl$ (M= 419.741)

20 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 383/385/387

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 383/385/387 (Cl₂)

R_f-Wert: 0.90 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:0.1).

Zwischenprodukt 39:



25

Z39a) Diethyl-[2-(2-methyl-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin

Zu einer Lösung von 2.70 g (17.4 mmol) 2-Fluor-5-nitro-toluol und 2.54 mL (19.2

mmol) 2-Diethylaminoethanol in 50 mL DMF wurde unter Argonatmosphäre bei 0 °C

0.92 g (19.2 mmol) Natriumhydrid (50-prozentig in Öl) zugegeben und das Gemisch 2

30 Stunden bei 0 °C und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde

abgezogen, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt.

Anschließend wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie mit Dichlormethan/Methanol 9:1 als Laufmittel aufgereinigt.

5 Ausbeute: 3,1 g (71% der Theorie)

$C_{13}H_{20}N_2O_3$ (M= 252.31)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 253

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 253

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

10

Z39b) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methyl-phenylamin

3.10 g (12.3 mmol) Diethyl-[2-(2-methyl-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin wurden in 250 mL Essigester gelöst, 0.55 g Raney-Nickel zugegeben und das Gemisch wurde 36 Stunden bei 50 psi und Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und

15 das Filtrat i. vac. eingeeengt.

Ausbeute: 2.70 g (99% der Theorie)

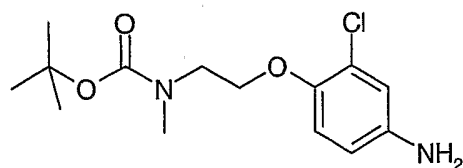
$C_{13}H_{22}N_2O$ (M= 222.33)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 223

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 223

20 R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1)

Zwischenprodukt 40:



Z40a) N-tert.Butoxycarbonyl-N-methyl-[2-(2-chlor-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin

25 Das Produkt wurde analog zu Zwischenprodukt 29a ausgehend von 2.00 g (11.4 mmol) 3-Chlor-4-fluor-nitrobenzol, 2.10 g (12.0 mmol) N-tert.Butoxycarbonyl-N-methyl-aminoethanol und 820 mg (17.1 mmol) Natriumhydrid (50-prozentig in Öl) erhalten.

Ausbeute: 3.77 g (100 % der Theorie)

$C_{14}H_{19}ClN_2O_5$ (M= 330.77)

30 R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Petrolether/Essigester 4:1)

Z40b) 4-(N-tert.Butoxycarbonyl-2-methylamino-ethoxy)-3-chlor-phenylamin

Das Produkt wurde analog zu Zwischenprodukt 29b ausgehend von 4.19 g (12.7 mmol) N-tert.Butoxycarbonyl-N-methyl-[2-(2-chlor-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin durch

5 Hydrierung mit 500 mg Raney-Nickel bei 3 bar erhalten.

Ausbeute: 3.68 g (94 % der Theorie)

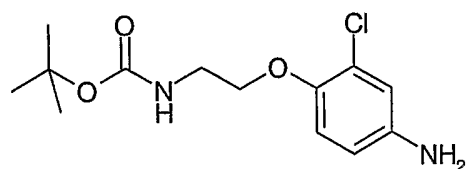
$C_{14}H_{21}ClN_2O_3$ (M= 300.78)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 301/303

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 301/303

10 R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 19:1)

Zwischenprodukt 41:



Z41a) N-tert.Butoxycarbonyl-[2-(2-chlor-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin

15 Das Produkt wurde analog zu Zwischenprodukt 29a ausgehend von 2.00 g (11.4 mmol) 3-Chlor-4-fluor-nitrobenzol, 1.85 mL (12.0 mmol) N-tert.Butoxycarbonyl-aminoethanol und 820 mg (17.1 mmol) Natriumhydrid (50-prozentig in Öl) erhalten.

Ausbeute: 2.25 g (62 % der Theorie)

$C_{13}H_{17}ClN_2O_5$ (M= 316.74)

20 Ber. Molpeak (M-H)⁻: 315/317

Gef.: Molpeak (M-H)⁻: 315/317

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Petrolether/Essigester 4:1)

Z41b) 4-(N-tert.Butoxycarbonyl-2-amino-ethoxy)-3-chlor-phenylamin

25 Das Produkt wurde analog zu Zwischenprodukt 29b ausgehend von 2.25 g (7.10 mmol) N-tert.Butoxycarbonyl-[2-(2-chlor-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin durch Hydrierung mit 500 mg Raney-Nickel bei 3 bar erhalten.

Ausbeute: 1.95 g (81 % der Theorie)

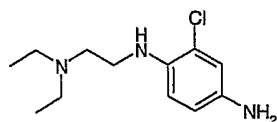
$C_{13}H_{19}ClN_2O_3$ (M= 286.76)

30 Ber. Molpeak (M+H)⁺: 287/289

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 287/289

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 19:1)

5 Zwischenprodukt 42:



Z42a) *N*-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-*N,N*-diethyl-ethan-1,2-diamin

- 10 Zu einer Lösung von 4.96 mL (34.160 mmol) *N*¹,*N*¹-diethyl-ethan-1,2-diamin in 64 mL DMF wurde 9.440 g (34.120 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben und das Gemisch 15 Min. bei RT gerührt. 6.120 g (68.240 mmol) 2-Chlor-1-fluor-4-nitro-benzol wurde zugegeben und 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegeben, der Niederschlag abfiltriert und mittels Säulenchromatographie (Alox, 15 neutral, Akt. II-III, Dichlormethan / MeOH 49:1) gereinigt.

Ausbeute: 9.20 g (99 % der Theorie)

C₁₂H₁₈ClN₃O₂ (M= 271.749)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 272/274

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 272/274

- 20 R_f-Wert: 0.72 (Alox, Dichlormethan/Methanol 49:1)

Z42b) 2-Chlor-*N'*-(2-diethylamino-ethyl)-benzol-1,4-diamin

Eine Suspension von 8.850 g (32.570 mmol) *N*-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-*N,N*-diethyl-ethan-1,2-diamin und 4.00 g Raney-Nickel in 200 mL THF wurden 7 h bei 20 psi

- 25 Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat i. vac. eingengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Alox, neutral, Akt. II-III, Gradient Dichlormethan / MeOH 100:0 → 24:1) gereinigt.

Ausbeute: 6.150 g (78 % der Theorie)

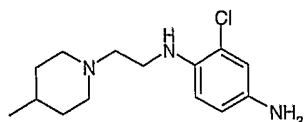
C₁₂H₂₀ClN₃ (M= 241.766)

- 30 Ber. Molpeak (M+H)⁺: 242/244

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 242/244

R_f-Wert: 0.62 (Alox, Dichlormethan/Methanol 49:1)

Zwischenprodukt 43:



5

Z43a) [2-(4-Methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester

Eine Lösung von 10.00 g (43.280 mmol) (2-Brom-ethyl)-carbaminsäure-tert-butylester und 11.60 mL (96.000 mmol) 4-Methyl-piperidin in 100 mL Dichlormethan wurde 16 h bei RT gerührt. Das Rohprodukt wurde über Alox (neutral, Akt. II-III, Dichlormethan /

10 MeOH 49:1) filtriert und das Filtrat i. vac. eingeeengt.

Ausbeute: 6.150 g (78 % der Theorie)

$C_{13}H_{26}N_2O_2$ (M= 242.364)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 243

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 243

15 R_f-Wert: 0.65 (Alox, Dichlormethan/Methanol 19:1)

Z43b) 2-(4-Methyl-piperidin-1-yl)-ethylamin-bis-trifluoracetat

Zu einer Lösung von 8.500 g (35.070 mmol) [2-(4-Methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester in 100 mL Dichlormethan wurde bei RT 11.56 mL (150 mmol) TFA zugegeben und das Gemisch 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeeengt und der Rückstand mit Ether verrührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Ether gewaschen und im HV getrocknet. Das Produkt wurde als Bis-trifluoracetat-Salz erhalten.

20

Ausbeute: 12.10 g (93 % der Theorie)

25 $C_8H_{18}N_2 \cdot 2 C_2HF_3O_2$ (M= 370.295)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 143

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 143

Z43c) (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amin

30 Hergestellt analog Zwischenprodukt Z42a ausgehend von 12.02 g (32.450 mmol) 2-(4-Methyl-piperidin-1-yl)-ethylamin-bis-trifluoracetat, 5.810 g (32.450 mmol) 2-Chlor-1-fluor-4-nitro-benzol und 17.94 g (129.64 mmol) Kaliumcarbonat.

Ausbeute: 8.85 g (92% der Theorie)

$C_{14}H_{20}ClN_3O_2$ (M= 297.787)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 298/300

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 298/300

5

Z43d) 2-Chlor-*N*'-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-benzene-1,4-diamin

Hergestellt analog Zwischenprodukt Z42b ausgehend von 8.715 g (29.270 mmol) (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amin.

Ausbeute: 7.00 g (89 % der Theorie)

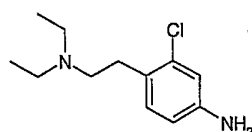
10 $C_{14}H_{22}ClN_3$ (M= 267.805)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 268/280

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 268/280 (Cl)

R_f-Wert: 0.60 (Alox, Dichlormethan/Methanol 49:1)

15 Zwischenprodukt 44:



Z44a) (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-acetyl-chlorid

20 Eine Suspension von 8.100 g (37.571 mmol) (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-essigsäure in 40 mL Thionylchlorid wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt, auf RT gekühlt und i. vac. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in den nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 8.80 g (quant. Ausbeute)

25 $C_8H_5Cl_2NO_3$ (M= 234.040)

Z44b) 2-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-*N,N*-diethyl-acetamid

30 Zu einer Lösung von 5.67 mL (54.000 mmol) Diethylamin in 50 mL EtOAc wurde bei 0 °C eine Lösung von 3.20 g (13.673 mmol) (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-acetyl-chlorid in 50 mL EtOAc langsam zugetropft, anschliessend das Kühlbad entfernt und das Gemisch 2 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit EtOAc verdünnt, die org. Phase

mit Wasser und ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt.

Ausbeute: 3.70 g (quant. Ausbeute)

$C_{12}H_{15}ClN_2O_3$ (M= 270.718)

5 Ber. Molpeak (M+H)⁺: 271/273

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 271/273 (Cl)

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 1:1)

Z44c) [2-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-ethyl]-diethyl-amin

- 10 Zu einer Lösung von 3.702 g (13.673 mmol) 2-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-*N,N*-diethyl-acetamid in 130 mL THF wurde bei RT 65 mL (65.000 mmol) Boran (1 M in THF) zugegeben und das Gemisch 4 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingengt, der Rückstand mit 15 mL MeOH und 15 mL halbkonz. wässr. HCl versetzt und 15 Min. auf 100 °C erhitzt. Wasser wurde zugegeben, mit wässr. Natriumcarbonat-
- 15 Lösung basisch gestellt und die wässr. Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit Wasser und ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Alox, neutral, Akt. II-III, Gradient Petrolether / EtOAc 8:1 → 4:1) gereinigt.

20 Ausbeute: 2.10 g (60% der Theorie)

$C_{12}H_{17}ClN_2O_2$ (M= 256.734)

R_f-Wert: 0.63 (Alox, Petrolether / EtOAc 3:1)

Z44d) 3-Chloro-4-(2-diethylamino-ethyl)-phenylamin

- 25 Eine Suspension von 2.00 g (7.790 mmol) [2-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-ethyl]-diethyl-amin und 0.80 g Raney-Nickel in THF wurde 2.5 h bei RT und 25 psi Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingengt.

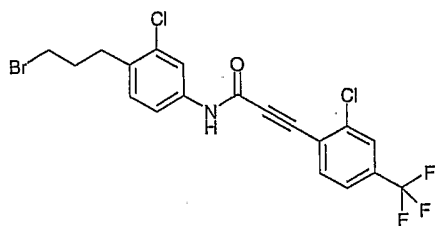
Ausbeute: 3.70 g (quant. Ausbeute)

$C_{12}H_{19}ClN_2$ (M= 226.752)

30 Ber. Molpeak (M+H)⁺: 227/229

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 227/229 (Cl)

Zwischenprodukt 45:



Z45a) 3-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-prop-2-yn-1-ol

- 5 Zu 5.013 g (21.200 mmol) 4-Brom-3-chlornitrobenzol, 8.72 mL (63.000 mmol) Triethylamin, 1.265 g (1.800 mmol) Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)dichlorid und 0.343 g (1.800 mmol) Kupfer(I)iodid in 50 mL Acetonitril wurde unter Argon 1.059 mL (18.000 mmol) Propargylalkohol zugegeben und das Gemisch 4 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert und das Filtrat i. vac. eingeeengt. Der Rückstand wurde in EtOAc gelöst, die org. Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 3:1) und durch Verreiben mit Petrolether gereinigt.
- 10 Ausbeute: 2.550 g (67% der Theorie)
- 15 $C_9H_6ClNO_3$ (M= 211.606)
 Ber. Molpeak (M+H)⁺: 211/213
 Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 211/213 (Cl)
 R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 50:1)

20 Z45b) 3-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-propan-1-ol

- Eine Suspension von 1.25 g (6.808 mmol) 3-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-prop-2-yn-1-ol und 1.00 g Raney-Nickel in 50 mL THF wurde 12 h bei RT und 25 psi Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeeengt.
- 25 Ausbeute: 1.26 g (quant. Ausbeute)
 $C_9H_{12}ClNO$ (M= 185.655)
 Ber. Molpeak (M+H)⁺: 186/188
 Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 186/188 (Cl)
 R_f-Wert: 0.33 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 19:1)

Z45c) (E)-N-[3-Chlor-4-(3-hydroxy-propyl)-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid

Hergestellt analog Zwischenprodukt Z32a ausgehend von (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure (Z37b) und 3-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-propan-1-ol.

- 5 Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.800 g (63% der Theorie)

$C_{19}H_{16}Cl_2F_3NO_2$ (M= 418.246)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 418/420/422

- 10 Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 418/420/422 (Cl₂)

Z45d) (E)-N-[4-(3-Brom-propyl)-3-chlor-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid

Zu einer Suspension von 0.836 g (2.000 mmol) (E)-N-[3-Chlor-4-(3-hydroxy-propyl)-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid und 0.730 g (2.200 mmol)

- 15 Tetrabrommethan in 10 mL Dichlormethan wurde portionsweise 0.577 g (2.200 mmol) Triphenylphosphin zugegeben und das Gemisch 48 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan) gereinigt und der Rückstand mit Petrolether verrieben.

- 20 Ausbeute: 0.620 g (64% der Theorie)

$C_{19}H_{15}BrCl_2F_3NO$ (M= 481.143)

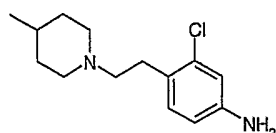
Ber. Molpeak (M+H)⁺: 480/482/484/486

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 480/482/484/486 (BrCl₂)

R_f-Wert: 0.81 (Kieselgel, Dichlormethan)

25

Zwischenprodukt 46:



- 30 Z46a) 2-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-1-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethanon

Hergestellt analog Zwischenprodukt Z44b ausgehend von (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-acetyl-chlorid (Z44a) und 4-Methylpiperidin.

Ausbeute: 1.050 g (77% der Theorie)

$C_{14}H_{17}ClN_2O_3$ (M= 296.756)

R_f -Wert: 0.51 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 1:1)

5 Z46b) 1-[2-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-ethyl]-4-methyl-piperidin

Hergestellt analog Zwischenprodukt Z44c ausgehend von -(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-1-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethanon. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Alox, neutral, Akt. II-III, Gradient Petrolether / EtOAc 8:1 → 6:1) gereinigt.

10 Ausbeute: 0.820 g (57% der Theorie)

$C_{14}H_{19}ClN_2O_2$ (M= 282.773)

R_f -Wert: 0.73 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 2:1)

Z46c) 3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenylamin

15 Hergestellt analog Zwischenprodukt Z44d ausgehend von 1-[2-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-ethyl]-4-methyl-piperidin.

Ausbeute: 0.820 g (57% der Theorie)

$C_{14}H_{21}ClN_2$ (M= 252.790)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 253/255

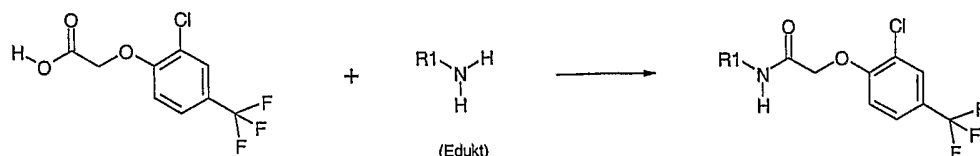
20 Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 253/255 (Cl)

Allgemeine Arbeitsvorschrift I (TBTU-Kupplung):

25 Zu einer Lösung der Carbonsäure (1.0 eq.) in THF oder DMF wird nacheinander Triethylamin (1.5 eq.) oder Hünigbase (1.5eq.) und TBTU (1.0-1.5 eq.) gegeben. Die Mischung wird je nach Carbonsäure 10 Minuten – 12 Stunden zwischen RT und 40°C gerührt bevor das Amin (1.0 eq.) zugegeben wird. Die Reaktion wird 30 Minuten - 24 Stunden zwischen RT und 40°C gerührt, bevor halbgesättigte NaHCO₃-Lösung

30 zugegeben wird. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit EtOAc wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt; die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie oder Kristallisation. Die Reaktion kann auch im Syntheseautomaten Chemspeed durchgeführt werden.

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I wurden folgende Verbindungen hergestellt:



5

wobei in der nachstehenden Tabelle die Produkte über die Teilformel R¹-NH- und die zugehörigen Carbonsäureedukte durch Verweis auf die entsprechende Beispielnummer des Zwischenprodukts definiert sind.

Bei- spiel	R ¹ NH-	Edukt	Summenformel	Massen- spektrum	R _f - Wert	Aus- beute (%)
1		Z10	C ₂₂ H ₂₃ Cl ₂ F ₃ N ₂ O ₃	491/493 [M+H] ⁺	0.45 (A)	44
2		Z11b	C ₂₂ H ₂₃ ClF ₃ N ₃ O ₃	470/472 [M+H] ⁺	0.36 (A)	64
3		Z12b	C ₂₃ H ₂₇ ClF ₃ N ₃ O ₂	470/472 [M+H] ⁺	0.22 (A)	44
4		Z13b	C ₂₂ H ₂₁ Cl ₂ F ₃ N ₂ O ₂	473/475/4 77 [M+H] ⁺	0.42 (A)	21
5		Z14b	C ₂₅ H ₂₉ ClF ₃ N ₃ O ₂	496/498 [M+H] ⁺	0.30 (A)	48
6		Lit.	C ₂₁ H ₂₄ ClF ₃ N ₂ O ₂	429/431 [M+H] ⁺	0.33 (A)	36

7		Z24b	$C_{23}H_{26}ClF_3N_2O_2$	455/457 [M+H] ⁺	0.46 (A)	50
8		Z23f	$C_{22}H_{24}ClF_3N_2O_2$	441/443 [M+H] ⁺	0.37 (A)	46
9		Z15	$C_{22}H_{25}Cl_2F_3N_2O_2$	477/479/4 81 [M+H] ⁺	0.22 (A)	31
10		Z16b	$C_{22}H_{23}ClF_6N_2O_3$	513/515 [M+H] ⁺	0.27 (A)	39
11		Z17	$C_{22}H_{22}Cl_3F_3N_2O_2$	509/11/13/ 15 [M+H] ⁺	0.48 (A)	1
12		Z18b	$C_{23}H_{25}ClF_3N_3O_2$	468/470 [M+H] ⁺	0.63 (A)	1
13		Z19b	$C_{21}H_{25}ClF_3N_3O_2$	444/446 [M+H] ⁺	0.35 (A)	35
14		Z20b	$C_{22}H_{26}Cl_2F_3N_3O_2$	492/494/4 96 [M+H] ⁺	0.46 (A)	49
15		Z21b	$C_{24}H_{29}ClF_3N_3O_2$	484/486 [M+H] ⁺	0.86 (B)	42

Lit.: Literatur-bekannt

Fließmittel: A) Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak = 90:10:1

B) EtOAc / MeOH / konz. wässriger Ammoniak = 90:10:1

5

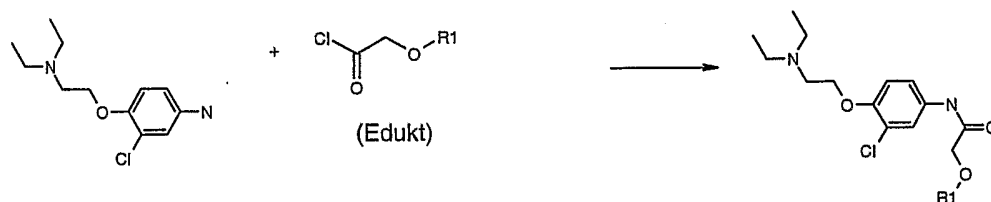
Allgemeine Arbeitsvorschrift II:

Zu einer Lösung aus 1.0 eq. 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin und 4.5-6.0

10 eq. Triethylamin in THF wird bei 5°C eine Lösung aus 1.0 eq. Säurechlorid in THF

langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden bei 25-30°C gerührt, abfiltriert und mit THF gewaschen. Das Filtrat wird i. vac. eingengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt. Das Zwischenprodukt wird in Acetonitril gelöst, mit etherischer HCl angesäuert und mit Ether ausgefällt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Umkristallisation.

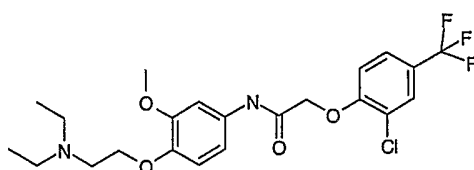
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift II wurden folgende Verbindungen hergestellt:



wobei in der nachstehenden Tabelle die Produkte über den Rest R^1 - definiert sind. Die zugehörigen Aminedukte sind kommerziell erhältlich und/oder literaturbekannt.

Bei- spiel	R^1	Summenformel	Schmelz- punkt	Ausbeute (%)
16		$C_{20}H_{23}Cl_3N_2O_3 \times$ HCl	186- 188°C	63
17		$C_{20}H_{24}Cl_2N_2O_3 \times$ HCl	171- 172°C	62
18		$C_{20}H_{24}Cl_2N_2O_3 \times$ HCl	183- 185°C	63

Beispiel 19:



19) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenyl]-acetamid

Zu einer Lösung von 185 mg (0.73 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (siehe Zwischenprodukt Z2b) in 5 mL Tetrahydrofuran wurde 171 mg (0.82 mmol) CDI gegeben und die Reaktionsmischung 30 Minuten bei 50°C gerührt. Dann wurden 0.1 mL (0.73 mmol) Triethylamin und 200 mg (0.73 mmol) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenylamin (siehe Zwischenprodukt Z6b) zugegeben und die Lösung 16 Stunden bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Wasser gegeben und 45 Minuten bei RT gerührt. Nach Filtration wurde der Rückstand im

Umlufttrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 170 mg (49 % der Theorie)

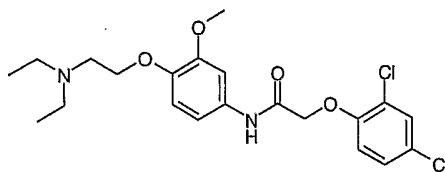
$C_{22}H_{26}ClF_3N_2O_4$ (M= 474.912)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 475/477

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 475/477 (Cl)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1).

Beispiel 20:



20) 2-(2,4-Dichlor-phenoxy)-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenyl]-acetamid

Zu einer Lösung von 66 mg (0.278 mmol) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenylamin (Zwischenprodukt Z6b) und 96 µL (0.56 mmol) Ethyl-diisopropylamin in 1.5 mL abs. Dichlormethan wurde eine Lösung von 70 mg (0.290 mmol) (2,4-Dichlor-phenoxy)-acetylchlorid in 0.5 mL Dichlormethan zugegeben und das Gemisch 15 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 77 mg (61 % der Theorie)

$C_{21}H_{26}Cl_2N_2O_4$ (M= 441.358)

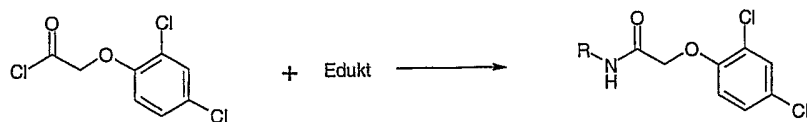
Ber. Molpeak (M+H)⁺: 441/443/445

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 441/443/445

R_f-Wert: 0.32 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Analog zu Beispiel 20 wurden folgende Verbindungen hergestellt:

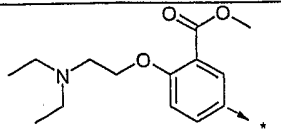
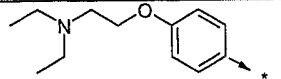
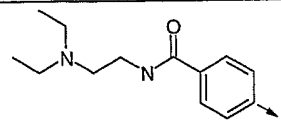
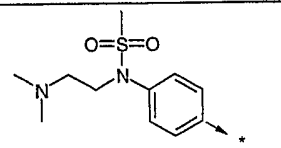
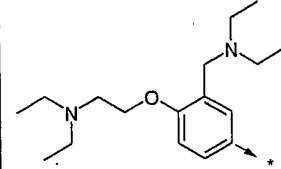
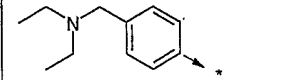
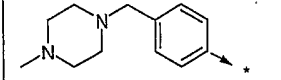
5



wobei in der nachstehenden Tabelle die Produkte über den Rest R und die zugehörigen Edukte durch Verweis auf die entsprechende Beispielnummer des Zwischenprodukts definiert oder als aus der Literatur (Lit.) bekannt angegeben sind.

10

Bei- spiel	R	Edukt	Summenformel	Massen- spektrum	R _f - Wert	Aus- beute (%)
21		Lit.	C ₂₂ H ₂₇ Cl ₂ N ₃ O ₃	452/454/457 [M+H] ⁺	0.12 (A)	65 %
22		Lit.	C ₂₀ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O ₂	395/397/399 [M+H] ⁺	0.38 (A)	46 %
23		Lit.	C ₂₁ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ O ₃	425/427/429 [M+H] ⁺	0.31 (A)	69 %
24		Z8b	C ₂₀ H ₂₃ Cl ₂ FN ₂ O ₃	429/431/433 [M+H] ⁺	0.34 (A)	66 %

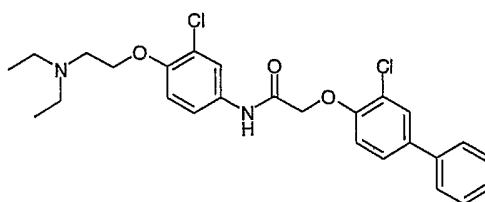
25		Z7b	$C_{22}H_{26}Cl_2N_2O_5$	469/471/473 [M+H] ⁺	0.30 (A)	40 %
26		Z5b	$C_{20}H_{24}Cl_2N_2O_3$	411/413/415 [M+H] ⁺	0.33 (A)	89 %
27		Lit.	$C_{21}H_{25}Cl_2N_3O_3$	438/440/442 [M+H] ⁺	0.28 (A)	52 %
28		Z23c	$C_{19}H_{23}Cl_2N_3O_4S$	460/462 [M+H] ⁺	0.40 (A)	36 %
29		Z9c	$C_{25}H_{39}Cl_2N_3O_3$	496/498/500 [M+H] ⁺	0.21 (A)	84 %
30		Lit.	$C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_2$	381/383 [M+H] ⁺	0.48 (A)	35 %
31		Lit.	$C_{20}H_{23}Cl_2N_3O_2$	408/410/412 [M+H] ⁺	0.35 (A)	40 %

R_f-Wert: A= (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

B= (Kieselgel, EtOAc)

5

Beispiel 32:



32) 2-(3-Chlor-biphenyl-4-yloxy)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid

Zu einer Lösung von 70 mg (0.159 mmol) 2-Brom-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid-hydrobromid (Zwischenprodukt Z1c) und 64 mg (0.314

5 mmol) 3-Chlor-biphenyl-4-ol in 1 mL abs. DMF wurde 65 mg (0.47 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben und das Gemisch 1 Stunde bei 40 °C und 15 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Dichlormethan verdünnt, die org. Phase mit ges. wässriger Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan /

10 MeOH 9:1) ergab das Produkt.

Ausbeute: 51 mg (67 % der Theorie)

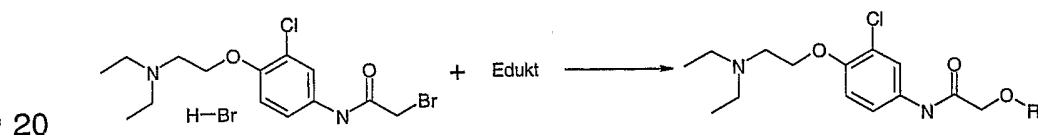
$C_{26}H_{28}Cl_2N_2O_3$ (M= 487.431)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 487/489/491

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 487/489/491 (Cl₂)

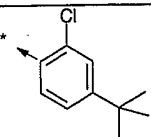
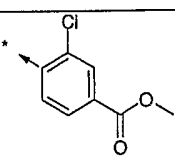
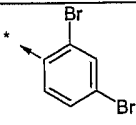
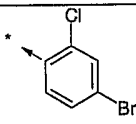
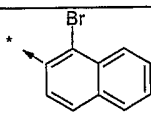
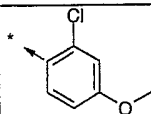
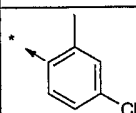
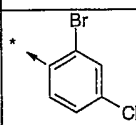
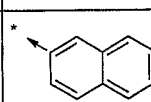
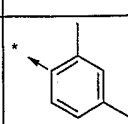
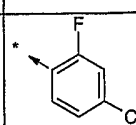
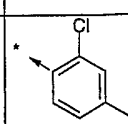
15 R_f-Wert: 0.43 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

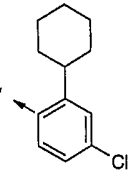
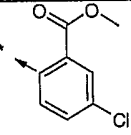
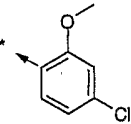
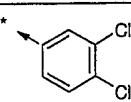
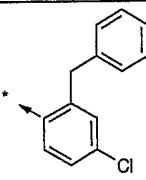
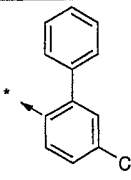
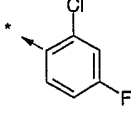
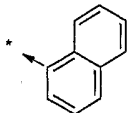
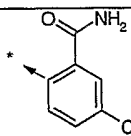
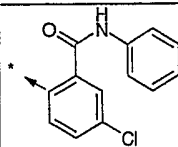
Analog zu Beispiel 32 wurden folgende Verbindungen hergestellt:



wobei in der nachstehenden Tabelle die Produkte über den Rest R definiert und die zugehörigen Edukte kommerziell erhältlich sind.

Bei- spiel	R	Summenformel	Massen- spektrum	R _f -Wert	Aus- beute (%)
33		$C_{21}H_{23}Cl_2F_3N_2O_3$	479/481/483 [M+H] ⁺	0.34 (A)	67 %

34		$C_{24}H_{32}Cl_2N_2O_3$	467/469/471 [M+H] ⁺	0.31 (A)	63 %
35		$C_{22}H_{26}Cl_2N_2O_5$	469/471/473 [M+H] ⁺	0.30 (A)	80 %
36		$C_{20}H_{23}Br_2ClN_2O_3$	533/535/537 [M+H] ⁺	0.31 (A)	82 %
37		$C_{20}H_{23}BrCl_2N_2O_3$	489/491/495/497 95 [M+H] ⁺	0.25 (A)	74 %
38		$C_{24}H_{26}BrClN_2O_3$	505/507/509 [M+H] ⁺	0.36 (A)	80 %
39		$C_{21}H_{26}Cl_2N_2O_4$	441/443/445 [M+H] ⁺	0.38 (A)	60 %
40		$C_{21}H_{26}Cl_2N_2O_3$	425/427/429 [M+H] ⁺	0.31 (A)	85 %
41		$C_{20}H_{23}BrCl_2N_2O_3$	489/491/493/495 95 [M+H] ⁺	0.32 (A)	57 %
42		$C_{24}H_{27}ClN_2O_3$	427/429 [M+H] ⁺	0.31 (A)	78 %
43		$C_{22}H_{29}ClN_2O_3$	405/407 [M+H] ⁺	0.30 (A)	73 %
44		$C_{20}H_{23}Cl_2FN_2O_3$	429/431/433 [M+H] ⁺	0.26 (A)	74 %
45		$C_{21}H_{26}Cl_2N_2O_3$	425/427/429 [M+H] ⁺	0.19 (A)	54 %

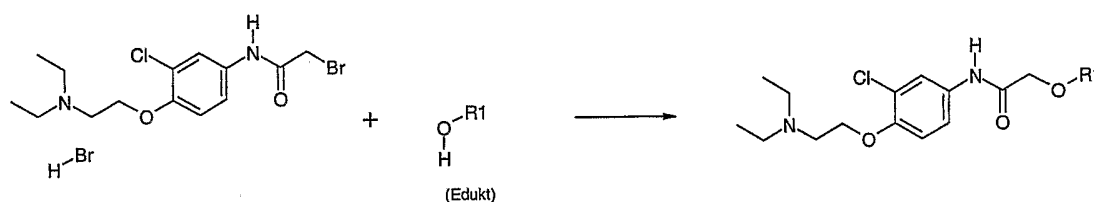
46		$C_{26}H_{34}Cl_2N_2O_3$	493/495/497 [M+H] ⁺	0.24 (A)	62 %
47		$C_{22}H_{26}Cl_2N_2O_5$	469/471/473[M+H] ⁺	0.25 (A)	68 %
48		$C_{21}H_{26}Cl_2N_2O_4$	441/443/445 [M+H] ⁺	0.31 (A)	80 %
49		$C_{20}H_{23}Cl_3N_2O_3$	445/447/449/4 51[M+H] ⁺	0.26(A)	66 %
50		$C_{27}H_{30}Cl_2N_2O_3$	501/503/505[M+H] ⁺	0.36 (A)	93 %
51		$C_{26}H_{28}Cl_2N_2O_3$	487/489/491[M+H] ⁺	0.36 (A)	83 %
52		$C_{20}H_{23}Cl_2FN_2O_3$	429/431/433[M+H] ⁺	0.36 (A)	64 %
53		$C_{24}H_{27}ClN_2O_3$	427/429 [M+H] ⁺	0.32 (A)	84 %
54		$C_{21}H_{25}Cl_2N_3O_4$	454/456/458[M+H] ⁺	0.08 (A)	72 %
55		$C_{27}H_{29}Cl_2N_3O_4$	530/532/534[M+H] ⁺	0.23 (A)	48 %

R_f-Wert: A= (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

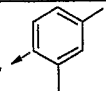
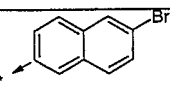
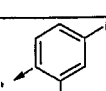
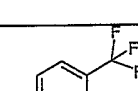

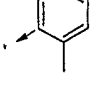
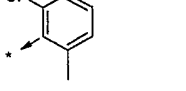
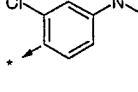
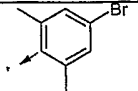
Allgemeine Arbeitsvorschrift III (Phenolalkylierung):

Zu einer Lösung des Alkylbromides (siehe Zwischenprodukt Z1c) (1.0 eq.) in DMF wird nacheinander Phenol (2.0 eq.) und Kaliumcarbonat (3.0-5.0 eq.) gegeben. Die Mischung wird 48-72 Stunden bei RT unter Stickstoffatmosphäre gerührt, bevor auf Wasser gegeben wird. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit EtOAc wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt; die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie oder Kristallisation.

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift III wurden folgende Verbindungen hergestellt:



wobei in der nachstehenden Tabelle die Produkte über den Rest R¹ definiert und die zugehörigen Edukte kommerziell erhältlich sind.

Bei- spiel	R1	Summenformel	Massen- spektrum	R _f -Wert	Aus- beute (%)
56		C ₂₁ H ₂₆ ClIN ₂ O ₃	517/519 [M+H] ⁺	0.32 (A)	47
57		C ₂₄ H ₂₆ BrClN ₂ O ₃	505/507/509 [M+H] ⁺	0.42 (A)	20
58		C ₂₁ H ₂₇ BrClN ₂ O ₃	469/471/473 [M+H] ⁺	0.33 (A)	49
59		C ₂₁ H ₂₄ ClF ₃ N ₂ O ₃	445/447 [M+H] ⁺	0.32 (A)	56
60		C ₂₃ H ₂₉ ClN ₂ O ₄	433/435 [M+H] ⁺	0.37 (A)	23
61		C ₂₁ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ O ₃	425/427/429 [M+H] ⁺	0.42 (A)	24
62		C ₂₂ H ₂₇ Cl ₂ N ₃ O ₄	468/470/472 [M+H] ⁺	0.26 (A)	21
63		C ₂₂ H ₂₈ BrClN ₂ O ₃	483/485/487 [M+H] ⁺	0.32 (A)	48
64		C ₂₃ H ₂₆ ClN ₃ O ₃	428/430 [M+H] ⁺	0.23 (A)	12

Fließmittel: A) Dichlormethan / MeOH / Ammoniak = 90:10:1

5

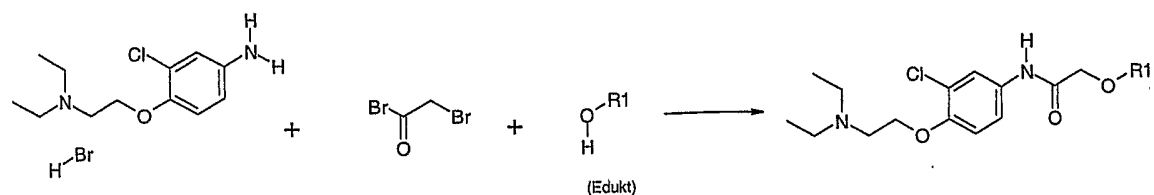
Allgemeine Arbeitsvorschrift IV (Phenolalkylierung II):

Zu einer Lösung des Anilines (siehe Zwischenprodukt Z1b) (1.0 eq.) in DMF wird bei –
10°C Bromacetyl bromid (1.0 eq.) in Dioxan zugetropft. Anschließend wird auf RT
erwärmt und nacheinander Phenol (1.0 eq.) in DMF und Kalium-*tert*-butylat (2.0 eq.) in

10

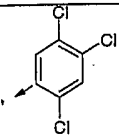
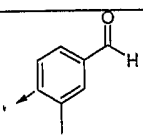
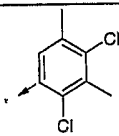
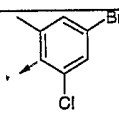
tert-Butanol zugegeben. Die Mischung wird 4 Stunden auf 80°C erhitzt. DMF wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand in EtOAc gelöst. Die Essigesterlösung wird 1x mit 10 %-iger K₂CO₃-Lösung, dann 2x mit Wasser gewaschen. Der EtOAc wird im Vakuum entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie.

- 5 Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift IV wurden folgende Verbindungen hergestellt:



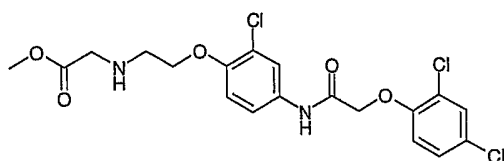
- 10 wobei in der nachstehenden Tabelle die Produkte über den Rest R1 definiert und die zugehörigen Edukte kommerziell erhältlich sind.

Bei- spiel	R1	Summenformel	Massen- spektrum	R _f -Wert	Aus- beute (%)
65		C ₂₁ H ₂₃ ClF ₃ N ₃ O ₅	490/492 [M+H] ⁺	0.24 (A)	6
66		C ₂₀ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₅	456/458/460 [M+H] ⁺	0.28 (A)	7
67		C ₂₄ H ₂₅ Br ₂ ClN ₂ O ₅	583/85/87/89 [M+H] ⁺	0.50 (A)	7
68		C ₂₅ H ₂₉ ClN ₂ O ₄	455/457 [M+H] ⁺	0.24 (A)	13
69		C ₂₀ H ₂₂ Cl ₄ N ₂ O ₃	479/81/83/85 /87 [M+H] ⁺	0.28 (A)	10
70		C ₂₀ H ₂₂ BrCl ₃ N ₂ O ₃	521/23/25/27 [M+H] ⁺	0.28 (A)	10

71		$C_{20}H_{22}Cl_4N_2O_3$	477/79/81/83 [M+H] ⁺	0.23 (A)	8
72		$C_{22}H_{27}ClN_2O_4$	419/421 [M+H] ⁺	0.25 (A)	5
73		$C_{22}H_{27}Cl_3N_2O_3$	473/75/77/79 [M+H] ⁺	0.31 (A)	8
74		$C_{21}H_{25}BrCl_2N_2O_3$	503/05/07/09 [M+H] ⁺	0.28 (A)	8

Fließmittel: A) Dichlormethan / MeOH / Ammoniak = 90:10:1

5 Beispiel 75:



75) (2-{2-Chlor-4-[2-(2,4-dichlor-phenoxy)-acetylamino]-phenoxy}-ethylamino)-essigsäure-methylester

Zu einer Suspension von 45 mg (0.36 mmol) Amino-essigsäure-methylester-hydrochlorid in 2 mL Dichlormethan / THF (1:1) wurde 75 μ L (0.54 mmol) Triethylamin und 70 mg (0.18 mmol) N-[3-Chlor-4-(2-oxo-ethoxy)-phenyl]-2-(2,4-dichlor-phenoxy)-acetamid zugegeben. 114 mg (0.54 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid wurde zugegeben und das Gemisch 3 Stunden bei RT gerührt. 100 mL 2 N wässrige Natriumcarbonat-Lösung wurde zugegeben und die wässriger Phase mit Chloroform erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, i. vac. eingengt und mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc / MeOH 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 71 mg (78 % der Theorie)

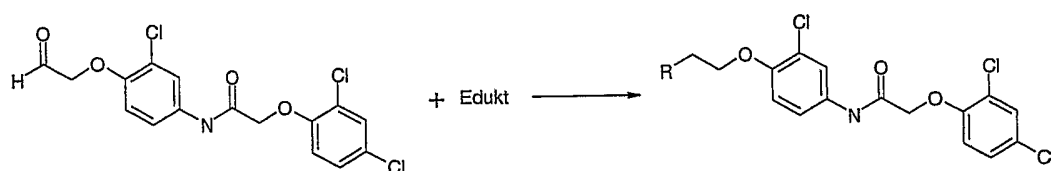
$C_{19}H_{19}Cl_3N_2O_5$ (M= 461.733)

20 Ber. Molpeak (M+H)⁺: 461/463/465/467

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 461/463/465/467 (Cl₃)

R_f-Wert: 0.32 (Kieselgel, EtOAc)

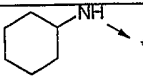
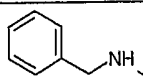
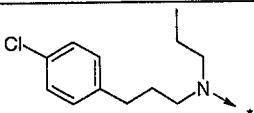
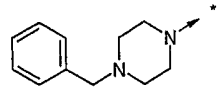
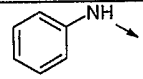
5 Analog zu Beispiel 75 wurden folgende Verbindungen hergestellt:



wobei in der nachstehenden Tabelle die Produkte über den Rest R definiert und die

10 zugehörigen Edukte kommerziell erhältlich sind.

Bei- spiel	R	Summenformel	Massen- spektrum	R _f -Wert	Aus- beute (%)
76		C ₂₁ H ₂₃ Cl ₃ N ₂ O ₃	457/459/461/463 [M+H] ⁺	0.30 (A)	66 %
77		C ₂₀ H ₂₁ Cl ₃ N ₂ O ₃	443/445/447/449 [M+H] ⁺	0.28 (A)	70 %
78		C ₂₀ H ₂₁ Cl ₃ N ₂ O ₄	459/461/463/465 [M+H] ⁺	0.18 (B)	72 %
79		C ₂₈ H ₂₉ Cl ₃ N ₂ O ₃	547/549/551/553 [M+H] ⁺	0.19 (B)	52 %
80		C ₂₁ H ₂₄ Cl ₃ N ₃ O ₃	472/474/476/478 [M+H] ⁺	0.31 (A)	66 %
81		C ₂₀ H ₂₄ Cl ₃ N ₃ O ₃	460/462/464/466 [M+H] ⁺	0.19 (A)	42 %
82		C ₂₅ H ₂₃ Cl ₃ N ₂ O ₃	505/507/509/511 [M+H] ⁺	0.61 (B)	78 %

83		$C_{22}H_{25}Cl_3N_2O_3$	471/473/475/477 [M+H] ⁺	0.41 (B)	64 %
84		$C_{23}H_{21}Cl_3N_2O_3$	479/481/483/485 [M+H] ⁺	0.16 (B)	69 %
85		$C_{28}H_{30}Cl_3N_2O_3$	583/585/587/589 [M+H] ⁺	0.51 (B)	56 %
86		$C_{27}H_{28}Cl_3N_3O_3$	548/550/552/554 [M+H] ⁺	0.10 (B)	82 %
87		$C_{22}H_{19}Cl_3N_2O_3$	465/467/469/471 [M+H] ⁺	0.51 (C)	58 %

R_f-Wert: A= (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

B= (Kieselgel, EtOAc)

C= (Kieselgel, EtOAc / Hexan 1:1)

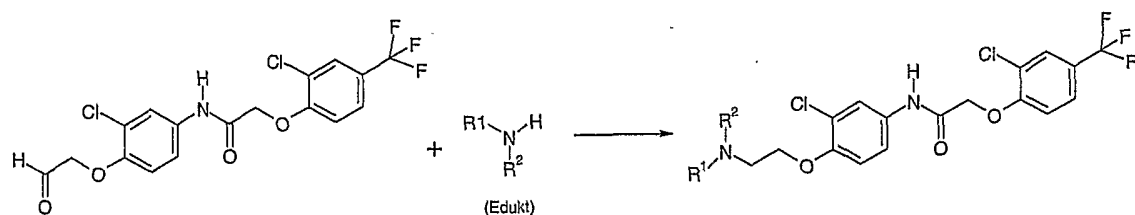
5

Allgemeine Arbeitsvorschrift V (Reduktive-Aminierung):

- 10 Zu einer Lösung des Aldehydes (siehe Zwischenprodukt Z3d) (1.0 eq.) und Amin (2.0 eq.) in THF wird konz. Salzsäure gegeben (2.0 eq.) oder mit Eisessig ein pH Wert zwischen 4-6 eingestellt. Die Mischung wird 10 Minuten bei RT gerührt und dann wird Natriumcyanborhydrid (2.0 eq.) in THF oder Natriumtriacetoxymborhydrid (2.0 eq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird je nach Amin bei RT bis 60°C 30 Minuten – 24 Stunden gerührt, bevor mit ges. wässriger Natriumbicarbonat-Lösung versetzt wird.
- 15 Nach Extraktion der wässrigen Phase mit Ether wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt; die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie oder Kristallisation.

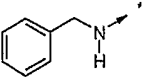
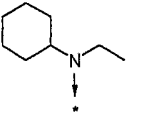
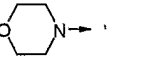
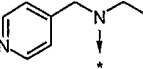
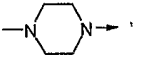
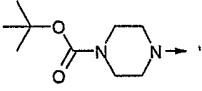
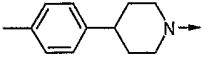
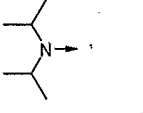
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift V wurden folgende Verbindungen hergestellt:

20



wobei in der nachstehenden Tabelle die Produkte über den Rest R^1R^2N - definiert und die zugehörigen Edukte kommerziell erhältlich oder aus der Literatur bekannt sind.

Bei- spiel	R^1R^2N -	Summenformel	Massen- spektrum	R_f -Wert	Aus- beute (%)
88		$C_{21}H_{21}Cl_2F_3N_2O_3$	477/479/481 [M+H] ⁺	0.13 (A)	27
89		$C_{22}H_{25}Cl_2F_3N_2O_3$	493/495/497 [M+H] ⁺	0.26 (B)	8
90		$C_{20}H_{21}Cl_2F_3N_2O_3$	465/67/69 [M+H] ⁺	0.25 (B)	4
91		$C_{24}H_{28}Cl_2F_3N_3O_3$	534/536 [M+H] ⁺	0.10 (B)	30
92		$C_{20}H_{21}Cl_2F_3N_2O_3$	465/467/469 [M+H] ⁺	0.28 (B)	9
93		$C_{26}H_{25}Cl_2F_3N_2O_3$	541/543/545 [M+H] ⁺	0.80 (B)	10
94		$C_{26}H_{23}Cl_2F_3N_2O_3$	539/541/543 [M+H] ⁺	0.35 (B)	19
95		$C_{22}H_{25}Cl_2F_3N_2O_4$	509/511/513 [M+H] ⁺	0.37 (B)	7
96		$C_{23}H_{28}Cl_2F_3N_3O_3$	522/524/526 [M+H] ⁺	0.18 (B)	8
97		$C_{29}H_{36}Cl_2F_3N_3O_5$	634/636/638 [M+H] ⁺	0.32 (B)	6

98		$C_{24}H_{21}Cl_2F_3N_2O_3$	513/515/517 [M+H] ⁺	0.47 (C)	27
99		$C_{25}H_{29}Cl_2F_3N_2O_3$	533/535/537 [M+H] ⁺	0.37 (C)	1
100		$C_{21}H_{21}Cl_2F_3N_2O_4$	493/495 [M+H] ⁺	0.33 (B)	13
101		$C_{25}H_{24}Cl_2F_3N_3O_3$	542/544/546 [M+H] ⁺	0.35 (B)	10
102		$C_{22}H_{24}Cl_2F_3N_3O_3$	506/508/510 [M+H] ⁺	0.15 (B)	1
103		$C_{26}H_{30}Cl_2F_3N_3O_5$	592/594/596 [M+H] ⁺	0.55 (B)	21
104		$C_{29}H_{29}Cl_2F_3N_2O_3$	581/583/585 [M+H] ⁺	0.55 (B)	18
105		$C_{23}H_{27}Cl_2F_3N_2O_3$	507/509/511 [M+H] ⁺	0.65 (B)	6

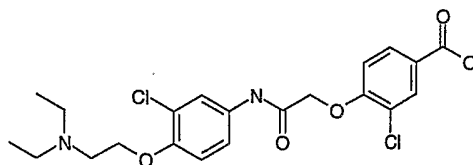
Fließmittel: A) Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak = 95:5:0.5

B) Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak = 90:10:1

C) Dichlormethan / MeOH = 9:1

5

Beispiel 106:



106) 3-Chlor-4-[[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylcarbonyl]-methoxy}-benzoesäure

- 10 Eine Lösung aus 1.8 g (3.835 mmol) 3-Chlor-4-[[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylcarbonyl]-methoxy}-benzoesäuremethylester (aus Beispiel 35) und 2 mL 2 M wässrige NaOH-Lösung in 20 mL MeOH wurde 1 Stunde refluxiert. Die Reaktionslösung wurde i. vac. eingengt, mit Wasser verdünnt und mit HCl schwach

angesäuert. Nach 3 Tagen bei RT wurde die Lösung i. vac. eingengt. Der Rückstand wurde mit kaltem EtOH verrieben und der Niederschlag abfiltriert.

Ausbeute: 230 mg (13 % der Theorie)

$C_{21}H_{24}Cl_2N_2O_5$ (M= 455.342)

5 Ber. Molpeak (M+H)⁺: 454/456/458

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 454/456/458 (Cl₂)

R_f-Wert: 0.05 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1).

Allgemeine Arbeitsvorschrift VI:

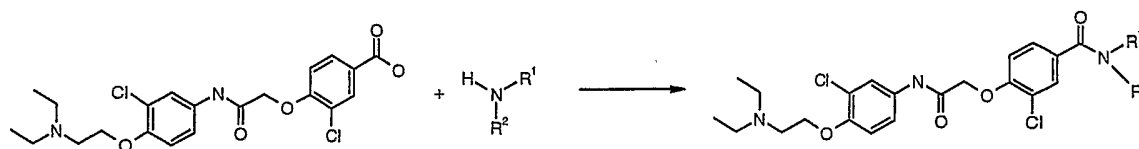
10

Eine Lösung aus 1.0 eq. 3-Chlor-4-[[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylcarbamoyl]-methoxy]-benzoesäure (aus Beispiel 106) und 1.07 eq. TBTU in DMF wird bei RT vorgelegt. Nach Zugabe von 1.07 eq. Triethylamin wird 10 Minuten gerührt. Anschließend wurden 7.0 eq. Amin zugegeben und 16 Stunden bei RT

15 gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser oder 5%iger Natriumcarbonat-Lösung versetzt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und i. vac. getrocknet.


Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift VI wurden folgende Verbindungen hergestellt:

20



wobei in der nachstehenden Tabelle die Produkte über den Rest R¹R²N- definiert und die zugehörigen Edukte kommerziell erhältlich oder aus der Literatur bekannt sind.

25

Bei- spiel	R ¹ R ² N-	Summenformel	Massen- spektrum	R _f -Wert	Aus- beute (%)
107	 aus (NH ₄) ₂ CO ₃	C ₂₁ H ₂₅ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₄	454/456/458 [M+H] ⁺	0.37 (A)	59

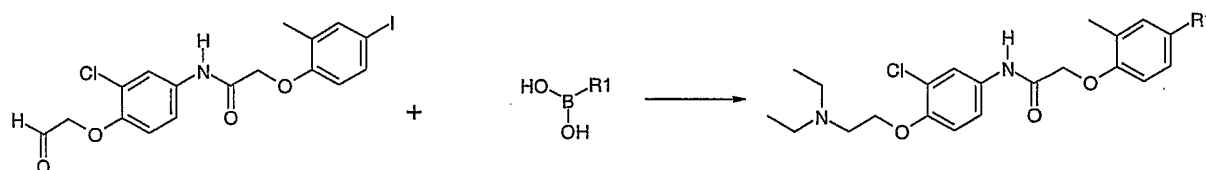
108		$C_{22}H_{27}Cl_2F_3N_3O_4$	468/470/472 [M+H] ⁺	0.38 (A)	57
109		$C_{23}H_{29}Cl_2F_3N_3O_4$	482/484/486 [M+H] ⁺	0.38 (A)	55

Fließmittel: A) Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak = 90:10:1

5 Allgemeine Arbeitsvorschrift VII (Suzuki-Kupplung):

10 Zu einer Lösung des Iodides (1.0 eq.; siehe Beispiel 56) in Toluol und 2M-Natriumcarbonat-Lösung (4.0 eq.) werden nacheinander Boronsäure (2.0 eq.) und Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium (0.1 eq.) gegeben und über Nacht bei 80°C gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 10 % wässrige Na₂CO₃-Lösung versetzt und die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie.

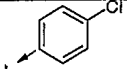
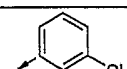
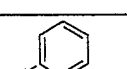
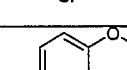
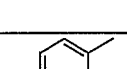
15 Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift VII wurden folgende Verbindungen hergestellt:



20

wobei in der nachstehenden Tabelle die Produkte über den Rest R1 definiert und die zugehörigen Edukte kommerziell erhältlich oder aus der Literatur bekannt sind.

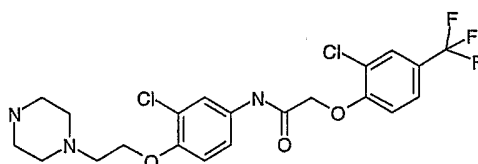
Bei- spiel	R1	Summenformel	Massen- spektrum	R _f -Wert	Aus- beute (%)

110		$C_{27}H_{30}Cl_2N_2O_3$	501/503/505 [M+H] ⁺	0.30 (A)	4
111		$C_{27}H_{30}Cl_2N_2O_3$	501/503/505 [M+H] ⁺	0.30 (A)	4
112		$C_{27}H_{30}Cl_2N_2O_3$	501/503/505 [M+H] ⁺	0.30 (A)	6
113		$C_{28}H_{33}ClN_2O_4$	497/499/501 [M+H] ⁺	0.27 (A)	8
114		$C_{28}H_{33}ClN_2O_4$	481/483 [M+H] ⁺	0.6 (B)	21

Fließmittel: A) Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak = 90:10:1

B) EtOAc / MeOH / konz. wässriger Ammoniak = 90:10:1

5 Beispiel 115:



115) N-[3-Chlor-4-(2-piperazin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

- 0.200 g (0.338 mmol) 4-(2-{2-Chlor-4-[2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-phenoxy}-ethyl)-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (aus Beispiel 103) wurden in 5.0 mL Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von 0.5 mL (6.760 mmol) Trifluoressigsäure wurde 2 Stunden bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde i. vac. eingengt und der Rückstand mit ges. wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert. Die org. Phase wurde über 15 Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und i. vac. eingengt. Die weitere Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie.

Ausbeute: 0.032 g (16 % der Theorie)

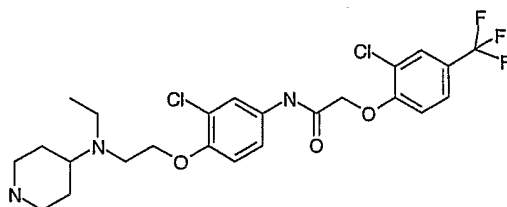
$C_{21}H_{22}Cl_2F_3N_3O_3 \cdot 2 CH_2O_2$ (M= 584.381)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 492/494/496 (Cl₂)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 492/494/496 (Cl₂)

R_f-Wert: 0.22 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1).

Beispiel 116:



5

116) N-{3-Chlor-4-[2-(ethyl-piperidin-4-yl-amino)-ethoxy]-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

0.180 g (0.284 mmol) 4-[(2-{2-Chlor-4-[2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-phenoxy}-ethyl)-ethyl-amino]-piperdin-1-carbonsäure-tert-butylester (aus

- 10 Beispiel 97) wurden in 5.0 mL Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von 0.44 mL (5.680 mmol) Trifluoressigsäure wurde 2 Stunden bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde i. vac. eingengt und der Rückstand mit ges. wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und i. vac. eingengt. Die weitere
- 15 Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie.

Ausbeute: 0.011 g (6 % der Theorie)

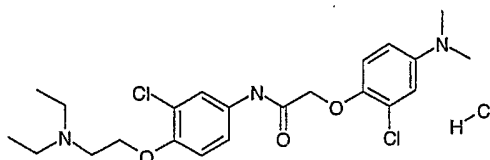
C₂₄H₂₈Cl₂F₃N₃O₃ * 2 CH₂O₂ (M= 626.462)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 534/536/538 (Cl₂)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 534/536/538 (Cl₂)

- 20 R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1).

Beispiel 117:



117) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-dimethylamino-phenoxy)-acetamid

25

94.7 mg (0.200 mmol) 2-(4-Amino-2-chlor-phenoxy)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid (aus Beispiel 118), 0.149 mL (37%ig, 2.000 mmol) Formaldehyd-Lösung und 62.8 mg (1.000 mmol) Natriumcyanoborhydrid wurde bei RT in 5.0 mL Acetonitril vorgelegt. Unter Rühren wurde mit Eisessig pH 4-5 eingestellt.

- 5 Nach 1 Stunde wurde das Reaktionsgemisch mit 12 %iger HCl angesäuert und 10 Minuten gerührt. Anschließend wurde mit 20 %iger Kaliumcarbonat-Lösung schwach alkalisch gestellt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und i. vac. eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel; EtOAc / 10 % konz. wässriger Ammoniak in MeOH 100:0 → 5:95).
- 10 Der ölige Rückstand wurde mit etherischer HCl versetzt, i. vac. eingengt und in 10 mL Isopropanol gelöst. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 0.035 g (36 % der Theorie)

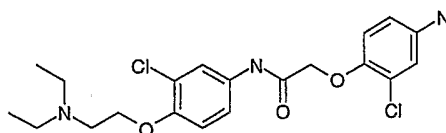
$C_{22}H_{29}Cl_2N_3O_3 \cdot HCl$ (M= 490.862)

- 15 Ber. Molpeak (M+H)⁺: 454/456/458 (Cl₂)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 454/456/458 (Cl₂)

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1)

- 20 Beispiel 118:



118) 2-(4-Amino-2-chlor-phenoxy)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid

- 0.310 g (0.679 mmol) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-nitro-phenoxy)-acetamid (aus Beispiel 66) wurde in 10.0 mL EtOAc gelöst. Nach Zugabe
- 25 von 0.030 g Pt/C (5%) wurde bei RT und 15 psi H₂-Atmosphäre 5 Stunden hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat i. vac. eingengt. Der Rückstand wurde mit wenig EtOH gelöst. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und i. vac. getrocknet.

- 30 Ausbeute: 0.050 g (17 % der Theorie)

$C_{20}H_{25}Cl_2N_3O_3$ (M= 426.347)

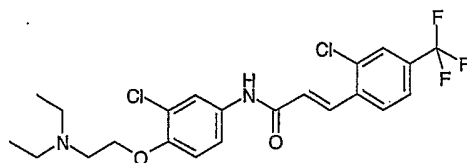
Ber. Molpeak (M+H)⁺: 426/428/430 (Cl₂)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 426/428/430 (Cl₂)

R_f-Wert: 0.24 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1).

5

Beispiel 119:



119) (E)-N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid

- 10 Zu einer Lösung von 0.28 g (1.00 mmol) 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin-hydrochlorid (Zwischenprodukt Z1b), 0.25 g (1.00 mmol) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure (Z37b) und 0.34 g (1.05 mmol) TBTU in 10 mL abs. THF wurde 0.29 mL (2.10 mmol) Triethylamin zugegeben und das Gemisch 1 Stunde bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingengt und der Rückstand mit
- 15 Dichlormethan und Wasser versetzt. Die org. Phase wurde abgetrennt, mit ges. wässriger Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und i. vac. eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient Dichlormethan / 10 % konz. wässriger Ammoniak in MeOH 100:0 → 5:95) gereinigt. Ausbeute: 150 mg (32 % der Theorie)

- 20 C₂₂H₂₃Cl₂F₃N₂O₂ (M= 475.342)

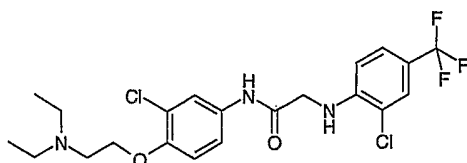
Ber. Molpeak (M+H)⁺: 475/477/479

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 475/477/479 (Cl₂)

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 95:5:1)

25

Beispiel 120:



120) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenylamino)-acetamid

Eine Lösung von 0.228 g (0.511 mmol) 2-Brom-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid-hydrobromid (Zwischenprodukt Z1c) und 0.200 g (1.023 mmol) 2-Chlor-4-trifluormethyl-phenylamin in 5 mL DMF wurde 16 Stunden bei 90 °C und anschließend 24 Stunden bei 120 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt, mit Wasser verdünnt und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Der Rückstand wurde in DMF gelöst und mittels HPLC-MS (Stable Bond C18; 3.5 µm; Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 → 1:9:0.01 über 9 min) gereinigt.

Ausbeute: 11 mg (5 % der Theorie)

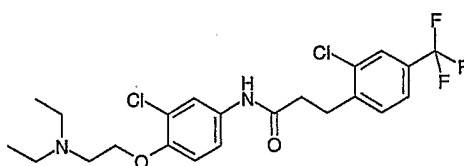
$C_{21}H_{24}Cl_2F_3N_3O_2$ (M= 478.346)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 478/480/482

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 478/480/482 (Cl₂)

R_F-Wert: 0.24 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1).

Beispiel 121:



121a) 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure

Zu einer Suspension von 0.500 g Raney-Nickel in abs. MeOH wurde bei RT 2.00 g (7.981 mmol) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure (Z37b) zugegeben und das Gemisch 4 Stunden bei 50 psi H₂-Atmosphäre hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingengt.

Ausbeute: 1.90 g (94 % der Theorie)

$C_{10}H_8ClF_3O_2$ (M= 252.622)

Ber. Molpeak (M-H)⁻: 251/253

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 251/253 (Cl)

121b) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propionamid

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 119 ausgehend von 0.400 g (1.433 mmol) 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin-hydrochlorid (Zwischenprodukt Z1b) und
5 0.362 g (1.433 mmol) 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure erhalten.

Ausbeute: 340 mg (50% der Theorie)

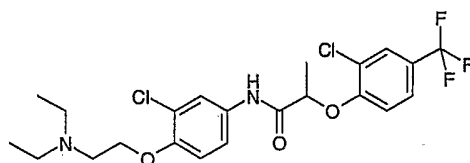
$C_{22}H_{25}Cl_2F_3N_2O_2$ (M= 477.358)

Ber. Molpeak (M-H)⁺: 477/479/481

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 477/479/481 (Cl₂)

10 R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1)

Beispiel 122:



15 122a) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-propionsäure-ethylester

10.00 g (50.87 mmol) 2-Chlor-4-trifluormethyl-phenol, 7.11 mL (55.00 mmol) 2-Brompropionsäure-ethylester und 7.60 g (55 mmol) Kaliumcarbonat in 100 mL DMF wurde 16 Stunden bei 50 °C gerührt und anschließend filtriert. Das Filtrat wurde i. vac. eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten
20 org. Extrakte wurden mit 10% wässriger Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt.

Ausbeute: 14.10 g (93 % der Theorie)

$C_{12}H_{12}ClF_3O_3$ (M= 296.676)

Ber. Molpeak (M+Na)⁺: 319/321

25 gef.: Molpeak (M+Na)⁺: 319/321 (Cl)

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, EtOAc / Petrolether 4:1)

122b) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-propionsäure

Zu einer Lösung von 14.00 g (0.047 mol) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-
30 propionsäure-ethylester in 100 mL EtOH wurde 50 mL (0.100 mol) 2 M wässrige

NaOH-Lösung zugegeben und das Gemisch 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. EtOH wurde i. vac. abgedampft, der Rückstand mit Eiswasser verdünnt und mit 2 M wässriger HCl angesäuert. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und bei 70 °C i. vac. getrocknet.

5 Ausbeute: 12.10 g (96 % der Theorie)

$C_{10}H_8ClF_3O_3$ (M= 268.622)

Ber. Molpeak (M-H)⁺: 267/269

gef.: Molpeak (M-H)⁺: 267/269 (Cl)

10 122c) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-propionamid-hydrochlorid

Zu einer Lösung von 0.364 g (1.500 mmol) 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Zwischenprodukt Z1b), 0.403 g (1.500 mmol) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-propionsäure und 0.562 g (1.750 mmol) TBTU in 10 mL abs. THF wurde

15 0.342 mL (2.000 mmol) Ethyl-diisopropylamin zugegeben und das Gemisch 1 Stunde bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingengt und der Rückstand mit Dichlormethan und Wasser versetzt. Die org. Phase wurde abgetrennt, mit ges. wässriger Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und i. vac. eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient

20 Dichlormethan / 10 % konz. wässriger Ammoniak in MeOH 100:0 → 5:95) gereinigt. Ausbeute: 450 mg (57 % der Theorie)

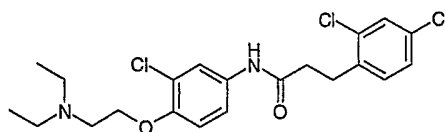
$C_{22}H_{25}Cl_2F_3N_2O_3 \cdot HCl$ (M= 529.818)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 493/495/497

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 493/495/497 (Cl₂)

25 R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 95:5:0.5).

Beispiel 123:



30

123) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(2,4-dichlor-phenyl)-propionamid

- Eine Lösung von 0.271 g (1.236 mmol) (3-(2,4-Dichlor-phenyl)-propionsäure in 3.00 mL Thionylchlorid wurde 2 Stunden bei RT gerührt, i. vac. eingengt und in 10 mL Dichlormethan gelöst. Diese Lösung des Säurechlorids wurde langsam unter Eiskühlung zu einer Lösung von 0.300 (1.236 mmol) 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Zwischenprodukt Z1b) und 0.32 mL (1.854 mmol) Ethyl-diisopropylamin in 10 mL Dichlormethan zugetropft und das Gemisch 16 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. wässriger Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Der Rückstand wurde in EtOAc gelöst und mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1) gereinigt.
- Ausbeute: 60 mg (11 % der Theorie)
- $C_{21}H_{25}Cl_3N_2O_2$ (M= 443.)
- Ber. Molpeak (M-Na)⁺: 441/443/445
- gef.: Molpeak (M-Na)⁺: 441/443/445 (Cl₂)
- R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1)

Beispiel 124:

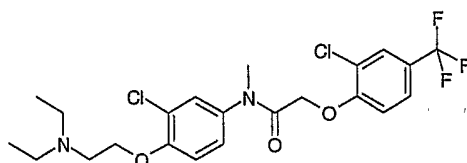


- 124) 1-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(2,4-dichlor-benzyl)-harnstoff
- Zu einer Lösung von 345 mg (1.236 mmol) 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin-hydrochlorid (Zwischenprodukt Z1b) und 0.56 mL (4.000 mmol) Triethylamin in 40 mL THF wurde 203 mg (1.236 mmol) CDT in 4 mL DMF zugegeben und das Gemisch 2 Stunden bei RT gerührt. 176 mg (1.236 mmol) 2,4-Dichlor-benzylamin wurde zugegeben, das Reaktionsgemisch 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt und anschließend i. vac. eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 80:20:1) gereinigt und das Produkt mit Diisopropylether verrieben.
- Ausbeute: 300 mg (55 % der Theorie)
- $C_{20}H_{24}Cl_3N_3O_2$ (M= 444.792)
- Ber. Molpeak (M+H)⁺: 444/446/448

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 444/446/448 (Cl₃)

R_f-Wert: 0.73 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 80:20:1)

5 Beispiel 125:



125a) [3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-carbaminsäure-tert-butylester

Zu einer Lösung von 0.500 g (2.06 mmol) 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin und 0.495 g (2.266 mmol) Boc-Anhydrid in 10 mL Dichlormethan wurde bei RT 0.31 mL (2.266 mmol) Triethylamin zugegeben und das Gemisch 48 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Dichlormethan verdünnt und die org. Phase mit ges. wässriger Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt.

Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger

15 Ammoniak 90:10:1) ergab das Produkt.

Ausbeute: 500 mg (71 % der Theorie)

C₁₇H₂₇ClN₂O₃ (M= 342.869)

Ber. Molpeak (M+H⁺: 343/345

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 343/345 (Cl)

20

125b) [3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-methyl-amin

Unter Stickstoffatmosphäre wurde zu einer Suspension von 165 mg (4.374 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 20 mL abs. THF eine Lösung von 500 mg (1.458 mmol) [3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-carbaminsäure-tert-butylester in 10 mL THF langsam zugetropft und das Gemisch 16 Stunden bei RT gerührt. 165 µL Wasser, 165 µL 15% wässrige NaOH-Lösung und weitere 495 µL Wasser wurde zugegeben und der gebildete Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, i. vac. eingengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1) gereinigt.

30 Ausbeute: 180 mg (48 % der Theorie)

$C_{13}H_{21}ClN_2O$ (M= 256.778)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 257/259

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 257/259 (Cl)

R_f-Wert: 0.61 (Kieselgel, EtOAc / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1)

5

125c) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-methyl-acetamid

10 Zu einer Suspension von 231 mg (0.911 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Zwischenprodukt Z2b) in 5 mL abs. THF wurden 293 mg (0.911 mmol) TBTU und 123 mg (0.911 mmol) HOBT zugegeben und das Gemisch 10 Minuten bei RT gerührt. 180 mg (0.701 mmol) [3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-methylamin und 0.18 mL (1.051 mmol) Ethyl-diisopropylamin wurde zugegeben, das Gemisch 16 Stunden bei RT gerührt und i. vac. eingeeengt. Der Rückstand wurde
15 mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 85:15:1) gereinigt.

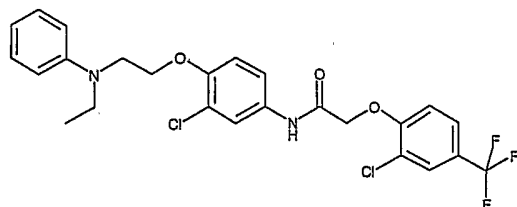
Ausbeute: 150 mg (43 % der Theorie)

$C_{22}H_{25}Cl_2F_3N_2O_3$ (M= 493.357)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 493/495/497

20 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 493/495/497 (Cl₂)

R_f-Wert: 0.416 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1).



25 Beispiel 126:

126) N-{3-Chlor-4-[2-(ethyl-phenyl-amino)-ethoxy]-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluoromethyl-phenoxy)-acetamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift V ausgehend von 0.422 g (0.616 mmol) N-[3-Chlor-4-(2-oxo-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-
30 acetamid (Z3d) und 0.094 mL (0.739 mmol) N-Ethylanilin erhalten.

Ausbeute: 20 mg (6.2% der Theorie)

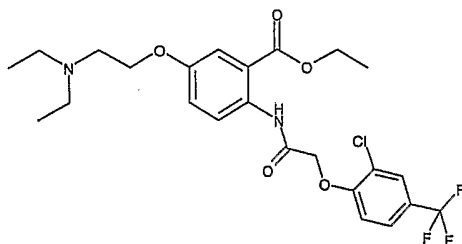
$C_{25}H_{23}Cl_2F_3N_2O_3$ (M= 527.375)

Ber. Molpeak (M-H)⁻: 525/527/529

gef.: Molpeak (M-H)⁻: 525/527/529 (Cl₂)

5 R_f-Wert: 0.94 (Kieselgel, EtOAc)

Beispiel 127:



10 2-[2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-5-(2-diethylamino-ethoxy)-benzoic acid ethylester

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I ausgehend von 1.00 g (3.567 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Z2b) und 0.908 g (3.567 mmol) 2-Amino-5-(2-diethylamino-ethoxy)-benzoic acid ethylester (Z25c) erhalten.

Ausbeute: 1.700 g (92% der Theorie)

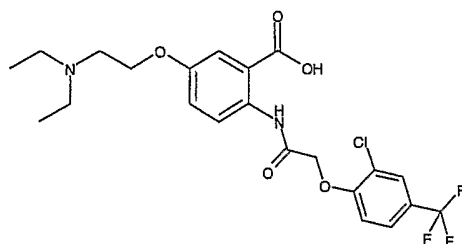
15 $C_{24}H_{28}ClF_3N_2O_5$ (M= 516.949)

Ber. Molpeak (M-H)⁻: 515/517

gef.: Molpeak (M-H)⁻: 515/517 (Cl)

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, EtOAc / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1).

20 Beispiel 128:



128) 2-[2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-5-(2-diethylamino-ethoxy)-benzoic acid

Zu einer Lösung von 0.900 g (1.741 mmol) 2-[2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-5-(2-diethylamino-ethoxy)-benzoic acid ethylester (Beispiel 127) in 30 mL EtOH wurde 10 mL wässr. NaOH (1N) zugegeben und das Gemisch 2 h bei RT

25

gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 10 mL wässr. HCl (1M) angesäuert und 30 Min. mit Ultraschall behandelt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und bei 50 °C i. vac. getrocknet.

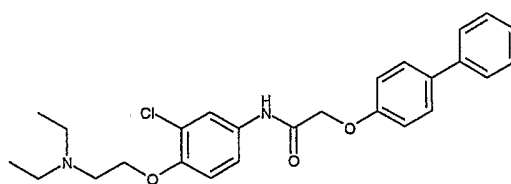
Ausbeute: 0.640 g (75% der Theorie)

5 $C_{22}H_{24}ClF_3N_2O_5$ (M= 488.895)

Ber. Molpeak (M-H)⁻: 487/489

gef.: Molpeak (M-H)⁻: 487/489 (Cl)

Beispiel 129:



10 129) 2-(Biphenyl-4-yloxy)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (Biphenyl-4-yloxy)-essigsäure und 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin hergestellt.

Ausbeute: 0.560 g (58% der Theorie)

15 $C_{26}H_{29}ClN_2O_3$ (M= 452.986)

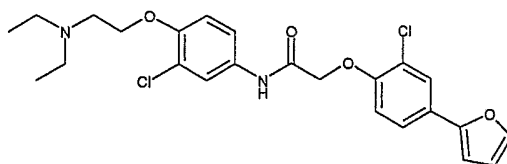
Ber. Molpeak (M+H)⁺: 453/455

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 453/455 (Cl)

R_f-Wert: 0.76 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / Cyclohexan / konz. wässriger

Ammoniak 75:15:15:1).

20 Beispiel 130:



130a) (2-Chlor-4-furan-2-yl-phenoxy)-essigsäure-ethylester

Zu einer Lösung von 1.00 g (3.407 mmol) (4-Brom-2-chlor-phenoxy)-essigsäure-

25 ethylester (Z26), 0.784 g (6.800 mmol) 2-Furanboronsäure und 0.196 g (0.170 mmol)

Tetrakis-triphenylphosphin-palladium in 65 mL Dioxan wurde 3.5 mL wässr.

Natriumcarbonat-Lösung (1 M) zugegeben und das Gemisch 4 h unter Rückfluss

erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT gekühlt, i. vac. eingengt, mit Wasser

verdünnt und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden

mit ges. wässr. Natriumbicarbonat, Wasser und ges. wässr. NaCl gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt. Säulenchromatographie (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 3:1) ergab das Produkt.

Ausbeute: 0.800 g (84% der Theorie)

5 $C_{14}H_{13}ClO_4$ (M= 280.710)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 281/283

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 281/283 (Cl)

R_F-Wert: 0.56 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 3:1).

10 130b) (2-Chlor-4-furan-2-yl-phenoxy)-essigsäure

Zu einer Lösung von 0.280 g (2.672 mmol) (2-Chlor-4-furan-2-yl-phenoxy)-essigsäure-ethylester (130a) in 20 mL abs. EtOH wurde 0.40 g (10.00 mmol) NaOH in 5 mL Wasser zugegeben und das Gemisch 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit halbkonz. wässr. HCl auf pH 1 angesäuert. Der

15 Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im HV getrocknet.

Ausbeute: 0.630 g (93% der Theorie)

$C_{12}H_9ClO_4$ (M= 252.656)

Ber. Molpeak (M-H)⁻: 251/253

gef.: Molpeak (M-H)⁻: 251/253 (Cl)

20

130c) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-furan-2-yl-phenoxy)-acetamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 2-Chlor-4-furan-2-yl-phenoxy)-essigsäure (130b) und 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin

25 (Z1b) hergestellt.

Ausbeute: 0.380 g (79% der Theorie)

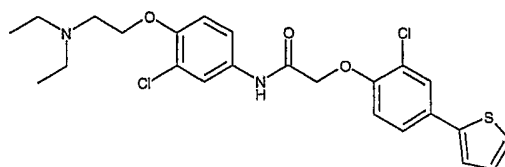
$C_{24}H_{26}Cl_2N_2O_4$ (M= 477.392)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 477/479/481

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 477/479/481 (Cl₂)

30 R_F-Wert: 0.70 (Alox, Dichlormethan / MeOH 30:1).

Beispiel 131:



131a) (2-Chlor-4-thiophen-2-yl-phenoxy)-essigsäure-ethylester

Hergestellt analog Beispiel 130a aus (4-Brom-2-chlor-phenoxy)-essigsäure-ethylester (Z26) und Thiophen-2-boronsäure.

5 Ausbeute: 0.730 g (72% der Theorie)

$C_{14}H_{13}ClO_3S$ (M= 296.775)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 297/299

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 297/299 (Cl)

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 3:1).

10

131b) (2-Chlor-4-thiophen-2-yl-phenoxy)-essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 130b aus (2-Chlor-4-thiophen-2-yl-phenoxy)-essigsäure-ethylester (131a).

Ausbeute: 0.600 g (95% der Theorie)

15 $C_{12}H_9ClO_3S$ (M= 268.721)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 267/269

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 267/269 (Cl)

131c) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-thiophen-2-yl-phenoxy)-acetamid

20

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 2-Chlor-4-thiophen-2-yl-phenoxy)-essigsäure (131b) und 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Z1b) hergestellt.

Ausbeute: 0.410 g (83% der Theorie)

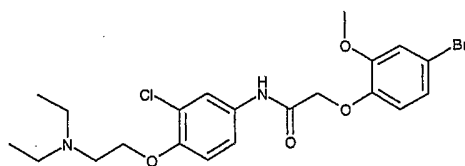
25 $C_{24}H_{26}Cl_2N_2O_3S$ (M= 493.456)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 491/493/495

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 491/493/495 (Cl₂)

R_f-Wert: 0.64 (Alox, Dichlormethan / MeOH 30:1).

30 Beispiel 132:



132a) 2-(4-Brom-2-methoxy-phenoxy)-essigsäure-ethylester

Hergestellt analog Zwischenprodukt Z2a aus Brom-essigsäure-ethylester und 2-Methoxy-4-bromphenol.

- 5 Ausbeute: 3.600 g (83% der Theorie)

$C_{11}H_{13}BrO_4$ (M= 289.128)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 289/291

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 289/291 (Br).

- 10 132b) 2-(4-Brom-2-methoxy-phenoxy)-essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 130b aus 2-(4-Brom-2-methoxy-phenoxy)-essigsäure-ethylester (132a).

Ausbeute: 3.250 g (quant. Ausbeute)

$C_9H_9BrO_4$ (M= 289.128)

- 15 Ber. Molpeak (M+H)⁺: 261/263

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 261/263 (Br).

132c) 2-(4-Brom-2-methoxy-phenoxy)-N-[3-chloro-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid

- 20 Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 2-(4-Brom-2-methoxy-phenoxy)-essigsäure (132b) und 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Z1b) hergestellt.

Ausbeute: 0.050 g (20% der Theorie)

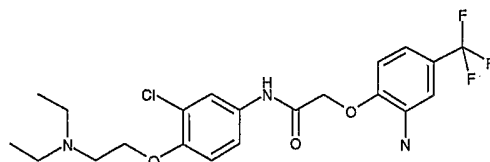
$C_{21}H_{26}BrClN_2O_4$ (M= 485.809)

- 25 Ber. Molpeak (M+H)⁺: 485/487/489

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 485/487/489 (BrCl)

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

Beispiel 133:



133) 2-(2-Amino-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid

Eine Suspension von 0.280 g (0.570 mmol) 2-(2-Amino-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid (Beispiel 65) und 50 mg Raney-Nickel in 10 mL MeOH wurde 5 h bei 50 psi hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeeengt. Säulenchromatographie (Alox, N, Akt. II-III, Gradient Dichlormethan / MeOH 49:1 → 19:1) ergab das Produkt.

Ausbeute: 0.180 g (69% der Theorie)

10 $C_{21}H_{25}ClF_3N_3O_3$ (M= 459.900)

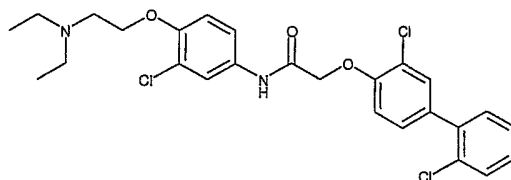
Ber. Molpeak (M+H)⁺: 460/462

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 460/462 (Cl)

R_f-Wert: 0.42 (Alox, Dichlormethan / MeOH 19:1).

15

Beispiel 134:



134a) (3,2'-Dichlor-biphenyl-4-yloxy)-essigsäure-ethylester

Hergestellt analog Beispiel 130a aus (4-Brom-2-chlor-phenoxy)-essigsäure-ethylester (Z26) und 2-Chlorphenylboronsäure.

Ausbeute: 1.070 g (97% der Theorie)

$C_{16}H_{14}Cl_2O_3$ (M= 325.194)

R_f-Wert: 0.58 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 3:1).

25 134b) (3,2'-Dichlor-biphenyl-4-yloxy)-essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 130b aus (3,2'-dichlor-biphenyl-4-yloxy)-essigsäure-ethylester (134a).

Ausbeute: 0.900 g (92% der Theorie)

$C_{14}H_{10}Cl_2O_3$ (M= 297.140)

Ber. Molpeak (M-H)⁻: 295/297/299

gef.: Molpeak (M-H)⁻: 295/297/299 (Cl₂)

134c) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(3,2'-dichlor-biphenyl-4-yloxy)-

5 acetamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (3,2'-dichlor-biphenyl-4-yloxy)-essigsäure (134b) und 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Z1b) hergestellt.

Ausbeute: 0.250 g (48% der Theorie)

10 C₂₆H₂₇Cl₃N₂O₃ (M= 521.876)

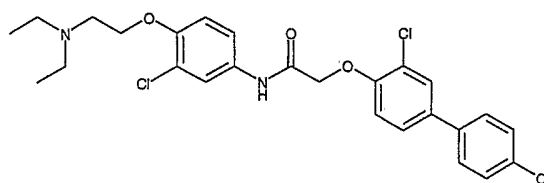
Ber. Molpeak (M+H)⁺: 521/523/525/527

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 521/523/525/527 (Cl₃)

R_f-Wert: 0.65 (Alox, Dichlormethan / MeOH 30:1).

15

Beispiel 135:



135a) (3,4'-Dichlor-biphenyl-4-yloxy)-essigsäure-ethylester

Hergestellt analog Beispiel 130a aus (4-Brom-2-chlor-phenoxy)-essigsäure-ethylester (Z26) und 4-Chlorphenylboronsäure.

20

Ausbeute: 0.430 g (68% der Theorie)

C₁₆H₁₄Cl₂O₃ (M= 325.194)

R_f-Wert: 0.62 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 3:1).

25 135b) (3,4'-Dichlor-biphenyl-4-yloxy)-essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 130b aus (3,4'-dichlor-biphenyl-4-yloxy)-essigsäure-ethylester (135a).

Ausbeute: 0.299 g (76% der Theorie)

C₁₄H₁₀Cl₂O₃ (M= 297.140)

30 Ber. Molpeak (M-H)⁻: 295/297/299

gef.: Molpeak (M-H)⁻: 295/297/299 (Cl₂)

135c) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(3,4'-dichlor-biphenyl-4-yloxy)-acetamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (3,4'-dichlor-biphenyl-4-yloxy)-essigsäure (135b) und 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Z1b) hergestellt.

Ausbeute: 0.280 g (60% der Theorie)

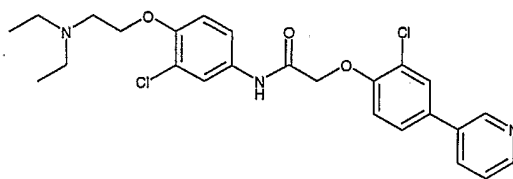
$C_{26}H_{27}Cl_3N_2O_3$ (M= 521.876)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 521/523/525/527

10 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 521/523/525/527 (Cl₃)

R_f-Wert: 0.48 (Alox, Dichlormethan / MeOH 50:1).

Beispiel 136:



15

136a) (2-Chlor-4-pyridin-3-yl-phenoxy)-essigsäure-ethylester

Hergestellt analog Beispiel 130a aus (4-Brom-2-chlor-phenoxy)-essigsäure-ethylester (Z26) und Pyridin-3-boronsäure.

Ausbeute: 0.420 g (58 % der Theorie)

20 $C_{16}H_{14}ClNO_3$ (M= 291.737)

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 1:3).

136b) (2-Chlor-4-pyridin-3-yl-phenoxy)-essigsäure

25 Zu einer Lösung von 0.400 g (1.371 mmol) (2-Chlor-4-pyridin-3-yl-phenoxy)-essigsäure-ethylester in 40 mL abs. EtOH wurde 250 mg (6.250 mmol) NaOH in 10 mL Wasser zugegeben und das Gemisch 1 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit wässr. HCl (1 M) auf pH 7.5 angesäuert, der Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen.

Ausbeute: 0.269 g (74 % der Theorie)

30 $C_{13}H_{10}ClNO_3$ (M= 263.683)

Ber. Molpeak (M+Na)⁺: 264/266

gef.: Molpeak (M+Na)⁺: 264/266 (Cl₃)

136c) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-pyridin-3-yl-phenoxy)-acetamid

- 5 Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (2-Chlor-4-pyridin-3-yl-phenoxy)-essigsäure (136b) und 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Z1b) hergestellt.

Ausbeute: 0.328 g (75% der Theorie)

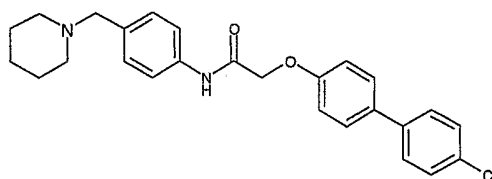
C₂₅H₂₇Cl₂N₃O₃ (M= 488.418)

- 10 Ber. Molpeak (M+H)⁺: 488/490/492

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 488/490/492 (Cl₂)

R_f-Wert: 0.47 (Alox, Dichlormethan / MeOH 30:1).

- 15 Beispiel 137:



137a) (4'-Chlor-biphenyl-4-yloxy)-essigsäure

- Zu einer Lösung von 0.750 g (2.000 mmol) (4'-Chlor-biphenyl-4-yloxy)-essigsäure-tert-butylester in 20 mL Dichlormethan wurde 1.5 mL TFA zugegeben und das Gemisch 16
20 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingengt und mit 1 M wässr. NaOH und EtOAc verdünnt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und bei 80 °C i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 0.522 g (quant. Ausbeute)

C₁₄H₁₁ClO₃ (M= 262.695)

- 25 Ber. Molpeak (M-H)⁻: 261/263

gef.: Molpeak (M-H)⁻: 261/263 (Cl)

137b) 2-(4'-Chlor-biphenyl-4-yloxy)-N-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetamid

- Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (4'-Chlor-biphenyl-4-yloxy)-essigsäure (137a) und 4-Piperidin-ylmethyl-phenylamin hergestellt.

Ausbeute: 0.140 g (40% der Theorie)

$C_{26}H_{27}ClN_2O_2$ (M= 434.970)

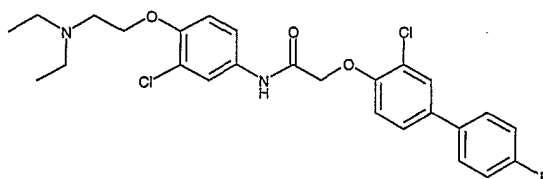
Ber. Molpeak (M+H)⁺: 435/437

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 435/437 (Cl)

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

5

Beispiel 138:



138a) (3-Chlor-4'-fluor-biphenyl-4-yloxy)-essigsäure-ethylester

10 Hergestellt analog Beispiel 130a aus (4-Brom-2-chlor-phenoxy)-essigsäure-ethylester (Z26) und 4-Fluor-phenylboronsäure.

Ausbeute: 0.850 g (81% der Theorie)

$C_{16}H_{14}ClFO_3$ (M= 308.740)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 309/311

15 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 309/311 (Cl)

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 3:1).

138b) (3-Chlor-4'-fluor-biphenyl-4-yloxy)-essigsäure

20 Hergestellt analog Beispiel 130b aus (3-Chlor-4'-fluor-biphenyl-4-yloxy)-essigsäure-ethylester (138a).

Ausbeute: 0.520 g (67% der Theorie)

$C_{14}H_{10}ClFO_3$ (M= 280.685)

Ber. Molpeak (M-H)⁻: 279/281

gef.: Molpeak (M-H)⁻: 279/281 (Cl)

25

138c) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(3-chlor-4'-fluor-biphenyl-4-yloxy)-acetamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (3-Chlor-4'-fluor-biphenyl-4-yloxy)-essigsäure (138b) und 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Z1b) hergestellt.

30

Ausbeute: 0.440 g (87% der Theorie)

$C_{26}H_{27}Cl_2FN_2O_3$ (M= 505.421)

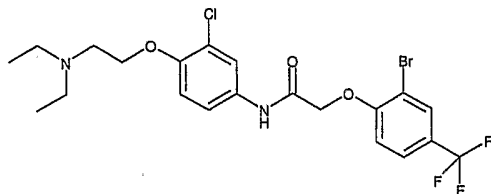
Ber. Molpeak (M+H)⁺: 505/507/509

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 505/507/509 (Cl₂)

R_f-Wert: 0.46 (Alox, Dichlormethan / MeOH 50:1).

5

Beispiel 139:



139a) (2-Brom-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure-ethylester

- 10 Eine Lösung von 2.650 g (11.000 mmol) 2-Brom-4-trifluormethyl-phenol und 1.47 mL 13.20 mmol) Brom-essigsäure-ethylester in 20 mL Hünigbase wurde 5 h bei 120 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit EtOAc verdünnt und die org. Phase mit Wasser, ges. wässr. Natriumbicarbonat und ges. wässr. NaCl gewaschen, über
- 15 Gradient Dichlormethan / MeOH 100:0 → 19:1) ergab das Produkt.

Ausbeute: 2.80 g (78% der Theorie)

$C_{11}H_{10}BrF_3O_3$ (M= 327.100)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 327/329

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 327/329 (Br)

- 20 R_f-Wert: 0.85 (Kieselgel, Dichlormethan).

139b) (2-Brom-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 130b aus (2-Brom-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure-ethylester (139a).

- 25 Ausbeute: 2.150 g (84% der Theorie)

$C_9H_6BrF_3O_3$ (M= 299.046)

Ber. Molpeak (M-H)⁻: 297/299

gef.: Molpeak (M-H)⁻: 297/299 (Br)

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 49:1).

30

139c) 2-(2-Brom-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (2-Brom-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (139b) und 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Z1b) hergestellt.

Ausbeute: 0.450 g (86% der Theorie)

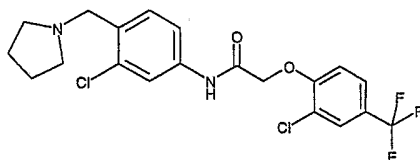
$C_{21}H_{23}BrClF_3N_2O_3$ (M= 523.781)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 523/525/527

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 523/525/527 (BrCl)

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

Beispiel 140:



140a) 1-(2-Chlor-4-nitro-benzyl)-pyrrolidin

Zu einer Lösung von 7.400 g (29.543 mmol) 1-Brommethyl-2-chlor-4-nitro-benzol und 5.00 mL (59.300 mmol) Pyrrolidin in 150 mL Acetonitril wurde 10.50 g (74.452 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben und das Gemisch 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 200 mL Dichlormethan verdünnt, filtriert und das Filtrat i. vac. eingeeengt. Der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen, die org. Phase mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in den nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 6.100 g (86% der Theorie)

$C_{11}H_{13}ClN_2O_2$ (M= 240.691)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 241/243

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 241/243 (Cl)

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 2:1).

140b) 3-Chlor-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenylamin

Eine Suspension von 1.00 g (4.155 mmol) 1-(2-Chlor-4-nitro-benzyl)-pyrrolidin (140a) und 100 mg Raney-Nickel in 30 mL MeOH wurden bei RT und 10 psi hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeeengt.

Ausbeute: 0.840 g (96% der Theorie)

5 $C_{11}H_{15}ClN_2$ (M= 210.709)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 211/213

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 211/213 (Cl)

R_f-Wert: 0.78 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / Cyclohexan / konz. wässr.

Ammoniak 75:15:15:1).

10

140c) N-(3-Chlor-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Z2b) und 3-Chlor-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-

15 phenylamin (140b) hergestellt.

Ausbeute: 0.360 g (51% der Theorie)

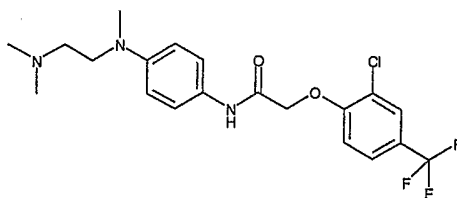
$C_{20}H_{19}Cl_2F_3N_2O_2$ (M= 447.288)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 447/449/451

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 447/449/451 (Cl₂)

20 R_f-Wert: 0.58 (Kieselgel, Dichlormethan / EtOAc / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 350:75:75:10).

Beispiel 141:



25

141a) N,N,N'-Trimethyl-N'-(4-nitro-phenyl)-ethan-1,2-diamin

3.600 g (25.514 mmol) 1-Fluor-4-nitrobenzol und 8.00 mL (62.948 mmol) N,N,N'-Trimethyl-ethylen-1,2-diamin wurden 1 h bei 100 °C gerührt und anschließend auf RT gekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether erschöpfend
30 extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt.

Ausbeute: 5.771 g (quant. Ausbeute)

$C_{11}H_{17}N_3O_2$ (M= 223.277)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 224

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 224

- 5 R_f -Wert: 0.32 (Kieselgel, EtOAc / EtOH / konz. wässr. Ammoniak 50:10:1).

141b) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylbenzol-1,4-diamin

Eine Suspension von 5.770 g (25.842 mmol), N,N'-Trimethyl-N'-(4-nitro-phenyl)-ethan-1,2-diamin (141a) und 0.60 g Pd/C (10%) in EtOH wurde 4.5 h bei 50 psi hydriert. Der

10 Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde sofort weiter umgesetzt.

Ausbeute: 3.162 g (63% der Theorie)

$C_{11}H_{19}N_3$ (M= 1943.294)

- 15 141c) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-{4-[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-phenyl}-acetamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Z2b) und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylbenzol-1,4-diamin (141b) hergestellt.

- 20 Ausbeute: 0.110 g (37% der Theorie)

$C_{20}H_{23}ClF_3N_3O_2$ (M= 429.873)

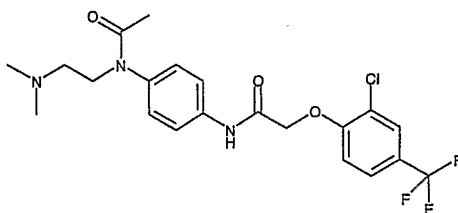
Ber. Molpeak (M+H)⁺: 430/432

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 430/432 (Cl)

R_f -Wert: 0.37 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:1).

25

Beispiel 142:



142a) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(4-nitro-phenyl)-acetamid

- 30 Eine Lösung von 50 g (0.239 mol) N,N-Dimethyl-N'-(4-nitro-phenyl)-ethan-1,2-diamin in 500 mL Essigsäure-anhydrid wurde 3.5 h bei 130 °C gerührt, anschließend i. vac.

eingengt und mit ges. wässr. Natriumbicarbonat neutralisiert. Der Rückstand wurde mit EtOAc erschöpfend extrahiert, die vereinigten org. Phasen über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt.

Ausbeute: 58.36 g (97% der Theorie)

5 $C_{12}H_{17}N_3O_3$ (M= 251.288)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 252

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 252

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:1).

10 142b) N-(4-Amino-phenyl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-acetamid

Hergestellt analog zu Beispiel 141b ausgehend von -(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(4-nitro-phenyl)-acetamid (142a).

Ausbeute: 50.66 g (99% der Theorie)

$C_{12}H_{19}N_3O$ (M= 221.305)

15 Ber. Molpeak (M+H)⁺: 222

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 222

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:1).

20 142c) N-{4-[Acetyl-(2-dimethylamino-ethyl)-amino]-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Z2b) und N-(4-Amino-phenyl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-acetamid (142b) hergestellt.

Ausbeute: 0.200 g (64% der Theorie)

25 $C_{21}H_{23}ClF_3N_3O_3$ (M= 457.884)

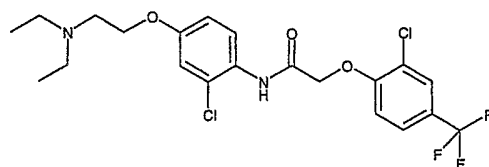
Ber. Molpeak (M+H)⁺: 458/460

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 458/460 (Cl)

R_f-Wert: 0.64 (Alox, Dichlormethan / MeOH 19:1).

30

Beispiel 143:



143) N-[2-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Zu einer Lösung von 0.254 g (0.982 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Z2b) und 0.119 mL (1.080 mmol) N-Methylmorpholin in 20 mL abs. THF wurde bei -10 °C 0.141 mL (1.080 mmol) Chlorameisensäure-isopropylester zugetropft und das Gemisch weitere 10 Min. gerührt. 0.250 g (1.031 mmol) 2-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Z27b) wurde zugegeben, das Gemisch 1 h bei RT gerührt und anschließend i. vac. eingeengt. Wasser wurde zugegeben und die wässrige Phase mit Dichlormethan erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurde über Natriumsulfat getrocknet, i. vac. eingeengt und der Rückstand mit Ether verrührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Ether gewaschen und im HV getrocknet.

Ausbeute: 0.210 g (45% der Theorie)

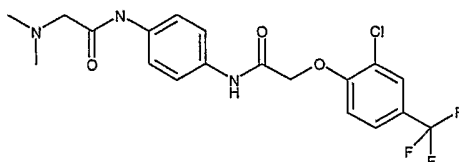
$C_{21}H_{23}Cl_2F_3N_2O_3$ (M= 479.330)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 479/481/483

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 479/481/483 (Cl₂)

R_f-Wert: 0.67 (Alox, Dichlormethan / MeOH 39:1).

Beispiel 144:



144) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[4-(2-dimethylamino-acetyl)-phenyl]-acetamid

Hergestellt analog Beispiel 143 ausgehend von (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Z2b) und N-(4-Amino-phenyl)-2-dimethylamino-acetamid.

Ausbeute: 0.270 g (64% der Theorie)

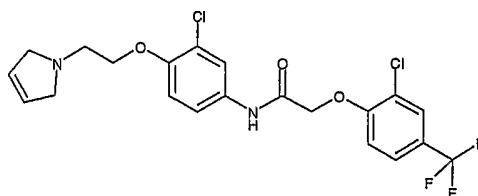
$C_{19}H_{19}ClF_3N_3O_3$ (M= 429.830)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 430/432

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 430/432 (Cl)

R_f-Wert: 0.82 (Alox, Dichlormethan / MeOH 39:1).

Beispiel 145:

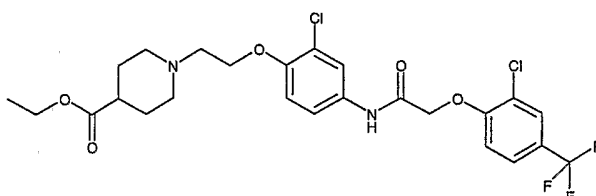


145) N-{3-Chlor-4-[2-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

- 5 Eine Lösung von 0.145 g (0.300 mmol) N-[4-(2-Brom-ethoxy)-3-chlor-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid (Z28b) und 30.6 μ L (0.400 mmol) 2,5-Dihydro-1H-pyrrol in 2 mL Hünigbase wurde 3h bei 80 °C gerührt und anschließend i. vac. eingeengt. Säulenchromatographie (Alox, neutral, Akt. II-III, Gradient Dichlormethan / MeOH 20:0 \rightarrow 19:1) ergab das Produkt.
- 10 Ausbeute: 85 mg (60% der Theorie)
 $C_{21}H_{19}Cl_2F_3N_2O_3$ (M= 475.298)
 Ber. Molpeak (M+H)⁺: 475/477/479
 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 475/477/479 (Cl₂)
 R_f-Wert: 0.35 (Alox, Dichlormethan / MeOH 19:1).

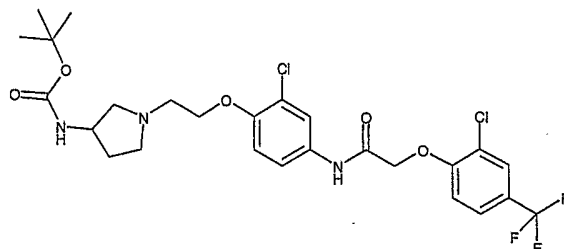
15

Beispiel 146:



- 146) 1-(2-{2-Chlor-4-[2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-carbonsäure-ethylester
- 20 Hergestellt analog zu Beispiel 145 ausgehend von N-[4-(2-Brom-ethoxy)-3-chlor-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid (Z28b) und Piperidin-4-carbonsäure-ethylester.
- Ausbeute: 190 mg (82% der Theorie)
- 25 $C_{25}H_{27}Cl_2F_3N_2O_5$ (M= 563.406)
 Ber. Molpeak (M+H)⁺: 563/565/567
 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 563/565/567 (Cl₂)
 R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

Beispiel 147:



- 5 147) [1-(2-{2-Chlor-4-[2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure-tert-butylester

Hergestellt analog zu Beispiel 145 ausgehend von N-[4-(2-Brom-ethoxy)-3-chlor-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid (Z28b) und Pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure-tert-butylester.

- 10 Ausbeute: 230 mg (95% der Theorie)

$C_{26}H_{30}Cl_2F_3N_3O_5$ (M= 592.447)

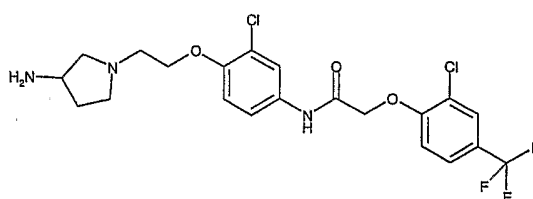
Ber. Molpeak (M+H)⁺: 592/594/596

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 592/594/596 (Cl₂)

R_F-Wert: 0.55 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 19:1).

15

Beispiel 148:



- 148) N-{4-[2-(3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-chlor-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

- 20 Zu einer Lösung von 0.230 g (0.340 mmol) [1-(2-{2-Chlor-4-[2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure-tert-butylester (Beispiel 147) in 2 mL Dichlormethan wurde bei RT 0.80 mL (10.380 mmol) TFA zugegeben und das Gemisch 16 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac.
- 25 eingeengt und der Rückstand mit Ether verrieben. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Ether gewaschen und im HV getrocknet. Das Produkt wurde als Bis-trifluoracetat-Salz erhalten.

Ausbeute: 230 mg (94% der Theorie)

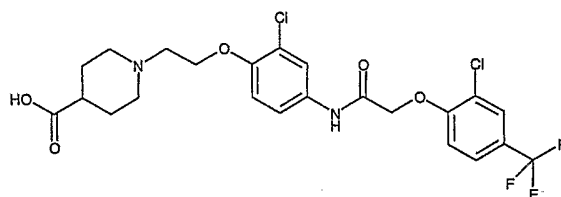
$C_{21}H_{22}Cl_2F_3N_3O_3 \cdot 2 C_2HF_3O_2$ (M= 720.378)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 492/494/496

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 492/494/496 (Cl₂)

5 R_f-Wert: 0.45 (Alox, Dichlormethan / MeOH 19:1).

Beispiel 149:



10 149) 1-(2-{2-Chlor-4-[2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-carbonsäure

Zu einer Lösung von 150 mg (0.270 mmol) 1-(2-{2-Chlor-4-[2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-carbonsäure-ethylester (Beispiel 146) in 4 mL EtOH wurde bei RT 2 mL wässr. NaOH (1 M) zugegeben und das

15 Gemisch 16 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 2 mL wässr. HCl (1 M) neutralisiert, i. vac. eingeeengt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 100 mg (69% der Theorie)

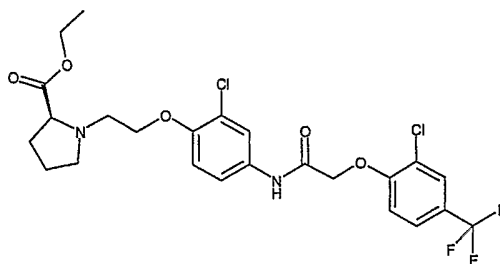
$C_{23}H_{23}Cl_2F_3N_2O_5$ (M= 535.351)

20 Ber. Molpeak (M+H)⁺: 535/537/539

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 535/537/539 (Cl₂)

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 4:1).

25 Beispiel 150:



150) (S)-1-(2-{2-Chlor-4-[2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure-ethylester

Hergestellt analog zu Beispiel 145 ausgehend von N-[4-(2-Brom-ethoxy)-3-chlor-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid (Z28b) und (S)-Pyrrolidin-2-carbonsäure-ethylester.

Ausbeute: 200 mg (89% der Theorie)

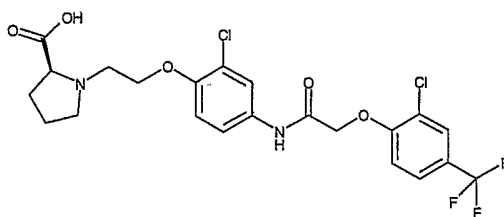
$C_{24}H_{25}Cl_2F_3N_2O_5$ (M= 549.378)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 549/551/553

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 549/551/553 (Cl₂)

10 R_f-Wert: 0.53 (Alox, Dichlormethan / MeOH 49:1).

Beispiel 151:



15 151) (S)-1-(2-{2-Chlor-4-[2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 149 ausgehend von (S)-1-(2-{2-Chlor-4-[2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure-ethylester (Beispiel 150).

20 Ausbeute: 114 mg (30% der Theorie)

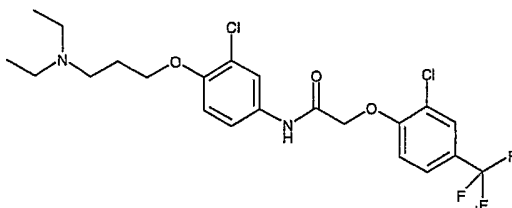
$C_{22}H_{21}Cl_2F_3N_2O_5$ (M= 521.324)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 521/523/525

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 521/523/525 (Cl₂).

25

Beispiel 152:



152) N-[3-Chlor-4-(3-diethylamino-propoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Hergestellt analog Beispiel 145 ausgehend von N-[4-(2-Brom-ethoxy)-3-chlor-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid (Z28b) und 3-Chlor-4-(3-diethylamino-propoxy)-phenylamin (Z29b).

Ausbeute: 330 mg (68% der Theorie)

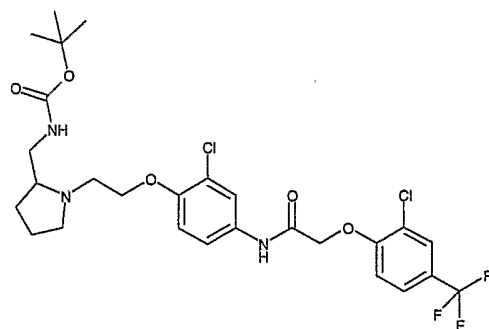
$C_{22}H_{25}Cl_2F_3N_2O_3$ (M= 493.357)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 493/495/497

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 493/495/497 (Cl₂).

10 R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:0.1).

Beispiel 153:



15 153) [1-(2-{2-Chlor-4-[2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamin]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-ylmethyl]-carbaminsäure-tert-butyl-ester

Hergestellt analog Beispiel 143 ausgehend von N-[4-(2-Brom-ethoxy)-3-chlor-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid (Z28b) und Pyrrolidin-2-ylmethyl-carbaminsäure-tert-butylester.

20 Ausbeute: 280 mg (quant. Ausbeute)

$C_{27}H_{32}Cl_2F_3N_3O_5$ (M= 606.474)

Ber. Molpeak (M-H)⁻: 604/606/608

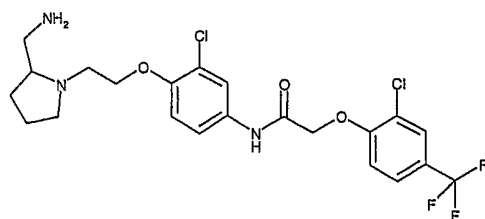
gef.: Molpeak (M-H)⁻: 604/606/608 (Cl₂).

R_f-Wert: 0.85 (Alox, Dichlormethan / MeOH 19:1).

25

Beispiel 154:

174



154) N-{4-[2-(2-Aminomethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-chlor-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Hergestellt analog Beispiel 148 ausgehend von [1-(2-{2-Chlor-4-[2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetyl-amino]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-ylmethyl]-carbaminsäure-tert-butyl-ester (Beispiel 153).

Ausbeute: 280 mg (quant. Ausbeute)

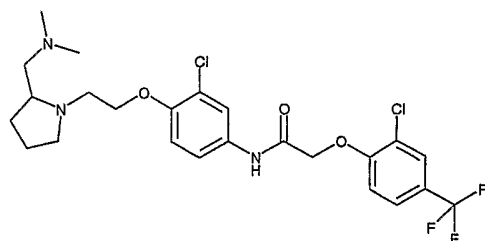
$C_{22}H_{24}Cl_2F_3N_3O_3 \cdot C_2HF_3O_2$ (M= 734.405)

Ber. Molpeak (M-H)⁻: 504/506/508

10 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 504/506/508 (Cl₂).

R_f-Wert: 0.14 (Alox, Dichlormethan / MeOH 19:1).

Beispiel 155:



15

155) N-{3-Chlor-4-[2-(2-dimethylaminomethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Zu einer Lösung von 250 mg (0.340 mmol) N-{4-[2-(2-Aminomethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-chlor-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid (Beispiel 154) in 7 mL MeOH wurde 0.46 mL (6.080 mmol) Formaldehyd (37% in Wasser) zugegeben und das Gemisch 1 h bei RT gerührt. 103 mg (2.720 mmol) Natriumborhydrid wurde portionenweise zugegeben und weitere 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeeengt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die org. Phase wurde mit ges. wässr. Natriumbicarbonat gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 49:1) ergab das Produkt.

25

Ausbeute: 170 mg (94% der Theorie)

$C_{24}H_{28}Cl_2F_3N_3O_3$ (M= 534.410)

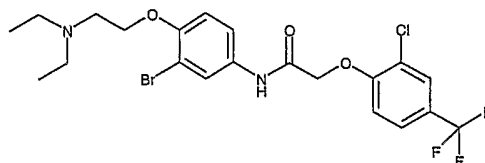
Ber. Molpeak (M+H)⁺: 534/536/538

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 534/536/538 (Cl₂).

R_f-Wert: 0.58 (Alox, Dichlormethan / MeOH 19:1).

5

Beispiel 156:



156) N-[3-Brom-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-
acetamid

10

Hergestellt analog Beispiel 143 ausgehend von (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-
essigsäure (Z2b) und 3-Brom-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Z30b).

Ausbeute: 0.310 g (60% der Theorie)

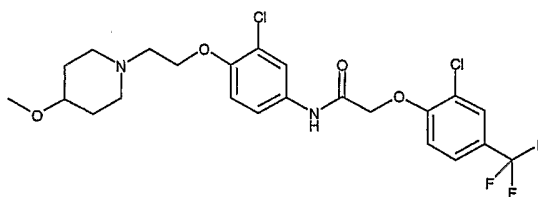
$C_{21}H_{23}BrClF_3N_2O_3$ (M= 523.781)

15 Ber. Molpeak (M+H)⁺: 523/525/527

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 523/525/527 (BrCl).

R_f-Wert: 0.64 (Alox, Dichlormethan / MeOH 39:1).

20 Beispiel 157:



157) N-[3-Chlor-4-[2-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl]-2-(2-chlor-4-
trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Hergestellt analog Beispiel 145 ausgehend von N-[4-(2-Brom-ethoxy)-3-chlor-phenyl]-
2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid (Z28b) und 4-Methoxy-piperidin.

25

Ausbeute: 0.200 g (94% der Theorie)

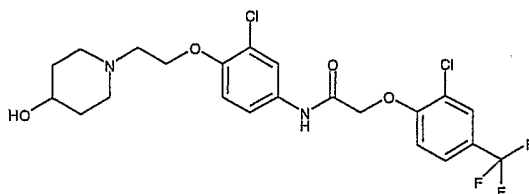
$C_{23}H_{25}Cl_2F_3N_2O_4$ (M= 521.368)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 521/523/525

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 521/523/525 (Cl₂).

R_f-Wert: 0.75 (Alox, Dichlormethan / MeOH 49:1).

Beispiel 158:



5

158) N-[3-Chlor-4-[2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Hergestellt analog Beispiel 145 ausgehend von N-[4-(2-Brom-ethoxy)-3-chlor-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid (Z28b) und 4-Hydroxy-piperidin.

10 Ausbeute: 0.190 g (91% der Theorie)

C₂₂H₂₃Cl₂F₃N₂O₄ (M= 507.341)

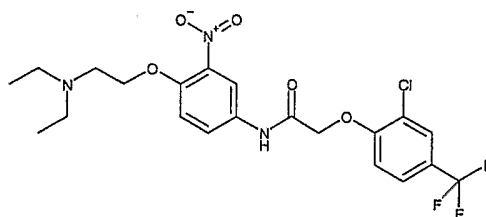
Ber. Molpeak (M+H)⁺: 507/509/511

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 507/509/511 (Cl₂).

R_f-Wert: 0.55 (Alox, Dichlormethan / MeOH 19:1).

15

Beispiel 159:



20

159) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-nitro-phenyl]-acetamid

Hergestellt analog zu Beispiel 143 ausgehend von (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Z2b) und 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-nitro-phenylamin (Z31a).

Ausbeute: 0.410 g (45% der Theorie)

C₂₁H₂₃ClF₃N₃O₅ (M= 489.883)

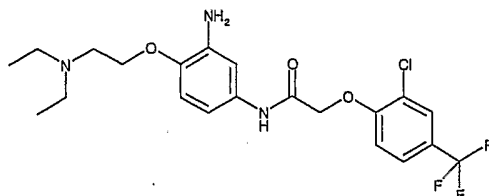
25

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 490/492

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 490/492 (Cl).

R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

Beispiel 160:



160) N-[3-Amino-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Eine Suspension von 330 mg (0.674 mmol) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-nitro-phenyl]-acetamid (Beispiel 160) und 200 mg Raney-Nickel wurde bei RT und 3 bar hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingengt.

Ausbeute: 0.310 g (quant. Ausbeute)

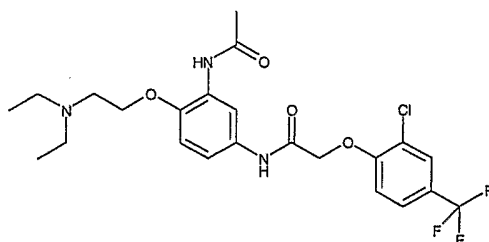
$C_{21}H_{25}ClF_3N_3O_3$ (M= 459.900)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 460/462

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 460/462 (Cl).

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

Beispiel 161:



161) N-[3-Acetylamino-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Eine Lösung von 100 mg (0.217 mmol) N-[3-Amino-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid (Beispiel 160) in 10 mL Essigsäureanhydrid wurde 3 h bei 100 °C gerührt und anschließend i. vac. eingengt. Der Rückstand wurde mit ges. wässr. Natriumbicarbonat versetzt und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurde über Natriumsulfat getrocknet, i. vac. eingengt und der Rückstand mit Ether verrührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Ether gewaschen und im HV getrocknet.

Ausbeute: 0.108 g (quant. Ausbeute)

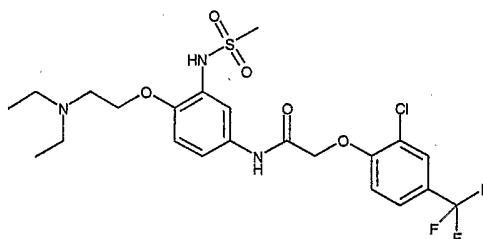
$C_{23}H_{27}ClF_3N_3O_4$ (M= 501.938)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 502/504

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 502/504 (Cl).

5 R_f -Wert: 0.42 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

Beispiel 162:



10 162) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methansulfon-ylamino-phenyl]-acetamid

Eine Lösung von 100 mg (0.217 mmol) N-[3-Amino-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid (Beispiel 160) in 5 mL Pyridin wurde bei 0 °C 18 μ L (0.239 mmol) Methansulfonylchlorid zugegeben, das Gemisch langsam auf
15 RT erwärmt und bei RT 3 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen und die wässr. Phase mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Der Rückstand wurde lyophilisiert.

Ausbeute: 0.080 g (87% der Theorie)

20 $C_{22}H_{27}ClF_3N_3O_5S$ (M= 537.990)

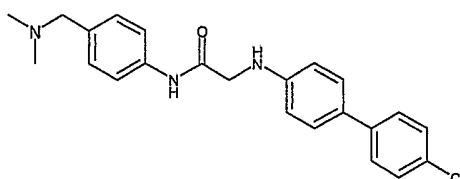
Ber. Molpeak (M+H)⁺: 538/540

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 538/540 (Cl).

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

25

Beispiel 163:



163a) 2-(4-Brom-phenylamino)-N-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-acetamid
Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (4-Brom-phenylamino)-essigsäure und 4-Dimethylaminomethyl-phenylamin hergestellt.
Ausbeute: 1.340 g (28% der Theorie)

5 $C_{17}H_{20}BrN_3O$ (M= 362.272)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 362/364

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 362/364 (Cl).

R_f-Wert: 0.68 (Alox, Dichlormethan / MeOH 19:1).

10 163b) 2-(4'-Chlor-biphenyl-4-ylamino)-N-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-acetamid
Hergestellt analog zu Beispiel 130a ausgehend von 2-(4-Brom-phenylamino)-N-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-acetamid (Beispiel 163a) und 4-Chlor-phenylboronsäure.

Ausbeute: 0.160 g (41% der Theorie)

15 $C_{23}H_{24}ClN_3O$ (M= 393.920)

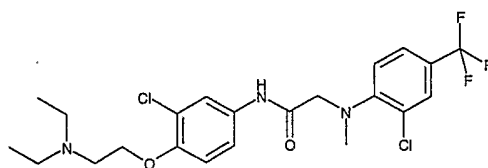
Ber. Molpeak (M+H)⁺: 394/396

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 394/396 (Cl).

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:1).

20

Beispiel 164:



164a) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-methyl-amin

Zu einer Lösung von 2.100 g (10.738 mmol) 2-Chlor-4-trifluormethoxy-phenylamin in

25 10 mL DMF wurde unter Stickstoff-Atmosphäre 7.04 mL (59.059 mmol) N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal zugegeben und das Gemisch 5 h bei 60 °C und 16 h bei RT gerührt. 1.421 g (37.583 mmol) Natriumborhydrid wurde zugegeben und das Gemisch weiter 3 h bei 60 °C gerührt. Ges. wässr. Natriumbicarbonat wurde zugegeben und das Gemisch mit EtOAc extrahiert. Die org. Phase wurde über Natriumsulfat
30 getrocknet und i. vac. bei 30 °C eingengt. Säulenchromatographie (Kieselgel, Petrolether) ergab das Produkt.

Ausbeute: 1.100 g (49% der Theorie)

$C_8H_7ClF_3N$ ($M = 209.600$)

Ber. Molpeak ($M+H$)⁺: 210/212

gef.: Molpeak ($M+H$)⁺: 210/212 (Cl).

R_f -Wert: 0.75 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 9:1).

5

164b) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-[(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-methyl-amino]-acetamid

Eine Lösung von 0.200 g (0.450 mmol) 2-Brom-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid-hydrobromid und 0.141 g (0.675 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-methyl-amin (Beispiel 164a) in 2 mL DMF wurde 2 h in der Mikrowelle auf 100 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingengt, mit 3 mL DMF verdünnt und mittels HPLC-MS (Stable Bond C18; 3.5 μ m; Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 \rightarrow 1:9:0.01 über 9 min) gereinigt. Das Produkt wurde als Formiat-Salz erhalten.

10

15 Ausbeute: 36 mg (15% der Theorie)

$C_{22}H_{26}Cl_2F_3N_3O_2 \cdot CH_2O_2$ ($M = 538.399$)

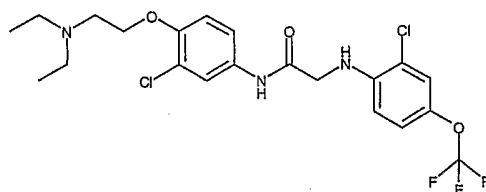
Ber. Molpeak ($M+H$)⁺: 492/494/496

gef.: Molpeak ($M+H$)⁺: 492/494/496 (Cl₂).

R_f -Wert: 0.69 (Kieselgel, EtOAc / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:1).

20

Beispiel 165:



165a) (2-Chlor-4-trifluormethoxy-phenyl-amino)-essigsäure-ethylester

25 Zu einer Lösung von 0.95 g (4.266 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-methyl-amin in 10 mL Hünigbase wurde bei RT 0.566 mL (5.000 mmol) Bromessigsäure-ethylester zugegeben und das Gemisch 4 h unter Rückfluss erhitzt. Wasser wurde zugegeben und die wässr. Phase mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit Wasser, ges. wässr. Natriumbicarbonat und ges. wässr. NaCl gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Das Rohprodukt

30 wurde ohne weitere Reinigung in den nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 1.200 g (57% der Theorie)

$C_{11}H_{11}ClF_3NO_3$ (M= 297.663)

R_f -Wert: 0.68 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 3:1).

5 165b) (2-Chlor-4-trifluormethoxy-phenyl-amino)-essigsäure

Hergestellt analog Zwischenprodukt Z2b ausgehend von [(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-methyl-amino]-essigsäure-ethylester (Beispiel 165a).

Ausbeute: 0.630 g (97% der Theorie)

$C_9H_7ClF_3NO_3$ (M= 209.600)

10 Ber. Molpeak (M+H)⁺: 210/212

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 210/212 (Cl).

R_f -Wert: 0.75 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 9:1).

15 165c) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethoxy-phenylamino)-acetamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (2-Chlor-4-trifluormethoxy-phenyl-amino)-essigsäure (Beispiel 165b) und 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Z1b) hergestellt.

Ausbeute: 0.220 g (44% der Theorie)

20 $C_{21}H_{24}Cl_2F_3N_3O_3$ (M= 494.345)

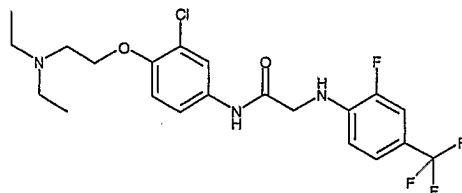
Ber. Molpeak (M-H)⁻: 492/494/496

gef.: Molpeak (M-H)⁻: 492/494/496 (Cl).

R_f -Wert: 0.48 (Alox, Dichlormethan / MeOH 30:1).

25

Beispiel 166:



166a) (2-Fluor-4-trifluormethyl-phenylamino)-essigsäure-ethylester

Hergestellt analog Beispiel 165a ausgehend von 2-Fluor-4-trifluormethyl-phenylamin

30 und Bromessigsäure-ethylester. Das Rohprodukt wurde mittels

Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient Dichlormethan / MeOH 20:0 → 19:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.980 g (82% der Theorie)

$C_{11}H_{11}F_4NO_2$ (M= 265.209)

5 Ber. Molpeak (M+H)⁺: 266

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 266

R_f-Wert: 0.72 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 3:1).

166b) (2-Fluor-4-trifluormethyl-phenylamino)-essigsäure

10 Hergestellt analog Zwischenprodukt Z2b ausgehend von (2-Fluor-4-trifluormethyl-phenylamino)-essigsäure-ethylester (Beispiel 166a). Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient Dichlormethan / MeOH 20:0 → 19:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.670 g (79% der Theorie)

15 $C_9H_7F_4NO_2$ (M= 237.155)

Ber. Molpeak (M-H)⁻: 236

gef.: Molpeak (M-H)⁻: 236.

166c) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-fluor-4-trifluormethyl-phenylamino)-acetamid

20

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I ausgehend von (2-Fluor-4-trifluormethyl-phenylamino)-essigsäure (Beispiel 166b) und 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Z1b) erhalten.

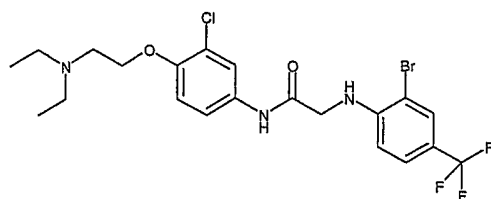
Ausbeute: 0.150 g (32% der Theorie)

25 $C_{21}H_{24}ClF_4N_3O_2$ (M= 461.891)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 462/464

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 462/464 (Cl)

30 Beispiel 167:



167a) (2-Brom-4-trifluormethyl-phenylamino)-essigsäure-ethylester

Hergestellt analog Beispiel 166a ausgehend von 2-Brom-4-trifluormethyl-phenylamin und Bromessigsäure-ethylester.

Ausbeute: 1.200 g (36% der Theorie)

5 $C_{11}H_{11}BrF_3NO_2$ (M= 326.115)

R_f-Wert: 0.72 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 3:1).

167b) (2-Brom-4-trifluormethyl-phenylamino)-essigsäure

Hergestellt analog Zwischenprodukt Z2b ausgehend von (2-Brom-4-trifluormethyl-phenylamino)-essigsäure-ethylester (Beispiel 167a).

10

Ausbeute: 0.438 g (quant. Ausbeute)

$C_9H_7BrF_3NO_2$ (M= 298.061)

Ber. Molpeak (M-H)⁻: 296/298

gef.: Molpeak (M-H)⁻: 296/298.

15

167c) 2-(2-Brom-4-trifluormethyl-phenylamino)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I ausgehend von (2-Brom-4-trifluormethyl-phenylamino)-essigsäure (Beispiel 167b) und 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Z1b) erhalten.

20

Ausbeute: 0.300 g (84% der Theorie)

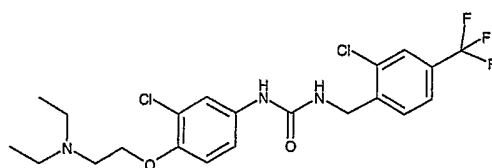
$C_{21}H_{24}BrClF_3N_3O_2$ (M= 522.797)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 522/524/526

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 522/524/526 (BrCl)

25 R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

Beispiel 168:



30 168a) 2-Chlor-4-trifluormethyl-benzylamin

Eine Suspension von 1.000 g (4.865 mmol) 2-Chlor-4-trifluormethyl-benzonitril und 100 mg Raney-Nickel in konz. methanolischem Ammoniak wurde 20 h bei RT und 3 bar hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingengt.

Ausbeute: 0.870 g (85% der Theorie)

5 $C_8H_7ClF_3N$ (M= 209.600)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 210/212

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 210/212 (Cl)

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 2:1).

10 168b) 1-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-benzyl)-harnstoff

Zu einer Lösung von 0.870 g (4.151 mmol) 2-Chlor-4-trifluormethyl-benzylamin

(Beispiel 168a) in 50 mL abs. THF wurde bei 0 °C 0.770 g (4.457 mmol) CDT

15 zugegeben und das Gemisch 1 h bei RT gerührt. 1.080 g (4.449 mmol) 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Z1b) wurde zugegeben und das Gemisch 5 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingengt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die org. Phase wurde mit 15% wässr. Kaliumcarbonat gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Diisopropylether verrieben, der Niederschlag abfiltriert, mit Diisopropylether

20 gewaschen und im HV getrocknet.

Ausbeute: 0.570 g (29% der Theorie)

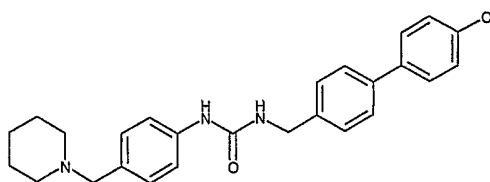
$C_{21}H_{24}Cl_2F_3N_3O_2$ (M= 478.346)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 478/480/482

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 478/480/482 (Cl₂)

25 R_f-Wert: 0.36 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / Cyclohexan / konz. wässr. Ammoniak 70:15:15:2).

Beispiel 169:



30

169) 1-(4'-Chlor-biphenyl-4-ylmethyl)-3-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 168b ausgehend von C-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-methylamin und 4-Piperidin-1-ylmethyl-phenylamin. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Alox, neutral, Akt. II-III, Dichlormethan / MeOH 98:2) gereinigt.

5 Ausbeute: 0.390 g (90% der Theorie)

$C_{26}H_{28}ClN_3O$ (M= 433.986)

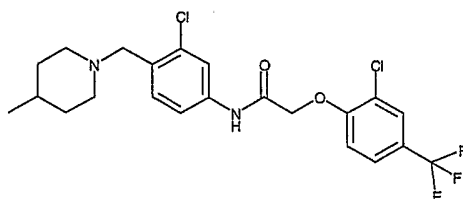
Ber. Molpeak (M+H)⁺: 434/436

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 434/436 (Cl)

R_f-Wert: 0.42 (Alox, Dichlormethan / MeOH 39:1).

10

Beispiel 170:



170) N-[3-Chlor-4-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-
15 phenoxy)-acetamid

Zu einer Lösung von 0.206 g (0.500 mmol) N-(3-Chlor-4-chlormethyl-phenyl)-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid (Z32b) in 5 mL abs. THF wurde 0.24 mL (2.000 mmol) 4-Methylpiperidin zugegeben und das Gemisch 2 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen, der Niederschlag
20 abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im HV getrocknet.

Ausbeute: 0.214 g (90% der Theorie)

$C_{22}H_{23}Cl_2F_3N_2O_2$ (M= 475.342)

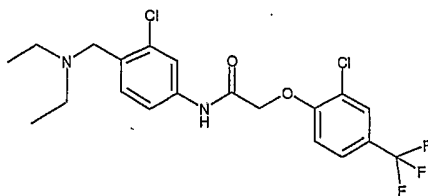
Ber. Molpeak (M+H)⁺: 475/477/479

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 475/477/479 (Cl₂)

25 R_f-Wert: 0.66 (Alox, Petrolether / EtOAc 3:1).

Beispiel 171:

186



171) N-(3-Chlor-4-diethylaminomethyl-phenyl)-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Hergestellt analog Beispiel 170 ausgehend von N-(3-Chlor-4-chlormethyl-phenyl)-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid (Z32b) und Diethylamin. Das Rohprodukt wurde aus Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 0.154 g (69% der Theorie)

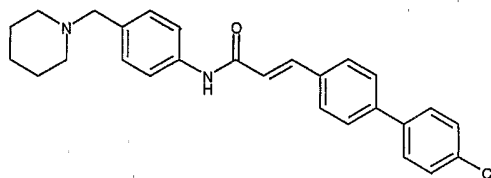
$C_{20}H_{21}Cl_2F_3N_2O_2$ (M= 449.304)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 449/451/453

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 449/451/453 (Cl₂)

R_f-Wert: 0.53 (Alox, Petrolether / EtOAc 3:1).

Beispiel 172:



172) (E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-N-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-acrylamid

Eine Lösung von 0.544 g (2.103 mmol) (E)-3-(4'-Chloro-biphenyl-4-yl)-acrylsäure, 0.440 g (2.313 mmol) 4-Piperidin-1-ylmethyl-phenylamin, 0.736 g (2.313 mmol) TBTU, 0.313 g (2.313 mmol) HOBt und 1.025 mL (7.361 mmol) Triethylamin in 10 mL DMF wurde 3 h bei RT gerührt und dann auf Eiswasser und wenig EtOAc gegossen. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und i. vac. bei 80 °C getrocknet. Ausbeute: 0.154 g (69% der Theorie)

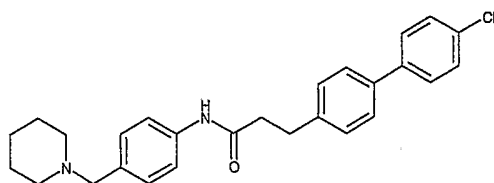
$C_{27}H_{27}ClN_2O$ (M= 430.982)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 431/433

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 431/433 (Cl)

R_f-Wert: 0.31 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

Beispiel 173:



173) 3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-N-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-propionamid

Eine Suspension von 0.200 g (0.464 mmol) (E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-N-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-acrylamid (Beispiel 172) und 100 mg Raney-Nickel in 50 mL EtOAc wurde bei RT und 50 psi hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat i. vac. eingengt und der Rückstand mit Ether verrieben. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Ether gewaschen und bei 50 °C i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 55 mg (27% der Theorie)

10 $C_{27}H_{29}ClN_2O$ (M= 432.998)

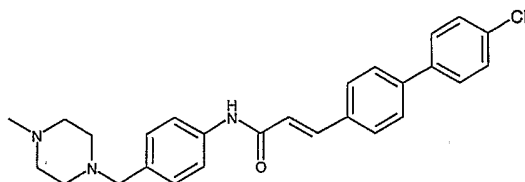
Ber. Molpeak (M+H)⁺: 433/435

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 433/435 (Cl)

R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

15

Beispiel 174:



174) (E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-N-[4-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-acrylamid

20 Hergestellt analog Beispiel 172 ausgehend von (E)-3-(4'-Chloro-biphenyl-4-yl)-acrylsäure und 4-(4-Methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenylamin. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:0.1) gereinigt.

Ausbeute: 0.410 g (61% der Theorie)

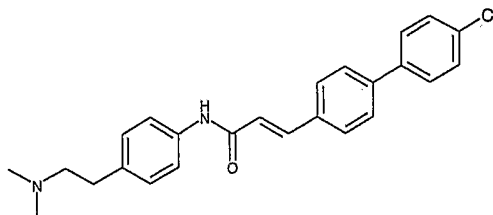
25 $C_{27}H_{28}ClN_3O$ (M= 445.997)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 446/448

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 446/448 (Cl)

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

Beispiel 175:



175) (E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-N-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-phenyl]-acrylamid

5 Hergestellt analog Beispiel 172 ausgehend von (E)-3-(4'-Chloro-biphenyl-4-yl)-acrylsäure und 4-(2-Dimethylamino-ethyl)-phenylamin.

Ausbeute: 0.350 g (58% der Theorie)

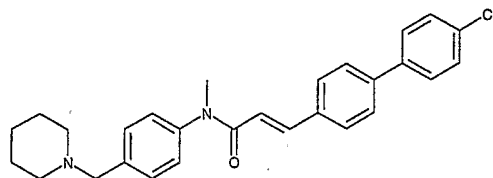
$C_{25}H_{25}ClN_2O$ (M= 404.944)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 405/407

10 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 405/407 (Cl)

R_F-Wert: 0.40 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:0.1).

Beispiel 176:



15 176) (E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-N-methyl-N-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-acrylamid

Hergestellt analog Beispiel 172 ausgehend von (E)-3-(4'-Chloro-biphenyl-4-yl)-acrylsäure und Methyl-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-amin.

20 Ausbeute: 0.200 g (45% der Theorie)

$C_{28}H_{29}ClN_2O$ (M= 445.009)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 445/447

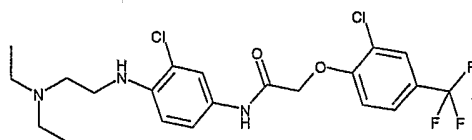
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 445/447 (Cl)

R_F-Wert: 0.60 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:0.1).

25

Beispiel 177:

189



177) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethylamino)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I ausgehend von 0.270 g (1.060 mmol) (2-Chloro-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Z2b) und 0.260 g (1.080 mmol) 2-Chlor-*N'*-(2-diethylamino-ethyl)-benzol-1,4-diamin (Z42b) hergestellt.

Ausbeute: 0.340 g (67% der Theorie)

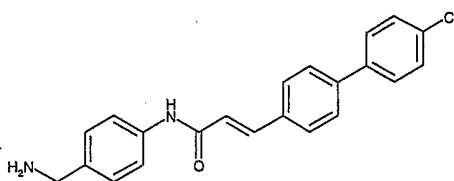
$C_{21}H_{24}Cl_2N_3O_2$ (M= 478.346)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 478/480/482

10 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 478/480/482 (Cl₂)

R_f-Wert: 0.45 (Alox, Dichlormethan / MeOH 45:1).

Beispiel 178:



178a) {4-[(E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-acryloylamino]-benzyl}-carbaminsäure-tert-butylester

Hergestellt analog Beispiel 172 ausgehend von (E)-3-(4'-Chloro-biphenyl-4-yl)-acrylsäure und (4-Amino-benzyl)-carbaminsäure-tert-butylester. Das Rohprodukt wurde mit MeOH verrührt, der Niederschlag abfiltriert und im HV getrocknet.

Ausbeute: 1.000 g (72% der Theorie)

$C_{27}H_{27}ClN_2O_3$ (M= 462.981)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 463/465

25 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 463/465 (Cl)

R_f-Wert: 0.70 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

178b) (E)-N-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-acrylamid

Zu einer Suspension von 0.950 g (2.050 mmol) {4-[(E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-acryloylamino]-benzyl}-carbaminsäure-tert-butylester in 50 mL abs. Dichlormethan wurde bei RT 5 mL TFA zugegeben und das Gemisch 2 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingengt, mit Toluol versetzt und erneut i. vac.

- 5 eingengt. Der Rückstand wurde mit Ether verrieben, der Niederschlag abfiltriert und i. vac. bei 80 °C getrocknet. Das Produkt wurde als Trifluoracetat-Salz erhalten.

Ausbeute: 0.930 g (95% der Theorie)

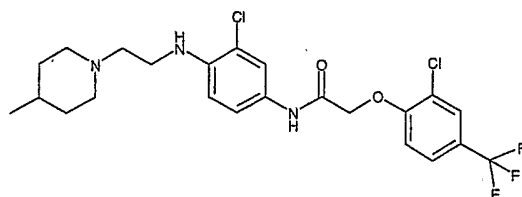
$C_{22}H_{19}ClN_2O \cdot C_2HF_3O_2$ (M= 476.887)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 363/365

- 10 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 363/365 (Cl)

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:0.1).

Beispiel 179:



15

179) N-{3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethylamino]-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluoromethyl-phenoxy)-acetamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I ausgehend von 0.270 g (1.060 mmol) (2-Chloro-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Z2b) und 0.290 g (1.080 mmol) 2-Chlor-N'-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-benzene-1,4-diamin (Z43d) hergestellt.

20

Ausbeute: 0.360 g (67% der Theorie)

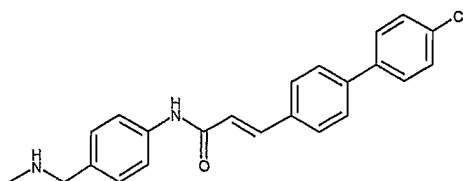
$C_{23}H_{26}Cl_2F_3N_3O_2$ (M= 503.384)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 504/506/508

- 25 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 504/506/508 (Cl₂)

R_f-Wert: 0.44 (Alox, Dichlormethan / MeOH 49:1).

Beispiel 180:



180a) {4-[(E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-acryloylamino]-benzyl}-methyl-carbaminsäure-tert-butylester

Hergestellt analog Beispiel 172 ausgehend von (E)-3-(4'-Chloro-biphenyl-4-yl)-

- 5 acrylsäure und (4-Amino-benzyl)-methyl-carbaminsäure-tert-butylester (Z33b). Das Rohprodukt wurde mit MeOH verrührt, der Niederschlag abfiltriert und im HV getrocknet.

Ausbeute: 0.620 g (43% der Theorie)

$C_{28}H_{29}ClN_2O_3$ (M= 477.008)

- 10 Ber. Molpeak (M+H)⁺: 477/479

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 477/479 (Cl)

R_f-Wert: 0.80 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

180b) (E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-N-(4-methylaminomethyl-phenyl)-acrylamid

- 15 Hergestellt analog Beispiel 178 ausgehend von {4-[(E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-acryloylamino]-benzyl}-methyl-carbaminsäure-tert-butylester (Beispiel 179). Das Produkt wurde als Trifluoracetat-Salz erhalten.

Ausbeute: 0.540 g (87% der Theorie)

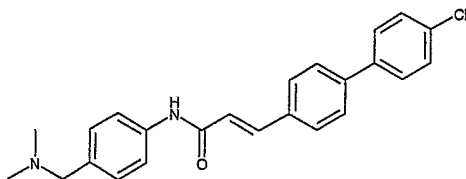
$C_{23}H_{21}ClN_2O \cdot C_2HF_3O_2$ (M= 490.914)

- 20 Ber. Molpeak (M+H)⁺: 377/379

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 377/379 (Cl)

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:0.1).

- 25 Beispiel 181:



181) (E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-N-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-acrylamid

Zu einer Lösung von 0.100 g (0.280 mmol) (E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-N-(4-methylaminomethyl-phenyl)-acrylamid (Beispiel 180) in 1 mL Ameisensäure wurde bei

0 °C 1.00 mL Formaldehyd (37% in Wasser) zugegeben und das Gemisch 1h bei RT und 2 h bei 90 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen und die wässr. Phase mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, i. vac. eingengt und der Rückstand mit Ether verrührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Ether gewaschen und i. vac. bei 100 °C getrocknet.

Ausbeute: 81 mg (74% der Theorie)

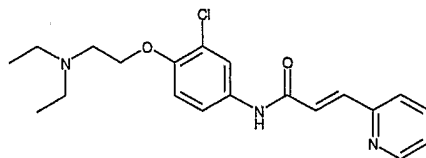
$C_{24}H_{23}ClN_2O$ (M= 390.917)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 391/393

10 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 391/393 (CI)

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:0.1).

Beispiel 182:



15

182) (E)-N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-pyridin-2-yl-acrylamid

Hergestellt analog Beispiel 172 ausgehend von (E)-3-Pyridin-2-yl-acrylsäure und 3-

Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Z2b) bei RT (72 h) hergestellt. Das

Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH /

20 konz. wässr. Ammoniak 90:10:0.1) und Umkristallisation aus Petrolether gereinigt.

Ausbeute: 0.930 g (50% der Theorie)

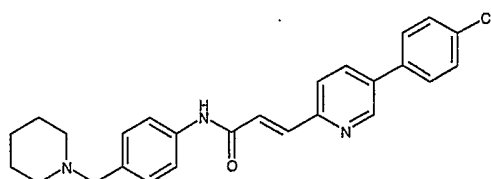
$C_{20}H_{24}ClN_3O_2$ (M= 373.886)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 374/376

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 374/376 (CI)

25 R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:0.1).

Beispiel 183:



183) (E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-N-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-acrylamid
Hergestellt analog Beispiel 143 ausgehend von (E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-acrylsäure (Z34b) und 4-Piperidin-1-ylmethyl-phenylamin. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / EtOH / konz. wässr.

5 Ammoniak 50:10:0.1) gereinigt.

Ausbeute: 0.450 g (52% der Theorie)

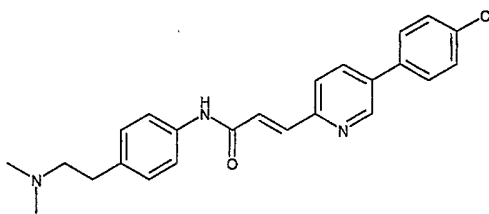
$C_{26}H_{26}ClN_3O$ (M= 431.970)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 432/434

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 432/434 (Cl)

10 R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:0.1).

Beispiel 184:



15 184) (E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-N-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-phenyl]-acrylamid

Hergestellt analog Beispiel 143 ausgehend von (E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-acrylsäure (Z34b) und 4-(2-Dimethylamino-ethyl)-phenylamin. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / EtOH / konz. wässr.

20 Ammoniak 50:10:0.1) gereinigt.

Ausbeute: 0.140 g (45% der Theorie)

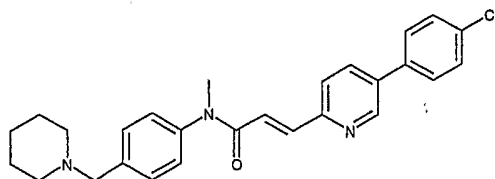
$C_{24}H_{24}ClN_3O$ (M= 405.931)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 406/408

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 406/408 (Cl)

25 R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:0.1).

Beispiel 185:



185) (E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-N-methyl-N-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-acrylamid

Hergestellt analog Beispiel 143 ausgehend von (E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-acrylsäure (Z34b) und Methyl-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-amin. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / EtOH / konz. wässr. Ammoniak 50:10:0.1) gereinigt.

Ausbeute: 0.300 g (67% der Theorie)

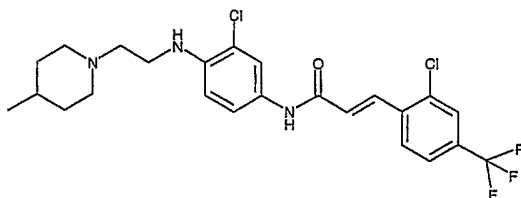
$C_{27}H_{28}ClN_3O$ (M= 445.997)

10 Ber. Molpeak (M+H)⁺: 446/448

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 446/448 (Cl)

R_f-Wert: 0.70 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:0.1).

15 Beispiel 186:



186) (E)-N-{3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethylamino]-phenyl}-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid

20 Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I ausgehend von 0.250 g (1.000 mmol) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure (Z37b) und 0.270 g (1.000 mmol) 2-Chlor-N'-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-benzene-1,4-diamin (Z43d) hergestellt und mittels Säulenchromatographie (Alox, neutral, Akt. II-III Gradient Dichlormethan / MeOH 100:0 → 49:1) gereinigt.

25 Ausbeute: 0.220 g (44% der Theorie)

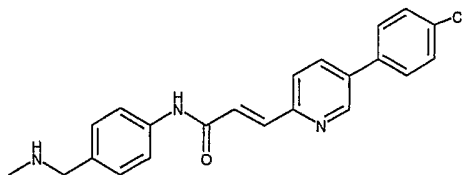
$C_{24}H_{26}Cl_2F_3N_3O$ (M= 500.396)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 500/502/504

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 500/502/504 (Cl₂)

R_f-Wert: 0.70 (Alox, Dichlormethan / MeOH 49:1).

Beispiel 187:



187a) (4-[(E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-acryloylamino]-benzyl)-methyl-carbaminsäure-tert-butylester

Hergestellt analog Beispiel 182 ausgehend von (E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-acrylsäure (Z34b) und (4-Amino-benzyl)-carbaminsäure-tert-butylester. Das

Rohprodukt wurde mit MeOH verrührt, der Niederschlag abfiltriert und im HV getrocknet.

Ausbeute: 0.620 g (86% der Theorie)

C₂₇H₂₈ClN₃O₃ (M= 477.996)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 478/480

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 478/480 (Cl)

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

187b) (E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-N-(4-methylaminomethyl-phenyl)-acrylamid

Hergestellt analog Beispiel 178b ausgehend von (4-[(E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-acryloylamino]-benzyl)-methyl-carbaminsäure-tert-butylester. Das Produkt wurde als Trifluoracetat-Salz erhalten.

Ausbeute: 0.500 g (81% der Theorie)

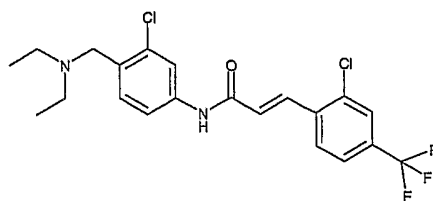
C₂₂H₂₀ClN₃O * C₂HF₃O₂ (M= 491.901)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 378/380

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 278/380 (Cl)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:0.1).

Beispiel 188:



188) (E)-N-(3-Chlor-4-diethylaminomethyl-phenyl)-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid

Hergestellt analog Beispiel 143 ausgehend von (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure (Z37b) und 3-Chlor-4-diethylaminomethyl-phenylamin (Z35b). Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Alox, neutral, Akt. II-III, Petrolether / EtOAc 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.192 g (43% der Theorie)

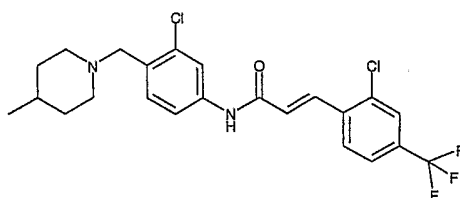
$C_{21}H_{21}Cl_2F_3N_2O$ (M= 445.316)

10 Ber. Molpeak (M+H)⁺: 445/447/449

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 445/447/449 (Cl₂)

R_F-Wert: 0.53 (Alox, Petrolether / EtOAc 3:1).

15 Beispiel 189:



189) (E)-N-[3-Chlor-4-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid

Hergestellt analog Beispiel 143 ausgehend von (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure (Z37b) und 3-Chlor-4-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenylamin (Z36b). Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Alox, neutral, Akt. II-III, Petrolether / EtOAc 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.176 g (37% der Theorie)

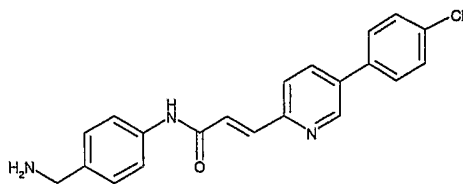
$C_{23}H_{23}Cl_2F_3N_2O$ (M= 471.354)

25 Ber. Molpeak (M+H)⁺: 471/473/475

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 471/473/475 (Cl₂)

R_F-Wert: 0.47 (Alox, Dichlormethan / MeOH 50:1).

Beispiel 190:



190a) (4-[(E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-acryloylamino]-benzyl)-carbaminsäure-tert-butylester

- 5 Hergestellt analog Beispiel 182 ausgehend von (E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-acrylsäure (Z34b) und (4-Amino-benzyl)-methyl-carbaminsäure-tert-butylester (Z33b). Das Rohprodukt wurde mit MeOH verrührt, der Niederschlag abfiltriert und im HV getrocknet.

Ausbeute: 0.610 g (88% der Theorie)

- 10 $C_{26}H_{26}ClN_3O_3$ (M= 463.968)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 464/466

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 464/466 (Cl)

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

15

190b) (E)-N-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-acrylamid

Hergestellt analog Beispiel 178 ausgehend von (4-[(E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-acryloylamino]-benzyl)-carbaminsäure-tert-butylester (Beispiel 186). Das Produkt wurde als Trifluoracetat-Salz erhalten.

- 20 Ausbeute: 0.600 g (99% der Theorie)

$C_{21}H_{18}ClN_3O \cdot C_2HF_3O_3$ (M= 477.874)

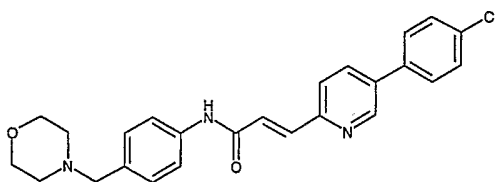
Ber. Molpeak (M-H)⁻: 362/364

gef.: Molpeak (M-H)⁻: 362/364 (Cl)

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:0.1).

25

Beispiel 191:



191) (E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-N-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-acrylamid

Zu einer Lösung von 0.130 g (0.310 mmol) (E)-N-(4-Chlormethyl-phenyl)-3-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-acrylamid(Z38b) in 20 mL THF wurde 80 μ L (0.930 mmol)

5 Morpholin zugegeben und das Gemisch 5 h bei 50 °C und 5 h bei 75 °C gerührt.

Weitere 200 μ L Morpholin wurden zugegeben und das Gemisch 5 h bei 70 °C gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeeengt und der Rückstand mittels

Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:0.1) gereinigt. Das Produkt wurde mit Ether verrührt, der Niederschlag abfiltriert

10 und i. vac. bei 70 °C getrocknet.

Ausbeute: 80 mg (60% der Theorie)

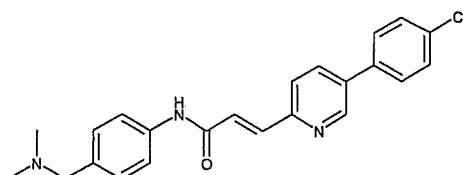
$C_{25}H_{24}ClN_3O_2$ (M= 433.942)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 434/436

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 434/436 (Cl)

15 R_f -Wert: 0.50 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

Beispiel 192:



20 192) (E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-N-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-acrylamid

Hergestellt analog Beispiel 181 ausgehend von (E)-N-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-acrylamid (Beispiel 190).

Ausbeute: 0.120 g (56% der Theorie)

25 $C_{23}H_{22}ClN_3O$ (M= 391.904)

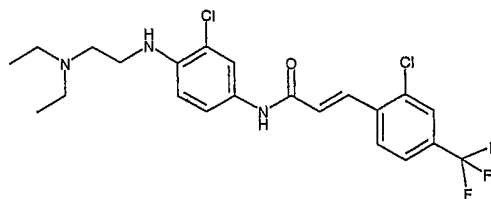
Ber. Molpeak (M+H)⁺: 392/394

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 392/394 (Cl)

R_f -Wert: 0.30 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:0.1).

30

Beispiel 193:



193) (E)-N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethylamino)-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid

Hergestellt in DMF analog Beispiel 143 ausgehend von (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure (Z37b) und 2-Chlor-*N'*-(2-diethylamino-ethyl)-benzol-1,4-diamin (Z42b). Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Alox, neutral, Akt. II-III, Dichlormethan / MeOH 49:1) und durch Verreiben in Ether/Petrolether gereinigt. Ausbeute: 0.215 g (45% der Theorie)

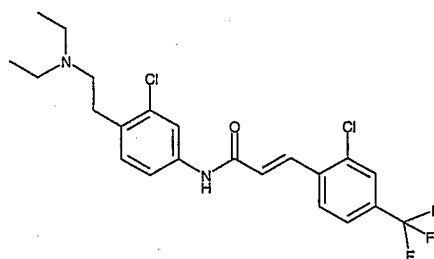
$C_{22}H_{24}Cl_2F_3N_3O$ (M= 474.357)

10 Ber. Molpeak (M+H)⁺: 474/476/478

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 474/476/478 (Cl₂)

R_f-Wert: 0.58 (Alox, Dichlormethan / MeOH 49:1).

15 Beispiel 194:



194) (E)-N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethyl)-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid

Hergestellt in DMF analog Beispiel 143 ausgehend von (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure (Z37b) und 3-Chloro-4-(2-diethylamino-ethyl)-phenylamin (Z44d).

20 Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen, der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im HV getrocknet. Der Rückstand wurde mit Ether verrieben, der Niederschlag abfiltriert, mit Ether gewaschen und im HV getrocknet.

Ausbeute: 0.278 g (60% der Theorie)

25 $C_{22}H_{23}Cl_2F_3N_2O$ (M= 459.343)

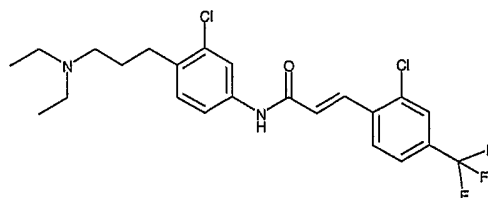
Ber. Molpeak (M+H)⁺: 459/461/463

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 459/461/463 (Cl₂)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 459/461/463 (Cl₂)

R_f-Wert: 0.32 (Alox, Petrolether / EtOAc 1:1).

5 Beispiel 195:



195) (E)-N-[3-Chlor-4-(3-diethylamino-propyl)-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid

10 Eine Lösung von 0.290 g (0.603 mmol) (E)-N-[4-(3-Brom-propyl)-3-chlor-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid (Z45d) in 2 mL Diethylamin wurde im geschlossenen Reaktionsgefäß in der Mikrowelle 5 Min. auf 100 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit EtOAc verdünnt, die org. Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Ether verrieben, der Niederschlag abfiltriert, mit Ether gewaschen und im HV getrocknet.

15 Ausbeute: 0.180 g (63% der Theorie)

C₂₃H₂₅Cl₂F₃N₂O (M= 473.370)

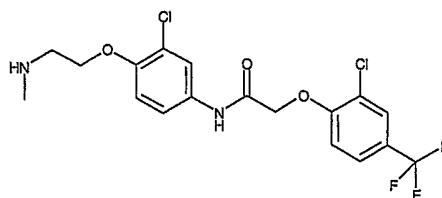
Ber. Molpeak (M+H)⁺: 473/475/477

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 473/475/477 (Cl₂)

R_f-Wert: 0.33 (Alox, Dichlormethan / MeOH 30:1).

20

Beispiel 196:



25 196a) N-[4-(N-tert.Butoxycarbonyl-2-methylamino-ethoxy)-3-chlor-phenylamin]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 143 aus 260 mg (1.00 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Z2b), 0.120 mL (1.10 mmol) N-Methylmorpholin,

0.140 mL (1.10 mmol) Chlorameisensäure-isobutylester und 330 mg (1.10 mmol) 4-(N-tert.Butoxycarbonyl-2-methylamino-ethoxy)-3-chlor-phenylamin (Z40b) hergestellt.

Ausbeute: 0.54 g (100% der Theorie)

$C_{23}H_{25}Cl_2F_3N_2O_5$ (M= 537.36)

5 Ber. Molpeak (M-H)⁻: 535/537/539

gef.: Molpeak (M-H)⁻: 535/537/539 (Cl₂)

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 19:1)

10 196b) N-[4-(2-Methylamino-ethoxy)-3-chlor-phenylamin]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 115 aus 560 mg (1.04 mmol) N-[4-(N-tert.Butoxycarbonyl-2-methylamino-ethoxy)-3-chlor-phenylamin]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid erhalten.

Ausbeute: 0.43 g (94% der Theorie)

15 $C_{18}H_{17}Cl_2F_3N_2O_3$ (M= 437.24)

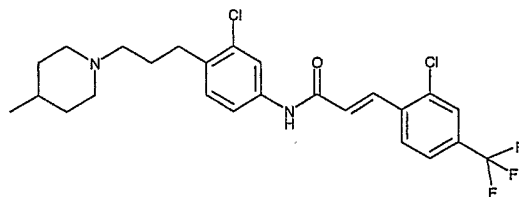
Ber. Molpeak (M+H)⁺: 437/439/441

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 437/439/441

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

20

Beispiel 197:



197) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methyl-phenyl]-acetamid

25 0.290 g (0.603 mmol) (E)-N-[4-(3-Brom-propyl)-3-chlor-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid (Z45d) und 0.270 g (2.614 mmol) 4-Methylpiperidin wurde im geschlossenen Reaktionsgefäß in der Mikrowelle 5 Min. auf 100 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit EtOAc verdünnt, der gebildete Niederschlag abfiltriert, mit 1 N wässr. NaOH-Lösung verrührt, mit Wasser gewaschen und im HV
30 getrocknet.

Ausbeute: 0.280 g (93% der Theorie)

$C_{25}H_{27}Cl_2F_3N_2O$ (M= 499.408)

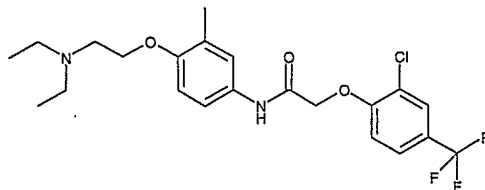
Ber. Molpeak (M+H)⁺: 499/501/503

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 499/501/503 (Cl₂)

R_f-Wert: 0.33 (Alox, Dichlormethan / MeOH 30:1).

5

Beispiel 198:



198) N-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methyl-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

10

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 100 mg (0.40 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Z2b) und 100 mg (0.44 mmol) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methyl-phenylamin (Z39b) hergestellt. Das Produkt wurde als Formiat-Salz erhalten.

15 Ausbeute: 51 mg (25% der Theorie)

$C_{22}H_{26}ClF_3N_2O_3$ (M= 458.91)

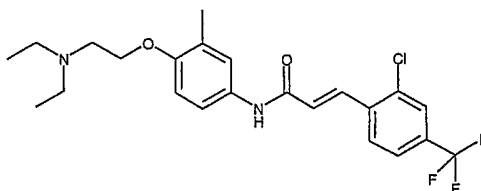
Ber. Molpeak (M+H)⁺: 459/461

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 459/461

R_f-Wert: 0,4 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

20

Beispiel 199:



199) (E)-N-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methyl-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acrylamid

25

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 119 aus 100 mg (0.40 mmol) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure (Z37b) und 100 mg (0.44 mmol) 4-(2-Diethylamino-

ethoxy)-3-methyl-phenylamin (Z39b) hergestellt. Das Produkt wurde als Formiat-Salz erhalten.

Ausbeute: 44 mg (22% der Theorie)

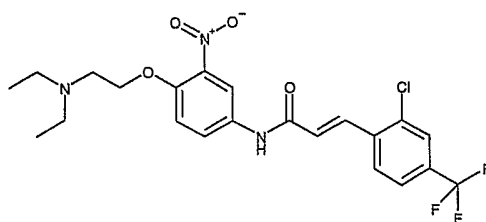
$C_{23}H_{26}ClF_3N_2O_2$ (M= 454.92)

5 Ber. Molpeak (M+H)⁺: 454/456

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 455/456

R_f-Wert: 0,2 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

10 Beispiel 200:



200) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-nitro-phenyl]-acrylamid

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 119 aus 100 mg (0.40 mmol) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure (Z37b) und 110 mg (0.44 mmol) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-nitro-phenylamin (Z31a) hergestellt. Das Produkt wurde als Formiat-Salz erhalten.

Ausbeute: 27 mg (13% der Theorie)

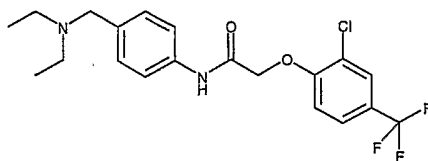
$C_{22}H_{23}ClF_3N_3O_4$ (M= 485.89)

20 Ber. Molpeak (M+H)⁺: 485/487

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 486/488

R_f-Wert: 0,3 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

25 Beispiel 201:



201) N-(4-Diethylaminomethyl-phenyl)-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 100 mg (0.40 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Z2b) und 80 mg (0.44 mmol) 4-Diethylaminomethyl-phenylamin (Herstellung siehe WO 01/27081) hergestellt. Das Produkt wurde als Formiat-Salz erhalten.

5 Ausbeute: 92 mg (50% der Theorie)

$C_{20}H_{22}ClF_3N_2O_2$ (M= 414.85)

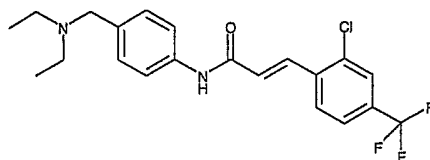
Ber. Molpeak (M+H)⁺: 414/416

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 415/417

R_f-Wert: 0,25 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

10

Beispiel 202:



202) (E)-N-(4-Diethylaminomethyl-phenyl)-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-
15 acrylamid

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 119 aus 100 mg (0.40 mmol) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure (Z37b) und 80 mg (0.44 mmol) 4-Diethylaminomethyl-phenylamin (Herstellung siehe WO 01/27081) hergestellt. Das Produkt wurde als Formiat-Salz erhalten.

20 Ausbeute: 27 mg (15% der Theorie)

$C_{21}H_{22}ClF_3N_2O$ (M= 410.87)

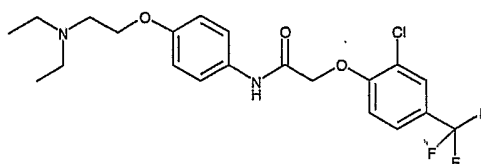
Ber. Molpeak (M+H)⁺: 410/412

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 411/413

R_f-Wert: 0,15 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

25

Beispiel 203:



203) N-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 100 mg (0.40 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Z2b) und 90 mg (0.44 mmol) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Z5b) hergestellt. Das Produkt wurde als Formiat-Salz erhalten.

Ausbeute: 45 mg (23% der Theorie)

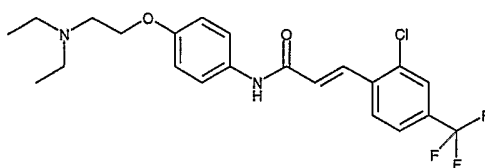
$C_{21}H_{24}ClF_3N_2O_3$ (M= 444.88)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 444/446

10 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 445/447

R_f-Wert: 0,3 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Beispiel 204:



15

204) (E)-N-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acrylamid

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 119 aus 100 mg (0.40 mmol) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure (Z37b) und 90 mg (0.44 mmol) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Z5b) hergestellt. Das Produkt wurde als Formiat-Salz erhalten.

20

Ausbeute: 35 mg (18% der Theorie)

$C_{22}H_{24}ClF_3N_2O_2$ (M= 440.89)

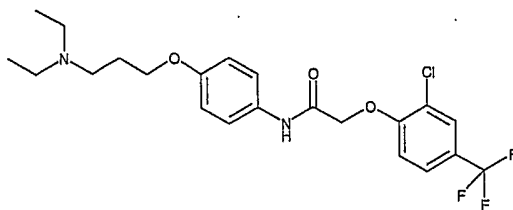
Ber. Molpeak (M+H)⁺: 440/442

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 441/443

25

R_f-Wert: 0,2 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Beispiel 205:



205) N-[4-(3-Diethylamino-propyloxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 100 mg (0.40 mmol)

- 5 (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Z2b) und 100 mg (0.44 mmol) 4-(3-Diethylamino-propyloxy)-phenylamin (Herstellung siehe WO 99/52869) hergestellt.

Das Produkt wurde als Formiat-Salz erhalten.

Ausbeute: 48 mg (23,8% der Theorie)

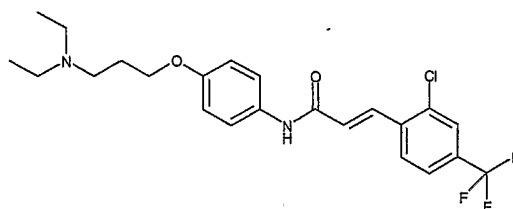
$C_{22}H_{26}ClF_3N_2O_3$ (M= 458.91)

- 10 Ber. Molpeak (M+H)⁺: 458/460

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 459/61

R_f-Wert: 0,40 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

- 15 Beispiel 206:



206) (E)-N-[4-(3-Diethylamino-propyloxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acrylamid

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 119 aus 100 mg (0.40 mmol) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure (Z37b) und 100 mg (0.44 mmol) 4-(3-Diethylamino-propyloxy)-phenylamin (Herstellung siehe WO 99/52869) hergestellt. Das Produkt wurde als Formiat-Salz erhalten.

Ausbeute: 33 mg (16% der Theorie)

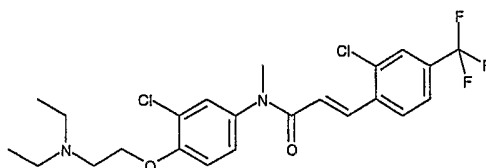
$C_{23}H_{26}ClF_3N_2O_2$ (M= 454.92)

- 25 Ber. Molpeak (M+H)⁺: 454/456

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 455/7

R_f-Wert: 0,39 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Beispiel 207:



- 5 207) (E)-N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-N-methyl-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acrylamid

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 119 aus 100 mg (0.40 mmol) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure (Z37b) und 110 mg (0.44 mmol) N-[3-Chlor-4-(2-

- 10 Formiat-Salz erhalten.

Ausbeute: 38 mg (18% der Theorie)

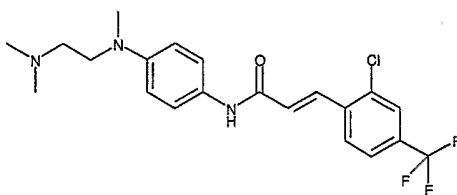
$C_{23}H_{25}Cl_2F_3N_2O_2$ (M= 489.36)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 487/489/491

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 489/91/93

- 15 R_f-Wert: 0,48 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Beispiel 208:



- 20 208) (E)-N-{4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino]-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acrylamid

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 119 aus 100 mg (0.40 mmol) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure (Z37b) und 90 mg (0.44 mmol) N-(2-Dimethylamino-

- 25 Salz erhalten.

Ausbeute: 34 mg (18% der Theorie)

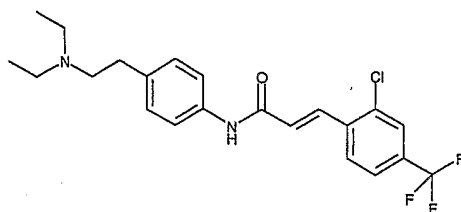
$C_{21}H_{23}ClF_3N_3O$ (M= 425.88)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 425/427

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 426/8

R_f-Wert: 0,29 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Beispiel 209:



5

209) (E)-N-[4-(2-Diethylamino-ethyl)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acrylamid

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 119 aus 100 mg (0.40 mmol) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure (Z37b) und 90 mg (0.44 mmol) 4-(2-Diethylamino-ethyl)-phenylamin (Herstellung siehe WO 01/27081) hergestellt. Das Produkt wurde als Formiat-Salz erhalten.

10

Ausbeute: 27 mg (14% der Theorie)

C₂₂H₂₄ClF₃N₂O (M= 424.89)

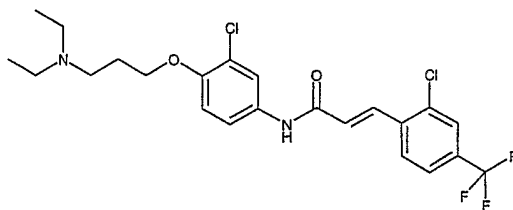
Ber. Molpeak (M+H)⁺: 424/426

15

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 425/27

R_f-Wert: 0,30 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Beispiel 210:



20

210) (E)-N-[3-Chlor-4-(3-diethylamino-propyloxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acrylamid

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 119 aus 100 mg (0.40 mmol) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure (Z37b) und 110 mg (0.44 mmol) 3-Chlor-4-(3-diethylamino-propyloxy)-phenylamin (Z29b) hergestellt. Das Produkt wurde als Formiat-Salz erhalten.

25

Ausbeute: 38 mg (18% der Theorie)

$C_{23}H_{25}Cl_2F_3N_2O_2$ (M= 489.36)

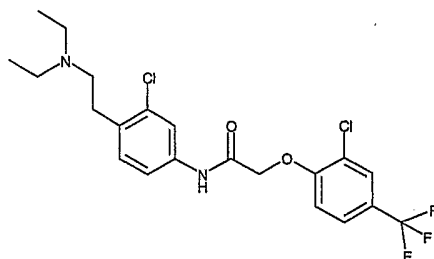
Ber. Molpeak (M+H)⁺: 489/491

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 489/91/93

R_f-Wert: 0.36 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

5

Beispiel 211:



211) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethyl)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

- 10 Hergestellt analog Beispiel 143 ausgehend von (2-Chloro-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Z2b) und 3-Chloro-4-(2-diethylamino-ethyl)-phenylamin (Z44d). Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen und die wässr. Phase mit EtOAc extrahiert. Die org. Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Alox, neutral, Akt. II-III,

- 15 Gradient Petrolether / EtOAc 5:2 → 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.258 g (65% der Theorie)

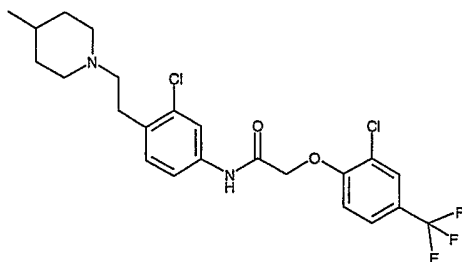
$C_{21}H_{23}Cl_2F_3N_2O_2$ (M= 463.331)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 463/465/467

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 463/465/467 (Cl₂)

- 20 R_f-Wert: 0.46 (Alox, Petrolether / EtOAc 1:1)

Beispiel 212:



212) N-{3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Hergestellt analog Beispiel 143 ausgehend von (2-Chloro-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Z2b) und 3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenylamin (Z46c).

- 5 Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen und die wässr. Phase mit EtOAc extrahiert. Die org. Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Alox, neutral, Akt. II-III, Gradient Petrolether / EtOAc 3:1 → 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.218 g (52% der Theorie)

- 10 $C_{23}H_{25}Cl_2F_3N_2O_2$ (M= 489.369)

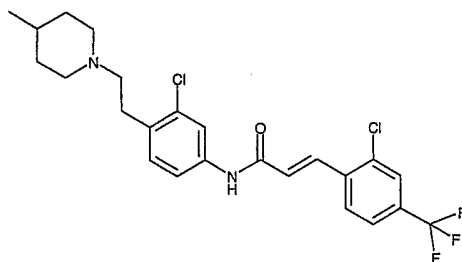
Ber. Molpeak (M+H)⁺: 489/491/493

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 489/491/493 (Cl₂)

R_f-Wert: 0.46 (Alox, Petrolether / EtOAc 1:1)

15

Beispiel 213:



213) (E)-N-{3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenyl}-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid

20

Hergestellt in DMF analog Beispiel 143 ausgehend von (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure (Z37b) und 3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenylamin (Z46c). Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Alox, neutral, Akt. II-III, Gradient Petrolether / EtOAc 3:1 → 2:1) gereinigt und anschließend mit Petrolether

25 verrieben.

Ausbeute: 0.240 g (51% der Theorie)

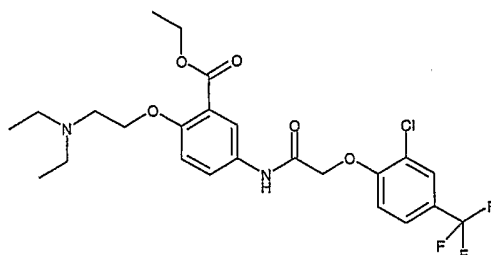
$C_{24}H_{25}Cl_2F_3N_2O$ (M= 485.381)

Ber. Molpeak (M+H)⁺: 485/487/489

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 485/487/489 (Cl₂)

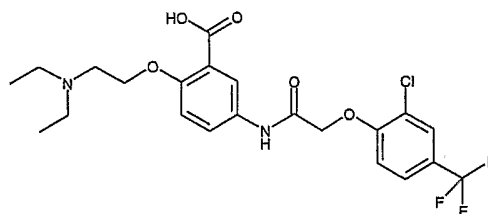
- 30 R_f-Wert: 0.38 (Alox, Petrolether / EtOAc 1:1)

Beispiel 214:



- 5 214) 5-[2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-2-(2-diethylamino-ethoxy)-benzoessäure-ethylester
- Hergestellt analog Beispiel 143 ausgehend von (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Z2b) und 5-Amino-2-(2-diethylamino-ethoxy)-benzoessäure-ethylester. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingengt und der Rückstand in Dichlormethan gelöst.
- 10 Die org. Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Reinigung mittels Säulenchromatographie (Alox, neutral, Akt. II-III, Gradient Petrolether / EtOAc 70:30 → 50:50) ergab das Produkt.
- Ausbeute: 1.220 g (59% der Theorie)
- $C_{24}H_{28}ClF_3N_2O_5$ (M= 516.949)
- 15 Ber. Molpeak (M+H)⁺: 517/519
- gef.: Molpeak (M+H)⁺: 517/519 (Cl)
- R_f-Wert: 0.62 (Alox, Petrolether / EtOAc 2:1)

20 Beispiel 215:



- 215) 5-[2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-2-(2-diethylamino-ethoxy)-benzoessäure
- Zu einer Lösung von 1.00 g (1.934 mmol) 5-[2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-2-(2-diethylamino-ethoxy)-benzoessäure-ethylester in 30 mL EtOH wurde
- 25 4.00 mL 1 M wässr. NaOH-Lösung zugegeben und das Gemisch 3 h bei RT gerührt.

4.00 mL 1 M wässr. HCl wurde zugegeben und erneut 1 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingengt, mit Wasser versetzt und der Niederschlag abfiltriert.

Ausbeute: 0.220 g (23% der Theorie)

5 $C_{22}H_{24}ClF_3N_2O_5$ (M= 488.895)

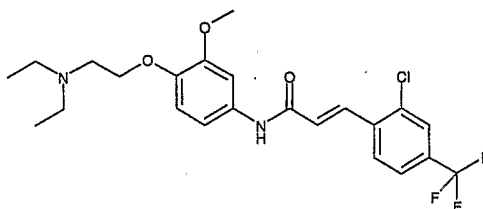
Ber. Molpeak (M+H)⁺: 487/489

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 487/489 (CI)

R_f-Wert: 0.36 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

10

Beispiel 216:



216) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenyl]-acrylamid

15 Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I ausgehend von 0.100g (0.400 mmol) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure (Z37b) und 0.121 g (0.440 mmol) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenylamin hergestellt. Das Rohprodukt wurde mittels HPLC (Stable Bond C18; 3.5 μ m; Wasser / Acetonitril / Ameisensäure 9:1:0.01 → 1:9:0.01 über 9 min) gereinigt und das Produkt als Formiat-

20 Salz erhalten.

Ausbeute: 41 mg (20% der Theorie)

$C_{23}H_{26}ClF_3N_2O_3 \cdot CH_2O_2$ (M= 516.949)

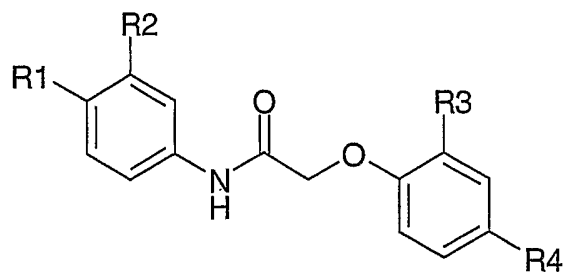
Ber. Molpeak (M+H)⁺: 471/473

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 471/473 (CI)

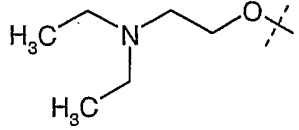
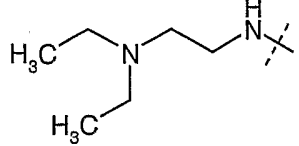
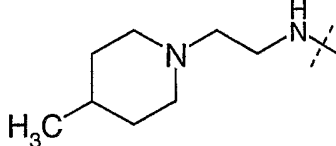
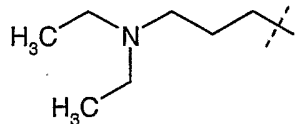
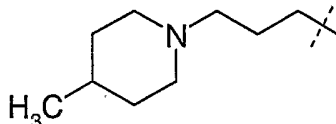
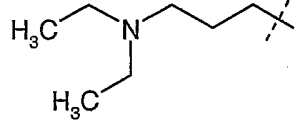
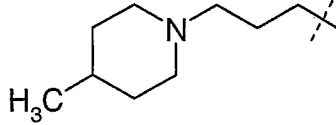
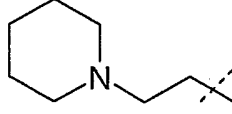
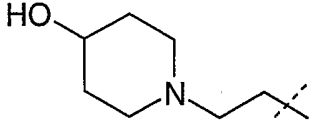
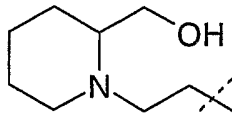
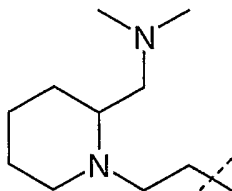
25 R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

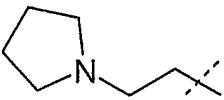
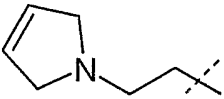
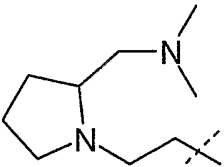
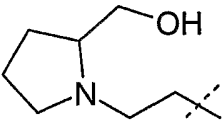
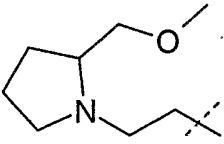
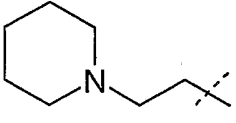
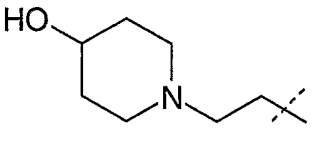
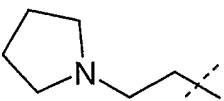
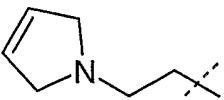
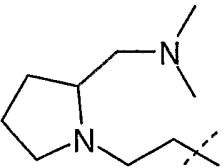
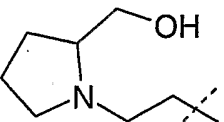
In Analogie zu den vorstehend erwähnten Beispielen können folgende Verbindungen hergestellt werden:

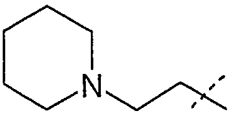
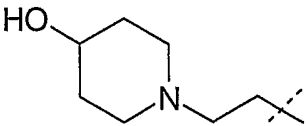
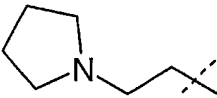
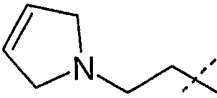
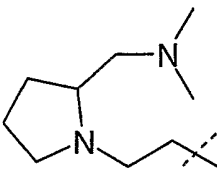
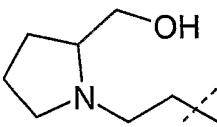
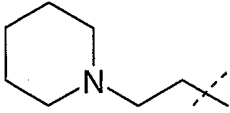
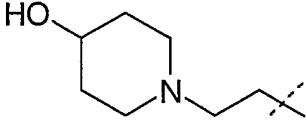
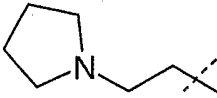
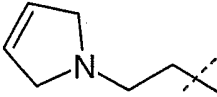
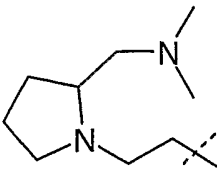
30

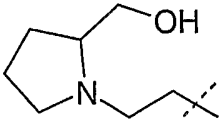
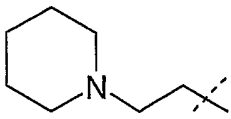
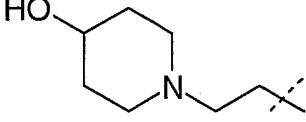
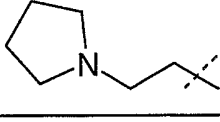
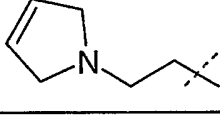
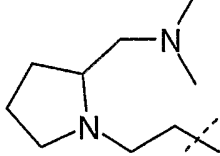
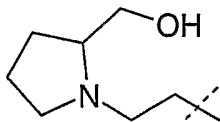
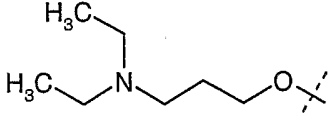
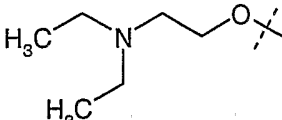
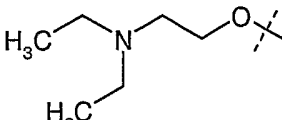
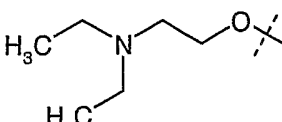


Beispiel	R1	R2	R3	R4
217		-OMe	-Cl	-CF ₃
218		-Br	-Cl	-CF ₃
219		-CN	-Cl	-CF ₃
220		-F	-Cl	-CF ₃
221		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
222		-F	-Cl	-CF ₃
223		-F	-Cl	-CF ₃
224		-COOEt	-Cl	-CF ₃
225		-COOH	-Cl	-CF ₃

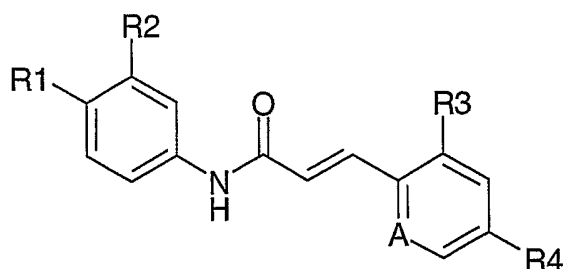
226		-CONH ₂	-Cl	-CF ₃
227		-Cl	-Cl	-CF ₃
228		-Cl	-Cl	-CF ₃
229		-Cl	-Cl	-CF ₃
230		-Cl	-Cl	-CF ₃
231		-H	-Cl	-CF ₃
232		-H	-Cl	-CF ₃
233		-Cl	-Cl	-CF ₃
234		-Cl	-Cl	-CF ₃
235		-Cl	-Cl	-CF ₃
236		-Cl	-Cl	-CF ₃

237		-Cl	-Cl	-CF ₃
238		-Cl	-Cl	-CF ₃
240		-Cl	-Cl	-CF ₃
241		-Cl	-Cl	-CF ₃
242		-Cl	-Cl	-CF ₃
243		-Br	-Cl	-CF ₃
244		-Br	-Cl	-CF ₃
245		-Br	-Cl	-CF ₃
246		-Br	-Cl	-CF ₃
247		-Br	-Cl	-CF ₃
248		-Br	-Cl	-CF ₃

249		-OMe	-Cl	-CF ₃
250		-OMe	-Cl	-CF ₃
251		-OMe	-Cl	-CF ₃
252		-OMe	-Cl	-CF ₃
253		-OMe	-Cl	-CF ₃
254		-OMe	-Cl	-CF ₃
255		-Cl	-Cl	-Br
256		-Cl	-Cl	-Br
257		-Cl	-Cl	-Br
258		-Cl	-Cl	-Br
259		-Cl	-Cl	-Br

260		-Cl	-Cl	-Br
261		-Cl	-Cl	-Ph
262		-Cl	-Cl	-Ph
263		-Cl	-Cl	-Ph
364		-Cl	-Cl	-Ph
265		-Cl	-Cl	-Ph
266		-Cl	-Cl	-Ph
267		-Cl	-Cl	-Ph
268		-Br	-Cl	-Ph
269		-OMe	-Cl	-Ph
270		-CN	-Cl	-Ph

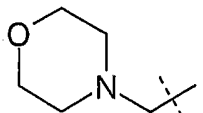
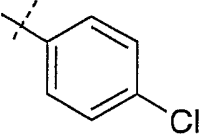
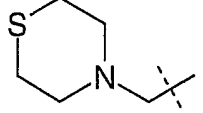
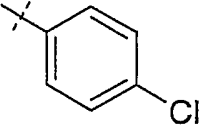
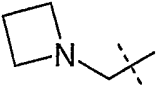
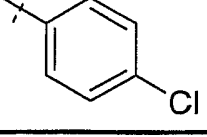
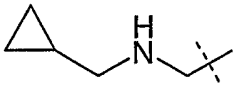
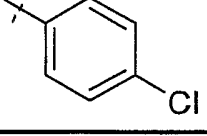
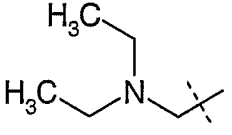
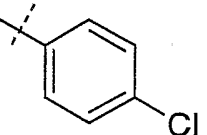
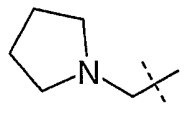
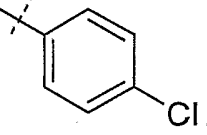
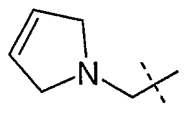
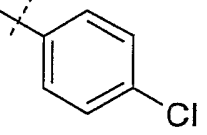
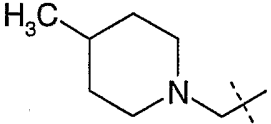
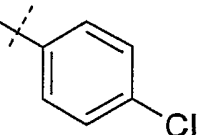
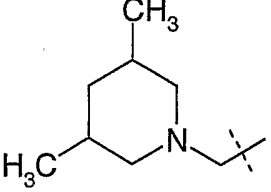
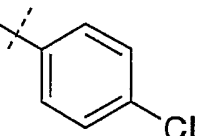
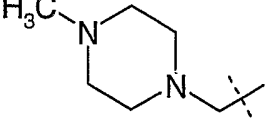
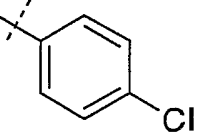
In Analogie zu den vorstehend erwähnten Beispielen können folgende Verbindungen hergestellt werden:

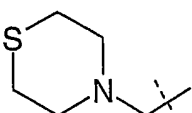
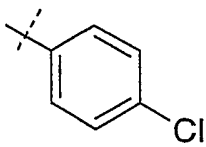
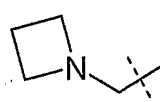
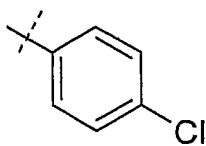
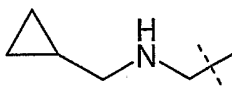
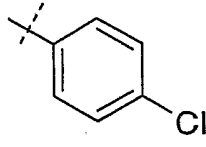
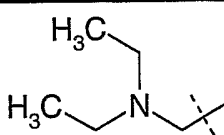
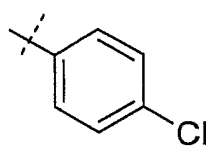
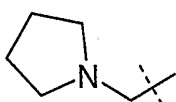
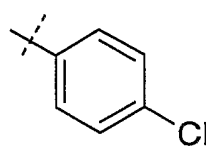
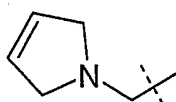
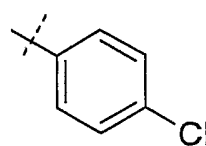
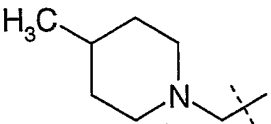
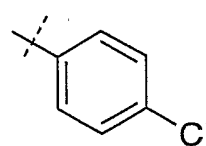
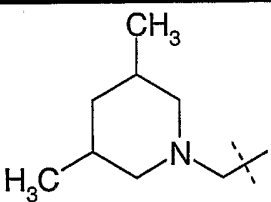
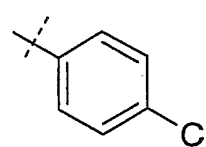
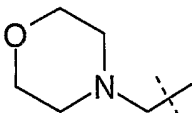
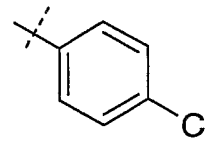
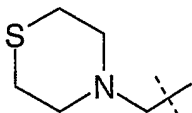
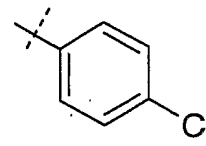


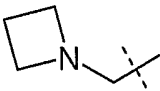
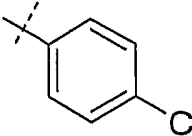
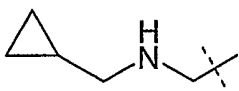
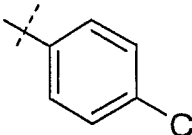
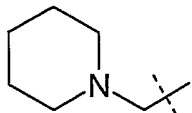
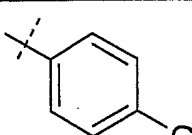
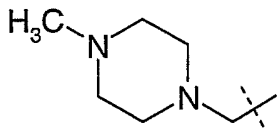
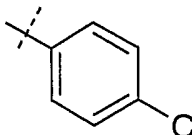
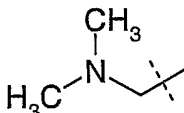
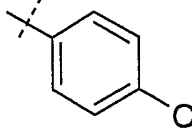
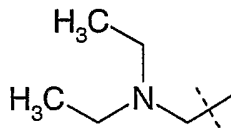
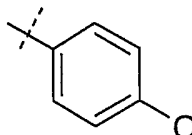
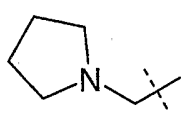
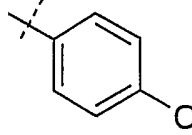
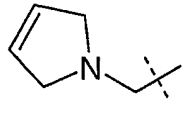
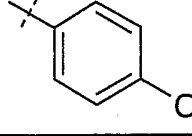
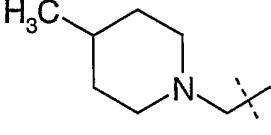
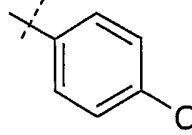
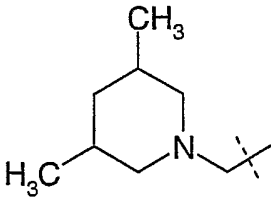
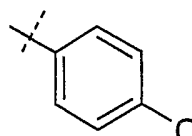
5

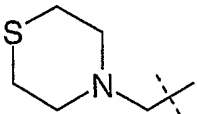
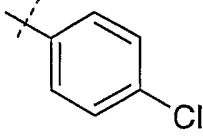
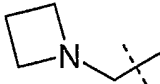
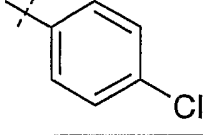
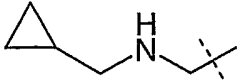
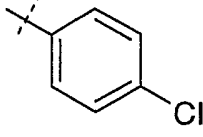
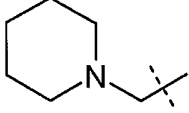
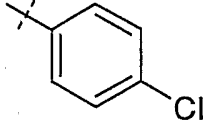
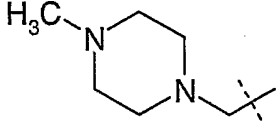
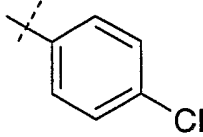
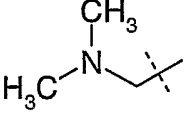
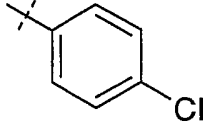
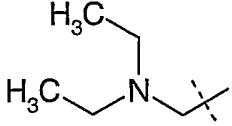
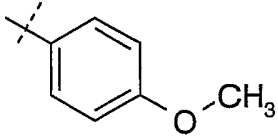
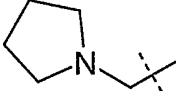
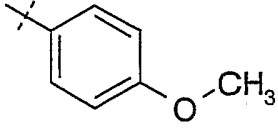
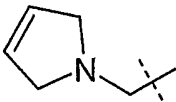
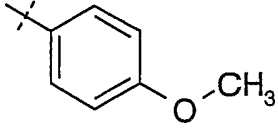
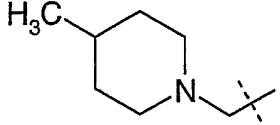
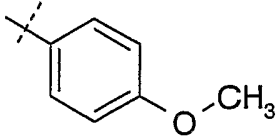
Nummer	R1	R2	R3	R4	A
271		-OMe	-Cl	-CF ₃	CH
272		-Br	-Cl	-CF ₃	CH
273		-CN	-Cl	-CF ₃	CH
274		-F	-Cl	-CF ₃	CH
275		-Cl	-Cl	-CF ₃	CH
276		-Cl	-Cl	-CF ₃	CH
277		-Cl	-Cl	-CF ₃	CH
278		-NO ₂	-Cl	-CF ₃	CH

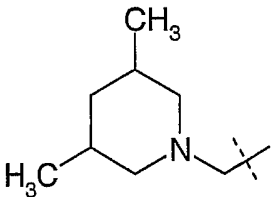
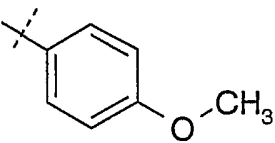
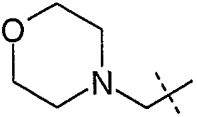
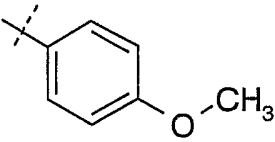
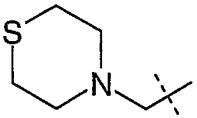
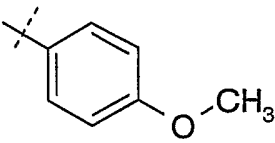
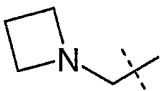
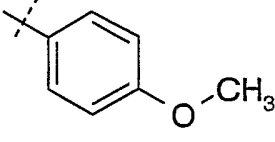
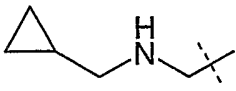
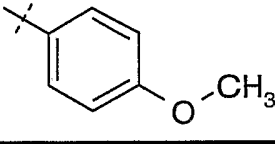
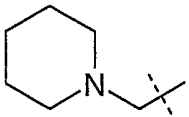
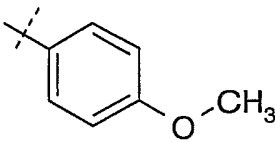
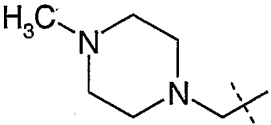
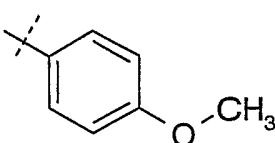
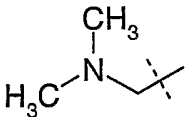
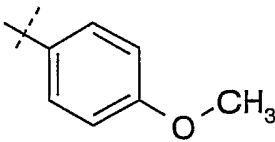
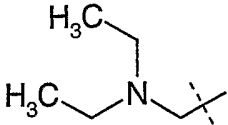
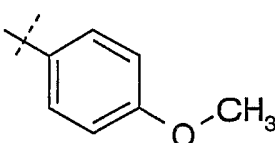
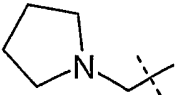
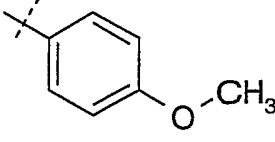
279		-COOEt	-Cl	-CF ₃	CH
280		-COOH	-Cl	-CF ₃	CH
281		-CONH ₂	-Cl	-CF ₃	CH
282		-Cl	-Cl	-CF ₃	CH
283		-Cl	-Cl	-CF ₃	CH
284		-Cl	-Cl	-Ph	CH
285		-H	-H		CH
286		-H	-H		CH
287		-H	-H		CH
288		-H	-H		CH
289		-H	-H		CH

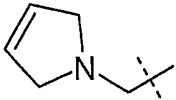
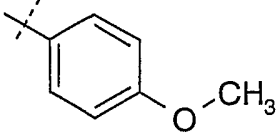
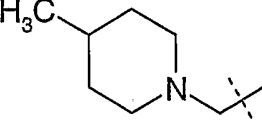
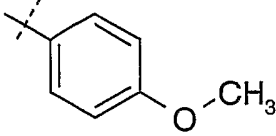
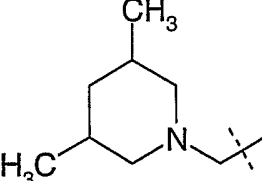
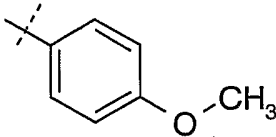
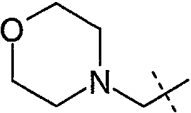
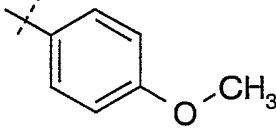
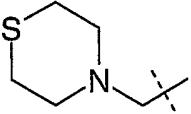
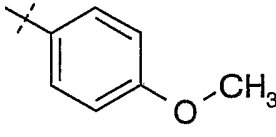
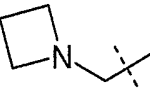
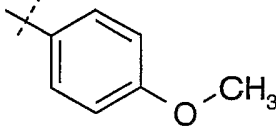
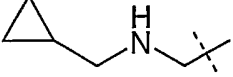
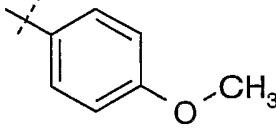
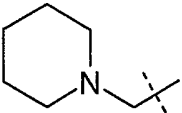
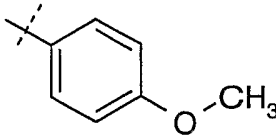
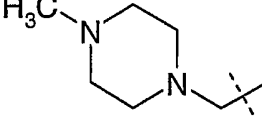
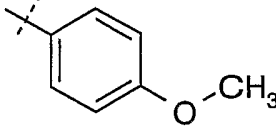
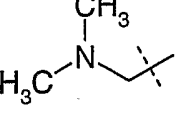
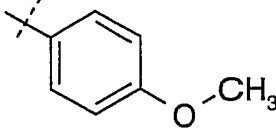
290		-H	-H		CH
291		-H	-H		CH
292		-H	-H		CH
293		-H	-H		CH
294		-H	-H		N
295		-H	-H		N
296		-H	-H		N
297		-H	-H		N
298		-H	-H		N
299		-H	-H		N

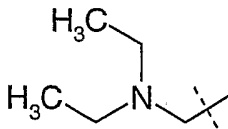
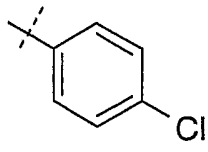
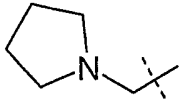
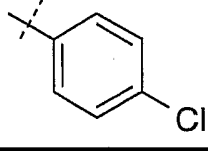
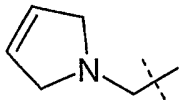
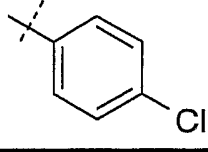
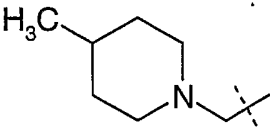
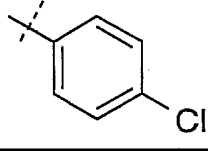
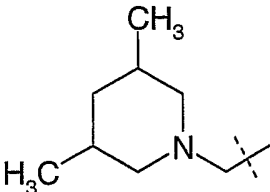
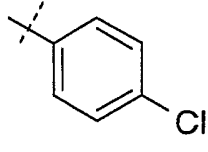
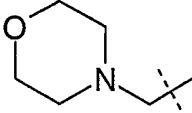
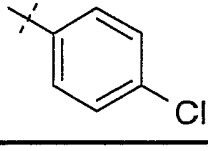
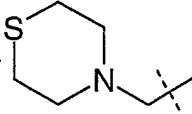
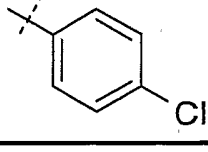
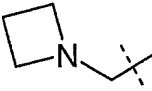
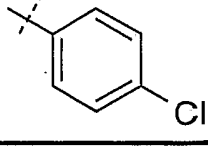
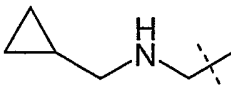
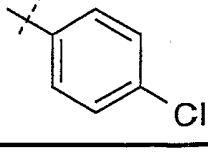
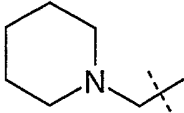
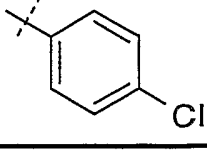
300		-H	-H		N
301		-H	-H		N
302		-H	-H		N
303		-Cl	-H		CH
304		-Cl	-H		CH
305		-Cl	-H		CH
306		-Cl	-H		CH
307		-Cl	-H		CH
308		-Cl	-H		CH
309		-Cl	-H		CH

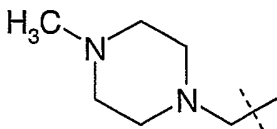
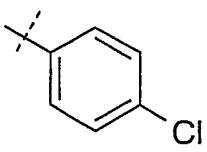
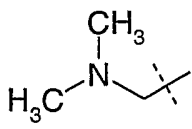
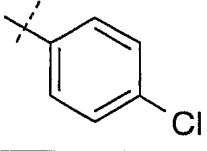
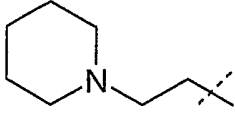
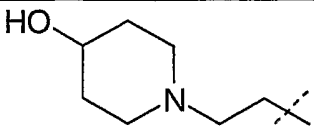
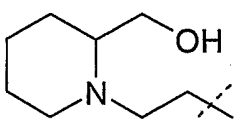
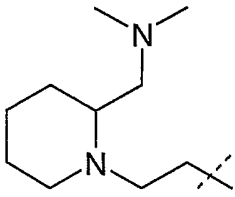
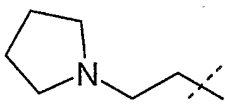
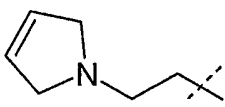
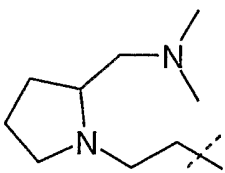
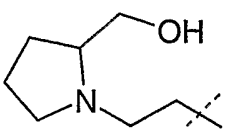
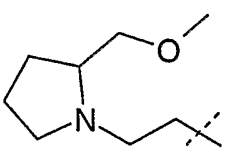
310		-Cl	-H		CH
311		-Cl	-H		CH
312		-Cl	-H		CH
313		-Cl	-H		CH
314		-Cl	-H		CH
315		-Cl	-H		N
316		-Cl	-H		N
317		-Cl	-H		N
318		-Cl	-H		N
319		-Cl	-H		N

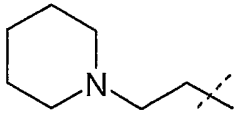
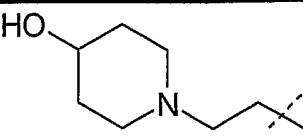
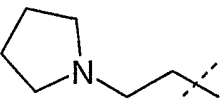
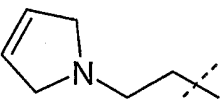
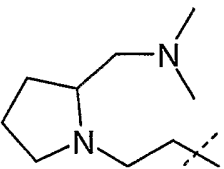
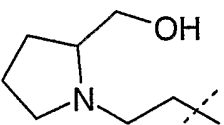
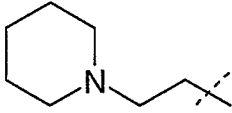
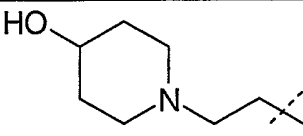
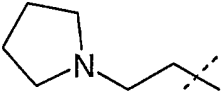
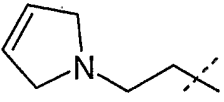
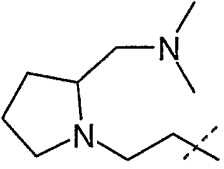
320		-Cl	-H		N
321		-Cl	-H		N
322		-Cl	-H		N
323		-Cl	-H		N
324		-Cl	-H		N
325		-Cl	-H		N
326		-H	-H		CH
327		-H	-H		CH
328		-H	-H		CH
329		-H	-H		CH

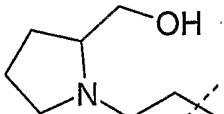
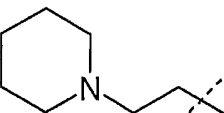
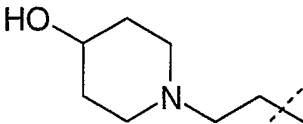
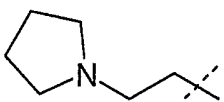
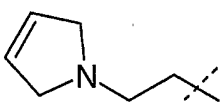
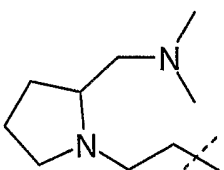
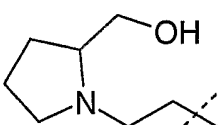
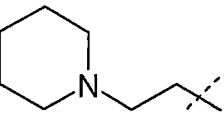
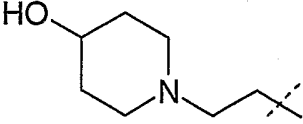
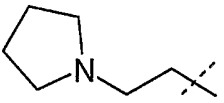
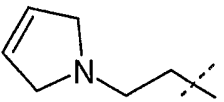
330		-H	-H		CH
331		-H	-H		CH
332		-H	-H		CH
333		-H	-H		CH
334		-H	-H		CH
335		-H	-H		CH
336		-H	-H		CH
337		-H	-H		CH
338		-H	-H		N
339		-H	-H		N

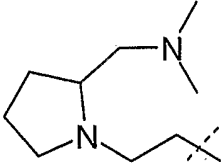
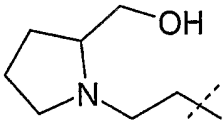
340		-H	-H		N
341		-H	-H		N
342		-H	-H		N
343		-H	-H		N
344		-H	-H		N
345		-H	-H		N
346		-H	-H		N
347		-H	-H		N
348		-H	-H		N
349		-H	-H		N

350		-H	-F		CH
351		-H	-F		CH
352		-H	-F		CH
353		-H	-F		CH
354		-H	-F		CH
355		-H	-F		CH
356		-H	-F		CH
357		-H	-F		CH
358		-H	-F		CH
359		-H	-F		CH

360		-H	-F		CH
361		-H	-F		CH
362		-Cl	-Cl	-CF ₃	CH
363		-Cl	-Cl	-CF ₃	CH
364		-Cl	-Cl	-CF ₃	CH
365		-Cl	-Cl	-CF ₃	CH
366		-Cl	-Cl	-CF ₃	CH
367		-Cl	-Cl	-CF ₃	CH
368		-Cl	-Cl	-CF ₃	CH
369		-Cl	-Cl	-CF ₃	CH
370		-Cl	-Cl	-CF ₃	CH

371		-Br	-Cl	-CF ₃	CH
372		-Br	-Cl	-CF ₃	CH
373		-Br	-Cl	-CF ₃	CH
374		-Br	-Cl	-CF ₃	CH
375		-Br	-Cl	-CF ₃	CH
376		-Br	-Cl	-CF ₃	CH
377		-OMe	-Cl	-CF ₃	CH
378		-OMe	-Cl	-CF ₃	CH
379		-OMe	-Cl	-CF ₃	CH
380		-OMe	-Cl	-CF ₃	CH
381		-OMe	-Cl	-CF ₃	CH

382		-OMe	-Cl	-CF ₃	CH
383		-Cl	-Cl	-Ph	CH
384		-Cl	-Cl	-Ph	CH
385		-Cl	-Cl	-Ph	CH
386		-Cl	-Cl	-Ph	CH
387		-Cl	-Cl	-Ph	CH
388		-Cl	-Cl	-Ph	CH
389		-Cl	-H	-Ph	N
390		-Cl	-H	-Ph	N
391		-Cl	-H	-Ph	N
392		-Cl	-H	-Ph	N

393		-Cl	-H	-Ph	N
394		-Cl	-H	-Ph	N

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

MCH-1 Rezeptorbindungstest

20 Methode: MCH Bindung an hMCH-1R transfizierten Zellen

Spezies: Human

Testzelle: hMCH-1R stabil-transfiziert in CHO/Galpha16 Zellen

Resultate: IC50 Werte

Membranen aus mit humanem hMCH-1R stabil-transfizierten CHO/Galpha16 Zellen werden mit Hilfe einer Spritze resuspendiert (Nadel 0.6 x 25 mm) und in Testpuffer (50 mM HEPES, 10 mM MgCl₂, 2 mM EGTA, pH 7.00; 0.1 % Rinderserum-Albumin

(Protease-frei), 0.021 % Bacitracin, 1 $\mu\text{g/mL}$ Aprotinin, 1 $\mu\text{g/mL}$ Leupeptin and 1 μM Phosphoramidon) auf eine Konzentration von 5 bis 15 $\mu\text{g/mL}$ verdünnt.

200 Mikroliter dieser Membranfraktion (enthält 1 bis 3 μg Protein) werden für 60 Minuten bei Raumtemperatur mit 100 pM ^{125}I -tyrosyl melanine concentrating hormone

5 (^{125}I -MCH kommerziell erhältlich von NEN) und steigende Konzentrationen der Testverbindung in einem Endvolumen von 250 Mikroliter inkubiert. Nach der Inkubation wird die Reaktion unter Benutzung eines Zellernters durch 0.5% PEI behandelte Glasfiberfilter (GF/B, Unifilter Packard) filtriert. Die membrangebundene auf dem Filter retenierte Radioaktivität wird anschliessend nach Zugabe von
10 Szintillatorsubstanz (Packard Microscint 20) in einem Messgerät bestimmt (TopCount von Packard).

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

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

Standard:

Nichtmarkiertes MCH kompetiert mit markiertem ^{125}I -MCH um die Rezeptorbindung mit einem IC_{50} Wert zwischen 0.06 bis 0.15 nM.

Der K_D -Wert des Radioliganden beträgt 0.156 nM.

20

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

25 Methode: Calciummobilisierungstest mit humanem MCH (FLIPR³⁸⁴)

Spezies: Human

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

Resultate: : 1. Messung: % Stimulation der Referenz (MCH 10^{-6}M)
2. Messung: pKB Wert

30

Reagentien:	HBSS (10x)	(GIBCO)
	HEPES Puffer (1M)	(GIBCO)
	Pluronic F-127	(Molecular Probes)
	Fluo-4	(Molecular Probes)
	Probenecid	(Sigma)
	MCH	(Bachem)

Rinderserum-Albumin (Protease frei)	(Serva)
DMSO	(Serva)
Ham's F12	(BioWhittaker)
FCS	(BioWhittaker)
L-Glutamine	(GIBCO)
Hygromycin B	(GIBCO)
PENStrep	(BioWhittaker)
Zeocin	(Invitrogen)

Klonale CHO/Galpha16 hMCH-R1 Zellen werden in Ham's F12 Zellkulturmedium (mit L-Glutamine; BioWhittaker; Cat.Nr.: BE12-615F) kultiviert. Dieses enthält pro 500 mL 10% FCS, 1% PENStrep, 5 mL L-Glutamine (200 mM Stocklösung), 3 mL Hygromycin B (50 mg/mL in PBS) and 1.25 mL Zeocin (100 µg/mL Stocklösung). Einen Tag vor dem Experiment werden die Zellen auf 384-Well-Mikrotiterplatte (schwarzwandig mit durchsichtigem Boden, Hersteller: Costar) in einer Dichte von 2500 Zellen pro Kavität ausplattiert und in dem obenbeschriebenen Medium über Nacht bei 37°C, 5% CO₂ und 95% relativer Luftfeuchtigkeit kultiviert. Am Tag des Experiments werden die Zellen mit Zellkulturmedium, dem 2 mM Fluo-4 and 4.6 mM Probenicid zugesetzt ist, bei 37°C für 45 Minuten inkubiert. Nach der Beladung mit Fluoreszenzfarbstoff werden die Zellen viermal mit Hanks Pufferlösung (1 x HBSS, 20 mM HEPES), welche mit 0.07% Probenicid versetzt ist, gewaschen. Die Testsubstanzen werden in Hanks Pufferlösung, versetzt mit 2.5% DMSO, verdünnt. Die Hintergrundfluoreszenz nicht-stimulierter Zellen wird in Gegenwart von Substanz in der 384-Well-Mikrotiterplatte fünf Minuten nach dem letzten Waschschrift im FLIPR³⁸⁴-Gerät (Molecular Devices; Anregungswellenlänge: 488 nm; Emissionswellenlänge: bandpass 510 bis 570 nm) gemessen. Für die Zellstimulation wird MCH in Hanks Puffer mit 0.1% BSA verdünnt, 35 Minuten nach dem letzten Waschschrift zur 384-Well-Zellkulturplatte pipettiert und die MCH-stimulierte Fluoreszenz anschliessend im FLIPR³⁸⁴ Gerät gemessen.

Datenanalyse:

1. Messung: Die zelluläre Ca²⁺-Mobilisierung wird als Peak der relativen Fluoreszenz abzüglich Hintergrund gemessen und als Prozentanteil des Maximalsignals der Referenz (MCH 10⁻⁶M) ausgedrückt. Diese Messung dient der Identifizierung eines möglichen agonistischen Effektes einer Testsubstanz.

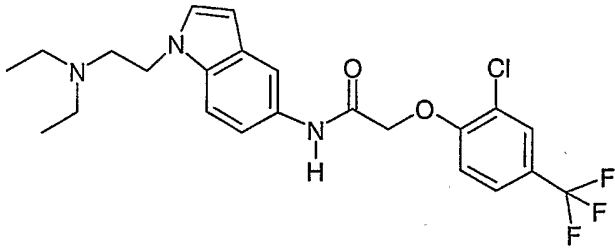
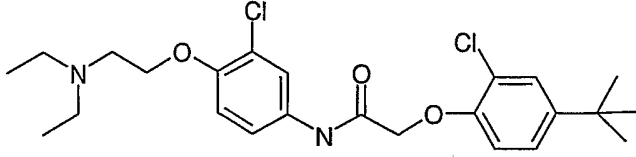
2. Messung: Die zelluläre Ca^{2+} -Mobilisierung wird als Peak der relativen Fluoreszenz abzüglich Hintergrund gemessen und als Prozentanteil des Maximalsignals der Referenz (MCH 10^{-6}M , Signal wird auf 100% normiert) ausgedrückt. Die EC_{50} -Werte der MCH Dosis-Wirkungskurve mit und ohne Testsubstanz (definierte Konzentration) werden durch das GraphPad Prism 2.01 Kurvenprogramm graphisch ermittelt. MCH-Antagonisten bewirken in der erstellten Graphik eine Rechtsverschiebung der MCH-Stimulationskurve.

Die Inhibition wird pKB -Wert ausgedrückt:

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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, zeigen in den genannten Tests eine MCH-Rezeptor antagonistische Wirkung. Unter Anwendung des zuvor beschriebenen MCH-1 Rezeptor-Bindungstests wird eine antagonistische Aktivität in einem Dosisbereich von etwa 10^{-10} bis 10^{-5}M , insbesondere von 10^{-9} bis 10^{-6}M , erhalten.

Folgende IC_{50} Werte wurden mit Hilfe des zuvor beschriebenen MCH-1 Rezeptor-Bindungstests bestimmt:

Verbindung gemäß Beispiel-Nr.	Struktur	IC_{50} -Wert
12		41 nM
34		17 nM

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

Beispiel A

10

Kapseln zur Pulverinhalation mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Kapsel zur Pulverinhalation enthält:

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

Herstellungsverfahren:

20 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 B

25

Inhalationslösung für Respimat[®] mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

30	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.

5

Beispiel CInhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

10 1 Fläschchen enthält:

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

15

Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst.

Beispiel D20 Treibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0	mg
25 Lecithin	0.1	%
Treibgas ad	50.0	µl

Herstellungsverfahren:

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

Beispiel ENasalspray mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

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

Herstellungsverfahren:

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

Beispiel FInjektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 5 ml

15	Zusammensetzung:	
	Wirksubstanz	5 mg
	Glucose	250 mg
	Human-Serum-Albumin	10 mg
	Glykofurol	250 mg
20	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
25 auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

Beispiel GInjektionslösung mit 100 mg Wirksubstanz pro 20 ml

30	Zusammensetzung:	
	Wirksubstanz	100 mg
	Monokaliumdihydrogenphosphat = KH_2PO_4	12 mg
	Dinatriumhydrogenphosphat = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2 mg

Natriumchlorid	180 mg
Human-Serum-Albumin	50 mg
Polysorbat 80	20 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	20 ml

5

Herstellung:

10 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 HLyophilisat mit 10 mg Wirksubstanz

15

Zusammensetzung:

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

20

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.

25

Lösungsmittel für Lyophilisat:

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

30

Herstellung:

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

Beispiel ITabletten mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

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

10

Herstellung:

Wirksubstanz, Lactose und Maisstärke homogen mischen; mit einer wässrigen Lösung von Povidon granulieren; mit Magnesiumstearat mischen; auf einer Tablettenpresse abpressen; Tablettengewicht 200 mg.

15

Beispiel JKapseln mit 20 mg Wirksubstanz

20 Zusammensetzung:

Wirksubstanz	20 mg
Maisstärke	80 mg
Kieselsäure. hochdispers	5 mg
Magnesiumstearat	2.5 mg

25

Herstellung:

Wirksubstanz, Maisstärke und Kieselsäure homogen mischen; mit Magnesiumstearat mischen; Mischung auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine-Kapseln Grösse 3 abfüllen.

30

Beispiel KZäpfchen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

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

Herstellung:

- 5 Hartfett bei ca. 38°C aufschmelzen; gemahlene Wirksubstanz im geschmolzenen Hartfett homogen dispergieren; nach Abkühlen auf ca. 35°C in vorgekühlte Formen ausgiessen.

Beispiel L

- 10 Injektionslösung mit 10 mg Wirksubstanz pro 1 ml

Zusammensetzung:

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

Herstellung:

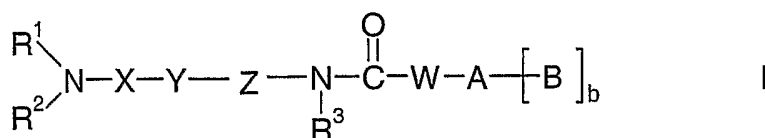
- 20 Mannitol in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

25

30

Patentansprüche

1. Amid-Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

R^1, R^2 unabhängig voneinander H, eine gegebenenfalls mit dem Rest R^{11} substituierte C_{1-8} -Alkyl- oder C_{3-7} -Cycloalkyl-Gruppe, wobei eine $-CH_2$ -Gruppe in Position 3 oder 4 einer 5, 6 oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch $-O-$, $-S-$ oder $-NR^{13}-$ ersetzt sein kann, oder ein gegebenenfalls mit dem Rest R^{12} ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierter Phenyl- oder Pyridinylrest, oder

R^1 und R^2 bilden eine C_{2-8} -Alkylen-Brücke, in der

- ein oder zwei $-CH_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-CH=N-$ oder $-CH=CH-$ ersetzt sein können und/oder
- ein oder zwei $-CH_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-(SO_2)-$, $-C=N-O-R^{18}$, $-CO-$, $-C(=CH_2)-$ oder $-NR^{13}-$ derart ersetzt sein können, dass Heteroatome nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

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

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

- über eine Einfach- oder Doppelbindung,

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

R^3 H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-4} -Alkyl-,

X eine C_{1-8} -Alkylen-Brücke, in der

- eine $-CH_2$ -Gruppe durch $-CH=CH-$ oder $-C\equiv C-$ ersetzt sein kann und/oder
- ein oder zwei $-CH_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-O-$, $-S-$, $-(SO)-$, $-(SO_2)-$, $-CO-$ oder $-NR^4-$ derart ersetzt sein können, dass jeweils zwei O-, S- oder N-Atome oder ein O- mit einem S-Atom nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

wobei die Brücke X mit R^1 unter Einschluss des mit R^1 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, wobei die Brücke X zusätzlich auch mit R^2 unter Einschluss des mit R^2 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

wobei zwei C-Atome oder ein C- und ein N-Atom der Alkylenbrücke durch eine zusätzliche C_{1-4} -Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

wobei ein C-Atom mit R^{10} und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl-, C_{2-6} -Alkenyl-, C_{2-6} -Alkynyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{4-7} -Cycloalkenyl und C_{4-7} -Cycloalkenyl- C_{1-3} -alkyl- substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines

carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können,
und

W $-\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b}-\text{O}-$, $-\text{CR}^{7a}=\text{CR}^{7c}-$, $-\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b}-\text{NR}^8-$, $-\text{CR}^{7a}\text{R}^{7b}-\text{CR}^{7c}\text{R}^{7d}-$ oder
5 $-\text{NR}^8-\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b}-$,

Z eine Einfachbindung, C_{1-4} -Alkylen, worin zwei benachbarte C-Atome
mit einer zusätzlichen C_{1-4} -Alkylen-Brücke miteinander verbunden
sein können,

10 wobei ein C-Atom der Alkylen-Brücke mit R^{10} und/oder ein oder
zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem oder zwei
gleichen oder verschiedenen C_{1-6} -Alkyl-Resten substituiert sein
können, wobei zwei Alkylreste unter Ausbildung eines
15 carbocyclischen Rings miteinander verbunden sein können, und

Y eine der für Cy angegebenen Bedeutungen,

20 wobei R^1 mit Y unter Einschluss der Gruppe X und des mit R^1 und X
verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer an Y kondensierten
heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und/oder

wobei X mit Y unter Ausbildung einer an Y kondensierten carbo-
oder heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

25 A eine der für Cy angegebenen Bedeutungen,

B eine der für Cy angegebenen Bedeutungen,

30 b den Wert 0 oder 1,

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

- eine gesättigte 3- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,

- 5
- eine ungesättigte 4- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
 - eine Phenyl-Gruppe,
 - eine gesättigte 4- bis 7-gliedrige oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem N-, O- oder S-Atom als Heteroatom,
 - eine gesättigte oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit zwei oder mehreren N-Atomen oder mit einem oder zwei N-Atomen und einem O- oder S-Atom als Heteroatome,
- 10
- eine aromatische heterocyclische 5- oder 6-gliedrige Gruppe mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S,
- 15
- wobei die zuvor angeführten 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen über zwei gemeinsame, benachbarte C-Atome mit einen Phenyl- oder Pyridin-Ring kondensiert verbunden sein können, und
- 20
- wobei in den zuvor genannten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen eine oder zwei nicht benachbarte -CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch eine -CO-, -C(=CH₂)-, -(SO)- oder -(SO₂)-Gruppe ersetzt sein können, und
- 25
- wobei die zuvor angeführten gesättigten 6- oder 7-gliedrigen Gruppen auch als verbrückte Ringsysteme mit einer Imino-, N-(C₁₋₄-alkyl)-imino-, Methylen-, C₁₋₄-Alkyl-methylen- oder Di-(C₁₋₄-alkyl)-methylen-Brücke vorliegen können, und
- 30
- wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R²⁰, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit R²¹ substituiert sein können,
- R⁴
- eine der für R¹⁷ angegebenen Bedeutungen, C₂₋₆-Alkenyl oder C₃₋₆-Alkynyl,

- R^{6a}, R^{6b} H, C₁₋₄-Alkyl oder CF₃,
- 5 $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}$ H, F, Cl, C₁₋₄-Alkyl oder CF₃,
- R^8 H, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-,
- 10 R^{10} Hydroxy, ω-Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, ω-(C₁₋₄-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, Amino, C₁₋₄-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₁₋₃-alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkoxy-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkoxy- oder Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₁₋₃-alkoxy-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl- oder Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-carbonyl-,
- 15 R^{11} C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, R¹⁵-O-, R¹⁵-O-CO-, R¹⁵-CO-O-, R¹⁶R¹⁷N-, R¹⁸R¹⁹N-CO- oder Cy-,
- 20 R^{12} eine der für R²⁰ angegebenen Bedeutungen,
- 25 R^{13} eine der für R¹⁷ angegebenen Bedeutungen, ausgenommen Carboxy,
- 30 R^{14} Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, R¹⁵-O-, R¹⁵-O-CO-, R¹⁵-CO-, R¹⁵-CO-O-, R¹⁶R¹⁷N-, R¹⁸R¹⁹N-CO-, R¹⁵-O-C₁₋₃-alkyl, R¹⁵-O-CO-C₁₋₃-alkyl, R¹⁵-O-CO-NH-, R¹⁵-SO₂-NH-, R¹⁵-O-CO-NH-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁵-SO₂-NH-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁵-CO-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁵-CO-O-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁶R¹⁷N-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁸R¹⁹N-CO-C₁₋₃-alkyl- oder Cy-C₁₋₃-alkyl-,

- 5
10
15
20
25
30
- R^{15} H, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-, Pyridinyl oder Pyridinyl- C_{1-3} -alkyl-,
- R^{16} H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{4-7} -Cycloalkenyl, C_{4-7} -Cycloalkenyl- C_{1-3} -alkyl-, ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl-, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{2-3} -alkyl-, Amino- C_{2-6} -alkyl-, C_{1-4} -Alkyl-Amino- C_{2-6} -alkyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-Amino- C_{2-6} -alkyl- oder Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{2-6} -alkyl-,
- R^{17} eine der für R^{16} angegebenen Bedeutungen oder Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkyl, Pyridinyl, Dioxolan-2-yl, -CHO, C_{1-4} -Alkylcarbonyl, Carboxy, Hydroxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl-, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkylcarbonylamino- C_{2-3} -alkyl-, N-(C_{1-4} -Alkylcarbonyl)-N-(C_{1-4} -Alkyl)-amino- C_{2-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyl, C_{1-4} -Alkylsulfonylamino- C_{2-3} -alkyl oder N-(C_{1-4} -Alkylsulfonyl)-N-(C_{1-4} -Alkyl)-amino- C_{2-3} -alkyl-,
- R^{18} , R^{19} unabhängig voneinander H oder C_{1-6} -Alkyl,
- R^{20} Halogen, Hydroxy, Cyano, C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{2-6} -Alkinyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, Hydroxy- C_{1-4} -alkyl, R^{22} - C_{1-3} -alkyl oder eine der für R^{22} angegebenen Bedeutungen,
- R^{21} C_{1-4} -Alkyl, ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl, ω - C_{1-4} -Alkoxy- C_{2-6} -alkyl, ω - C_{1-4} -Alkyl-amino- C_{2-6} -alkyl-, ω -Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{2-6} -alkyl-, ω -Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{2-6} -alkyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkyl-carbonyl, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl oder C_{1-4} -Alkylsulfonyl,
- R^{22} Phenyl- C_{1-3} -alkoxy, OHC-, HO-N=HC-, C_{1-4} -Alkoxy-N=HC-, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkylthio, Carboxy, C_{1-4} -Alkylcarbonyl, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl, Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminocarbonyl, Cyclo- C_{3-6} -alkyl-amino-carbonyl-, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-carbonyl, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{2-4} -alkyl-

aminocarbonyl, Phenyl-amino-carbonyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfonyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfinyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfonylamino-, Amino-, C₁₋₄-alkylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-amino-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Phenylcarbonylamino, Phenylcarbonylmethylamino, Hydroxy-alkylaminocarbonyl, (4-Morpholinyl)carbonyl, (1-Pyrrolidiny)-carbonyl, (1-Piperidiny)carbonyl, (Hexahydro-1-azepiny)carbonyl, (4-Methyl-1-piperaziny)carbonyl, Methylendioxy, Aminocarbonyl-amino- oder Alkylaminocarbonylamino-,

wobei in den zuvor genannten Gruppen und Resten, insbesondere in insbesondere A, B, W, X, Y, Z, R¹ bis R⁴, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R⁸, R¹⁰ bis R²², jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br und/oder jeweils ein oder mehrere Phenyl-Ringe unabhängig voneinander zusätzlich ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₃-alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyano, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- und Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- aufweisen und/oder einfach mit Nitro substituiert sein können, und

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

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

mit folgenden Maßgaben (M1), (M2) und (M3)

(M1) für den Fall, wenn Y mit -CN substituiertes Phenylen,
X -CH₂-CH(OH)-CH₂-O-, Z eine Einfachbindung, R¹ einen linearen oder

verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10 C-Atomen und R^2 und R^3 H bedeuten, dann W nicht die Bedeutung $-CR^{6a}R^{6b}-O-$ aufweist,

(M2) für den Fall, wenn W $-CH=CH-$ bedeutet und Y eine Phenylen-Gruppe und Z eine Einfachbindung ist, dann die Brücken X und Z an dem Phenylen-Ring der Gruppe Y in para-Stellung zueinander stehen und mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist:

(a) die Gruppe Y in der Bedeutung Phenylen mindestens einfach substituiert ist,

(b) b den Wert 0 besitzt und der Rest A mindestens zweifach substituiert ist,

(c) b den Wert 1 besitzt;

(M3) dass folgende Einzelverbindungen nicht umfasst sind:

N-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-phenyl-propionamid,
N-[4-(2-Morpholin-4-ylethoxy)-phenyl]-3-phenyl-propionamid,
3-(4-Chlor-phenyl)-N-{2-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-ethyl}-
acrylamid, N-{2-[3-(4-{2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-acetylamino]-ethyl}-
phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]-ethyl}-isobutyramid,

Cyclopentancarbonsäure {2-[3-(4-{2-[2-(4-chlor-phenoxy)-acetylamino]-
ethyl}-phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]-ethyl}-amid,
2-(4-Chlor-phenoxy)-N-(2-{4-[2-hydroxy-3-(2-phenylacetylamino-
ethylamino)-propoxy]-phenyl}-ethyl)-acetamid.

2. Amid-Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R^1 , R^2 unabhängig voneinander H, eine gegebenenfalls mit dem Rest R^{11} substituierte C_{1-8} -Alkyl- oder C_{3-7} -Cycloalkyl-Gruppe, oder ein gegebenenfalls mit dem Rest R^{12} ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierter Phenylrest, oder

R^1 und R^2 bilden eine C_{2-8} -Alkylen-Brücke, in der

- ein oder zwei $-CH_2-$ Gruppen unabhängig voneinander durch $-CH=N-$ oder $-CH=CH-$ ersetzt sein können und/oder

- ein oder zwei -CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch -O-, -S-, -CO-, -C(=CH₂)- oder -NR¹³- derart ersetzt sein können, dass Heteroatome nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

5 wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch R¹⁴ ersetzt sein können, und

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

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

20 X eine C₁₋₈-Alkylen-Brücke, in der

- eine -CH₂-Gruppe durch -CH=CH- oder -C≡C- ersetzt sein kann und/oder
- ein oder zwei -CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch -O-, -S-, -(SO)-, -(SO₂)-, -CO- oder -NR⁴- derart ersetzt sein können, dass jeweils zwei O-, S- oder N-Atome oder ein O- mit einem S-Atom nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

25 wobei die Brücke X mit R¹ unter Einschluss des mit R¹ und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

30 wobei zwei C-Atome oder ein C- und ein N-Atom der Alkylenbrücke durch eine zusätzliche C₁₋₄-Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

wobei ein C-Atom mit R^{10} und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C_{1-6} -Alkyl-Resten substituiert sein können, und

5

Z eine Einfachbindung, C_{1-4} -Alkylen, worin zwei benachbarte C-Atome mit einer zusätzlichen C_{1-4} -Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können,

10

wobei ein C-Atom der Alkylen-Brücke mit R^{10} und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C_{1-6} -Alkyl-Resten substituiert sein können, und

15

b den Wert 0 besitzt,

R^{10} Hydroxy, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl-, Amino, C_{1-4} -Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino- C_{1-3} -alkyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{1-3} -alkyl-, Amino- C_{1-3} -alkoxy, C_{1-4} -Alkyl-amino- C_{1-3} -alkoxy, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkoxy oder Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{1-3} -alkoxy,

20

R^{14} Halogen, C_{1-6} -Alkyl, R^{15} -O-, R^{15} -O-CO-, R^{15} -CO-, R^{15} -CO-O-, $R^{16}R^{17}N$ -, $R^{18}R^{19}N$ -CO-, R^{15} -O- C_{1-3} -alkyl-, R^{15} -O-CO- C_{1-3} -alkyl-, R^{15} -CO- C_{1-3} -alkyl-, R^{15} -CO-O- C_{1-3} -alkyl-, $R^{16}R^{17}N$ - C_{1-3} -alkyl-, $R^{18}R^{19}N$ -CO- C_{1-3} -alkyl- oder Cy- C_{1-3} -alkyl-,

25

R^{15} H, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl oder Phenyl- C_{1-3} -alkyl-,

30

R^{17} eine der für R^{16} angegebenen Bedeutungen oder Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkylcarbonyl, Hydroxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkylcarbonylamino- C_{2-3} -alkyl-,

N-(C₁₋₄-Alkylcarbonyl)-N-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl-,
C₁₋₄-Alkylsulfonyl, C₁₋₄-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl- oder
N-(C₁₋₄-Alkylsulfonyl)-N(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl-,

- 5 R²⁰ Halogen, Hydroxy, Cyano, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-
Cycloalkyl- C₁₋₃-alkyl-, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl-, R²²-C₁₋₃-alkyl oder eine
der für R²² angegebenen Bedeutungen,
- 10 R²¹ C₁₋₄-Alkyl, ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl, ω-C₁₋₄-Alkoxy-C₂₋₆-alkyl-, ω-C₁₋₄-
Alkyl-amino-C₂₋₆-alkyl-, ω-Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₂₋₆-alkyl-, ω-Cyclo-
C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₆-alkyl-, Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-
carbonyl, Carboxy, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl oder C₁₋₄-Alkylsulfonyl,
- 15 R²² Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, Carboxy,
C₁₋₄-Alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl,
C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl, Cyclo-C₃₋₆-
alkylenimino-carbonyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfonyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfinyl, C₁₋₄-
Alkyl-sulfonylamino-, Amino-, C₁₋₄-alkylamino, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-,
20 Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₄-
Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, Acetylamino-, Propionylamino-,
Phenylcarbonylamino-, Phenylcarbonylmethylamino-, Hydroxy-
alkylaminocarbonyl, (4-Morpholinyl)carbonyl, (1-Pyrrolidinyl)-
carbonyl, (1-Piperidinyl)carbonyl, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl,
25 (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl, Methylendioxy, Aminocarbonyl-
amino- oder Alkylaminocarbonylamino-,

wobei die Gruppen und Reste R³, R⁴, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R⁸, R¹¹, R¹²,
R¹⁶, R¹⁸, R¹⁹, W, Y, A, Cy die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen.

- 30 3. Amid-Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass
R¹, R² unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-
C₁₋₃-alkyl-, ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl-, ω-(C₁₋₄-Alkoxy)-C₂₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-
carbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Carboxyl-C₁₋₄-alkyl-, Amino-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-
C₂₋₄-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₂₋₄-alkyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₄-alkyl-,

Pyrrolidiny, N-(C₁₋₄-alkyl)-pyrrolidiny, Pyrrolidiny-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₄-alkyl)-pyrrolidiny-C₁₋₃-alkyl-, Piperidiny, N-(C₁₋₄-alkyl)-piperidiny, Piperidiny-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₄-alkyl)-piperidiny-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Pyridyl oder Pyridyl-C₁₋₃-alkyl- bedeuten,

5

wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und

10

wobei der Phenyl- oder Pyridylrest ein- oder mehrfach mit dem in Anspruch 1 definierten Rest R¹² und/oder einfach mit Nitro substituiert sein kann.

4. Amid-Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3,

15

dadurch gekennzeichnet, dass R¹ und R² derart eine Alkylen-Brücke gemäß Anspruch 1 bilden, dass R¹R²N- eine Gruppe ausgewählt aus Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepan, 2,5-Dihydro-1H-pyrrol, 1,2,3,6-Tetrahydropyridin, 2,3,4,7-Tetrahydro-1H-azepin, 2,3,6,7-Tetrahydro-1H-azepin, Piperazin, worin die freie Imin-Funktion mit R¹³ substituiert ist, Piperidin-4-on-oxim, Piperidin-4-on-O-C₁₋₄-alkyl-oxim, Morpholin und Thiomorpholin bildet,

20

wobei gemäß Anspruch 1 ein- oder mehrere H-Atome durch R¹⁴ ersetzt sein können, und/ oder die in der in Anspruch 1 angegebenen Weise mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy substituiert sein kann, und/oder

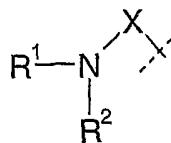
25

wobei R¹³, R¹⁴ und Cy die in Anspruch 1 oder 2 angegebene Bedeutung besitzen.

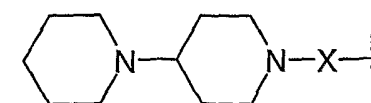
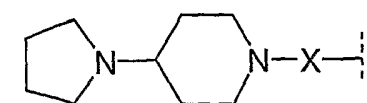
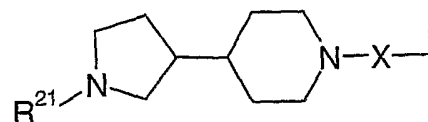
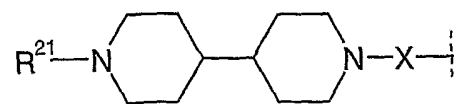
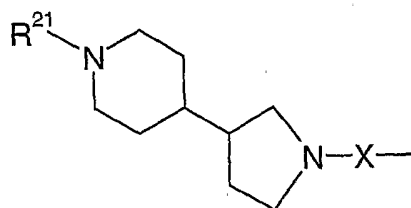
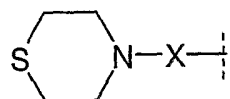
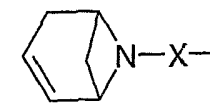
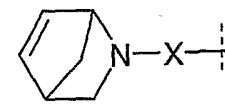
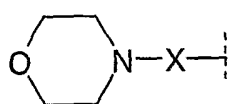
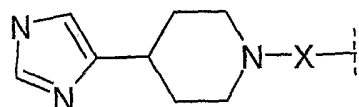
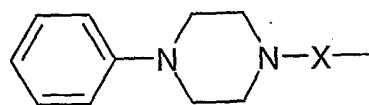
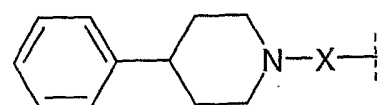
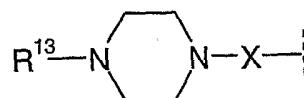
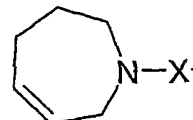
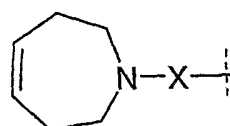
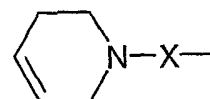
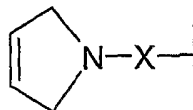
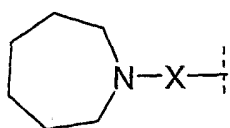
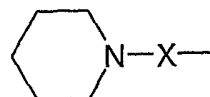
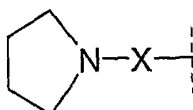
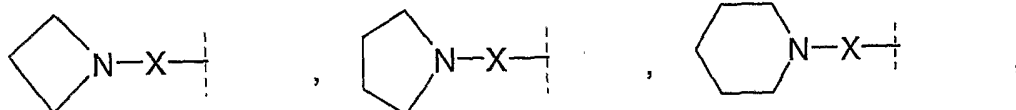
30

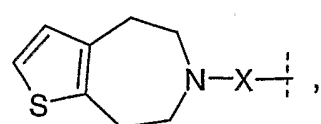
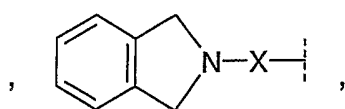
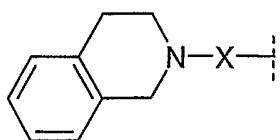
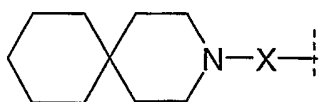
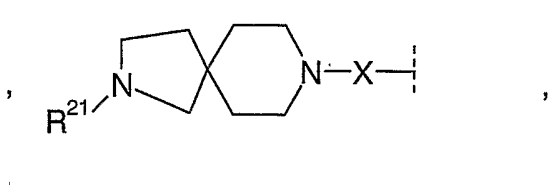
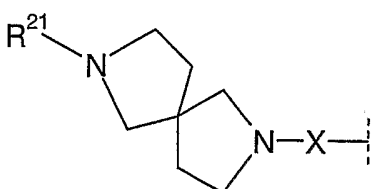
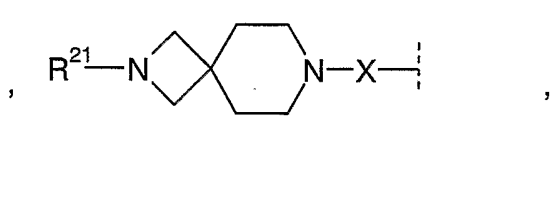
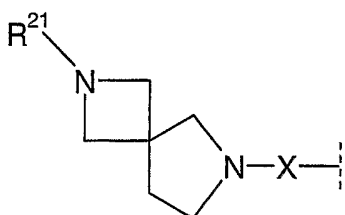
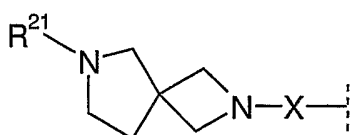
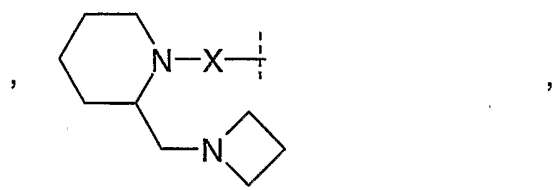
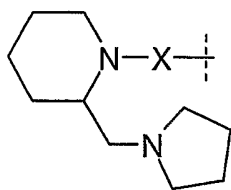
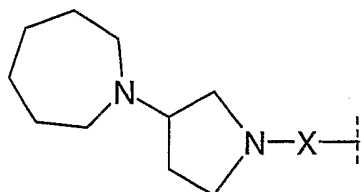
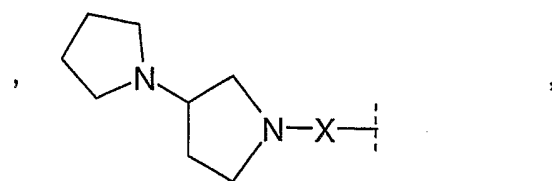
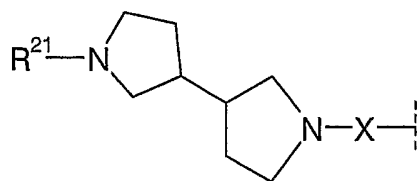
5. Amid-Verbindungen gemäß einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch

gekennzeichnet, dass die Gruppe

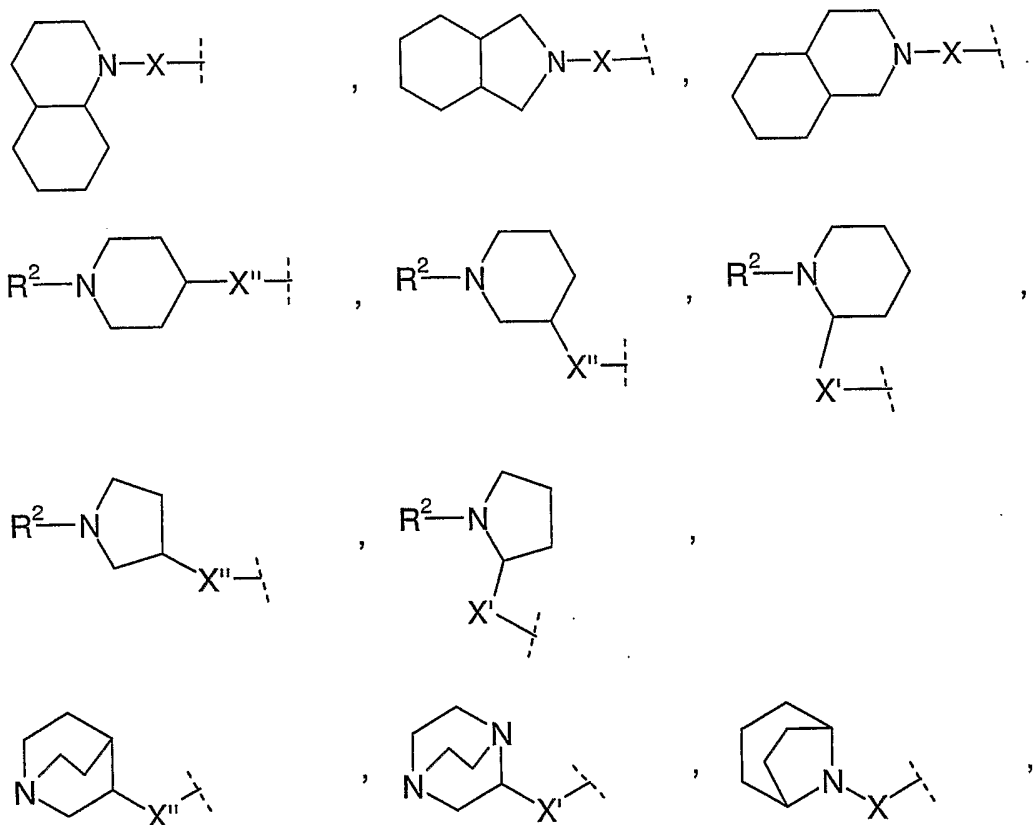


eine Bedeutung gemäß einer der folgenden Teilformeln besitzt





254



worin ein- oder mehrere H-Atome des durch die Gruppe R^1R^2N - gebildeten Heterocyclus durch R^{14} ersetzt sein können und der mit dem durch die Gruppe R^1R^2N - gebildeten Heterocyclus verbundene Ring ein- oder mehrfach an einem oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines Phenyl-Rings auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein kann und

X' , X'' unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder C_{1-3} -Alkylen und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X' bzw. X'' verbunden ist, auch $-C_{1-3}$ -Alkylen-O-, $-C_{1-3}$ -Alkylen-NH- oder $-C_{1-3}$ -Alkylen-N(C_{1-3} -alkyl)-, und

X'' zusätzlich auch $-O-C_{1-3}$ -Alkylen, $-NH-C_{1-3}$ -Alkylen oder $-N(C_{1-3}$ -alkyl)- C_{1-3} -Alkylen und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X'' verbunden ist, auch $-NH$ -, $-N(C_{1-3}$ -alkyl)- oder $-O$ - bedeutet,

wobei in den zuvor für X', X'' genannten Bedeutungen jeweils ein C-Atom mit R¹⁰, vorzugsweise mit einem Hydroxy-, ω-Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, ω-(C₁₋₄-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl- und/oder C₁₋₄-Alkoxy-Rest, und/oder ein
5 oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl-, C₂₋₆-Alkynyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, C₄₋₇-Cycloalkenyl und C₄₋₇-Cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl- substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung
10 eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können, und

wobei in X', X'' unabhängig voneinander jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-
15 Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und

worin R², R¹⁰, R¹³, R¹⁴, R²⁰, R²¹ und X die in Anspruch 1 oder 2 angegebenen Bedeutungen besitzen.

20
6. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass X eine unverzweigte C₁₋₄-Alkylen-Brücke und

25 für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X verbunden ist, auch -CH₂-CH=CH-, -CH₂-C≡C-, C₂₋₄-Alkylenoxy oder C₂₋₄-Alkylen-NR⁴- bedeutet,

wobei die Brücke X mit R¹ unter Einschluss des mit R¹ und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und wobei die Brücke X zusätzlich auch mit R² unter Einschluss des mit R² und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und
30

wobei in X ein C-Atom mit R¹⁰ und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit

5 einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl-, C₂₋₆-Alkynyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, C₄₋₇-Cycloalkenyl und C₄₋₇-Cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl- substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können, und

wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und

10 worin R¹, R⁴ und R¹⁰ wie in Anspruch 1 oder 2 definiert sind.

7. 15 Amid-Verbindungen nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass X -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH=CH-CH₂- oder -CH₂-CH₂-NR⁴-CO- und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X verbunden ist, auch -CH₂-CH=CH-, -CH₂-C≡C-, -CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-NR⁴- oder -CH₂-CH₂-CH₂-NR⁴- bedeutet,

20 wobei die Brücke X mit R¹ unter Einschluss des mit R¹ und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und wobei die Brücke X zusätzlich auch mit R² unter Einschluss des mit R² und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

25 wobei in X ein C-Atom mit R¹⁰, vorzugsweise einem Hydroxy-, ω-Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, ω-(C₁₋₄-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl- und/oder C₁₋₄-Alkoxy-Rest, und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl-, C₂₋₆-Alkynyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, C₄₋₇-Cycloalkenyl und C₄₋₇-Cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können, und

wobei jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und

5

worin R^1 , R^4 und R^{10} eine der in Anspruch 1 oder 2 angegebenen Bedeutungen besitzt.

- 10 8. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass Z eine Einfachbindung, $-CH_2-$ oder $-CH_2-CH_2-$ ist, wobei ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander ein- oder zweifach mit F, CH_3 oder CF_3 und/oder einfach mit Cl substituiert sein können.

15

9. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass W $-CH_2-O-$, $-CH_2-NR^8-$, $-CH_2-CH_2-$ oder $-CH=CH-$ bedeutet,

20 worin jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit F, CH_3 oder CF_3 substituiert sein können,

worin R^8 eine der in Anspruch 1 oder 2 angegebenen Bedeutungen besitzt.

25

10. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe Y ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indolyl, Dihydroindolyl, Chinoliny, Dihydrochinoliny, Tetrahydrochinoliny, Isochinoliny, Dihydroisochinoliny oder Tetrahydroisochinoliny,

30

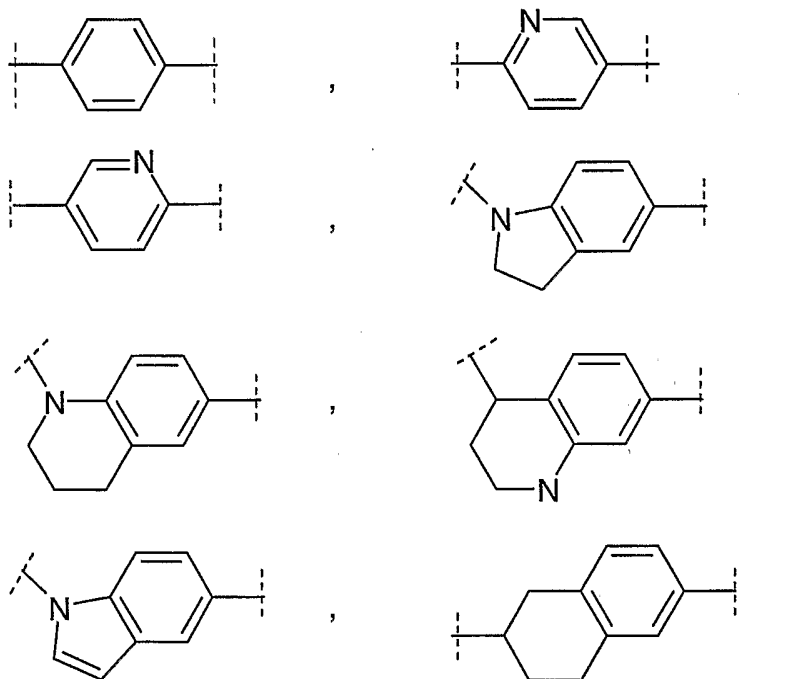
wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich

einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R^{21} substituiert sein können,

wobei R^1 mit Y und/oder X mit Y wie in Anspruch 1 und 2 angegeben verbunden sein können, und

X, R^1 , R^{20} und R^{21} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

- 10 11. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe Y ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen



- 15 wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder eine oder mehrere NH-Gruppen mit R^{21} substituiert sein können, worin R^{20} und R^{21} wie in Anspruch 1 oder 2 definiert sind.

12. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe A Phenyl, Pyridyl oder Naphthyl bedeutet,

5 wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder eine oder mehrere NH-Gruppen mit R^{21} substituiert sein können, und

10 R^{20} und R^{21} die in Anspruch 1 oder 2 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

13. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass b den Wert 0 besitzt.

15

14. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass b den Wert 1 besitzt und B eine Bedeutung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Furanyl, Thienyl und
20 Pyridyl besitzt,

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

25

R^{20} die in Anspruch 1 oder 2 angegebene Bedeutung aufweist.

15. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche,
30 dadurch gekennzeichnet, dass

Y eine Bedeutung gemäß Anspruch 11,

A eine Bedeutung gemäß Anspruch 12,

B eine Bedeutung gemäß Anspruch 14 und

b den Wert 0 oder 1 besitzt.

5

16. Amid-Verbindungen nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass

R^1, R^2 wie in Anspruch 3 oder 4 definiert sind,

10

X wie in Anspruch 7 definiert ist,

W wie in Anspruch 9 definiert ist und

15

Z wie in Anspruch 8 definiert ist.

17. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass

20

R^{20} F, Cl, Br, I, OH, Cyano, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Difluormethyl, Trifluormethyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Amino, C_{1-3} -Alkyl-amino-, Di- C_{1-3} -alkyl-amino-, Carboxy oder C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl bedeutet, wobei mehrfach vorkommende Substituenten R^{20} gleiche oder verschiedene Bedeutungen aufweisen können und im Falle eines Phenyl-Rings dieser zusätzlich auch einfach mit Nitro substituiert sein kann.

25

30 18. Amid-Verbindungen nach Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe der Formeln

(1) N-[3-Chlor-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

- (2) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[3-cyano-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid
- (3) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-acetamid
- (4) N-[3-Chlor-4-(3-diethylamino-prop-1-ynyl)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid
- (5) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2,3-dimethyl-1H-indol-5-yl]-acetamid
- (6) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[1-(2-diethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-acetamid
- (7) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenyl]-acetamid
- (8) 2-(3-Chlor-biphenyl-4-yloxy)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid
- (9) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid
- (10) 2-(4-tert.-Butyl-2-chlor-phenoxy)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid
- (11) 3-Chlor-4-[[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylcarbamoyl]-methoxy]-benzoesäure-methylester
- (12) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2,4-dibromophenoxy)-acetamid
- (13) 2-(4-Brom-2-chlor-phenoxy)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid
- (14) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(4-iod-2-methylphenoxy)-acetamid
- (15) (2-{2-Chlor-4-[2-(2,4-dichlor-phenoxy)-acetylamino]-phenoxy}-ethylamino)-essigsäure-methylester
- (16) N-[3-Chlor-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-

trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

- (17) N-{3-Chlor-4-[2-(ethyl-propyl-amino)-ethoxy]-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid
- (18) N-{3-Chlor-4-[2-(ethyl-methyl-amino)-ethoxy]-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid
- (19) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-dimethylamino-phenoxy)-acetamid
- (20) (E)-N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid
- (21) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenylamino)-acetamid
- (22) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-furan-2-yl-phenoxy)-acetamid
- (23) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-thiophen-2-yl-phenoxy)-acetamid
- (24) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-pyridin-3-yl-phenoxy)-acetamid
- (25) 2-(2-Brom-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid
- (26) N-{3-Chlor-4-[2-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid
- (27) 1-(2-{2-Chlor-4-[2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetyl-amino]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-carbonsäure-ethylester
- (28) N-[3-Chlor-4-(3-diethylamino-propoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid
- (29) N-{4-[2-(2-Aminomethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-chlor-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid
- (30) N-{3-Chlor-4-[2-(2-dimethylaminomethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

- (31) N-[3-Brom-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid
- (32) N-{3-Chlor-4-[2-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid
- (33) N-{3-Chlor-4-[2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid
- (34) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-nitro-phenyl]-acetamid
- (35) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethoxy-phenylamino)-acetamid
- (36) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-fluor-4-trifluormethyl-phenylamino)-acetamid
- (37) 2-(2-Brom-4-trifluormethyl-phenylamino)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid
- (38) (E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-N-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-acrylamid
- (39) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethylamino)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid
- (40) N-{3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethylamino]-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid
- (41) (E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-N-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-acrylamid
- (42) (E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-N-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-acrylamid
- (43) (E)-N-{3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethylamino]-phenyl}-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid
- (44) (E)-N-[3-Chlor-4-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid
- (45) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[4-(2-diethylamino-

ethoxy)-3-methyl-phenyl]-acetamid

(46) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methyl-phenyl]-acrylamid

(47) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenyl]-acrylamid

(48) (E)-N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethyl)-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid

(49) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethyl)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(50) N-{3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

einschließlich deren Salze.

- 5 19. Physiologisch verträgliche Salze der Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18.
- 10 20. Zusammensetzung, enthaltend mindestens eine Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 19 neben gegebenenfalls einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen.
- 15 21. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 19 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
- 20 22. Verwendung mindestens einer Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 19,

einschließlich der durch die Maßgaben (M1), (M2) und (M3) gemäß Anspruch 1 ausgeschlossenen Verbindungen, zur Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers.

- 5
23. Verwendung mindestens einer Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 19, einschließlich der durch die Maßgaben (M1), (M2) und (M3) gemäß Anspruch 1 ausgeschlossenen Verbindungen, zur Reduzierung des Körpergewichts und/
- 10 oder zum Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts eines Säugetiers.
24. Verwendung mindestens einer Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 19,
- 15 einschließlich der durch die Maßgaben (M1), (M2) und (M3) gemäß Anspruch 1 ausgeschlossenen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels mit MCH-Rezeptor antagonistischer Aktivität.
- 20 25. Verwendung mindestens einer Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 19, einschließlich der durch die Maßgaben (M1), (M2) und (M3) gemäß Anspruch 1 ausgeschlossenen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder
- 25 Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist.
26. Verwendung mindestens einer Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 19,
- 30 einschließlich der durch die Maßgaben (M1), (M2) und (M3) gemäß Anspruch 1 ausgeschlossenen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von metabolischen Störungen

und/oder Essstörungen, insbesondere von Obesitas, Bulimie, Bulimie nervosa, Cachexia, Anorexie, Anorexie nervosa und Hyperphagia, geeignet ist.

- 5 27. Verwendung mindestens einer Amid-Verbindung nach einem oder mehreren
der Ansprüche 1 bis 18 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 19,
einschließlich der durch die Maßgaben (M1), (M2) und (M3) gemäß Anspruch
10 1 ausgeschlossen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels,
welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von mit Obesitas
einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere von Diabetes,
besonders Typ II Diabetes, diabetischen Komplikationen, einschließlich
diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer
Nephropathie, Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz,
Encephalorrhagie, Herzinsuffizienz, Herzkreislauferkrankungen, insbesondere
15 Arteriosklerose und Bluthochdruck, Arthritis und Gonitis geeignet ist.
28. Verwendung mindestens einer Amid-Verbindung nach einem oder mehreren
der Ansprüche 1 bis 18 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 19,
20 einschließlich der durch die Maßgaben (M1), (M2) und (M3) gemäß Anspruch
1 ausgeschlossen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels,
welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Hyperlipidämie, Cellulitis,
Fettakkumulation, maligner Mastocytose, systemischer Mastocytose,
emotionalen Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen,
25 Angstzuständen, Schlafstörungen, Fortpflanzungsstörungen, sexuellen
Störungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, Formen der Dementia und
hormonelle Störungen geeignet ist.
- 30 29. Verwendung mindestens einer Amid-Verbindung nach einem oder mehreren
der Ansprüche 1 bis 18 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 19,
einschließlich der durch die Maßgaben (M1), (M2) und (M3) gemäß Anspruch
1 ausgeschlossen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels,
welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Miktionsstörungen, wie

beispielsweise Harninkontinenz, überaktiver Harnblase, Harndrang, Nykturie, Enuresis, geeignet ist.

30. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung oder eines Arzneimittels gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 20 bis 29, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Wege mindestens eine Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 19 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

31. Arzneimittel, enthaltend

einen ersten Wirkstoff, der aus den Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 19, einschließlich der durch die Maßgaben (M1), (M2) und (M3) gemäß Anspruch 1 ausgeschlossenen Verbindungen, ausgewählt ist sowie

einen zweiten Wirkstoff, der aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes, Wirkstoffen zur Behandlung diabetischer Komplikationen, Wirkstoffen zur Behandlung von Obesitas, vorzugsweise anderen als MCH-Antagonisten, Wirkstoffen zur Behandlung von Bluthochdruck, Wirkstoffen zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, Wirkstoffen zur Behandlung von Arthritis, Wirkstoffen zur Behandlung von Angstzuständen und Wirkstoffen zur Behandlung von Depressionen,

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/11933

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C233/29 C07C235/24 C07C237/04 C07C255/60 C07D207/09
C07D207/20 C07D209/08 C07D211/46 C07D211/62 C07D213/30
C07D213/56 C07D295/02 C07D295/08 C07D295/12 C07D307/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02 057233 A (SCHERING CORP) 25 July 2002 (2002-07-25) claims ---	1-31
A	WO 02 06245 A (SYNAPTIC PHARMACEUTICAL CORP) 24 January 2002 (2002-01-24) claims ---	1-31
A	WO 01 21577 A (ISHIHARA YUJI ;KATO KANEYOSHI (JP); MORI MASAOKI (JP); SHIMOMURA Y) 29 March 2001 (2001-03-29) cited in the application claims --- -/--	1-31

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 February 2004

Date of mailing of the international search report

24/02/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/11933

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D333/16 A61K31/16 A61K31/33 A61P3/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 06153 A (BONDINELL WILLIAM E ;SMITHKLINE BEECHAM CORP (US)) 10 February 2000 (2000-02-10) cited in the application claims	1-31
P,A	WO 03 035055 A (SCHERING CORP) 1 May 2003 (2003-05-01) claims	1-31

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 February 2004

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/11933

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 22 and 23 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/11933

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02057233	A	25-07-2002	CA 2429844 A1	25-07-2002
			EP 1339684 A1	03-09-2003
			WO 02057233 A1	25-07-2002
			US 2003022891 A1	30-01-2003
WO 0206245	A	24-01-2002	AU 7319201 A	30-01-2002
			CA 2384041 A1	24-01-2002
			EP 1299362 A1	09-04-2003
			WO 0206245 A1	24-01-2002
WO 0121577	A	29-03-2001	AU 7315700 A	24-04-2001
			CA 2386474 A1	29-03-2001
			EP 1218336 A2	03-07-2002
			WO 0121577 A2	29-03-2001
			JP 2002003370 A	09-01-2002
WO 0006153	A	10-02-2000	CA 2338804 A1	10-02-2000
			EP 1100495 A1	23-05-2001
			JP 2002521441 T	16-07-2002
			WO 0006153 A1	10-02-2000
WO 03035055	A	01-05-2003	WO 03035055 A1	01-05-2003
			US 2003144261 A1	31-07-2003

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C233/29 C07C235/24 C07C237/04 C07C255/60 C07D207/09
 C07D207/20 C07D209/08 C07D211/46 C07D211/62 C07D213/30
 C07D213/56 C07D295/02 C07D295/08 C07D295/12 C07D307/42

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 02 057233 A (SCHERING CORP) 25. Juli 2002 (2002-07-25) Ansprüche	1-31
A	WO 02 06245 A (SYNAPTIC PHARMACEUTICAL CORP) 24. Januar 2002 (2002-01-24) Ansprüche	1-31
A	WO 01 21577 A (ISHIHARA YUJI ;KATO KANEYOSHI (JP); MORI MASAOKI (JP); SHIMOMURA Y) 29. März 2001 (2001-03-29) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche	1-31



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. Februar 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

24/02/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Chouly, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/11933

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D333/16 A61K31/16 A61K31/33 A61P3/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 00 06153 A (BONDINELL WILLIAM E ; SMITHKLINE BEECHAM CORP (US)) 10. Februar 2000 (2000-02-10) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche	1-31
P, A	WO 03 035055 A (SCHERING CORP) 1. Mai 2003 (2003-05-01) Ansprüche	1-31

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. Februar 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Chouly, J

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 22,23 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/11933

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 02057233 A	25-07-2002	CA 2429844 A1	25-07-2002
		EP 1339684 A1	03-09-2003
		WO 02057233 A1	25-07-2002
		US 2003022891 A1	30-01-2003
WO 0206245 A	24-01-2002	AU 7319201 A	30-01-2002
		CA 2384041 A1	24-01-2002
		EP 1299362 A1	09-04-2003
		WO 0206245 A1	24-01-2002
WO 0121577 A	29-03-2001	AU 7315700 A	24-04-2001
		CA 2386474 A1	29-03-2001
		EP 1218336 A2	03-07-2002
		WO 0121577 A2	29-03-2001
		JP 2002003370 A	09-01-2002
WO 0006153 A	10-02-2000	CA 2338804 A1	10-02-2000
		EP 1100495 A1	23-05-2001
		JP 2002521441 T	16-07-2002
		WO 0006153 A1	10-02-2000
WO 03035055 A	01-05-2003	WO 03035055 A1	01-05-2003
		US 2003144261 A1	31-07-2003