



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 30 460 T2** 2008.06.05

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 301 480 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 30 460.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US01/21929**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 952 653.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/006223**

(86) PCT-Anmeldetag: **11.07.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **24.01.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.04.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **12.09.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **05.06.2008**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 207/12** (2006.01)

C07D 207/14 (2006.01)

C07D 207/16 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

615151 13.07.2000 US

(73) Patentinhaber:

Abbott Laboratories, Abbott Park, Ill., US

(74) Vertreter:

Schieber · Farago, 80538 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**BENNANI, Youssef L., Shaker Heights, OH 44122,
US; FAGHIH, Ramin, Lake Forest, IL 60045, US;
DWIGHT, Wesley J., San Diego, CA 92101, US;
VASUDEVAN, Anil, Gurnee, IL 60031, US;
CONNER, Scott E., Elizabethtown, IN 47232, US**

(54) Bezeichnung: **1,3-DISUBSTITUIERTE UND 1,3,3-TRISUBSTITUIERTE PYRROLIDINE ALS LIGANDEN DES HISTAMIN-3 REZEPTORS UND IHRE THERAPEUTISCHEN ANWENDUNGEN**

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

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

Beschreibung

Technisches Gebiet

[0001] Diese Erfindung betrifft Verbindungen mit der Formel I, welche nützlich sein können zur Behandlung von Krankheiten oder Leiden, die durch Histamin-3-Rezeptoraktivität bewirkt oder verschlechtert werden, pharmazeutische Zusammensetzungen, die Verbindungen mit der Formel I enthalten, und Verfahren zur Behandlung unter Verwendung von Verbindungen mit der Formel I.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Histamin ist ein bekannter Mediator in Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Allergien, Heuschnupfen und Asthma), welche üblicherweise mit Antagonisten von Histamin oder "Antihistaminika" behandelt werden. Es wurde auch festgestellt, daß Histaminrezeptoren in mindestens zwei unterschiedlichen Arten existieren, bezeichnet als H₁- und H₂-Rezeptoren.

[0003] Von einem dritten Histaminrezeptor (H₃-Rezeptor) wird angenommen, daß er eine Rolle spielt in der Neurotransmission im Zentralnervensystem, wo der H₃-Rezeptor vermutlich präsynaptisch an histaminergen Nervenendigungen angeordnet ist (Nature, 302, 832-837 (1983)). Die Existenz des H₃-Rezeptors wurde bestätigt durch die Entwicklung von selektiven H₃-Rezeptor-Agonisten und -Antagonisten (Nature, 327, 117-123 (1987)), und es wurde später gezeigt, daß er die Freisetzung von anderen Neurotransmittern sowohl im Zentralnervensystem als auch in peripheren Organen, insbesondere der Lunge, dem Herz-Kreislaufsystem und dem Gastrointestinaltrakt reguliert.

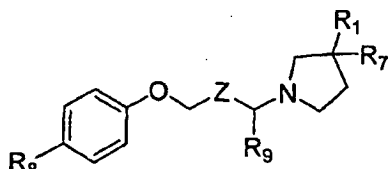
[0004] Eine Reihe von Krankheiten oder Leiden kann mit Histamin-3-Rezeptorliganden behandelt werden, worin der H₃-Ligand ein Antagonist, ein Agonist oder ein teilweiser Agonist sein kann, siehe: (Imamura u. a., Circ. Res., (1996) 78, 475-481); (Imamura u. a., Circ. Res., (1996) 78, 863-869); (Lin u. a., Brain Res. (1990) 523, 325-330); (Monti u. a., Neuropsychopharmacology (1996) 15, 31-35); (Sakai u. a., Life Sci. (1991) 48, 2397-2404); (Mazurkiewicz-Kwilecki und Nsonwah, Can. J. Physiol. Pharmacol. (1989) 67, 75-78); (Panula, P., u. a., Neuroscience (1998) 44, 465-481); (Wada u. a., Trends in Neuroscience (1991) 14, 415); (Monti u. a., Eur. J. Pharmacol. (1991) 205, 283); (Mazurkiewicz-Kwilecki und Nsonwah, Can. J. Physiol. Pharmacol. (1989) 67, 75-78); (Haas u. a., Behav. Brain Res. (1995) 66, 41-44); (De Almeida und Izquierdo, Arch. Int. Pharmacodyn. (1986) 283, 193-198); (Kamei u. a., Psychopharmacology (1990) 102, 312-318); (Kamei und Sakata, Jpn. J. Pharmacol. (1991) 57, 437-482); (Schwartz u. a., Psychopharmacology; The fourth Generation of Progress. Bloom und Kupfer (Hrsg.) Raven Press, New York, (1995) 397); (Shaywitz u. a., Psychopharmacology (1984) 82, 73-77); (Dumery und Blozovski, Exp. Brain Res. (1987) 67, 61-69); (Tedford u. a., J. Pharmacol. Exp. Ther. (1995) 275, 598-604); (Tedford u. a., Soc. Neurosci. Abstr. (1996) 22, 22); (Yokoyama u. a., Eur. J. Pharmacol. (1993) 234, 129); (Yokoyama und Iinuma, CNS Drugs (1996) 5, 321); (Onodera u. a., Prog. Neurobiol. (1994) 42, 685); (Leurs und Timmerman, Prog. Drug Res. (1992) 39, 127); (The Histamine H₃ Receptor, Leurs und Timmerman (Hrsg.), Elsevier Science, Amsterdam, Niederlande (1998); (Leurs u. a., Trends in Pharm. Sci. (1998) 19, 177-183); (Phillips u. a., Annual Reports in Medicinal Chemistry (1998) 33, 31-40); (Matsubara u. a., Eur. J. Pharmacol. (1992) 224, 145); (Rouleau u. a., J. Pharmacol. Exp. Ther. (1997) 281, 1085); (Adam Szélag, "Role of histamine H₃-receptors in the proliferation of neoplastic cells in vitro", Med. Sci. Monit., 4 (5): 747-755, (1998)); (Fitzsimons, C., H. Duran, F. Labombarda, B. Molinari und E. Rivera, "Histamine receptors signalling in epidermal tumor cell lines with H-ras gene alterations", Inflammation Res., 47 (Suppl 1): S50-S51, (1998)); (R. Leurs, R. C. Vollinga und H. Timmerman, "The medicinal chemistry and therapeutic potentials of ligand of the histamine H₃ receptor", Progress in Drug Research 45: 170-165, (1995)); (R. Levi und N.C.E. Smith, "Histamine H₃-receptors: A new frontier in myocardial ischemia", J. Pharm. Exp. Ther., 292: 825-830, (2000)); (Hatta, E., K. Yasuda und R. Levi, "Activation of histamine H₃ receptors inhibits carrier-mediated norepinephrine release in a human model of protracted myocardial ischemia", J. Pharm. Exp. Ther., 283: 494-500, (1997); (H. Yokoyama und K. Iinuma, "Histamine und Seizures: Implications for the treatment of epilepsy", CNS Drugs, 5(5): 321-330, (1995)); (K. Hukami, H. Yokoyama, K. Onodera, K. Iinuma und T. Watanabe, AQ-0145, "A newly developed histamine H₃ antagonist, decreased seizure susceptibility of electrically induced convulsions in mice", Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 17(C): 70-73, (1995); (Delaunoy A., Gustin P., Garbarg M. und Ansay M., "Modulation of acetylcholine, capsaicin and substance P effects by histamine H₃ receptors in isolated perfused rabbit lungs", European Journal of Pharmacology 277(2-3): 243-50, (1995)); und (Dimitriadou u.a., "Functional relationship between mast cells and C-sensitive nerve fibres evidenced by histamine H₃-receptor modulation in rat lung and spleen", Clinical Science. 87(2): 151-63, (1994). Solche Krankheiten oder Leiden schließen Herz-Kreislaufkrankungen ein, wie zum Beispiel akuten Myokardinfarkt; Gedächtnisprozess-, Demenz- und Wahrnehmungsstörungen, wie zum Beispiel Alzheimer-Krankheit und Auf-

merksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung; neurologische Störungen, wie zum Beispiel Parkinson'sche Krankheit, Schizophrenie, Depression, Epilepsie und Anfälle oder Krämpfe; Krebs, wie zum Beispiel Hautkrebs, medullären Schilddrüsenkrebs und Melanom; Atemwegserkrankungen, wie zum Beispiel Asthma; Schlafstörungen, wie zum Beispiel Narkolepsie; Gleichgewichtsstörung, wie zum Beispiel Morbus Meniere; vestibuläre Dysfunktion, wie z.B. Morbus Meniere, Magen-Darm-Störungen, Entzündung, Migräne, Bewegungskrankheit, Fettleibigkeit, Schmerz und septischen Schock.

[0005] WO 00/06254 beschreibt Nicht-Imidazol-Alkylamine als Histamin-3-Rezeptor-Liganden. EP 0 978 512 A1 beschreibt Nicht-Imidazol-Aryloxyalkylamine als Histamin-3-Rezeptor-Liganden.

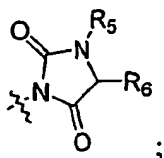
Zusammenfassung der Erfindung

[0006] In ihrer Hauptausführungsform offenbart die vorliegende Erfindung Verbindungen mit der Formel I:



I,

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, worin
Z gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus einer kovalenten Bindung und CH_2 ;
 R^1 ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus OR_2 , NR_3R_4 und



R² gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkoxycarbonyl, Alkyl, Alkylcarbonyl, Aminocarbo-
nyl, Sulfo und Phosphono;

R³ und R⁴ unabhängig gewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkenyl, Alkenylcarbonyl, Alkenyloxycarbonyl, Alkenylsulfonyl, Alkoxycarbonyl, Alkyl, Alkylcarbonyl, Alkylsulfonyl, Alkinyl, Alkinylcarbonyl, Alkinyloxycarbonyl, Alkinylsulfonyl, Aminocarbonyl, Aminosulfonyl, Arylalkyl, Arylalkenylcarbonyl, Arylalkenylsulfonyl, Arylalkylcarbonyl, Arylalkylsulfonyl, Arylarylcarbonyl, Arylarylsulfonyl, Arylcarbonyl, Arylheterocycluscarbonyl, Arylheterocyclussulfonyl, Aryloxyarylcarbonyl, Aryloxyarylsulfonyl, Arylsulfonyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Cycloalkylalkylcarbonyl, Cycloalkylalkylsulfonyl, Cycloalkylcarbonyl, Cycloalkylsulfonyl, Formyl, Heterocyclus, Heterocyclusalkyl, Heterocyclusalkylcarbonyl, Heterocyclusalkylsulfonyl, Heterocyclusarylcarbonyl, Heterocyclusarylsulfonyl, Heterocycluscarbonyl, Heterocyclusheterocycluscarbonyl, Heterocyclusheterocyclussulfonyl, Heterocyclusoxyalkylcarbonyl, Heterocyclusoxyarylcarbonyl, Heterocyclusoxyarylsulfonyl, Heterocyclussulfonyl und Heterocyclusthioalkylcarbonyl;

R⁵ und R⁶ unabhängig gewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und Alkyl;

R⁷ gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und Alkyl; oder

R¹ und R⁷ zusammen (=O) bilden;

R⁸ gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Alkylcarbonyl, Aryl, Arylcarbonyl, Arylcarbonylaryl, Arylcarbonyl-heterocyclus, Cycloalkylcarbonyl, Cycloalkylcarbonylaryl, Cycloalkylcarbonylheterocyclus, Heterocyclus, He-terocycluscarbonyl, Heterocycluscarbonylaryl, Heterocycluscarbonylheterocyclus, und

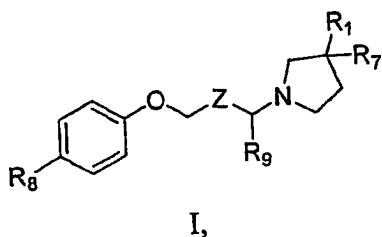
R⁹ gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und Niederalkyl.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

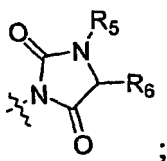
[0007] Es versteht sich, daß die vorangegangene ausführliche Beschreibung und die beigefügten Beispiele nur exemplarisch sind und nicht als Einschränkungen des Schutzzumfangs der Erfindung zu verstehen sind, welcher ausschließlich definiert ist durch die beigefügten Ansprüche und ihre Äquivalente. Verschiedene Änderungen und Modifikationen der offenbarten Ausführungsformen sind für den Fachmann leicht ersichtlich. Solche Änderungen und Modifikationen, einschließlich ohne Einschränkung derjenigen, die sich auf die chemischen Strukturen, Substituenten, Derivate, Intermediate, Synthesen, Formulierungen und/oder Verfahren der Verwendung der Erfindung beziehen, können ohne Abweichung vom Schutzzumfang der Ansprüche vorge-

nommen werden.

[0008] In ihrer Hauptausführungsform offenbart die vorliegende Erfindung Verbindungen mit der Formel I:



oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz, Ester, Amid oder Prodrug davon, worin
Z gewählt ist aus einer kovalenten Bindung und CH_2 ;
 R^1 gewählt ist aus OR_2 , NR_3R_4 und



R² gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkoxy-carbonyl, Alkyl, Alkylcarbonyl, Aminocarbo-nyl, Sulfo und Phosphono; R³ und R⁴ unabhängig gewählt sind aus Wasserstoff, Alkenyl, Alkenylcarbonyl, Alkenyloxycarbonyl, Alkenylsulfonyl, Alkoxy-carbonyl, Alkyl, Alkylcarbonyl, Alkylsulfonyl, Alkinyl, Alkinylcarbo-nyl, Alkinyloxycarbonyl, Alkinylsulfonyl, Aminocarbo-nyl, Aminosulfonyl, Arylalkyl, Arylalkenylcarbonyl, Arylal-kenylsulfonyl, Arylalkylcarbonyl, Arylalkylsulfonyl, Arylarylcarbonyl, Arylarylsulfonyl, Arylcarbonyl, Arylhetero-cycluscarbonyl, Arylheterocyclussulfonyl, Aryloxyarylcarbonyl, Aryloxyarylsulfonyl, Arylsulfonyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Cycloalkylalkylcarbonyl, Cycloalkylalkylsulfonyl, Cycloalkylcarbonyl, Cycloalkylsulfonyl, For-myl, Heterocyclus, Heterocyclusalkyl, Heterocyclusalkylcarbonyl, Heterocyclusalkylsulfonyl, Heterocyclusaryl-carbonyl, Heterocyclusarylsulfonyl, Heterocycluscarbonyl, Heterocyclusheterocycluscarbonyl, Heterocyclus-heterocyclussulfonyl, Heterocyclusoxyalkylcarbonyl, Heterocyclusoxyarylcarbonyl, Heterocyclusoxyarylsulfo-nyl, Heterocyclussulfonyl und Heterocyclusthioalkylcarbonyl;

R₅ und R₆ unabhängig gewählt sind aus Wasserstoff und Alkyl;

R_7 gewählt ist aus Wasserstoff und Alkyl; oder

R₁ und R₇ zusammen (=O) bilden;

R₈ gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Alkylcarbonyl, Aryl, Arylcarbonyl, Arylcarbonylaryl, Arylcarbonyl-heterocyclus, Cycloalkylcarbonyl, Cycloalkylcarbonylaryl, Cycloalkylcarbonylheterocyclus, Heterocyclus, He-terocycluscarbonyl, Heterocycluscarbonylaryl, Heterocycluscarbonylheterocyclus;

R₀ gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und Niederalkyl;

worin bei jedem Vorkommen des Aryl, Arylalkenylcarbonyl, Arylalkenylsulfonyl, Arylalkylcarbonyl, Arylalkylsulfonyl, Arylarylcarbonyl, Arylarylsulfonyl, Arylcarbonyl, Arylcarbonylaryl, Arylcarbonylheterocyclus, Arylheterocycluscarbonyl, Arylheterocyclussulfonyl, Aryloxyarylcarbonyl, Aryloxyarylsulfonyl, Arylsulfonyl, Cycloalkylcarbonylaryl, Heterocyclusarylcarbonyl, Heterocyclusarylsulfonyl, Heterocycluscarbonylaryl, Heterocyclusoxyarylcarbonyl und Heterocyclusoxyarylsulfonyl der Arylanteil wahlweise substituiert sein kann mit 1, 2 oder 3 Substituenten gewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkenyl, Alkoxy, Alkoxyalkoxy, Alkoxyalkyl, Alkoxycarbonyl, Alkyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Alkylthio, Alkinyl, Amino, Aminoalkyl, Aminocarbonyl, Carboxy, Carboxyalkyl, Cyano, Cyanoalkyl, Formyl, Halogen, Haloalkoxy, Haloalkyl, Hydroxy, Hydroxyalkyl, Mercapto und Nitro; und

worin bei jedem Vorkommen des Arylcarbonylheterocyclus, Arylheterocycluscarbonyl, Arylheterocyclussulfonyl, Cycloalkylcarbonylheterocyclus, Heterocyclus, Heterocyclusalkyl, Heterocyclusalkylcarbonyl, Heterocyclusalkylsulfonyl, Heterocyclusarylcarbonyl, Heterocyclusarylsulfonyl, Heterocycluscarbonyl, Heterocycluscarbonylaryl, Heterocycluscarbonylheterocyclus, Heterocyclusheterocycluscarbonyl, Heterocyclusheterocyclussulfonyl, Heterocyclusoxyalkylcarbonyl, Heterocyclusoxyarylcarbonyl, Heterocyclusoxyarylsulfonyl, Heterocyclussulfonyl und Heterocyclusthioalkylcarbonyl der Heterocyclusanteil wahlweise substituiert sein kann mit 1, 2 oder 3 Substituenten, gewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkenyl, Alkoxy, Alkoxyalkoxy, Alkoxyalkyl, Alkoxycarbonyl, Alkyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Alkylthio, Alkynyl, Amino, Aminoalkyl, Aminocarbonyl, Aminosulfonyl, Carboxy, Carboxyalkyl, Cyano, Cyanoalkyl, Formyl, Halogen, Haloalkoxy, Haloalkyl, Hydroxy, Hydroxyalkyl, Mercapto und Nitro.

[0009] In einer bevorzugten Ausführungsform haben Verbindungen der vorliegenden Erfindung die Formel I,

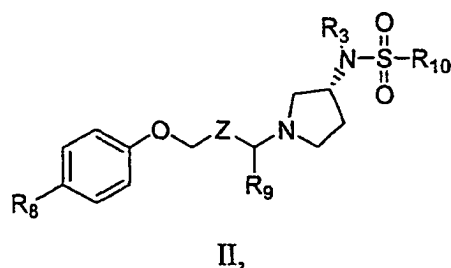
worin R₁ NR₃R₄ ist, R₃ und R₄ sind unabhängig gewählt aus Wasserstoff, Alkenyl, Alkenylcarbonyl, Alkenyloxy-carbonyl, Alkenylsulfonyl, Alkoxy-carbonyl, Alkyl, Alkylcarbonyl, Alkylsulfonyl, Alkinyl, Alkinylcarbonyl, Alkenyloxy-carbonyl, Alkinylsulfonyl, Aminocarbonyl, Aminosulfonyl, Arylalkyl, Arylalkenylcarbonyl, Arylalkenylsulfonyl, Arylalkylcarbonyl, Arylalkylsulfonyl, Arylarylcarbonyl, Arylarylsulfonyl, Arylcarbonyl, Arylheterocycluscarbonyl, Arylheterocyclussulfonyl, Aryloxyarylcarbonyl, Aryloxyarylsulfonyl, Arylsulfonyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Cycloalkylalkylcarbonyl, Cycloalkylalkylsulfonyl, Cycloalkylcarbonyl, Cycloalkylsulfonyl, Heterocyclus, Heterocyclusalkyl, Heterocyclusalkylcarbonyl, Heterocyclusalkylsulfonyl, Heterocyclusarylcarbonyl, Heterocyclusarylsulfonyl, Heterocycluscarbonyl, Heterocyclusheterocycluscarbonyl, Heterocyclusheterocyclussulfonyl, Heterocyclusoxyalkylcarbonyl, Heterocyclusoxyarylcarbonyl, Heterocyclusarylsulfonyl, Heterocyclussulfonyl und Heterocyclusthioalkylcarbonyl; R₇ Wasserstoff ist; R₈ gewählt ist aus Alkylcarbonyl, Cycloalkylcarbonyl, Aryl, Heterocyclus, Heterocycluscarbonylaryl und Heterocycluscarbonylheterocyclus; und Z und R₉ wie in Formel I definiert sind.

[0010] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform haben Verbindungen der vorliegenden Erfindung die Formel I, worin R_1 NR_3R_4 ist; R_3 und R_4 unabhängig gewählt sind aus Wasserstoff, Alkenyloxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkyl, Alkylcarbonyl, Alkylsulfonyl, Aminocarbonyl, Aminosulfonyl, Arylalkenylsulfonyl, Arylcarbonyl, Arylsulfonyl, Cycloalkylcarbonyl, Heterocycluscarbonyl, Heterocyclusheterocycluscarbonyl, Heterocyclusheterocyclussulfonyl, Heterocyclusoxyarylsulfonyl, Heterocyclussulfonyl und Heterocyclusthioalkylcarbonyl; R_7 Wasserstoff ist; R_8 gewählt ist aus Alkylcarbonyl, Cycloalkylcarbonyl, Aryl, Heterocyclus, Heterocycluscarbonylaryl und Heterocycluscarbonylheterocyclus; und Z und R_9 wie in Formel I definiert sind.

[0011] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform haben Verbindungen der vorliegenden Erfindung die Formel I, worin Z CH₂ ist; R₁ NR₃R₄ ist; R₃ und R₄ unabhängig gewählt sind aus Wasserstoff, Alkoxycarbonyl und Alkyl; R₇ Wasserstoff ist; R₈ gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Acetyl, Propionyl, Cyclopropylcarbonyl, 4-Cyanophenyl, 2-Pyridinyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)-1-piperazinyl; und R₉ Wasserstoff ist.

[0012] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform haben Verbindungen der vorliegenden Erfindung die Formel I, worin Z eine kovalente Bindung ist; R_1 NR_3R_4 ist; R_3 und R_4 unabhängig gewählt sind aus Wasserstoff, Alkoxycarbonyl und Alkyl; R_7 Wasserstoff ist; R_8 gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Acetyl, Propionyl, Cyclopropylcarbonyl, 4-Cyanophenyl, 2-Pyridinyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)-1-piperazinyl; und R_9 Wasserstoff ist.

[0013] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform haben Verbindungen der vorliegenden Erfindung die Formel II



oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz, Ester, Amid oder Prodrug davon, worin R₁₀ gewählt ist aus Alkenyl, Alkyl, Alkinyl, Amino, Aryl, Arylalkenyl, Arylalkyl, Arylaryl, Arylheterocyclus, Aryloxyaryl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Heterocyclus, Heterocyclusalkyl, Heterocyclusaryl, Heterocyclusheterocyclus und Heterocyclusoxyaryl; und Z, R₃, R₈ und R₉ wie in Formel I definiert sind.

[0014] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform haben Verbindungen der vorliegenden Erfindung die Formel II, worin R₃ gewählt ist aus Wasserstoff und Alkyl; R₈ gewählt ist aus Alkylcarbonyl, Cycloalkylcarbonyl, Aryl, Heterocyclus, Heterocycluscarbonylaryl und Heterocycluscarbonylheterocyclus; R₁₀ gewählt ist aus Alkyl, Amino, Aryl, Arylalkenyl, Heterocyclus, Heterocyclusheterocyclus und Heterocyclusoxyaryl; und Z und R₉ wie in Formel I definiert sind.

[0015] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform haben Verbindungen der vorliegenden Erfindung die Formel II, worin Z CH₂ ist; R₃ gewählt ist aus Wasserstoff und Alkyl; R₈ gewählt ist aus Acetyl, Propionyl, Cyclopropylcarbonyl, 4-Cyanophenyl, 2-Pyridinyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)-1-piperazinyl; R₉ Wasserstoff ist und R₁₀ gewählt ist aus Alkyl und Amino.

[0016] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform haben Verbindungen der vorliegenden Erfindung die Formel II, worin Z CH₂ ist; R₃ gewählt ist aus Wasserstoff und Alkyl; R₈ gewählt ist aus Acetyl, Propionyl, Cyclopropylcarbonyl, 4-Cyanophenyl, 2-Pyridinyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)-1-piperazinyl; R₉ Wasserstoff ist und R₁₀ Aryl ist, worin das Aryl Phenyl ist, wahlweise substituiert mit 1 oder 2 Substituenten gewählt aus Alkoxy, Alkyl, Alkylsulfonyl, Amino, Cyano, Haloalkoxy, Haloalkyl, Halogen.

[0017] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform haben Verbindungen der vorliegenden Erfindung die Formel II, worin Z CH₂ ist; R₃ gewählt ist aus Wasserstoff und Alkyl; R₈ gewählt ist aus Acetyl, Propionyl, Cyclopropylcarbonyl, 4-Cyanophenyl, 2-Pyridinyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)-1-piperazinyl; R₉ Wasserstoff ist und R₁₀ Arylalkenyl ist, worin der Arylanteil des Arylalkenyl Phenyl ist.

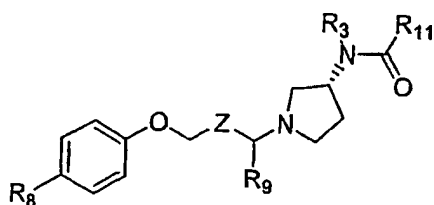
[0018] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform haben Verbindungen der vorliegenden Erfindung die Formel II, worin Z CH₂ ist; R₃ gewählt ist aus Wasserstoff und Alkyl; R₈ gewählt ist aus Acetyl, Propionyl, Cyclopropylcarbonyl, 4-Cyanophenyl, 2-Pyridinyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)-1-piperazinyl; R₉ Wasserstoff ist und R₁₀ Heterocyclus ist, worin der Heterocyclus gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Benzothienyl, Imidazolyl, Isochinoliny, Pyridinyl, Pyrrolyl, Chinoliny, Thiazolyl und Thienyl, worin das Benzothienyl, Imidazolyl, Isochinoliny, Pyridinyl, Pyrrolyl, Chinoliny, Thiazolyl und Thienyl jeweils wahlweise substituiert sind mit 1 oder 2 Substituenten gewählt aus Alkoxy, Alkyl, Amino, Haloalkyl und Halogen.

[0019] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform haben Verbindungen der vorliegenden Erfindung die Formel II, worin Z CH₂ ist; R₃ gewählt ist aus Wasserstoff und Alkyl; R₈ gewählt ist aus Acetyl, Propionyl, Cyclopropylcarbonyl, 4-Cyanophenyl, 2-Pyridinyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)-1-piperazinyl; R₉ Wasserstoff ist und R₁₀ Heterocyclusheterocyclus ist, worin der Heterocyclusheterocyclus (3-Chlor-5-(trifluormethyl)-2-pyridinyl)-1H-pyrrol-2-yl ist.

[0020] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform haben die Verbindungen der vorliegenden Erfindung die Formel II, worin Z CH₂ ist; R₃ gewählt ist aus Wasserstoff und Alkyl; R₈ gewählt ist aus Acetyl, Propionyl, Cyclopropylcarbonyl, 4-Cyanophenyl, 2-Pyridinyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)-1-piperazinyl; R₉ Wasserstoff ist und R₁₀ Heterocyclusaryl ist, worin das Heterocyclusoxyaryl (3-Chlor-5-(trifluormethyl)-2-pyridinyl)oxyphenyl ist.

[0021] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform haben

[0022] Verbindungen der vorliegenden Erfindung die Formel III



III,

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz, Ester, Amid oder Prodrug davon, worin R_{11} gewählt ist aus Wasserstoff, Alkenyl, Alkenyloxy, Alkoxy, Alkyl, Alkyl, Alkenyloxy, Amino, Aryl, Arylalkenyl, Arylalkyl, Arylaryl, Aryl-heterocyclus, Aryloxyaryl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Heterocyclus, Heterocyclusalkyl, Heterocyclusaryl, Heterocyclusheterocyclus, Heterocyclusoxyalkyl, Heterocyclusoxyaryl und Heterocyclusthioalkyl; und Z, R_3 , R_8 und R_9 wie in Formel I definiert sind.

[0023] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform haben Verbindungen der vorliegenden Erfindung die Formel III, worin R_3 gewählt ist aus Wasserstoff, Alkyl, Alkylcarbonyl, Aminocarbonyl, Arylcarbonyl und Heterocycluscarbonyl; R_8 gewählt ist aus Alkylcarbonyl, Cycloalkylcarbonyl, Aryl, Heterocyclus, Heterocycluscarbonylaryl und Heterocycluscarbonylheterocyclus; und R_{11} gewählt ist aus Alkenyloxy, Alkoxy, Alkyl, Amino, Aryl, Cycloalkyl, Heterocyclus, Heterocyclusheterocyclus und Heterocyclusthioalkyl; und Z und R_9 wie in Formel I definiert sind.

[0024] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform haben Verbindungen der vorliegenden Erfindung die Formel III, worin Z CH_2 ist; R_3 gewählt ist aus Wasserstoff, Alkyl, Alkylcarbonyl und Aminocarbonyl; R_8 gewählt ist aus Acetyl, Propionyl, Cyclopropylcarbonyl, 4-Cyanophenyl, 2-Pyridinyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)-1-piperazinyl; R_9 Wasserstoff ist und R_{11} gewählt ist aus Alkenyloxy, Alkoxy, Alkyl, Amino und Cycloalkyl.

[0025] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform haben Verbindungen der vorliegenden Erfindung die Formel III, worin Z CH_2 ist; R_3 gewählt ist aus Wasserstoff, Alkyl und Arylcarbonyl, worin der Arylanteil von Arylcarbonyl Phenyl ist, wahlweise substituiert mit 1 Substituenten gewählt aus Cyano und Halogen; R_8 gewählt ist aus Acetyl, Propionyl, Cyclopropylcarbonyl, 4-Cyanophenyl, 2-Pyridinyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)-1-piperazinyl; R_9 Wasserstoff ist und R_{11} Aryl ist, worin das Aryl Phenyl ist, wahlweise substituiert mit 1 Substituenten gewählt aus Cyano und Halogen.

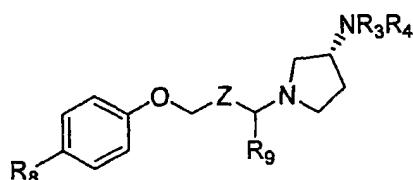
[0026] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform haben die Verbindungen der vorliegenden Erfindung die Formel III, worin Z CH_2 ist; R_3 gewählt ist aus Wasserstoff, Alkyl und Heterocycluscarbonyl, worin der Heterocyclusanteil des Heterocycluscarbonyl gewählt ist aus 4-Morpholinyl und 1-Pyrrolidinyl; R_8 gewählt ist aus Acetyl, Propionyl, Cyclopropylcarbonyl, 4-Cyanophenyl, 2-Pyridinyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)-1-piperazinyl; R_9 Wasserstoff ist und R_{11} Heterocyclus ist, worin der Heterocyclus gewählt ist aus Furyl, 4-Morpholinyl, Pyridinyl und Pyrrolidinyl.

[0027] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform haben die Verbindungen der vorliegenden Erfindung die Formel III, worin Z CH_2 ist; R_3 gewählt ist aus Wasserstoff und Alkyl; R_8 gewählt ist aus Acetyl, Propionyl, Cyclopropylcarbonyl, 4-Cyanophenyl, 2-Pyridinyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)-1-piperazinyl; R_9 Wasserstoff ist und R_{11} Heterocyclusheterocyclus ist, worin der Heterocyclusheterocyclus 2-(3-Pyridinyl)-1,3-thiazol-4-yl ist.

[0028] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform haben Verbindungen der vorliegenden Erfindung die Formel III, worin Z CH_2 ist; R_3 gewählt ist aus Wasserstoff und Alkyl; R_8 gewählt ist aus Acetyl, Propionyl, Cy-

clopropylcarbonyl, 4-Cyanophenyl, 2-Pyridinyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)-1-piperazinyl; R_9 Wasserstoff ist und R_{11} Heterocyclusthioalkyl ist, worin das Heterocyclusthioalkyl [(4-Methyl-2-pyrimidinyl)sulfanyl]methyl ist.

[0029] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform haben Verbindungen der vorliegenden Erfindung die Formel IV



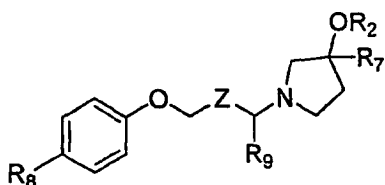
IV,

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz, Ester, Amid davon, worin R_3 und R_4 unabhängig gewählt ist aus Wasserstoff, Alkenyl, Alkyl, Alkynyl, Arylalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Heterocyclus und Heterocyclusalkyl; und Z, R_8 und R_9 wie in Formel I definiert sind.

[0030] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform haben Verbindungen der vorliegenden Erfindung die Formel IV, worin R_3 und R_4 unabhängig gewählt sind aus Wasserstoff und Alkyl; R_8 gewählt ist aus Alkylcarbonyl, Cycloalkylcarbonyl, Aryl, Heterocyclus, Heterocycluscarbonylaryl und Heterocycluscarbonylheterocyclus; und Z und R_9 wie in Formel I definiert sind.

[0031] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform haben Verbindungen der vorliegenden Erfindung die Formel IV, worin Z CH_2 ist; R_3 und R_4 unabhängig gewählt sind aus Wasserstoff und Alkyl; R_8 gewählt ist aus Acetyl, Propionyl, Cyclopropylcarbonyl, 4-Cyanophenyl, 2-Pyridinyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)-1-piperazinyl; und R_9 Wasserstoff ist.

[0032] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform haben Verbindungen der vorliegenden Erfindung die Formel V,



V,

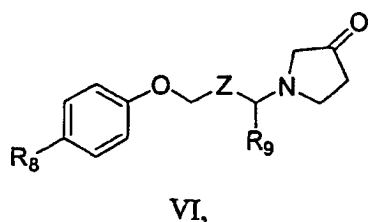
oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz, Ester, Amid davon, worin Z, R_2 , R_7 , R_8 und R_9 wie in Formel I definiert sind.

[0033] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform haben Verbindungen der vorliegenden Erfindung die Formel V, worin R_8 gewählt ist aus Alkylcarbonyl, Cycloalkylcarbonyl, Aryl, Heterocyclus, Heterocycluscarbonylaryl und Heterocycluscarbonylheterocyclus; und Z, R_2 , R_7 und R_9 wie in Formel I definiert sind.

[0034] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform haben Verbindungen der vorliegenden Erfindung die Formel V, worin Z CH_2 ist; R_8 gewählt ist aus Acetyl, Propionyl, Cyclopropylcarbonyl, 4-Cyanophenyl, 2-Pyridinyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)-1-piperazinyl; R_9 Wasserstoff ist und R_2 und R_7 wie in Formel I definiert sind.

[0035] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform haben Verbindungen der vorliegenden Erfindung die

Formel VI

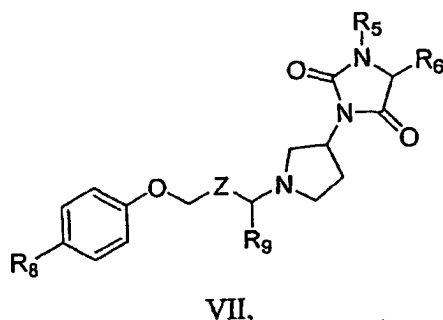


oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz, Ester, Amid davon, worin Z, R₈ und R₉ wie in Formel I definiert sind.

[0036] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform haben Verbindungen der vorliegenden Erfindung die Formel VI, worin R₈ gewählt ist aus Alkylcarbonyl, Cycloalkylcarbonyl, Aryl, Heterocyclus, Heterocycluscarbonylaryl und Heterocycluscarbonylheterocyclus; Z und R₉ sind wie in Formel I definiert.

[0037] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform haben Verbindungen der vorliegenden Erfindung die Formel VI, worin Z CH₂ ist; R₈ gewählt ist aus Acetyl, Propionyl, Cyclopropylcarbonyl, 4-Cyanophenyl, 2-Pyridinyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)-1-piperazinyl; und R₉ Wasserstoff ist.

[0038] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform haben Verbindungen der vorliegenden Erfindung die Formel VII



oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz, Ester, Amid davon, worin Z, R₅, R₆, R₈ und R₉ wie in Formel I definiert sind.

[0039] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform haben Verbindungen der vorliegenden Erfindung die Formel VII, worin R₈ gewählt ist aus Alkylcarbonyl, Cycloalkylcarbonyl, Aryl, Heterocyclus, Heterocycluscarbonylaryl und Heterocycluscarbonylheterocyclus; Z, R₅, R₆ und R₉ sind wie in Formel I definiert.

[0040] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform haben Verbindungen der vorliegenden Erfindung die Formel VII, worin Z CH₂ ist; R₈ gewählt ist aus Acetyl, Propionyl, Cyclopropylcarbonyl, 4-Cyanophenyl, 2-Pyridinyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)-1-piperazinyl; R₉ Wasserstoff ist und R₅ und R₆ wie in Formel I definiert sind.

[0041] Die vorliegende Erfindung betrifft auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine therapeutisch effektive Menge einer Verbindung mit der Formel I-VII oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz, Ester, Amid davon in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger umfassen.

[0042] Die Verbindungen der Erfindung können verwendet werden in einem Verfahren zum Modulieren der Effekte des Histamin-3-Rezeptors durch Agonismus des Histamin-3-Rezeptors bei einem Säugetier, umfassend das Verabreichen einer therapeutisch effektiven Menge einer Verbindung mit der Formel I-VII oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes, Esters, Amids davon in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

[0043] Die Verbindungen der Erfindung können verwendet werden in einem Verfahren zum Modulieren der Effekte des Histamin-3-Rezeptors durch Antagonismus des Histamin-3-Rezeptors bei einem Säugetier, umfassend das Verabreichen einer therapeutisch effektiven Menge einer Verbindung mit der Formel I-VII oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes, Esters, Amids davon in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

[0044] Die Verbindungen der Erfindung können verwendet werden in einem Verfahren zum Behandeln akuten Myokardinfarkts, Alzheimer-Erkrankung, Asthma, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung, kutanen Karzinoms, Depression, Epilepsie, Entzündung, medullären Schilddrüsenkrebses, Melanom, Morbus Ménière, Migräne, Bewegungskrankheit, Narkolepsie, Fettleibigkeit, Schmerz, Parkinson'scher Erkrankung, Schizophrenie, Anfällen oder septischen Schocks, umfassend das Verabreichen einer therapeutisch effektiven Menge einer Verbindung mit der Formel I-VII oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes, Esters, Amids oder Prodrugs davon in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

Definition der Begriffe

[0045] Wie in dieser Beschreibung und den beigefügten Ansprüchen verwendet, haben die folgenden Begriffe die angegebenen Bedeutungen:

Der Begriff "Alkenyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf einen geraden oder verzweigt-kettigen Kohlenwasserstoff, enthaltend von 2 bis 10 Kohlenstoff- und enthaltend mindestens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung, gebildet durch das Entfernen von zwei Wasserstoffen. Repräsentative Beispiele für Alkenyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Ethenyl, 2-Propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 3-Butenyl, 4-Pentenyl, 5-Hexenyl, 2-Heptenyl, 2-Methyl-1-heptenyl und 3-Decenyl.

[0046] Der Begriff "Alkenylcarbonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Alkenylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Carbonylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Alkenylcarbonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: 3-Butenoyl, 3-Pentenoyl und 4-Pentenoyl.

[0047] Der Begriff "Alkenyloxy", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Alkenylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Oxygruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Alkenyloxy schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Allyloxy, 2-Butenyloxy und 3-Butenyloxy.

[0048] Der Begriff "Alkenyloxycarbonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Alkenyloxygruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Carbonylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Alkenyloxycarbonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Allyloxycarbonyl, 2-Butenyloxycarbonyl und 3-Butenyloxycarbonyl.

[0049] Der Begriff "Alkenylsulfonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Alkenylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Sulfonylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Alkenylsulfonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Allylsulfonyl, 2-Butenylsulfonyl und 3-Butenylsulfonyl.

[0050] Der Begriff "Alkoxy", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Alkylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch einen Oxyanteil, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Alkoxy schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Methoxy, Ethoxy, Propoxy, 2-Propoxy, Butoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy und Hexyloxy.

[0051] Der Begriff "Alkoxyalkoxy", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Alkoxygruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine andere Alkoxygruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Alkoxyalkoxy schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: tert-Butoxymethoxy, 2-Ethoxyethoxy, 2-Methoxyethoxy und Methoxymethoxy.

[0052] Der Begriff "Alkoxyalkyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Alkoxygruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Alkylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Alkoxyalkyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: tert-Butoxymethyl, 2-Ethoxyethyl, 2-Methoxyethyl und Methoxymethyl.

[0053] Der Begriff "Alkoxycarbonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Alkoxygruppe, wie hierin de-

finiert, gebunden an den molekularen Stammanteil durch eine Carbonylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Alkoxy-carbonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl und tert-Butoxycarbonyl.

[0054] Der Begriff "Alkyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf einen geraden oder verzweigt-kettigen Kohlenwasserstoff, enthaltend von 1 bis 10 Kohlenstoffatome. Repräsentative Beispiele für Alkyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, sec-Butyl, iso-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, n-Hexyl, 3-Methylhexyl, 2,2-Dimethylpentyl, 2,3-Dimethylpentyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl und n-Decyl.

[0055] Der Begriff "Alkylcarbonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Alkylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Carbonylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Alkylcarbonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Acetyl, 1-Oxopropyl, 2,2-Dimethyl-1-oxopropyl, 1-Oxobutyl und 1-Oxopentyl.

[0056] Der Begriff "Alkylcarbonyloxy", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Alkylcarbonylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch einen Oxyanteil, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Alkylcarbonyloxy schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Acetyloxy, Ethylcarbonyloxy und tert-Butylcarbonyloxy.

[0057] Der Begriff "Alkylsulfinyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Alkylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Sulfinylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Alkylsulfonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Methylsulfinyl und Ethylsulfinyl.

[0058] Der Begriff "Alkylsulfonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Alkylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Sulfonylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Alkylsulfonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Ethylsulfonyl, Isopropylsulfonyl und Methylsulfonyl.

[0059] Der Begriff "Alkylthio", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Alkylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch einen Thioanteil, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Alkylthio schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Methylsulfanyl, Ethylsulfanyl, tert-Butylsulfanyl und Hexylsulfanyl.

[0060] Der Begriff "Alkynyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine gerade oder verzweigt-kettige Kohlenwasserstoffgruppe, enthaltend von 2 bis 10 Kohlenstoffatome und enthaltend mindestens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung. Repräsentative Beispiele für Alkynyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Acetylenyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl, 3-Butinyl, 2-Pentinyl und 1-Butinyl.

[0061] Der Begriff "Alkynylcarbonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Alkynylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Carbonylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Alkynylcarbonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: 3-Butinoyl, 3-Pentinoyl und 4-Pentinoyl.

[0062] Der Begriff "Alkynyloxy", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Alkynylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Oxygruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Alkynyloxy schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: 2-Butinyloxy und 3-Butinyloxy.

[0063] Der Begriff "Alkynyloxycarbonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Alkynyloxygruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Carbonylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Alkynyloxycarbonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: 2-Butinyloxycarbonyl und 3-Butinyloxycarbonyl.

[0064] Der Begriff "Alkynylsulfonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Alkynylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Sulfonylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Alkynylsulfonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: 2-Butinylsulfonyl und 3-Butinylsulfonyl.

[0065] Der Begriff "Amino", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine -NR_AR_B-Gruppe, worin R_A und R_B un-

abhängig gewählt sind aus Wasserstoff, Alkyl, Alkylcarbonyl und Benzyl. Repräsentative Beispiele für Amino schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Acetylamino, Amino, Benzylamino, Dimethylamino und Methylamino.

[0066] Der Begriff "Aminoalkyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Aminogruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Alkylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Aminoalkyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: (Amino)methyl, (Dimethylamino)methyl, 2-(Benzylamino)ethyl und (Ethylamino)methyl.

[0067] Der Begriff "Aminocarbonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Aminogruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Carbonylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Aminocarbonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Aminocarbonyl, Dimethylaminocarbonyl, Benzylaminocarbonyl und Ethylaminocarbonyl.

[0068] Der Begriff "Aminosulfonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Aminogruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Sulfonylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Aminosulfonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Aminosulfonyl, Dimethylaminosulfonyl, Benzylaminosulfonyl und Ethylaminosulfonyl.

[0069] Der Begriff "Aryl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf ein monocyclisches Ringsystem oder ein bicyclisches- oder ein tricyclisches-ankondensiertes Ringsystem, worin einer oder mehrere der ankondensierten Ringe aromatisch sind. Repräsentative Beispiele für Aryl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Anthracenyl, Azulenyl, Fluorenyl, Indanyl, Indenyl, Naphthyl, Phenyl und Tetrahydronaphthyl.

[0070] Die Arylgruppen dieser Erfindung können substituiert werden mit 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig gewählt aus Alkenyl, Alkoxy, Alkoxyalkoxy, Alkoxyalkyl, Alkoxycarbonyl, Alkyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Alkylthio, Alkinyl, Amino, Aminoalkyl, Aminocarbonyl, Aminosulfonyl, Carboxy, Carboxyalkyl, Cyano, Cyanoalkyl, Formyl, Halogen, Haloalkoxy, Haloalkyl, Hydroxy, Hydroxyalkyl, Mercapto und Nitro.

[0071] Der Begriff "Arylalkenyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Arylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Alkenylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Arylalkenyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: 3-Phenyl-1-propenyl und 2-(2-Naphthyl)ethenyl.

[0072] Der Begriff "Arylalkenylcarbonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Arylalkenylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Carbonylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Arylalkenylcarbonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: 4-Phenyl-3-butenoyl und 3-Phenyl-2-propenoyl.

[0073] Der Begriff "Arylalkenylsulfonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Arylalkenylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Sulfonylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Arylalkenylsulfonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: 2-Phenylethenylsulfonyl und 4-Phenyl-3-butenylsulfonyl.

[0074] Der Begriff "Arylalkyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Arylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Alkylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Arylalkyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Benzyl, 2-Phenylethyl, 3-Phenylpropyl und 2-Naphth-2-ylethyl.

[0075] Der Begriff "Arylalkylcarbonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Arylalkylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Carbonylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Arylalkylcarbonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Phenylacetyl, 4-Phenylbutanoyl und 3-Phenylpropanoyl.

[0076] Der Begriff "Arylalkylsulfonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Arylalkylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Sulfonylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Arylalkylsulfonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: (2-Phenylethyl)sulfonyl und (3-Phenylpropyl)sulfonyl.

[0077] Der Begriff "Arylaryl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Arylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine andere Arylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Arylaryl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: (1,1'-Biphenyl) und (2'-Chlor(1,1'-biphenyl)-3-yl).

[0078] Der Begriff "Arylarylcarbonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Arylarylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Carbonylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Arylarylcarbonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: (1,1'-Biphenyl)carbonyl und (2'-Chlor(1,1'-biphenyl)-3-yl)carbonyl.

[0079] Der Begriff "Arylarylsulfonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Arylarylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Sulfonylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Arylarylsulfonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: (1,1'-Biphenyl)sulfonyl und (2'-Chlor(1,1'-biphenyl)-3-yl)sulfonyl.

[0080] Der Begriff "Arylcarbonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Arylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Carbonylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Arylcarbonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Benzoyl, 4-Cyanobenzoyl und Naphthoyl.

[0081] Der Begriff "Arylcarbonylaryl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Arylcarbonylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Arylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Arylcarbonylaryl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: 4-(Benzoyl)phenyl und 4-(Benzoyl)naphthyl.

[0082] Der Begriff "Arylcarbonylheterocyclus", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Arylcarbonylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Heterocyclusgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Arylcarbonylheterocyclus schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: 4-Benzoyl-1-piperazinyl und 1-Benzoyl-4-piperidinyl.

[0083] Der Begriff "Arylheterocyclus", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Arylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Heterocyclusgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Arylheterocyclus schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: 5-Phenylpyridin-2-yl und 5-(3-Chlorphenyl)pyridin-2-yl.

[0084] Der Begriff "Arylheterocycluscarbonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Arylheterocyclusgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Carbonylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Arylheterocycluscarbonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: 5-Phenylpyridin-2-ylcarbonyl und 5-(3-Chlorphenyl)pyridin-2-ylcarbonyl.

[0085] Der Begriff "Arylheterocyclussulfonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Arylheterocyclusgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Sulfonylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Arylheterocyclussulfonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: 5-Phenylpyridin-2-ylsulfonyl und 5-(3-Chlorphenyl)pyridin-2-ylsulfonyl.

[0086] Der Begriff "Aryloxy", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Arylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch einen Oxyanteil, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Aryloxy schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Phenoxy, Naphthyloxy, 3-Bromphenoxy, 4-Chlorphenoxy, 4-Methylphenoxy und 3,5-Dimethoxyphenoxy.

[0087] Der Begriff "Aryloxyaryl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Aryloxygruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Arylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Aryloxyaryl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: 3-(3-Methylphenoxy)phenyl und 3-(3-Bromphenoxy)phenyl.

[0088] Der Begriff "Aryloxyarylcarbonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Aryloxyarylgruppe, wie hierin definiert, gebunden an den molekularen Stammanteil durch eine Carbonylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Aryloxyarylcarbonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: 3-(3-Methylphenoxy)benzoyl und 3-(3-Bromphenoxy)benzoyl.

[0089] Der Begriff "Aryloxyarylsulfonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Aryloxyarylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Sulfonylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Aryloxyarylsulfonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: 3-(3-Methylphenoxy)phenylsulfonyl und 3-(3-Bromphenoxy)phenylsulfonyl.

[0090] Der Begriff "Arylsulfonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Arylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Sulfonylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Arylsulfonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Phenylsulfonyl, (4-Acetylaminophenyl)sulfonyl, (4-Chlorphenyl)sulfonyl, (4-Cyanophenyl)sulfonyl, (4-Methoxyphenyl)sulfonyl, (4-Methylphenyl)sulfonyl und (4-(tert-Butyl)phenyl)sulfonyl.

[0091] Der Begriff "Arylthio", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Arylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch einen Thioanteil, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Arylthio schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Phenylsulfanyl, Naphth-2-ylsulfanyl und 5-Phenylhexylsulfanyl.

[0092] Der Begriff "Carbonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine -C(O)-Gruppe.

[0093] Der Begriff "Carboxy", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine -CO₂H-Gruppe.

[0094] Der Begriff "Carboxyalkyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Carboxygruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Alkylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Carboxyalkyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Carboxymethyl, 2-Carboxyethyl und 3-Carboxypropyl.

[0095] Der Begriff "Cyano", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine -CN-Gruppe.

[0096] Der Begriff "Cyanoalkyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Cyanogruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Alkylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Cyanoalkyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Cyanomethyl, 2-Cyanoethyl und 3-Cyanoethyl.

[0097] Der Begriff "Cycloalkyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine gesättigte cyclische Kohlenwasserstoffgruppe, die von 3 bis 8 Kohlenstoffe enthält. Beispiele für Cycloalkyl schließen folgendes ein: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl.

[0098] Der Begriff "Cycloalkylalkyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Cycloalkylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Alkylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Cycloalkylalkyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Cyclopropylmethyl, 2-Cyclobutylethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl und 4-Cycloheptylbutyl.

[0099] Der Begriff "Cycloalkylalkylcarbonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Cycloalkylalkylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Carbonylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Cycloalkylalkylcarbonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Cyclopropylmethylcarbonyl, 2-Cyclobutylethylcarbonyl, Cyclopentylmethylcarbonyl, Cyclohexylmethylcarbonyl und 4-Cycloheptylbutylcarbonyl.

[0100] Der Begriff "Cycloalkylalkylsulfonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Cycloalkylalkylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Sulfonylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Cycloalkylalkylsulfonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Cyclopropylmethylsulfonyl, 2-Cyclobutylethylsulfonyl, Cyclopentylmethylsulfonyl, Cyclohexylmethylsulfonyl und 4-Cycloheptylbutylsulfonyl.

[0101] Der Begriff "Cycloalkylcarbonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Cycloalkylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Carbonylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Cycloalkylcarbonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Cyclopropylcarbonyl, Cyclopentylcarbonyl und Cyclohexylcarbonyl.

[0102] Der Begriff "Cycloalkylcarbonylaryl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Cycloalkylcarbonylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Arylgruppe, wie hierin de-

finiert. Repräsentative Beispiele für Cycloalkylcarbonylaryl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: 4-(Cyclopropylcarbonyl)phenyl, 4-(Cyclopentylcarbonyl)phenyl und 4-(Cyclohexylcarbonyl)phenyl.

[0103] Der Begriff "Cycloalkylcarbonylheterocyclus", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Cycloalkylcarbonylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Heterocyclusgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Cycloalkylcarbonylheterocyclus schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: 4-(Cyclopropylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(Cyclopentylcarbonyl)-1-piperazinyl und 4-(Cyclohexylcarbonyl)-1-piperazinyl.

[0104] Der Begriff "Cycloalkylsulfonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Cycloalkylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Sulfonylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Cycloalkylsulfonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Cyclopropylsulfonyl, Cyclopentylsulfonyl und Cyclohexylsulfonyl.

[0105] Der Begriff "Formyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine -C(O)H-Gruppe.

[0106] Der Begriff "Halo" oder "Halogen", wie hierin verwendet, bezieht sich auf -Cl, -Br, -I oder -F.

[0107] Der Begriff "Haloalkoxy", wie hierin verwendet, bezieht sich auf mindestens ein Halogen, wie hierin definiert, gebunden an den molekularen Stammanteil durch eine Alkoxygruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Haloalkoxy schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Chlormethoxy, 2-Fluorethoxy, Trifluormethoxy und Pentafluorethoxy.

[0108] Der Begriff "Haloalkyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf mindestens ein Halogen, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Alkylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Haloalkyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Chlormethyl, 2-Fluorethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl und 2-Chlor-3-fluorpropyl.

[0109] Der Begriff "Heterocyclus" oder "heterocyclisch", wie hierin verwendet, bezieht sich auf ein monocyclisches, bicyclisches oder tricyclisches Ringsystem. Monocyclische Ringsysteme sind veranschaulicht durch irgendeinen 3- oder 4-gliedrigen Ring, enthaltend ein Heteroatom unabhängig gewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel; oder einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring, enthaltend ein, zwei oder drei Heteroatome, worin die Heteroatome unabhängig gewählt sind aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. Der 5-gliedrige Ring hat von 0-2 Doppelbindungen, und der 6- und 7-gliedrige Ring hat von 0-3 Doppelbindungen. Repräsentative Beispiele für monocyclische Ringsysteme schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Azetidiny, Azepiny, Aziridinyl, Diazepiny, 1,3-Dioxolany, Dioxany, Dithianyl, Furyl, Imidazolyl, Imidazolinyl, Imidazolidinyl, Isothiazolyl, Isothiazolinyl, Isothiazolidinyl, Isoxazolyl, Isoxazolinyl, Isoxazolidinyl, Morpholinyl, Oxadiazolyl, Oxadiazolinyl, Oxadiazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolinyl, Oxazolidinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyrazolyl, Pyrazolinyl, Pyrazolidinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Pyrrolinyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuranly, Tetrahydrothienyl, Tetrazinyl, Tetrazolyl, Thiadiazolyl, Thiadiazolinyl, Thiadiazolidinyl, Thiazolyl, Thiazolinyl, Thiazolidinyl, Thienyl, Thiomorpholinyl, 1,1-Dioxidothiomorpholinyl (Thiomorpholinsulfon), Thiopyranyl, Triazinyl, Triazolyl und Trithianyl. Bicyclische Ringsysteme sind veranschaulicht durch irgendeines der obigen monocyclischen Ringsysteme, ankondensiert an eine Arylgruppe, wie hierin definiert, eine Cycloalkylgruppe, wie hierin definiert, oder ein anderes monocyclisches Ringsystem. Repräsentative Beispiele für bicyclische Ringsysteme schließen zum Beispiel folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Benzimidazolyl, Benzothiazolyl, Benzothienyl, Benzoxazolyl, Benzofuranly, Benzopyranly, Benzothiopyranly, Benzodioxinyl, 1,3-Benzodioxolyl, Zinnolinyl, Indazolyl, Indolyl, Indolinyl, Indolizinyl, Naphthyridinyl, Isobenzofuranly, Isobenzothienyl, Isoindolyl, Isoindolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl, Pyranopyridyl, Chinolinyl, Chinolizinyl, Chinoxalyl, Chinazolinyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl und Thiopyranopyridyl.

[0110] Die Heterocyclen dieser Erfindung können substituiert werden mit 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig gewählt aus Alkenyl, Alkoxy, Alkoxyalkoxy, Alkoxyalkyl, Alkoxycarbonyl, Alkyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Alkylthio, Alkiny, Amino, Aminoalkyl, Aminocarbonyl, Aminosulfonyl, Carboxy, Carboxyalkyl, Cyano, Cyanoalkyl, Formyl, Halogen, Haloalkoxy, Haloalkyl, Hydroxy, Hydroxyalkyl, Mercapto und Nitro.

[0111] Der Begriff "Heterocyclusalkyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf einen Heterocyclus, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Alkylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Heterocyclusalkyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Pyridin-3-ylmethyl und 2-Pyrimidin-2-ylpropyl.

[0112] Der Begriff "Heterocyclusalkylcarbonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf ein Heterocyclusalkyl, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Carbonylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Heterocyclusalkylcarbonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: (Pyridin-3-ylmethyl)carbonyl und (2-(Pyrimidin-2-yl)propyl)carbonyl.

[0113] Der Begriff "Heterocyclusalkylsulfonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf ein Heterocyclusalkyl, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Sulfonylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Heterocyclusalkylsulfonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: (Pyridin-3-ylmethyl)sulfonyl und (2-(Pyrimidin-2-yl)propyl)sulfonyl.

[0114] Der Begriff "Heterocyclusaryl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf einen Heterocyclus, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Arylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Heterocyclusaryl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: 4-(Pyridin-3-yl)phenyl und 4-(Pyrimidin-2-yl)phenyl.

[0115] Der Begriff "Heterocyclusarylcabonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Heterocyclusarylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Carbonylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Heterocyclusarylcabonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: 4-(Pyridin-3-yl)benzoyl und 4-(Pyrimidin-2-yl)benzoyl.

[0116] Der Begriff "Heterocyclusarylsulfonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Heterocyclusarylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Sulfonylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Heterocyclusarylsulfonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: (4-(Pyridin-3-yl)phenyl)sulfonyl und (4-(Pyrimidin-2-yl)phenyl)sulfonyl.

[0117] Der Begriff "Heterocycluscarbonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf einen Heterocyclus, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Carbonylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Heterocycluscarbonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: 2-Furoyl, Morpholin-1-ylcarbonyl, Pyridin-3-ylcarbonyl, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl und Chinolin-3-ylcarbonyl.

[0118] Der Begriff "Heterocycluscarbonylaryl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf ein Heterocycluscarbonyl, wie hierin definiert, gebunden an den molekularen Stammanteil durch eine Arylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Heterocycluscarbonylaryl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: 4-(2-Furoyl)phenyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)phenyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)phenyl und 4-(3-Pyridinylcarbonyl)phenyl.

[0119] Der Begriff "Heterocycluscarbonylheterocyclus", wie hierin verwendet, bezieht sich auf ein Heterocycluscarbonyl, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Heterocyclusgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Heterocycluscarbonylheterocyclus schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: 4-(2-Furoyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)-1-piperazinyl und 4-(3-Pyridinylcarbonyl)-1-piperazinyl.

[0120] Der Begriff "Heterocyclusheterocyclus", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Heterocyclusgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine andere Heterocyclusgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Heterocyclusheterocyclus schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: 2-(Pyridin-3-yl)thiazo-4-yl und 2-(Pyrimidin-2-yl)thiazo-4-yl.

[0121] Der Begriff "Heterocyclusheterocycluscarbonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Heterocyclusheterocyclusgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Carbonylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Heterocyclusheterocycluscarbonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: (2-(Pyridin-3-yl)thiazol-4-yl)carbonyl und (2-(Pyrimidin-2-yl)thiazo-4-yl)carbonyl.

[0122] Der Begriff "Heterocyclusheterocyclussulfonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Heterocyclusheterocyclusgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Sulfonylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Heterocyclusheterocyclussulfonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: (2-(Pyridin-3-yl)thiazo-4-yl)sulfonyl und (2-(Pyrimidin-2-yl)thiazo-4-yl)sulfonyl.

[0123] Der Begriff "Heterocyclusoxy", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Heterocyclusgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch einen Oxyanteil, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Heterocyclusoxy schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Pyrid-3-yloxy und Chinolin-3-yloxy.

[0124] Der Begriff "Heterocyclusoxyalkyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Heterocyclusoxygruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Alkylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Heterocyclusoxyalkyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Pyrid-3-yloxymethyl und 2-Chinolin-3-yloxyethyl.

[0125] Der Begriff "Heterocyclusoxyalkylcarbonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Heterocyclusoxyalkylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Carbonylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Heterocyclusoxyalkylcarbonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: (Pyridin-3-yloxymethyl)carbonyl und (2-(Chinolin-3-yloxy)ethyl)carbonyl.

[0126] Der Begriff "Heterocyclusoxyaryl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Heterocyclusoxygruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Arylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Heterocyclusoxyaryl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: 4-Pyridin-3-yloxy)phenyl und 4-(Chinolin-3-yloxy)phenyl.

[0127] Der Begriff "Heterocyclusoxyarylcabonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Heterocyclusoxyarylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Carbonylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Heterocyclusoxyarylcabonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: 4-(Pyridin-3-yloxy)benzoyl und 4-(Chinolin-3-yloxy)benzoyl.

[0128] Der Begriff "Heterocyclusoxyarylsulfonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Heterocyclusoxyarylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Sulfonylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Heterocyclusoxyarylsulfonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: (4-(Pyridin-3-yloxy)phenyl)sulfonyl und (4-(Chinolin-3-yloxy)phenyl)sulfonyl.

[0129] Der Begriff "Heterocyclussulfonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Heterocyclusgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Sulfonylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Heterocyclussulfonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: (Pyridin-3-yl)sulfonyl und (Chinolin-8-yl)sulfonyl.

[0130] Der Begriff "Heterocyclusthio", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Heterocyclusgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch einen Thioanteil, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Heterocyclusthio schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Pyrid-3-ylsulfanyl und Chinolin-3-ylsulfanyl.

[0131] Der Begriff "Heterocyclusthioalkyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Heterocyclusthiogruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Alkylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Heterocyclusthioalkyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Pyrid-3-ylsulfanylmethyl, (4-Methylpyrimidin-2-yl)sulfanylmethyl und 2-(Chinolin-3-ylsulfanyl)ethyl.

[0132] Der Begriff "Heterocyclusthioalkylcarbonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Heterocyclusthioalkylgruppe, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Carbonylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Heterocyclusthioalkylcarbonyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: (Pyrid-3-ylsulfanyl)acetyl, ((4-Methylpyrimidin-2-yl)sulfanyl)acetyl und (Chinolin-3-ylsulfanyl)acetyl.

[0133] Der Begriff "Hydroxy", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine -OH-Gruppe.

[0134] Der Begriff "Hydroxyalkyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine oder zwei Hydroxygruppen, wie hierin definiert, angehängt an den molekularen Stammanteil durch eine Alkylgruppe, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Hydroxyalkyl schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, 2,3-Dihydroxypropyl und 2-Ethyl-4-hydroxyheptyl.

[0135] Der Begriff "Niederalkyl", wie hierin verwendet, ist eine Teilmenge von Alkyl, wie hierin definiert, und bezieht sich auf eine gerade oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe, die von 1 bis 4 Kohlenstoffatome

enthält. Beispiele für Niederalkyl sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec-Butyl und tert-Butyl.

[0136] Der Begriff "Mercapto", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine -SH-Gruppe.

[0137] Der Begriff "Nitro", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine -NO₂-Gruppe.

[0138] Der Begriff "Oxo", wie hierin verwendet, bezieht sich auf einen =O-Anteil.

[0139] Der Begriff "Oxy", wie hierin verwendet, bezieht sich auf einen -O-Anteil.

[0140] Der Begriff "Phosphono", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine -P(O)(OR_D)₂-Gruppe, worin R_D gewählt ist aus Wasserstoff und Alkyl, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Phosphono schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Dimethoxyphosphoryl und Diethoxyphosphoryl.

[0141] Der Begriff "Sulfinyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine -S(O)-Gruppe.

[0142] Der Begriff "Sulfono", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine -S(O)₂(OR_E)-Gruppe, worin R_E gewählt ist aus Alkyl, Aryl und Arylalkyl, wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele für Sulfono schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Methoxysulfonyl, Ethoxysulfonyl, (Benzyloxy)sulfonyl und Phenoxysulfonyl.

[0143] Der Begriff "Sulfonyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine -SO₂-Gruppe.

[0144] Der Begriff "Thio", wie hierin verwendet, bezieht sich auf einen -S-Anteil.

[0145] Bevorzugte Verbindungen von Formel I schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt:

N-[(3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl]cyclopropancarboxamid;
 N-[(3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl]-2-[(4-methyl-2-pyrimidinyl)sulfonyl]acetamid;
 N-[(3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl]nicotinamid;
 N-[(3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl]-2-(3-pyridinyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid;
 N-[(3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl]-4-cyanobenzensulfonamid;
 N-[(3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl]-2-propansulfonamid;
 1-(4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)-1-propanon;
 (5R)-3-[(3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl]-5-methyl-2,4-imidazolidindion;
 (5S)-3-[(3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl]-5-methyl-2,4-imidazolidindion;
 (5R)-3-[(3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl]-5-isopropyl-2,4-imidazolidindion;
 4-Cyano-N-[(3R)-1-[3-[4-(cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl]pyrrolidinyl]benzensulfonamid;
 N-[(3R)-1-[3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl]pyrrolidinyl]-2-propansulfonamid;
 N-[(3R)-1-[3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl]pyrrolidinyl]-2-(3-pyridinyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid;
 N-[(3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl]-4-cyanobenzamid;
 N-[(3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]benzensulfonamid;
 4-Brom-N-[(3R)-1-[3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]benzensulfonamid;
 N-[(3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]-4-fluorbenzensulfonamid;
 4-Chlor-N-[(3R)-1-[3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]benzensulfonamid;
 N-4-[(3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]amino]sulfonyl]phenyl]acetamid;
 N-[(3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]-4-methoxybenzensulfonamid;
 4-tert-Butyl-N-[(3R)-1-[3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]benzensulfonamid;
 N-[(3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]-4-methylbenzensulfonamid;
 N-[(3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]-4-(trifluormethyl)benzensulfonamid;
 N-[(3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]-2,5-dimethoxybenzensulfonamid;
 N-[(3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]-2-methylbenzensulfonamid;
 3-Chlor-N-[(3R)-1-[3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]-4-fluorbenzensulfonamid;
 N-[(3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]-4-ethylbenzensulfonamid;
 N-[(3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]-4-isopropylbenzensulfonamid;
 N-[(3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]-2-fluorbenzensulfonamid;
 2-Chlor-N-[(3R)-1-[3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]benzensulfonamid;
 3-Chlor-N-[(3R)-1-[3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]benzensulfonamid;
 3,5-Dichlor-N-[(3R)-1-[3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]benzensulfonamid;
 4-Cyano-N-[(3R)-1-[3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]benzensulfonamid;

3-Cyano-N-((3R)-1-{3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-2-thiophensulfonamid;
 5-Chlor-N-((3R)-1-{3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-3-methyl-1-benzothiophen-2-sulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-3,5-bis(trifluormethyl)benzensulfonamid;
 N-(5-[[[(3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)amino]sulfonyl]-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-8-chinolinsulfonamid;
 4-Butoxy-N-((3R)-1-{3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-3,4-dimethoxybenzensulfonamid;
 3-Chlor-N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-methylbenzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-2-phenylethensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-2-(trifluormethoxy)benzensulfonamid;
 2-Cyano-N-((3R)-1-{3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-3-methylbenzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-(trifluormethyl)benzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-3-fluorbenzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-(trifluormethoxy)benzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-2,4-difluorbenzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-7-isochinolinsulfonamid;
 N-(2-Chlor-4-[[[(3R)-1-{3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)amino]sulfonyl]phenyl)acetamid;
 3,4-Dichlor-N-((3R)-1-{3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid;
 4-Brom-N-((3R)-1-{3-[4-(cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-fluorbenzensulfonamid;
 4-Chlor-N-((3R)-1-{3-[4-(cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-methoxybenzensulfonamid;
 4-tert-Butyl-N-((3R)-1-{3-[4-(cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-methylbenzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-3-(trifluormethyl)benzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-2,5-dimethoxybenzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-2-methylbenzensulfonamid;
 3-Chlor-N-((3R)-1-{3-[4-(cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-fluorbenzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-ethylbenzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-isopropylbenzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-2-fluorbenzensulfonamid;
 2-Chlor-N-((3R)-1-{3-[4-(cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid;
 3-Chlor-N-((3R)-1-{3-[4-(cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid;
 3-Cyano-N-((3R)-1-{3-[4-(cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl)-3-fluorbenzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl)-4-(trifluormethoxy)benzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl)-2,4-difluorbenzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl)-5-isochinolinsulfonamid;
 N-4-[[[(3R)-1-{3-[4-(Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl)amino]sulfonyl]-2-chlorophenyl]acetamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl)-3,4-dichlorbenzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl)-1-[3-chlor-5-(trifluormethyl)-2-pyridinyl]-1H-pyrrol-2-sulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl)-4-[[3-chlor-5-(trifluormethyl)-2-pyridinyl]oxy]benzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-2-thiophensulfonamid;
 5-Chlor-N-((3R)-1-{3-[4-(cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-3-methyl-1-benzothiophen-2-sulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-3,5-bis(trifluormethyl)benzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-8-chinolinsulfonamid;
 4-Butoxy-N-((3R)-1-{3-[4-(cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-3,4-dimethoxybenzensulfonamid;
 3-Chlor-N-((3R)-1-{3-[4-(cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-methylbenzensulfonamid;

N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-2-phenylethensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-2-(trifluormethoxy)benzensulfonamid;
 2-Cyano-N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-3-methylbenzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-(trifluormethyl)benzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-3-fluorbenzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-(trifluormethoxy)benzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-8-isochinolinsulfonamid;
 N-(2-Chlor-4-(((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)amino)sulfonyl)phenyl)acetamid;
 3,4-Dichlor-N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid;
 tert-Butyl 1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}-3-pyrrolidinylcarbamate;
 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril;
 tert-Butyl (3S)-1-{2-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]ethyl}pyrrolidinylcarbamate;
 4-Methoxy-N-((3R)-1-{3-[4-(2-pyridinyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid;
 4-Isopropyl-N-((3R)-1-{3-[4-(2-pyridinyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid;
 4-Cyano-N-((3R)-1-{3-[4-(2-pyridinyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid;
 3-Cyano-N-((3R)-1-{3-[4-(2-pyridinyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid;
 1-Methyl-N-((3R)-1-{3-[4-(2-pyridinyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-1H-imidazol-4-sulfonamid;
 3,4-Dimethoxy-N-((3R)-1-{3-[4-(2-pyridinyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid;
 N-(2-Chlor-4-(((3R)-1-{3-[4-(2-pyridinyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)amino)sulfonyl)phenyl)acetamid;
 4'-{3-[(3R)-3-(Dimethylamino)pyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril;
 tert-Butyl (3R)-1-{3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl(methyl)carbamate;
 4'-{3-[(3R)-3-(Methylamino)pyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-N-methylacetamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-N,3,3-trimethylbutanamid;
 Methyl (3R)-1-{3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl(methyl)carbamate;
 tert-Pentyl (3R)-1-{3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl(methyl)carbamate;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-N,N',N'-trimethylharnstoff;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-N-methyl-1-pyrrolidincarboxamid;
 N'-tert-Butyl-N-((3R)-1-{3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-N-methylharnstoff;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-N-methyl-4-morpholinoarboxamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-fluor-N-methylbenzamid;
 4-Cyano-N-((3R)-1-{3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-N-methylbenzamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-N-methylnicotinamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-N-methyl-2-furamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-N-methyl-2-(3-pyridinyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid;
 N-[(3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl]-N,N',N'-trimethyl-sulfamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-3-fluor-N-methylbenzensulfonamid;
 4-Cyano-N-((3R)-1-{3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-N-methylbenzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-isopropyl-N-methylbenzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-N-methyl-4-(methylsulfonyl)benzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-fluor-N-(4-fluorbenzoyl)benzamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)acetamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-3,3-dimethylbutanamid;
 Allyl (3R)-1-{3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinylcarbamate;
 Methyl (3R)-1-{3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinylcarbamate;
 tert-Pentyl (3R)-1-{3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinylcarbamate;
 N'-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-N,N-dimethylharnstoff;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-1-pyrrolidincarboxamid;
 N-(tert-Butyl)-N'-((3R)-1-{3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)harnstoff;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-morpholincarboxamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-fluorbenzamid;
 4-Cyano-N-((3R)-1-{3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)benzamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)nicotinamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-2-furamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-2-(3-pyridinyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-2-propansulfonamid;

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-N,N-dimethylsulfamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-(methylsulfonyl)benzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-N-(3,3-dimethylbutanoyl)-3,3-dimethylbutanamid;
 N'-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-N'-(dimethylaminocarbonyl)-N,N-dimethylharnstoff;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-N-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-1-pyrrolidincarboxamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-N-(4-morpholinylcarbonyl)-4-morpholincarboxamid;
 Cyclopropyl{4-[3-(3-hydroxy-1-pyrrolidinyl)propoxy]phenyl}methanon;
 Cyclopropyl{4-[3-[(3R)-3-hydroxypyrrolidinyl]propoxy]phenyl}methanon;
 4'-{3-[(3R)-3-Hydroxypyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril;
 4'-[3-(3-Oxo-1-pyrrolidinyl)propoxy][1,1'-biphenyl]-4-carbonitril;
 4'-{3-[(3S)-3-Hydroxypyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril;
 4'-[3-(3-Hydroxy-3-methyl-1-pyrrolidinyl)propoxy][1,1'-biphenyl]-4-carbonitril;
 4'-[3-(3-Hydroxy-3-isopropyl-1-pyrrolidinyl)propoxy][1,1'-biphenyl]-4-carbonitril;
 4'-{3-[(3R)-3-Hydroxy-3-methylpyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril;
 N,N-Dimethyl-N-[(3R)-1-(3-{[4'-(1-pyrrolidinylcarbonyl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]oxy}propyl)pyrrolidinyl]amin;
 N,N-Dimethyl-N-[(3S)-1-(3-{[4'-(1-pyrrolidinylcarbonyl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]oxy}propyl)pyrrolidinyl]amin;
 (3R)-1-(3-{[4'-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]oxy}propyl)-3-pyrrolidinol;
 N,N-Dimethyl-N-[(3R)-1-(3-{4-[4-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl]phenoxy}propyl)pyrrolidinyl]amin;
 N,N-Dimethyl-N-[(3S)-1-(3-{4-[4-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl]phenoxy}propyl)pyrrolidinyl]amin und pharmazeutisch verträgliche Salze, Ester, Amide davon.

Abkürzungen

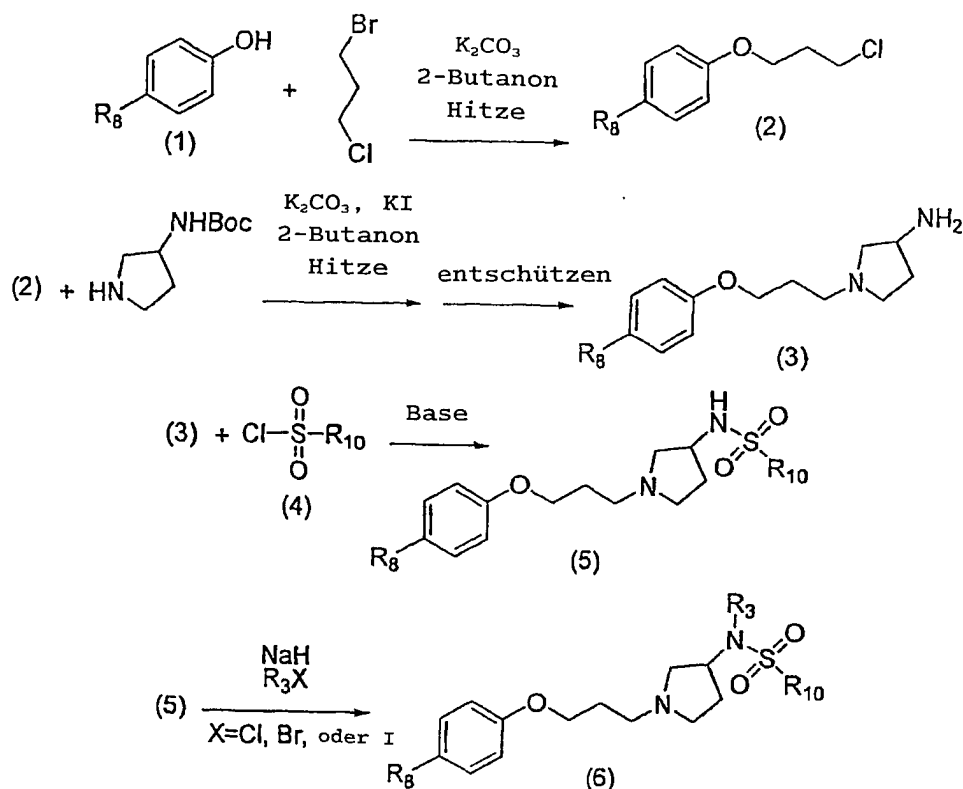
[0146] Abkürzungen, die in den Beschreibungen der Schemata und den darauffolgenden Beispielen verwendet wurden, sind: AcOH für Essigsäure; BF₃OEt₂ für Bortrifluoriddiethyletherkomplex; Boc für tert-Butoxycarbonyl; (Boc)₂O für di-tert-Butyldicarbonat; n-BuLi für n-Butyllithium; CDI für 1,1'-Carbonyldiimidazol; DCC für 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid; DMAP für 4-Dimethylaminopyridin; DMF für N,N-Dimethylformamid; DMSO für Dimethylsulfoxid; EDCI oder EDC für 1-Ethyl-3-[3-(dimethylamino)propyl]carbodiimidhydrochlorid; EtOAc für Ethylacetat; EtOH für Ethanol; HOBt für 1-Hydroxybenzotriazolhydrat; LAH für Lithiumaluminiumhydrid; LDA für Lithiumdiisopropylamid; MeOH für Methanol; pyr für Pyridin; TFA für Trifluoressigsäure und THF für Tetrahydrofuran.

Herstellung von Verbindungen der Erfindung

[0147] Die Verbindungen und Verfahren der vorliegenden Erfindung sind besser zu verstehen im Zusammenhang mit den folgenden Syntheschemata und Verfahren, welche ein Mittel darstellen, mit welchem die Verbindungen der Erfindung hergestellt werden können.

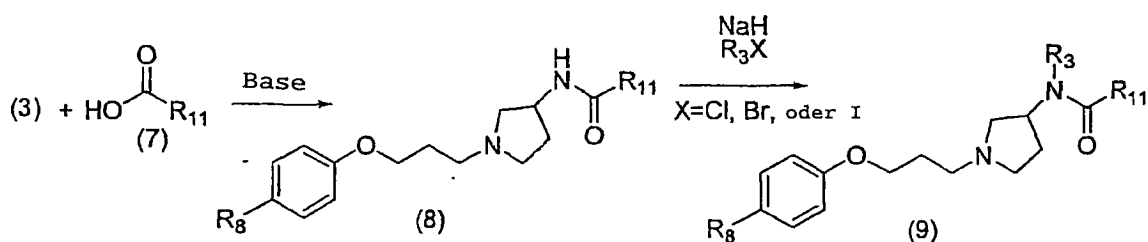
[0148] Die Verbindungen dieser Erfindung können durch eine Vielzahl von Synthesewegen hergestellt werden. Repräsentative Verfahren sind in den Schemata 1-7 gezeigt.

Schema 1



[0149] Sulfonamide mit der allgemeinen Formel (6), worin R_3 und R_8 wie in Formel I definiert sind und R_{10} gewählt ist aus Alkenyl, Alkyl, Alkynyl, Amino, Aryl, Arylalkenyl, Arylalkyl, Arylaryl, Arylheterocyclus, Aryloxyaryl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Heterocyclusalkyl, Heterocyclusaryl, Heterocyclusheterocyclus, Heterocyclusoxyaryl und Heterocyclus, können wie in Schema 1 beschrieben hergestellt werden. Phenole mit der allgemeinen Formel (1) können mit 1-Brom-3-chlorpropan (oder 1-Brom-2-chlorethan, um die Ethylanaloge bereitzustellen) und einer Base, wie zum Beispiel Kaliumcarbonat, in einem Lösungsmittel, wie zum Beispiel 2-Butanon, mit Wärme behandelt werden, um Chloride mit der allgemeinen Formel (2) bereitzustellen. Chloride mit der allgemeinen Formel (2) können mit tert-Butylpyrrolidinyldiuronat (oder tert-Butyl (3R)-pyrrolidinyldiuronat oder tert-Butyl (3S)-pyrrolidinyldiuronat), Kaliumjodid, einer Base, wie zum Beispiel Kaliumcarbonat, in einem Lösungsmittel, wie zum Beispiel 2-Butanon, mit Wärme behandelt werden, um N-boc-Aminopyrrolidine bereitzustellen, welche mit Säure entschützt werden können, wie zum Beispiel 4N HCl in 1,4-Dioxan oder Trifluoressigsäure in CH_2Cl_2 , um Aminopyrrolidine mit der allgemeinen Formel (3) bereitzustellen. Aminopyrrolidine mit der allgemeinen Formel (3) können mit Sulfonylchloriden mit der allgemeinen Formel (4), einer Base, wie zum Beispiel Triethylamin, Diisopropylamin oder einer Polymer-gestützten Base, wie zum Beispiel tris(2-Aminoethyl)amin-polystyrenharz, und katalytischem DMAP in einem Lösungsmittel, wie zum Beispiel Methylenchlorid oder DMF, behandelt werden, um Sulfonamide mit der allgemeinen Formel (5) bereitzustellen. Sulfonamide mit der allgemeinen Formel (5) können mit einer Base, wie zum Beispiel Natriumhydrid, und einem Elektrophil, wie zum Beispiel Jodmethan, Allylbromid oder Propargylbromid, behandelt werden, um Sulfonamide mit der allgemeinen Formel (6) bereitzustellen.

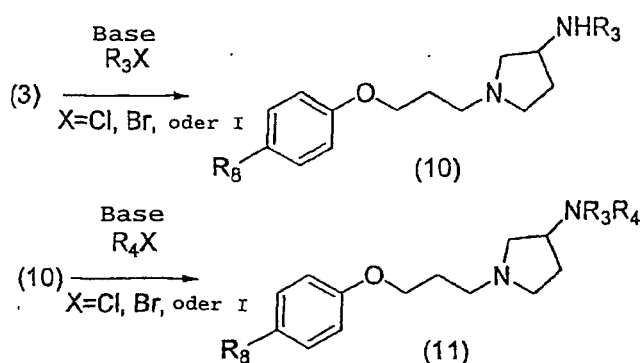
Schema 2



[0150] Amide mit der allgemeinen Formel (9), worin R_3 und R_8 wie in Formel I definiert sind und R_{11} gewählt

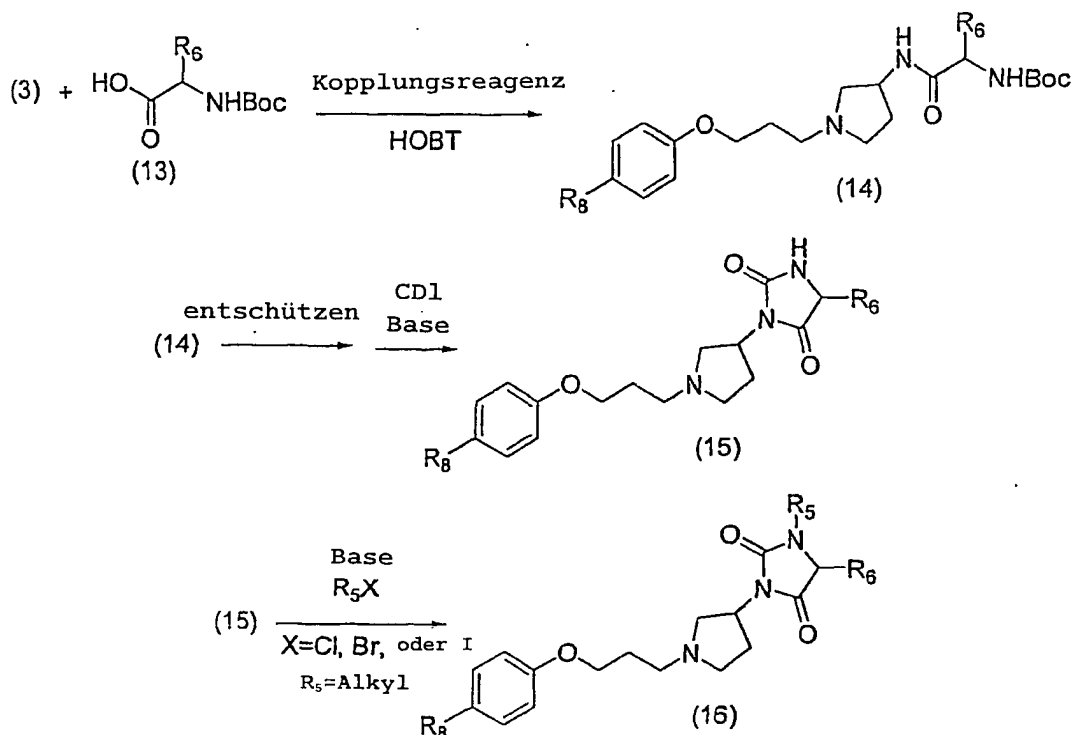
ist aus Wasserstoff, Alkenyl, Alkenyloxy, Alkoxy, Alkyl, Alkynyl, Alkinyloxy, Amino, Arylalkenyl, Arylalkyl, Arylaryl, Aryl, Arylheterocyclus, Aryloxyaryl, Cycloalkylalkyl, Cycloalkyl, Heterocyclusalkyl, Heterocyclusaryl, Heterocyclus, Heterocyclusheterocyclus, Heterocyclusoxyalkyl, Heterocyclusoxyaryl und Heterocyclusthioalkyl, können wie in Schema 2 beschrieben hergestellt werden. Aminopyrrolidine mit der allgemeinen Formel (3), von Schema 1, können mit Säuren der allgemeinen Formel (7), einem Kopplungsreagenz, wie zum Beispiel DCC, EDCI oder einem Polymer-gestützten Kopplungsreagenz (N-Cyclohexylcarbodiimid, N'-Methylpolystyrenharz), katalytischem DMAP, einer Base, wie zum Beispiel Triethylamin, Diisopropylamin oder einer Polymer-gestützten Base (tris(2-Aminoethyl)amin-polystyrenharz) und wahlweise HOBT behandelt werden, um Amide mit der allgemeinen Formel (8) bereitzustellen. Alternativ können Aminopyrrolidine der allgemeinen Formel (3) mit Säurechloriden und einer Base behandelt werden, um Amide mit der allgemeinen Formel (8) bereitzustellen. Amide der allgemeinen Formel (8) können mit einer Base, wie zum Beispiel Natriumhydrid, und einem Elektrophil, wie zum Beispiel Jodmethan, Allylbromid, Propargylbromid oder einem Säurechlorid, behandelt werden, um Amide mit der allgemeinen Formel (9) bereitzustellen.

Schema 3



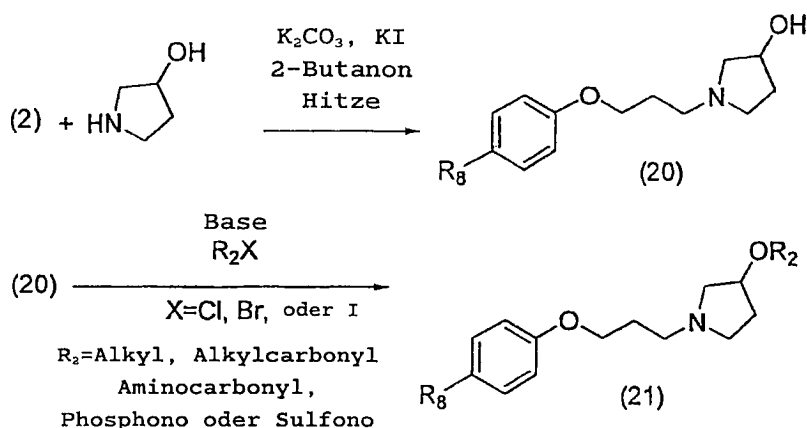
[0151] Amine mit der allgemeinen Formel (10) und (11), worin R_8 wie in Formel I definiert ist und R_3 und R_4 unabhängig gewählt sind aus Alkenyl, Alkyl, Alkynyl, Arylalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Heterocyclus und Heterocyclusalkyl, können wie in Schema 3 beschrieben hergestellt werden. Aminopyrrolidine mit der allgemeinen Formel (3) von Schema 1, können mit Elektrophilen, wie zum Beispiel Jodmethan, Allylbromid, Propargylbromid, Benzylbromid, Bromcyclohexan oder 3,6-Dichlorpyridazin und einer Base, wie zum Beispiel Triethylamin oder Diisopropylamin, in einem Lösungsmittel, wie zum Beispiel DMF oder THF, behandelt werden, um monosubstituierte Amine mit der allgemeinen Formel (10) bereitzustellen. Monosubstituierte Amine mit der allgemeinen Formel (10) können wieder mit einem Elektrophil und einer Base behandelt werden, um disubstituierte Amine mit der allgemeinen Formel (11) bereitzustellen.

Schema 4



[0152] 2,5-Dioxo-1-imidazolidine mit der allgemeinen Formel (15) und (16), worin R_5 , R_6 und R_8 wie in Formel I definiert sind, können wie in Schema 4 beschrieben hergestellt werden. Aminopyrrolidine mit der allgemeinen Formel (3), von Schema 1, können mit N-geschützten (L) α -Aminosäuren oder N-geschützten (D) α -Aminosäuren mit der allgemeinen Formel (13), einem Kopplungsreagenz, wie zum Beispiel DCC oder EDCI, und 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (HOBT) in einem Lösungsmittel, wie zum Beispiel DMF oder Methylenchlorid, behandelt werden, um Amide mit der allgemeinen Formel (14) bereitzustellen. Amide mit der allgemeinen Formel (14) können mit Säure, wie zum Beispiel 4N HCl in 1,4-Dioxan oder Trifluoressigsäure in Methylenchlorid, entschützt werden und dann mit 1,1-Carbonyldiimidazol (CDI) und einer Base, wie zum Beispiel Triethylamin oder Diisopropylamin in einem Lösungsmittel, wie zum Beispiel Acetonitril, behandelt werden, um 2,5-Dioxo-1-imidazolidine mit der allgemeinen Formel (15) bereitzustellen. 2,5-Dioxo-1-imidazolidine mit der allgemeinen Formel (15) können mit einer Base, wie zum Beispiel Natriumhydrid, und einem Alkylhalogenid behandelt werden, um 2,5-Dioxo-1-imidazolidine mit der allgemeinen Formel (16) bereitzustellen.

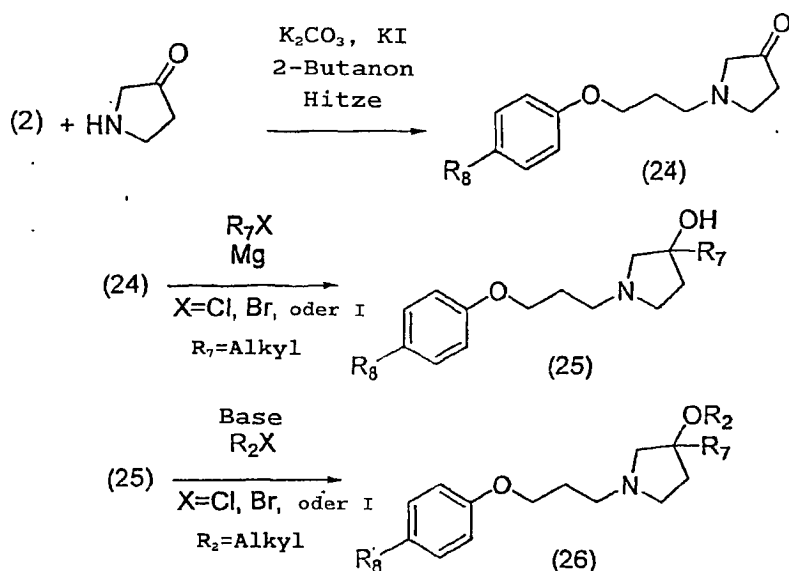
Schema 5



[0153] Alkoxy pyrrolidine mit der allgemeinen Formel (21), worin R_2 und R_8 wie in Formel I definiert sind, können wie in Schema 5 beschrieben hergestellt werden. Chloride mit der allgemeinen Formel (2), von Schema 1, können mit 3-Hydroxypyrrolidin (oder (3R)-Hydroxypyrrolidin oder (3S)-Hydroxypyrrolidin), einer Base, wie zum Beispiel Kaliumcarbonat, und Kaliumjodid in einem Lösungsmittel, wie zum Beispiel 2-Butanon, unter Hit-

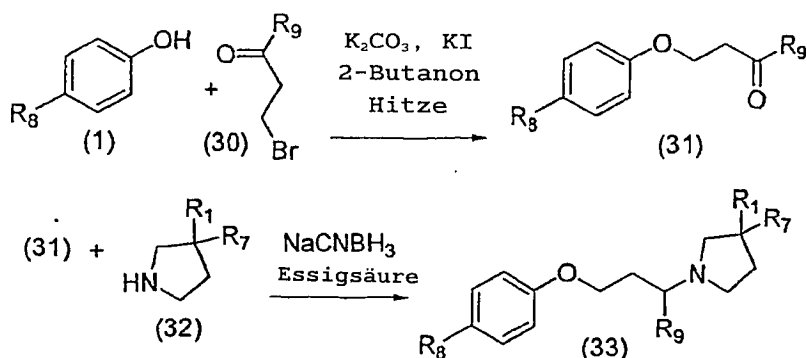
ze behandelt werden, um Hydroxypyrrolidine mit der allgemeinen Formel (20) bereitzustellen. Hydroxypyrrolidine mit der allgemeinen Formel (20) können mit einer Base, wie zum Beispiel Natriumhydrid und Alkylhalogeniden, Säurechloriden, Carbamylchloriden, Sulfonylchloriden oder Chlorphosphaten, in einem Lösungsmittel, wie zum Beispiel THF oder DMF, behandelt werden, um Alkoxy-pyrrolidine mit der allgemeinen Formel (21) bereitzustellen.

Schema 6



[0154] Alkoxy-pyrrolidine mit der allgemeinen Formel (26), worin R_2 , R_7 und R_8 wie in Formel I definiert sind, können wie in Schema 6 beschrieben hergestellt werden. Chloride mit der allgemeinen Formel (2), von Schema 1, können mit 3-Pyrrolidinon, einer Base, wie zum Beispiel Kaliumcarbonat, und Kaliumjodid in einem Lösungsmittel, wie zum Beispiel 2-Butanon, unter Hitze behandelt werden, um Ketone mit der allgemeinen Formel (24) bereitzustellen. Ketone mit der allgemeinen Formel (24) können mit Alkylhalogeniden, Magnesiummetall und 1,2-Dibromethan behandelt werden (oder Ketone mit der allgemeinen Formel (24) können mit einem Alkyl-lithiumreagenz behandelt werden), in einem Lösungsmittel, wie zum Beispiel THF oder Diethylether, um tertiäre Alkohole mit der allgemeinen Formel (25) bereitzustellen. Tertiäre Alkohole mit der allgemeinen Formel (25) können mit einer Base, wie zum Beispiel Natriumhydrid, und einem Alkylhalogenid in einem Lösungsmittel, wie zum Beispiel THF oder DMF, behandelt werden, um Alkoxy-pyrrolidine mit der allgemeinen Formel (26) bereitzustellen.

Schema 7



[0155] 3-substituierte Pyrrolidine mit der allgemeinen Formel (33), worin R_1 , R_7 , R_8 und R_9 wie in Formel I definiert sind, können wie in Schema 7 beschrieben hergestellt werden. Phenole mit der allgemeinen Formel (1), von Schema 1, können mit Haloketonen der allgemeinen Formel (30), einer Base, wie zum Beispiel Kaliumcarbonat, und Kaliumjodid in einem Lösungsmittel, wie zum Beispiel 2-Butanon, unter Hitze behandelt werden, um Ketone mit der allgemeinen Formel (31) bereitzustellen. Ketone mit der allgemeinen Formel (31) können mit Natriumcyanoborhydrid unter sauren Bedingungen (oder anderen Standard-reduktiven Aminierungsbedingungen) behandelt werden, um 3-substituierte Pyrrolidine mit der allgemeinen Formel (33) bereitzustellen.

[0156] Die Schemata 1-7 veranschaulichen die Herstellung von Verbindungen der vorliegenden Erfindung, worin Z, wie in Formel I definiert, CH₂ ist. Verbindungen der vorliegenden Erfindung, worin Z, wie in Formel I definiert, eine kovalente Bindung ist, können hergestellt werden unter Anwendung der Verfahren, die in den Schemata 1-7 beschrieben sind, und unter Substituieren von 1-Brom-3-chlorpropan durch 1-Brom-2-chlorethan.

[0157] Die Verbindungen und Verfahren der vorliegenden Erfindung werden besser verständlich werden durch Bezug auf die folgenden Beispiele, welche als eine Veranschaulichung und nicht als eine Einschränkung des Schutzzumfangs der Erfindung gedacht sind. Des weiteren sind alle Entgegenhaltungen hierin durch die Bezugnahme eingeschlossen.

Beispiel 1

N-((3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl)cyclopropancarboxamid

[0158] 1-(4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)ethanon (0,05 g, 0,19 mmol) in Dichlormethan (2 ml) wurde mit Cyclopropancarbonsäure (0,025 g, 0,29 mmol) behandelt, gefolgt durch N-Cyclohexylcarbodiimid, N'-Methylpolystyrenharz (0,15 g, 0,29 mmol, 2 mmol/g Ladung) und katalytisches N,N-Dimethylaminopyridin. Nach Schütteln bei Umgebungstemperatur für 14 Stunden wurde die Mischung mit tris-(2-Aminoethyl)-aminopolystyren (0,063 g, 0,19 mmol, 3 mmol/g Ladung) Harz behandelt und die Reaktionsmischung wurde für zusätzliche 2 Stunden geschüttelt. Die Mischung wurde filtriert und das Filtrat wurde konzentriert. Der Rückstand wurde unter Verwendung einer Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie mit umgekehrter Phase gereinigt, um 0,04 g (63%) der Titelverbindung zu liefern.

MS (ESI+) m/z 331 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.2 (d, 1H), 7.9 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 4.2 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 2.7-2.8 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 1.9 (s, 3H), 1.8 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 0.6 (m, 4H).

Beispiel 2

N-((3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl)-2-[(4-methyl-2-pyrimidinyl)sulfanyl]acetamid

[0159] 1-(4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)ethanon und [(4-Methyl-2-pyrimidinyl)sulfanyl]essigsäure wurde hergestellt, wie in Beispiel 1 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

MS (ESI+) m/z 429 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.4 (d, 2H), 8.2 (d, 1H), 7.8 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 4.15 (m, 3H), 3.7 (s, 2H), 2.65-2.7 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.6 (m, 2H).

Beispiel 3

N-((3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl)nicotinamid

[0160] 1-(4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)ethanon und Nicotinsäure wurden hergestellt, wie in Beispiel 1 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

MS (ESI+) m/z 368 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.0 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.8 (d, 2H), 7.4 (d, 1H), 7.0 (d, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.0 (t, 2H), 2.8 (t, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.8 (s, 3H), 1.75 (m, 2H).

Beispiel 4

N-((3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl)-2-(3-pyridinyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid

[0161] 1-(4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)ethanon und 2-(3-Pyridinyl)-1,3-thiazol-4-carbonsäure wurde hergestellt, wie in Beispiel 1 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

MS (ESI+) m/z 451 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.7 (d, 1H), 8.4 (m, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.6 (m, 2H), 7.0 (d, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.2 (t, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.8 (m, 2H).

Beispiel 5

N-((3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl)-4-cyanobenzensulfonamid

[0162] 1-(4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)ethanon und 4-Cyanobenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 6

N-((3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl)-2-propansulfonamid

[0163] 1-(4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)ethanon und 2-Propansulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 7

1-(4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)-1-propanon

[0164] 1-(4-Hydroxyphenyl)-1-propanon wurde hergestellt, wie in den Beispielen 9A-C beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

MS (ESI+) m/z 276 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 8.0 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 4.25 (m, 3H), 3.8 (br s, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.0 (q, 2H), 2.8 (br s, 2H), 2.2 (m, 2H), 1.1 (t, 3H).

Beispiel 8

(5R)-3-((3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl)-5-methyl-2,4-imidazolidindion

[0165] 1-(4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)ethanon und (2R)-2-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]propansäure wurde hergestellt, wie in den Beispielen 9D-F beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

MS (ESI+) m/z 360 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.2 (br s, 1H), 7.9 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 4.4 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 4.0 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.9 (s, 3H), 1.4 (m, 2H), 1.2 (d, 3H).

Beispiel 9

(5S)-3-((3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl)-5-methyl-2,4-imidazolidindion

Beispiel 9A

1-[4-(3-Chlorpropoxy)phenyl]ethanon

[0166] 1-(4-Hydroxyphenyl)ethanon, 1-Brom-3-chlorpropan und Kaliumcarbonat wurde hergestellt, wie in Beispiel 67B beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern, die in dem nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

Beispiel 9B

tert-Butyl (3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinylcarbamat

[0167] 1-[4-(3-Chlorpropoxy)phenyl]ethanon (1,00 g, 4,7 mmol) in Aceton (35 ml) wurde mit Kaliumcarbonat (0,97 g, 7,05 mmol), tert-Butyl (3R)-Pyrrolidinylcarbammat (0,88 g, 4,7 mmol) und Kaliumjodid (0,78 g, 4,7 mmol) behandelt. Nach Erwärmen der Reaktionsmischung unter Rückfluß für 24 Stunden, wurde das Aceton verdampft und 50 ml Dichlormethan wurde hinzugefügt. Die organische Schicht wurde mit Wasser (3 × 15 ml) gewaschen und dann unter vermindertem Druck konzentriert, um die Titelverbindung zu liefern, die in dem nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

Beispiel 9C

1-(4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)ethanon

[0168] tert-Butyl (3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl] pyrrolidinylcarbamate, aus Beispiel 9B, in Dichlormethan (25 ml) wurde mit Trifluoressigsäure (5 ml) behandelt. Nach Rühren für 2 Stunden wurde die Mischung mit 2N NaOH behandelt. Die organische Schicht wurde gesammelt, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert, um die Titelverbindung als ein braunes Öl (1,2 g) zu liefern.

MS (ESI+) m/z 263 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 8.00 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 4.2 (t, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 2.5-2.8 (m, 5H), 2.44 (s, 3H), 2.1 (m, 2H); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.01 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 4.3 (t, 2H), 3.6 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.4-2.3 (m, 4H), 2.2 (m, 1H), 1.8-1.6 (m, 2H), 1.4 (m, 2H).

Beispiel 9D

tert-Butyl (1S)-2-((3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl)amino)-1-methyl-2-oxoethylcarbamate

[0169] 1-(4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)ethanon (0,1 g, 0,38 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (10 ml) wurde mit (2S)-2-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]propansäure (0,11 g, 0,40 mmol), 1-[3-(Dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (0,077 g, 0,40 mmol) und 1-Hydroxybenzotriazol (0,05 g, 0,40 mmol) behandelt. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 12 Stunden wurde die Mischung mit Wasser (20 ml) behandelt und die zwei Phasen wurden getrennt. Die wässrige Schicht wurde mit Dichlormethan (3×15 ml) extrahiert. Alle organischen Verbindungen wurden kombiniert, über MgSO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck verdampft, um die Titelverbindung zu liefern, die in dem nachfolgenden Schritt ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

Beispiel 9E

(2S)-N-((3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl)-2-aminopropanamid

[0170] tert-Butyl (1S)-2-((3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl)amino)-1-methyl-2-oxoethylcarbamate, aus Beispiel 9D, wurde mit einer 10% Lösung von TFA in Dichlormethan (30 ml) behandelt. Nach Rühren für 2 Stunden wurde die Mischung mit Wasser behandelt und der wässrige Anteil wurde auf $\text{pH} = 8$ unter Verwendung von 2N NaOH eingestellt. Die organische Schicht wurde getrennt und die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat (3×20 ml) extrahiert. Alle organischen Schichten wurden kombiniert, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck verdampft, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 9F

(5S)-3-((3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl)-5-methyl-2,4-imidazolidindion

[0171] (2S)-N-((3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl)-2-aminopropanamid in Acetonitril (25 ml) wurde mit 1,1'-Carbonyldiimidazol (0,05 g, 0,34 mmol) und Triethylamin (0,07 g, 0,68 mmol) behandelt. Nach Erwärmen auf 40°C für 16 Stunden ließ man die Mischung auf Umgebungstemperatur abkühlen und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde durch Silikagelchromatographie mit vertauschten Phasen unter Verwendung einer C18-Säule gereinigt, um 0,07 g (49%) der Titelverbindung zu liefern.

MS (ESI+) m/z 360 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.2 (br s, 1H), 7.9 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 4.4 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.95 (m, 1H), 2.8 (m, 3H), 2.51 (m, 4H), 2.1 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.4 (m, 2H), 1.1 (d, 3H).

Beispiel 10

(5R)-3-((3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl)-5-isopropyl-2,4-imidazolidindion

[0172] 1-(4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)ethanon und (2S)-2-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]-3-methylbuttersäure wurde hergestellt, wie in den Beispielen 9D-F beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 11

4-Cyano-N-((3R)-1-{3-[4-(cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid

[0173] 4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl(cyclopropyl)methanon und 4-Cyanobenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 12

N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-2-propansulfonamid

[0174] 4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl(cyclopropyl)methanon und 2-Propansulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 13

N-((3R)-1-(3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl} pyrrolidinyl)-2-(3-pyridinyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid

[0175] 4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl(cyclopropyl)methanon und 2-(3-Pyridinyl)-1,3-thiazol-4-carbonsäure wurde hergestellt, wie in Beispiel 1 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 14

N-{(3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl}-4-cyanobenzamid

[0176] 1-(4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)ethanon und 4-Cyanobenzoesäure wurde hergestellt, wie in Beispiel 1 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

MS (ESI+) m/z 392 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00 (d, 2H), 7.8-7.9 (m, 4H), 7.00 (d, 2H), 4.4 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.5-2.7 (m, 4H), 2.2 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.8 (m, 2H).

Beispiel 15

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid

[0177] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und Benzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 16

4-Brom-N-((3R)-1-{3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid

[0178] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und 4-Brombenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 17

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-fluorbenzensulfonamid

[0179] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und 4-Fluorbenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 18

4-Chlor-N-((3R)-1-{3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid

[0180] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und 4-Chlorbenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 19

N-(4-[[[(3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)amino]sulfonyl]phenyl)acetamid

[0181] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und 4-(Acetylamino)benzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 20

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-methoxybenzensulfonamid

[0182] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril (0,05 g, 0,15 mmol) in Dichlormethan (2 ml) wurde mit Polymer-gestütztem N,N-Diisopropylethylamin (0,10 g, 0,31 mmol, 3 mmol/g Ladung), katalytischem N,N-Dimethylaminopyridin und 4-Methoxybenzensulfonylchlorid (0,034 g, 0,17 mmol) behandelt. Nach Schütteln bei Umgebungstemperatur für 14 Stunden wurde die Mischung mit tris-(2-Aminoethyl)-amin-polystyren (0,05 g, 0,15 mmol, 3 mmol/g Ladung) Harz behandelt und die Reaktionsmischung wurde zusätzlich 2 Stunden geschüttelt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und das Filtrat wurde konzentriert. Der Rückstand wurde unter Verwendung einer Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie mit umgekehrter Phase gereinigt, um 0,053 g (79%) der Titelverbindung zu liefern.

MS (ESI+) m/z 492 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (m, 4H), 7.7 (m, 4H), 7.0 (m, 4H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.6 (m, 1H), 2.4-2.6 (m, 4H), 2.2 (m, 1H), 1.8 (m, 4 H), 1.5 (m, 1H).

Beispiel 21

4-tert-Butyl-N-((3R)-1-{3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid

[0183] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und 4-tert-Butylbenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 22

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-methylbenzensulfonamid

[0184] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und 4-Methylbenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 23

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-(trifluormethyl)benzensulfonamid

[0185] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und 4-(Trifluormethyl)benzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 24

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-2,5-dimethoxybenzensulfonamid

[0186] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und 2,5-Dimethoxybenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 25

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-2-methylbenzensulfonamid

[0187] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und 2-Methylbenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

MS (ESI+) m/z 476 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.8 (m, 4H), 7.7 (d, 2H), 7.4 (m, 4H), 7.0 (d, 2H), 4.4 (s, 3H), 4.0 (t, 2H), 3.7 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.5 (m, 4H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.9 (m, 2H), 1.6 (m, 1H).

Beispiel 26

3-Chlor-N-((3R)-1-{3-(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy}propyl)pyrrolidiny)-4-fluorbenzensulfonamid

[0188] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und 3-Chlor-4-fluorbenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 27

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-ethylbenzensulfonamid

[0189] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und 4-Ethylbenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 28

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-isopropylbenzensulfonamid

[0190] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und 4-(2-Propyl)benzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 29

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-2-fluorbenzensulfonamid

[0191] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und 2-Fluorbenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 30

2-Chlor-N-((3R)-1-{3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid

[0192] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und 2-Chlorbenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 31

3-Chlor-N-((3R)-1-{3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid

[0193] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und 3-Chlorbenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 32

3,5-Dichlor-N-((3R)-1-{3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid

[0194] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und 3,5-Dichlorbenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 33

4-Cyano-N-((3R)-1-{3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid

[0195] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und 4-Cyanobenzenesulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 34

3-Cyano-N-((3R)-1-{3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid

[0196] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und 3-Cyanobenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

MS (ESI+) m/z 487 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.2 (s, 1H), 8.1 (d, 2H), 7.8 (m, 5H), 7.6 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.7 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.4-2.6 (m, 5H), 2.2 (m, 1H), 1.8-2.0 (m, 2H), 1.5 (m, 1H).

Beispiel 35

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonamid

[0197] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und 1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 36

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-2-thiophensulfonamid

[0198] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und 2-Thiophensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 37

5-Chlor-N-((3R)-1-{3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-3-methyl-1-benzothiophen-2-sulfonamid

[0199] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und 5-Chlor-3-methyl-1-benzothiophen-2-sulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 38

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-3,5-bis(trifluormethyl)benzensulfonamid

[0200] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und 3,5-bis(Trifluormethyl)benzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 39

N-(5-[[[(3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl]amino]sulfonyl]-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid

[0201] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und 2-(Acetylamino)-4-methyl-1,3-thiazol-5-sulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 40

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-8-chinolinsulfonamid

[0202] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und 8-Chinolinsulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 41

4-Butoxy-N-((3R)-1-{3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid

[0203] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und 4-Butoxybenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 42

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-3,4-dimethoxybenzensulfonamid

[0204] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und 3,4-Dimethoxybenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 43

3-Chlor-N-((3R)-1-{3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-methylbenzensulfonamid

[0205] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und 3-Chlor-4-methylbenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 44

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-2-phenylethensulfonamid

[0206] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und 2-Phenylethensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 45

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-2-(trifluormethoxy)benzensulfonamid

[0207] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und 2-(Trifluormethoxy)benzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 46

2-Cyano-N-((3R)-1-{3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid

[0208] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und 2-Cyanobenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 47

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-3-methylbenzensulfonamid

[0209] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und 3-Methylbenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 48

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-(trifluormethyl)benzensulfonamid

[0210] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und 4-(Trifluormethyl)benzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 49

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-3-fluorbenzensulfonamid

[0211] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und 3-Fluorbenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 50

N-((3R)-1-{3-((4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy)propyl}pyrrolidinyl)-4-(trifluormethoxy)benzensulfonamid

[0212] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und 4-(Trifluormethoxy)benzen-sulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 51

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-2,4-difluorbenzensulfonamid

[0213] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und 2,4-Difluorbenzensulfonyl-chlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 52

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-7-isochinolinsulfonamid

[0214] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und 7-Isochinolinsulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 53

N-(2-Chlor-4-{[(3R)-1-{3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl]amino)sulfonyl}phenyl)acetamid

[0215] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und 4-(Acetylamino)-3-chlorben-zensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 54

3,4-Dichlor-N-((3R)-1-{3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid

[0216] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und 3,4-Dichlorbenzensulfonyl-chlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 55

N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid

[0217] (4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)(cyclopropyl)methanon und Benzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 56

4-Brom-N-((3R)-1-{3-[4-(cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid

[0218] (4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)(cyclopropyl)methanon und 4-Brombenzensulfonyl-chlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 57

N-((3R)-1-{3-[4-Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-fluorbenzensulfonamid

[0219] (4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)(cyclopropyl)methanon und 4-Fluorbenzensulfonyl-chlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 58

4-Chlor-N-((3R)-1-{3-[4-(cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid

[0220] 4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)(cyclopropyl)methanon und 4-Chlorbenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 59

N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-methoxybenzensulfonamid

[0221] 4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)(cyclopropyl)methanon und 4-Methoxybenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 60

4-tert-Butyl-N-((3R)-1-{3-[4-(cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid

[0222] 4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)(cyclopropyl)methanon und 4-tert-Butylbenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 61

N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-methylbenzensulfonamid

[0223] 4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)(cyclopropyl)methanon und 4-Methylbenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 62

N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-3-(trifluormethyl)benzensulfonamid

[0224] 4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)(cyclopropyl)methanon und 3-Trifluormethylbenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 63

N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-2,5-dimethoxybenzensulfonamid

[0225] 4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)(cyclopropyl)methanon und 2,5-Dimethoxybenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 64

N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-2-methylbenzensulfonamid

[0226] 4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)(cyclopropyl)methanon und 2-Methylbenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 65

3-Chlor-N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-fluorbenzensulfonamid

[0227] 4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)(cyclopropyl)methanon und 3-Chlor-4-fluorbenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 66

N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-ethylbenzensulfonamid

[0228] 4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl(cyclopropyl)methanon und 4-Ethylbenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 67

N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-isopropylbenzensulfonamid

Beispiel 67A

Cyclopropyl(4-hydroxyphenyl)methanon

[0229] Natriumhydroxid in Wasser (50% (m/m), 40,4 ml) wurde über einen Zeitraum von 15 Minuten mit para-Hydroxy-4-chlorbutyrophenon (25,0 g, 137 mmol) behandelt, gefolgt durch zusätzlichem wässrigem Natriumhydroxid (25% (w/w), 177 ml). Zusätzliches para-Hydroxy-4-chlorbutyrophenon (25,0 g, 137 mmol) wurde portionsweise zu der Reaktionsmischung hinzugefügt, gefolgt durch festes Natriumhydroxid (40,4 g) resultierend in der Bildung eines gelben Präzipitats. Nach Erhitzen unter Rückfluß über einen Zeitraum von 60 Minuten wurde Wasser (50 ml) hinzugefügt und die resultierende Mischung wurde unter Rückfluß für weitere 60 Minuten erhitzt, auf Umgebungstemperatur abgekühlt, mit Wasser (100 ml) verdünnt und mit Essigsäure neutralisiert. Das Präzipitat wurde durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen, luftgetrocknet, und bei 40°C mit Chloroform (1,5 L) pulverisiert. Die Chloroformlösung wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert und konzentriert. Der Rückstand wurde kristallisiert aus Chloroform/Hexanen, um 26,65 g (95%) der Titelverbindung zu liefern. MS (APCI(-)) m/z 161 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.9 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 2.65 (m, 1H), 1.23 (m, 2H), 1.03 (m, 2H).

Beispiel 67B

(4-(3-Chlorpropoxyphenyl)(cyclopropyl)methanon

[0230] Cyclopropyl(4-hydroxyphenyl)methanon (10 g, 61,7 mmol), K_2CO_3 (12,7 g, 91,9 mmol) und 1-Brom-3-chlorpropan (10,74 g, 68,2 mmol) in 2-Butanon (100 ml) wurde unter Rückfluß für 24 Stunden erhitzt, auf Umgebungstemperatur abgekühlt, filtriert und konzentriert. Der Rückstand wurde bei 40°C unter vermindertem Druck für drei Stunden erhitzt, um die Titelverbindung von ausreichender Reinheit für die nachfolgende Verwendung ohne weitere Reinigung (13,25 g, 90%) zu liefern.

Beispiel 67C

(4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)(cyclopropyl)methanon

[0231] (4-(3-Chlorpropoxy)phenyl)(cyclopropyl)methanon wurde hergestellt, wie in den Beispielen 9B und 9C beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 67D

N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-isopropylbenzensulfonamid

[0232] 4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl(cyclopropyl)methanon und 4-(2-Propyl)benzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern. MS (ESI+) m/z 472 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.0 (d, 2H), 7.7 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 4.1 (t, 2H), 3.8 (br s, 1H), 3.0 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.48-2.6 (m, 4H), 2.2 (m, 1H), 1.8-1.95 (m, 2H), 1.5 (m, 1H), 1.1 (d, 6H), 1.0 (d, 4H).

Beispiel 68

N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-2-fluorbenzensulfonamid

[0233] 4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl(cyclopropyl)methanon und 2-Fluorbenzensulfonyl-

chlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 69

2-Chlor-N-((3R)-1-{3-[4-(cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid

[0234] 4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl(cyclopropyl)methanon und 2-Chlorbenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 70

3-Chlor-N-((3R)-1-{3-[4-(cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid

[0235] 4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl(cyclopropyl)methanon und 3-Chlorbenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 71

3-Cyano-N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid

[0236] 4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl(cyclopropyl)methanon und 3-Cyanobenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 72

N-((3R)-1-{3-(4-Acetylphenoxy)propyl}pyrrolidinyl)-3-fluorbenzensulfonamid

[0237] 1-(4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)ethanon und 3-Fluorbenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 73

N-((3R)-1-{3-(4-Acetylphenoxy)propyl}pyrrolidinyl)-4-(trifluormethoxy)benzensulfonamid

[0238] 1-(4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)ethanon und 4-(Trifluormethoxy)benzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

MS (ESI+) m/z 486 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.0 (d, 2H), 7.7 (d, 2H), 7.6 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 4.1 (t, 2H), 3.6 (m, 1H), 2.8 (m, 2H), 2.4-2.5 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 1.8-1.9 (m, 4H), 1.45 (m, 1H), 1.25 (s, 9H), 1.00 (d, 4H).

Beispiel 74

N-((3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl)-2,4-difluorbenzensulfonamid

[0239] 1-(4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)ethanon und 2,4-Difluorbenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 75

N-((3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl)-5-isochinolinsulfonamid

[0240] 1-(4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)ethanon und 5-Isochinolinsulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 76

N-{4-[[[(3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl]amino)sulfonyl]-2-chlorphenyl}acetamid

[0241] 1-(4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)ethanon und 4-(Acetylamino)-3-chlorbenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 77

N-((3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl)-3,4-dichlorbenzensulfonamid

[0242] 1-(4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)ethanon und 3,4-Dichlorbenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 78

N-((3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl)-1-[3-chlor-5-(trifluormethyl)-2-pyridinyl]-1H-pyrrol-2-sulfonamid

[0243] 1-(4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)ethanon und 1-[3-Chlor-5-(trifluormethyl)-2-pyridinyl]-1H-pyrrol-2-sulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 79

N-((3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl)-4-[[3-chlor-5-(trifluormethyl)-2-pyridinyl]oxy]benzensulfonamid

[0244] 1-(4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)ethanon und 4-[[3-Chlor-5-(trifluormethyl)-2-pyridinyl]oxy]benzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 80

N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonamid

[0245] 4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl(cyclopropyl)methanon und 1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 81

N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-2-thiophensulfonamid

[0246] (4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)(cyclopropyl)methanon und 2-Thiophensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 82

5-Chlor-N-((3R)-1-{3-[4-(cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-3-methyl-1-benzothiophen-2-sulfonamid

[0247] (4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)(cyclopropyl)methanon und 5-Chlor-3-methyl-1-benzothiophen-2-sulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 83

N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-3,5-bis(trifluormethyl)benzensulfonamid

[0248] (4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)(cyclopropyl)methanon und 3,5-bis(Trifluormethyl)benzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 84

N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-8-chinolinsulfonamid

[0249] (4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)(cyclopropyl)methanon und 8-Chinolinsulfonylchlorid

wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 85

4-Butoxy-N-((3R)-1-{3-[4-(cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid

[0250] (4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)(cyclopropyl)methanon und 4-Butoxybenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

MS (ESI+) m/z 501 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.0 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 4.1 (m, 4H), 3.6 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.4-2.7 (m, 4H), 2.2 (m, 1H), 1.65-1.8 (m, 6H), 1.4 (m, 3H), 1.00 (d, 4H), 0.95 (t, 3H).

Beispiel 86

N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-3,4-dimethoxybenzensulfonamid

[0251] ((4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)(cyclopropyl) und 3,4-Dimethoxybenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 87

3-Chlor-N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-methylbenzensulfonamid

[0252] (4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)(cyclopropyl)methanon und 3-Chlor-4-methylbenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 88

N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-2-phenylethensulfonamid

[0253] (4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)(cyclopropyl)methanon und 2-Phenylethensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 89

N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-2-(trifluormethoxy)benzensulfonamid

[0254] (4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)(cyclopropyl)methanon und 2-(Trifluormethoxy)benzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 90

2-Cyano-N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid

[0255] (4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)(cyclopropyl)methanon und 2-Cyanobenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 91

N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-3-methylbenzensulfonamid

[0256] (4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)(cyclopropyl)methanon und 3-Methylbenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 92

N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-(trifluormethyl)benzensulfonamid

[0257] (4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)(cyclopropyl)methanon und 4-Trifluormethylbenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 93

N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-3-fluorbenzensulfonamid

[0258] 4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl(cyclopropyl)methanon und 3-Fluorbenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 94

N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-(trifluormethoxy)benzensulfonamid

[0259] 4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl(cyclopropyl)methanon und 4-(Trifluormethoxy)benzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 95

N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-8-isochinolinsulfonamid

[0260] 4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl(cyclopropyl)methanon und 8-Isochinolinsulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 96

N-(2-Chlor-4-{[(3R)-1-{3-[4-(cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl]amino}sulfonyl}phenyl)acetamid

[0261] 4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl(cyclopropyl)methanon und 4-(Acetylamino)-3-chlorbenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 97

3,4-Dichlor-N-((3R)-1-{3-[4-(cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid

[0262] 4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl(cyclopropyl)methanon und 3,4-Dichlorbenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 98

tert-Butyl 1-{3-[(4'-Cyano{1,1'-biphenyl}-4-yl)oxy]propyl}-3-pyrrolidinylcarbammat

[0263] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril und tert-Butylpyrrolidinylcarbammat wurde hergestellt, wie in den Beispielen 9A-9C beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 99

4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril

[0264] 4'-Hydroxy[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril wurde hergestellt, wie in den Beispielen 9A-C beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

MS (APCI+) m/z 322 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.99-2.20 (m, 2H), 2.74-3.09 (m, 4H), 3.20 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.08 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 4.39-5.03 (m, 2H), 6.97 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.52 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.62 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.69 (d, 2H, J = 8.5 Hz).

Beispiel 100

tert-Butyl (3S)-1-{2-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]ethyl}pyrrolidinylcarbammat

[0265] 4'-Hydroxy[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril, 1-Brom-2-chlorethan und tert-Butyl (3S)-Pyrrolidinylcarbammat wurde hergestellt, wie in den Beispielen 9A-C beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 101

4-Methoxy-N-((3R)-1-{3-[4-(2-pyridinyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid

[0266] (3R)-1-{3-[4-(2-Pyridinyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinylamin und 4-Methoxybenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 102

4-Isopropyl-N-((3R)-1-{3-[4-(2-pyridinyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid

Beispiel 102A

(3R)-1-{3-[4-(2-Pyridinyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinylamin 4-(2-Pyridinyl)phenol wurde hergestellt, wie in den

[0267] Beispielen 9A-9C beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

MS (ESI+) m/z 298 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (m, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.6 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 6.9 (d, 2H), 4.25 (t, 2H), 3.7 (m, 1H), 2.5-2.3 (m, 5H), 2.10 (m, 1H), 1.8-1.6 (m, 2H), 1.4 (m, 2H).

Beispiel 102B

4-Isopropyl-N-((3R)-1-{3-[4-(2-pyridinyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid

[0268] (3R)-1-{3-[4-(2-Pyridinyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinylamin und 4-(2-Propyl)benzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

MS (ESI+) m/z 480 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (d, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.37 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.94 (m, 3H), 4.1 (t, 2H), 3.8 (br s, 1H), 3.0 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.48-2.6 (m, 4H), 2.2 (m, 1H), 1.8-1.95 (m, 2H), 1.5 (m, 1H), 1.1 (d, 6H).

Beispiel 103

4-Cyano-N-((3R)-1-{3-[4-(2-pyridinyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid

[0269] (3R)-1-{3-[4-(2-Pyridinyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinylamin und 4-Cyanobenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 104

3-Cyano-N-((3R)-1-{3-[4-(2-pyridinyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid

[0270] (3R)-1-{3-[4-(2-Pyridinyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinylamin und 3-Cyanobenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

MS (ESI+) m/z 463 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.56 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 6.85 (d, 2H), 4.1 (t, 2H), 3.6 (m, 1H), 2.8 (m, 2H), 2.4-2.5 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 1.8-1.9 (m, 4H), 1.45 (m, 1H).

Beispiel 105

1-Methyl-N-((3R)-1-{3-[4-(2-pyridinyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-1H-imidazol-4-sulfonamid

[0271] (3R)-1-{3-[4-(2-Pyridinyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinylamin und 1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 106

3,4-Dimethoxy-N-((3R)-1-{3-[4-(2-pyridinyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid

[0272] (3R)-1-{3-[4-(2-Pyridinyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinylamin und 1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 107

N-(2-Chlor-4-[[[(3R)-1-{3-[4-(2-Pyridinyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)amino]sulfonyl]phenyl)acetamid

[0273] (3R)-1-{3-[4-(2-Pyridinyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinylamin und 4-(Acetylamino)-3-chlorbenzensulfonylchlorid wurde hergestellt, wie in Beispiel 20 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Beispiel 108

4'-{3-[(3R)-3-(Dimethylamino)pyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril

[0274] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril (200 mg, 0,74 mmol), N,N-Dimethyl-N-[(3R)-pyrrolidinyl]amin (85 mg, 0,74 mmol), 250 mg Kaliumcarbonat und 300 mg Kaliumjodid in 20 ml 2-Butanon wurde bei 110°C für 72 Stunden erhitzt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung zu liefern.

MS (ESI+) m/z 350 (M+H)⁺; ¹³C NMR (500 MHz, CD₃OD) 29.3, 29.6, 43.9, 54.2, 54.3, 59.6, 66.5, 67.3, 111.0, 116.2, 119.9, 128.2, 129.4, 132.7, 133.7, 146.7, 161.2; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 1.74 (m, 1H), 2.0 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 2.23 (s, 6H), 2.32 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 4.08 (t, J = 7 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 11 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 11 Hz, 2H), 7.74 (s, 4H).

Beispiel 109

tert-Butyl (3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl(methyl)carbammat

[0275] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril (2,31 g, 8,54 mmol), tert-Butylmethyl[(3R)-pyrrolidinyl]carbammat (1,71 g, 8,54 mmol), Kaliumcarbonat (2,95 g, 21,34 mmol) und Kaliumjodid (3,54 g, 21,34 mmol) in 75 ml 2-Butanon wurde bei 115°C für 72 Stunden erhitzt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (89% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 436 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (s, 9H), 1.8 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 4.1 (t, J = 7Hz, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 6.98 (d, J = 9Hz, 2H), 7.5 (d, J = 9Hz, 2H), 7.65 (m, 4H).

Beispiel 110

4'-{3-[(3R)-3-(Methylamino)pyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril

[0276] Das Produkt aus Beispiel 109 (3,3 g, 7,58 mmol) in Dichlormethan (100 ml) wurde mit Trifluoressigsäure (6,0 ml) bei 0°C behandelt. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 18 Stunden wurde die Mischung unter vermindertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde aufgeteilt zwischen gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat (2 × 30 ml) und Dichlormethan (150 ml). Die organische Schicht wurde mit Salzlösung (50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (95% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 336 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.62 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.43-2.83 (m, 5H), 3.25 (m, 1H), 4.08 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 6.99 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.52 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.66 (dd, 4H, J = 16.8, 8.6 Hz).

Beispiel 111

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-N-methylacetamid

[0277] Das Produkt aus Beispiel 110 (50 mg, 0,15 mmol), Essigsäureanhydrid (0,021 ml, 0,22 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 µl, 0,30 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (60% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 378 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.12 (m, 5H), 2.32 (m, 7H), 2.65 (s, 3H), 2.83-3.18 (m, 7H), 3.23-3.79 (m, 9H), 3.87-4.20 (m, 7H), 5.38 (m, 1H), 5.64-5.94 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.53 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.66 (dd, 4H, J = 20.2, 8.6 Hz).

Beispiel 112

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-N,3,3-trimethylbutanamid

[0278] Das Produkt aus Beispiel 110 (50 mg, 0,15 mmol), tert-Butylacetylchlorid (0,031 ml, 0,22 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 µl, 0,30 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (62% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 434 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.05 (s, 9H), 2.11-2.41 (m, 5H), 2.90 (m, 1H), 3.08 (m, 3H), 3.24-3.47 (m, 3H), 3.57-3.80 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 4.12 (m, 3H), 6.97 (m, 2H), 7.53 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.66 (dd, 4H, J = 20.3, 8.8 Hz).

Beispiel 113

Methyl (3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl(methyl)carbamat

[0279] Das Produkt aus Beispiel 110 (50 mg, 0,15 mmol), Dimethyldicarbonat (0,024 ml, 0,22 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 µl, 0,3 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (60% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 394 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.89 (m, 2H), 1.30-1.52 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.77 (m, 1H), 2.15-2.38 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.91 (m, 3H), 3.18-3.52 (m, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.84-4.04 (m, 1H), 4.05-4.26 (m, 2H), 6.97 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.53 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.66 (dd, 4H, J = 20.4, 8.1 Hz).

Beispiel 114

tert-Pentyl (3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl(methyl)carbamat

[0280] Das Produkt aus Beispiel 110 (50 mg, 0,15 mmol), di(tert-Pentyl)dicarbonat (0,055 ml, 0,22 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 µl, 0,3 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (60% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 450 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.90 (s, 2H), 1.45 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.7 (s, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.4 (m, 4H), 3.75 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.15 (t, J = 7Hz, 2H), 5.05 (m, 1H), 6.98 (d, J = 9Hz, 2H), 7.55 (d, J = 9Hz, 2H), 7.65 (m, 4H).

Beispiel 115

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-N,N',N'-trimethylharnstoff

[0281] Das Produkt aus Beispiel 110 (50 mg, 0,15 mmol), Dimethylcarbamyldichlorid (0,021 ml, 0,22 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 µl, 0,30 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (62% Ertrag) zu liefern.

¹H NMR (300 MHz) CDCl₃) δ 2.14-2.40 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.25-3.46 (m, 3H), 3.52 (m, 1H), 3.61-3.81 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 5.73-6.09 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 7.53 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.66 (dd, 4H, J = 20.1, 8.6 Hz). MS (APCI+) m/z 407 (M+H)⁺.

Beispiel 116

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-N-methyl-1-pyrrolidincarboxamid

[0282] Das Produkt aus Beispiel 110 (50 mg, 0,15 mmol), 1-Pyrrolidincarbonylchlorid (0,030 ml, 0,22 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 µl, 0,30 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (62% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 433 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.85 (m, 3H), 2.17-2.37 (m, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.89 (m, 3H), 3.23-3.46 (m, 6H), 3.62-3.83 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 6.98 (dd, 2H, J = 11.4, 8.6 Hz), 7.53 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.66 (dd, 1H, J = 20.2, 8.6 Hz).

Beispiel 117

N'-tert-Butyl-N-((3R)-1-{3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-N-methylharnstoff

[0283] Das Produkt aus Beispiel 110 (50 mg, 0,15 mmol), tert-Butylcarbamylochlord (0,026 ml, 0,22 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 µl, 0,30 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (62% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 435 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.35 (s, 9H), 2.15-2.44 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 3.10-3.43 (m, 3H), 3.57-3.78 (m, 1H), 3.81-4.01 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 4.23-4.50 (m, 1H), 5.08-5.37 (m, 0H), 6.98 (m, 2H), 7.53 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.66 (dd, 4H, J = 20.3, 8.5 Hz).

Beispiel 118

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-N-methyl-4-morpholincarboxamid

[0284] Das Produkt aus Beispiel 110 (50 mg, 0,15 mmol), 4-Morpholincarbonylchlorid (0,026 ml, 0,22 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 µl, 0,30 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (62% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 449 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.14-2.39 (m, 3H), 2.89 (d, 3H, J = 16.9 Hz), 3.12-3.56 (m, 7H), 3.61-3.82 (m, 5H), 3.87-4.22 (m, 3H), 4.42-4.65 (m, 1H), 4.70-5.24 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 7.53 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.66 (dd, 4H, J = 20.3, 8.4 Hz).

Beispiel 119

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-fluor-N-methylbenzamid

[0285] Das Produkt aus Beispiel 110 (50 mg, 0,15 mmol), 4-Fluorbenzoylchlorid (0,026 ml, 0,22 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 µl, 0,30 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (62% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 458 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.22-2.58 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.93-3.19 (m, 3H), 3.27-3.94 (m, 5H), 3.96-4.22 (m, 3H), 4.23-4.58 (m, 1H), 6.98 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.13 (t, 2H, J = 8.5 Hz), 7.44 (dd, 2H, J = 8.8, 5.5 Hz), 7.53 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.66 (dd, 4H, J = 20.7, 8.8 Hz).

Beispiel 120

4-Cyano-N-((3R)-1-{3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-N-methylbenzamid

[0286] Das Produkt aus Beispiel 110 (50 mg, 0,15 mmol), 4-Cyanobenzoylchlorid (37 mg, 0,22 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 µl, 0,30 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (62% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 465 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.18-2.56 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.89-3.17 (m, 4H), 3.29-3.60 (m, 4H), 3.72-3.96 (m, 1H), 4.03-4.24 (m, 3H), 6.97 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.53 (d, 4H, J = 7.1 Hz), 7.66 (dd, 4H, J = 20.9, 8.2 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8.2 Hz).

Beispiel 121

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-N-methylnicotinamid

[0287] Das Produkt aus Beispiel 110 (50 mg, 0,15 mmol), Nicotinoylchlorid (40 mg, 0,22 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 µl, 0,30 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (62% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 441 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.20-2.61 (m, 3H), 2.66 (s, 2H), 2.91-3.24 (m, 3H), 3.24-3.76 (m, 4H), 3.77-3.97 (m, 1H), 3.99-4.27 (m, 3H), 6.98 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.53 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.66 (dd, 4H, J = 20.1, 8.2 Hz), 7.86-8.07 (m, 1H), 8.08-8.50 (m, 1H), 8.78 (d, 2H, J = 14.6 Hz).

Beispiel 122

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-N-methyl-2-furamid

[0288] Das Produkt aus Beispiel 110 (50 mg, 0,15 mmol), 2-Furoylchlorid (0,022 ml, 0,22 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 µl, 0,30 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (62% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 430 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.19-2.60 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 3.19-3.61 (m, 6H), 3.62-3.88 (m, 2H), 3.90-4.21 (m, 4H), 6.53 (dd, 1H, J = 3.4, 1.7 Hz), 6.98 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.06 (m, 1H), 7.53 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.67 (dd, 4H, J = 20.0, 8.8 Hz).

Beispiel 123

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-N-methyl-2-(3-pyridinyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid

[0289] Das Produkt aus Beispiel 110 (50 mg, 0,15 mmol), 2-(3-Pyridinyl)-1,3-thiazol-4-carbonylchlorid (46 mg, 0,22 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 µl, 0,30 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (62% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 524 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.20 (m, 2H), 2.35 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 3.40 (m, 4H), 4.15 (m, 2H), 6.98 (d, J = 9Hz, 2H), 7.50 (d, J = 9Hz, 2H), 7.65 (m, 4H), 8.05 (s, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.70 (m, 1H), 9.20 (m, 1H).

Beispiel 124

N-[(3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-N,N',N'-trimethyl-sulfamid

[0290] Das Produkt aus Beispiel 110 (50 mg, 0,15 mmol), Dimethylsulfamoylchlorid (0,024 ml, 0,22 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 µl, 0,30 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (62% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 443 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.15-2.56 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.71-2.92 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.97 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 6.97 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.53 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.66 (dd, 4H, J = 20.3, 8.4 Hz).

Beispiel 125

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-3-fluor-N-methylbenzensulfonamid

[0291] Das Produkt aus Beispiel 110 (50 mg, 0,15 mmol), 3-Fluorbenzensulfonylchlorid (0,039 ml, 0,22 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 µl, 0,30 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (62% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 494 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.96-2.43 (m, 3H), 2.64 (s, 2H), 2.73-2.94 (m, 3H), 3.07 (m, 1H), 3.21-3.43 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 6.95 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.34 (m, 1H), 7.53 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.58 (m, 1H), 7.66 (dd, 4H, J = 21.2, 8.3 Hz).

Beispiel 126

4-Cyano-N-((3R)-1-{3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-N-methylbenzensulfonamid

[0292] Das Produkt aus Beispiel 110 (50 mg, 0,15 mmol), 4-Cyanobenzensulfonylchlorid (45 mg, 0,22 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 µl, 0,30 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (62% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 501 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.30 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.77-3.01 (m, 2H), 3.09 (m, 0H), 3.23-3.43 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 6.95 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.54 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.67 (dd, 4H, J = 21.2, 8.3 Hz), 7.89 (dd, 4H, J = 23.9, 8.3 Hz).

Beispiel 127

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-isopropyl-N-methylbenzensulfonamid

[0293] Das Produkt aus Beispiel 110 (50 mg, 0,15 mmol), 4-(2-Propyl)benzensulfonylchlorid (0,044 ml, 0,22 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 µl, 0,30 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (62% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 518 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (d, 6H, J = 6.7 Hz), 2.11-2.40 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.79 (m, 3H), 2.84-3.14 (m, 2H), 3.20-3.43 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 6.95 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.38 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.52 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.66 (dd, 4H, J = 21.4, 8.5 Hz), 7.70 (d, 2H, J = 8.2 Hz).

Beispiel 128

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-N-methyl-4-(methylsulfonyl)benzensulfonamid

[0294] Das Produkt aus Beispiel 110 (50 mg, 0,15 mmol), 4-(Methylsulfonyl)benzensulfonylchlorid (57 mg, 0,22 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 µl, 0,3 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (68% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 554 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.30 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.90 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 4.10 (t, J = 7Hz, 2H), 4.95 (m, 1H), 6.95 (d, J = 9Hz, 2H), 7.50 (d, J = 9Hz, 2H), 7.65 (m, 4H), 8.00 (d, J = 9Hz, 2H), 8.15 (d, J = 9Hz, 2H).

Beispiel 129

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-fluor-N-(4-fluorbenzoyl)benzamid

[0295] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril (50 mg, 0,15 mmol), 4-Fluorbenzoylchlorid (0,028 ml, 0,23 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 µl, 0,30 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (20% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 436 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.24-2.56 (m, 4H), 2.56-2.84 (m, 1H), 3.11-3.45 (m, 1H), 3.45-3.78 (m, 4H), 3.93 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 5.35-5.62 (m, 1H), 6.82-7.04 (m, 6H), 7.44 (m, 4H), 7.52 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.65 (dd, 4H, J = 20.0, 8.2 Hz).

Beispiel 130

N-((3R)-1-(3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl)pyrrolidinyl)acetamid

[0296] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril (50 mg, 0,15 mmol), Acetylchlorid (22,0 µl, 0,23 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 µl, 0,30 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (70% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 364 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.0 (m, 3H), 2.2-2.6 (m, 4H), 2.9-3.2 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.9 (m, 1H), 6.95 (d, J = 9Hz, 2H), 7.50 (d, J = 9Hz, 2H), 7.65 (m, 4H), 8.3 (m, 2H).

Beispiel 131

N-((3R)-1-(3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl)pyrrolidinyl)-3,3-dimethylbutanamid

[0297] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril (50 mg, 0,15 mmol), tert-Butylacetylchlorid (0,033 ml, 0,23 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 µl, 0,30 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (52% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 420 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.02 (s, 9H), 2.10 (s, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.42-2.81 (m, 6H), 2.83-3.17 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 4.92 (m, 1H), 6.97 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.54 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.67 (dd, 4H, J = 21.8, 8.3 Hz).

Beispiel 132

Allyl (3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinylcarbamat

[0298] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril (50 mg, 0,15 mmol), Allylchlorformat (0,039 ml, 0,23 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 μ l, 0,30 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (51% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 406 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.17-2.41 (m, 4H), 2.41-2.64 (m, 6H), 2.91 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.23-3.46 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.56 (m, 2H), 4.68 (m, 1H), 5.20 (dd, 1H, J = 10.3, 0.8 Hz), 5.30 (dd, 1H, J = 17.3, 1.4 Hz), 5.90 (ddd, 1H, J = 22.8, 10.7, 5.7 Hz), 6.80 (m, 1H), 6.97 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.53 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.67 (dd, 4H, J = 21.6, 8.7 Hz).

Beispiel 133

Methyl (3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinylcarbamat

[0299] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril (50 mg, 0,15 mmol), Methylchlorformat (0,025 ml, 0,23 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 μ l, 0,30 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (51% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 380 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.05 (m, 6H), 2.29 (m, 3H), 2.53 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.14 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 4.67 (m, 1H), 6.96 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.53 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.67 (dd, 4H, J = 21.6, 8.6 Hz).

Beispiel 134

tert-Pentyl (3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinylcarbamat

[0300] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril (50 mg, 0,15 mmol), 1,1-Dimethylpropylchlorformat (57,1 μ l, 0,23 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 μ l, 0,30 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (72% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 436 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.90 (t, J = 7Hz, 3H), 1.4 (s, 6H), 1.75 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.9 (m, 4H), 3.35 (m, 2H), 3.7 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 6.95 (d, J = 9Hz, 2H), 7.50 (d, J = 9Hz, 2H), 7.65 (m, 4H).

Beispiel 135

N'-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-N,N-dimethylharnstoff

[0301] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril (50 mg, 0,15 mmol), Dimethylcarbamylchlorid (0,021 ml, 0,23 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 μ l, 0,30 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (65% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 393 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.20-2.42 (m, 4H), 2.48-2.77 (m, 6H), 2.90 (m, 1H), 2.93 (s, 6H), 3.07 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.14 (t, 2H, J = 5.4 Hz), 4.86 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.97 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.53 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.67 (dd, 4H, J = 21.8, 8.7 Hz).

Beispiel 136

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-1-pyrrolidincarboxamid

[0302] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril (50 mg, 0,15 mmol), 1-Pyrrolidin-carbonylchlorid (0,031 ml, 0,23 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 µl, 0,30 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (68% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 419 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.90 (m, 4H), 2.21-2.43 (m, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.83-3.50 (m, 12H), 3.77 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.15 (t, 2H, J = 4.8 Hz), 4.89 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 6.97 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.53 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.67 (dd, 4H, J = 21.7, 8.5 Hz).

Beispiel 137

N-(tert-Butyl)-N'-((3R)-1-{3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)harnstoff

[0303] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril (50 mg, 0,15 mmol), tert-Butylcarbamylchlorid (0,027 ml, 0,23 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 µl, 0,30 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (65% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 421 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.31 (s, 9H), 2.16 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.61-3.08 (m, 4H), 3.33 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.15 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 4.74 (m, 1H), 6.97 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.54 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.67 (dd, 4H, J = 21.7, 8.8 Hz).

Beispiel 138

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-morpholincarboxamid

[0304] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril (50 mg, 0,15 mmol), 4-Morpholin-carbonylchlorid (0,027 ml, 0,23 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 µl, 0,30 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (52% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 435 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.24 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.70-3.01 (m, 4H), 3.10 (m, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.43 (t, 4H, J = 4.6 Hz), 3.67 (t, 4H, J = 4.4 Hz), 3.77 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.15 (t, 2H, J = 5.1 Hz), 4.88 (m, 1H), 6.97 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.54 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.67 (dd, 4H, J = 22.1, 8.5 Hz).

Beispiel 139

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-fluorbenzamid

[0305] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril (50 mg, 0,15 mmol), 4-Fluorbenzoylchlorid (0,027 ml, 0,23 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 µl, 0,30 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (58% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 444 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.36 (m, 3H), 2.58-2.88 (m, 3H), 2.99 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.29-3.50 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.16 (t, 2H, J = 4.8 Hz), 5.16 (m, 1H), 6.96 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.11 (t, 2H, J = 8.7 Hz), 7.51 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.66 (dd, 4H, J = 24.3, 8.7 Hz), 7.66 (dd, 2H), 8.69 (d, 1H, J = 7.5 Hz).

Beispiel 140

4-Cyano-N-((3R)-1-{3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)benzamid

[0306] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril (50 mg, 0,15 mmol), 4-Cyanobenzoylchlorid (38,6 mg, 0,23 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 µl, 0,30 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (58% Ertrag) zu liefern.

de bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (62% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 451 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.22-2.47 (m, 6H), 2.69 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.17 (t, 2H, J = 5.1 Hz), 5.18 (m, 1H), 6.96 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.52 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.66 (dd, 4H, J = 24.7, 8.5 Hz), 7.73 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 8.10 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 9.05 (m, 1H).

Beispiel 141

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)nicotinamid

[0307] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril (50 mg, 0,15 mmol), Nicotinoylchlorid (41,5 mg, 0,23 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 µl, 0,30 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (65% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 427 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.39 (m, 3H), 2.71 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.93 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.17 (t, 2H, J = 5.1 Hz), 6.96 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.53 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.66 (dd, 4H, J = 24.1, 8.5 Hz), 7.77 (dd, 1H, J = 8.2, 5.4 Hz), 8.81 (dt, 1H, J = 8.1, 1.7 Hz), 8.88 (dd, 1H, J = 5.5, 1.4 Hz), 9.36 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 9.60 (d, 1H, J = 8.2 Hz).

Beispiel 142

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-2-furamid

[0308] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril (50 mg, 0,15 mmol), 2-Furoylchlorid (0,023 ml, 0,22 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 µl, 0,30 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (68% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 416 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.29-2.49 (m, 4H), 2.57-2.79 (m, 2H), 2.79-3.05 (m, 5H), 3.07-3.28 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.46-3.73 (m, 4H), 3.89 (m, 1H), 4.17 (m, 4H), 5.35 (m, 1H), 6.45 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 7.11 (d, 2H, J = 3.4 Hz), 7.42 (m, 2H), 7.53 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.67 (dd, 4H, J = 20.2, 8.3 Hz).

Beispiel 143

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-2-(3-pyridinyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid

[0309] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril (50 mg, 0,15 mmol), 2-(3-Pyridinyl)-1,3-thiazol-4-carbonylchlorid (48,1 mg, 0,23 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 µl, 0,30 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (72% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 510 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.4 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 3.2-3.6 (m, 2H), 4.0 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.95 (m, 4H), 5.2 (m, 1H), 6.95 (d, J = 9Hz, 2H), 7.50 (d, J = 9Hz, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.65 (m, 4H), 7.85 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.8 (m, 1H), 9.3 (m, 1H).

Beispiel 144

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-2-propansulfonamid

[0310] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril (50 mg, 0,15 mmol), 2-Propansulfonylchlorid (26,2 µl, 0,23 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 µl, 0,30 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (70% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 428 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.4 (d, J = 7Hz, 6H), 2.4 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 4.4 (m, 1H), 6.95 (d, J = 9Hz, 2H), 7.50 (d, J = 9Hz, 2H), 7.65 (m, 4H).

Beispiel 145

N'-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-N,N-dimethylsulfamid

[0311] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril (50 mg, 0,15 mmol), Dimethylsulfamoylchlorid (0,025 ml, 0,23 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 µl, 0,30 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (65% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 429 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.14-2.42 (m, 8H), 2.57 (m, 1H), 2.82 (s, 6H), 3.07 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.97 (m, 2H, 4.14 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 4.36 (m, 1H), 6.97 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.54 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.67 (dd, 4H, J = 21.6, 8.6 Hz).

Beispiel 146

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-(methylsulfonyl)benzensulfonamid

[0312] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril (50 mg, 0,15 mmol), 4-(Methylsulfonyl)benzensulfonylchlorid (59,4 mg, 0,23 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 µl, 0,30 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (75% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 540 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.13 (m, 2H), 2.23-2.51 (m, 8H), 2.85 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.12 (t, 2H, J = 5.4 Hz), 4.37 (m, 1H), 6.95 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.53 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.66 (dd, 4H, J = 22.1, 8.5 Hz), 8.11 (d, 4H, J = 3.1 Hz).

Beispiel 147

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-N-(3,3-dimethylbutanoyl)-3,3-dimethylbutanamid

[0313] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril (50 mg, 0,15 mmol), tert-Butylacetylchlorid (0,032 ml, 0,23 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 µl, 0,30 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (25% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 518 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.06 (s, 18H), 2.19-2.42 (m, 3H), 2.55 (s, 2H), 2.58 (s, 2H), 3.04-3.53 (m, 8H), 3.60 (m, 1H), 3.67-4.06 (m, 2H), 4.13 (t, 2H, J = 5.4 Hz), 4.92 (m, 1H), 6.97 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.53 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.67 (dd, 4H, J = 20.9, 8.6 Hz).

Beispiel 148

N'-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-N'-(dimethylaminocarbonyl)-N,N-dimethylharnstoff

[0314] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril (50 mg, 0,15 mmol), Dimethylcarbamylchlorid (0,021 ml, 0,23 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 µl, 0,30 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (30% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 464 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.86-2.18 (m, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.82 (s, 6H), 2.87-3.07 (m, 10H), 3.10 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.30-3.52 (m, 4H), 4.01 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 4.15 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 6.97 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.53 (d, 2H, J = 9.1 Hz), 7.67 (dd, 4H, J = 17.8, 8.7 Hz).

Beispiel 149

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl} pyrrolidinyl)-N-(1-pyrrolidinylcarbonyl-1-pyrrolidincarboxamid

[0315] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril (50 mg, 0,15 mmol), 1-Pyrrolidin-carbonylchlorid (0,031 ml, 0,23 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 µl, 0,30 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (25% Ertrag) zu liefern.

MS (APCI+) m/z 516 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.78 (m, 2H), 1.87-2.20 (m, 5H), 2.21-2.47 (m, 1H), 3.17-3.59 (m, 7H), 3.68 (m, 2H), 3.77-4.25 (m, 6H), 4.35 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.77-5.00 (m, 1H), 6.97 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.53 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.67 (dd, 4H, J = 18.3, 8.5 Hz).

Beispiel 150

N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl} pyrrolidinyl)-N-(4-morpholinylcarbonyl)-4-morpholincarboxamid

[0316] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril (50 mg, 0,15 mmol), 4-Morpholin-carbonylchlorid (0,027 ml, 0,23 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (50 µl, 0,30 mmol) in 2 ml Dichlormethan wurde bei 20°C für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (75% Ertrag) zu liefern.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.09 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 3.22 (m, 3H), 3.44 (m, 6H), 3.57 (m, 4H), 3.68 (m, 7H), 3.80 (m, 5H), 4.02 (t, 2H, J = 5.4 Hz), 4.13 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 6.96 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.53 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.67 (dd, 4H, J = 19.3, 8.8 Hz). MS (APCI+) m/z 548 (M+H)⁺.

Beispiel 151

Cyclopropyl{4-[3-(3-hydroxy-1-pyrrolidinyl)propoxy]phenyl} methanon

Beispiel 151A

Cyclopropyl(4-hydroxyphenyl)methanon

[0317] Natriumhydroxid in Wasser (50% (w/w), 40,4 ml) wurde über einen Zeitraum von 15 Minuten mit para-Hydroxy-4-chlorbutyrophenon (25,0 g, 137 mmol) behandelt, gefolgt durch zusätzliches wässriges Natriumhydroxid (25% (w/w), 177 ml). Zusätzliche wurde para-Hydroxy-4-chlorbutyrophenon (25,0 g, 137 mmol) portionsweise zu der Reaktionsmischung hinzugefügt, gefolgt durch festem Natriumhydroxid (40,4 g). Ein gelbes Präzipitat wurde gebildet. Nach Rückfluß für 60 Minuten wurde Wasser (50 ml) hinzugefügt und die resultierende Mischung wurde für weitere 60 Minuten unter Rückfluß erhitzt, auf Raumtemperatur gekühlt, mit Wasser (100 ml) verdünnt und mit Essigsäure neutralisiert. Das Präzipitat wurde durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen, luftgetrocknet und bei 40°C mit Chloroform (1,5 L) pulverisiert. Die Chloroformlösung wurde getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde rekristallisiert aus Chloroform/Hexanen, um 26,65 g (95%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (APCI-) m/z 161 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.9 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 2.65 (m, 1H), 1.23 (m, 2H), 1.03 (m, 2H).

Beispiel 151B

(4-(3-Chlorpropoxy)phenyl)(cyclopropyl)methanon

[0318] Das Produkt aus Beispiel 151A (10 g, 61,7 mmol), K₂CO₃ (12,7 g, 91,9 mmol) und 1-Brom-3-Chlorpropan (10,74 g, 68,2 mmol) in 2-Butanon (100 ml) wurde für 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt, auf Umgebungstemperatur gekühlt, filtriert und konzentriert. Das Filtrat wurde bei 40°C unter vermindertem Druck für 3 Stunden erhitzt, um die Titelverbindung (13,256 g, 90% Ertrag), von ausreichender Reinheit für die nachfolgende Verwendung ohne weitere Reinigung, zu liefern.

Beispiel 151C

Cyclopropyl{4-[3-(3-hydroxy-1-pyrrolidiny)propoxy]phenyl}methanon

[0319] Das Produkt aus Beispiel 151B (200 mg, 0,83 mmol), 3-Hydroxypyrrolidin (72 mg, 0,83 mmol), Kaliumcarbonat (121 mg) und Kaliumjodid (146 mg) in 10 ml 2-Butanon wurde bei 110°C für 72 Stunden erhitzt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (68% Ertrag) zu liefern.

MS (ESI+) m/z 290 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.93 (m, 2H), 1.20 (m, 2H), 4.18 (t, J = 5 Hz, 2H), 4.42 (s, 1H), 6.90 (d, J = 7 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 7 Hz, 2H).

Beispiel 152

Cyclopropyl(4-{3-[(3R)-3-hydroxypyrrolidiny]propoxy}phenyl)methanon

[0320] (4-(3-Chlorpropoxy)phenyl)(cyclopropyl)methanon (150 mg, 0,63 mmol), 3-(3R)-Hydroxypyrrolidin (55 mg, 0,63 mmol), Kaliumcarbonat (152 mg) und Kaliumjodid (183 mg) in 25 ml 2-Butanon wurde bei 110°C für 72 Stunden erhitzt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (62% Ertrag) zu liefern.

MS (ESI+) m/z 290 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.95 (m, 2H), 1.21 (m, 2H), 4.13 (t, J = 5 Hz, 2H), 4.40 (s, 1H), 6.95 (d, J = 7 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 7 Hz, 2H).

Beispiel 153

4'-{3-[(3R)-3-Hydroxypyrrolidiny]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril

[0321] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidiny]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril (200 mg, 0,74 mmol), (3R)-3-Pyrrolidinol (70 mg, 0,81 mmol), Kaliumcarbonat (152 mg) und Kaliumjodid (183 mg) in 25 ml von 2-Butanon wurde bei 110°C für 72 Stunden erhitzt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (69% Ertrag) zu liefern.

MS (ESI+) m/z 323 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.0 (m, 1H), 4.13 (t, J = 5 Hz, 2H), 4.40 (s, 1H), 7.0 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.65 (m, 4H).

Beispiel 154

4'-{3-(3-Oxo-1-pyrrolidiny)propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril

[0322] Oxalylchlorid (0,195 mmol) in trockenem CH₂Cl₂ (5 ml) unter einer Atmosphäre von Stickstoff bei -78°C wurde mit DMSO (0,39 mmol) behandelt. Nach 15 Minuten Rühren wurde das Produkt aus Beispiel 153 hinzugefügt und die Mischung wurde für weitere 15 Minuten gerührt. Triethylamin (0,45 mmol) wurde hinzugefügt und die Mischung wurde nach und nach auf 0°C erwärmt. Die Lösung wurde zwischen Wasser (50 ml) und Dichlormethan (50 ml) aufgeteilt. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung (50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (60% Ertrag) zu liefern.

MS (ESI+) m/z 321 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.15 (t, J = 5 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.63 (m, 4H).

Beispiel 155

4'-{3-[(3S)-3-Hydroxypyrrolidiny]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril

[0323] 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidiny]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril (180 mg, 0,65 mmol), (3S)-3-Pyrrolidinol (57 mg, 0,65 mmol), Kaliumcarbonat (140 mg) und Kaliumjodid (180 mg) in 20 ml 2-Butanon wurde bei 110°C für 72 Stunden erhitzt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (61% Ertrag) zu liefern.

MS (ESI+) m/z 323 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.02 (m, 2H), 2.25 (m, 3H), 4.15 (t, J = 5 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.65 (m, 4H).

Beispiel 156

4'-[3-(3-Hydroxy-3-methyl-1-pyrrolidinyl)propoxy][1,1'-biphenyl]-4-carbonitril

[0324] Das Produkt aus Beispiel 154 (130 mg, 0,41 mmol) in trockenem THF (6 ml) unter einer Atmosphäre von Stickstoff bei 0°C wurde mit einer 3,0M Lösung Methylmagnesiumbromid (0,82 mmol) behandelt. Nach Erwärmen auf Umgebungstemperatur und Rühren für 2 Stunden wurde die Mischung mit 3 ml auf eine kalte gesättigte Ammoniumchloridlösung gekühlt und dann wurde die Lösung zwischen Wasser (50 ml) und Dichlormethan (50 ml) aufgeteilt. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung (50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (55% Ertrag) zu liefern. MS (ESI+) m/z 337 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.22 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.92 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.23 (m, 1H), 4.05 (t, J = 5 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.63 (m, 4H).

Beispiel 157

4'-[3-(3-Hydroxy-3-isopropyl-1-pyrrolidinyl)propoxy](1,1'-biphenyl)-4-carbonitril

[0325] Das Produkt aus Beispiel 154 (147 mg, 0,46 mmol) in trockenem THF (10 ml) unter einer Atmosphäre von Stickstoff bei 0°C wurde mit einer 2,0M Lösung von Isopropylmagnesiumchlorid (0,92 mmol) behandelt. Nach Erwärmen auf Umgebungstemperatur und Rühren für 1 Stunde wurde die Mischung mit 5 ml kalter gesättigter Ammoniumchloridlösung gekühlt und dann wurde die Lösung zwischen Wasser (50 ml) und Dichlormethan (50 ml) aufgeteilt. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung (50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (75% Ertrag) zu liefern. MS (ESI+) m/z 365 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.25 (t, J = 5 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.62 (m, 4H).

Beispiel 158

4'-[3-[(3R)-3-Hydroxy-3-methylpyrrolidinyl]propoxy][1,1'-biphenyl]-4-carbonitril

[0326] 4'-[3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy][1,1'-biphenyl]-4-carbonitril (177 mg, 0,65 mmol), (3R)-3-Methyl-3-pyrrolidinol (75 mg, 0,74 mmol), Kaliumcarbonat (153 mg) und Kaliumjodid (184 mg) in 10 ml DMF wurde bei 110°C für 10 Stunden erhitzt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,1) gereinigt, um die Titelverbindung (40% Ertrag) zu liefern. MS (ESI+) m/z 337 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.2 (s, 3H), 4.15 (t, J = 5 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.69 (m, 4H).

Beispiel 159

N,N-Dimethyl-N-[(3R)-1-(3-[[4'-(1-pyrrolidinylcarbonyl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]oxy]propyl)pyrrolidinyl]amin

[0327] 1-[[4'-(3-Chlorpropoxy)[1,1'-biphenyl]-4-yl]carbonyl]pyrrolidin (200 mg, 0,74 mmol), N,N-Dimethyl-N-[(3R)-pyrrolidinyl]amin (70 mg, 0,81 mmol), Kaliumcarbonat (152 mg) und Kaliumjodid (183 mg) in 25 ml von 2-Butanon wurde bei 110°C für 72 Stunden erhitzt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch HPLC Chromatographie (0 bis 95% CH₃CN in H₂O mit 0,1% TFA, 10 Minuten linearer Gradient) gereinigt, um die Titelverbindung in 79% Ertrag zu liefern. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.89 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.57 (m, 3H), 2.86 (s, 6H), 3.40 (m, 3H), 3.49 (t, 2H, J = 6.7 Hz), 3.67 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.74 (m, 1H), 3.84 (dd, 1H, J = 10.6, 9.0 Hz), 4.02 (m, 1H), 4.10 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 4.17 (m, 1H), 6.95 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.53 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.57 (s, 4H); MS (APCI) m/z 422 (M+H)⁺.

Beispiel 160

N,N-Dimethyl-N-[(3S)-1-(3-[[4'-(1-pyrrolidinylcarbonyl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]oxy]propyl)pyrrolidinyl]amin

[0328] 1-[[4'-(3-Chlorpropoxy)[1,1'-biphenyl]-4-yl]carbonyl]pyrrolidin und N,N-Dimethyl-N-[(3S)-pyrrolidi-

nyl]amin wurde hergestellt wie in Beispiel 159 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.88 (m, 3H), 1.98 (m, 2H), 2.26 (m, 3H), 2.56 (m, 3H), 2.86 (s, 6H), 3.45 (m, 5H), 3.70 (m, 3H), 3.84 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.10 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 4.19 (m, 1H), 6.95 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.53 (d, 2H, J = 9.1 Hz), 7.57 (s, 4H); MS (APCI) m/z 422 (M+H)⁺.

[0329] Beispiel 161 (3R)-1-(3-{{4'-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)[1,1'-biphenyl]-4-yl}oxy}propyl)-3-pyrrolidinol 1-{{4'-(3-Chlorpropoxy)[1,1'-biphenyl]-4-yl}carbonyl}pyrrolidin und (3R)-3-Pyrrolidinol wurde hergestellt, wie in Beispiel 159 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.82-2.02 (m, 5H), 2.03-2.50 (m, 16H), 2.96 (m, 2H), 3.14-3.44 (m, 5H), 3.49 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 3.59 (m, 1H), 3.67 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 3.87 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 6.94 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.53 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.57 (s, 4H); MS (APCI) m/z 395 (M+H)⁺.

Beispiel 162

N,N-Dimethyl-N-[(3R)-1-(3-{4-[4-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl]phenoxy}propyl)pyrrolidinyl]amin

[0330] 1-[4-(3-Chlorpropoxy)phenyl]-4-(1-pyrrolidinylcarbonyl)piperazin und N,N-Dimethyl-N-[(3R)-pyrrolidinyl]amin wurde hergestellt, wie in Beispiel 159 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.86 (m, 4H), 2.23 (m, 4H), 2.58 (m, 4H), 2.86 (s, 6H), 3.25 (m, 4H), 3.43 (m, 6H), 3.61 (m, 4H), 3.72 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 4.05 (m, 3H), 4.18 (m, 1H), 6.88 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.17 (d, 2H, J = 9.0 Hz); MS (APCI) m/z 430 (M+H)⁺.

Beispiel 163

N,N-Dimethyl-N-[(3S)-1-(3-{4-[4-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl]phenoxy}propyl)pyrrolidinyl]amin

[0331] 1-[4-(3-Chlorpropoxy)phenyl]-4-(1-pyrrolidinylcarbonyl)piperazin und N,N-Dimethyl-N-[(3S)-pyrrolidinyl]amin wurde hergestellt, wie in Beispiel 159 beschrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.86 (m, 4H), 2.22 (m, 4H), 2.57 (m, 4H), 2.86 (s, 6H), 3.25 (m, 4H), 3.42 (m, 6H), 3.61 (m, 4H), 3.73 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 4.04 (m, 3H), 4.18 (m, 1H), 6.88 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.17 (d, 2H, J = 9.0 Hz); MS (APCI) m/z 430 (M+H)⁺.

Bestimmung biologischer Aktivität

Histamin-3-Rezeptorbindung

[0332] Um die Wirksamkeit repräsentativer Verbindungen dieser Erfindung als Histamin-3-Rezeptor-Liganden (H₃-Rezeptor-Liganden) zu bestimmen, wurden die folgenden Tests gemäß zuvor beschriebenen Verfahren durchgeführt (European Journal of Pharmacology, 188: 219-227 (1990); Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 275: 598-604 (1995); Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 276: 1009-1015 (1996) und Biochemical Pharmacology, 22: 3099-3108 (1973)).

[0333] Kurz beschrieben, wurden Hirnrinden von männlichen Sprague-Dawley-Ratten homogenisiert (1 g Gewebe/10 ml Puffer), und zwar in 50 mM Tris-HCl/5 mM EDTA, enthaltend Proteaseinhibitorcocktail (Calbiochem), unter Verwendung eines Polytron-Sets, bei 20.500 U/min. Die Homogenisate wurden 20 Minuten lang bei 40.000 × g zentrifugiert. Der Überstand wurde dekantiert, und die Pellets wurden gewogen. Das Pellet wurde durch Polytronhomogenisierung in 40 ml 50 mM Tris-HCl/5 mM EDTA mit Proteaseinhibitoren resuspendiert und 20 Minuten lang bei 40.000 × g zentrifugiert. Das Membranpellet wurde in 6,25 Volumina (pro Gramm Naßgewicht von Pellet) von 50 mM Tris-HCl/5 mM EDTA mit Proteaseinhibitoren resuspendiert, und Aliquote wurden in flüssigem N₂ schockgefroren und bei -70°C bis zur Verwendung in Assays gelagert. Rattenhirnrindemembranen (12 mg Naßgewicht/Röhrchen) wurden mit (³H)-N-α-Methylhistamin (~0,6 nM) mit oder ohne H₃-Rezeptorantagonisten in einem Gesamtkubationsvolumen von 0,5 ml von 50 mM Tris-HCl/5 mM EDTA (pH 7,7) inkubiert. Testverbindungen wurden in DMSO aufgelöst, um eine 20-mM-Lösung zu ergeben, wurden seriell verdünnt und dann zu den Inkubationsmischungen hinzugefügt, bevor der Inkubationsassay durch Zugabe der Membranen gestartet wurde. Thioperamid (3 µM) wurde verwendet, um nicht-spezifische Bindung zu bestimmen. Bindungsininkubationen wurden 30 Minuten lang bei 25°C durchgeführt und durch die Zugabe von 2 ml eiskaltem 50 mM Tris-HCl (pH 7,7) und Filtration durch 0,3% Polyethylenimin-getränkte Unifilterplatten (Packard) beendet. Diese Filter wurden 4 zusätzliche Male mit 2 ml von eiskaltem 50 mM Tris-HCl gewaschen und 1 Stunde lang getrocknet. Die Radioaktivität wurde bestimmt unter Verwendung von Flüssigszintillations-Zähltechniken. Die Ergebnisse wurden durch Hill-Transformation analysiert, und Ki-Werte wurden unter

Verwendung der Cheng-Prusoff-Gleichung bestimmt.

Tabelle 1

Beispielnummer	Ki (nM)
1	105
2	68
3	37
4	55
5	5,3
6	95
7	31
8	1721
9	675
10	626
11	4,0
12	71
13	50
14	40
15	7,3
16	67
17	13
18	29
19	3,8
20	12
21	22
22	12
23	33
24	43
25	30
26	57
27	18
28	16
29	5,9
30	10

31	30
32	99
33	16
34	11
35	13
36	12
37	349
38	132
39	7,6
40	51
41	48
42	8,8
43	37
44	52
45	127
46	103
47	12
48	60
49	13
50	60
51	9,3
52	15
53	3,9
54	98
55	2,9
56	4,7
57	3,6
58	3,9
59	3,0
60	5,2
61	4,2
62	6,4
63	12
64	11
65	5,0
66	4,6
67	2,9
68	2,8

69	3,7
70	3,0
71	2,8
72	7,9
73	6,4
74	5,6
75	19
76	4,9
77	5,3
78	8,7
79	7,9
80	10
81	5,0
82	21
83	23
84	9,5
85	5,3
86	1,8
87	4,9
88	6,8
89	11
90	11
91	2,8
92	4,9
93	3,2
94	4,9
95	4,6
96	1,2
97	6,7
98	90
99	63
100	1634
101	179
102	112
103	195
104	173
105	725
106	168

107	200
108	12
109	26
110	30
111	11
112	13
113	13
114	65
115	21
116	14
117	45
118	5,7
119	7,7
120	10
121	16
122	20
123	5,6
124	2,9
125	7,4
126	4,6
127	16
128	2,3
129	192
130	31
131	51
132	74
133	57
134	168
135	132
136	215
137	196
138	118
139	288
140	220
141	342
142	321
143	85
144	21

145	9,6
146	3,0
147	209
148	291
149	329
150	267
151	22
152	8,7
153	42
154	63
155	105
156	45
157	593
158	15

[0334] Wie durch die Daten in Tabelle 1 gezeigt, binden sich die Verbindungen der vorliegenden Erfindung an den Histamin-3-Rezeptor und können deshalb nützlich sein zur Behandlung von Krankheiten oder Leiden, die durch Histamin-3-Rezeptor-Liganden gebessert werden.

[0335] Verbindungen der vorliegenden Erfindung können als Stereoisomere existieren, worin asymmetrische oder chirale Zentren vorhanden sind. Diese Stereoisomere sind "R" oder "S", abhängig von der Konfiguration der Substituenten um das chirale Kohlenstoffatom herum. Die Begriffe "R" und "S", die hierin verwendet werden, sind Konfigurationen wie in IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30 definiert sind. Insbesondere kann die Stereochemie am Anheftungspunkt von R₆ und R₉, wie in Formel I-VII gezeigt, unabhängig entweder (R) oder (S) sein, solange nicht ausdrücklich anders angegeben. Zusätzlich kann die 3-Position des Pyrrolidinrings der Formel I-VII unabhängig entweder (R) oder (S) sein, solange nicht ausdrücklich anders angegeben. Die bevorzugte Stereochemie an der 3-Position des Pyrrolidinrings ist die (R)-Konfiguration für Verbindungen der vorliegenden Erfindung. Jedoch berücksichtigt die vorliegende Erfindung verschiedene Stereoisomere und Mischungen davon, und sie sind spezifisch in den Schutzzumfang dieser Erfindung eingeschlossen. Stereoisomere schließen Enantiomere und Diastereomere und Mischungen aus Enantiomeren oder Diastereomeren ein. Einzelne Stereoisomere von Verbindungen der vorliegenden Erfindung können synthetisch aus handelsüblichen Ausgangsmaterialien hergestellt werden, welche asymmetrische oder chirale Zentren enthalten, oder durch Herstellung von racemischen Mischungen, gefolgt von Trennung, was Personen mit durchschnittlichem Fachwissen gut bekannt ist. Diese Verfahren der Trennung werden beispielhaft dargestellt durch (1) Anheftung einer Mischung aus Enantiomeren an ein chirales Hilfsmittel, Trennung der resultierenden Mischung von Diastereomeren durch Rekristallisation oder Chromatographie und Entbindung des optisch reinen Produkts von dem Hilfsmittel, oder (2) direkte Trennung der Mischung von optischen Enantiomeren auf chiralen chromatographischen Säulen.

[0336] Der Begriff "pharmazeutisch verträglicher Träger", wie hierin verwendet, bezeichnet ein nichttoxisches, inertes festes, halbfestes oder flüssiges Füllmittel, Verdünnungsmittel, Verkapselungsmaterial oder eine Formulierungshilfe jeglicher Art. Einige Beispiele für Materialien, welche als pharmazeutisch verträgliche Träger dienen können, sind Zucker, wie zum Beispiel Laktose, Glukose und Saccharose; Stärken, wie zum Beispiel Maisstärke und Kartoffelstärke; Zellulose und ihre Derivate, wie zum Beispiel Natriumcarboxymethylzellulose, Ethylzellulose und Zelluloseacetat; pulverisierter Traganth; Malz; Gelatine; Talkum; Bindemittel, wie zum Beispiel Kakaobutter und Suppositorienwachse, Öle, wie zum Beispiel Erdnußöl, Baumwollsamensöl, Safloröl, Sesamöl, Olivenöl, Maiskeimöl und Sojabohnenöl; Glykole; wie zum Beispiel Propylenglykol; Ester, wie zum Beispiel Ethyloleat und Ethyllaurat; Agar; Puffersubstanzen, wie zum Beispiel Magnesiumhydroxid und Aluminiumhydroxid; Alginsäure; pyrogenfreies Wasser; isotonische Salzlösung; Ringer-Lösung; Ethylalkohol und Phosphatpufferlösungen, ebenso wie andere nichttoxische kompatible Schmiermittel, wie zum Beispiel Natriumlaurylsulfat und Magnesiumstearat, ebenso wie Färbemittel, Freisetzungsmittel, Überzugsmittel, Süßungs-, Geschmacks- und Duftstoffe, Konservierungsmittel und Antioxidantien können ebenfalls in der Zusammensetzung vorhanden sein, gemäß der Beurteilung eines Fachmanns auf dem Gebiet der Formulierungen.

[0337] Die vorliegende Erfindung stellt pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, welche Verbindungen der vorliegenden Erfindung umfassen, zusammen formuliert mit einem oder mehreren nichttoxischen pharma-

zeitisch verträglichen Trägern. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können für die orale Verabreichung in fester oder flüssiger Form formuliert sein, für die parenterale Injektion oder für die rektale Verabreichung.

[0338] Des weiteren sind innerhalb des Schutzzumfangs der vorliegenden Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen eingeschlossen, die eine oder mehrere der Verbindungen mit der Formel I-VII umfassen, hergestellt und formuliert in Kombination mit einer oder mehreren nichttoxischen pharmazeutisch verträglichen Zusammensetzungen. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können für die orale Verabreichung in fester oder flüssiger Form, für die parenterale Injektion oder für die rektale Verabreichung formuliert sein.

[0339] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung können Menschen und anderen Säugetieren oral, rektal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, topisch (wie durch Pulver, Salben oder Tropfen), bukkal oder als orales oder nasales Spray verabreicht werden. Der Begriff "parenteral", wie hierin verwendet, bezeichnet Verabreichungsarten, welche intravenöse, intramuskuläre, intraperitoneale, intrasternale, subkutane, intraartikuläre Injektion und Infusion einschließen.

[0340] Pharmazeutische Zusammensetzungen dieser Erfindung für die parenterale Injektion umfassen pharmazeutisch verträgliche sterile wässrige oder nicht-wässrige Lösungen, Dispersionen, Suspensionen oder Emulsionen und sterile Pulver für die Rekonstitution in sterile, injizierbare Lösungen oder Dispersionen. Beispiele für geeignete wässrige und nicht-wässrige Träger, Verdünnungsmittel, Lösungsmittel oder Bindemittel schließen Wasser, Ethanol, Polyole (Propylenglykol, Polyethylenglykol, Glycerol und dergleichen), geeignete Mischungen daraus, pflanzliche Öle (wie zum Beispiel Olivenöl) und injizierbare organische Ester, wie zum Beispiel Ethyloleat, ein. Eine geeignete Fluidität kann zum Beispiel durch die Verwendung einer Beschichtung, wie zum Beispiel Lecithin, aufrechterhalten werden, durch die Aufrechterhaltung der erforderlichen Partikelgröße im Fall von Dispersionen und durch die Verwendung von grenzflächenaktiven Stoffen.

[0341] Diese Zusammensetzungen können auch Hilfsstoffe, wie z.B. Konservierungsmittel, Benetzungsmittel, Emulgatoren und Dispergiermittel, enthalten. Ein Verhindern der Wirkung von Mikroorganismen kann sichergestellt werden durch verschiedene antibakterielle Wirkstoffe und Antimykotika, wie z.B. 4-Hydroxybenzoesäureester, Chlorbutanol, Phenol, Sorbinsäure und dergleichen. Es kann auch wünschenswert sein, isotonsche Stoffe einzuschließen, z.B. Zucker, Natriumchlorid und dergleichen. Verlängerte Absorption der injizierbaren pharmazeutischen Form kann erreicht werden durch die Verwendung von Mitteln, die die Absorption verzögern, z.B. Aluminiummonostearat und Gelatine.

[0342] In manchen Fällen ist es oftmals wünschenswert, um die Wirkung eines Arzneimittels zu verlängern, die Absorption des Arzneimittels aus subkutaner oder intramuskulärer Injektion zu verlangsamen. Dies kann erreicht werden durch die Verwendung einer flüssigen Suspension von kristallinem oder amorphem Material mit schwacher Wasserlöslichkeit. Die Geschwindigkeit der Absorption des Arzneimittels hängt dann von seiner Auflösungsgeschwindigkeit ab, die wiederum von der Kristallgröße und der kristallinen Form abhängen kann. Alternativ wird die verzögerte Absorption einer parenteral verabreichten Arzneimittelform durch Auflösen oder Suspendieren des Arzneimittels in einem Öl-Bindemittel erreicht.

[0343] Suspensionen können, zusätzlich zu den aktiven Verbindungen, Suspendiermittel enthalten, wie z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbitol und Sorbitanester, mikrokristalline Zellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar, Tragant und Mischungen davon.

[0344] Falls gewünscht, und zur wirksameren Verteilung, können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung in Systeme mit langsamer oder gezielter Freisetzung integriert werden, wie z.B. Polymermatrizen, Liposome und Mikrokügelchen. Sie können sterilisiert werden, z.B. durch Filtration durch einen Bakterien-zurückhaltenden Filter oder durch Integration von Sterilisationsmitteln in Form steriler fester Zusammensetzungen, die direkt vor dem Gebrauch in sterilem Wasser oder einem anderen sterilen injizierbaren Medium aufgelöst werden können.

[0345] Die aktiven Verbindungen können auch in mikroverkapselter Form vorliegen, gegebenenfalls mit einem oder mehreren Füllstoffen wie oben angegeben. Die festen Dosierformen von Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granalien können hergestellt werden mit Beschichtungen und Hüllen, wie z.B. Schutzhüllen, Beschichtungen, die die Freisetzung steuern, und anderen Beschichtungen, die im Fachgebiet der pharmazeutischen Formulierung gut bekannt sind. In solchen festen Dosierformen kann die aktive Verbindung mit mindestens einem inerten Verdünnungsmittel gemischt werden, wie z.B. Saccharose, Laktose oder Stärke. Solche Dosierformen können auch, wie es normale Praxis ist, zusätzliche Substanzen außer inerten Verdünnungsmitteln

teln umfassen, z.B. Tablettierschmiermittel und andere Tablettierhilfen, wie z.B. Magnesiumstearat und mikrokristalline Zellulose. Im Falle von Kapseln, Tabletten und Pillen können die Dosierformen auch Puffersubstanzen umfassen. Sie können wahlweise Trübungsmittel enthalten, und sie können auch von einer solchen Zusammensetzung sein, daß sie den/die aktiven Bestandteil(e) auf verzögerte Art nur oder vorzugsweise in einem bestimmten Teil des Magen-Darm-Trakts freisetzen. Beispiele für Einbettungs-Zusammensetzungen, die verwendet werden können, schließen polymere Substanzen und Wachse ein.

[0346] Injizierbare Depotformen werden hergestellt durch Bildung mikroverkapselter Matrizen des Arzneimittels in biologisch abbaubaren Polymeren, wie z.B. Polylactid-Polyglykolid. Je nach dem Mengenverhältnis von Arzneimittel zu Polymer und der Art des jeweiligen verwendeten Polymers kann die Geschwindigkeit der Arzneimittel-Freisetzung gesteuert werden. Beispiele für andere biologisch abbaubare Polymere schließen Poly(orthoester) und Poly(anhydride) ein. Depot-injizierbare Formulierungen werden auch hergestellt durch Einschließen des Arzneimittels in Liposome oder Mikroemulsionen, die mit Körpergeweben verträglich sind.

[0347] Die injizierbaren Formulierungen können sterilisiert werden, z.B. durch Filtration durch einen Bakterien-zurückhaltenden Filter oder durch Integration von Sterilisationsmitteln in Form steriler fester Zusammensetzungen, die in sterilem Wasser oder einem anderen sterilen injizierbaren Medium direkt vor dem Gebrauch aufgelöst oder dispergiert werden können.

[0348] Injizierbare Präparate, z.B. sterile injizierbare wässrige oder ölige Suspensionen, können unter Verwendung geeigneter Dispergier- oder Benetzungsmittel und Suspendiermittel entsprechend dem Stand der Technik formuliert werden. Das sterile injizierbare Präparat kann auch eine sterile injizierbare Lösung, Suspension oder Emulsion in einem nichttoxischen, parenteral verträglichen Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel sein, wie z.B. eine Lösung in 1,3-Butandiol. Unter den verträglichen Bindemitteln und Lösungsmitteln, die verwendet werden können, befinden sich Wasser, Ringer-Lösung, U.S.P. und isotonische Natriumchloridlösung. Zusätzlich werden sterile, feste Öle herkömmlicherweise als Lösungsmittel oder Suspendiermittel verwendet. Zu diesem Zweck kann jedes milde feste Öl verwendet werden, einschließlich synthetischer Mono- oder Diglyceride. Zusätzlich werden Fettsäuren, wie z.B. Ölsäure, bei der Herstellung von injizierbaren Stoffen verwendet.

[0349] Feste Dosierformen für die orale Verabreichung schließen Kapseln, Tabletten, Pillen, Pulver und Granalien ein. In solchen festen Dosierformen wird die aktive Verbindung mit mindestens einem inerten, pharmazeutisch verträglichen Füllstoff oder Träger gemischt, wie z.B. Natriumzitrat oder Dikalziumphosphat, und/oder a) Füllstoffen oder Streckmitteln, wie z.B. Stärken, Laktose, Saccharose, Glukose, Mannitol und Salicylsäure; b) Bindemitteln, wie z.B. Carboxymethylzellulose, Alginaten, Gelatine, Polyvinylpyrrolidinon, Saccharose und Gummi arabicum; c) Feuchthaltemitteln, wie z.B. Glycerol; d) Desintegriermitteln, wie z.B. Agar-Agar, Kalziumkarbonat, Kartoffel- oder Tapiokastärke, Alginsäure, bestimmten Silikaten und Natriumkarbonat; e) lösungsverzögernden Mitteln, wie z.B. Paraffin; f) Absorptionsbeschleunigern, wie z.B. quaternären Ammoniumverbindungen; g) Benetzungsmitteln, wie z.B. Cetylalkohol und Glycerolmonostearat; h) Absorptionsmitteln, wie z.B. Kaolin und Bentonitton; und i) Schmiermitteln, wie z.B. Talkum, Kalziumstearat, Magnesiumstearat, festen Polyethylenglykolen, Natriumlaurylsulfat und Mischungen davon. Im Falle von Kapseln, Tabletten und Pillen kann die Dosierform auch Puffersubstanzen umfassen.

[0350] Feste Zusammensetzungen ähnlicher Art können auch als Füllstoffe in weich- und hart-gefüllten Gelatine-kapseln verwendet werden, unter Einsatz von Bindemitteln wie Laktose oder Milchzucker sowie hochmolekulargewichtigen Polyethylenglykolen und dergleichen.

[0351] Die festen Dosierformen von Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granalien können mit Beschichtungen und Hüllen hergestellt werden, wie z.B. Schutzhüllen und anderen Beschichtungen, die im Fachgebiet der pharmazeutischen Formulierung gut bekannt sind. Sie können wahlweise Trübungsmittel enthalten, und sie können auch von einer solchen Zusammensetzung sein, daß sie den/die aktiven Bestandteil(e) nur oder vorzugsweise in einem bestimmten Teil des Magen-Darm-Trakts auf verzögerte Art und Weise freisetzen. Beispiele für Einbettungszusammensetzungen, die verwendet werden können, schließen polymere Substanzen und Wachse ein.

[0352] Zusammensetzungen zur rektalen oder vaginalen Verabreichung sind vorzugsweise Suppositorien, die hergestellt werden können durch Mischen der Verbindungen dieser Erfindung mit geeigneten nicht-reizenden Bindemitteln oder Trägern, wie z.B. Kakaobutter, Polyethylenglykol oder einem Suppositorienwachs, die bei Raumtemperatur fest, aber bei Körpertemperatur flüssig sind und daher im Rektum oder in der Vaginalhöhle schmelzen und die aktive Verbindung freisetzen.

[0353] Flüssige Dosierformen zur oralen Verabreichung schließen pharmazeutisch verträgliche Emulsionen, Mikroemulsionen, Lösungen, Suspensionen, Sirupe und Elixiere ein. Zusätzlich zu den aktiven Verbindungen können die flüssigen Dosierformen inerte Verdünnungsmittel enthalten, die herkömmlicherweise im Fachgebiet verwendet werden, wie z.B. Wasser oder andere Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, wie z.B. Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylkarbonat, Ethylazetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle (insbesondere Baumwollsaamen-, Erdnuß-, Mais-, Keim-, Oliven-, Rizinus- und Sesamöle), Glycerol, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglykole und Fettsäureester von Sorbitan und Mischungen davon.

[0354] Neben inerten Verdünnungsmitteln können die oralen Zusammensetzungen auch Hilfsstoffe einschließen, wie z.B. Benetzungsmittel, Emulgatoren und Suspendiermittel, Süßungs-, Geschmacks- und Duftstoffe.

[0355] Dosierformen für die topische oder transdermale Verabreichung einer Verbindung dieser Erfindung schließen Salben, Pasten, Cremes, Lotionen, Gele, Puder, Lösungen, Sprays, Inhalationsmittel oder Pflaster ein. Der aktive Bestandteil wird unter sterilen Bedingungen mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger und nach Bedarf mit eventuell benötigten Konservierungsstoffen oder Puffern gemischt. Ophthalmische Formulierungen, Ohrentropfen, Augensalben, Pulver und Lösungen werden ebenfalls als innerhalb des Schutzzumfangs dieser Erfindung liegend betrachtet.

[0356] Die Salben, Pasten, Cremes und Gele können, zusätzlich zu einer aktiven Verbindung dieser Erfindung, Bindemittel enthalten, wie z.B. tierische und pflanzliche Fette, Öle, Wachse, Paraffine, Stärke, Traganth, Zellulosederivate, Polyethylenglykole, Silikone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid, oder Mischungen davon.

[0357] Puder und Sprays können, zusätzlich zu den Verbindungen dieser Erfindung, Bindemittel enthalten, wie z.B. Laktose, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Kalziumsilikate und Polyamidpulver, oder Mischungen dieser Substanzen. Sprays können zusätzlich herkömmliche Treibmittel, wie z.B. Fluorchlorkohlenwasserstoffe, enthalten.

[0358] Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auch in Form von Liposomen verabreicht werden. Wie im Fachgebiet bekannt, werden Liposomen allgemein von Phospholipiden oder anderen lipiden Substanzen abgeleitet. Liposomen werden von mono- oder multilamellaren hydrierten Flüssigkristallen gebildet, die in einem wässrigen Medium dispergiert werden. Jedes nichttoxische, physiologisch verträgliche und metabolisierbare Lipid, das in der Lage ist, Liposomen zu bilden, kann verwendet werden. Die vorliegenden Zusammensetzungen in Liposomform können, zusätzlich zu den Verbindungen der vorliegenden Erfindung, Stabilisatoren, Konservierungsstoffe, Bindemittel und dergleichen enthalten. Die bevorzugten Lipide sind die natürlichen und synthetischen Phospholipide und Phosphatidylcholine (Lecithine), separat oder zusammen verwendet.

[0359] Verfahren zur Bildung von Liposomen sind im Fachgebiet bekannt. Siehe z.B. Prescott, Hrsg., Methods in Cell Biology, Band XIV, Academic Press, New York, N. Y., (1976), S. 33 f.

[0360] Die Begriffe „pharmazeutisch verträgliche Salze, Ester und Amide“, wie hierin verwendet, bezeichnen Carboxylatsalze, Aminosäure-Additionssalze, Zwitterionen, Ester und Amide von Verbindungen mit der Formel I-VII, die innerhalb des Bereichs der fundierten medizinischen Beurteilung geeignet sind zur Verwendung im Kontakt mit den Geweben von Menschen und niedrigeren Tieren ohne unerwünschte Toxizität, allergische Reaktion und dergleichen, und die einem vernünftigen Nutzen-Risiko-Verhältnis entsprechen und für den beabsichtigten Gebrauch wirksam sind.

[0361] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können in Form pharmazeutisch verträglicher Salze verwendet werden, die von anorganischen oder organischen Säuren abgeleitet sind. Mit „pharmazeutisch verträglichem Salz“ sind diejenigen Salze gemeint, die innerhalb des Bereichs der fundierten medizinischen Beurteilung geeignet sind zur Verwendung im Kontakt mit den Geweben von Menschen und niedrigeren Tieren ohne unerwünschte Toxizität, Reizung, allergische Reaktion und dergleichen, und die einem vernünftigen Nutzen-Risiko-Verhältnis entsprechen.

[0362] Pharmazeutisch verträgliche Salze sind im Fachgebiet gut bekannt. Zum Beispiel beschreiben S. M. Berge u. a. pharmazeutisch verträgliche Salze detailliert in J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1 f. Die Salze können in situ während der abschließenden Isolation und Reinigung der Verbindungen der Erfindung hergestellt werden, oder separat durch Reaktion einer freien Basenfunktion mit einer geeigneten organischen Säure.

Repräsentative Säureadditionssalze schließen Folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Azetat, Adipat, Alginat, Zitrat, Aspartat, Benzoat, Benzensulfonat, Bisulfat, Butyrat, Camphorat, Camphorsulfonat, Digluconat, Glycerophosphat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Fumarat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrojodid, 2-Hydroxyethansulfonat (Isethionat), Laktat, Maleat, Methansulfonat, Nikotinat, 2-Naphthalensulfonat, Oxalat, Pamoat, Pektinat, Persulfat, 3-Phenylpropionat, Pikrat, Pivalat, Propionat, Succinat, Tartrat, Thiocyanat, Phosphat, Glutamat, Eikarbonat, p-Toluensulfonat und Undecanoat. Auch können die basischen Stickstoff-enthaltenden Gruppen quaternisiert werden mit solchen Mitteln wie Niederalkylhalogeniden, wie z.B. Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylchloriden, -bromiden und -jodiden; Dialkylsulfaten, wie z.B. Dimethyl-, Diethyl-, Dibutyl- und Diamylsulfaten; langkettigen Halogeniden, wie z.B. Decyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchloriden, -bromiden und -jodiden; Arylalkylhalogeniden, wie z.B. Benzyl- und Phenethylbromiden und anderen. So werden wasser- oder öllösliche oder -dispersierbare Produkte gewonnen. Beispiele für Säuren, die zur Bildung pharmazeutisch verträglicher Säureadditionssalze verwendet werden können, schließen solche anorganischen Säuren ein wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure, und solche organischen Säuren wie Oxalsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure und Zitronensäure.

[0363] Basische Additionssalze können in situ während der abschließenden Isolation und Reinigung von Verbindungen dieser Erfindung hergestellt werden durch Reaktion eines Karbonsäure-enthaltenden Anteils mit einer geeigneten Base, wie z.B. dem Hydroxid, Karbonat oder Bikarbonat eines pharmazeutisch verträglichen Metall-Kations oder mit Ammoniak oder einem organischen primären, sekundären oder tertiären Amin. Pharmazeutisch verträgliche Salze schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Kationen auf der Basis von Alkalimetallen oder Erdalkalimetallen, wie z.B. Lithium-, Natrium-, Kalium-, Kalzium-, Magnesium- und Aluminiumsalze und dergleichen, und nichttoxische quaternäre Ammoniak- und Amin-Kationen einschließlich Ammonium, Tetramethylammonium, Tetraethylammonium, Methylamin, Dimethylamin, Trimethylamin, Triethylamin, Diethylamin, Ethylamin und dergleichen. Andere repräsentative organische Amine, die zur Bildung von Baseadditionssalzen nützlich sind, schließen Ethylendiamin, Ethanolamin, Diethanolamin, Piperidin, Piperazin und dergleichen ein. Bevorzugte Salze der Verbindungen der Erfindung schließen Phosphat, Tris und Azetat ein.

[0364] Der Begriff „pharmazeutisch verträglicher Ester“, wie hierin verwendet, bezeichnet Ester von Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die in vivo hydrolysieren, und schließen solche ein, die schnell im menschlichen Körper abgebaut werden und die Stammverbindung oder ein Salz davon hinterlassen. Beispiele für pharmazeutisch verträgliche, nichttoxische Ester der vorliegenden Erfindung schließen C₁-bis-C₆-Alkylester und C₅-bis-C₇-Cycloalkylester ein, obwohl C₁-bis-C₄-Alkylester bevorzugt werden. Ester der Verbindungen mit Formel I-VII können gemäß herkömmlichen Verfahren hergestellt werden.

[0365] Der Begriff „pharmazeutisch verträgliches Amid“, wie hierin verwendet, bezeichnet nichttoxische Amide der vorliegenden Erfindung, abgeleitet von Ammoniak, primären C₁-bis-C₆-Alkylaminen und sekundären C₁-bis-C₆-Dialkylaminen. Im Fall von sekundären Aminen kann das Amin auch in Form eines 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus vorliegen, der ein Stickstoffatom enthält. Von Ammoniak abgeleitete Amide, C₁-bis-C₃-Alkyl-primäre Amide und C₁-bis-C₂-Dialkyl-sekundäre Amide werden bevorzugt. Amide der Verbindungen mit Formel I-VII können nach herkömmlichen Verfahren hergestellt werden.

[0366] Dosierformen zur topischen Verabreichung einer Verbindung dieser Erfindung schließen Puder, Sprays, Salben und Inhalationsmittel ein. Die aktive Verbindung wird unter sterilen Bedingungen mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger und nach Bedarf mit eventuell benötigten Konservierungsstoffen, Puffern oder Treibmitteln gemischt. Ophthalmische Formulierungen, Augensalben, Pulver und Lösungen werden ebenfalls als innerhalb des Schutzzumfangs dieser Erfindung liegend betrachtet.

[0367] Tatsächliche Dosiermengen aktiver Bestandteile in den pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung können variiert werden, um eine Menge der aktiven Verbindung(en) zu erhalten, die wirksam ist, um die gewünschte therapeutische Reaktion bei einem bestimmten Patienten, bestimmten Zusammensetzungen und einer bestimmten Verabreichungsform zu erzielen. Die ausgewählte Dosiermenge hängt ab von der Wirkung der jeweiligen Verbindung, dem Verabreichungsweg, der Schwere des behandelten Leidens und dem Zustand und der medizinischen Vorgeschichte des behandelten Patienten. Es liegt jedoch innerhalb des Standes der Technik, Dosen der Verbindung mit Mengen zu beginnen, die geringer sind als erforderlich, um die gewünschte therapeutische Wirkung zu erzielen, und die Dosierung allmählich zu erhöhen, bis die gewünschte Wirkung erzielt wird.

[0368] Die vorliegende Erfindung zieht pharmazeutisch aktive Verbindungen in Erwägung, die entweder chemisch synthetisiert oder durch in-vivo-Biotransformation zu Verbindungen mit der Formel I-VII gebildet wurden.

[0369] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung, einschließlich derjenigen, die in den Beispielen angegeben sind, aber nicht darauf beschränkt, besitzen eine Affinität für den Histamin-3-Rezeptor. Als Histamin-3-Rezeptor-Liganden können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung nützlich sein zur Behandlung und Vorbeugung von Krankheiten oder Leiden wie akutem Myokardinfarkt, Alzheimer-Erkrankung, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung, Parkinson'scher Erkrankung, Epilepsie, Schizophrenie, Depression, kutanem Karzinom, medullärem Schilddrüsenkarzinom, Melanom, Asthma, Narkolepsie, Morbus Ménière, gastrointestinalen Störungen, Entzündung, Migräne, Bewegungskrankheit, Fettleibigkeit, Schmerz, Anfällen und septischem Schock.

[0370] Die Fähigkeit der Verbindungen der vorliegenden Erfindung, einschließlich der in den Beispielen angegebenen, aber nicht darauf beschränkt, septischen Schock und kardiovaskuläre Störungen, insbesondere akuten Myokardinfarkt, zu behandeln, kann verdeutlicht werden durch (Imamura u. a., *Circ.Res.*, (1996) 78, 475-481; Imamura u. a., *Circ.Res.*, (1996) 78, 863-869; R. Levi und N.C.E. Smith, „Histamine H₃-receptors: A new frontier in myocardial ischemia“, *J. Pharm. Exp. Ther.*, 292: 825-830, (2000); und Hatta, E., K. Yasuda und R. Levi, „Activation of histamine H₃ receptors inhibits carrier-mediated norepinephrine release in a human model of protracted myocardial ischemia“, *J. Pharm. Exp. Ther.*, 283: 494-500, (1997)).

[0371] Die Fähigkeit der Verbindungen der Erfindung, einschließlich derjenigen, die in den Beispielen angegeben sind, aber nicht darauf beschränkt, Schlafstörungen, insbesondere Narkolepsie, zu behandeln, kann verdeutlicht werden durch (Lin u. a., *Brain Res.* (1990) 523, 325-330; Monti u. a., *Neuropsychopharmacology* (1996) 15, 31-35; Sakai u. a., *Life Sci.* (1991) 48, 2397-2404; Mazurkiewicz-Kwilecki und Nsonwah, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* (1989) 67, 75-78; Panula, P., u. a., *Neuroscience* (1998) 44, 465-481; Wada u. a., *Trends in Neuroscience* (1991) 14, 415) und Monti u. a., *Eur. J. Pharmacol.* (1991) 205, 283).

[0372] Die Fähigkeit der Verbindungen der Erfindung, einschließlich der in den Beispielen angegebenen, aber nicht darauf beschränkt, Wahrnehmungs- und Gedächtnisstörungen zu behandeln, kann verdeutlicht werden durch (Mazurkiewicz-Kwilecki und Nsonwah, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* (1989) 67, 75-78; Panula, P., u. a., *Neuroscience* (1998) 44, 465-481; Haas u. a., *Behav. Brain Res.* (1995) 66, 41-44; De Almeida und Izquierdo, *Arch. Int. Pharmacodyn.* (1986) 283, 193-198; Kamei u. a., *Psychopharmacology* (1990) 102, 312-318 und Kamei und Sakata, *Jpn. J. Pharmacol.* (1991) 57, 437-482; Schwartz u. a., *Psychopharmacology*; *The fourth Generation of Progress*. Bloom und Kupfer (Hrsg.), Rauen Press, New York, (1995) 397; und Wada u.a., *Trends in Neurosci.*, (1991) 14, 415).

[0373] Die Fähigkeit der Verbindungen der Erfindung, einschließlich der in den Beispielen angegebenen, aber nicht darauf beschränkt, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) zu behandeln, kann verdeutlicht werden durch (Shaywitz u. a., *Psychopharmacology* (1984) 82, 73-77; Dumery und Blozovski, *Exp. Brain Res.* (1987) 67, 61-69; Tedford u. a., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1995) 275, 598-604; und Tedford u. a., *Soc. Neurosci. Abstr.* (1996) 22, 22).

[0374] Die Fähigkeit der Verbindungen der Erfindung, einschließlich der in den Beispielen angegebenen, aber nicht darauf beschränkt, Anfälle, insbesondere Epilepsie, zu behandeln, kann verdeutlicht werden durch (Yokoyama u. a., *Eur. J. Pharmacol.* (1993) 234, 129; Yokoyama und Iinuma, *CNS Drugs* (1996) 5, 321; Onodera u. a., *Prog. Neurobiol.* (1994) 42, 685; R. Leurs, R.C. Vollinga und H. Timmerman, „The medicinal chemistry and therapeutic potentials of ligand of the histamine H₃ receptor“, *Progress in Drug Research* 45: 170-165, (1995); Leurs und Timmerman, *Prog. Drug Res.* (1992) 39, 127; *The Histamine H₃ Receptor*, Leurs und Timmerman (Hrsg.), Elsevier Science, Amsterdam, Niederlande (1998); H. Yokoyama und K. Iinuma, „Histamine and Seizures: Implications for the treatment of epilepsy“, *CNS Drugs*, 5(5); 321-330, (1995); und K. Hurukami, H. Yokoyama, K. Onodera, K. Iinuma und T. Watanabe, AQ-0145, „A newly developed histamine H₃ antagonist, decreased seizure susceptibility of electrically induced convulsions in mice“, *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 17(C): 70-73, (1995)).

[0375] Die Fähigkeit der Verbindungen der Erfindung, einschließlich der in den Beispielen beschriebenen, aber nicht darauf beschränkt, Bewegungskrankheit, Alzheimer'sche Krankheit und Parkinson'sche Krankheit zu behandeln, kann verdeutlicht werden durch (Onodera u. a., *Prog. Neurobiol.* (1994) 42, 685; Leurs und Timmerman, *Prog. Drug Res.* (1992) 39, 127; und *The Histamine H₃ Receptor*, Leurs und Timmerman (Hrsg.), Elsevier Science, Amsterdam, Niederlande (1998)).

[0376] Die Fähigkeit der Verbindungen der Erfindung, einschließlich der in den Beispielen beschriebenen, aber nicht darauf beschränkt, Narkolepsie, Schizophrenie, Depression und Demenz zu behandeln, kann verdeutlicht werden durch (R. Leurs, R.C. Vollinga und H. Timmerman, „The medicinal chemistry and therapeutic

potentials of ligand of the histamine H₃ receptor", Progress in Drug Research 45: 170-165, (1995); und The Histamine H₃ Receptor, Leurs und Timmerman (Hrsg.), Elsevier Science, Amsterdam, Niederlande (1998)).

[0377] Die Fähigkeit der Verbindungen der Erfindung, einschließlich der in den Beispielen angegebenen, aber nicht darauf beschränkt, Fettleibigkeit zu behandeln, kann verdeutlicht werden durch (Leurs u. a., Trends in Pharm. Sci. (1998) 19, 177-183).

[0378] Die Fähigkeit der Verbindungen der Erfindung, einschließlich der in den Beispielen angegebenen, aber nicht darauf beschränkt, Entzündung und Schmerz zu behandeln, kann verdeutlicht werden durch (Phillips u. a., Annual Reports in Medicinal Chemistry (1998) 33, 31-40).

[0379] Die Fähigkeit der Verbindungen der Erfindung, einschließlich der in den Beispielen angegebenen, aber nicht darauf beschränkt, Migräne zu behandeln, kann verdeutlicht werden durch (R. Leurs, R.C. Vollinga und H. Timmerman, „The medicinal chemistry and therapeutic potentials of ligand of the histamine H₃ receptor", Progress in Drug Research 45: 170-165, (1995); und Matsubara u. a., Eur. J. Pharmacol. (1992) 224, 145; und Rouleau u. a., J. Pharmacol. Exp. Ther. (1997) 281, 1085).

[0380] Die Fähigkeit der Verbindungen der Erfindung, einschließlich der in den Beispielen angegebenen, aber nicht darauf beschränkt, Krebs zu behandeln, insbesondere Melanom, kutanes Karzinom und medulläres Schilddrüsenkarzinom, kann verdeutlicht werden durch (Polish Med. Sci. Mon., (1998) Band 4, Ausgabe 5, 747; Adam Szlag, „Role of histamine H₃-receptors in the proliferation of neoplastic cells in vitro", Med. Sci. Monit., 4(5): 747-755, (1998); und Fitzsimons, C., H. Duran, F. Labombarda, B. Molinari und E. Rivera, „Histamine receptors signalling in epidermal tumor cell lines with H-ras gene alterations", Inflammation Res., 47 (Suppl 1): S50-S51, (1998)).

[0381] Die Fähigkeit der Verbindungen der Erfindung, einschließlich der in den Beispielen angegebenen, aber nicht darauf beschränkt, vestibuläre Dysfunktionen zu behandeln, insbesondere Morbus Ménière, kann verdeutlicht werden durch (R. Leurs, R.C. Vollinga und H. Timmerman, „The medicinal chemistry and therapeutic potentials of ligand of the histamine H₃ receptor", Progress in Drug Research 45: 170-165, (1995).

[0382] Die Fähigkeit der Verbindungen der vorliegenden Erfindung, einschließlich der in den Beispielen angegebenen, aber nicht darauf beschränkt, Asthma zu behandeln, kann verdeutlicht werden durch (Delaunoy A., Gustin P., Garbarg M. und Ansay M., „Modulation of acetylcholine, capsaicin and substance P effects by histamine H₃ receptors in isolated perfused rabbit lungs", European Journal of Pharmacology 277(2-3): 243-50, (1995); und (Dimitriadou u. a., „Functional relationship between mast cells and C-sensitive nerve fibres evidenced by histamine H₃-receptor modulation in rat lung and spleen", Clinical Science. 87(2): 151-63, (1994).

[0383] Wässrige flüssige Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung sind besonders nützlich zur Behandlung und Vorbeugung von Asthma, Epilepsie, Raynaud'scher Krankheit, männlicher sexueller Dysfunktion, weiblicher sexueller Dysfunktion, Migräne, Schmerz, Eßstörungen, Harninkontinenz, funktioneller Darmstörungen, Neurodegeneration und Schlaganfall.

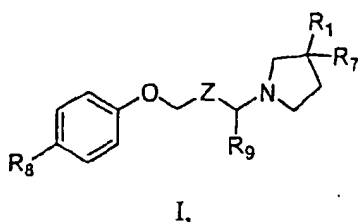
[0384] Wenn in den oben genannten oder anderen Behandlungen verwendet, kann eine therapeutisch wirksame Menge einer der Verbindungen der vorliegenden Erfindung in reiner Form oder, wo solche Formen existieren, in Form eines pharmazeutisch verträglichen Salzes, Esters, Amids oder Prodrugs verwendet werden. Alternativ kann die Verbindung als pharmazeutische Zusammensetzung verabreicht werden, die die Verbindung von Interesse in Kombination mit einem oder mehreren pharmazeutisch verträglichen Bindemitteln enthält. Der Begriff „therapeutisch wirksame Menge" der Verbindung der Erfindung bezeichnet eine ausreichende Menge der Verbindung zur Behandlung von Störungen bei einem vernünftigen Nutzen-Risiko-Verhältnis, das auf jede medizinische Behandlung anwendbar ist. Es versteht sich jedoch, daß über die Tages-Gesamtdosis der Verbindungen und Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung innerhalb des Bereichs der fundierten medizinischen Beurteilung vom behandelnden Arzt entschieden wird. Das spezifische therapeutisch wirksame Dosierniveau für einen bestimmten Patienten hängt ab von einer Vielzahl von Faktoren, einschließlich der behandelten Störung und des Schweregrads der Störung, der Wirkung der spezifischen verwendeten Verbindung, der spezifischen verwendeten Zusammensetzung, des Alters, Körpergewichts, allgemeinen Gesundheitszustands, Geschlechts und der Ernährung des Patienten, der Verabreichungszeit, des Verabreichungswegs und der Ausscheidungsrate der spezifischen verwendeten Verbindung, der Dauer der Behandlung, Arzneimitteln, die in Kombination oder gleichzeitig mit der spezifischen verwendeten Verbindung eingesetzt werden, und ähnlichen Faktoren, die auf dem Fachgebiet der Medizin gut bekannt sind. Zum Beispiel liegt es durchaus im Stand der Technik, Dosen der Verbindung mit Mengen zu beginnen, die niedriger sind als erfor-

derlich, um die gewünschte therapeutische Wirkung zu erzielen, und die Dosierung allmählich zu erhöhen, bis die gewünschte Wirkung erzielt wird.

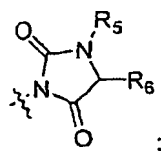
[0385] Die Tages-Gesamtdosis der Verbindungen dieser Erfindung, die an einen Menschen oder ein niedrigeres Tier verabreicht wird, kann von ungefähr 0,003 bis ungefähr 10 mg/kg/Tag variieren. Zum Zwecke oraler Verabreichung können stärker bevorzugte Dosen im Bereich von ungefähr 0,01 bis ungefähr 5 mg/kg/Tag liegen. Falls gewünscht, kann die effektive Tagesdosis für Verabreichungszwecke in mehrere Dosen unterteilt werden; folglich können Einzeldosis-Zusammensetzungen solche Mengen oder Teilmengen davon enthalten, um die Tagesdosis zu bilden.

Patentansprüche

1. Eine Verbindung mit der Formel I



oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, worin
Z gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus einer kovalenten Bindung und CH_2 ;
 R_1 ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus OR_2 , NR_3R_4 und



R₂ ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkoxycarbonyl, Alkyl, Alkylcarbonyl, Aminocarbo-
nyl, Sulfo- und Phosphono;

R₃ und R₄ sind unabhängig gewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkenyl, Alkenylcarbonyl, Alkenyloxycarbonyl, Alkenylsulfonyl, Alkoxycarbonyl, Alkyl, Alkylcarbonyl, Alkylsulfonyl, Alkinyl, Alkinylcarbonyl, Alkinyloxycarbonyl, Alkinylsulfonyl, Aminocarbonyl, Aminosulfonyl, Arylalkyl, Arylalkenylcarbonyl, Arylalkenylsulfonyl, Arylalkylcarbonyl, Arylalkylsulfonyl, Arylarylcarbonyl, Arylarylsulfonyl, Arylcarbonyl, Arylheterocycluscarbonyl, Arylheterocyclussulfonyl, Aryloxyarylcarbonyl, Aryloxyarylsulfonyl, Arylsulfonyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Cycloalkylalkylcarbonyl, Cycloalkylalkylsulfonyl, Cycloalkylcarbonyl, Cycloalkylsulfonyl, Formyl, Heterocyclus, Heterocyclusalkyl, Heterocyclusalkylcarbonyl, Heterocyclusalkylsulfonyl, Heterocyclusarylcarbonyl, Heterocyclusarylsulfonyl, Heterocycluscarbonyl, Heterocyclusheterocycluscarbonyl, Heterocyclusheterocyclussulfonyl, Heterocyclusoxyalkylcarbonyl, Heterocyclusoxyarylcarbonyl, Heterocyclusoxyarylsulfonyl, Heterocyclussulfonyl und Heterocyclusthioalkylcarbonyl;

R₅ und R₆ sind unabhängig gewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und Alkyl;

R₇ ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und Alkyl; oder

R_1 und R_7 zusammen bilden (=0);

R₈ ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkylcarbonyl, Aryl, Arylcarbonyl, Arylcarbonylaryl, Arylcarbonyl-heterocyclus, Cycloalkylcarbonyl, Cycloalkylcarbonylaryl, Cycloalkylcarbonylheterocyclus, Heterocyclus, He-terocycluscarbonyl, Heterocycluscarbonylaryl, Heterocycluscarbonylheterocyclus;

R₀ ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und Niederalkyl;

worin, bei jedem Vorkommen von Aryl, Arylalkenylcarbonyl, Arylalkenylsulfonyl, Arylalkylcarbonyl, Arylalkylsulfonyl, Arylarylcabonyl, Arylarylsulfonyl, Arylcarbonylaryl, Arylcarbonylheterocyclus, Arylheterocycluscarbonyl, Arylheterocyclussulfonyl, Aryloxyarylcabonyl, Aryloxyarylsulfonyl, Arylsulfonyl, Cycloalkylcarbonylaryl, Heterocyclusarylcabonyl, Heterocyclusarylsulfonyl, Heterocycluscarbonylaryl, Heterocyclusoxyarylcabonyl und Heterocyclusoxyarylsulfonyl, der Arylanteil wahlweise substituiert sein kann mit 1, 2 oder 3 Substituenten gewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkenyl, Alkoxy, Alkoxyalkoxy, Alkoxyalkyl, Alkoxycarbonyl, Alkyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Alkylthio, Alkynyl, Amino, Aminoalkyl, Aminocarbonyl, Carboxy, Carboxyalkyl, Cyano, Cyanoalkyl, Formyl, Halogen, Haloalkoxy, Haloalkyl, Hydroxy, Hydroxyalkyl, Mercapto und Nitro; und

in, worin, bei jedem Vorkommen von Arylcarboylheterocyclus, Arylheterocycluscarbonyl, Arylheterocyclussulfonyl, Cycloalkylcarbonylheterocyclus, Heterocyclus, Heterocyclusalkyl, Heterocyclusalkylcarbonyl, Heterocyc-

lusalkylsulfonyl, Heterocyclusarylcarbonyl, Heterocyclusarylsulfonyl, Heterocycluscarbonyl, Heterocycluscarbonylaryl, Heterocycluscarbonylheterocyclus, Heterocyclusheterocycluscarbonyl, Heterocyclusheterocyclussulfonyl, Heterocyclusoxyalkylcarbonyl, Heterocyclusoxyarylcarbonyl, Heterocyclusoxyarylsulfonyl, Heterocyclussulfonyl und Heterocyclusthioalkylcarbonyl, der Heterocyclusanteil wahlweise substituiert sein kann mit 1, 2 oder 3 Substituenten gewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkenyl, Alkoxy, Alkoxyalkoxy, Alkoxyalkyl, Alkoxy-carbonyl, Alkyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylsulfanyl, Alkylsulfonyl, Alkylthio, Alkinyl, Amino, Aminoalkyl, Aminocarbonyl, Aminosulfonyl, Carboxy, Carboxyalkyl, Cyano, Cyanoalkyl, Formyl, Halogen, Haloalkoxy, Haloalkyl, Hydroxy, Hydroxyalkyl, Mercapto und Nitro,

worin

"Alkyl" sich auf einen gerade- oder verzweigt-kettigen Kohlenwasserstoff, enthaltend von 1 bis 10 Kohlenstoffatome, bezieht;

"Alkenyl" bezieht sich auf einen gerade- oder verzweigt-kettigen Kohlenwasserstoff, enthaltend von 2 bis 10 Kohlenstoffatome und enthaltend mindestens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung, gebildet durch das Entfernen von zwei Wasserstoffen;

"Alkinyl" bezieht sich auf eine gerade- oder verzweigt-kettige Kohlenwasserstoffgruppe, enthaltend von 2 bis 10 Kohlenstoffatome und enthaltend mindestens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung;

"Aryl" bezieht sich auf ein monocyclisches Ringsystem oder ein bicyclisches oder ein tricyclisches ankondensiertes Ringsystem, worin einer oder mehrere der ankondensierten Ringe aromatisch sind;

"Cycloalkyl" bezieht sich auf eine gesättigte cyclische Kohlenwasserstoffgruppe, enthaltend von 3 bis 8 Kohlenstoffatome;

"Heterocyclus" oder "heterocyclisch" bezieht sich auf ein monocyclisches, bicyclisches oder tricyclisches Ringsystem;

und worin

"Niederalkyl" eine Teilmenge von Alkyl ist, wie hierin definiert, und

sich auf eine gerade- oder verzweigt-kettige Kohlenwasserstoffgruppe, enthaltend von 1 bis 4 Kohlenstoffatome bezieht.

2. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1, worin

R_1 NR_3R_4 ist;

R_3 und R_4 sind unabhängig gewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkenyl, Alkenylcarbonyl, Alkenyloxy-carbonyl, Alkenylsulfonyl, Alkoxy-carbonyl, Alkyl, Alkylcarbonyl, Alkylsulfonyl, Alkinyl, Alkinylcarbonyl, Alkinyloxy-carbonyl, Alkinylsulfonyl, Aminocarbonyl, Aminosulfonyl, Arylalkyl, Arylalkenylcarbonyl, Arylalkenylsulfonyl, Arylalkylcarbonyl, Arylalkylsulfonyl, Arylarylcarbonyl, Arylarylsulfonyl, Arylcarbonyl, Arylheterocyclus-carbonyl, Arylheterocyclussulfonyl, Aryloxyarylcarbonyl, Aryloxyarylsulfonyl, Arylsulfonyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Cycloalkylalkylcarbonyl, Cycloalkylalkylsulfonyl, Cycloalkylcarbonyl, Cycloalkylsulfonyl, Heterocyclus, Heterocyclusalkyl, Heterocyclusalkylcarbonyl, Heterocyclusalkylsulfonyl, Heterocyclusarylcarbonyl, Heterocyclusarylsulfonyl, Heterocycluscarbonyl, Heterocyclusheterocycluscarbonyl, Heterocyclusheterocyclussulfonyl, Heterocyclusoxyalkylcarbonyl, Heterocyclusoxyarylcarbonyl, Heterocyclusoxyarylsulfonyl, Heterocyclussulfonyl und Heterocyclusthioalkylcarbonyl;

R_7 ist Wasserstoff; und

R_8 ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkylcarbonyl, Cycloalkylcarbonyl, Aryl, Heterocyclus, Heterocycluscarbonylaryl und Heterocycluscarbonylheterocyclus.

3. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1, worin

R_1 NR_3R_4 ist;

R_3 und R_4 sind unabhängig gewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkenyloxy-carbonyl, Alkoxy-carbonyl, Alkyl, Alkylcarbonyl, Alkylsulfonyl, Aminocarbonyl, Aminosulfonyl, Arylalkenylsulfonyl, Arylcarbonyl, Arylsulfonyl, Cycloalkylcarbonyl, Heterocycluscarbonyl, Heterocyclusheterocycluscarbonyl, Heterocyclusheterocyclussulfonyl, Heterocyclusoxyarylsulfonyl, Heterocyclussulfonyl und Heterocyclusthioalkylcarbonyl;

R_7 ist Wasserstoff; und

R_8 ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkylcarbonyl, Cycloalkylcarbonyl, Aryl, Heterocyclusheterocycluscarbonylaryl und Heterocycluscarbonylheterocyclus.

4. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1, worin

Z CH_2 ist;

R_1 ist NR_3R_4 ;

R_3 und R_4 sind unabhängig gewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkoxy-carbonyl und Alkyl;

R_7 ist Wasserstoff;

R_8 ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Acetyl, Propionyl, Cyclopropylcarbonyl, 4-Cyanophenyl, 2-Pyridinyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)phe-

nyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-piperazinylcarbonyl)-1-piperazinyl; und
 R_9 ist Wasserstoff.

5. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1, worin

Z eine kovalente Bindung ist;

R_1 ist NR_3R_4 ;

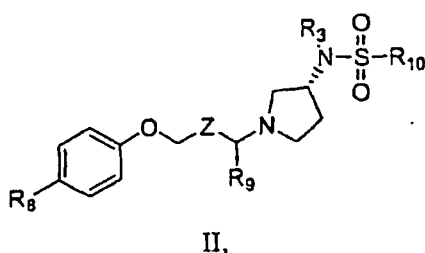
R_3 und R_4 sind unabhängig gewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkoxycarbonyl und Alkyl;

R_7 ist Wasserstoff;

R_8 ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Acetyl, Propionyl, Cyclopropylcarbonyl, 4-Cyanophenyl, 2-Pyridinyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)-1-piperazinyl; und

R_9 ist Wasserstoff.

6. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1 mit der Formel II



oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, worin

R_{10} gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Alkenyl, Alkyl, Alkynyl, Amino, Aryl, Arylalkenyl, Arylalkyl, Arylaryl, Arylheterocyclus, Aryloxyaryl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Heterocyclus, Heterocyclusalkyl, Heterocyclusaryl, Heterocyclusheterocyclus und Heterocyclusoxyaryl.

7. Eine Verbindung gemäß Anspruch 6, worin

R_3 gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und Alkyl;

R_8 ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkylcarbonyl, Cycloalkylcarbonyl, Aryl, Heterocyclus, Heterocycluscarbonylaryl und Heterocycluscarbonylheterocyclus;

R_{10} ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Amino, Aryl, Arylalkenyl, Heterocyclus, Heterocyclusheterocyclus und Heterocyclusoxyaryl.

8. Eine Verbindung gemäß Anspruch 6, worin

Z CH_2 ist;

R_3 ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und Alkyl;

R_8 ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Acetyl, Propionyl, Cyclopropylcarbonyl, 4-Cyanophenyl, 2-Pyridinyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)-1-piperazinyl;

R_9 ist Wasserstoff; und

R_{10} ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkyl und Amino.

9. Eine Verbindung gemäß Anspruch 6, worin

Z CH_2 ist;

R_3 ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und Alkyl;

R_8 ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Acetyl, Propionyl, Cyclopropylcarbonyl, 4-Cyanophenyl, 2-Pyridinyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)-1-piperazinyl;

R_9 ist Wasserstoff; und

R_{10} ist Aryl, worin das Aryl Phenyl ist, wahlweise substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, gewählt ist aus der

Gruppe bestehend aus Alkoxy, Alkyl, Alkylsulfonyl, Amino, Cyano, Haloalkoxy, Haloalkyl, Halogen.

10. Eine Verbindung gemäß Anspruch 6, worin

Z CH₂ ist;

R₃ ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und Alkyl;

R₈ ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Acetyl, Propionyl, Cyclopropylcarbonyl, 4-Cyanophenyl, 2-Pyridinyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)-1-piperazinyl;

R₉ ist Wasserstoff, und

R₁₀ ist Arylalkenyl, worin der Arylanteil von Arylalkenyl Phenyl ist.

11. Eine Verbindung gemäß Anspruch 6, worin

Z CH₂ ist;

R₃ ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und Alkyl;

R₈ ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Acetyl, Propionyl, Cyclopropylcarbonyl, 4-Cyanophenyl, 2-Pyridinyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)-1-piperazinyl;

R₉ ist Wasserstoff, und

R₁₀ ist Heterocyclus, worin der Heterocyclus gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Benzothienyl, Imidazolyl, Isochinolinyl, Pyridinyl, Pyrrolyl, Chinolinyl, Thiazolyl und Thienyl, worin das Benzothienyl, Imidazolyl, Isochinolinyl, Pyridinyl, Pyrrolyl, Chinolinyl, Thiazolyl und Thienyl jeweils wahlweise substituiert sind mit 1 oder 2 Substituenten gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Alkoxy, Alkyl, Amino, Haloalkyl und Halogen.

12. Eine Verbindung gemäß Anspruch 6, worin

Z CH₂ ist;

R₃ ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und Alkyl;

R₈ ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Acetyl, Propionyl, Cyclopropylcarbonyl, 4-Cyanophenyl, 2-Pyridinyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)-1-piperazinyl;

R₉ ist Wasserstoff, und

R₁₀ ist Heterocyclusheterocyclus, worin der Heterocyclusheterocyclus (3-Chlor-5-(trifluormethyl)-2-pyridinyl)-1H-pyrrol-2-yl ist.

13. Eine Verbindung gemäß Anspruch 6, worin

Z CH₂ ist;

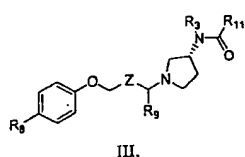
R₃ ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und Alkyl;

R₈ ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Acetyl, Propionyl, Cyclopropylcarbonyl, 4-Cyanophenyl, 2-Pyridinyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)-1-piperazinyl;

R₉ ist Wasserstoff, und

R₁₀ ist Heterocyclusoxyaryl, worin das Heterocyclusoxyaryl (3-Chlor-5-(trifluormethyl)-2-pyridinyl)oxy)phenyl) ist.

14. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1 mit der Formel III



oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, worin

R₁₁ gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkenyl, Alkenyloxy, Alkoxy, Alkyl, Alkinyl, Alkiny-

loxy, Amino, Aryl, Arylalkenyl, Arylalkyl, Arylaryl, Arylheterocyclus, Aryloxyaryl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Heterocyclus, Heterocyclusalkyl, Heterocyclusaryl, Heterocyclusheterocyclus, Heterocyclusoxyalkyl, Heterocyclusoxyaryl und Heterocyclusthioalkyl.

15. Eine Verbindung gemäß Anspruch 14, worin

R_3 gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Alkylcarbonyl, Aminocarbonyl, Arylcarbonyl und Heterocycluscarbonyl;

R_8 ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkylcarbonyl, Cycloalkylcarbonyl, Aryl, Heterocyclus, Heterocycluscarbonylaryl und Heterocycluscarbonylheterocyclus; und

R_{11} ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkenyloxy, Alkoxy, Alkyl, Amino, Aryl, Cycloalkyl, Heterocyclus, Heterocyclusheterocyclus und Heterocyclusthioalkyl.

16. Eine Verbindung gemäß Anspruch 14, worin

Z CH_2 ist;

R_3 ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Alkylcarbonyl und Aminocarbonyl;

R_8 ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Acetyl, Propionyl, Cyclopropylcarbonyl, 4-Cyanophenyl, 2-Pyridinyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)-1-piperazinyl;

R_9 ist Wasserstoff; und

R_{11} ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkenyloxy, Alkoxy, Alkyl, Amino und Cycloalkyl.

17. Eine Verbindung gemäß Anspruch 14, worin

Z CH_2 ist;

R_3 ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl und Arylcarbonyl, worin der Arylanteil des Arylcarbonyls Phenyl ist, wahlweise substituiert mit 1 Substituenten, gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Cyano und Halogen;

R_8 ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Acetyl, Propionyl, Cyclopropylcarbonyl, 4-Cyanophenyl, 2-Pyridinyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)-1-piperazinyl;

R_9 ist Wasserstoff; und

R_{11} ist Aryl, worin das Aryl Phenyl ist, wahlweise substituiert mit 1 Substituenten, gewählt aus der Gruppe bestehend aus Cyano und Halogen.

18. Eine Verbindung gemäß Anspruch 14, worin

Z CH_2 ist;

R_3 ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl und Heterocycluscarbonyl, worin der Heterocyclusanteil des Heterocycluscarbonyls gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus 4-Morpholinyl und 1-Pyrrolidinyl;

R_8 ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Acetyl, Propionyl, Cyclopropylcarbonyl, 4-Cyanophenyl, 2-Pyridinyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)-1-piperazinyl;

R_9 ist Wasserstoff; und

R_{11} ist Heterocyclus, worin der Heterocyclus gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Furyl, 4-Morpholinyl, Pyridinyl und Pyrrolidinyl.

19. Eine Verbindung gemäß Anspruch 14, worin

Z CH_2 ist;

R_3 ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und Alkyl;

R_8 ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Acetyl, Propionyl, Cyclopropylcarbonyl, 4-Cyanophenyl, 2-Pyridinyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)-1-piperazinyl;

R_9 ist Wasserstoff; und

R_{11} ist Heterocyclusheterocyclus, worin der Heterocyclusheterocyclus 2-(3-Pyridinyl)-1,3-thiazol-4-yl ist.

20. Eine Verbindung gemäß Anspruch 14, worin

$Z CH_2$ ist;

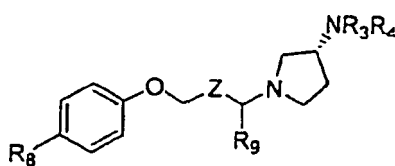
R_3 ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und Alkyl;

R_8 ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Acetyl, Propionyl, Cyclopropylcarbonyl, 4-Cyanophenyl, 2-Pyridinyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)-1-piperazinyl;

R_9 ist Wasserstoff; und

R_{11} ist Heterocyclusthioalkyl, worin das Heterocyclusthioalkyl [(4-Methyl-1-pyrimidinyl)sulfanyl]methyl ist.

21. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1 mit der Formel IV



IV,

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, worin

R_3 und R_4 unabhängig gewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkenyl, Alkyl, Alkiny, Arylalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Heterocyclus und Heterocyclusalkyl.

22. Eine Verbindung gemäß Anspruch 21, worin

R_3 und R_4 unabhängig gewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und Alkyl;

R_8 ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkylcarbonyl, Cycloalkylcarbonyl, Aryl, Heterocyclus, Heterocycluscarbonylaryl und Heterocycluscarbonylheterocyclus.

23. Eine Verbindung gemäß Anspruch 21, worin

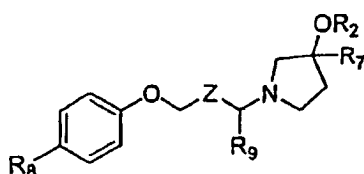
$Z CH_2$ ist;

R_3 und R_4 sind unabhängig gewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und Alkyl;

R_8 ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Acetyl, Propionyl, Cyclopropylcarbonyl, 4-Cyanophenyl, 2-Pyridinyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)-1-piperazinyl; und

R_9 ist Wasserstoff.

24. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1 mit der Formel V



V,

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

25. Eine Verbindung gemäß Anspruch 24, worin R_8 gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Alkylcarbonyl, Cycloalkylcarbonyl, Aryl, Heterocyclus, Heterocycluscarbonylaryl und Heterocycluscarbonylheterocyclus.

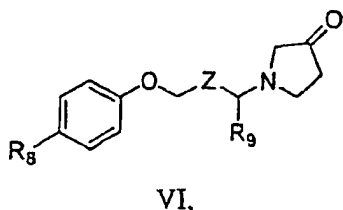
26. Eine Verbindung gemäß Anspruch 24, worin

$Z CH_2$ ist;

R_8 ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Acetyl, Propionyl, Cyclopropylcarbonyl, 4-Cyanophenyl, 2-Pyridinyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)-1-pi-

perazinyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)-1-piperazinyl; und
 R_9 ist Wasserstoff.

27. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1 mit der Formel VI



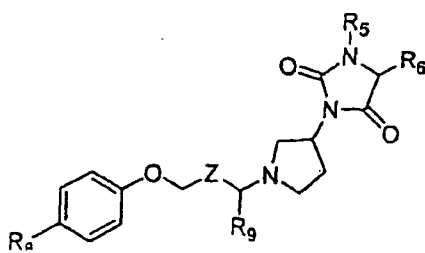
oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

28. Eine Verbindung gemäß Anspruch 27, worin R_8 ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkylcarbonyl, Cycloalkylcarbonyl, Aryl, Heterocyclus, Heterocycluscarbonylaryl und Heterocycluscarbonylheterocyclus.

29. Eine Verbindung gemäß Anspruch 27, worin
 Z CH_2 ist;

R_8 ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Acetyl, Propionyl, Cyclopropylcarbonyl, 4-Cyanophenyl, 2-Pyridinyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)-1-piperazinyl; und
 R_9 ist Wasserstoff.

30. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1 mit der Formel VII



oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

31. Eine Verbindung gemäß Anspruch 30, worin R_8 gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Alkylcarbonyl, Cycloalkylcarbonyl, Aryl, Heterocyclus, Heterocycluscarbonylaryl und Heterocycluscarbonylheterocyclus.

32. Eine Verbindung gemäß Anspruch 30, worin
 Z CH_2 ist;

R_8 ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Acetyl, Propionyl, Cyclopropylcarbonyl, 4-Cyanophenyl, 2-Pyridinyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenyl, 4-(4-Morpholinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Azetidinylcarbonyl)-1-piperazinyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)phenyl, 4-(1-Piperazinylcarbonyl)-1-piperazinyl; und
 R_9 ist Wasserstoff.

33. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung von Anspruch 1 in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

34. Verwendung einer Verbindung von Anspruch 1, für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Erkrankung gewählt aus kardiovaskulären Erkrankungen, wie zum Beispiel akutem Myokardinfarkt; Störungen der Gedächtnisprozesse, Demenz und Wahrnehmungsstörungen, wie zum Beispiel Alzheimer'scher Krankheit und Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung, neurologischen Erkrankungen, wie zum Beispiel Parkinson'sche Krankheit, Schizophrenie, Depression, Epilepsie und Anfälle oder Krämpfe; Krebs wie

zum Beispiel kutanes Karzinom, medulläres Schilddrüsenkarzinom und Melanom; respiratorische Erkrankungen, wie zum Beispiel Asthma; Schlafstörungen, wie zum Beispiel Narkolepsie; vestibuläre Dysfunktion, wie zum Beispiel Morbus Menière; gastrointestinale Erkrankungen, Entzündung, Migräne, Reisekrankheit, Fettleibigkeit, Schmerz und septischer Schock, worin die Erkrankung verbessert wird durch Modulation des Histon-3 Rezeptors in einem Säugetier, das eine solche Behandlung benötigt, durch Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge.

35. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1, gewählt aus der Gruppe bestehend aus
 tert-Butyl 1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}-3-pyrrolidinylcarbamat;
 N,N-Dimethyl-N-[(3S)-1-(3-{[4'-(1-pyrrolidinylcarbonyl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]oxy}propyl)pyrrolidinyl]amin;
 N,N-Dimethyl-N-[(3S)-1-(3-{4-[4'-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-1-piperazinyl]phenoxy}propyl)pyrrolidinyl]amin,
 tert-Butyl (3S)-1-{2-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]ethyl}pyrrolidinylcarbamat;
 N-{(3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl}-2-propansulfonamid;
 N-{(3R)-1-[3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl]pyrrolidinyl}-2-propansulfonamid,
 N-[(3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]-N,N',N'-trimethyl-sulfamid;
 N-[(3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]-2-propansulfonamid;
 N'-[(3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]-N,N-dimethylsulfamid;
 N-{(3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl}-4-cyanobenzensulfonamid;
 4-Cyano-N-[(3R)-1-[3-[4-(cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl]pyrrolidinyl]benzensulfonamid;
 N-[(3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]benzensulfonamid;
 4-Brom-N-[(3R)-1-[3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]benzensulfonamid;
 N-[(3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]-4-fluorbenzensulfonamid;
 4-Chlor-N-[(3R)-1-[3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]benzensulfonamid;
 N-(4-{[(3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]amino}sulfonyl)phenyl)acetamid;
 N-[(3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]-4-methoxybenzensulfonamid;
 4-tert-Butyl-N-[(3R)-1-[3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]benzensulfonamid;
 N-[(3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]-4-methylbenzensulfonamid;
 N-[(3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]-4-(trifluormethyl)benzensulfonamid;
 N-[(3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]-2,5-dimethoxybenzensulfonamid;
 N-[(3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]-2-methylbenzensulfonamid;
 3-Chlor-N-[(3R)-1-[3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]-4-fluorbenzensulfonamid;
 N-[(3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]-4-ethylbenzensulfonamid;
 N-[(3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]-4-isopropylbenzensulfonamid;
 N-[(3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]-2-fluorbenzensulfonamid;
 2-Chlor-N-[(3R)-1-[3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]benzensulfonamid;
 3-Chlor-N-[(3R)-1-[3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]benzensulfonamid;
 3,5-Dichlor-N-[(3R)-1-[3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]benzensulfonamid;
 4-Cyano-N-[(3R)-1-[3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]benzensulfonamid;
 3-Cyano-N-[(3R)-1-[3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]benzensulfonamid;
 N-[(3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]-3,5-bis(trifluormethyl)benzensulfonamid;
 4-Butoxy-N-[(3R)-1-[3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]benzensulfonamid;
 N-[(3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]-3,4-dimethoxybenzensulfonamid;
 3-Chlor-N-[(3R)-1-[3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]methylbenzensulfonamid;
 N-[(3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]-2-(trifluormethoxy)benzensulfonamid;
 2-Cyano-N-[(3R)-1-[3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]benzensulfonamid;
 N-[(3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]-3-methylbenzensulfonamid;
 N-[(3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]-4-(trifluormethyl)benzensulfonamid;
 N-[(3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]-3-fluorbenzensulfonamid,
 N-[(3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]-4-(trifluormethoxy)benzensulfonamid;
 N-[(3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]-2,4-difluorbenzensulfonamid;
 N-(2-Chlor-4-{[(3R)-1-[3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]amino}sulfonyl)phenyl)acetamid;
 3,4-Dichlor-N-[(3R)-1-[3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl]benzensulfonamid;
 N-[(3R)-1-[3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl]pyrrolidinyl]benzensulfonamid;
 4-Brom-N-[(3R)-1-[3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl]pyrrolidinyl]benzensulfonamid;
 N-[(3R)-1-[3-[4-Cyclopropylcarbonyl]phenoxy]propyl]pyrrolidinyl]-4-fluorbenzensulfonamid;
 4-Chlor-N-[(3R)-1-[3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl]pyrrolidinyl]benzensulfonamid;
 N-[(3R)-1-[3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl]pyrrolidinyl]-4-methoxybenzensulfonamid;
 4-tert-Butyl-N-[(3R)-1-[3-[4-(cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl]pyrrolidinyl]benzensulfonamid;
 N-[(3R)-1-[3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl]pyrrolidinyl]-4-methylbenzensulfonamid;

N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-3-(trifluormethyl)benzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-2,5-dimethoxybenzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-2-methylbenzensulfonamid;
 3-Chlor-N-((3R)-1-{3-[4-(cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-fluorbenzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-ethylbenzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-isopropylbenzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-2-fluorbenzensulfonamid;
 2-Chlor-N-((3R)-1-{3-[4-(cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid;
 3-Chlor-N-((3R)-1-{3-[4-(cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid;
 3-Cyano-N-((3R)-1-{3-[4-(cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Acetylphenoxy)propyl}pyrrolidinyl)-3-fluorbenzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Acetylphenoxy)propyl}pyrrolidinyl)-4-(trifluormethoxy)benzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Acetylphenoxy)propyl}pyrrolidinyl)-2,4-difluorbenzensulfonamid;
 N-4-[[[(3R)-1-{3-[4-(Acetylphenoxy)propyl}pyrrolidinyl)amino]sulfonyl]-2-chlorophenyl]acetamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Acetylphenoxy)propyl}pyrrolidinyl)-3,4-dichlorbenzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-3,5-bis(trifluormethyl)benzensulfonamid,
 4-Butoxy-N-((3R)-1-{3-[4-cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-3,4-dimethoxybenzensulfonamid;
 3-Chlor-N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-methylbenzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-2-(trifluormethoxy)benzensulfonamid;
 2-Cyano-N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-3-methylbenzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-(trifluormethyl)benzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-3-fluorbenzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-(trifluormethoxy)benzensulfonamid;
 N-(2-Chlor-4-[[[(3R)-1-{3-[4-(cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)amino]sulfonyl]phenyl)aceta-
 mid;
 3,4-Dichlor-N-((3R)-1-{3-[4-(cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid;
 4-Methoxy-N-((3R)-1-{3-[4-(2-pyridinyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid;
 4-Isopropyl-N-((3R)-1-{3-[4-(2-pyridinyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid;
 4-Cyano-N-((3R)-1-{3-[4-(2-pyridinyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid;
 3-Cyano-N-((3R)-1-{3-[4-(2-pyridinyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid;
 3,4-Dimethoxy-N-((3R)-1-{3-[4-(2-pyridinyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)benzensulfonamid;
 N-(2-Chlor-4-[[[(3R)-1-{3-[4-(2-pyridinyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)amino]sulfonyl]phenyl)acetamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-3-fluor-N-methylbenzensulfonamid;
 4-Cyano-N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-N-methylbenzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-isopropyl-N-methylbenzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-N-methyl-4-(methylsulfonyl)benzensulfon-
 amid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-4-(methylsulfonyl)benzensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-2-phenylethensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-2-phenylethensulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-2-thiophensulfonamid;
 5-Chlor-N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-3-methyl-1-benzothiophen-2-sulfo-
 namid,
 N-(5-[[[(3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)amino]sulfonyl]-4-methyl-1,3-thia-
 zol-2-yl)acetamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-8-chinolinsulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidinyl)-7-isochinolinsulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Acetylphenoxy)propyl}pyrrolidinyl)-5-isochinolinsulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-2-thiophensulfonamid;
 5-Chlor-N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-3-methyl-1-benzothiophen-2-sulfo-
 namid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-8-chinolinsulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-8-isochinolinsulfonamid;
 1-Methyl-N-((3R)-1-{3-[4-(2-pyridinyl)phenoxy]propyl}pyrrolidinyl)-1H-imidazol-4-sulfonamid;
 N-((3R)-1-{3-[4-(Acetylphenoxy)propyl}pyrrolidinyl)-1-[3-chlor-5-(trifluormethyl)-2-pyridinyl]-1H-pyrrol-2-sulfo-
 amid;

N-((3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl)-4-[[3-chlor-5-(trifluormethyl)-2-pyridinyl]oxy]benzensulfonamid;
 N-((3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl)cyclopropanecarboxamid;
 tert-Butyl (3R)-1-[2-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]ethyl]pyrrolidinylcarbamate;
 tert-Butyl (3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl(methyl)carbamate;
 N-((3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl)-N-methylacetamid;
 N-((3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl)-N,3,3-trimethylbutanamid;
 Methyl (3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl(methyl)carbamate;
 tert-Pentyl (3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl(methyl)carbamate;
 N-((3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl)-N,N',N'-trimethylharnstoff;
 N'-tert-Butyl-N-((3R)-1-[3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl)-N-methylharnstoff;
 N-((3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl)acetamid;
 N-((3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl)-3,3-dimethylbutanamid;
 Allyl (3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinylcarbamate;
 Methyl (3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinylcarbamate;
 tert-Pentyl (3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinylcarbamate;
 N'-((3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl)-N,N-dimethylharnstoff;
 N-(tert-Butyl)-N'-((3R)-1-[3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl)harnstoff;
 N-((3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl)-N-(3,3-dimethylbutanoyl)-3,3-dimethylbutanamid;
 N'-((3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl)-N'-(dimethylaminocarbonyl)-N,N-dimethylharnstoff;
 N-((3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl)-4-cyanobenzamid;
 N-((3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl)-4-fluor-N-methylbenzamid;
 4-Cyano-N-((3R)-1-[3-[(4'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl)-N-methylbenzamid;
 N-((3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl)-4-fluor-N-(4-fluorbenzoyl)benzamid;
 N-((3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl)-4-fluorbenzamid;
 4-Cyano-N-((3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl)benzamid;
 N-((3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl)nicotinamid;
 N-((3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl)-N-methyl-1-pyrrolidincarboxamid;
 N-((3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl)-N-methyl-4-morpholincarboxamid;
 N-((3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl)-N-methylnicotinamid;
 N-((3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl)-N-methyl-2-furamid;
 N-((3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl)-1-pyrrolidincarboxamid;
 N-((3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl)-4-morpholincarboxamid;
 N-((3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl)nicotinamid;
 N-((3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl)-2-furamid;
 N-((3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl)-N-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-1-pyrrolidincarboxamid;
 N-((3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl)-N-(4-morpholinylcarbonyl)-4-morpholincarboxamid;
 N-((3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl)-2-(3-pyridinyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid;
 N-((3R)-1-[3-[4-(Cyclopropylcarbonyl)phenoxy]propyl]pyrrolidinyl)-2-(3-pyridinyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid;
 N-((3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl)-N-methyl-2-(3-pyridinyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid;
 N-((3R)-1-[3-[(4'-Cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propyl]pyrrolidinyl)-2-(3-pyridinyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid;
 N-((3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl)-2-[(4-methyl-2-pyrimidinyl)sulfanyl]acetamid;
 1-(4-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}phenyl)-1-propanon;
 4'-{3-[(3R)-3-Aminopyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril;
 4'-{3-[(3R)-3-(dimethylamino)pyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril;
 4'-{3-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril;
 Cyclopropyl{4-[3-(3-Hydroxy-1-pyrrolidinyl)propoxy]phenyl}methanon;
 Cyclopropyl{4-[3-[(3R)-3-Hydroxypyrrrolidinyl]propoxy}phenyl}methanon;
 4'-{3-[(3R)-3-Hydroxypyrrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril;
 4'-{3-[(3S)-3-Hydroxypyrrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril;
 4'-[3-(3-Hydroxy-3-methyl-1-pyrrolidinyl)propoxy][1,1'-biphenyl]-4-carbonitril;
 4'-[3-(3-Hydroxy-3-isopropyl-1-pyrrolidinyl)propoxy][1,1'-biphenyl]-4-carbonitril;
 4'-{3-[(3R)-3-Hydroxy-3-methylpyrrolidinyl]propoxy}[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril;
 4'-[3-(3-Oxo-1-pyrrolidinyl)propoxy][1,1'-biphenyl]-4-carbonitril;
 (5R)-3-[(3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl]-5-methyl-2,4-imidazolidindion;

(5S)-3-((3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl)-5-methyl-2,4-imidazolidindion; und
(5R)-3-((3R)-1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]pyrrolidinyl)-5-isopropyl-2,4-imidazolidindion.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen