



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 601 03 034 T2 2005.04.28

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 263 715 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 601 03 034.6

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/SE01/00372

(96) Europäisches Aktenzeichen: 01 906 491.4

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 01/062714

(86) PCT-Anmeldetag: 20.02.2001

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: 30.08.2001

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 11.12.2002

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 28.04.2004

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 28.04.2005

(51) Int Cl.⁷: C07C 255/50

C07C 323/31, C07C 317/32, C07C 217/54,
C07C 211/49, C07D 295/04, A61K 31/00,
A61P 29/00

(30) Unionspriorität:

0004152 23.02.2000 GB

(73) Patentinhaber:

AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(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:

CHESHIRE, David, Loughborough, Leics. LE11
5RH, GB; CONNOLLY, Stephen, Loughborough,
Leics. LE11 5RH, GB; COX, David, Loughborough,
Leics. LE11 5RH, GB; METE, Antonio,
Loughborough, Leics. LE11 5RH, GB

(54) Bezeichnung: NEUE PHENYLHETEROALKYLAMIN-DERIVATE

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 eingelebt, 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**Gebiet der Erfindung**

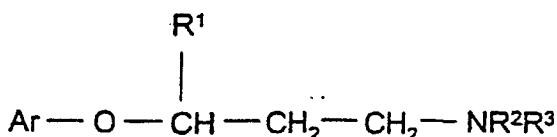
[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Phenylheteroalkylaminderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltende Zusammensetzungen sowie ihre Verwendung in der Therapie.

Allgemeiner Stand der Technik

[0002] Stickstoffmonoxid wird in Säugetierzellen aus L-Arginin durch die Einwirkung von spezifischen Stickstoffmonoxidsynthetasen (NOS) gebildet. Bei diesen Enzymen unterscheidet man zwei verschiedene Klassen, nämlich die konstitutive NOS (cNOS) und die induzierbare NOS (iNOS). Bis jetzt sind zwei konstitutive NOS und eine induzierbare NOS identifiziert worden. Bei den konstitutiven NOS ist ein Endothel-Enzym (ecNOS) an der Entspannung der glatten Muskulatur und der Regulation des Blutdrucks und der Durchblutung beteiligt, während das neuronale Enzym (ncNOS) als Neurotransmitter dient und an der Regulation von verschiedenen biologischen Funktionen wie Hirnischämie beteiligt sein dürfte. Insbesondere soll die induzierbare NOS an der Pathogenese von Entzündungskrankheiten beteiligt sein. Eine Regulation dieser Enzyme sollte daher beträchtliche Möglichkeiten bei der Behandlung von verschiedensten Krankheitszuständen bieten (J.E. Macdonald, Ann. Rep. Med. Chem., 1996, 31, 221-230).

[0003] An der Identifikation von Verbindungen, die als spezifische Hemmer von einer oder mehreren Isoformen des Enzyms Stickstoffmonoxidoxidase dienen, wurde intensiv geforscht. Es wurde auch häufig behauptet, daß solche Verbindungen in der Therapie verwendet werden können.

[0004] In der Patentanmeldung EP 0 273 658 werden Verbindungen der Formel

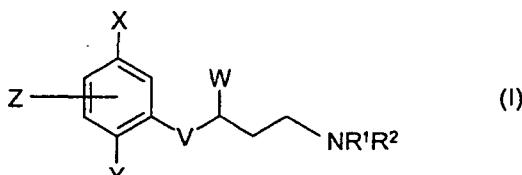


in der Ar Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₃-Alkoxy oder CF₃ substituiert ist, oder gegebenenfalls substituiertes Naphthyl bedeutet; R¹ unter anderem C₅₋₇-Cycloalkyl bedeutet; und R² und R³ jeweils unabhängig H oder Methyl bedeuten, beschrieben. Bei diesen Verbindungen handelt es sich um wirksame und selektive Hemmer der Serotonin- und Norepinephrinaufnahme, von denen daher behauptet wird, daß sie sich für die Behandlung von Krankheiten des Menschen wie Angstzustände, Depression und Fettleibigkeit eignen.

[0005] Die vorliegende Erfindung betrifft die überraschende Entdeckung, daß eine Gruppe von Phenylheteroalkylaminderivaten, darunter auch einige Verbindungen, die unter den allgemeinen Umfang von EP 0 273 658 fallen, Hemmer des Enzyms Stickoxidsynthase sind.

Beschreibung der Erfindung

[0006] Gemäß der vorliegenden Erfindung wird eine Verbindung der Formel (I)



in der

X und Y unabhängig C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, Halogen, CF₃, OCF₃, CN, C=CH, S(O)_mCH₃, S(O)_pCF₃, NO₂ oder NHCHO bedeuten,

m und p unabhängig eine ganze Zahl 0, 1 oder 2 bedeuten,

Z H oder Fluor bedeutet,

V O, S(O)_n oder NR³ bedeutet,

W C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, C₂₋₄-Alkinyl, C₃₋₆-Cycloalkyl oder einen 4- bis 8gliedrigen gesättigten Heterocyclus, der ein Heteroatom aus der Gruppe O, S und N beinhaltet, bedeutet, wobei jede dieser Gruppen gegebenenfalls weiter durch C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, C₃₋₆-Cycloalkyl, Halogen oder Phenyl substituiert ist und

wobei die Phenylgruppe gegebenenfalls weiter durch einen oder mehrere Substituenten, die unabhängig aus der Gruppe Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, CF₃, OCF₃, CN oder NO₂ ausgewählt sind, substituiert ist, R¹ und R² unabhängig H, C₁₋₄-Alkyl oder C₃₋₆-Cycloalkyl bedeuten, wobei die Alkylgruppe gegebenenfalls durch C₁₋₄-Alkoxy, Halogen, Hydroxy, NR³R⁷, Phenyl oder einen fünf- oder sechsgliedrigen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus, der 1 bis 3 Heteroatome, die unabhängig aus der Gruppe O, S und N ausgewählt sind, substituiert ist, und wobei das Phenyl oder der aromatische Heterocyclus gegebenenfalls weiter durch Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, CF₃, OCF₃, CN oder NO₂ substituiert ist, oder die Gruppe NR¹R² gemeinsam einen 4- bis 8gliedrigen gesättigten Azacyclus bedeutet, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe O, S oder NR⁶ beinhaltet, wobei der Ring gegebenenfalls durch C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy oder OH substituiert ist und die Alkylgruppe gegebenenfalls – durch C₁₋₄-Alkoxy, OH oder NR⁷R⁸ substituiert ist, R³ H oder C₁₋₄-Alkyl bedeutet, R⁴ und R⁵ unabhängig H oder C₁₋₄-Alkyl bedeuten, R⁶ H oder C₁₋₆-Alkyl bedeutet, wobei die Alkylgruppe gegebenenfalls durch C₁₋₄-Alkoxy, OH, NR⁹R¹⁰, Phenyl oder einen fünf- oder sechsgliedrigen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus, der 1 bis 3 Heteroatome enthält, die unabhängig aus der Gruppe O, S und N ausgewählt sind, substituiert ist, wobei das Phenyl oder der aromatische Heterocyclus gegebenenfalls weiter durch Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, CF₃, OCF₃, CN oder NO₂ substituiert ist, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig H oder C₁₋₄-Alkyl bedeuten, n eine ganze Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet, oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, Enantiomere oder Racemate bereitgestellt, mit der Maßgabe, daß, wenn V O bedeutet und R¹ und R² jeweils unabhängig H oder Methyl bedeuten und W C₅₋₆-Cycloalkyl bedeutet, mindestens X oder Y nicht Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₃-Alkoxy oder CF₃ bedeutet.

[0007] Der Vorteil der Verbindungen der Formel (I) und ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, Enantiomere oder Racemate besteht darin, daß sie Hemmer des Enzyms Stickstoffmonoxidsynthase (NOS) sind. Insbesondere besteht der Vorteil der Verbindungen der Formel (I) und ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, Enantiomere und Racemate darin, daß sie Hemmer der induzierbaren Isoform des Enzyms Stickstoffmonoxid-synthase (iNOS) sind.

[0008] Die Erfindung stellt weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) oder einem ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, Enantiomere oder Racemate bereit.

[0009] Erfindungsgemäß wird auch eine Verbindung der Formel (I) oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, Enantiomere oder Racemate zur Verwendung als Arzneimittel bereitgestellt.

[0010] Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird die Verwendung einer Verbindung der Formel (I), jedoch ohne die Maßgabe, oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, Enantiomere oder Racemate bei der Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten oder Leiden, bei denen die Hemmung der Stickstoffmonoxidsynthaseaktivität von Nutzen ist, bereitgestellt.

[0011] Gemäß einem spezifischeren Aspekt der Erfindung wird die Verwendung einer Verbindung der Formel (I), jedoch ohne die Maßgabe, oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, Enantiomere oder Racemate bei der Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung oder Prophylaxe von entzündlichen Erkrankungen bereitgestellt.

[0012] Die Verbindungen der vorliegende Erfindung können auch vorteilhaft in Kombination mit einem zweiten pharmazeutischen Wirkstoff, insbesondere in Kombination mit einem selektiven Hemmer der induzierbaren Isoform der Cyclooxygenase (COX-2) verwendet werden. Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird daher die Verwendung einer Verbindung der Formel (I), jedoch ohne die Maßgabe, oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, Enantiomere oder Racemate in Kombination mit einem COX-2-Hemmer für die Behandlung von Entzündung, -entzündlichen Erkrankungen und entzündungsbedingten Zuständen bereitgestellt. Außerdem wird ein Verfahren zur Behandlung von Entzündung, entzündlichen Krankheiten und entzündungsbedingten Störungen bzw. Verringerung der Entzündungsgefährdung bzw. Gefährdung durch entzündliche Erkrankung und entzündungsbedingte Störungen bei einem menschlichen Patienten, der an solch einer Erkrankung oder Störung leidet oder davon gefährdet ist, bereitgestellt, wobei dieses Verfahren dadurch gekennzeichnet ist, daß man dem menschlichen Patienten eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I), jedoch ohne die Maßgabe, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Enantiomers oder Racemats in Kombination mit einem COX-2-Hemmer verabreicht.

[0013] In einer bevorzugten Ausführungsform bedeutet V O. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform bedeutet V S.

[0014] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform bedeuten X und Y unabhängig Br, Cl, CH₃, CN oder CF₃. Besonders bevorzugt bedeutet X Br, Cl oder CF₃. Ebenfalls besonders bevorzugt bedeutet Y Cl oder CN.

[0015] W bedeutet vorzugsweise C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₄-Alkenyl oder C₃₋₆-Cycloalkyl, das gegebenenfalls durch C₁₋₄-Alkoxy, Halogen oder Phenyl substituiert ist. Stärker bevorzugt bedeutet W C₁₋₄-Alkyl.

[0016] R¹ und R² bedeuten vorzugsweise unabhängig H oder C₁₋₄-Alkyl, das gegebenenfalls durch C₁₋₄-Alkoxy oder Hydroxy substituiert ist. Stärker bevorzugt bedeuten R¹ und R² unabhängig H oder Methyl.

[0017] Zu besonderen erfindungsgemäßen Verbindungen zählen:

3-(2,5-Dichlorphenoxy)-N-methyl-1-heptanamin;
 3-(2,5-Dichlorphenoxy)-N-methyl-1-pantanamin;
 [3-Cyclopropyl-3-(2,5-dichlorphenoxy)propyl]-N-methyl-1-propanamin;
 3-(2,5-Dichlorphenoxy)-N,5-dimethyl-1-hexanamin;
 3-(2,5-Dichlorphenoxy)-N-methyl-1-hexanamin;
 4-Chlor-2-[3-methyl-1-[2-(methylamino)ethyl]butoxy]benzonitril;
 4-Chlor-2-[1-ethyl-3-(methylamino)propoxy]benzonitril;
 4-Chlor-2-[1-[2-(methylamino)ethyl]butoxy]benzonitril;
 4-Chlor-2-[1-[2-(methylamino)ethyl]pentyloxy]benzonitril;
 4-Chlor-2-[1-cyclopropyl-3-(methylamino)propoxy]benzonitril;
 4-Chlor-2-[3-(methylamino)-1-(phenylmethyl)propoxy]benzonitril;
 3-(5-Chlor-2-nitrophenoxy)-N-methyl-1-heptanamin;
 3-(5-Chlor-2-nitrophenoxy)-N-methyl-1-pantanamin;
 3-[2-Chlor-5-(trifluormethyl)phenoxy]-N-methyl-1-pantanamin;
 3-[2-Chlor-5-(trifluormethyl)phenoxy]-N-methyl-1-heptanamin;
 3-[(2,5-Dichlorphenyl)thio]-N-methyl-1-hexanamin;
 4-Chlor-2-[1-ethyl-3-(methylamino)propoxy]-5-fluorbenzonitril;
 4-Chlor-5-fluor-2-[1-[2-(methylamino)ethyl]butoxy]benzonitril;
 3-(5-Chlor-2-nitrophenoxy)-N-methyl-1-hexanamin;
 4-Chlor-2-[3-(methylamino)-1-(trifluormethyl)propoxy]benzonitril;
 4-Chlor-5-fluor-2-[3-(methylamino)-1-(trifluormethyl)propoxy]benzonitril;
 4-Chlor-5-fluor-[[1-[2-(methylamino)ethyl]-2-propenyl]oxy]benzonitril;
 4-Chlor-2-[1-cyclopentyl-3-(methylamino)propoxy]5-fluorbenzonitril;
 4-Chlor-2-{[1-[2-(methylamino)ethyl]butyl]thio}benzonitril;
 4-Chlor-2-[1-ethyl-3-[(2-methoxyethyl)amino]propoxy]-5-fluorbenzonitril;
 4-Brom-2-{1-ethyl-3-[(2-methoxyethyl)amino]propoxy}benzonitril;
 4-Brom-2-[3-(dimethylamino)-1-ethylpropoxy]benzonitril;
 4-Chlor-2-[3-(dimethylamino)-1-ethylpropoxy]-5-fluorbenzonitril;
 2-[(1R)-3-amino-1-(methoxymethyl)propyl]oxy]-4-chlorbenzonitril

und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, Enantiomere oder Racemate.

[0018] Falls nicht anders erwähnt, bedeutet der Ausdruck "C₁₋₄-Alkyl" im vorliegenden Zusammenhang eine gerade- oder verzweigtkettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Zu diesen Gruppen zählen zum Beispiel Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl und t-Butyl.

[0019] Der Ausdruck "C₁₋₆-Alkyl" ist dementsprechend zu interpretieren.

[0020] Falls nicht anders erwähnt, bedeutet der Ausdruck "C₃₋₆-Cycloalkyl" im vorliegenden Zusammenhang eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Zu diesen Gruppen zählen zum Beispiel Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

[0021] Falls nicht anders erwähnt, bedeutet der Ausdruck "C₂₋₄-alkenyl" im vorliegenden Zusammenhang eine gerade- oder verzweigtkettige Alkylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, die mindestens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung beinhaltet. Zu diesen Gruppen zählen zum Beispiel Ethenyl, Propenyl und Butenyl.

[0022] Falls nicht anders erwähnt, bedeutet der Ausdruck "C₂₋₄-alkinyl" im vorliegenden Zusammenhang eine gerade- oder verzweigtkettige Alkylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, die mindestens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung beinhaltet. Zu diesen Gruppen zählen zum Beispiel Ethinyl, Propinyl und Butinyl.

[0023] Falls nicht anders erwähnt, bedeutet der Ausdruck "C₁₋₄-Alkoxy" im vorliegenden Zusammenhang eine gerade- oder verzweigtkettige Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Zu diesen Gruppen zählen zum Beispiel Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, i-Propoxy und t-Butoxy.

[0024] Der Ausdruck "C₁₋₄-Alkylthio" ist dementsprechend zu interpretieren.

[0025] Falls nicht anders erwähnt, bedeutet der Ausdruck "Halogen" im vorliegenden Zusammenhang Fluor, Chlor, Brom und Iod.

[0026] Zu Beispielen für einen vier- bis achtgliedrigen gesättigten Azacyclus, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Reihe O, S und N beinhaltet, zählen Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Morpholin und Perhydroazepin.

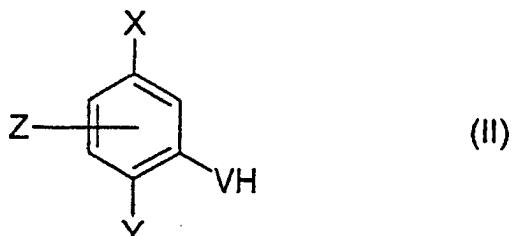
[0027] Zu Beispielen für einen vier- bis achtgliedrigen gesättigten Heterocyclus, der ein Heteroatom aus der Reihe O, S und N beinhaltet, zählen Pyrrolidin, Piperidin, Tetrahydrofuran und Perhydroazepin.

[0028] Zu Beispielen für einen fünf- oder sechsgliedrigen aromatischen Heterocyclus, der 1 bis 3 Heteroatome enthält, die unabhängig aus der Gruppe O, S und N ausgewählt sind, zählen Furan, Thiophen, Pyridin, Thiazol, Imidazol, Oxazol, Triazol, Oxadiazol, Thiadiazol und Pyrimidin.

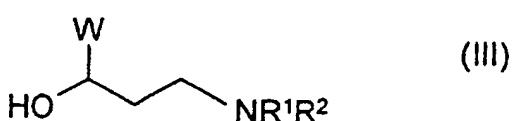
[0029] Zu Beispielen für einen fünf- oder sechsgliedrigen gesättigten Heterocyclus, der 1 bis 3 Heteroatome enthält, die unabhängig aus der Reihe O, S und N ausgewählt sind, zählen Pyrrolidin, Tetrahydrofuran, Piperidin und Piperazin.

[0030] Erfindungsgemäß wird weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, Enantiomere oder Racemate bereitgestellt, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man

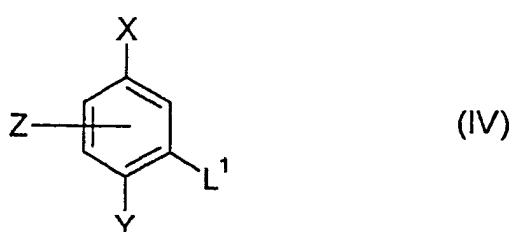
(a) eine Verbindung der Formel (II),



in der X, Y, V und Z wie in Formel (I) definiert sind,
mit einer Verbindung der Formel (III),

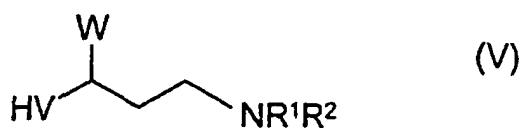


in der W, R¹ und R² wie in Formel (I) definiert sind, umsetzt oder
(b) eine Verbindung der Formel (IV),

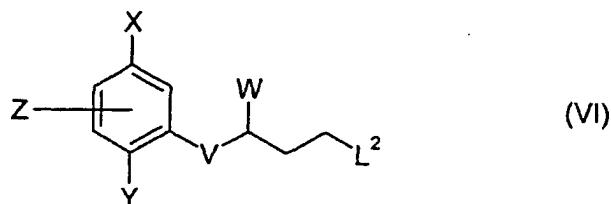


in der X, Y und Z wie in Formel (I) definiert sind und L¹ eine Abgangsgruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel (V),



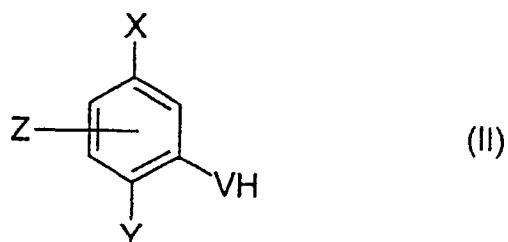
in der R¹, R², V und W wie in Formel (I) definiert sind, umsetzt oder
(c) eine Verbindung der Formel (VI),



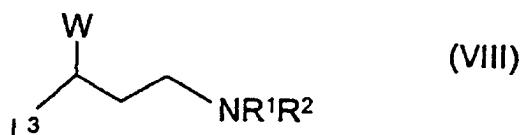
in der X, Y, V, W und Z wie in Formel (I) definiert sind und L² eine Abgangsgruppe bedeutet,
mit einer Verbindung der Formel (VII),



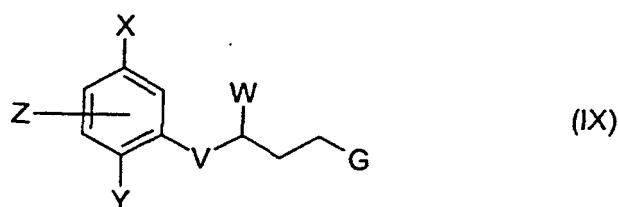
in der R¹ und R² wie in Formel (I) definiert sind, umsetzt oder
(d) eine Verbindung der Formel (II)



in der X, Y, V und Z wie in Formel (I) definiert sind,
mit einer Verbindung der Formel (VIII),



in der R¹, R² und W wie in Formel (I) definiert sind und L³ eine Abgangsgruppe bedeutet, umsetzt oder
(e) eine Verbindung der Formel (IX),



in der X, Y, V, W und Z wie in Formel (I) definiert sind und G eine Gruppe bedeutet, die bei Reduktion in eine NR¹R²-Gruppe umgewandelt wird, reduziert,
und erforderlichenfalls die erhaltene Verbindung der Formel (I) oder ein anderes ihrer Salze in eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze umwandelt oder die erhaltene Verbindung der Formel (I) in eine weitere Verbindung der Formel (I) umwandelt und, falls erwünscht, die erhaltene Verbindung der Formel (I) in eines ihrer optischen Isomere umwandelt.

[0031] Bei dem Verfahren (a) werden die Reaktionspartner (II) und (III) in einem geeigneten inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran zum Beispiel unter Mitsunobu-Bedingungen miteinander gekoppelt. Die Reaktionspartner werden also zum Beispiel mit einem Phosphinderivat und einem Azoderivat bei einer geeigneten Temperatur, im allgemeinen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, behandelt. Zu geeigneten

Phosphinderivaten zählen Triphenylphosphin und Tributylphosphin. Zu geeigneten Azoderivaten zählen Diet-hylazodicarboxylat, Diisopropylazodicarboxylat und 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin.

[0032] Bei dem Verfahren (b) wird die Reaktion dadurch durchgeführt, daß man ein Nukleophil der Formel (V) mit einem Elektrophil der Formel (IV) in einem inerten Lösungsmittel behandelt. Zu geeigneten Abgangsgruppen L¹ zählen Halogenide, insbesondere Fluoride. Die Reaktion wird im allgemeinen in Gegenwart einer nicht-nukleophilen Base wie Natriumhydrid durchgeführt. Geeignete organische Lösungsmittel sind zum Beispiel N-Methyl-2-pyrrolidinon, Tetrahydrofuran und Dimethylsulfoxid. Die Reaktion wird im allgemeinen bei einer Temperatur zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels durchgeführt.

[0033] Die Reaktion in dem Verfahren (b) kann jedoch auch mit einer geeigneten Palladiumquelle, wie Palladium-(II)-acetat in Gegenwart eines geeigneten Phosphinliganden wie BINAP durchgeführt werden.

[0034] Bei dem Verfahren (c) wird die Aminierung dadurch durchgeführt, daß man eine Verbindung der Formel (VI) mit einem Amin (VII) in einem inerten Lösungsmittel umsetzt. Zu geeigneten Abgangsgruppen L² zählen Sulfonat, Trifluorsulfonat, Tosylat und Halogenide aus der Gruppe Chlorid, Bromid oder Iodid. Bei dem Nukleophil kann es sich um ein primäres oder sekundäres Amin in Gegenwart einer Base handeln. Bei dieser Base kann es sich entweder um einen Überschuß des Amin-Nukleophils oder um einen Zusatz zu dem Ansatz handeln. Mögliche basische Zusätze sind Metallcarbonat, insbesondere Alkalimetallcarbonate, Metalloxide und -hydroxide, sowie tertiäre Aminbasen. Geeignete organische Lösungsmittel sind zum Beispiel Acetonitril, Dioxan, N,N-Dimethylformamid, N-Methyl-2-pyrrolidinon, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Sulfolan und C₁₋₄-Alkohole.

[0035] Bei dem Verfahren (d) wird die Reaktion dadurch durchgeführt, daß man ein Nukleophil der Formel (II) mit einem Elektrophil der Formel (VIII) in einem inerten Lösungsmittel behandelt. Zu geeigneten Abgangsgruppen L³ zählen Halogenide, insbesondere Chlorid oder Bromid. Die Reaktion wird im allgemeinen in Gegenwart einer nichtnukleophilen Base wie Natriumhydrid durchgeführt. Geeignete organische Lösungsmittel sind zum Beispiel N-Methyl-2-pyrrolidinon, Tetrahydrofuran und Dimethylsulfoxid. Die Reaktion wird im allgemeinen bei einer Temperatur zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels durchgeführt.

[0036] Bei dem Verfahren (e) bedeutet G vorzugsweise eine Azido-Gruppe (N₃). Die erforderliche Reduktion kann dann erfolgreich dadurch durchgeführt werden, daß man eine Verbindung der Formel (IX) mit einem geeigneten Reduktionsmittel wie Sn (II) oder Triphenylphosphin behandelt. Bei dem Reduktionsmittel handelt es sich vorzugsweise um Triphenylphosphin, und die Reduktion wird in einem geeigneten inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran durchgeführt.

[0037] Dem Fachmann wird klar, daß es bei den genannten Verfahren wünschenswert oder erforderlich sein kann, eine Amin-, Hydroxyl- oder sonstige gegebenenfalls reaktionsfähige Gruppe zu schützen. Geeignete Schutzgruppen und Einzelheiten von Verfahren zum Hinzufügen und Entfernen solcher Gruppen können dem Standardwerk "Protecting Groups in Organic Synthesis" [Schutzgruppen in der organischen Synthese], 2. Ausgabe (1991) von Greene und Wuts entnommen werden. Bei der bevorzugten Ausführungsform werden Amingruppen als Carbamatderivate, zum Beispiel als t-Butyloxycarbamate, geschützt. Verbindungen der Formel (I), in der R¹ H bedeutet, lassen sich also bequem durch Entfernen einer Carbamatschutzgruppe aus einer entsprechenden Verbindung der Formel (I), in der R¹ eine Carbamatgruppe, insbesondere eine t-Butyloxycarbamatgruppe, bedeutet, herstellen. Die Entfernung der Carbamatgruppe läßt sich bequem mit Chlorwasserstoff in Dioxan bewerkstelligen.

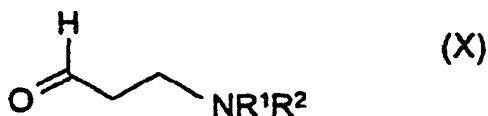
[0038] Die vorliegende Erfindung beinhaltet Verbindungen der Formel (I) in Form von Salzen, insbesondere Säureadditionssalzen. Zu geeigneten Salzen zählen solche, die sowohl mit organischen als auch anorganischen Säuren gebildet werden. Solche Säureadditionssalze sind üblicherweise pharmazeutisch annehmbar, obwohl auch Salze von pharmazeutisch nicht unbedenklichen Säuren bei der Herstellung und Reinigung der jeweiligen Verbindung von Nutzen sein können. Zu bevorzugten Salzen zählen also diejenigen, die mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Brenztraubensäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Methansulfonsäure und Benzolsulfonsäure gebildet werden.

[0039] Salze von Verbindungen der Formel (I) können dadurch gebildet werden, daß man die freie Base oder eines ihrer Salze, Enantiomere oder Racemate mit einem oder mehreren Äquivalenten der entsprechenden Säure umsetzt. Die Reaktion kann in einem Lösungsmittel oder Medium, in dem das Salz unlöslich ist, oder in einem Lösungsmittel, in dem das Salz löslich ist, zum Beispiel Wasser, Dioxan, Ethanol, Tetrahydrofuran oder

Diethylether, oder einer Lösungsmittelmischung, das bzw. die im Vakuum oder durch Gefriertrocknung entfernt werden kann, durchgeführt werden. Die Reaktion kann auch ein metathetisches Verfahren sein oder an einem Ionen austauscherharz durchgeführt werden.

[0040] Bestimmte neue Zwischenprodukte der Formeln (III), (V), (VI), (VIII) und (IX) bilden einen weiteren Aspekt der Erfindung.

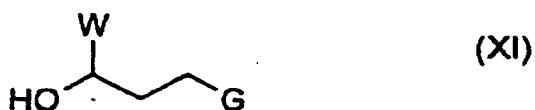
[0041] Verbindungen der Formel (III) können dadurch hergestellt werden, daß man eine Verbindung der Formel (X),



in der R¹ und R² wie in Formel (I) definiert sind, mit einem metallorganischen Derivat W–M, wobei W wie in Formel (I) definiert ist und M einen Metallrest wie Lithium oder Magnesiumhalogenid bedeutet oder M einen Silylrest wie SiMe₃ bedeutet, umsetzt.

[0042] Verbindungen der Formel (IX) können folgendermaßen hergestellt werden:

(a) Umsetzen einer Verbindung der Formel (II) wie oben definiert mit einer Verbindung der Formel (XI),



wobei W und G wie oben definiert sind, oder

(b) Umsetzen einer Verbindung der Formel (IV) wie oben definiert mit einer Verbindung der Formel (XII),



wobei V, W und G wie oben definiert sind.

[0043] Verbindungen der Formeln (II), (IV), (VII), (X), (XI) und (XII) sind entweder bekannt oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden. Einige dieser Verfahren werden in den hier beschriebenen Beispielen erläutert. Weitere geeignete Verfahren sind für den Fachmann leicht ersichtlich.

[0044] Zwischenverbindungen können als solche oder in geschützter Form verwendet werden. Schutzgruppen und Einzelheiten für Verfahren zu ihrer Entfernung können dem Standardwerk "Protecting Groups in Organic Synthesis", 2. Ausgabe (1991) von Greene und Wuts entnommen werden.

[0045] Die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre Zwischenverbindungen lassen sich nach Standardverfahren aus ihren Reaktionsmischungen isolieren und gegebenenfalls weiter aufreinigen.

[0046] Die Verbindungen der Formel I können in enantiomeren Formen vorliegen. Der Erfindungsumfang erstreckt sich daher auf alle Enantiomere, Diastereomere, Racemate und deren Mischungen.

[0047] Die verschiedenen optischen Isomere lassen sich durch Trennen einer racemischen Mischung der Verbindungen nach traditionellen Techniken, zum Beispiel fraktionierte Kristallisation oder HPLC, isolieren.

[0048] Zwischenprodukte können auch in enantiomeren Formen vorliegen und als aufgereinigte Enantiomere, Diastereomere, Racemate oder Mischungen verwendet werden.

[0049] Die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, Enantiomere und Racemate sind deshalb nutzbringend, weil sie über eine pharmakologische Wirksamkeit bei Tieren verfügen. Insbesondere wirken die Verbindungen als Hemmer des Enzyms Stickstoffmonoxidsynthase. Genauer handelt es sich um Hemmer der induzierbaren Isoform des Enzyms Stickstoffmonoxidsynthase, und deshalb kann angenommen werden, daß sie sich für Therapiezwecke, zum Beispiel als entzündungshemmende Mittel, eignen. Eventuell eignen sie sich auch als Hemmer der neuronalen Isoform des Enzyms Stickstoffmonoxidsynthase.

[0050] Die Verbindungen und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, Enantiomere und Racemate sind für die Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten oder Leiden, bei denen die Produktion oder Überproduktion der Stickstoffmonoxidsynthase eine Rolle spielt, indiziert. Insbesondere sind die Verbindungen für die Behandlung von entzündlichen Störungen bei Säugetieren, darunter auch dem Menschen, indiziert.

[0051] Insbesondere können folgende Beschwerden genannt werden:

Osteoarthritis, rheumatoide Arthritis, rheumatoide Spondylitis, Gichtarthritis sowie weitere Arthritiden, Gelenkentzündungen;

Ekzem, Schuppenflechte, Dermatitis oder weitere entzündliche Hautbeschwerden wie Sonnenbrand; entzündliche Augenbeschwerden, darunter Uveitis, Glaukom und Konjunktivitis;

mit Entzündung einhergehende Lungenerkrankungen, zum Beispiel Asthma, Bronchitis, chronischobstruktive Lungenerkrankung, Vogelzüchterlunge, Drescherkrankheit, akute Atemwegserkrankung;

Bakterämie, Endotoxämie (septischer Schock), aphthöse Geschwüre, Zahnfleischentzündung, Fieber, Schmerzen, Meningitis und Pankreatitis;

Beschwerden des Magen-Darm-Trakts, darunter Reizdarm, Morbus Crohn, chronisch-atrophische Gastritis, Gastritis varialoforme, ulzerative Colitis, Zöliakie, Enteritis regionalis, Ulcus pepticum, Reizdarm, Refluxösophagitis, Schädigung des Magen-Darm-Trakts aufgrund von Infektionen durch zum Beispiel Helicobacter pylori, oder von Behandlungen mit nichtsteroidartigen entzündungshemmenden Arzneimittelwirkstoffen; sowie weitere mit Entzündung einhergehende Beschwerden.

[0052] Die Verbindungen werden sich auch bei der Behandlung und Linderung von akuten Schmerzen oder anhaltenden entzündungsbedingten Schmerzen oder Neuropathie oder Schmerzen zentralen Ursprungs eignen.

[0053] Uns interessieren besonders die Beschwerden Reizdarm, rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis, chronischobstruktive Lungenerkrankung und Schmerzen.

[0054] Die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, Enantiomere und Racemate können auch bei der Behandlung oder Prophylaxe von anderen Krankheiten oder Beschwerden als den oben genannten von Nutzen sein. Zum Beispiel können die Verbindungen bei der Behandlung von folgendem von Nutzen sein:

Atherosklerose, Mukoviszidose, durch septischen und/oder toxischen Schock bedingter Hypotonus, Behandlung von Funktionsstörungen des Immunsystems, als Hilfsstoff bei der kurzfristigen Immunsuppression bei der Organtransplantationstherapie, Beeinflussung des Eintritts von Zuckerkrankheit, Aufrechterhaltung der Pankreasfunktion bei Zuckerkrankheit, Behandlung von mit Diabetes einhergehenden Gefäßkomplikationen sowie bei der gemeinsamen Therapie mit Cytokinen, zum Beispiel TNF oder Interleukinen.

[0055] Die Verbindungen der Formel (I) können auch bei der Behandlung von folgenden von Nutzen sein:

Sauerstoffnot, zum Beispiel bei Herzstillstand und Schlaganfall, neurodegenerative Störungen, darunter Nervendegeneration und/oder Nervennekrose bei Krankheiten wie Ischämie, Sauerstoffnot, Hypoglykämie, Epilepsie, sowie externen Wunden (wie Rückenmarks- und Kopfverletzungen), Sauerstoffüberdruckkrämpfe und -vergiftungen, Demenz, z.B. präsente Demenz, Morbus Alzheimer und Demenz in Verbindung mit AIDS, Sydenham-Chorea, Morbus Parkinson, Tourette-Syndrom, Morbus Huntington, amyotrophische Lateralsklerose, multiple Sklerose, Korsakoff-Syndrom, mit Gehirngefäßstörung einhergehender Schwachsinn, Schlafstörungen, Schizophrenie, Depression, Schmerzen, Autismus, Winter-Blues, Jet-Lag, Depressionen oder andere mit prämenstruellem Spannungssyndrom einhergehende Symptome, Angstzustände und septischer Schock. Von Verbindungen der Formel (I) kann auch erwartet werden, daß sie bei der Vorbeugung und Umkehr von Drogenabhängigkeit oder -toleranz, wie Toleranz gegenüber Opiaten und Diazepinen, bei der Behandlung von Drogenabhängigkeit, bei der Behandlung von Migräne und anderen vaskulären Kopfschmerzen, neurogenen Entzündungen, bei der Behandlung von Störungen der Beweglichkeit des Magen-Darm-Trakts, Krebs und bei der Geburtseinleitung von Nutzen sind.

[0056] Von besonderem Interesse für uns sind die Beschwerden Schlaganfall, Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, multiple Sklerose, Schizophrenie, Migräne, Krebs, septischer Schock und Schmerzen.

[0057] Es wird erwartet, daß die Prophylaxe für die Behandlung von Patienten, bei denen bereits ein Anfall aufgetreten ist oder bei denen angenommen wird, daß sie auf eine andere Weise von der jeweiligen Krankheit oder Beschwerde verstärkt gefährdet sind, von besonderer Bedeutung sein wird. Zu den Patienten, bei denen die Gefahr besteht, daß eine bestimmte Krankheit oder Beschwerde auftritt, zählen im allgemeinen solche, bei denen die Krankheit oder Beschwerde bereits in der Familie aufgetreten ist oder solche, bei denen eine gene-

tische Untersuchung bzw. ein genetisches Screening ergeben hat, daß sie für das Auftreten dieser Krankheit oder Beschwerde besonders anfällig sind.

[0058] Die verabreichte Dosierung bei den obengenannten therapeutischen Indikationen hängt natürlich von der verwendeten Verbindung, dem Verabreichungsweg und der erwünschten Behandlung ab. Im allgemeinen erzielt man jedoch zufriedenstellende Ergebnisse, wenn die Verbindungen in einer Dosierung von 1 mg bis 2000 mg der festen Form pro Tag verabreicht werden.

[0059] Die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch annehmbaren Derivate können alleine oder in Form von entsprechenden pharmazeutischen Zusammensetzungen, in dem die Verbindung oder das Derivat in Abmischung mit einem pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger vorliegt, verwendet werden. Die Verabreichung kann enteral (darunter oral, sublingual oder rektal), intranasal, intravenös, topisch oder auf anderen parenteralen Wegen erfolgen, ist jedoch nicht darauf beschränkt. Traditionelle Vorgehensweisen für die Auswahl und Herstellung von geeigneten pharmazeutischen Präparaten sind zum Beispiel in "Pharmaceuticals – The Science of Dosage Form Designs" [Pharmazeutika – Die Wissenschaft der Arzneiformen], M.E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988, beschrieben. Die pharmazeutische Zusammensetzung umfaßt vorzugsweise weniger als 80% und stärker bevorzugt weniger als 50% einer Verbindung der Formel (I) oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, Enantiomere oder Racemate.

[0060] Ebenfalls bereitgestellt wird ein Verfahren zur Herstellung solch einer pharmazeutischen Zusammensetzung, bei dem die Bestandteile vermischt werden.

[0061] Die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch annehmbaren Derivate können vorteilhaft auch in Kombination mit einem COX-2-Hemmer verwendet werden. Besonders bevorzugte COX-2-Hemmer sind Celecoxib und MK-966. Der NOS-Hemmer und der COX-2-Hemmer können entweder gemeinsam innerhalb der gleichen pharmazeutischen Zusammensetzung formuliert werden und so in Einzeldosisform verabreicht werden, oder jede Komponente kann einzeln formuliert werden, sodaß getrennte Dosierungen gleichzeitig oder der Reihe nach verabreicht werden können.

[0062] Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele erläutert, jedoch keineswegs eingeschränkt:

Beispiel 1

3-(2,5-Dichlorphenoxy)-N-methyl-1-heptanamin

a) Methyl-(3-oxopropyl)carbaminsäure-1,1-dimethylethylester

[0063] Dimethylsulfoxid (6,22 ml, 87,6 mmol) wurde unter Stickstoff in trockenem Dichlormethan (100 ml) gelöst und die Lösung wurde unter Rühren auf -78°C abgekühlt. Anschließend wurde tropfenweise mit Oxalylchlorid (3,95 ml, 45,4 mmol) versetzt, und die Lösung wurde, nachdem sie zu brausen aufgehört hatte, noch 30 Minuten bei -78°C gerührt. Anschließend wurde tropfenweise mit einer Lösung von (3-Hydroxypropyl)methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester (6,62 g, 35,0 mmol) in Dichlormethan (100 ml) bei -78°C versetzt. Die entstandene Lösung wurde 45 Minuten lang bei -78°C gerührt und anschließend wurde mit einer Lösung von Triethylamin (24,4 ml, 175 mmol) in Dichlormethan (50 ml) versetzt. Die entstandene Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und noch 18 Stunden lang gerührt. Dann wurde in Kochsalzlösung gegossen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Fraktionen wurden anschließend mit Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und der Rückstand wurde mit Diethylether verrieben und dann filtriert. Durch Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man die Titelverbindung (6,60 g, 100%) als orangenes Öl.

¹H-NMR 300 MHz (CDCl₃) 9,81 (1H, s), 3,55 (2H, t), 2,87 (3H, s), 2,68 (2H, t), 1,45 (9H, s).

b) (3-Hydroxyheptyl)methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester

[0064] Methyl-(3-oxopropyl)carbaminsäure-1,1-dimethylethylester (2,00 g, 10,7 mmol) wurde unter Stickstoff in Tetrahydrofuran (20 ml) gelöst und unter Rühren auf 0°C abgekühlt. Die erhaltene Lösung wurde mit n-Butylmagnesiumchlorid versetzt, und der Ansatz wurde noch 30 Minuten lang bei 0°C gerührt und anschließend im Verlauf von 20 Stunden unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Anschließend wurde die Mischung in gesättigte Ammoniumchloridlösung gegossen und anschließend dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Fraktionen wurden anschließend mit Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Durch Abdampfen des Lösungsmittels und Eluieren des Rückstands über eine

Flash-Chromatographiesäule mit 40% Diethylether/Isohexan als Elutionsmittel erhielt man 1,70 g (65%) der Titelverbindung als Öl.

¹H-NMR 300 MHz (CDCl₃) 3,70 (1H, bs), 3,47 (1H, bs), 3,03 (1H, bs), 2,83 (3H, s), 1,68 (1H, m), 1,17–1,53 (17H, m), 0,90 (3H, t).

c) [3-(2,5-Dichlorphenoxy)heptyl]methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester

[0065] 2,5-Dichlorphenol (163 mg, 1,00 mmol) und (3-Hydroxyheptyl)methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester (360 mg, 1,47 mmol) wurden in Tetrahydrofuran (10 ml) gelöst. Die entstandene Lösung wurde mit Tributylphosphin (0,380 ml, 1,50 mmol) und anschließend mit 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin (380 mg, 1,50 mmol) versetzt. Anschließend wurde die Lösung unter Stickstoff 3 Stunden lang auf 50°C erhitzt und anschließend noch 20 Stunden lang bei Raumtemperatur röhren gelassen. Der Ansatz wurde anschließend filtriert und in Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Der Ansatz wurde dreimal mit Diethylether extrahiert, und die vereinigten organischen Fraktionen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen und anschließend über Magnesiumumsulfat getrocknet. Durch Abdampfen des Lösungsmittels und Eluieren des Rückstands über eine Flash-Chromatographiesäule mit 10% Essigsäureethylester/Isohexan als Elutionsmittel erhielt man 200 mg (51%) der Titelverbindung als Öl.

¹H-NMR 300 MHz (CDCl₃) 7,23–7,29 (1H, m), 6,85–6,91 (2H, m), 4,29 (1H, t), 3,35 (2H, t), 2,84 (3H, s), 1,86–1,95 (2H, m), 1,70 (2H, bm), 1,35–1,45 (13H, m), 0,89 (3H, t).

d) 3-(2,5-Dichlorphenoxy)-N-methyl-1-heptanamin-fumarat

[0066] [3-(2,5-Dichlorphenoxy)heptyl]methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester (190 mg, 0,487 mmol) wurde in 4M Chlorwasserstoff in Dioxan (6 ml) gelöst. Die entstandene Lösung wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, und das Lösungsmittel wurde anschließend abgedampft. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit Ammoniak-haltiger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der -Rückstand in Ethanol gelöst. Diese Lösung wurde mit Fumarsäure in Ethanol versetzt, und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Durch Umkristallisieren des Rückstands aus Diethylether/Ethanol erhielt man 75 mg (38%) der Titelverbindung als weißen Feststoff.

MS-APCI +ve ^{m/z} 290 ([M+H]⁺)

¹H-NMR 300 MHz (d₆-DMSO) 7,45 (1H, d), 7,34 (1H, d), 7,01 (1H, dd), 6,44 (2H, s), 4,65 (1H, m), 2,81–2,94 (2H, m), 2,45 (3H, s), 1,93 (2H, q), 1,59 (2H, m), 1,24–1,35 (4H, m), 0,85 (3H, t).

Beispiel 2

3-(2,5-Dichlorphenoxy)-N-methyl-1-pentanamin

a) (3-Hydroxypentyl)methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester

[0067] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1, Schritt (b), jedoch unter Verwendung von Ethylmagnesiumbromid, hergestellt.

¹H-NMR 300 MHz (CDCl₃) 3,90 (1H, m), 2,90–3,50 (2H, m), 2,85 (3H, s), 1,70 (2H, m), 1,50 (11H, m), 0,96 (3H, t).

b) [3-(2,5-Dichlorphenoxy)pentyl]methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester

[0068] 2,5-Dichlorphenol (325 mg, 2,00 mmol) und (3-Hydroxypentyl)methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester (217 mg, 1,00 mmol) wurden in Tetrahydrofuran (10 ml) gelöst. Die entstandene Lösung wurde mit Triphenylphosphin (393 mg, 1,50 mmol) und anschließend mit Diethylazodicarboxylat (0,240 ml, 1,52 mmol) versetzt. Die Lösung wurde anschließend 24 Stunden lang unter Stickstoff bei Raumtemperatur röhren gelassen. Anschließend wurde der Ansatz in Wasser gegossen und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Fraktionen wurden zweimal mit 1N Natronlauge und anschließend mit Kochsalzlösung gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Durch Abdampfen des Lösungsmittels und Eluieren des Rückstands über eine Flash-Chromatographiesäule mit 10% Essigester/Isohexan als Elutionsmittel erhielt man 180 mg (50%) der Titelverbindung als Öl.

¹H-NMR 300 MHz (CDCl₃) 7,26 (1H, m), 6,84 (2H, m), 4,24 (1H, m), 3,36 (2H, t), 2,84 (3H, s), 1,92 (2H, m), 1,74 (2H, m), 1,43 (9H, s), 0,98 (3H, t).

c) 3-(2,5-Dichlorphenoxy)-N-methyl-1-pantanaminhydrochlorid

[0069] [3-(2,5-Dichlorphenoxy)pentyl]methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester (180 mg, 0,487 mmol) wurde in 4M Chlorwasserstoff in Dioxan (6 ml) gelöst. Die entstandene Lösung wurde 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, und das Lösungsmittel wurde anschließend abgedampft. Durch Umkristallisieren des Rückstands aus Diethylether/Ethanol erhielt man 130 mg (88%) der Titelverbindung als weißen Feststoff. MS-APCI +ve m/z 262/4 ([M+H] $^+$).

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (d_6 -DMSO) 8,75 (1H, bs), 7,47 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,04 (1H, dd), 4,65 (1H, m), 2,9–3,04 (2H, m), 2,55 (3H, s), 1,99 (2H, q), 1,64 (2H, m), 0,90 (3H, t).

Beispiel 3

[3-Cyclopropyl-3-(2,5-dichlorphenoxy)]-N-methyl-1-propanamin-fumarat

a) (3-Cyclopropyl-3-hydroxypropyl)methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester

[0070] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1, Schritt (b), jedoch unter Verwendung von Cyclopropylmagnesiumbromid, hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (CDCl_3) 3,00–3,85 (3H, m) 2,80 (4H, m), 1,82 (1H, m), 1,45 (11H, m), 0,90 (1H, m), 0,53 (m, 1H), 0,31 (2H, m), 0,18 (1H, m).

b) [3-Cyclopropyl-3-(2,5-dichlorphenoxy)propyl]-methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester

[0071] 1,4-Dichlor-2-fluorbenzol (165 mg, 1,00 mmol) und (3-Cyclopropyl-3-hydroxypropyl)methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester (230 mg, 1,00 mmol) wurden bei Raumtemperatur unter Stickstoff in Dimethylsulfoxid (10 ml) gelöst. Die entstandene Lösung wurde mit Natriumhydrid (60%ig in Öl) (80 mg, 2,00 mmol) versetzt. Die Lösung wurde anschließend 24 Stunden bei Raumtemperatur unter Stickstoff röhren gelassen. Der Ansatz wurde anschließend in Wasser gegossen und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Fraktionen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Durch Abdampfen des Lösungsmittels und Eluieren des Rückstands über einer Flash-Chromatographiesäule mit 10% Essigester/Isohexan als Elutionsmittel erhielt man 175 mg (47%) der Titelverbindung als Öl.

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (CDCl_3) 7,26 (1H, m), 6,96 (1H, s), 6,87 (1H, m), 3,80 (1H, q), 3,42 (2H, m), 2,84 (3H, s), 2,01 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,10 (1H, m), 0,54 (2H, d), 0,30 (2H, bm).

c) [3-Cyclopropyl-3-(2,5-dichlorphenoxy)]-N-methyl-1-propanamin-fumarat

[0072] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1, Schritt (d), jedoch unter Verwendung von [3-Cyclopropyl-3-(2,5-dichlorphenoxy)propyl]methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester, hergestellt.

MS-APCI +ve m/z 274/6 ([M+H] $^+$).

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (d_6 -DMSO) 7,45 (1H, d), 7,36 (1H, d), 7,03 (1H, dd), 6,44 (2H, s), 4,13 (1H, q), 2,91 (2H, m), 2,50 (3H, s), 2,01 (2H, q), 1,08 (1H, m), 0,49 (2H, m), 0,26 (2H, m).

Beispiel 4

3-(2,5-Dichlorphenoxy)-N,5-dimethyl-1-hexanamin-fumarat

a) (3-Hydroxy-5-methylhexyl)methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester

[0073] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1, Schritt (b), jedoch unter Verwendung von 2-Methylpropylmagnesiumbromid, hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (CDCl_3) 3,95 (1H, m), 3,45 (2H, bm), 2,85 (4H, bm), 1,80 (2H, bm), 1,64 (2H, bm), 1,47 (10H, m), 0,91 (6H, m).

b) [3-(2,5-Dichlorphenoxy)-5-methylhexyl]methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester

[0074] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1, Schritt (c), jedoch unter Verwendung von (3-Hydroxy-5-methylhexyl)methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester, hergestellt.

MS-APCI +ve m/z 290/2/4 ([M+H-Boc] $^+$).

c) 3-(2,5-Dichlorphenoxy)-N,5-dimethyl-1-hexanaminfumarat

[0075] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1, Schritt (d), jedoch unter Verwendung von [3-(2,5-Dichlorphenoxy)-5-methylhexyl]methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester, hergestellt.
MS-APCI +ve m/z 290 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (d_6 -DMSO) 7,45 (1H, d), 7,38 (1H, d), 7,01 (1H, dd), 6,44 (2H, s), 4,72 (1H, m), 2,85 (2H, m), 2,50 (3H, s), 1,94 (2H, m), 1,53–1,73 (2H, m), 1,43 (1H, m), 0,89 (6H, dd).

Beispiel 5

3-(2,5-Dichlorphenoxy)-N-methyl-1-hexanaminhydrochlorid

a) (3-Hydroxyhexyl)methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester

[0076] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1, Schritt (b), jedoch unter Verwendung von Propylmagnesiumchlorid, hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (CDCl_3) 3,90 (1H, m), 2,90–3,50 (2H, bm), 2,84 (3H, s), 1,65 (2H, m), 1,50 (13H, m), 0,90 (3H, t).

b) [3-(2,5-Dichlorphenoxy)hexyl]methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester

[0077] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 3, Schritt (b), jedoch unter Verwendung von 2,5-Dichlorfluorbenzol und (3-Hydroxyhexyl)methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (CDCl_3) 7,26 (1H, m), 6,86 (2H, m), 4,29 (1H, m), 3,33 (2H, m), 2,83 (3H, s), 1,92 (2H, m), 1,68 (2H, m), 1,45 (11H, m), 0,95 (3H, t).

c) 3-(2,5-Dichlorphenoxy)-N-methyl-1-hexanamin-hydrochlorid

[0078] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 2, Schritt (c), jedoch unter Verwendung von [3-(2,5-Dichlorphenoxy)hexyl]methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester, hergestellt.

MS-APCI +ve m/z 276 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (d_6 -DMSO) 8,77 (2H, bs), 7,47 (1H, d), 7,37 (1H, d), 7,04 (1H, dd), 4,70 (1H, m), 2,99 (2H, m), 2,54 (3H, s), 2,00 (2H, m), 1,60 (2H, m), 1,33 (2H m), 0,89 (3H, t).

Beispiel 6

4-Chlor-2-[3-methyl-1-[2-(methylamino)ethyl]butoxy]-benzonitril-fumarat

a) [3-(5-Chlor-2-cyanophenoxy)-5-methylhexyl]methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester

[0079] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 2, Schritt (b), jedoch unter Verwendung von 4-Chlor-2-hydroxybenzonitril und (3-Hydroxy-5-methylhexyl)methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester, hergestellt.

MS-APCI +ve m/z 281 ($[M+H-\text{Boc}]^+$).

b) 4-Chlor-2-[3-methyl-1-[2-(methylamino)ethyl]-butoxy]benzonitril-fumarat

[0080] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1, Schritt (d), jedoch unter Verwendung von 3-(5-Chlor-2-cyanophenoxy)-5-methylhexyl]methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester, hergestellt.

MS-APCI +ve m/z 281/3 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (d_6 -DMSO) 7,77 (1H, d), 7,53 (1H, s), 7,17 (1H, d), 6,44 (2H, s), 4,81 (1H, m), 2,68 (2H, m), 2,47 (3H, s), 1,95 (2H, m), 1,57–1,73 (2H, m), 1,45 (1H, m), 0,89 (6H, dd).

Beispiel 7

4-Chlor-2-[1-ethyl-3-(methylamino)propoxy]benzonitrilhydrochlorid

a) [3-(5-Chlor-2-cyanophenoxy)pentyl]methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester

[0081] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 3, Schritt (b), jedoch unter Verwendung

von (3-Hydroxypentyl)methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester und 4-Chlor-2-fluorbenzonitril hergestellt.
MS-APCI +ve m/z 252/4 ($[M+H-Boc]^+$).

b) 4-Chlor-2-[1-ethyl-3-(methylamino)propoxy]-benzonitril-hydrochlorid

[0082] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 2, Schritt (c), jedoch unter Verwendung von [3-(5-Chlor-2-cyanophenoxy)pentyl]methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester, hergestellt.
MS-APCI +ve m/z 253/5 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (d_6 -DMSO) 8,85 (2H, bs), 7,79 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,19 (1H, dd), 4,79 (1H, m), 2,98 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,02 (2H, q) 1,67 (2H, m), 0,91 (3H, t).

Beispiel 8

4-Chlor-2-[1-[2-(methylamino)ethyl]butoxy]benzonitrilhydrochlorid

a) [3-(5-Chlor-2-cyanophenoxy)hexyl]methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester

[0083] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 3, Schritt (b), jedoch unter Verwendung von 4-Chlor-2-fluorbenzonitril und (3-Hydroxyhexyl)methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester, hergestellt.
MS-APCI +ve m/z 267/9 ($[M+H-Boc]^+$).

b) 4-Chlor-2-[1-[2-(methylamino)ethyl]butoxy]-benzonitril-hydrochlorid

[0084] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 2, Schritt (c), jedoch unter Verwendung von [3-(5-Chlor-2-cyanophenoxy)hexyl]methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester, hergestellt.
MS-APCI +ve m/z 267/9 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (d_6 -DMSO) 8,82 (2H, bs), 7,79 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,19 (1H, dd), 4,84 (1H, m), 2,99 (2H, m), 2,54 (3H, s), 2,02 (2H, m), 1,63 (2H, m), 1,35 (2H, m), 0,90 (3H, t).

Beispiel 9

4-Chlor-2-[1-[2-(methylamino)ethyl]pentyloxy]-benzonitril-fumarat

a) [3-(5-Chlor-2-cyanophenoxy)heptyl]methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester

[0085] 2,4-Dichlorbenzonitril (206 mg, 1,20 mmol), Kaliumbenzoat (160 mg, 1,00 mmol) und (3-Hydroxyheptyl)-methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester (245 mg, 1,00 mmol) wurden bei Raumtemperatur unter Stickstoff in Dimethylsulfoxid (3 ml) gelöst. Die entstandene Lösung wurde mit Natriumhydrid (60%ig in Öl) (45 mg, 1,10 mmol) versetzt. Anschließend wurde die Lösung 24 Stunden lang unter Stickstoff bei Raumtemperatur röhren gelassen. Der Ansatz wurde anschließend in Wasser gegossen und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Fraktionen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Durch Abdampfen des Lösungsmittels und Eluieren des Rückstands über eine Flash-Chromatographiesäule mit 10% Diethylether/Isohexan als Elutionsmittel erhielt man 110 mg (29%) der Titelverbindung als Öl.

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (CDCl_3) 7,47 (1H, d), 6,97 (1H, d), 6,92 (1H, bs), 4,37 (1H, m), 3,38 (2H, m), 2,85 (3H, s), 1,96 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,33–1,45 (13H, m), 0,91 (3H, t).

b) 4-Chlor-2-[1-[2-(methylamino)ethyl]pentyloxy]-benzonitril-fumarat

[0086] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1, Schritt (d), jedoch unter Verwendung von [3-(5-Chlor-2-cyanophenoxy)heptyl]methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester, hergestellt.

MS-APCI +ve m/z 281/3 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (d_6 -DMSO) 7,77 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,16 (1H, dd), 6,44 (2H, s), 4,77 (1H, m), 2,84 (2H, m), 2,47 (3H, s), 1,94 (2H, m), 1,62 (2H, m), 1,27–1,35 (4H, m), 0,85 (3H, t).

Beispiel 10

4-Chlor-2-[1-cyclopropyl-3-(methylamino)propoxy]-benzonitril-hydrochlorid

a) [3-(5-Chlor-2-cyanophenoxy)-3-cyclopropylpropyl]-methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester

[0087] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 3, Schritt (b), jedoch unter Verwendung von 4-Chlor-2-fluorbenzonitril und (3-Cyclopropyl-3-hydroxy-propyl)methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester, hergestellt.

MS-APCI +ve m/z 265/7 ($[M+H-Boc]^+$).

b) 4-Chlor-2-[1-cyclopropyl-3-(methylamino)propoxy]-benzonitril-hydrochlorid

[0088] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 2, Schritt (c), jedoch unter Verwendung von [3-(5-Chlor-2-cyanophenoxy)-3-cyclopropylpropyl]methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester, hergestellt.

MS-APCI +ve m/z 265/7 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (d_6 -DMSO) 8,77 (2H, bs), 7,79 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,20 (1H, dd), 4,33 (1H, q), 3,06 (2H, m), 2,56 (3H, s), 2,09 (2H, q), 1,12 (1H, m), 0,53 (2H, m), 0,32 (2H, m).

Beispiel 11

4-Chlor-2-[3-(methylamino)-1-(phenylmethyl)propoxy]-benzonitril-fumarat

a) (3-Hydroxy-4-phenylbutyl)methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester

[0089] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1, Schritt (b), jedoch unter Verwendung von Benzylmagnesiumchlorid, hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (CDCl_3) 7,21–7,32 (5H, m), 3,80 (2H, m), 2,80 (4H, m), 1,70 (1H, m), 1,44–1,48 (12H, m).

b) [3-(5-Chlor-2-cyanophenoxy)-4-phenylbutyl]methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester

[0090] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 3, Schritt (b), jedoch unter Verwendung von (3-Hydroxy-4-phenylbutyl)methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester und 4-Chlor-2-fluorbenzonitril, hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (CDCl_3) 7,44 (1H, m), 7,26 (5H, m), 6,91 (1H, m), 6,79 (1H, m), 4,55 (1H, m), 3,38 (2H, m), 3,03 (2H, m), 2,79 (3H, s), 1,95 (2H, m), 1,37 (9H, s).

c) 4-Chlor-2-[3-(methylamino)-1-(phenylmethyl)-propoxy]benzonitril-fumarat

[0091] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1, Schritt (d), jedoch unter Verwendung von [3-(5-Chlor-2-cyanophenoxy)-4-phenylbutyl]methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester, hergestellt.

MS-APCI +ve m/z 315/7 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (d_6 -DMSO) 7,72 (1H, d), 7,39 (1H, d), 7,16–7,28 (5H, m), 7,11 (1H, dd), 6,44 (2H, s), 5,03 (1H, m) 2,84–3,03 (4H, m), 2,45 (3H, s), 1,95 (2H, m).

Beispiel 12

3-(5-Chlor-2-nitrophenoxy)-N-methyl-1-heptanaminfumarat

a) [3-(5-Chlor-2-nitrophenoxy)heptyl]methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester

[0092] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 3, Schritt (b), jedoch unter Verwendung von (3-Hydroxyheptyl)methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester und 4-Chlor-2-fluornitrobenzol, hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (CDCl_3) 7,77 (1H, d), 6,98 (2H, m), 4,41 (1H, m), 3,36 (2H, t), 2,83 (3H, s), 1,93 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,28–1,41 (13H, m), 0,90 (3H, t).

b) 3-(5-Chlor-2-nitrophenoxy)-N-methyl-1-heptanaminfumarat

[0093] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1, Schritt (d), jedoch unter Verwendung

von [3-(5-Chlor-2-nitrophenoxy)heptyl]methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester, hergestellt.
MS-APCI +ve m/z 301 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (d_6 -DMSO) 7,90 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,18 (1H, dd), 6,47 (2H, s), 4,82 (1H, m), 2,90 (2H, m), 2,50 (3H, s), 1,94 (2H, m), 1,60 (2H, m), 1,30 (4H, m), 0,85 (3H, t).

Beispiel 13

3-(5-Chlor-2-nitrophenoxy)-N-methyl-1-pentanaminhydrochlorid

a) [3-(5-Chlor-2-nitrophenoxy)pentyl]methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester

[0094] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 3, Schritt (b), jedoch unter Verwendung von (3-Hydroxypentyl)methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester und 4-Chlor-2-fluornitrobenzol, hergestellt.
 $^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (CDCl_3) 7,78 (1H, d), 7,02 (1H, s), 6,97 (1H, d), 4,38 (1H, m), 3,37 (2H, t), 2,84 (3H, s), 1,96 (2H, m), 1,77 (2H, m), 1,41 (9H, s), 0,99 (3H, t).

b) 3-(5-Chlor-2-nitrophenoxy)-N-methyl-1-pentanaminhydrochlorid

[0095] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 2, Schritt (c), jedoch unter Verwendung von [3-(5-Chlor-2-nitrophenoxy)pentyl]methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester, hergestellt.
MS-APCI +ve m/z 273/5 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (d_6 -DMSO) 8,67 (2H, bs), 7,92 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,20 (1H, dd), 4,82 (1H, m), 3,32 (3H, s), 2,97 (2H, m), 2,55 (3H, s), 1,99 (2H, m), 1,66 (2H, m), 0,89 (3H, t).

Beispiel 14

3-[2-Chlor-5-(trifluormethyl)phenoxy]-N-methyl-1-pentanamin-hydrochlorid

a) [3-[2-Chlor-5-(trifluormethyl)phenoxy]pentyl]-methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester

[0096] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 2, Schritt (b), jedoch unter Verwendung von (3-Hydroxypentyl)methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester und 2-Chlor-5-(trifluormethyl)phenol, hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (CDCl_3) 7,46 (1H, d), 7,13 (1H, d), 7,09 (1H, s), 4,32 (1H, m), 3,36 (2H, m), 2,84 (3H, s), 1,96 (2H, m), 1,76 (2H, t), 1,40 (9H, s), 0,99 (3H, t).

b) 3-[2-Chlor-5-(trifluormethyl)phenoxy]-N-methyl-1-pentanamin-hydrochlorid

[0097] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 2, Schritt (c), jedoch unter Verwendung von [[3-[2-Chlor-5-(trifluormethyl)phenoxy)pentyl]methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester, hergestellt.
MS-APCI +ve m/z 296/8 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (d_6 -DMSO) 8,72 (2H, bs), 7,70 (1H, d), 7,53 (1H, s), 7,34 (1H, d), 4,78 (1H, m), 3,32 (3H, s), 2,98 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,01 (2H, q), 1,65 (2H, m), 0,90 (3H, t).

Beispiel 15

3-[2-Chlor-5-(trifluormethyl)phenoxy]-N-methyl-1-heptanamin-hydrochlorid

a) [3-[2-Chlor-5-(trifluormethyl)phenoxy]heptyl]-methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester

[0098] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1, Schritt (c), jedoch unter Verwendung von 2-Chlor-5-(trifluormethyl)phenol und (3-Hydroxyheptyl)-methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester, hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (CDCl_3) 7,46 (1H, d), 7,12 (1H, d), 7,09 (1H, bs), 4,36 (1H, m), 3,34 (2H, m), 2,83 (3H, s), 1,94 (2H, m), 1,71 (2H, m), 1,33 (13H, m), 0,90 (3H, t).

b) 3-[2-Chlor-5-(trifluormethyl)phenoxy]-N-methyl-1-heptanamin-hydrochlorid

[0099] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1, Schritt (d), jedoch unter Verwendung von [[3-[2-Chlor-5-(trifluormethyl)phenoxy)heptyl]methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester, hergestellt.

MS-APCI +ve m/z 324 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (d_6 -DMSO) 7,67 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,31 (1H, dd), 6,43 (2H, s), 4,78 (1H, m), 2,87 (2H, m), 2,47 (3H, s), 1,95 (2H, m), 1,63 (2H, m), 1,24–1,36 (4H, m), 0,90 (3H, t).

Beispiel 16

3-[(2,5-Dichlorphenyl)thio]-N-methyl-1-hexanaminhydrochlorid

[0100] Eine Lösung von Triphenylphosphin (1,13 g, 4,32 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (12 ml) wurde bei 0°C unter Rühren und unter Stickstoff tropfenweise mit Diisopropylazodicarboxylat (0,88 ml, 4,32 mmol) versetzt. Nach 0,5 Stunden wurde langsam bei 0°C mit einer Lösung von (3-Hydroxyhexyl)methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester (0,5 g, 2,16 mmol) und 2,5-Dichlorbenzolthiol (0,27 ml, 2,16 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (6 ml) versetzt. Der Ansatz wurde 1 Stunde lang bei 0°C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde anschließend eingedampft, der Rückstand mit Ether behandelt, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Durch Eluieren des Rückstands an einer Flash-Chromatographiesäule mit 10a Ether/Isohexan erhielt man 492 mg des Carbamats (Zwischenprodukt) als farbloses Öl. Diese Substanz wurde eine Stunde lang mit 4M Chlorwasserstoff in Dioxan (6 ml) gerührt und dann eingeengt, und durch Verreiben des Rückstands mit Ether und Filtrieren erhielt man 392 mg (55%) der Titelverbindung als farblosen Feststoff.

MS-APCI +ve m/z 292 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (d_6 -DMSO) 8,77 (2H, brs), 7,57 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,31 (1H, d von d), 3,68 (1H, m), 3,02 (2H, t), 2,54 (3H, s), 1,94 (2H, m), 1,59 (2H, m), 1,44 (2H, m), 0,9 (3H, t).

Beispiel 17

4-Chlor-2-[1-ethyl-3-(methylamino)propoxy]-5-fluorbenzonitril-hydrochlorid

a) [3-(5-Chlor-2-cyano-4-fluorphenoxy)pentyl]methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester

[0101] Die Verbindung des Untertitels wurde nach dem Verfahren von Beispiel 3, Schritt (b), unter Verwendung von (3-Hydroxypentyl)methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester und 4-Chlor-2,5-difluorbenzonitril in N,N-Dimethylformamid hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (CDCl_3) 7,33 (1H, d), 6,99 (1H, s), 4,26 (H, m), 3,34 (2H, m), 2,85 (3H, s), 1,96 (2H, m), 1,74 (2H, m), 1,41 (9H, s), 0,99 (3H, t).

b) 4-Chlor-2-[1-ethyl-3-(methylamino)propoxy]-5-fluorbenzonitril-hydrochlorid

[0102] Die Verbindung des Untertitels wurde nach dem Verfahren von Beispiel 2, Schritt (c), unter Verwendung von [3-(5-Chlor-2-cyano-4-fluorphenoxy)pentyl]methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester hergestellt.

MS-APCI +ve m/z 271/3 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (d_6 -DMSO) 8,82 (2H, d), 8,02 (1H, d), 7,71 (1H, d), 4,74 (1H, m), 2,98 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,01 (2H, q), 1,66 (2H, m), 0,91 (3H, t).

Beispiel 18

4-Chlor-5-fluor-2-[1-[2-(methylamino)ethyl]butoxy]-benzonitril-hydrochlorid

a) [3-(5-Chlor-2-cyano-4-fluorphenoxy)hexyl]methyl-carbaminsäure-1,1-dimethylethylester

[0103] Die Verbindung des Untertitels wurde nach dem Verfahren von Beispiel 3, Schritt (b), unter Verwendung von (3-Hydroxyhexyl)methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester und 4-Chlor-2,5-difluorbenzonitril in N,N-Dimethylformamid hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (CDCl_3) 7,33 (1H, d), 6,99 (1H, bs), 4,33 (1H, m), 3,34 (2H, m), 2,85 (3H, s), 1,95 (2H, m), 1,70 (2H, m), 1,41 (11H, m), 0,95 (3H, t).

b) 4-Chlor-5-fluor-2-[1-[2-(methylamino)ethyl]butoxy]benzonitril-hydrochlorid

[0104] Die Verbindung des Untertitels wurde nach dem Verfahren von Beispiel 2, Schritt (c), unter Verwendung von [3-(5-Chlor-2-cyano-4-fluorphenoxy)hexyl]methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester hergestellt.

MS-APCI +ve m/z 285/7 ($[M+H]^+$).

¹H-NMR 300 MHz (d_6 -DMSO) 8,74 (2H, bs), 8,02 (1H, d), 7,71 (1H, d), 4,78 (1H, m), 3,01 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,01 (2H, m), 1,63 (2H, m), 1,38 (2H, m), 0,90 b(3H, t).

Beispiel 19

3-(5-Chlor-2-nitrophenoxy)-N-methyl-1-hexanamin-oxalat

a) [3-(5-Chlor-2-nitrophenoxy)hexyl]methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester

[0105] Die Verbindung des Untertitels wurde nach dem Verfahren von Beispiel 3, Schritt (b), unter Verwendung von (3-Hydroxyhexyl)methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester und 4-Chlor-2-fluornitrobenzol in N,N-Dimethylformamid hergestellt.

MS-APCI +ve ^{m/z} 287/9 ([M+H-Boc]⁺).

¹H-NMR 300 MHz (CDCl₃) 7,77 (1H, d), 6,96 (2H, m), 4,42 (1H, m), 3,36 (2H, t), 2,84 (3H, s), 1,95 (2H, m), 1,70 (2H, m), 1,41 (1H, m), 0,94 (3H, t).

b) 3-(5-Chlor-2-nitrophenoxy)-N-methyl-1-hexanamin-oxalat

[0106] [3-(5-Chlor-2-nitrophenoxy)hexyl]methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester (130 mg, 0,336 mmol) wurde in 4M Chlorwasserstoff in Dioxan (10 ml) gelöst. Die entstandene Lösung wurde 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Ammoniak-haltiger Natriumhydrogencarbonatlösung verdünnt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Fraktionen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde eingedampft und der Rückstand in Ethanol gelöst. Diese Lösung wurde mit Oxalsäure in Ethanol versetzt, und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Durch Umkristallisieren des Rückstands aus Ethanol erhielt man 90 mg (71%) der Titelverbindung als weißen Feststoff.

MS-APCI +ve ^{m/z} 287/9 ([M+H]⁺).

¹H-NMR 300 MHz (d_6 -DMSO) 7,93 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,20 (1H, dd), 4,84 (1H, m), 2,96 (2H, m), 2,55 (3H, s), 1,96 (2H, m), 1,61 (2H, m), 1,34 (2H, m), 0,88 (3H, t).

Beispiel 20

4-Chlor-2-[3-(methylamino)-1-(trifluormethyl)propoxy]-benzonitril

a) Methyl-(4,4,4-trifluor-3-hydroxybutyl)carbaminsäure-1,1-dimethylethylester

[0107] Methyl-(3-oxopropyl)carbaminsäure-1,1-dimethylethylester (320 mg, 1,71 mmol) und (Trifluormethyl)trimethylsilan (298 mg, 2,10 mmol) wurden unter Stickstoff in Tetrahydrofuran (10 ml) gelöst und unter Rühren auf 0°C abgekühlt. Die entstandene Lösung wurde mit Tetrabutylammoniumfluorid (1,0 M Lösung in Tetrahydrofuran, 1,0 ml, 1,0 mmol) versetzt, und der Ansatz wurde anschließend im Verlauf von 20 Stunden unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Anschließend wurde der Ansatz in gesättigte Ammoniumchloridlösung gegossen und dann dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Fraktionen wurden dann mit Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Durch Abdampfen des Lösungsmittels und Eluieren des Rückstands an einer Flash-Chromatographensäule mit 50% Diethylether/Isohexan als Elutionsmittel erhielt man 290 mg (66%) der Titelverbindung als Öl.

¹H-NMR 300 MHz (CDCl₃) 4,95 (1H, bs), 3,86 (2H, m), 3,01 (1H, m), 2,87 (3H, s), 1,86 (1H, m), 1,70 (1H, m), 1,47 (9H, s).

b) [3-(5-Chlor-2-cyanophenoxy)-4,4,4-trifluorbutyl]-methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester

[0108] Die Verbindung des Untertitels wurde nach dem Verfahren von Beispiel 3, Schritt (b), unter Verwendung von Methyl-(4,4,4-trifluor-3-hydroxybutyl)carbaminsäure-1,1-dimethylethylester und 4-Chlor-2-fluorbenzonitril in N,N-Dimethylformamid hergestellt.

¹H-NMR 300 MHz (CDCl₃) 7,52 (1H, d), 7,10 (2H, m), 4,69 (1H, m), 3,70 (1H, bm), 3,29 (1H, bm), 2,85 (3H, s), 2,17 (2H, m), 1,38 (9H, s).

c) 4-Chlor-2-[3-(methylamino)-1-(trifluormethyl)-propoxy]benzonitril-hydrochlorid

[0109] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 2, Schritt (c), unter Verwendung von [3-(5-Chlor-2-cyanophenoxy)-4,4,4-trifluorbutyl]methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester hergestellt.

MS-APCI +ve m/z 293/5 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (d_6 -DMSO) 8,86 (2H, br s), 7,89 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,36 (1H, dd), 5,75 (1H, m), 3,09 (2H, m), 2,59 (3H, s), 2,21–2,33 (2H, m).

Beispiel 21

4-Chlor-5-fluor-2-[3-(methylamino)-1-(trifluormethyl)-propoxy]benzonitril-hydrochlorid

a) [3-(5-Chlor-2-cyano-4-fluorphenoxy)-4,4,4-trifluorbutyl]methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester

[0110] Die Verbindung des Untertitels wurde nach dem Verfahren von Beispiel 3, Schritt (b), unter Verwendung von Methyl-(4,4,4-trifluor-3-hydroxybutyl)carbaminsäure-1,1-dimethylethylester und 4-Chlor-2,5-difluorbenzonitril in N,N-Dimethylformamid hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (CDCl_3) 7,37 (1H, d), 7,30 (1H, bm), 4,62 (1H, m), 3,80 (1H, bm), 3,20 (1H, bm), 2,86 (3H, s), 2,16 (2H, m), 1,40 (9H, s).

b) 4-Chlor-5-fluor-2-[3-(methylamino)-1-(trifluormethyl)propoxy]benzonitril-hydrochlorid

[0111] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 2, Schritt (c), unter Verwendung von [3-(5-Chlor-2-cyano-4-fluorphenoxy)-4,4,4-trifluorbutyl]-methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester hergestellt.

MS-APCI +ve m/z 311/3 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (d_6 -DMSO) 8,89 (2H, bs), 8,14 (1H, d), 8,00 (1H, d), 5,70 (1H, m), 3,04–3,17 (2H, m), 2,59 (3H, s), 2,18–2,35 (2H, m).

Beispiel 22

4-Chlor-5-fluor-[[1-[2-(methylamino)ethyl]-2-propenyl]oxy]benzonitril-hydrochlorid

a) (3-Hydroxy-4-pentenyl)methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester

[0112] Die Verbindung des Untertitels wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1, Schritt (b), unter Verwendung von Vinylmagnesiumbromid hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (CDCl_3) 5,90 (1H, m), 5,27 (1H, d), 5,10 (1H, d), 4,02 (2H, m), 3,80 (1H, m), 3,02 (1H, m), 2,85 (3H, s), 1,75 (1H, m), 1,45 (9H, s).

b) [3-(5-Chlor-2-cyano-4-fluorphenoxy)-4-pentenyl]-methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester

[0113] Die Verbindung des Untertitels wurde nach dem Verfahren von Beispiel 3, Schritt (b), unter Verwendung von (3-Hydroxy-4-pentenyl)methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester und 4-Chlor-2,5-Difluorbenzonitril in N,N-Dimethylformamid hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (CDCl_3) 7,33 (1H, d), 7,00 (1H, d), 5,85 (1H, m), 5,30 (2H, m), 4,65 (1H, m), 3,35–3,51 (2H, m), 2,87 (3H, s), 1,97–2,10 (2H, m), 1,41 (9H, s).

c) 4-Chlor-5-fluor-[[1-[2-(methylamino)ethyl]-2-propenyl]oxy]benzonitril-hydrochlorid

[0114] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 2, Schritt (c), unter Verwendung von [3-(5-Chlor-2-cyano-4-fluorphenoxy)-4-pentenyl]methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester hergestellt.

MS-APCI +ve m/z 269/271 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (d_6 -DMSO) 8,81 (2H, bs), 8,05 (1H, d), 7,55 (1H, d), 5,87 (1H, m), 5,36 (1H, dd), 5,24 (1H, q), 3,00 (2H, m), 2,57 (3H, s), 2,10 (2H, m).

Beispiel 23

4-Chlor-2-[1-cyclopentyl-3-(methylamino)propoxy]-5-fluorbenzonitril-hydrochlorid

a) (3-Cyclopentyl-3-hydroxypropyl)methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester.

[0115] Die Verbindung des Untertitels wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1, Schritt (b), unter Verwendung von Cyclopentylmagnesiumchlorid (2,0 M in Diethylether) hergestellt.

¹H-NMR 300 MHz (CDCl₃) 2,84–3,90 (5H, bm), 2,86 (3H, s), 1,14–1,94 (9H, m), 1,47 (9H, s).

b) [3-(5-Chlor-2-cyano-4-fluorphenoxy)-3-cyclopentylpropyl]methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester

[0116] Die Verbindung des Untertitels wurde nach dem Verfahren von Beispiel 3, Schritt (b), unter Verwendung von (3-Cyclopentyl-3-hydroxypropyl)methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester und 4-Chlor-2,5-difluorbenzonitril in N,N-Dimethylformamid hergestellt.

¹H-NMR 300 MHz (CDCl₃) 7,32 (1H, d), 7,04 (1H, bm), 4,28 (1H, m), 3,35 (2H, bm), 2,83 (3H, s), 2,28 (1H, m), 1,95 (2H, q), 1,50–1,80 (6H, m), 1,42 (9H, s), 1,26–1,45 (2H, m).

c) 4-Chlor-2-[1-cyclopentyl-3-(methylamino)-propoxy]-5-fluorbenzonitril-hydrochlorid

[0117] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 2, Schritt (c), unter Verwendung von [3-(5-Chlor-2-cyano-4-fluorphenoxy)-3-cyclopentylpropyl]-methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester hergestellt.

MS-APCI +ve ^{m/z} 311 ([M+H]⁺).

¹H-NMR 300 MHz (d₆-DMSO) 8,66 (2H, bs), 8,02 (1H, d), 7,75 (1H, d), 4,71 (1H, m), 3,00 (2H, m), 2,54 (3H, s), 2,18 (1H, m), 2,00 (2H, m), 1,45–1,80 (6H, m).

Beispiel 24

4-Chlor-2-[[1-[2-(methylamino)ethyl]butyl]thio]benzonitril-hydrochlorid

a) [3-Benzoylthio)hexyl]methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester

[0118] Eine gerührte Lösung von Triphenylphosphin (1,13 g, 4,32 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (12 ml) wurde unter Rühren und Stickstoff bei 0°C tropfenweise mit Diisopropylazodicarboxylat (0,88 ml, 4,32 mmol) versetzt. Nach 0,5ständigem Rühren wurde bei 0°C eine Lösung von (3-Hydroxyhexyl)methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester (500 mg, 2,16 mmol) und Thiobenzoesäure (0,51 ml, 4,3 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (10 ml) zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde 1 Stunde lang bei 0°C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Durch Eindampfen des Ansatzes, Lösen des Rückstands in Toluol und Eluieren über eine Flash-Chromatographiesäule mit 10% Ether/Isohexan als Elutionsmittel erhielt man 420 mg (55%) Produkt als hellgelbes Öl.

¹H-NMR 400 MHz (CDCl₃) 7,97 (2H, d), 7,56 (1H, m), 7,44 (2H, m), 3,75 (1H, t), 3,30 (2H, m), 2,85 (3H, s), 2,85 (2H, m), 1,65 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,44 (2H, m), 0,93 (3H, t).

b) 4-Chlor-2-{{1-[2-(methylamino)ethyl]butyl}thio}-benzonitril-hydrochlorid

[0119] [3-(Benzoylthio)hexyl]methylcarbaminsäure-1,1-dimethylethylester (400 mg, 1,14 mmol) in Ethanol (20 ml) wurde mit Natriumhydroxid (100 mg, 2,5 mmol) in Wasser (6 ml) und anschließend mit 4-Chlor-2-fluorbenzonitril (180 mg, 1,14 mmol) behandelt, und der Reaktionsansatz wurde über Nacht unter Stickstoff bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde mit Wasser verdünnt und dreimal mit Essigester extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, mit Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Durch Abdampfen des Lösungsmittels und Eluieren des Rückstands an einer Flash-Chromatographiesäule mit 10% Ether/Isohexan als Elutionsmittel erhielt man das geschützte Amin als Öl. Diese Substanz wurde 1,5 Stunden lang mit 4 M Chlorwasserstoff in Dioxan (6 ml) gerührt und dann eingedampft, und durch dreimaliges Verreiben des Rückstands mit trockenem Ether erhielt man 172 mg (47%) des erwünschten Produkts als Hydrochloridsalz.

MS-APCI +ve ^{m/z} 283 ([M+H]⁺).

¹H-NMR 300 MHz (d₆-DMSO) 8,80 (2H, br s), 7,90 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,52 (1H, d of d), 3,79 (1H, m), 3,03 (2H, t), 2,54 (3H, s), 1,96 (2H, m), 1,61 (2H, m), 1,48 (2H, m), 0,89 (3H, t).

Beispiel 25

4-Chlor-2-[1-ethyl-3-[(2-methoxyethyl)amino]propoxy]-5-fluorbenzonitril-oxalat

[0120] 1-Chlor-3-pentanol (1 g, 8,15 mmol) wurde in Tetrahydrofuran (20 ml) gelöst, und die Lösung wurde mit Natriumhydrid in Form einer 60%igen Suspension in Mineralöl (480 mg, 12,2 mmol) sowie nach 10 Minuten mit 4-Chlor-2,5-difluorbenzonitril (1,41 g, 8,15 mmol) behandelt. Es wurde 18 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Methanol (1 ml) und dann Wasser (10 ml) behandelt. Das Tetrahydrofuran

wurde anschließend durch Erhitzen des Gefäßes auf 80°C und Anlegen eines Stickstoffstroms entfernt. Sobald das Tetrahydrofuran abgedampft war, wurde der Rückstand mit Dichlormethan extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Die entstandene Substanz wurde wiederum in N,N-Dimethylformamid (8 ml) gelöst, mit Natriumiodid (305 mg, 2,03 mmol), Triethylamin (565 µl, 4,06 mmol) und 2-Methoxyethanamin (352 µl, 4,06 mmol) behandelt und anschließend 5 Tage lang auf 60°C erhitzt. Der Ansatz wurde filtriert und mittels RP-HPLC mit der rohen Reaktionssubstanz gereinigt. Die gereinigte Verbindung wurde anschließend mit 50% gesättigter Oxalsäure in Ether behandelt, wodurch man zu einem weißen Pulver gelangte, das abfiltriert wurde (378 mg, 15%).

MS-APCI +ve m/z 315 ([M+H] $^+$).

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (d_6 -DMSO) 8,03 (1H, d), 7,65 (1H, d), 4,66 (1H, m), 3,56 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,14–3,06 (2H, m), 3,06–2,97 (2H, m), 2,03 (2H, m), 1,65 (2H, m), 0,92 (3H, t).

Beispiel 26

4-Brom-2-{1-ethyl-3-[(2-methoxyethyl)amino]propoxy}-benzonitril-oxalat

[0121] Wurde wie in Beispiel 25, jedoch unter Verwendung von 4-Brom-2-fluorbenzonitril (1,63 g, 8,15 mmol), hergestellt, wodurch man 190 mg (7%) der Titelverbindung erhielt.

MS-APCI +ve m/z 342 ([M+H] $^+$).

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (d_6 -DMSO) 7,71 (1H, d), 7,59 (1H, s), 7,34 (1H, s), 4,74 (1H, m), 3,56 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,15–3,12 (2H, m), 3,12–2,97 (2H, m), 2,02 (2H, m), 1,66 (2H, m), 0,91 (3H, t).

Beispiel 27

4-Brom-2-[3-(dimethylamino)-1-ethylpropoxy]benzonitriloxalat

[0122] Wurde wie in Beispiel 26, jedoch ohne Amin mit Ausnahme des durch Abbau von N,N-Dimethylformamid bei 60°C entstandenen Dimethylamins, hergestellt.

MS-APCI +ve m/z 312 ([M+H] $^+$).

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (d_6 -DMSO) 7,70 (1H, d), 7,60 (1H, s), 7,32 (1H, d), 4,71 (1H, m), 3,09 (2H, m), 2,73 (6H, s), 2,04 (2H, m), 1,67 (2H, m), 0,91 (3H, t).

Beispiel 28

4-Chlor-2-[3-(dimethylamino)-1-ethylpropoxy]-5-fluorbenzonitril-oxalat

[0123] Wurde wie in Beispiel 25, jedoch ohne Amin mit Ausnahme des durch Abbau von N,N-Dimethylformamid bei 60°C entstandenen Dimethylamins, hergestellt.

MS-APCI +ve m/z 285 ([M+H] $^+$).

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (d_6 -DMSO) 8,04 (1H, d), 7,67 (1H, d), 4,67 (1H, m), 3,01 (2H, m), 2,77 (6H, s), 2,03 (2H, m), 1,66 (2H, m), 0,91 (3H, t).

Beispiel 29

2-[(1R)-3-Amino-1-(methoxymethyl)propyl]oxy]-4-chlorbenzonitril-oxalat

a) Methyl-(2S)-4-amino-2-hydroxybutanoat-hydrochlorid

[0124] (S)-(-)-4-Amino-2-hydroxybuttersäure (5,432 g, 45,6 mmol) wurde in Methanol (250 ml) gelöst und mit Chlortrimethylsilan (4,86 g, 137 mmol) versetzt. Der Ansatz wurde 20 Stunden lang vorsichtig am Rückfluß erhitzt. Durch Abkühlen des Ansatzes und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man die Titelverbindung als farbloses Öl (6,07 g, 100%).

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (d_6 -DMSO) 8,05 (3H, bs), 4,59 (1H, bs), 4,23–4,18 (1H, m), 3,66 (3H, s), 2,92–2,80 (2H, m), 2,04–1,92 (1H, m), 1,88–1,76 (1H, m).

b) Methyl-(2S)-4-[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]amino]-2-hydroxybutanoat

[0125] Das Produkt aus Schritt (a) (6,07 g, 45,6 mmol) wurde in wasserfreiem Dimethylformamid gelöst und mit Triethylamin (25,1 ml, 0,18 mol) versetzt. Sofort wurde auf einmal mit Di-tert.-butyldicarbonat (9,954 g, 45,6 mmol) versetzt, und der Ansatz wurde 20 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzte mit Was-

ser (75 ml) und extrahierte mit Essigester (3×80 ml). Durch Waschen der vereinigten organischen Extrakte mit Wasser (6×30 ml), Trocknen (Magnesiumsulfat) und Einengen im Vakuum erhielt man die Titelverbindung als farbloses Öl (6,719 g, 63%).

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (CDCl_3) 4,82 (1H, bs), 4,29–4,23 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,38 (1H, bs), 3,33–3,25 (2H, m), 2,05–1,98 (1H, m), 1,89–1,79 (1H, m), 1,44 (9H, s).

c) Methyl-(2R)-2-(5-chlor-2-cyanophenoxy)-4-[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]amino]butanoat

[0126] Das Produkt aus Schritt (b) (3,25 g, 13,9 mmol), 4-Chlor-2-hydroxybenzonitril (2,14 g, 13,9 mmol) und Triphenylphosphin (4,38 g, 16,7 mmol) wurde in wasserfreiem Tetrahydrofuran (80 ml) gelöst, und die Lösung wurde auf 0°C abgekühlt. Man versetzte tropfenweise mit Diethylazodicarboxylat (2,91 g, 16,7 mmol) und ließ die Lösung auf Raumtemperatur kommen, wonach 2 Stunden lang gerührt wurde. Durch Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Chromatographieren des Rückstands an Flash-Silika, wobei mit Hexan:Essigester (3:1) eluiert wurde, erhielt man die Titelverbindung als weißen Feststoff (3,562 g, 69%).

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (CDCl_3) 7,51 (1H, d), 7,06 (1H, dd), 6,81 (1H, s), 4,81 (1H, t), 4,79 (1H, bs), 3,79 (3H, s), 3,43–3,38 (2H, m), 2,30–2,23 (2H, m), 1,42 (9H, s).

d) 1,1-Dimethylethyl-[(3R)-3-(5-chlor-2-cyanophenoxy)-4-hydroxybutyl]carbamat

[0127] Das Produkt aus Schritt (c) (881 mg, 2,39 mmol) wurde in wasserfreiem Tetrahydrofuran (20 ml) gelöst und tropfenweise mit Lithiumborhydrid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran, 2,6 ml, 5,26 mmol) versetzt. Es wurde 18 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzte mit Methanol (5ml) und ließ 15 Minuten lang röhren. Durch Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Chromatographieren des Rückstands an Flash-Silika, wobei mit Hexan:Essigester (3:2, dann 1:1) eluiert wurde, erhielt man die Titelverbindung als farbloses Öl (605 mg, 74%).

$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz (CDCl_3) 7,48 (1H, d), 7,14 (1H, d), 7,02 (1H, dd), 4,72 (1H, bs), 4,57–4,51 (1H, m), 3,91–3,80 (2H, m), 3,32–3,27 (2H, m), 2,20 (1H, bs), 2,03–1,93 (2H, m), 1,43 (9H, s).

e) 1,1-Dimethylethyl-[(3R)-3-(5-chlor-2-cyanophenoxy)-4-methoxybutyl]carbamat

[0128] Das Produkt aus Schritt (d) (380 mg, 1,12 mmol) wurde in Acetonitril (40 ml) gelöst und mit Silberoxid (1,292 g, 5,58 mmol) und Iodmethan (1,589 g, 11,2 mmol) versetzt. Der Ansatz wurde 20 Stunden lang bei Raumtemperatur und anschließend 3 Tage bei 60°C gerührt. Der Ansatz wurde abgekühlt und filtriert. Durch Eindampfen des Filtrats im Vakuum und Chromatographieren des Rückstands an Flash-Silika, wobei mit Hexan:Essigester (3:1, dann 2:1) eluiert wurde, erhielt man die Titelverbindung als farbloses Öl (146 mg, 37%).

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (CDCl_3) 7,46 (1H, d), 7,15 (1H, d), 7,00 (1H, dd), 4,68 (1H, bs), 4,57–4,54 (1H, m), 3,60–3,57 (2H, m), 3,37 (3H, s), 3,32–3,28 (2H, m), 1,96–1,94 (2H, m), 1,42 (9H, s).

f) 2-[(1R)-3-Amino-1-(methoxymethyl)propyl]oxy]-4-chlorbenzonitril-oxalat

[0129] Das Produkt aus Schritt (e) (140 mg, 0,39 mmol) wurde in 4 M Chlorwasserstoffsäure in Dioxan gelöst und 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Essigester und wäßriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen (2×20 ml), getrocknet (Magnesiumsulfat) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in Essigester (5 ml) gelöst und mit einem Äquivalent Oxalsäure behandelt. Durch Abfiltrieren und Trocknen des ausgefallenen Feststoffs erhielt man die Titelverbindung (30 mg, 22%).
MS-APCI +ve m/z 255 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ 400MHz ($d_6\text{-DMSO}$) 7,78 (1H, d), 7,52 (1H, s), 7,20 (1H, dd), 4,94–4,89 (1H, m), 3,59–3,52 (2H, m), 3,28 (3H, s), 2,96–2,88 (2H, m), 2,02–1,96 (2H, m).

Screening-Tests

[0130] Die pharmakologische Wirksamkeit von erfindungsgemäßen Verbindungen wurde in den folgenden Screening-Tests geprüft.

Screening-Test 1

[0131] Die Aktivität von Verbindungen der Formel (I) oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, Enantiomere oder Racemate kann mittels einer Vorgehensweise nach Forstermann et al., Eur. J. Pharm., 1992, 225, 161–165 auf stickstoffmonoxidsynthasehemmende Wirksamkeit gescreent werden. Die Stickstoff-

monoxidsynthase wandelt ^3H -L-Rginin in ^3H -L-Citrullin um, das mittels Kationenaustauschchromatographie abgetrennt und mittels Flüssigkeitsszintillationszählung mengenmäßig bestimmt werden kann.

[0132] Das Enzym wird nach Induktion aus der Maus-makrophagen Zellkulturlinie J774A-1 (Herkunft: Laboratorien des Imperial Cancer Research Fund) präpariert. Die J774A-1-Zellen werden in Dulbeccos modifiziertem Eagle-Medium (DMEM) mit Zusatz von 10% fötalem Rinderserum, 4 mM L-Glutamin und Antibiotika (100 Einheiten/ml Penizillin G, 100 mg/ml Streptomycin & 0,25 mg/ml Amphotericin B) gezüchtet. Die Zellen werden routinemäßig in 225-cm³-Kolben, die 35 ml Medium enthalten, bei 37°C in einer befeuchteten, 5% CO₂ enthaltenden Atmosphäre gezüchtet.

[0133] Die Stickstoffmonoxidsynthase wird von Zellen als Reaktion auf Interferon-g (IFNg) und Lipopolysaccharid (LPS) produziert. Das Medium von konfluenten Kulturkolben wird entfernt und durch 25 ml (pro Kolben) frisches Medium, das 1 mg/ml LPS und 10 Einheiten/ml IFNg enthält, ersetzt. Nach 17–20 stündiger Kultivierungsduer werden die Zellen durch Abschaben des Zellrasens von der Kolbenoberfläche in das Kulturmedium geerntet. Die Zellen werden abzentrifugiert (1000 g, 10 Minuten lang) und durch Zugabe einer Lösung, die 50 mM Tris-HCl (pH 7,5 bei 20°C), 10% (v/v) Glycerin, 0,1% (v/v) Triton-X-100, 0,1 mM Dithiothreitol und einen Proteasehemmercocktail von Leupeptin (2 mg/ml), Sojabohnen-Trypsinhemmer (10 mg/ml), Aprotinin (5mg/ml) und Phenylmethylsulfonylfluorid (50 mg/ml) enthält, zu dem Zellpellet lysiert.

[0134] Für den Assay werden 25 µl Substrat-Cocktail (50 mM Tris-HCl (pH 7,5 bei 20°C), 400 µM NADPH, 20 µM Flavin Adenin Dinukleotid, 20 µM Flavin Mononukleotid, 4 µM Tetrahydrobiopterin, 12 µM L-Arginin und 0,025 mCi L-[^3H]-Arginin) zu Näpfchen einer 96-Well-Filterplatte (Porengröße 0,45 µM), die 25 µl einer Lösung von Prüfverbindung in 50 mM Tris-HCl enthalten, gegeben. Die Reaktion wird durch Zugabe von 50 µl Zelllysat (Herstellung wie oben) gestartet, und nach einstündigter Inkubation bei Raumtemperatur durch Zugabe von 50 µl einer wäßrigen Lösung von 3 mM Nitroarginin und 21 mM EDTA gestoppt.

[0135] Das markierte L-Citrullin wird von dem markierten L-Arginin mittels Dowex AG-50W getrennt. 150 µl einer 25%igen wäßrigen Aufschämmung von Dowex 50W (Na⁺-Form) wird zu dem Assay zugegeben, wonach das Ganze in 96-Well-Platten filtriert wird. Es wird eine 75-µl-Probe des Nitrats gezogen und zu Näpfchen von 96-Well-Platten, die festes Szintillationsmaterial enthalten, gegeben. Nachdem die Proben trocknen gelassen wurden, wird das L-Citrullin durch Szintillationszählung quantitativ bestimmt.

[0136] Bei einem typischen Versuch beträgt die Basalaktivität 300 dpm pro 75-µl-Probe und erhöht sich bei den Reagenskontrollen auf 1900 dpm. Die Aktivität der Verbindung wird als IC₅₀ ausgedrückt (diejenige Konzentration an Arzneimittelwirkstoff, die in dem Assay zu einer 50%igen Enzymhemmung führt), und Aminoguanidin, das eine IC₅₀ (50%ige Hemmkonzentration) von 10 µM aufweist, wird als Standard für Verifizierung der Vorgehensweise mitgeführt. Die Verbindungen werden in verschiedenen Konzentrationen geprüft, und die IC₅₀-Werte aus den erzielten Hemmwerten berechnet.

[0137] Diejenigen Verbindungen, die bei einer Konzentration von 100 µM zu einer mindestens 25%igen Hemmung des Enzyms führen, werden als aktiv eingestuft und mindestens einer erneuten Prüfung unterworfen.

Screening-Test 2

[0138] Die Verbindungen weisen auch eine Wirkung gegen die humane Form der induzierten Stickstoffmonoxidsynthase auf, wie mit dem folgenden Assay nachgewiesen werden kann.

[0139] Die Human-Colorektalkarzinomzelllinie DLD-1 (Herkunft: europäische Sammlung tierischer Zellkulturen, Zelllinie Nummer 90102540) wurde routinemäßig in RPMI 1640 mit Zusatz von 10% (v/v) fötalem Rinderserum und 2 mM L-Glutamin bei 37°C in 5% CO₂ gezüchtet.

[0140] Die Stickstoffmonoxidsynthase wurde in den Zellen durch Zusatz von Medium, das humanes rekombinantes Gamma-IFN (1000 Einheiten/ml), TNF-Alpha (200 Einheiten/ml), IL-6 (200 Einheiten/ml) und IL-1-Beta (250 Einheiten/ml) enthielt, induziert. Nach 18-stündiger Inkubation bei 37°C wurde das Medium entfernt, und Zellen wurden mit warmer phosphatgepufferter Kochsalzlösung gewaschen. Die Zellen wurden noch 5 Stunden bei 37°C/5% CO₂ in RPMI 1640, das 100 µM L-Arginin und 100 µM Verapamil-HCl enthielt, in Gegenwart bzw. Abwesenheit von Testverbindungen inkubiert.

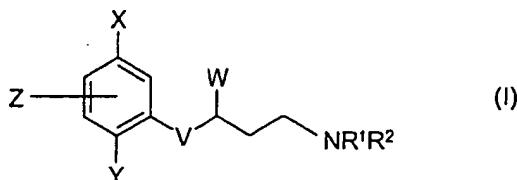
[0141] Die Nitritakkumulation wurde dadurch bestimmt, daß man gleiche Volumina Kulturmedium und Griess-Reagens (10 mg/ml Sulfanilamid, 1 mg N-(1-Naphthyl)ethylendiamin in 1 ml 2,5%iger (v/v) Phosphor-

säure) mischt. Die Hemmung in Gegenwart von Verbindungen wurde in bezug auf die von unbehandelten Zellen produzierten Nitritmengen berechnet. Die IC₅₀-Werte wurden durch halblogarithmisches Auftragen der Hemmung in % gegen die Konzentration der Verbindung abgeschätzt.

[0142] Bei der Prüfung wiesen die Verbindungen nach Beispiel 1 bis 46 mit Ausnahme von Beispiel 18 bei mindestens einem der genannten Screening-Tests IC₅₀-Werte von weniger als 40 µM auf, was eine brauchbare therapeutische Wirksamkeit erwarten lässt.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I),



in der

X und Y unabhängig C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, Halogen, CF₃, OCF₃, CN, C=CH, S(O)_mCH₃, S(O)_pCF₃, NO₂ oder NHCHO bedeuten,

m und p unabhängig eine ganze Zahl 0, 1 oder 2 bedeuten,

Z H oder Fluor bedeutet,

V O, S(O)_n oder NR³ bedeuten,

W C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, C₂₋₄-Alkinyl, C₃₋₆-Cycloalkyl oder einen 4- bis 8gliedrigen gesättigten Heterocyclus, der ein Heteroatom aus der Gruppe O, S und N beinhaltet, bedeutet, wobei jede dieser Gruppen gegebenenfalls weiter durch C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, C₃₋₆-Cycloalkyl, Halogen oder Phenyl substituiert ist und wobei die Phenylgruppe gegebenenfalls weiter durch einen oder mehrere Substituenten, die unabhängig aus der Gruppe Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, CF₃, OCF₃, CN oder NO₂ ausgewählt sind, substituiert ist,

R¹ und R² unabhängig H, C₁₋₄-Alkyl oder C₃₋₆-Cycloalkyl bedeuten, wobei die Alkylgruppe gegebenenfalls durch C₁₋₄-Alkoxy, Halogen, Hydroxy,

NR⁶R⁷, Phenyl oder einen fünf- oder sechsgliedrigen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus, der 1 bis 3 Heteroatome, die unabhängig aus der Gruppe O, S und N ausgewählt sind, substituiert ist, und wobei das Phenyl oder der aromatische Heterocyclus gegebenenfalls weiter durch Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, CF₃, OCF₃, CN oder NO₂ substituiert ist,

oder die Gruppe NR¹R² gemeinsam einen 4- bis 8gliedrigen gesättigten Azacyclus bedeutet, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe O, S oder NR⁶ beinhaltet, wobei der Ring gegebenenfalls durch C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy oder

OH substituiert ist und die Alkylgruppe gegebenenfalls durch C₁₋₄-Alkoxy, OH oder NR⁷R⁸ substituiert ist,

R³ H oder C₁₋₄-Alkyl bedeutet,

R⁴ und R⁵ unabhängig H oder C₁₋₄-Alkyl bedeuten,

R⁶ H oder C₁₋₆-Alkyl bedeutet, wobei die Alkylgruppe gegebenenfalls durch C₁₋₄-Alkoxy, OH, NR⁹R¹⁰, Phenyl oder einen fünf- oder sechsgliedrigen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus, der 1 bis 3 Heteroatome enthält, die unabhängig aus der Gruppe O, S und N ausgewählt sind, substituiert ist, wobei das Phenyl oder der aromatische Heterocyclus gegebenenfalls weiter durch Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, CF₃, OCF₃, CN oder NO₂ substituiert ist,

R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig H oder C₁₋₄-Alkyl bedeuten,

n eine ganze Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet, oder eines ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze, Enantiomere oder Racemate,

mit der Maßgabe, daß, wenn V O bedeutet und R¹ und R² jeweils unabhängig H oder Methyl bedeuten und W C₅₋₆-Cycloalkyl bedeutet, mindestens X oder Y nicht Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₃-Alkoxy oder CF₃ bedeutet.

2. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, in der V O oder S bedeutet.

3. Verbindung (I) nach Anspruch 1 oder 2, in der die Substituenten X und Y aus Br, Cl, CN, CF₃ und CH₃ ausgewählt sind.

4. Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 3, in der die Substituenten R¹ und R² H bzw. CH₃ bedeuten.

5. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, bei der es sich um:

3-(2,5-Dichlorphenoxy)-N-methyl-1-heptanamin;
3-(2,5-Dichlorphenoxy)-N-methyl-1-pantanamin;
[3-Cyclopropyl-3-(2,5-dichlorphenoxy)propyl]-N-methyl-1-propanamin;
3-(2,5-Dichlorphenoxy)-N,5-dimethyl-1-hexanamin;
3-(2,5-Dichlorphenoxy)-N-methyl-1-hexanamin;
4-Chlor-2-[3-methyl-1-[2-(methylamino)ethyl]butoxy]benzonitril;
4-Chlor-2-[1-ethyl-3-(methylamino)propoxy]benzonitril;
4-Chlor-2-[1-[2-(methylamino)ethyl]butoxy]benzonitril;
4-Chlor-2-[1-[2-(methylamino)ethyl]pentyloxy]benzonitril;
4-Chlor-2-[1-cyclopropyl-3-(methylamino)propoxy]benzonitril;
4-Chlor-2-[3-(methylamino)-1-(phenylmethyl)propoxy]benzonitril;
3-(5-Chlor-2-nitrophenoxy)-N-methyl-1-heptanamin;
3-(5-Chlor-2-nitrophenoxy)-N-methyl-1-pantanamin;
3-[2-Chlor-5-(trifluormethyl)phenoxy]-N-methyl-1-pantanamin;
3-[2-Chlor-5-(trifluormethyl)phenoxy]-N-methyl-1-heptanamin;
3-[(2,5-Dichlorphenyl)thio]-N-methyl-1-hexanamin;
4-Chlor-2-[1-ethyl-3-(methylamino)propoxy]-5-fluorbenzonitril;
4-Chlor-5-fluor-2-[1-[2-(methylamino)ethyl]butoxy]benzonitril;
3-(5-Chlor-2-nitrophenoxy)-N-methyl-1-hexanamin;
4-Chlor-2-[3-(methylamino)-1-(trifluormethyl)propoxy]benzonitril;
4-Chlor-5-fluor-2-[3-(methylamino)-1-(trifluormethyl)propoxy]benzonitril;
4-Chlor-5-fluor-[[1-[2-(methylamino)ethyl]-2-propenyl]oxy]benzonitril;
4-Chlor-2-[1-cyclopentyl-3-(methylamino)propoxy]-5-fluorbenzonitril;
4-Chlor-2-[[1-[2-(methylamino)ethyl]butyl]thio]benzonitril;
4-Chlor-2-[1-ethyl-3-[(2-methoxyethyl)amino]propoxy]-5-fluorbenzonitril;
4-Brom-2-{1-ethyl-3-[(2-methoxyethyl)amino]propoxy}benzonitril;
4-Brom-2-[3-(dimethylamino)-1-ethylpropoxy]benzonitril;
4-Chlor-2-[3-(dimethylamino)-1-ethylpropoxy]-5-fluorbenzonitril;
2-[(1R)-3-amino-1-(methoxymethyl)propyl]oxy]-4-chlorbenzonitril
oder eines ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze, Enantiomere oder Racemate handelt.

6. Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder eines ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze, Enantiomere oder Racemate als Arzneimittel.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder eines ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze, Enantiomere oder Racemate in Abmischung mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Hilfsstoff, Streckmittel oder Träger enthält.

8. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 5, jedoch ohne die Maßgabe, oder eines ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze, Enantiomere oder Racemate bei der Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten oder Leiden von Menschen, bei denen die Hemmung der Stickstoffmonoxidsynthaseaktivität von Nutzen ist.

9. Verwendung nach Anspruch 8, wobei hauptsächlich die induzierbare Stickstoffmonoxid synthase gehemmt wird.

10. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 5, jedoch ohne die Maßgabe, oder eines ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze, Enantiomere oder Racemate bei der Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung oder Prophylaxe von entzündlichen Erkrankungen.

11. Verwendung nach Anspruch 10, wobei es sich bei der Krankheit um entzündliche Darmerkrankung handelt.

12. Verwendung nach Anspruch 10, wobei es sich bei der Krankheit um rheumatoide Arthritis handelt.

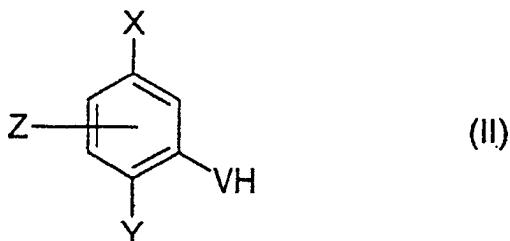
13. Verwendung nach Anspruch 10, wobei es sich bei der Krankheit um Osteoarthritis handelt.

14. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 5, jedoch ohne die Maßgabe, oder eines ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze, Enantiomere oder Racemate bei der Herstel-

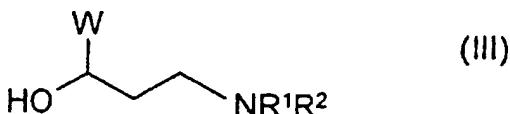
lung eines Arzneimittels für die Behandlung oder Prophylaxe von Schmerzen.

15. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 5, jedoch ohne die Maßgabe, oder eines ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze, Enantiomere oder Racemate in Kombination mit einem COX-2-Hemmer bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prophylaxe von entzündlichen Erkrankungen.

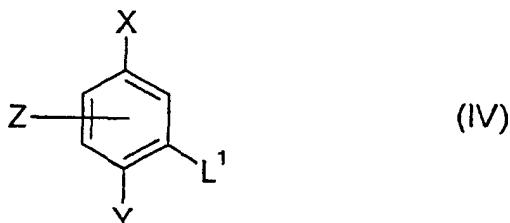
16. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder eines ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze, Enantiomere oder Racemate, dadurch gekennzeichnet, daß man
(a) eine Verbindung der Formel (II),



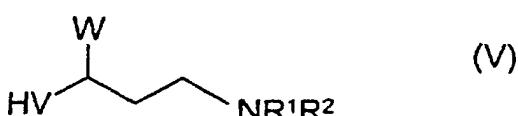
in der X, Y, Z und V wie in Anspruch 1 definiert sind,
mit einer Verbindung der Formel (III),



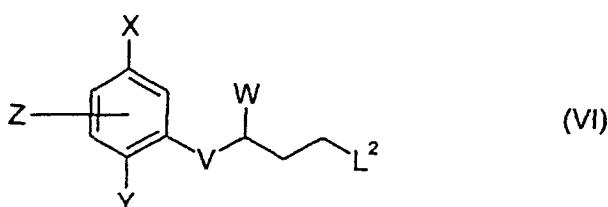
in der W, R² und R² wie in Anspruch 1 definiert sind, umsetzt oder
(b) eine Verbindung der Formel (IV),



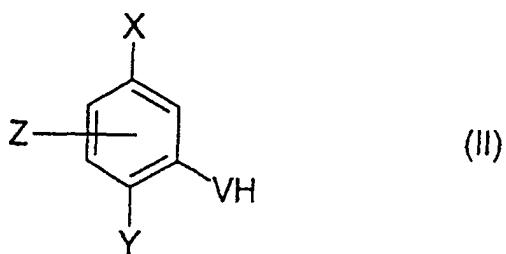
in der X, Y und Z wie in Anspruch 1 definiert sind und L¹ eine Abgangsgruppe bedeutet,
mit einer Verbindung der Formel (V),



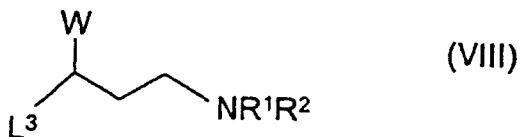
in der R¹, R², V und W wie in Anspruch 1 definiert sind, umsetzt oder
(c) eine Verbindung der Formel (VI),



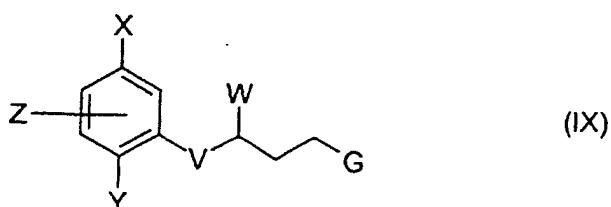
in der X, Y, V, W und Z wie in Anspruch 1 definiert sind und L² eine Abgangsgruppe bedeutet,
mit einer Verbindung der Formel (VII),
HNR¹R² (VII) in der R¹ und R² wie in Anspruch 1 definiert sind, umsetzt oder
(d) eine Verbindung der Formel (II)



in der X, Y, Z und V wie in Anspruch 1 definiert sind,
mit einer Verbindung der Formel (VIII),



in der R¹, R² und W wie in Anspruch 1 definiert sind und L³ eine Abgangsgruppe bedeutet, umsetzt oder
(e) eine Verbindung der Formel (IX),



in der X, Y, V, W und Z wie in Anspruch 1 definiert sind und G eine Gruppe bedeutet, die bei Reduktion in eine NR¹R²-Gruppe umgewandelt wird, reduziert und erforderlichenfalls die erhaltene Verbindung der Formel (I) oder ein anderes ihrer Salze in eines ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze umwandelt oder die erhaltene Verbindung der Formel (I) in eine weitere Verbindung der Formel (I) umwandelt und, falls erwünscht, die erhaltene Verbindung der Formel (I) in eines ihrer optischen Isomere umwandelt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen