



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 10 263 T2 2006.03.09**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 349 847 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 10 263.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP01/14842**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 272 016.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 02/051831**

(86) PCT-Anmeldetag: **15.12.2001**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **04.07.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **08.10.2003**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **20.04.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **09.03.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 401/00 (2006.01)**

C07D 213/30 (2006.01)

C07D 333/16 (2006.01)

C07D 333/58 (2006.01)

A61K 31/38 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

00128477 23.12.2000 EP

(73) Patentinhaber:

**Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65929
Frankfurt, DE**

(74) Vertreter:

Zumstein & Klingseisen, 80331 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**NAZARE, Marc, 65510 Idstein, DE; WILL, William,
David, 65830 Kriftel, DE; PEYMAN, Anuschirwan,
65779 Kelkheim, DE; MATTER, Hans, 63505
Langenselbold, DE; ZOLLER, Gerhard, 61137
Schöneck, DE; GERLACH, Uwe, 65795
Hattersheim, DE**

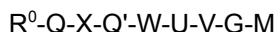
(54) Bezeichnung: **OXYBENZAMIDDERIVATE ALS FAKTOR-XA-INHIBITOREN**

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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I,



(I),

worin R^0 ; Q; X; Q'; W; U, V, G, M die nachstehend ausgewiesenen Bedeutungen haben. Die Verbindungen der Formel I sind wertvolle pharmakologisch wirksame Verbindungen. Sie zeigen eine starke antithrombotische Wirkung und sind beispielsweise für die Therapie und Prophylaxe von kardiovaskulären Störungen, wie thromboembolischen Erkrankungen oder Restenose, geeignet. Sie sind reversible Inhibitoren der Blutgerinnungsenzyme Faktor-Xa (FXa) und/oder Faktor VIIa (FVIIa) und können im Allgemeinen bei Zuständen angewendet werden, worin eine unerwünschte Aktivität von Faktor Xa und/oder Faktor VIIa vorliegt, oder für die Heilung oder Prävention, für die eine Inhibierung von Faktor Xa und/oder Faktor VIIa vorgesehen ist. Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, deren Verwendung, insbesondere als Wirkstoffe in Pharmaka und dieselben umfassende pharmazeutischen Zubereitungen.

[0002] Ein Indolizidinmotiv wurde als eine eingeschränkte Simulation von D-Phe-Pro-Arg entwickelt und synthetisiert. Inhibierung von α -Thrombin im unteren nanomolaren Bereich bestätigt die Aufbauelemente in diesem Inhibitor, der auch eine 20-fache Selektivität für Thrombin gegenüber Trypsin zeigt (Bioorg. Med. Chem. Lett. 10 (2000), 243–247). Die Verbindung (S)-2-[2-[2-[2-(3-Methoxyphenyl)ethyl]phenoxy]ethyl]-1-methylpyrrolidin zeigt Inhibierung von Thrombozytenaggregation (Abstract, BRN8639815; XP 002181381). Die Struktur-erfordernisse und Struktur-Wirkung-Beziehung einer neuen Klasse von auf Aryl basierenden Nicht-Peptid-Thrombininhibitoren wurde durch die S1-Spezifität von Thrombin, unter Verwendung von flexiblen und eingeschränkten Amidinen, untersucht (Bioorg. Med. Chem. Lett. 10 (2000), 83–85).

[0003] Normale Hämöostase ist das Ergebnis eines komplizierten Gleichgewichts zwischen den Vorgängen des Gerinnungsbeginns, -bildung und Gerinnungsauflösung. Die komplexen Wechselwirkungen zwischen Blutzellen, speziellen Plasmaproteinen und der vaskulären Oberfläche, halten die Fluidität des Bluts aufrecht, sofern nicht eine Verletzung und Blutverlust auftritt (EP-A-987274). Viele signifikante Erkrankungszustände stehen mit abnormaler Hämöostase in Beziehung. Beispielsweise ist lokale Thrombusbildung aufgrund des Zerbrechens von atherosklerotischer Plaque eine Hauptursache von akutem Herzinfarkt und instabiler Angina. Behandlung von einem okklusiven koronaren Thrombus durch entweder thrombolytische Therapie oder perkutane Angioplastie kann von akutem thrombolytischem Neuverschluss des betroffenen Gefäßes begleitet sein.

[0004] Es gibt einen fortwährenden Bedarf für sichere und wirksame therapeutische Antikoagulantien bzw. Gerinnungshemmer zum Begrenzen oder Verhindern von Thrombusbildung. Es ist sehr erwünscht, Mittel zu entwickeln, die die Koagulation inhibieren, ohne direktes Inhibieren des Thrombins, jedoch durch Inhibieren anderer Schritte in der Koagulationskaskade, wie Faktor Xa- und/oder Faktor VIIa-Aktivität. Es wird nun angenommen, dass Inhibitoren von Faktor Xa ein niederes Blutungsrisiko als Thrombin-Inhibitoren tragen (A. E. P. Adang & J. B. M. Rewinkel, Drugs of the Future 2000, 25, 369–383). Faktor-Xa-spezifische Blutgerinnungsinhibitoren niederen Molekulargewichts, die wirksam sind, jedoch keine unerwünschten Nebenwirkungen verursachen, wurden beispielsweise in WO-A-95/29189 beschrieben. Jedoch ist es neben einem wirksamen Faktor-Xa-spezifischen Blutgerinnungsinhibitor erwünscht, dass solche Inhibitoren auch weitere vorteilhafte Eigenschaften aufweisen, beispielsweise Stabilität im Plasma und in der Leber und Selektivität gegenüber anderen Serinproteasen, deren Inhibierung nicht beabsichtigt ist, wie Thrombin. Es gibt einen beginnenden Bedarf für weitere Faktor-Xa-spezifische Blutgerinnungsinhibitoren niederen Molekulargewichts, die wirksam sind und die vorstehenden Vorteile ebenfalls aufweisen.

[0005] Die spezifische Inhibierung von Faktor VIIa/Gewebefaktor-katalytischen Komplex, unter Verwendung von monoklonalen Antikörpern (WO-A-92/06711), oder einem Protein, wie Chlormethylketon-inaktivierten Faktor VIIa (WO-A-96/12800, WO-A-97/47651), ist ein sehr wirksames Mittel zum Bekämpfen von Thrombusbildung, die durch akute arterielle Schädigung oder die thrombolytischen Komplikationen, die mit bakteriellen Septicaemien verbunden sind, verursacht werden. Es gibt auch einen experimentellen Nachweis, der vermuten lässt, dass Inhibierung von Faktor VIIa/Gewebefaktor-Aktivität Restenose nach Ballonangioplastie inhibiert. Blutungsuntersuchungen wurden an Pavianen durchgeführt und weisen aus, dass Inhibierung des Faktor VIIa/Gewebefaktor-Komplexes das breiteste Sicherheitsfenster bezüglich der therapeutischen Wirkung und des Blutungsrisiko von beliebigem getestetem Antikoagulanzansatz, einschließlich Thrombin, Thrombozyten und Faktor-Xa-Inhibierung aufweist. Bestimmte Inhibitoren von Faktor VIIa wurden bereits beschrieben. EP-A-987274 offenbart beispielsweise Verbindungen, die eine Tripeptideinheit enthalten, die Faktor VIIa inhi-

biert. Jedoch ist das Eigenschaftsprofil dieser Verbindungen nicht ideal, und es gibt einen beginnenden Bedarf für weitere Faktor-VIIa-Inhibitor-Blutgerinnungsinhibitoren niederen Molekulargewichts.

[0006] Die vorliegende Erfindung genügt den vorstehend genannten Bedürfnissen durch Bereitstellen neuer Verbindungen der Formel I, die Faktor Xa- und/oder Faktor VIIa-Inhibitorwirksamkeit zeigen und die günstige Mittel zum Inhibieren unerwünschter Blutgerinnung und Thrombusbildung darstellen.

[0007] I) Somit betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel I,

R^0 -Q-X-Q'-W-U-V-G-M

(I)

worin:

R^0 Phenyl, worin Phenyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^2 mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder

Pyridyl, worin Pyridyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^2 mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt,

R^2 Halogen, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)-NH_2$, $-OH$, $-NH_2$, $-NH-C(O)H$, $-NH-C(O)-(C_1-C_8)$ -Alkyl, $-NH-C(O)-(C_1-C_8)$ -Alkyl, $-(C_1-C_8)$ -Alkyl, worin Alkyl in jedem Fall unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit Halogen, NH_2 , $-OH$ oder einem Methoxy-Rest mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder $-(C_1-C_8)$ -Alkyloxy, worin Alkyloxy unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit Halogen, NH_2 , $-OH$ oder einem Methoxy-Rest mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt,

Q eine direkte Bindung darstellt,

Q' -O- darstellt,

X $-(C_1-C_3)$ -Alkylen darstellt,

W Phenyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl, worin W unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^1 mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt,

mit der Maßgabe, dass Q' und U in keiner ortho-Position zueinander sind;

R^1 1. Halogen,

2. $-NO_2$,

3. $-CN$,

4. $-NR^4R^5$, worin R^4 und R^5 nachstehend definiert sind,

5. $-O-(C_1-C_8)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

6. $-OH$,

7. $-SO_2-NH_2$,

8. (C_1-C_8) -Alkyloxy-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

9. (C_6-C_{14}) -Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

10. (C_1-C_8) -Alkyl-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

11. Hydroxycarbonyl- (C_1-C_8) -alkylureido-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

12. (C_1-C_8) -Alkyloxycarbonyl- (C_1-C_8) -alkylureido-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

13. (C_1-C_8) -Alkylsulfonyl-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

14. $-NH-C(O)H$,

15. $-C(O)-NR^4R^5$, worin R^4 und R^5 nachstehend definiert sind,

16. $-COOH$;

17. $-C(O)-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

18. $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

19. $-C(O)-NR^{11}R^{12}$

20. $-C(NH)-NH_2$,

21. $-NH-C(O)-NH_2$,

22. $-S-(C_1-C_8)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

23. $-(C_1-C_8)$ -Alkylthio, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder

24. $R^{11}R^{12}N$ - darstellt, oder

zwei Reste R^1 , gebunden an benachbarte Ringkohlenstoffatome, zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen Dioxalanring oder einen an W kondensierten aromatischen Ring bilden, wobei der durch die zwei Reste R^1 gebildete Ring unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist;

R^{11} und R^{12} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten 5- bis 6-gliedrigen monocyclischen heterocyclischen Ring bilden, der zusätzlich zu dem Stickstoffatom, das R^{11} und R^{12} trägt, ein oder zwei gleiche oder verschiedene Ringheteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, enthalten kann und in dem eines oder zwei der Ringkohlenstoffatome mit Oxo zur Bildung von $-C(O)$ -Rest(en) substituiert sein kann,

R^{13} Halogen, $-NO_2$, $-CN$, $-OH$, $-(C_1-C_8)$ -Alkyl, $-(C_1-C_8)$ -Alkyloxy, $-CF_3$, $-C(O)-NH_2$, $-NH_2$ oder den Rest V-G-M, worin V, G und M wie nachstehend definiert sind, darstellt,

R^{10} Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl darstellt,

U und G unabhängig voneinander gleich oder verschieden sind und $-(CH_2)_m$ -, $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-SO_2-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n$ - oder $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$ - darstellen,

G eine direkte Bindung darstellt,

n und m unabhängig voneinander gleich oder verschieden sind und die ganzen Zahlen Null, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 sind, wobei die Alkylen-Reste, die durch $-(CH_2)_m$ - oder $-(CH_2)_n$ - gebildet werden, unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-C(O)-OH$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-C(O)-NR^4R^5$, $-SO_2$, $-NR^4R^5$, oder $-(C_1-C_8)$ -Alkylsulfonyl mono-, di- oder trisubstituiert sind,

R^4 und R^5 unabhängig voneinander gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatom, $-(C_1-C_8)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl(C_1-C_4)-alkyl-, worin Alkyl und Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert sind, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl-, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, $-(C_6-C_{14})$ -Heteroaryl, worin Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist oder $-(C_6-C_{14})$ -Heteroaryl(C_1-C_4)-alkyl-, worin Alkyl und Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert sind, darstellen, oder

R^4 und R^5 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten 5- bis 7-gliedrigen monocyclischen heterocyclischen Ring bilden, der zusätzlich zu dem Stickstoffatom, das R^4 und R^5 trägt, ein oder zwei gleiche oder verschiedene Ringheteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, enthalten kann; wobei der heterocyclische Ring unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

V 1. eine direkte Bindung,

2. $-(C_1-C_6)$ -Alkylen, das verzweigt oder unverzweigt ist und das unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit Halogen, $=O$, $-CN$, $-OH$, $-NR^4R^5$, $-C(O)-OH$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-SO_2-NR^4R^5$, $-C(O)-NR^4R^5$ oder $-(C_1-C_8)$ -Alkylsulfonyl mono-, di- oder trisubstituiert ist,

3. eine 3- bis 7-gliedrige cyclische Gruppe, enthaltend bis zu 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, wobei die cyclische Gruppe unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

4. ein 6- bis 14-gliedriges Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder

5. ein Heteroaryl, worin das Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt,

R^{14} R^1 , Halogen, $-OH$, $-NR^4R^5$, $=O$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-(C_1-C_4)$ -Alkoxy, $-NO_2$, $-C(O)-OH$, $-CN$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-C(O)-NR^4R^5$, $-(C_1-C_8)$ -Alkylsulfonyl, $-O$ -Heteroaryl, $-NR^{10}-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -Alkyl, $-NR^{10}-C(O)-NH-[(C_1-C_8)-Alkyl]_2$, $-SO_2-NR^4R^5$, $-SR^4$, oder $-SO_2$, worin R^4 , R^5 und R^{10} wie vorstehend definiert sind, darstellt, und

M 1. ein Wasserstoffatom,

2. $-(C_1-C_8)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

3. $-C(O)-NR^4R^5$,

4. $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

5. $-(C_6-C_{14})$ -Heteroaryl, worin Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

6. eine 3- bis 7-gliedrige cyclische Gruppe, worin die cyclische Gruppe unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

7. eine 3- bis 7-gliedrige cyclische Gruppe, enthaltend bis zu 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome, ausgewählt aus Stick-

stoff, Schwefel oder Sauerstoff, worin die cyclische Gruppe unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist, worin R^{14} vorstehend definiert ist,

8. $-NH-CH(NA^1)(NA^2)$, worin A^1 und A^2 unabhängig voneinander gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_8)$ -Alkyl darstellen, oder A^1 und A^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen heterocyclischen Ring bilden, der gesättigt oder aromatisch ist, oder

9. $-CH(NA^1)(NA^2)$, worin A^1 und A^2 unabhängig voneinander gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_8)$ -Alkyl darstellen, oder A^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das es gebunden ist, einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen heterocyclischen Ring bildet, der 2 Stickstoffatome enthält und gesättigt oder aromatisch ist, darstellt,

mit der Maßgabe, dass die Verbindungen 3-Benzoyloxy-4-methyl-2-nitro-N-[2-(4-phenylpiperazin-1-yl)-ethyl]-benzamid und N-{2-[4-(4-Carboxy-1,3-thiazol-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]ethyl}-2-nitro-3-benzoyloxy-4-methylbenzamid ausgenommen sind, in allen ihren stereoisomeren Formen und Gemischen davon in beliebigem Verhältnis und alle physiologisch tolerierbaren Salzen davon.

[0008] II) Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

R^0 Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^2 mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder

Pyridyl, worin Pyridyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^2 mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt,

R^2 Halogen, $-CN$, $-C(O)-NH_2$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyloxy, worin der Alkyl- oder Alkyloxy-Rest unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit einem Amino- oder einem Methoxy-Rest mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt,

Q eine direkte Bindung darstellt,

Q' -O- darstellt,

X $-(C_1-C_3)$ -Alkylen darstellt,

W Phenyl, Pyridyl oder Pyrimidyl, worin W unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^1 mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt,

mit der Maßgabe, dass Q' und U in keiner ortho-Position zueinander sind;

R^1 1. Halogen,

2. $-NO_2$,

3. $-CN$,

4. $-NH_2$,

5. (C_1-C_4) -Alkylamino-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

6. $-OH$,

7. $-SO_2-NH_2$,

8. (C_1-C_4) -Alkyloxy-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

9. (C_6-C_{14}) -Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

10. (C_1-C_4) -Alkyl-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

11. Hydroxycarbonyl- (C_1-C_4) -alkylureido-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

12. (C_1-C_4) -Alkyloxycarbonyl- (C_1-C_4) -alkylureido-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

13. (C_1-C_4) -Alkylsulfonyl-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

14. Bis[(C_1-C_4) -alkyl]amino, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

15. $-C(O)-NH_2$,

16. $-C(O)-OH$;

17. $-C(O)-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

18. $-C(O)-NH-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

19. $-C(O)-N[(C_1-C_4)-Alkyl]_2$, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

20. $-C(NH)-NH_2$,

21. Ureido,

22. $-(C_1-C_4)$ -Alkylthio, worin Alkylthio unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder
23. $R^{11}R^{12}N$ - darstellt, oder
- zwei Reste R^1 , gebunden an benachbarte Ringkohlenstoffatome, zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen an W kondensierten aromatischen Ring bilden, wobei der durch die zwei Reste R^1 gebildete Ring unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist;
- R^{11} und R^{12} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten 5- bis 6-gliedrigen monocyclischen heterocyclischen Ring bilden, der zusätzlich zu dem Stickstoffatom, das R^{11} und R^{12} trägt, ein oder zwei gleiche oder verschiedene Ringheteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, enthalten kann,
- R^{13} Halogen, $-CN$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-(C_1-C_4)$ -Alkyloxy, $-CF_3$, $-C(O)-NH_2$, oder $-NH_2$ darstellt,
- R^{10} Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl darstellt,
- U und G unabhängig voneinander gleich oder verschieden sind und $-(CH_2)_m$ -, $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n$, oder $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n$ - darstellen,
- G eine direkte Bindung darstellt,
- n und m unabhängig voneinander gleich oder verschieden sind und die ganzen Zahlen Null, 1, 2 oder 3 sind, wobei die Alkylen-Reste unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-C(O)-OH$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder $-C(O)-NR^4R^5$ mono-, di- oder trisubstituiert sind,
- R^4 und R^5 unabhängig voneinander gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl- $-(C_1-C_4)$ -alkyl-, worin Alkyl und Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert sind, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl-, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, $-(C_6-C_{14})$ -Heteroaryl, worin Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder $-(C_6-C_{14})$ -Heteroaryl- $-(C_1-C_4)$ -alkyl-, worin Alkyl und Heteroaryl unabhängig voneinander unsubstituiert oder mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert sind, darstellen, oder
- R^4 und R^5 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten 5- bis 7-gliedrigen monocyclischen heterocyclischen Ring bilden, der zusätzlich zu dem Stickstoffatom, das R^4 und R^5 trägt, ein oder zwei gleiche oder verschiedene Ringheteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, enthalten kann; worin der heterocyclische Ring unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,
- V 1. eine direkte Bindung,
2. $-(C_1-C_4)$ -Alkylen, das verzweigt oder unverzweigt ist und das unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit Halogen, $=O$, $-CN$, $-OH$, $-NR^4R^5$, $-C(O)-OH$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-SO_2-NR^4R^5$, $-C(O)-NR^4R^5$ oder $-(C_1-C_4)$ -Alkylsulfonyl mono-, di- oder trisubstituiert ist,
3. eine 5- bis 7-gliedrige cyclische Gruppe, enthaltend bis zu 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, worin die cyclische Gruppe unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist,
4. ein 6- bis 14-gliedriges Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder
5. ein 6- bis 14-gliedriges Heteroaryl, worin das Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt
- R^{14} Halogen, $-OH$, $-NR^4R^5$, $=O$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-(C_1-C_4)$ -Alkoxy, $-NO_2$, $-C(O)-OH$, $-CN$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-C(O)-NR^4R^5$, $-(C_1-C_8)$ -Alkylsulfonyl, $-C(O)-NR^4R^5$, $-SO_2-NR^4R^5$, $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -Alkyl, $-C(O)-NH-[(C_1-C_8)-Alkyl]_2$, $-NR^{10}-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -Alkyl, $-C(O)-NH_2$ oder $-NR^{10}-C(O)-NH-[(C_1-C_8)-Alkyl]_2$, worin R^4 , R^5 und R^{10} wie vorstehend definiert sind, darstellt, und
- M 1. ein Wasserstoffatom,
2. $-(C_1-C_5)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist,
3. $-C(O)-NR^4R^5$,
4. $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist,
5. $-(C_6-C_{14})$ -Heteroaryl, worin Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{10} mono-, di- oder trisubstituiert ist,
6. eine 5- bis 7-gliedrige cyclische Gruppe, worin die cyclische Gruppe unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder
7. eine 5- bis 7-gliedrige cyclische Gruppe, enthaltend bis zu 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, wobei die cyclische Gruppe unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{10} mono-, di- oder trisubstituiert ist, wobei R^{10} vorstehend definiert ist, darstellt.

[0009] III) Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel worin

R^0 Phenyl, worin Phenyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^2 mono- oder disubstituiert ist, oder Pyridyl, worin Pyridyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^2 mono-, disubstituiert ist, darstellt, R^2 Halogen, -CN, -C(O)-NH₂, -(C₁-C₃)-Alkyl oder -(C₁-C₃)-Alkyloxy, worin der Alkyl- oder Alkyloxy-Rest unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit einem Amino-Rest oder einem Methoxy-Rest mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt,

Q eine direkte Bindung darstellt,

Q' -O- darstellt,

X -(C₁-C₃)-Alkylen darstellt,

W Phenyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl, worin W unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^1 mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt,

mit der Maßgabe, dass Q' und U in keiner ortho-Position zueinander sind;

R^1 1. Halogen,

2. -NO₂,

3. -CN,

4. -NH₂,

5. (C₁-C₄)-Alkylamino-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

6. -OH,

7. -SO₂-NH₂,

8. (C₁-C₄)-Alkyloxy-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

9. (C₆-C₁₄)-Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

10. (C₁-C₄)-Alkyl-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

11. (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

12. Bis[(C₁-C₄)-alkyl]amino, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

13. -C(O)-NH₂,

14. -C(O)-OH,

15. -C(O)-(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

16. -C(O)-NH-(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

17. -C(O)-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

18. -C(NH)-NH₂,

19. Ureido,

20. -(C₁-C₄)-Alkylthio, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder

21. $R^{11}R^{12}N$ - darstellt, oder

zwei Reste R^1 , gebunden an benachbarte Ringkohlenstoffatome, zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen an W kondensierten aromatischen Ring bilden, wobei der durch die zwei Reste R^1 gebildete Ring unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist;

R^{11} und R^{12} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten 5- bis 6-gliedrigen monocyclischen heterocyclischen Ring bilden, der zusätzlich zu dem Stickstoffatom, das R^{11} und R^{12} trägt, ein oder zwei gleiche oder verschiedene Ringheteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff oder Stickstoff, enthalten kann,

R^{13} Halogen, -CN, -(C₁-C₄)-Alkyl, -(C₁-C₄)-Alkyloxy, -CF₃, -C(O)-NH₂ oder -NH₂ darstellt,

R^{10} Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl darstellt,

U -(CH₂)_m-, -(CH₂)_m-C(O)-NR¹⁰-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-C(O)-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-SO₂-NR¹⁰-(CH₂)_n- oder -(CH₂)_m-NR¹⁰-SO₂-(CH₂)_n- darstellt,

n und m unabhängig voneinander gleich oder verschieden sind und die ganzen Zahlen Null, 1, 2 oder 3 sind, wobei die Alkylen-Reste unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit -(C₁-C₄)-Alkyl, -C(O)-OH, -C(O)-O-(C₁-C₄)-Alkyl oder -C(O)-NR⁴R⁵ mono-, di- oder trisubstituiert sind,

R^4 und R^5 unabhängig voneinander gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatom, -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, -(C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl-, worin Alkyl und Aryl unabhängig voneinander unsubstituiert oder mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert sind, -(C₆-C₁₄)-Aryl-, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, -(C₆-C₁₄)-Heteroaryl, worin Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander

der mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder $-(C_6-C_{14})$ -Heteroaryl- (C_1-C_4) -alkyl-, worin Alkyl und Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellen, oder R^4 und R^5 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten 5- bis 7-gliedrigen monocyclischen heterocyclischen Ring bilden, der zusätzlich zu dem Stickstoffatom, das R^4 und R^5 trägt, ein oder zwei gleiche oder verschiedene Ringheteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, enthalten kann; worin der heterocyclische Ring unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

G eine direkte Bindung, $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ oder $-(CH_2)_m-SO_2-(CH_2)_n-$ darstellt,

worin n, m und R^{10} wie vorstehend definiert sind,

V 1. eine direkte Bindung,

2. $-(C_1-C_4)$ -Alkylen, das verzweigt oder unverzweigt ist und das unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit Halogen, $=O$, $-CN$, $-NR^4R^5$, $-C(O)-OH$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-SO_2-NR^4R^5$, $-C(O)-NR^4R^5$ oder $-(C_1-C_4)$ -Alkylsulfonyl mono-, di- oder trisubstituiert ist,

3. eine 5- bis 7-gliedrige cyclische Gruppe, enthaltend bis zu 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, worin die cyclische Gruppe unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

4. ein 6- bis 14-gliedriges Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder

5. ein 6- bis 14-gliedriges Heteroaryl, worin das Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt,

R^{14} Halogen, $-OH$, $-NR^4R^5$, $=O$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-(C_1-C_4)$ -Alkoxy, $-NO_2$, $-C(O)-OH$, $-CN$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-C(O)-NR^4R^5$, $-(C_1-C_8)$ -Alkylsulfonyl, $-C(O)-NR^4R^5$, $-SO_2-NR^4R^5$, $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -Alkyl, $-C(O)-NH-[(C_1-C_8)$ -Alkyl] $_2$, $-NR^{10}-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -Alkyl, $-C(O)-NH_2$ oder $-NR^{10}-C(O)-NH-[(C_1-C_8)$ -Alkyl] $_2$, worin R^4 , R^5 und R^{10} wie vorstehend definiert sind, darstellt, und

M 1. ein Wasserstoffatom,

2. $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

3. $-C(O)-NR^4R^5$,

4. $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

5. $-(C_6-C_{14})$ -Heteroaryl, worin Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

6. eine 5- bis 7-gliedrige cyclische Gruppe, worin die cyclische Gruppe unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder

7. eine 5- bis 7-gliedrige cyclische Gruppe, enthaltend bis zu 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, worin die cyclische Gruppe unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist, worin R^{14} vorstehend definiert ist, darstellt.

[0010] IV) Weiter bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

R^0 Phenyl, worin Phenyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^2 mono- oder disubstituiert ist, oder Pyridyl, worin Pyridyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^2 mono-, disubstituiert ist, darstellt,

R^2 Halogen, $-CN$, $-C(O)-NH_2$, $-(C_1-C_3)$ -Alkyl oder $-(C_1-C_3)$ -Alkyloxy, worin der Alkyl- oder Alkyloxy-Rest unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit einem Amino-Rest oder einem Methoxy-Rest mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt,

Q eine direkte Bindung darstellt,

Q' $-O-$ darstellt,

X $-(C_1-C_3)$ -Alkylen darstellt,

W Phenyl oder Pyridyl, worin W unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^1 mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt,

mit der Maßgabe, dass Q' und U in keiner ortho-Position zueinander sind;

R^1 1. Halogen,

2. $-NO_2$,

3. $-CN$,

4. $-NH_2$,

5. (C_1-C_4) -Alkylamino-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

6. $-OH$,

7. $-SO_2-NH_2$,

8. (C₁-C₄)-Alkyloxy-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder trisubstituiert ist,
 9. (C₆-C₁₄)-Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder trisubstituiert ist,
 10. (C₁-C₄)-Alkyl-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder trisubstituiert ist,
 11. (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder trisubstituiert ist,
 12. Bis[(C₁-C₄)-alkyl]amino, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder trisubstituiert ist,
 13. -C(O)-NH₂,
 14. -C(O)-OH,
 15. -C(O)-(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder trisubstituiert ist,
 16. -C(O)-NH-(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder trisubstituiert ist,
 17. -C(O)-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder trisubstituiert ist,
 18. -C(NH)-NH₂,
 19. Ureido,
 20. -(C₁-C₄)-Alkylthio, worin Alkylthio unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder
 21. R¹¹R¹²N- darstellt, oder
- zwei Reste R¹, gebunden an benachbarte Ringkohlenstoffatome, zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen an W kondensierten aromatischen Ring bilden, wobei der durch die Reste R¹ gebildete Ring unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder trisubstituiert ist; R¹¹ und R¹² zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten 5- bis 6-gliedrigen monocyclischen heterocyclischen Ring bilden, der zusätzlich zu dem Stickstoffatom, das R¹¹ und R¹² trägt, ein oder zwei gleiche oder verschiedene Ringheteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff oder Stickstoff, enthalten kann,
- R¹³ Halogen, -CN, -(C₁-C₄)-Alkyl, -(C₁-C₄)-Alkyloxy, -CF₃, -C(O)-NH₂ oder -NH₂ darstellt,
- R¹⁰ Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl darstellt,
- U -(CH₂)_m-, -(CH₂)_m-C(O)-NR¹⁰-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-C(O)-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-SO₂-NR¹⁰-(CH₂)_n- oder -(CH₂)_m-NR¹⁰-SO₂-(CH₂)_n- darstellt,
- n und m unabhängig voneinander gleich oder verschieden sind und die ganzen Zahlen Null, 1, 2 oder 3 sind, wobei die Alkylen-Reste, unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit -(C₁-C₄)-Alkyl, -C(O)-OH, -C(O)-O-(C₁-C₄)-Alkyl oder -C(O)-NR⁴R⁵ mono-, di- oder trisubstituiert sind,
- R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatom, -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder trisubstituiert ist, -(C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl-, worin Alkyl und Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder trisubstituiert sind, -(C₆-C₁₄)-Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder trisubstituiert ist, -(C₆-C₁₄)-Heteroaryl-, worin Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder -(C₆-C₁₄)-Heteroaryl-(C₁-C₄)-alkyl-, worin Alkyl und Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder trisubstituiert sind, darstellen oder
- R⁴ und R⁵ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten 5- bis 7-gliedrigen monocyclischen heterocyclischen Ring bilden, der zusätzlich zu dem Stickstoffatom, das R⁴ und R⁵ trägt, ein oder zwei gleiche oder verschiedene Ringheteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, enthalten kann; worin der heterocyclische Ring unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder trisubstituiert ist,
- G eine direkte Bindung, -(CH₂)_m-, -(CH₂)_m-C(O)-NR¹⁰-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-S-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-C(O)-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-SO₂-NR¹⁰-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-NR¹⁰-SO₂-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-NR¹⁰-SO₂-NR¹⁰-(CH₂)_n- oder -(CH₂)_m-SO₂-(CH₂)_n- darstellt,
- worin n, m und R¹⁰ wie vorstehend definiert sind,
- V 1. eine direkte Bindung,
2. -(C₁-C₄)-Alkylen, das verzweigt oder unverzweigt ist und das unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit Halogen, =O, -CN, -NR⁴R⁵, -C(O)-OH, -C(O)-O-(C₁-C₄)-Alkyl, -SO₂-NR⁴R⁵, -C(O)-NR⁴R⁵ oder -(C₁-C₄)-Alkylsulfonyl mono-, di- oder trisubstituiert ist,
 3. eine 5- bis 7-gliedrige cyclische Gruppe, enthaltend bis zu 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, worin die cyclische Gruppe unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹⁴ mono-, di- oder trisubstituiert ist,
 4. ein 6- bis 14-gliedriges Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹⁴ mono-, di- oder

trisubstituiert ist, oder

5. ein 6- bis 14-gliedriges Heteroaryl, worin das Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt,

R^{14} Halogen, -OH, $-NR^4R^5$, =O, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-(C_1-C_4)$ -Alkoxy, $-NO_2$, $-C(O)-OH$, $-CN$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-C(O)-NR^4R^5$, $-(C_1-C_8)$ -Alkylsulfonyl, $-C(O)-NR^4R^5$, $-SO_2-NR^4R^5$, $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -Alkyl, $-C(O)-NH-[(C_1-C_8)-Alkyl]_2$, $-NR^{10}-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -Alkyl, $-C(O)-NH_2$ oder $-NR^{10}-C(O)-NH-[(C_1-C_8)-Alkyl]_2$, worin R^4 , R^5 und R^{10} wie vorstehend definiert sind, darstellt, und

M 1. ein Wasserstoffatom,

2. $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

3. $-C(O)-NR^4R^5$,

4. $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

5. $-(C_6-C_{14})$ -Heteroaryl, worin Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

6. eine 5- bis 7-gliedrige cyclische Gruppe, worin die cyclische Gruppe unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

7. eine 5- bis 7-gliedrige cyclische Gruppe, enthaltend bis zu 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, worin die cyclische Gruppe unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist, worin R^{14} vorstehend definiert ist, darstellt.

[0011] V) Weiter besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

R^0 Phenyl, worin Phenyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^2 mono- oder disubstituiert ist, oder Pyridyl, worin Pyridyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^2 mono-, disubstituiert ist, darstellt,

R^2 Halogen, $-CN$, $-C(O)-NH_2$, $-(C_1-C_3)$ -Alkyl oder $-(C_1-C_3)$ -Alkyloxy, worin der Alkyl- oder Alkyloxy-Rest unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit einem Amino-Rest oder einem Methoxy-Rest mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt,

Q eine direkte Bindung darstellt,

Q' -O- darstellt,

X $-(C_1-C_3)$ -Alkylen darstellt,

W Phenyl, worin W unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^1 mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt,

mit der Maßgabe, dass Q' und U zueinander in 1,3-Substitutionsbeziehung sind, und weiterhin mit der Maßgabe, dass, wenn Q' und U in einer 1,3-Substitutionsbeziehung zueinander sind, die 2-Position unsubstituiert ist;

R^1 1. Halogen,

2. $-NO_2$,

3. $-CN$,

4. $-NH_2$,

5. (C_1-C_4) -Alkylamino-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

6. -OH,

7. $-SO_2-NH_2$,

8. (C_1-C_4) -Alkyloxy-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

9. $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl ausgewählt ist aus der Gruppe Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Fluorenyl und Anthracenyl und unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

10. (C_1-C_4) -Alkyl-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

11. (C_1-C_4) -Alkylsulfonyl-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

12. Bis $[(C_1-C_4)$ -alkyl]amino, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

13. $-C(O)-NH_2$,

14. $-C(O)-OH$;

15. $-C(O)-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

16. $-C(O)-NH-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

17. $-C(O)-N[(C_1-C_4)-Alkyl]_2$, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

18. $-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$,

19. Ureido,

20. $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkylthio, worin Alkylthio unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder

21. $\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{N}$ - darstellt,

R^{11} und R^{12} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Rest bilden, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Piperidin, Morpholin, Piperazin, Thiomorpholin, Pyrrolidin, Pyrrolidinon und Keto-piperazin,

R^{13} Halogen, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyloxy, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ oder $-\text{NH}_2$ darstellt,

R^{10} Wasserstoffatom oder $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl darstellt,

U $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$, worin n und m unabhängig voneinander gleich oder verschieden sind und die ganzen Zahlen Null, 1 oder 2 sind,

R^4 und R^5 unabhängig voneinander gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatom, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -Aryl- (C_1-C_4) -alkyl-, worin Aryl wie für W definiert ist und Alkyl und Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert sind, $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -Aryl-, worin Aryl wie für W definiert ist und unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -Heteroaryl, worin Heteroaryl wie für W definiert ist und unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -Heteroaryl- (C_1-C_4) -alkyl-, worin Heteroaryl wie für W definiert ist und Alkyl und Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert sind, darstellen, oder

R^4 und R^5 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Rest, ausgewählt aus der Gruppe Aziridin, Oxiran, Azetidin, Pyrrol, Furan, Thiophen, Dioxol, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Tetrazol, Pyridin, Pyran, Thiopyran, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, Azepin, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin und 1,4-Diazepin, bilden, wobei der Rest unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

G eine direkte Bindung, $-(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{SO}_2-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n$ oder $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{SO}_2-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n$ darstellt, worin n, m und R^{10} wie vorstehend definiert sind,

V 1. eine 5- bis 7-gliedrige cyclische Gruppe, ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolin, Pyrrolidin, Tetrahydrofuran, Tetrahydrothiophen, Dihydropyridin, Tetrahydropyridin, Piperidin, 1,3-Dioxolan, 2-Imidazolin, Imidazolidin, 4,5-Dihydro-1,3-oxazol, 1,3-Oxazolidin, 4,5-Dihydro-1,3-thiazol, 1,3-Thiazolidin, Perhydro-1,4-dioxan, Piperazin, Perhydro-1,4-oxazin, Perhydro-1,4-thiazin, Perhydroazepin, Indolin, Isoindolin, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin und 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin, wobei die cyclische Gruppe unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

2. $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -Aryl, worin Aryl ausgewählt ist aus der Gruppe Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Fluorenyl und Anthracenyl und unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder

3. $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -Heteroaryl, worin Heteroaryl ausgewählt ist aus der Gruppe Aziridin, Oxiran, Azetidin, Pyrrol, Furan, Thiophen, Dioxol, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Tetrazol, Pyridin, Pyran, Thiopyran, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, Azepin, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, Indol, Isoindol, Benzofuran, Benzothiophen, 1,3-Benzodioxol, Indazol, Chroman, Benzimidazol, Benzoxazol, Benzothiazol, Chinolin, Isochinolin, Isochroman, Cinnolin, Chinazolin, Chinoxalin, Phthalazin, Pteridin, Pyridyl, Pyridopyridinen, Pyridoimidazolen, Pyridopyrimidinen und Purin, wobei das Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt,

R^{14} Halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $=\text{O}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkoxy, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -Alkylsulfonyl, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -Alkyl, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-[(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -Alkyl] $_2$, $-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -Alkyl, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ oder $-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-[(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -Alkyl] $_2$, worin R^4 , R^5 und R^{10} wie vorstehend definiert sind, darstellt, und

M 1. ein Wasserstoffatom,

2. $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

3. $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^4\text{R}^5$,

4. eine 5- bis 7-gliedrige cyclische Gruppe, ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolin, Pyrrolidin, Tetrahydrofuran, Tetrahydrothiophen, Dihydropyridin, Tetrahydropyridin, Piperidin, 1,3-Dioxolan, 2-Imidazolin, Imidazolidin, 4,5-Dihydro-1,3-oxazol, 1,3-Oxazolidin, 4,5-Dihydro-1,3-thiazol, 1,3-Thiazolidin, Perhydro-1,4-dioxan, Piperazin, Perhydro-1,4-oxazin, Perhydro-1,4-thiazin, Perhydroazepin, Indolin, Isoindolin, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin und 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin, wobei die cyclische Gruppe unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

5. $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl ausgewählt ist aus der Gruppe Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Fluorenyl und Anthracenyl und unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder
 6. $-(C_6-C_{14})$ -Heteroaryl, worin Heteroaryl ausgewählt ist aus der Gruppe Aziridin, Oxiran, Azetidin, Pyrrol, Furan, Thiophen, Dioxol, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Tetrazol, Pyridin, Pyran, Thiopyran, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, Azepin, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, Indol, Isoindol, Benzofuran, Benzothiophen, 1,3-Benzodioxol, Indazol, Chroman, Benzimidazol, Benzoxazol, Benzothiazol, Chinolin, Isochinolin, Isochroman, Cinnolin, Chinazolin, Chinoxalin, Phthalazin, Pteridin, Pyridyl, Pyridopyridinen, Pyridoimidazolen, Pyridopyrimidinen und Purin, wobei das Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt in allen seinen stereoisomeren Formen und Gemische davon in jedem Verhältnis und seine physiologisch tolerierbaren Salze.

[0012] VI) Weiterhin besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

R^0 Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^2 mono- oder disubstituiert ist, oder Pyridyl, worin Pyridyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^2 mono-, disubstituiert ist, darstellt,

R^2 Halogen oder $-CN$ darstellt,

Q eine direkte Bindung darstellt,

Q' $-O-$ darstellt,

X Ethylen darstellt,

W Phenyl oder Pyridyl, worin W unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^1 mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt,

mit der Maßgabe, dass Q' und U in 1,3-Substitutionsbeziehung zueinander sind, und die 2-Position unsubstituiert ist,

R^1 Halogen, $-NO_2$, $-CN$, $-NH_2$, (C_1-C_4) -Alkylamino-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, $-OH$, $-SO_2-NH_2$, (C_1-C_4) -Alkyloxy-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, (C_6-C_{14}) -Aryl, worin Aryl ausgewählt ist aus der Gruppe Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Fluorenyl und Anthracenyl und unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, (C_1-C_4) -Alkyl-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, (C_1-C_4) -Alkylsulfonyl-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, Bis[(C_1-C_4)-alkyl]amino, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-OH$; $-C(O)-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, $-C(O)-NH-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, $-C(O)-NH[(C_1-C_4)-Alkyl]_2$, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, $-C(NH)-NH_2$, Ureido-, $-(C_1-C_4)$ -Alkylthio, worin Alkylthio unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder $R^{11}R^{12}N-$ darstellt,

R^{11} und R^{12} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Rest, ausgewählt aus der Gruppe Piperidin, Morpholin, Piperazin, Thiomorpholin, Pyrrolidin, Pyrrolidinon und Ketopiperazin, bilden,

R^{13} Halogen, $-CN$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-(C_1-C_4)$ -Alkyloxy, $-CF_3$, $-C(O)-NH_2$ oder $-NH_2$ darstellt,

R^{10} Wasserstoff oder Methyl darstellt,

U $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$, worin n null, 1 oder 2 ist und m Null oder 1 ist, darstellt,

R^4 und R^5 unabhängig voneinander gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatom, $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, $-(C_6-C_{14})$ -Phenyl- $-(C_1-C_4)$ -alkyl-, worin Alkyl und Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert sind, $-(C_6-C_{14})$ -Phenyl-, worin Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, $-(C_6-C_{14})$ -Heteroaryl-, worin Heteroaryl ausgewählt ist aus der Gruppe Aziridin, Oxiran, Azetidin, Pyrrol, Furan, Thiophen, Dioxol, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Tetrazol, Pyridin, Pyran, Thiopyran, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, Azepin, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin und 1,4-Diazepin, und unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder $-(C_6-C_{14})$ -Heteroaryl- $-(C_1-C_4)$ -alkyl-, worin Alkyl und Heteroaryl wie vorstehend definiert sind und unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert sind, darstellen, oder

R^4 und R^5 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Rest, ausgewählt aus der Gruppe Aziridin, Oxiran, Azetidin, Pyrrol, Furan, Thiophen, Dioxol, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Tetrazol, Pyridin, Pyran, Thiopyran, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, Azepin, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin und 1,4-Diazepin, worin der Rest unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, bilden,

G eine direkte Bindung, $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n$, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n$

oder $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n$ darstellt, worin n, m und R^{10} wie vorstehend definiert sind,

V 1. eine 5- bis 7-gliedrige cyclische Gruppe, ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolin, Pyrrolidin, Tetrahydrofuran, Tetrahydrothiophen, Dihydropyridin, Tetrahydropyridin, Piperidin, 1,3-Dioxolan, 2-Imidazolin, Imidazolidin, 4,5-Dihydro-1,3-oxazol, 1,3-Oxazolidin, 4,5-Dihydro-1,3-thiazol, 1,3-Thiazolidin, Perhydro-1,4-dioxan, Piperazin, Perhydro-1,4-oxazin, Perhydro-1,4-thiazin, Perhydroazepin, Indolin, Isoindolin, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin und 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin, wobei die cyclische Gruppe unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

2. $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl ausgewählt ist aus der Gruppe Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Fluorenyl und Anthracenyl und unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder

3. $-(C_6-C_{14})$ -Heteroaryl, worin Heteroaryl ausgewählt ist aus der Gruppe Aziridin, Oxiran, Azetidin, Pyrrol, Furan, Thiophen, Dioxol, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Tetrazol, Pyridin, Pyran, Thiopyran, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, Azepin, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, Indol, Isoindol, Benzofuran, Benzothiophen, 1,3-Benzodioxol, Indazol, Chroman, Benzimidazol, Benzoxazol, Benzothiazol, Chinolin, Isochinolin, Isochroman, Cinnolin, Chinazolin, Chinoxalin, Phthalazin, Pteridin, Pyridyl, Pyridopyridinen, Pyridoimidazolen, Pyridopyrimidinen und Purin, wobei das Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt,

R^{14} Halogen, $-OH$, $-NR^4R^5$, $=O$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-(C_1-C_4)$ -Alkoxy, $-C(O)-OH$, $-CN$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-C(O)-NR^4R^5$, $-(C_1-C_8)$ -Alkylsulfonyl, $-C(O)-NH_2$, $-SO_2-NR^4R^5$, $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -Alkyl, $-C(O)-NH-[(C_1-C_8)-Alkyl]_2$, worin R^4 oder R^5 wie vorstehend definiert sind, darstellt und

M 1. ein Wasserstoffatom,

2. $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

3. $-C(O)-NR^4R^5$,

4. eine 5- bis 7-gliedrige cyclische Gruppe, ausgewählt ist aus der Gruppe Pyrrolin, Pyrrolidin, Tetrahydrofuran, Tetrahydrothiophen, Dihydropyridin, Tetrahydropyridin, Piperidin, 1,3-Dioxolan, 2-Imidazolin, Imidazolidin, 4,5-Dihydro-1,3-oxazol, 1,3-Oxazolidin, 4,5-Dihydro-1,3-thiazol, 1,3-Thiazolidin, Perhydro-1,4-dioxan, Piperazin, Perhydro-1,4-oxazin, Perhydro-1,4-thiazin, Perhydroazepin, Indolin, Isoindolin, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin und 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin, wobei die cyclische Gruppe unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

5. $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl ausgewählt ist aus der Gruppe Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Fluorenyl und Anthracenyl und unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder

6. $-(C_6-C_{14})$ -Heteroaryl, worin Heteroaryl ausgewählt ist aus der Gruppe Aziridin, Oxiran, Azetidin, Pyrrol, Furan, Thiophen, Dioxol, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Tetrazol, Pyridin, Pyran, Thiopyran, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, Azepin, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, Indol, Isoindol, Benzofuran, Benzothiophen, 1,3-Benzodioxol, Indazol, Chroman, Benzimidazol, Benzoxazol, Benzothiazol, Chinolin, Isochinolin, Isochroman, Cinnolin, Chinazolin, Chinoxalin, Phthalazin, Pteridin, Pyridyl, Pyridopyridinen, Pyridoimidazolen, Pyridopyrimidinen und Purin, wobei das Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt.

[0013] VII) Weiterhin besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

R^0 Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^2 mono- oder disubstituiert ist, oder Pyridyl, worin Pyridyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^2 mono-, disubstituiert ist, darstellt,

R^2 Chlor darstellt,

Q eine direkte Bindung darstellt,

Q' $-O-$ darstellt,

X Ethylen darstellt,

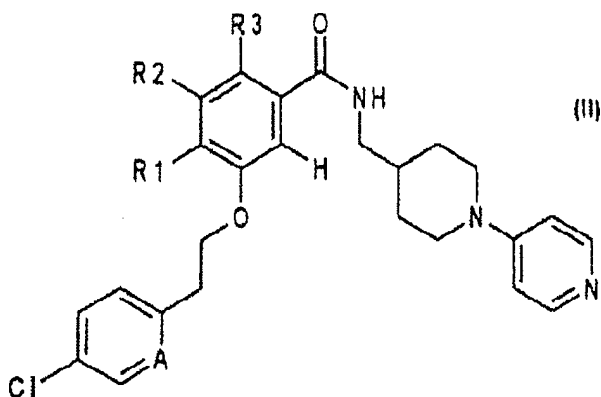
W Phenyl oder Pyridyl, worin W unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^1 mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt,

mit der Maßgabe, dass Q' und U in 1,3-Substitutionsbeziehung zueinander sind, und die 2-Position unsubstituiert ist;

R^1 Halogen, $-NO_2$, $-CN$, $-NH_2$, (C_1-C_4) -Alkylamino-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, $-OH$, $-SO_2-NH_2$, (C_1-C_4) -Alkyloxy-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, (C_1-C_4) -Alkyl-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, (C_1-C_4) -Alkylsulfonyl-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, Bis $[(C_1-C_4)$ -alkyl]amino, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-OH$, $-C(O)-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubsti-

tuiert ist, $-C(O)-NH-(C_1-C_4)-Alkyl$, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, $-C(O)-NH[(C_1-C_4)-Alkyl]_2$, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, $-C(NH)-NH_2$, Ureido, $-(C_1-C_4)-Alkylthio$, worin Alkylthio unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder $R^{11}R^{12}N$ - darstellt, R^{11} und R^{12} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Rest, ausgewählt aus der Gruppe Pyridin, Phenyl, Pyrazin, Pyrimidin, Pyran, Triazol, Tetrahydropyridin, Pyrrolidin, Tetrazol, Imidazol, Imidazolin, Furopyridin, cyclischem Guanidinium, Pyrrolopyridin und Oxadiazol, bilden, R^{13} Halogen, $-CN$, $-(C_1-C_4)-Alkyl$, $-(C_1-C_4)-Alkyloxy$, $-CF_3$, $-C(O)-NH_2$ oder $-NH_2$ darstellt, R^{10} Wasserstoffatom oder Methyl darstellt, $U-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, worin n Null, 1 oder 2 ist und m Null oder 1, darstellt, R^4 und R^5 unabhängig voneinander gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatom, $-(C_1-C_6)-Alkyl$, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, $-(C_6-C_{14})-Phenyl-(C_1-C_4)-alkyl$, worin Alkyl und Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert sind, $-(C_6-C_{14})-Phenyl$, worin Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, Heteroaryl ausgewählt aus der Gruppe Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Pyran, Triazol, Tetrahydropyridin, Pyrrolidin, Tetrazol, Imidazol, Imidazolin, Furopyridin, cyclischem Guanidinium, Pyrrolopyridin und Oxadiazol, wo-rin Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellen, oder R^4 und R^5 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Rest, ausgewählt aus der Gruppe Aziridin, Oxiran, Azetidin, Pyrrol, Furan, Thiophen, Dioxol, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Triazol, Isothiazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Tetrazol, Pyridin, Pyran, Thiopyran, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, Azepin, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin und 1,4-Diazepin, worin der Rest unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, bilden, G eine direkte Bindung, $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n$ oder $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$ darstellt, worin n , m und R^{10} wie vorstehend definiert sind, V Tetrahydropyridin, Piperidin, Phenyl, Piperazin oder worin die Gruppen unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert sind, darstellt, R^{14} Halogen, $-OH$, $-NR^4R^5$, $=O$, $-(C_1-C_4)-Alkyl$, $-(C_1-C_4)-Alkoxy$, $-C(O)-OH$, $-CN$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkyl$, $-C(O)-NR^4R^5$, $-(C_1-C_8)-Alkylsulfonyl$, $-C(O)-NH_2$, $-SO_2-NR^4R^5$, $-C(O)-NH-(C_1-C_8)-Alkyl$, $-C(O)-NH-[(C_1-C_8)-Alkyl]_2$, worin R^4 oder R^5 wie vorstehend definiert sind, darstellt und M ein Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)-Alkyl$, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist, $-C(O)-NR^4R^5$, oder einen Rest aus der Gruppe, bestehend aus Pyridin, Phenyl, Pyrazin, Pyrimidin, Pyran, Triazol, Cyclohexyl, Tetrahydropyridin, Pyrrolidin, Tetrazol, Imidazol, Imidazolin, Furopyridin, cyclischem Guanidinium, Pyrrolopyridin oder Oxadiazol, darstellt.

[0014] VIII) Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel II,



worin A ein Kohlenstoffatom oder ein Stickstoffatom darstellt, worin das Kohlenstoffatom unsubstituiert oder mit Cl , F oder Br substituiert sein kann,

R^1 , R^2 , und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoffatom, F , Cl , $-O-CH_3$, $-CH_3$, $-C(O)-N(CH_2-CH_3)_2$, $-C(O)-NH_2$, oder $-C(O)-NH-CH_2$ -Piperidin-pyridin darstellen;

und alle ihre stereoisomeren Formen und Gemische davon in jedem Verhältnis, polymorphe Formen und Gemische davon in jedem Verhältnis und ihre physiologisch tolerierbaren Salze.

[0015] Im Allgemeinen ist die Bedeutung von jeder Gruppe, jedem Rest, Heteroatom, jeder Zahl, usw., die mehr als einmal in den Verbindungen der Formel I auftreten können, unabhängig von der Bedeutung dieser Gruppe, Rest, Heteroatom, Zahl, usw. bei jedem anderen Auftreten. Alle Gruppen, Reste, Heteroatome, Zah-

len, usw., die mehr als einmal in den Verbindungen der Formel I auftreten können, können gleich oder verschieden sein.

[0016] Wie hierin verwendet, ist der Begriff Alkyl in dem weitesten Sinne in der Bedeutung von Kohlenwasserstoffresten zu verstehen, die linear; d.h. geradkettig oder verzweigt, sein können, und die acyclische oder cyclische Reste sein können oder eine beliebige Kombination von acyclischen und cyclischen Untereinheiten umfassen. Weiterhin schließt der wie hierin ausdrücklich verwendete Begriff Alkyl gesättigte Gruppen sowie ungesättigte Gruppen ein, wobei die letzteren Gruppen eine oder mehrere, beispielsweise eine, zwei oder drei, Doppelbindungen und/oder Dreifachbindungen enthalten, vorausgesetzt, dass die Doppelbindungen nicht innerhalb einer cyclischen Alkylgruppe in einer derartigen Weise angeordnet sind, dass sich ein aromatisches System ergibt. Alle diese Angaben gelten auch, wenn eine Alkylgruppe als ein Substituent an einem weiteren Rest auftritt, beispielsweise einem Alkyloxyrest, einem Alkyloxycarbonylrest oder einem Arylalkylrest. Beispiele für Alkylreste, die 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 Kohlenstoffatome enthalten, sind Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl oder Octyl, die n-Isomeren von allen diesen Resten, Isopropyl, Isobutyl, 1-Methylbutyl, Isopentyl, Neopentyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, Isohexyl, sec-Butyl, tBu, tert-Pentyl, sec-Butyl, tert-Butyl oder tert-Pentyl.

[0017] Ungesättigte Alkylreste sind beispielsweise Alkenylreste, wie Vinyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl (= Allyl), 2-Butenyl, 3-Butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 5-Hexenyl oder 1,3-Pentadienyl, oder Alkynylreste, wie Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl (= Propargyl) oder 2-Butinyl. Alkylreste können auch ungesättigt sein, wenn sie substituiert sind.

[0018] Beispiele für cyclische Alkylreste sind Cycloalkylreste, die 3, 4, 5 oder 6 Ringkohlenstoffatome enthalten, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl, die auch substituiert und/oder ungesättigt sein können. Ungesättigte cyclische Alkylgruppen und ungesättigte Cycloalkylgruppen, wie beispielsweise Cyclopentenyl oder Cyclohexenyl, können über ein beliebiges Kohlenstoffatom gebunden sein.

[0019] Natürlich muss eine cyclische Alkylgruppe mindestens drei Kohlenstoffatome enthalten und eine ungesättigte Alkylgruppe muss mindestens zwei Kohlenstoffatome enthalten. Somit ist eine Gruppe, wie (C₁-C₈)-Alkyl, als unter anderem gesättigtes acyclisches (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, und ungesättigtes (C₂-C₈)-Alkyl, wie (C₂-C₈)-Alkenyl oder (C₂-C₈)-Alkynyl, umfassend zu verstehen. In ähnlicher Weise ist eine Gruppe, wie (C₁-C₄)-Alkyl, als unter anderem gesättigtes acyclisches (C₁-C₄)-Alkyl und ungesättigtes (C₂-C₄)-Alkyl, wie (C₂-C₄)-Alkenyl oder (C₂-C₄)-Alkynyl, umfassend zu verstehen.

[0020] Sofern nicht anders ausgewiesen, umfasst der Begriff Alkyl vorzugsweise acyclische gesättigte Kohlenwasserstoffreste, die ein bis sechs Kohlenstoffatome aufweisen und die linear oder verzweigt sein können. Eine besondere Gruppe von gesättigten acyclischen Alkylresten wird aus (C₁-C₄)-Alkylresten, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl und tBu gebildet.

[0021] Sofern nicht anders ausgewiesen, und ungeachtet beliebiger spezieller Substituenten, die an Alkylgruppen gebunden sind, die in der Definition der Verbindungen der Formel I ausgewiesen sind, können Alkylgruppen im Allgemeinen unsubstituiert oder mit einem oder mehreren, beispielsweise einem, zwei oder drei, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sein. Jede Art von Substituenten, die in substituierten Alkylresten vorliegt, kann in jeder gewünschten Position vorliegen, vorausgesetzt, dass die Substitution nicht zu einem instabilen Molekül führt. Beispiele für substituierte Alkylreste sind Alkylreste, die ein oder mehrere, beispielsweise 1, 2 oder 3, Wasserstoffatome enthalten, die durch Halogenatome, insbesondere Fluoratome, ersetzt sind.

[0022] Der Begriff mono- oder bicyclische 5- bis 14-gliedrige Arylgruppe bezieht sich beispielsweise auf Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl.

[0023] Der Begriff mono- oder bicyclisches 5- bis 14-gliedriges Heteroaryl bezieht sich auf (C₅-C₁₄)-Aryl, worin ein oder mehrere der 5 bis 10 Ringkohlenstoffatome durch Heteroatome, wie Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, ersetzt sind. Beispiele sind Pyridyl, wie 2-Pyridyl, 3-Pyridyl oder 4-Pyridyl; Pyrrolyl, wie 2-Pyrrolyl und 3-Pyrrolyl; Furyl, wie 2-Furyl und 3-Furyl; Thienyl, wie 2-Thienyl und 3-Thienyl; Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Tetrazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Indolyl, Isoindolyl, Indazolyl, Phthalazinyl, Chinolyl, Isochinolyl oder Chinoxalinyll oder Phenylpyridyl.

[0024] Der Begriff R¹¹ und R¹², zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, bildet einen gesättigten oder ungesättigten 5- bis 6-gliedrigen monocyclischen heterocyclischen Ring, der als Pyrrol, Piperi-

din, Pyrrolidin, Morpholin, Piperazin, Pyridin, Pyrimidin, Imidazol oder Thiomorpholin bezeichnet wird.

[0025] Der Begriff Aryl bezieht sich auf einen monocyclischen oder polycyclischen Kohlenwasserstoffrest, worin mindestens ein carbocyclischer Ring vorliegt, der ein konjugiertes π -Elektronensystem aufweist. In einem (C_6 - C_{14})-Arylrest liegen 6 bis 14 Ringkohlenstoffatome vor. Beispiele für (C_6 - C_{14})-Arylreste sind Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Fluorenyl oder Anthracenyl. Sofern nicht anders ausgewiesen, und ungeachtet irgendwelcher spezieller Substituenten, die an Arylgruppen gebunden sind, welche in der Definition der Verbindungen der Formel I ausgewiesen sind, können Arylreste, beispielsweise Phenyl, Naphthyl oder Fluorenyl, im Allgemeinen unsubstituiert oder mit einem oder mehreren, beispielsweise einem, zwei oder drei, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sein. Arylreste können über jede gewünschte Position gebunden sein und in substituierten Arylresten können die Substituenten in jeder gewünschten Position lokalisiert sein.

[0026] Sofern nicht anders ausgewiesen und ungeachtet beliebiger spezieller Substituenten, die an Arylgruppen gebunden sind, die in der Definition der Verbindungen der Formel I ausgewiesen sind, sind Substituenten, die in substituierten Arylgruppen vorliegen können, beispielsweise (C_1 - C_8)-Alkyl, insbesondere (C_1 - C_4)-Alkyl, wie Methyl, Ethyl oder t-Butyl, Hydroxyl, (C_1 - C_8)-Alkyloxy, insbesondere (C_1 - C_4)-Alkyloxy, wie Methoxy, Ethoxy oder tert-Butoxy, Methylendioxy, Ethylendioxy, F, Cl, Br, I, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxymethyl, Formyl, Acetyl, Amino, Mono- oder Di-(C_1 - C_4)-alkylamino, ((C_1 - C_4)-Alkyl)carbonylamino, wie Acetyl-amino, Hydroxycarbonyl, ((C_1 - C_4)-Alkyloxy)carbonyl, Carbamoyl, Benzyl, gegebenenfalls substituiert in der Phenylgruppe, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Phenoxy oder Benzyloxy, das gegebenenfalls in der Phenylgruppe substituiert ist. Eine substituierte Arylgruppe, die in einer speziellen Position der Verbindungen der Formel I vorliegt, kann unabhängig von anderen Arylgruppen mit Substituenten substituiert sein, ausgewählt aus beliebiger erwünschter Untergruppe der vorstehend angeführten Substituenten und/oder in der speziellen Definition der Gruppe. Beispielsweise kann eine substituierte Arylgruppe mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Substituenten, ausgewählt aus (C_1 - C_4)-Alkyl, Hydroxyl, (C_1 - C_4)-Alkyloxy, F, Cl, Br, I, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Amino, Phenyl, Benzyl, Phenoxy und Benzyloxy, substituiert sein. Im Allgemeinen liegen vorzugsweise nicht mehr als zwei Nitrogruppen in den Verbindungen der Formel I vor.

[0027] In monosubstituierten Phenylresten kann der Substituent in der 2-Position, der 3-Position oder der 4-Position lokalisiert sein, wobei die 3-Position und die 4-Position bevorzugt sind. Wenn eine Phenylgruppe zwei Substituenten trägt, können sie in 2,3-Position, 2,4-Position, 2,5-Position, 2,6-Position, 3,4-Position oder 3,5-Position lokalisiert sein. In Phenylresten, die drei Substituenten tragen, können die Substituenten in 2,3,4-Position, 2,3,5-Position, 2,3,6-Position, 2,4,5-Position, 2,4,6-Position oder 3,4,5-Position lokalisiert sein. Naphthylreste können 1-Naphthyl und 2-Naphthyl sein. In substituierten Naphthylresten können die Substituenten in jeder beliebigen Position, beispielsweise in monosubstituierten 1-Naphthylresten, in der 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Position, und in monosubstituierten 2-Naphthylresten in der 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Position lokalisiert sein. Biphenylreste können 2-Biphenyl, 3-Biphenyl und 4-Biphenyl sein. Fluorenylreste können 1-, 2-, 3-, 4- oder 9-Fluorenyl sein. In monosubstituierten Fluorenylresten, die über die 9-Position gebunden sind, liegt der Substituent vorzugsweise in der 1-, 2-, 3- oder 4-Position vor.

[0028] Eine 4–15-gliedrige mono- oder polycyclische Gruppe, die null, eins, zwei, drei oder vier Heteroatome enthalten kann, wie Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, umfasst Gruppen, die 4 bis 15 Ringatome in dem monocyclischen oder bicyclischen carbocyclischen oder heterocyclischen Ringstammsystem umfassen. In monocyclischen Gruppen ist der carbocyclische oder heterocyclische Ring vorzugsweise ein 5-gliedriger, 6-gliedriger oder 7-gliedriger Ring, insbesondere ein 5-gliedriger oder 6-gliedriger Ring. In bicyclischen Gruppen liegen vorzugsweise zwei kondensierte Ringe vor, wobei einer davon ein 5-gliedriger Ring oder 6-gliedriger carbocyclischer oder heterocyclischer Ring ist und der andere davon ein 5-gliedriger Ring oder 6-gliedriger heterocyclischer oder carbocyclischer Ring ist; d.h. ein bicyclischer Ring enthält vorzugsweise 8, 9 oder 10 Ringatome, besonders bevorzugt 9 oder 10 Ringatome. Er umfasst gesättigte carbocyclische oder heterocyclische Ringsysteme, die keine Doppelbindungen innerhalb der Ringe enthalten, sowie mono-ungesättigte und poly-ungesättigte carbocyclische oder heterocyclische Ringsysteme, die eine oder mehrere, beispielsweise eine, zwei, drei, vier oder fünf, Doppelbindungen innerhalb der Ringe enthalten, vorausgesetzt, dass das erhaltene System stabil ist. Ungesättigte Ringe können nicht-aromatisch oder aromatisch sein; d.h. Doppelbindungen innerhalb der Ringe in dieser Gruppe können in einer derartigen Weise angeordnet sein, dass sich ein konjugiertes π -Elektronensystem ergibt. Aromatische Ringe in einer Gruppe können 5-gliedrige oder 6-gliedrige Ringe sein; d.h. aromatische Gruppen in einer Gruppe enthalten 5 bis 10 Ringatome. Aromatische Ringe in dieser Gruppe umfassen somit 5- und 6-gliedrige monocyclische Carbocyclen oder Heterocyclen, und bicyclische Carbocyclen oder Heterocyclen, zusammengesetzt aus zwei 5-gliedrigen Ringen, einem 5-gliedrigen Ring und einem 6-gliedrigen Ring, oder zwei 6-gliedrigen Ringen. In bicyclischen aromatischen Gruppen können einer oder

beide Ringe Heteroatome enthalten. Aromatische Gruppen können auch durch den üblichen Begriff Aryl oder Heteroaryl, für den alle Definitionen und Erläuterungen vorstehend und nachstehend entsprechend gelten, bezeichnet werden.

[0029] Beispiele für carbocyclische Gruppen sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl, Decahydronaphthalin, Twistan (= Tricyclo[4.4.0.0^{3,8}]decan), Adamantan (= Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan), Noradamantan (= Tricyclo [3.3.1. 0^{3,7}]nonan), Tricyclo[2.2.1.0^{2,6}]heptan, Tricyclo[5.3.2.0^{4,9}]dodecan, Tricyclo[5.4.0.0^{2,9}]undecan oder Tricyclo[5.5.1.0^{3,11}]tridecan.

[0030] In heterocyclischen Gruppen liegen vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4 gleiche oder verschiedene Ringheteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, vor. Besonders bevorzugt in diesen Gruppen sind ein oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. Die Ringheteroatome können in jeder gewünschten Anzahl und in jeder Position bezüglich zueinander vorliegen, vorausgesetzt, dass das erhaltene heterocyclische System auf dem Fachgebiet bekannt und stabil ist und als eine Untergruppe in einer Arzneistoffsubstanz geeignet ist. Beispiele für Stammstrukturen von Heterocyclen, aus denen die 4–15-gliedrige mono- oder polycyclische Gruppe abgeleitet sein kann, sind Aziridin, Oxiran, Azetidin, Pyrrol, Furan, Thiophen, Dioxol, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Tetrazol, Pyridin, Pyran, Thiopyran, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, Aze-pin, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, Indol, Isoindol, Benzofuran, Benzothiophen, 1,3-Benzodioxol, Indazol, Benzimidazol, Benzoxazol, Benzothiazol, Chinolin, Isochinolin, Chroman, Isochroman, Cinnolin, Chinazolin, Chinoxalin, Phthalazin, Pyridoimidazole, Pyridopyridine, Pyridopyrimidine, Purin, Pteridin, usw. sowie Ringsysteme, die sich aus den vorstehend angeführten Heterocyclen durch Fusion (oder Kondensation) eines carbocyclischen Rings ergeben, beispielsweise Benzo-kondensierte, Cyclopenta-kondensierte, Cyclohexa-kondensierte oder Cyclohepta-kondensierte Derivate von diesen Heterocyclen.

[0031] Die Tatsache, dass viele der vorstehend angeführten Namen von Heterocyclen die chemischen Namen von ungesättigten oder aromatischen Ringsystemen darstellen, impliziert nicht, dass die 4–15-gliedrige mono- oder polycyclische Gruppe nur von dem entsprechenden ungesättigten Ringsystem abgeleitet sein könnte. Die Namen dienen hier nur, um das Ringsystem bezüglich der Ringgröße und der Anzahl der Heteroatome und deren relativen Positionen zu beschreiben. Wie vorstehend erläutert, kann die 4–15-gliedrige mono- oder polycyclische Gruppe gesättigt oder teilweise ungesättigt oder aromatisch sein und kann somit nicht nur von den vorstehend angeführten Heterocyclen selbst, sondern kann auch von ihren teilweise oder vollständig hydrierten Analogenen und auch von ihren höheren ungesättigten Analogenen, falls anwendbar, abgeleitet sein. Als Beispiele für vollständig oder teilweise hydrierte Analoge von den vorstehend angeführten Heterocyclen, aus denen diese Gruppe abgeleitet sein kann, können die nachstehenden erwähnt werden: Pyrrolin, Pyrrolidin, Tetrahydrofuran, Tetrahydrothiophen, Dihydropyridin, Tetrahydropyridin, Piperidin, 1,3-Dioxolan, 2-Imidazolin, Imidazolidin, 4,5-Dihydro-1,3-oxazol, 1,3-Oxazolidin, 4,5-Dihydro-1,3-thiazol, 1,3-Thiazolidin, Perhydro-1,4-dioxan, Piperazin, Perhydro-1,4-oxazin (= Morpholin), Perhydro-1,4-thiazin (= Thiomorpholin), Perhydroazepin, Indolin, Isoindolin, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin, usw. Die 4-15-gliedrige mono- oder polycyclische Gruppe kann über jedes Ringkohlenstoffatom und in dem Fall von Stickstoffheterocyclen über jedes geeignete Ringstickstoffatom gebunden sein. Somit kann beispielsweise ein Pyrrolylrest 1-Pyrrolyl, 2-Pyrrolyl oder 3-Pyrrolyl sein, ein Pyrrolidinyrest kann Pyrrolidin-1-yl (= Pyrrolidino), Pyrrolidin-2-yl oder Pyrrolidin-3-yl sein, ein Pyridinylrest kann Pyridin-2-yl, Pyridin-3-yl oder Pyridin-4-yl sein, ein Piperidinylrest kann Piperidin-1-yl (= Piperidino), Piperidin-2-yl, Piperidin-3-yl oder Piperidin-4-yl sein. Furyl kann 2-Furyl oder 3-Furyl sein, Thienyl kann 2-Thienyl oder 3-Thienyl sein, Imidazolyl kann Imidazol-1-yl, Imidazol-2-yl, Imidazol-4-yl oder Imidazol-5-yl sein, 1,3-Oxazolyl kann 1,3-Oxazol-2-yl, 1,3-Oxazol-4-yl oder 1,3-Oxazol-5-yl sein, 1,3-Thiazolyl kann 1,3-Thiazol-2-yl, 1,3-Thiazol-4-yl oder 1,3-Thiazol-5-yl sein, Pyrimidinyl kann Pyrimidin-2-yl, Pyrimidin-4-yl (= 6-Pyrimidinyl) oder 5-Pyrimidinyl sein, Piperazinyl kann Piperazin-1-yl (= Piperazin-4-yl = Piperazino) oder Piperazin-2-yl sein. Indolyl kann Indol-1-yl, Indol-2-yl, Indol-3-yl, Indol-4-yl, Indol-5-yl, Indol-6-yl oder Indol-7-yl sein. In ähnlicher Weise können Benzimidazolyl-, Benzoxazolyl- und Benzothiazolreste über die 2-Position und über beliebige der Positionen 4, 5, 6 und 7 gebunden sein. Chinolinyl kann Chinolin-2-yl, Chinolin-3-yl, Chinolin-4-yl, Chinolin-5-yl, Chinolin-6-yl, Chinolin-7-yl oder Chinolin-8-yl sein, Isochinolinyl kann Isochinolin-1-yl, Isochinolin-3-yl, Isochinolin-4-yl, Isochinolin-5-yl, Isochinolin-6-yl, Isochinolin-7-yl oder Isochinolin-8-yl sein. Außerdem können, um an jede der Positionen, die für Chinolinyl und Isochinolinyl ausgewiesen sind, gebunden zu sein, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl und 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl auch über die Stickstoffatome in 1-Position bzw. 2-Position gebunden sein.

[0032] Sofern nicht anders ausgewiesen und ungeachtet beliebiger spezieller Substituenten, die an die 4–15-gliedrige mono- oder polycyclische Gruppe oder beliebige andere heterocyclischen Gruppen gebunden

sind, die in der Definition der Verbindungen der Formel I ausgewiesen sind, kann die 4–15-gliedrige mono- oder polycyclische Gruppe unsubstituiert oder an den Ringkohlenstoffatomen mit einem oder mehreren substituiert sein, beispielsweise einem, zwei, drei, vier oder fünf gleichen oder verschiedenen Substituenten, wie (C₁–C₈)-Alkyl, insbesondere (C₁–C₄)-Alkyl, (C₁–C₈)-Alkyloxy, insbesondere (C₁–C₄)-Alkyloxy, (C₁–C₄)-Alkylthio, Halogen, Nitro, Amino, ((C₁–C₄)-Alkyl)carbonylamino, wie Acetylamo, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxyl, Oxo, Hydroxy-(C₁–C₄)-alkyl, wie beispielsweise Hydroxymethyl oder 1-Hydroxyethyl oder 2-Hydroxyethyl, Methylendioxy, Ethylendioxy, Formyl, Acetyl, Cyano, Aminosulfonyl, Methylsulfonyl, Hydroxycarbonyl, Amino-carbonyl, (C₁–C₄)-Alkyloxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Phenoxy, Benzyl, gegebenenfalls substituiert in der Phenylgruppe, Benzyloxy, gegebenenfalls substituiert in der Phenylgruppe, usw. Die Substituenten können in jeder gewünschten Position vorliegen, vorausgesetzt, dass sich ein stabiles Molekül ergibt. Natürlich kann eine Oxogruppe nicht in einem aromatischen Ring vorliegen. Jedes geeignete Ringstickstoffatom in der 4–15-gliedrigen mono- oder polycyclischen Gruppe kann unabhängig voneinander unsubstituiert sein; d.h. ein Wasserstoffatom tragen, oder kann substituiert sein; d.h. einen Substituenten tragen, wie (C₁–C₈)-Alkyl, beispielsweise (C₁–C₄)-Alkyl, wie Methyl oder Ethyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Phenyl(C₁–C₄)-alkyl, beispielsweise Benzyl, gegebenenfalls substituiert in der Phenylgruppe, Hydroxy-(C₂–C₄)-alkyl, wie beispielsweise 2-Hydroxyethyl-, Acetyl- oder andere Acylgruppe, Methylsulfonyl oder andere Sulfonylgruppe, Aminocarbonyl, (C₁–C₄)-Alkyloxycarbonyl, usw. Im Allgemeinen können in den Verbindungen der Formel I Stickstoffheterocyclen ebenfalls als N-Oxide oder als quaternäre Salze vorliegen. Ringschwefelatome können zu dem Sulfoxid oder zu dem Sulfon oxidiert werden. Somit kann beispielsweise ein Tetrahydrothienylrest als S,S-Dioxotetrahydrothienylrest vorliegen oder ein Thiomorpholinylrest, wie Thiomorpholin-4-yl, kann als 1-Oxo-thiomorpholin-4-yl oder 1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-yl vorliegen. Eine substituierte 4–15-gliedrige mono- oder polycyclische Gruppe, die in einer speziellen Position der Verbindungen der Formel I vorliegen kann, kann unabhängig von anderen Gruppen mit Substituenten, ausgewählt aus beliebiger gewünschter Untergruppe der vorstehend und/oder in der Definition der Gruppe angeführten Substituenten, substituiert sein.

[0033] Beispiele für einen 5- bis 7-gliedrigen monocyclischen heterocyclischen Ring, der mindestens ein Stickstoffatom enthält und der gegebenenfalls mit Oxo substituiert ist, sind Piperidin, Morpholin, Piperazin, Thiomorpholin, Pyrrolidin, Pyrrolidinon und Ketopiperazin.

[0034] Eine 3–7-gliedrige monocyclische Gruppe, die null, eins, zwei, drei oder vier Heteroatome enthalten kann, wie Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, umfasst Gruppen, die 3 bis 7 Ringatome in dem monocyclischen carbocyclischen oder heterocyclischen Ringstammsystem enthalten. Der carbocyclische oder heterocyclische Ring ist vorzugsweise ein 5-gliedriger oder ein 6-gliedriger Ring.

[0035] Er umfasst gesättigte carbocyclische oder heterocyclische Ringsysteme, die keine Doppelbindungen innerhalb der Ringe enthalten, sowie mono-ungesättigte und poly-ungesättigte carbocyclische oder heterocyclische Ringsysteme, die eine oder mehrere, beispielsweise eine, zwei oder drei Doppelbindungen innerhalb des Rings enthalten, vorausgesetzt, dass das erhaltene System stabil ist. Ungesättigte Ringe, die nicht-aromatisch oder aromatisch sein können; d.h. Doppelbindungen innerhalb der Ringe in dieser Gruppe können in einer derartigen Weise angeordnet sein, dass sich ein konjugiertes π -Elektronensystem ergibt. Aromatische Ringe in dieser Gruppe umfassen somit 5-gliedrige und 6-gliedrige monocyclische Carbocyclen oder Heterocyclen. Aromatische Gruppen können auch durch den üblichen Begriff Aryl oder Heteroaryl bezeichnet werden, für die alle die Definitionen und Erläuterungen vorstehend und nachstehend entsprechend gelten.

[0036] Beispiele für carbocyclische Gruppen sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl.

[0037] In heterocyclischen Gruppen liegen vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4 gleiche oder verschiedene Ringheteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, vor. Besonders bevorzugt in diesen Gruppen liegen ein oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, vor. Die Ringheteroatome können in jeder gewünschten Anzahl und in jeder Position bezüglich zueinander vorliegen, vorausgesetzt, dass das erhaltene heterocyclische System auf dem Fachgebiet bekannt und stabil ist und als eine Untergruppe in einer Arzneistoffsubstanz geeignet ist. Beispiele für Stammstrukturen von Heterocyclen, von denen die 3–7-gliedrige monocyclische Gruppe abgeleitet sein kann, sind Aziridin, Oxiran, Azetidin, Pyrrol, Furan, Thiophen, Dioxol, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Tetrazol, Pyridin, Pyran, Thiopyran, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, Azepin, 1,2-Diaze-pin, 1,3-Diaze-pin, 1,4-Diaze-pin, usw.

[0038] Die Tatsache, dass viele der vorstehend angeführten Namen von Heterocyclen chemische Namen der ungesättigten oder aromatischen Ringsysteme sind, impliziert nicht, dass die 3–7-gliedrige monocyclische Gruppe nur von dem entsprechenden ungesättigten Ringsystem abgeleitet sein kann. Die Namen dienen hier nur, um das Ringsystem bezüglich der Ringgröße und der Anzahl der Heteroatome und deren entsprechenden Positionen zu beschreiben. Wie vorstehend erläutert, kann die 3–7-gliedrige monocyclische Gruppe gesättigt oder teilweise ungesättigt oder aromatisch sein und kann somit nicht nur von den vorstehend angeführten Heterocyclen selbst abgeleitet sein, sondern auch von deren teilweise oder vollständig hydrierten Analogen und auch von deren stärker ungesättigten Analogen, falls anwendbar. Als Beispiele für vollständig oder teilweise hydrierte Analoge der vorstehend angeführten Heterocyclen, aus denen diese Gruppe abgeleitet sein kann, können die nachstehenden erwähnt werden: Pyrrolin, Pyrrolidin, Tetrahydrofuran, Tetrahydrothiophen, Dihydropyridin, Tetrahydropyridin, Piperidin, 1,3-Dioxolan, 2-Imidazolin, Imidazolidin, 4,5-Dihydro-1,3-oxazol, 1,3-Oxazolidin, 4,5-Dihydro-1,3-thiazol, 1,3-Thiazolidin, Perhydro-1,4-dioxan, Piperazin, Perhydro-1,4-oxazin (= Morpholin), Perhydro-1,4-thiazin (= Thiomorpholin), Perhydro-azepin, usw.

[0039] Die 3–7-gliedrige monocyclische Gruppe kann über ein beliebiges Ringkohlenstoffatom gebunden sein, und in dem Fall von Stickstoffheterocyclen über beliebiges, geeignetes Ringstickstoffatom. Somit kann beispielsweise ein Pyrrolylrest 1-Pyrrolyl, 2-Pyrrolyl oder 3-Pyrrolyl sein, ein Pyrrolidinyrest kann Pyrrolidin-1-yl (= Pyrrolidino), Pyrrolidin-2-yl oder Pyrrolidin-3-yl sein, ein Pyridinyrest kann Pyridin-2-yl, Pyridin-3-yl oder Pyridin-4-yl sein, ein Piperidinyrest kann Piperidin-1-yl (= Piperidino), Piperidin-2-yl, Piperidin-3-yl oder Piperidin-4-yl sein. Furyl kann 2-Furyl oder 3-Furyl sein, Thienyl kann 2-Thienyl oder 3-Thienyl sein, Imidazolyl kann Imidazol-1-yl, Imidazol-2-yl, Imidazol-4-yl oder Imidazol-5-yl sein, 1,3-Oxazolyl kann 1,3-Oxazol-2-yl, 1,3-Oxazol-4-yl oder 1,3-Oxazol-5-yl sein, 1,3-Thiazolyl kann 1,3-Thiazol-2-yl, 1,3-Thiazol-4-yl oder 1,3-Thiazol-5-yl sein, Pyrimidinyl kann Pyrimidin-2-yl, Pyrimidin-4-yl (= 6-Pyrimidinyl) oder 5-Pyrimidinyl sein, Piperaziny kann Piperazin-1-yl (= Piperazin-4-yl = Piperazino) oder Piperazin-2-yl sein. Sofern nicht anders ausgewiesen und ungeachtet beliebiger spezieller Substituenten, die an die 3–7-gliedrige monocyclische Gruppe oder beliebige andere heterocyclische Gruppen gebunden sind, die in der Definition der Verbindungen der Formel I ausgewiesen sind, kann die 3–7-gliedrige monocyclische Gruppe unsubstituiert oder an den Ringkohlenstoffatomen mit einem oder mehreren substituiert sein, beispielsweise einem, zwei, drei, vier oder fünf gleichen oder verschiedenen Substituenten, wie (C₁-C₈)-Alkyl, insbesondere (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyloxy, insbesondere (C₁-C₄)-Alkyloxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Halogen, Nitro, Amino, ((C₁-C₄)-Alkyl)carbonyl-amino, wie Acetylamin, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxyl, Oxo, Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, wie beispielsweise Hydroxymethyl oder 1-Hydroxyethyl oder 2-Hydroxyethyl, Methylendioxy, Ethylendioxy, Formyl, Acetyl, Cyano, Aminosulfonyl, Methylsulfonyl, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkyloxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Phenoxy, Benzyl, gegebenenfalls substituiert in der Phenylgruppe, Benzyl, gegebenenfalls substituiert in der Phenylgruppe, usw. Die Substituenten können in jeder gewünschten Position vorliegen, vorausgesetzt, dass sich ein stabiles Molekül ergibt. Natürlich kann eine Oxogruppe nicht in einem aromatischen Ring vorliegen. Jedes geeignete Ringstickstoffatom in der 3–7-gliedrigen monocyclischen Gruppe kann unabhängig von dem anderen unsubstituiert sein; d.h. ein Wasserstoffatom tragen, oder kann substituiert sein; d.h. einen Substituenten, wie (C₁-C₈)-Alkyl, beispielsweise (C₁-C₄)-Alkyl, wie Methyl oder Ethyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl, beispielsweise Benzyl, gegebenenfalls substituiert in der Phenylgruppe, Hydroxy-(C₂-C₄)-alkyl, wie beispielsweise 2-Hydroxyethyl, Acetyl oder eine weitere Acylgruppe, Methylsulfonyl oder eine weitere Sulfonylgruppe, Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkyloxycarbonyl, usw., sein. Im Allgemeinen können in den Verbindungen der Formel I Stickstoffheterocyclen ebenfalls als N-Oxide oder als quaternäre Salze vorliegen. Ringschwefelatome können zu dem Sulfoxid oder zu dem Sulfon oxidiert werden. Somit kann beispielsweise ein Tetrahydrothienylrest als S,S-Dioxotetrahydrothienylrest, oder ein Thiomorpholinylrest wie Thiomorpholin-4-yl, als 1-Oxo-thiomorpholin-4-yl oder 1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-yl, vorliegen. Eine substituierte 3–7-gliedrige monocyclische Gruppe, die in einer speziellen Position der Verbindungen der Formel I vorliegen kann, kann unabhängig von anderen Gruppen mit Substituenten substituiert sein, die aus beliebiger gewünschter Untergruppe der vorstehend und/oder in der Definition der Gruppe angeführten Substituenten ausgewählt sind.

[0040] Halogen ist Fluor, Chlor, Brom oder Jod, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, besonders bevorzugt Chlor oder Brom.

[0041] Optisch aktive Kohlenstoffatome, die in den Verbindungen der Formel I vorliegen, können unabhängig voneinander R-Konfiguration oder S-Konfiguration aufweisen. Die Verbindungen der Formel I können in Form von reinen Enantiomeren oder von reinen Diastereomeren oder in Form von Gemischen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren, beispielsweise in Form von Racematen, vorliegen. Die vorliegende Erfindung betrifft reine Enantiomere und Gemische von Enantiomeren sowie reine Diastereomere und Gemische von Diastereomeren. Die Erfindung umfasst Gemische von zwei oder mehreren als zwei Stereoisomere der Formel I

und sie umfasst alle Verhältnisse der Stereoisomere in den Gemischen. Wenn die Verbindungen der Formel I als E-Isomere oder Z-Isomere (oder cis-Isomere oder trans-Isomere) vorliegen, betrifft die Erfindung sowohl reine E-Isomere als auch reine Z-Isomere und E/Z-Gemische in allen Verhältnissen. Die Erfindung umfasst auch alle tautomeren Formen der Verbindungen der Formel I.

[0042] Diastereomere, einschließlich E/Z-Isomere, können beispielsweise durch Chromatographie in die einzelnen Isomeren getrennt werden. Racemate können in zwei Enantiomere durch übliche Verfahren, beispielsweise durch Chromatographie an chiralen Phasen oder durch Auftrennung, beispielsweise durch Kristallisation von diastereomeren Salzen, die mit optisch aktiven Säuren oder Basen erhalten werden, getrennt werden. Stereochemisch gleichförmige Verbindungen der Formel I können auch durch Anwenden von stereochemisch gleichförmigen Ausgangsmaterialien oder durch Anwenden von stereoselektiven Reaktionen erhalten werden.

[0043] Die Auswahl des Einbaus eines Bausteins mit R-Konfiguration oder S-Konfiguration in eine Verbindung der Formel I, oder im Fall einer Aminosäureeinheit, die in einer Verbindung der Formel I vorliegt, des Einbaus eines Bausteins, der als D-Aminosäure oder L-Aminosäure aufgebaut ist, kann beispielsweise von den gewünschten Eigenschaften der Verbindung der Formel I abhängen. Zum Beispiel kann der Einbau eines D-Aminosäurebausteins in vitro oder in vivo erhöhte Stabilität verleihen. Der Einbau eines D-Aminosäurebausteins kann auch eine gewünschte Erhöhung oder Senkung in der pharmakologischen Wirksamkeit der Verbindung erreichen. In einigen Fällen ist es erwünscht, dass die Verbindung für nur einen kurzen Zeitraum wirksam bleiben kann. In solchen Fällen kann die Einarbeitung eines L-Aminosäurebausteins in die Verbindung endogenen Peptidasen in einem Individuum erlauben, die Verbindung in vivo zu verdauen, wodurch die jeweilige Wirkstoffexposition begrenzt wird. Eine ähnliche Wirkung kann auch in erfindungsgemäßen Verbindungen durch Verändern der Konfiguration in einem weiteren Baustein von S-Konfiguration zu R-Konfiguration oder umgekehrt beobachtet werden. Unter Berücksichtigung der medizinischen Bedürfnisse kann der Fachmann die erwünschten Eigenschaften, beispielsweise eine bevorzugte Stereochemie, der erforderlichen erfindungsgemäßen Verbindung bestimmen.

[0044] Physiologisch tolerierbare Salze der Verbindungen der Formel I sind nicht-toxische Salze, die physiologisch annehmbar sind, insbesondere in pharmazeutisch verwendbaren Salzen. Solche Salze von Verbindungen der Formel I, die saure Gruppen enthalten, beispielsweise eine Carboxylgruppe, COOH, sind beispielsweise Alkalimetallsalze oder Erdalkalimetallsalze, wie Natriumsalze, Kaliumsalze, Magnesiumsalze und Calciumsalze, und auch Salze mit physiologisch tolerierbaren quaternären Ammoniumionen, wie Tetramethylammonium oder Tetraethylammonium, und Säureadditionssalze mit Ammoniak und physiologisch tolerierbaren organischen Aminen, wie Methylamin, Dimethylamin, Trimethylamin, Ethylamin, Triethylamin, Ethanolamin oder Tris-(2-hydroxyethyl)amin. Basische Gruppen, die in den Verbindungen der Formel I enthalten sind, beispielsweise Aminogruppen oder Guanidinogruppen, bilden Säureadditionssalze, beispielsweise mit anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure oder Phosphorsäure, oder mit organischen Carbonsäuren und Sulfonsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Äpfelsäure, Bernsteinsäure, Malonsäure, Benzoesäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure oder p-Toluol-sulfonsäure. Verbindungen der Formel I, die gleichzeitig eine basische Gruppe und eine saure Gruppe enthalten, beispielsweise eine Guanidinogruppe und eine Carboxylgruppe, können auch als Zwitterionen (Betaine) vorliegen, die gleichfalls in die vorliegende Erfindung eingeschlossen sind.

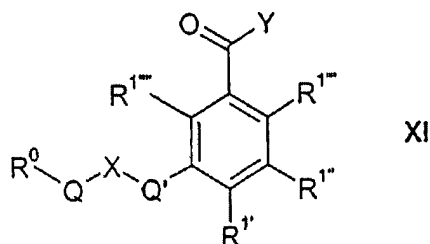
[0045] Salze von Verbindungen der Formel I können durch übliche, dem Fachmann bekannte Verfahren erhalten werden, beispielsweise durch Vereinigen einer Verbindung der Formel I mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base in einem Lösungsmittel oder Dispersionsmittel, oder aus anderen Salzen durch Kationenaustausch oder Anionenaustausch. Die vorliegende Erfindung schließt auch alle Salze der Verbindungen der Formel I ein, die aufgrund von niedriger physiologischer Tolerierbarkeit nicht direkt zur Verwendung in Pharmaka geeignet sind, jedoch beispielsweise als Zwischenprodukte zum Ausführen von weiteren chemischen Modifizierungen der Verbindungen der Formel I oder als Ausgangsmaterialien für die Herstellung von physiologisch tolerierbaren Salzen geeignet sind. Die vorliegende Erfindung schließt weiterhin alle Solvate der Verbindungen der Formel I, beispielsweise Hydrate oder Addukte mit Alkoholen, ein.

[0046] Die Erfindung schließt auch Derivate und Modifizierungen der Verbindungen der Formel I, beispielsweise Prodrugs, geschützte Formen und andere physiologisch tolerierbare Derivate sowie wirksame Metaboliten der Verbindungen der Formel I, ein. Die Erfindung betrifft insbesondere Prodrugs und geschützte Formen der Verbindungen der Formel I, die unter physiologischen Bedingungen in Verbindungen der Formel I umgewandelt werden können. Geeignete Prodrugs für die Verbindungen der Formel I; d.h. chemisch modifizierte Derivate der Verbindungen der Formel I, mit Eigenschaften, die in einer gewünschten Weise verbessert wer-

den, beispielsweise bezüglich Löslichkeit, Bioverfügbarkeit oder Wirkungsdauer, sind dem Fachmann bekannt. Genauere Information bezüglich Prodrugs findet man in der Standardliteratur, wie beispielsweise Design of Prodrugs, H. Bundgaard (Hrsg.), Elsevier, 1985; Fleisher et al., Advanced Drug Delivery Reviews 19 (1996) 115–130; oder H. Bundgaard, Drugs of the Future 16 (1991) 443, die alle hierin durch Hinweis einbezogen sind. Geeignete Prodrugs für Verbindungen der Formel I sind insbesondere Acylprodrugs und Carbamatprodrugs von acylierbaren Stickstoff-enthaltenden Gruppen, wie Aminogruppen und die Guanidinogruppe, und auch Esterprodrugs und Amidprodrugs von Carbonsäuregruppen, die in den Verbindungen der Formel I vorliegen können. In den Acylprodrugs und Carbamatprodrugs werden ein oder mehrere, beispielsweise ein oder zwei, Wasserstoffatome an Stickstoffatomen in solchen Gruppen mit einer Acylgruppe oder einer Carbamat-, vorzugsweise einer (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonylgruppe, ersetzt. Geeignete Acylgruppen und Carbamatgruppen für Acylprodrugs und Carbamatprodrugs sind beispielsweise die Gruppen R^{p1}-CO- und R^{p2}O-CO-, worin R^{p1} Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₄)-Aryl, Het-, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl- oder Het-(C₁-C₄)-alkyl- darstellt, worin R^{p2} die für R^{p1} ausgewiesenen Bedeutungen, mit Ausnahme von Wasserstoff, aufweist.

[0047] X) Die vorliegende Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung, durch die die Verbindungen der Formel I erhältlich sind und die Ausführen von einem oder mehreren der nachstehend beschriebenen Syntheseschritte umfassen. Die Verbindungen der Formel I können im Allgemeinen unter Verwendung von nachstehend beschriebenen Verfahren, zusammen mit dem Fachmann der organischen Synthese bekannten Syntheseverfahren (siehe beispielsweise J. March, Advanced Organic Chemistry, Vierte Ausgabe, John Wiley & Sons, 1992), oder Varianten davon, die dem Fachmann bekannt sind, beispielsweise im Verlauf einer konvergenten Synthese, durch Bindung von zwei oder mehr Fragmenten, die retrosynthetisch von Formel I abgeleitet sind, und wobei die Synthese dieser Fragmente dem Fachmann bekannt ist, hergestellt werden. Im Verlauf der Herstellung der Verbindungen der Formel I kann es im Allgemeinen vorteilhaft oder notwendig sein, funktionelle Gruppen, die zu unerwünschten Reaktionen oder Nebenreaktionen in dem entsprechenden Syntheseschritt führen könnten, in Form von Vorstufengruppen einzuführen, die später in die gewünschten funktionellen Gruppen umgewandelt werden, oder um zeitweilig funktionelle Gruppen durch eine Schutzgruppenstrategie, die für das Syntheseproblem geeignet ist, zu blockieren. Solche Strategien sind dem Fachmann gut bekannt (siehe beispielsweise Greene und Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1991, oder P. Kocienski, Protecting Groups, Thieme 1994). Als Beispiele für Vorstufengruppen können Nitrogruppen und Cyanogruppen erwähnt werden, die später durch Reduktion, beispielsweise durch katalytische Hydrierung, in Aminogruppen bzw. Aminomethylgruppen umgewandelt werden können. Schutzgruppen können auch die Bedeutung einer festen Phase aufweisen, und die Spaltung von der festen Phase steht für die Entfernung der Schutzgruppe. Die Verwendung solcher Techniken ist dem Fachmann bekannt (Burgess K. (Hrsg.) Solid Phase Organic Synthesis, New York: Wiley, 2000). Beispielsweise kann eine phenolische Hydroxylgruppe an ein Tritylpolystyrolharz gebunden werden, welches als eine Schutzgruppe dient, und das Molekül wird von diesem Harz durch Behandlung mit TFA in einer späteren Synthesestufe abgespalten.

[0048] Für die Herstellung von einer der Verbindungen der Formel I, worin W Phenyl darstellt und worin U die Bedeutung von -(CH₂)₀C(O)NR¹⁰(CH₂)₁- aufweist, ist beispielsweise ein Baustein von der Formel XI



worin R⁰ Q, Q', X wie vorstehend für die Verbindungen der Formel I definiert sind, jedoch funktionelle Gruppen der Formel XI gegebenenfalls auch in Form von Vorstufengruppen vorliegen können oder durch Schutzgruppen, die dem Fachmann bekannt sind, geschützt sein können, beispielsweise kann eine Aminogruppe mit einer tert-Butyloxycarbonylgruppe oder einer Benzyloxycarbonylgruppe geschützt sein. R¹, R^{1'}, R^{1''}, R^{1'''} sind als Wasserstoff definiert oder als R¹, das die gleiche Bedeutung wie in Formel I aufweist, jedoch gegebenenfalls auch in Form von Vorstufengruppen vorliegen kann, oder durch Schutzgruppen, die dem Fachmann bekannt sind, geschützt sein kann, beispielsweise kann eine Hydroxylgruppe an ein Polystyrolharz gebunden sein, und Y ist eine nukleophil substituierbare Abgangsgruppe oder eine Hydroxylgruppe, die auch an ein Polystyrolharz gebunden sein kann, wird mit einem Fragment der Formel XII

H-NR¹⁰-V-G-M

(XII),

worin R^{10} , V, G und M wie vorstehend für die Verbindungen der Formel I definiert sind, jedoch funktionelle Gruppen der Formel XII auch in Form von Vorstufengruppen vorliegen können oder durch Schutzgruppen geschützt sein können, umgesetzt.

[0049] Die Gruppe COY in der Formel XI ist vorzugsweise die Carbonsäuregruppe COOH oder ein aktiviertes Carbonsäurederivat. Y kann somit beispielsweise Hydroxyl, Halogen, insbesondere Chlor oder Brom, Alkoxyl, insbesondere Methoxy oder Ethoxy, Aryloxy, beispielsweise Phenoxy oder Pentafluorphenoxy, Phenylthio, Methylthio, 2-Pyridylthio oder ein Rest eines Stickstoffheterocyclus, gebunden über ein Stickstoffatom, insbesondere ein Rest eines Azols, wie beispielsweise 1-Imidazolyl, sein. Y kann weiterhin beispielsweise $((C_1-C_4)\text{-Alkyl})\text{-O-CO-O-}$ oder Tolylsulfonyloxy sein und das aktivierte Säurederivat kann somit ein gemischtes Anhydrid sein.

[0050] Wenn Y Hydroxyl darstellt, dann wird die Carbonsäure zweckmäßigerweise zuerst aktiviert, beispielsweise durch eines der verschiedenen Verfahren, die für Peptidkupplungen verwendet werden, die dem Fachmann gut bekannt sind. Beispiele für geeignete Aktivierungsmittel sind O-((Cyano(ethoxycarbonyl)methylen)amino)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TOTU); (König et al., Proc. 21. Europ. Peptid Symp. 1990 (Hrsg. Giralt, Andreu), Escom, Leiden 1991, Seite 143), O-(Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU), O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU) (L.A. Carpino, J. Am. Chem. Soc. 115 (1993) 4397), Diethylphosphorylcyanid (DEPC); Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid (BOP-Cl), oder Carbodiimide, wie Dicyclohexylcarbodiimid oder Diisopropylcarbodiimid. Die Aktivierung der Carbonsäurefunktion kann auch vorteilhafterweise beispielsweise durch Umwandlung der Carbonsäuregruppe in den Pentafluorphenylester, unter Verwendung von Dicyclohexylcarbodiimid und Pentafluorphenol, ausgeführt werden. Ein weiteres günstiges Verfahren ist die Aktivierung der Carbonsäuregruppe als ein Carbonylimidazolid mit N,N-Carbonyldiimidazol (CDI). Eine Vielzahl von geeigneten Verfahren für die Herstellung von aktivierten Carbonsäurederivaten sind auch mit Einzelheiten der Quellenliteratur in J. March, Advanced Organic Chemistry, Vierte Ausgabe, John Wiley & Sons, 1992, ausgewiesen. Die Aktivierung und die anschließende Reaktion mit der Verbindung der Formel III werden gewöhnlich in Gegenwart eines inerten Lösungs- oder Verdünnungsmittels, beispielsweise DCM, Chloroform, THF, Diethylether, n-Heptan, n-Hexan, n-Pentan, Cyclohexan, Diisopropylether, tBu-Methylether, Acetonitril, DMF, DMSO, Dioxan, Toluol, Benzol, Essigsäureethylester oder einem Gemisch von diesen Lösungsmitteln, falls geeignet, mit Zusatz einer Base, wie beispielsweise Kalium-tert-butoxid oder Tributylamin oder Triethylamin oder Diisopropylethylamin, ausgeführt.

[0051] Das erhaltene Produkt ist eine Verbindung der Formel I, worin funktionelle Gruppen auch in Form von Vorstufengruppen vorliegen können oder durch Schutzgruppen geschützt sein können. Wenn noch beliebige Schutzgruppen oder Vorstufengruppen vorliegen, dann werden sie durch bekannte Verfahren (siehe Greene und Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1991, oder P. Kocienski, Protecting Groups, Thieme 1994) entfernt bzw. in die gewünschten Endgruppen umgewandelt. Wenn beispielsweise eine Carbonsäuregruppe, geschützt als tBu-Ester, und die freie Carbonsäure als die Endverbindung hergestellt werden soll, kann die Schutzgruppe durch Reaktion mit Trifluoressigsäure oder Salzsäure entfernt werden und die tert-Butyloxycarbonylschutzgruppen können durch Behandlung mit Trifluoressigsäure oder Salzsäure entfernt werden. Falls erwünscht, können mit den erhaltenen Verbindungen dann weitere Reaktionen durch Standardverfahren ausgeführt werden, beispielsweise Acylierungsreaktionen oder Veresterungsreaktionen, oder die Verbindungen können zu physiologisch tolerierbaren Salzen oder Prodrugs durch dem Fachmann bekannte Standardverfahren umgewandelt werden. Insbesondere können die in den Verbindungen der Formel XI vorliegenden Gruppen durch eine Vielzahl von Reaktionen modifiziert werden, und somit die erwünschten Reste R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$ und $R^{1'''}$ erhalten werden. Beispielsweise können Nitrogruppen zur Aminogruppe mit verschiedenen Reduktionsmitteln, wie Sulfiden, Dithioniten und Komplexhydriden, oder durch katalytische Hydrierung reduziert werden. Eine Reduktion einer Nitrogruppe kann auch bei einer späteren Stufe der Synthese einer Verbindung der Formel I ausgeführt werden, und eine Reduktion einer Nitrogruppe zu einer Aminogruppe kann auch gleichzeitig mit einer Reaktion, die mit einer weiteren funktionellen Gruppe ausgeführt wird, beispielsweise wenn eine Gruppe, wie eine Cyanogruppe, mit Schwefelwasserstoff reagiert oder wenn eine Gruppe hydriert wird, stattfinden. In dem Benzolkern vorliegende Estergruppen können zu entsprechenden Carbonsäuren hydrolysiert werden, die nach Aktivierung dann mit Aminen oder Alkoholen unter Standardbedingungen umgesetzt werden können. An dem Benzolkern vorliegende Ethergruppen, beispielsweise Benzyloxygruppen oder andere leicht abspaltbare Ethergruppen, können gespalten werden, um Hydroxylgruppen zu ergeben, die dann mit einer Vielzahl von Mitteln, beispielsweise Veretherungsmitteln oder Aktivierungsmitteln, die den Ersatz der Hydroxylgruppe durch andere Gruppen erlauben, umgesetzt werden können. Schwefelenthaltende Gruppen können entsprechend umgesetzt werden. Um die an die Verbindungen der Formel XI gebundenen Reste einzuführen, können Aminogruppen dann gemäß Standardverfahren zur Alkylierung, beispielsweise durch Reaktion

mit (substituierten) Alkylhalogeniden, oder durch reduktive Aminierung von Carbonylverbindungen, gemäß Standardverfahren zur Acylierung, beispielsweise durch Reaktion mit aktivierten Carbonsäurederivaten, wie Säurechloriden, Anhydriden, aktivierten Estern oder anderen, oder durch Reaktion mit Carbonsäuren in Gegenwart eines Aktivierungsmittels, oder gemäß Standardverfahren zur Sulfonylierung, beispielsweise durch Reaktion mit Sulfonylchloriden, modifiziert werden. Halogen- oder Hydroxylgruppen – über das Triflat oder Nonaflat – oder primäre Amine – über ihr Diazoniumsalz – oder nach Umwandlung zu dem entsprechenden Stannan, oder Boronsäure – die in der Struktur der Formel I vorliegen, können in eine Vielzahl von anderen funktionellen Gruppen umgewandelt werden, wie beispielsweise -CN, -CF₃, Ether, Säuren, Amide, Amine, Alkyl- oder Arylgruppen, die mit Hilfe von Übergangsmetallen, nämlich Palladium- oder Nickelkatalysatoren oder Kupfersalzen, und Reagenzien, die in der nachstehend zitierten Literatur angeführt sind, umgewandelt werden (F. Diederich, P. Stang, *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, 1998; oder M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, 1998; J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, 1996; J. Hartwig, *Angew. Chem.* 110 (1998) 2154; B. Yang, S. Buchwald, *J. Organomet. Chem.* 576 (1999) 125; S. Wagaw, S. Buchwald *J. Org. Chem.* 61 (1996) 7240; J. Wolfe, S. Buchwald *J. Org. Chem.* 65 (2000) 1144; D. Old, J. Wolfe, S. Buchwald *J. Am. Chem. Soc.* 120 (1998) 9722; J. Hartwig, M. Kawatsura, S. Hauck, K. Shaughnessy L. Alcazar-Roman, *J. Org. Chem.* 64 (1999) 5575; J. Wolfe, H. Tomori, J. Sadighi, J. Yin, S. Buchwald, *J. Org. Chem.* 65 (2000) 1158; T. Sakamoto, K. Ohsawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* (1999) 2323; D. Nichols, S. Frescas, D. Marona-Lewicka, X. Huang, B. Roth, G. Gudelsky, J. Nash, *J. Med. Chem.* 37 (1994) 4347; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, *Tetrahedron Lett.*, 39 (1998) 2941; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, *Tetrahedron Lett.* 39 (1998) 2933; D. Su, J. Duan, Q. Chen, *Tetrahedron Lett.* 32 (1991) 7689; F. Qing, J. Fan, H. Sun, X. Yue, *J. Chem. Perkin Trans.* 1 (1997) 3053; V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, *The Stille Reaction*, Wiley, 1994).

[0052] Um die Gruppen R⁰-Q-X-Q' an W in Formel XI zu binden, sind dem Fachmann der organischen Synthese verschiedene Standardverfahren bekannt (siehe beispielsweise J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Vierte Ausgabe, John Wiley & Sons, 1992). Jedoch insbesondere kann die Mitsunobu-Reaktion eine wertvolle Reaktion sein (O. Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1) und weiter modifizierte Verfahren können auch von größerem Nutzen sein (A. Tunoori, D. Dutta, G. Gunda, *Tetrahedron Lett.* 39 (1998) 8751; J. Pelletier, S. Kincaid, *Tetrahedron Lett.* 41 (2000) 797; D.L. Hughes, R.A. Reamer, J.J. Bergan, E.J.J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1998) 6487; D.J. Camp, I.D. Jenkins, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 3045; D. Crich, H. Dyker, R.J. Harris, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 257).

[0053] Um während des Syntheseverlaufs zu modifizieren oder die Gruppen R⁰-Q-X-Q' oder Y, die an den Benzolkern durch Anwendung von Parallelsynthesemethodologie gebunden sind, herzustellen, kann neben einer Vielzahl von gut bekannten Reaktionen Palladiumkatalyse sehr verwendbar sein. Solche Reaktionen, wie Suzuki-Kuppeln, die Stille-Reaktion, die Heck-Reaktion, das Sonogashira-Kuppeln oder die Buchwald-Hartwig-Aminierung, sind dem Fachmann sehr gut bekannt. (F. Diederich, P. Stang, *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, 1998; oder M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, 1998; J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, 1996; J. Hartwig, *Angew. Chem.* 110 (1998) 2154; B. Yang, S. Buchwald, *J. Organomet. Chem.* 576 (1999) 125; J. Wolfe, S. Buchwald *J. Org. Chem.* 65 (2000) 1144; D. Old, J. Wolfe, S. Buchwald *J. Am. Chem. Soc.* 120 (1998) 9722; J. Hartwig, M. Kawatsura, S. Hauck, K. Shaughnessy L. Alcazar-Roman, *J. Org. Chem.* 64 (1999) 5575; J. Wolfe, H. Tomori, J. Sadighi, J. Yin, S. Buchwald, *J. Org. Chem.* 65 (2000) 1158; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, *Tetrahedron Lett.*, 39 (1998) 2941; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, *Tetrahedron Lett.* 39 (1998) 2933; J. Wolfe, H. Tomori, J. Sadighi, J. Yin, S. Buchwald *J. Org. Chem.* 65 (2000) 1158; V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, *The Stille Reaction*, Wiley, 1994).

[0054] Wenn der Rest Y in einer Verbindung der Formel I ein primäres oder sekundäres Stickstoffatom enthält, und einen Rest darstellt, worin funktionelle Gruppen innerhalb des Restes Y in einer geschützten Form oder in der Form einer Vorstufengruppe vorliegen, welche nicht bereits während des vorangehenden Schritts eingeführt wurden, können diese Reste beispielsweise an der Stickstoffposition durch herkömmliche Literaturverfahren, die dem Fachmann zur N-Alkylierung gut bekannt sind, reduktive Aminierung, N-Arylierung, N-Acylierung oder N-Sulfonylierung von Stickstoffatomen eingeführt werden. Die Ausgangsverbindung, die in einer solchen Reaktion anzuwenden ist, trägt ein Wasserstoffatom an der Stickstoffposition. N-Alkylierung eines Stickstoffatoms kann beispielsweise unter Standardbedingungen, vorzugsweise in Gegenwart einer Base, unter Verwendung einer alkylierenden Verbindung, die eine Abgangsgruppe enthält, beispielsweise Halogen, wie Chlor, Brom oder Jod, oder eine Sulfonyloxygruppe, wie Tosyloxy, Mesyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy, ausgeführt werden. Die Abgangsgruppe kann beispielsweise auch eine Hydroxylgruppe sein, die, um die Alkylierungsreaktion zu erreichen, durch ein herkömmliches Aktivierungsmittel aktiviert wird. Für die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin G eine direkte Bindung darstellt, und eine aromatische Gruppe direkt an

das Stickstoffatom in Y gebunden ist, können herkömmliche Standardarylierungsverfahren verwendet werden. Beispielsweise können Arylfluoride, wie Fluorbenzoesäurealkylester oder 4-Fluorphenylmethylsulfone, als Arylierungsmittel angewendet werden. Darüber hinaus wird Arylierung von Stickstoff mit Heterocyclen in Verbindungen der Formel I leicht durch gut bekannte Standardsubstitutionsreaktionen der entsprechenden Heteroarylchloride oder Triflate erreicht. Alternativ kann eine breite Vielzahl von substituierten Arylchloriden, Arylbromiden, Aryljodiden oder Aryltriflaten als Arylierungsmittel in einer Kupfersalz- und/oder Palladium-vermittelten Reaktion gemäß R. Sarges, H. Howard, K. Koe, A. Weissmann, J. Med. Chem, 32 (1989) 437; P. Unangst, D. Connor, R. Stabler, R. Weikert, J. Heterocycl. Chem, 24 (1987) 811; G. Tokmakov, I. Grandberg, Tetrahedron, 51 (1995) 2091; D. Old, M. Harris, S. Buchwald, Org. Lett. 2 (2000) 1403, G. Mann, J. Hartwig, M. Driver, C. Fernandez-Rivas, J. Am. Chem. Soc. 120 (1998) 827; J. Hartwig, M. Kawatsura, S. Hauk, K. Shaughnessy, L. J. Org. Chem. 64 (1999) 5575, dienen. Darüber hinaus können solche Arylierungen auch durch Reaktion eines breiteren Bereichs von substituierten Arylboronsäuren, wie beispielsweise durch W. Mederski, M. Lefort, M. Germann, D. Kux, Tetrahedron 55 (1999) 12757; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, Tetrahedron Lett. 39 (1998) 2941; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, Tetrahedron Lett. 39 (1998) 2933, gezeigt, ausgeführt werden.

[0055] Andere Verbindungen der Formel I können in einer ähnlichen Weise, wie vorstehend beschrieben, durch Kuppeln einer Verbindung der Formel XIII mit einer Verbindung der Formel XII hergestellt werden.



worin R^0 , Q, Q', X, W und Y wie vorstehend für die Verbindungen der Formel I definiert sind, jedoch funktionelle Gruppen gegebenenfalls in Form von Vorstufengruppen vorliegen können oder durch Schutzgruppen, die dem Fachmann bekannt sind, geschützt werden können, beispielsweise kann eine Aminogruppe mit einer tert-Butyloxycarbonylgruppe oder einer Benzyloxycarbonylgruppe geschützt sein oder eine Hydroxylgruppe kann an ein Polystyrolharz gebunden sein.

[0056] Die vorstehend erwähnten Reaktionen für die Umwandlung von funktionellen Gruppen sind weiterhin im Allgemeinen ausführlich in Lehrbüchern der organischen Chemie beschrieben, wie M. Smith, J. March, March's Advanced Organic Chemistry, Wiley-VCH, 2001, und in Abhandlungen, wie Houben-Weyl, „Methoden der Organischen Chemie“ (Methods of Organic Chemistry), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Deutschland, oder „Organic Reactions“, John Wiley & Sons, New York, oder R.C. Larock, „Comprehensive Organic Synthesis“, Pergamon, 1991, worin Einzelheiten der Reaktionen und primäre Quellenliteratur gefunden werden können. Tatsächlich werden die Verbindungen der Formel XI, XII und XIII durch dem Fachmann gut bekannte Verfahren durch Anwendung von verschiedenen Standardverfahren hergestellt. Aufgrund der Tatsache, dass in dem vorliegenden Fall die funktionellen Gruppen an ein stark funktionalisiertes System gebunden sind, kann es in bestimmten Fällen notwendig werden, Reaktionsbedingungen speziell anzupassen oder spezielle Reagenzien von einer Vielzahl von Reagenzien auszuwählen, die im Prinzip in einer Umwandlungsreaktion angewendet werden können, oder andererseits spezielle Messungen zum Erreichen einer gewünschten Umwandlung, beispielsweise zur Verwendung von Schutzgruppentechniken, stattfinden zu lassen. Das Herausfinden geeigneter Reaktionsvarianten und Reaktionsbedingungen in solchen Fällen verursacht jedoch für den Fachmann keinerlei Probleme.

[0057] Bevorzugte Verfahren schließen ein, sind jedoch nicht auf jene, die in den Beispielen beschrieben sind, begrenzt.

[0058] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind Serinproteaseinhibitoren, die die Aktivität des Blutkoagulations(gerinnungs-)enzym-Faktors Xa und/oder Faktor VIIa inhibieren. Insbesondere sind sie hoch wirksame Inhibitoren für Faktor Xa. Sie sind insofern spezielle Serinproteaseinhibitoren, wie sie nicht im Wesentlichen die Aktivität anderer Proteasen, deren Inhibierung nicht erwünscht ist, inhibieren. Die Wirksamkeit der Verbindungen der Formel I kann beispielsweise in nachstehend beschriebenen Assays oder in anderen, dem Fachmann bekannten Assays bestimmt werden. Bezüglich Faktor-Xa-Inhibierung umfasst eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung Verbindungen, die einen $K_i \leq 1$ für Faktor-Xa-Inhibierung aufweisen, wie in dem nachstehend beschriebenen Assay bestimmt, mit oder ohne gleichzeitige Faktor-VIIa-Inhibierung, und die vorzugsweise die Aktivität anderer Proteasen, die in die Koagulation und Fibrinolyse einbezogen sind, deren Inhibierung nicht erwünscht ist (unter Verwendung der gleichen Konzentration des Inhibitors), nicht wesentlich inhibieren. Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren Faktor-Xa-katalytische Aktivität entweder direkt innerhalb des Prothrombinasekomplexes oder als eine lösliche Untereinheit oder indirekt durch Inhibieren der Anordnung von Faktor-Xa in dem Prothrombinasekomplex.

[0059] XI) Die vorliegende Erfindung betrifft auch Verbindungen der Formel I und/oder deren physiologisch tolerierbaren Salze und/oder deren Prodrugs zur Verwendung als Pharmaka (oder Arzneimittel) für die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder deren physiologisch tolerierbaren Salze und/oder deren Prodrugs für die Herstellung von Pharmaka zur Inhibierung von Faktor Xa und/oder Faktor VIIa oder zum Beeinflussen von Blutkoagulation, entzündlicher Reaktion oder Fibrinolyse, oder für die Therapie oder Prophylaxe der vorstehend oder nachstehend erwähnten Erkrankungen, beispielsweise für die Herstellung von Pharmaka für die Therapie und Prophylaxe von kardiovaskulären Störungen, thromboembolischen Erkrankungen oder Restenosen. Die Erfindung betrifft auch die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder deren physiologisch tolerierbaren Salzen und/oder deren Prodrugs für die Inhibierung von Faktor Xa und/oder Faktor VIIa oder für das Beeinflussen von Blutkoagulation oder Fibrinolyse, oder für die Therapie oder Prophylaxe der vorstehend oder nachstehend erwähnten Erkrankungen, beispielsweise zur Verwendung bei der Therapie und Prophylaxe von kardiovaskulären Störungen, thromboembolischen Erkrankungen oder Restenosen, und Verfahren zum Behandeln des Zielens auf solche Zwecke, einschließlich Verfahren für die Therapien und Prophylaxe. Die vorliegende Erfindung betrifft auch pharmazeutische Zubereitungen (oder pharmazeutische Zusammensetzungen), die eine wirksame Menge von mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder ihren physiologisch tolerierbaren Salzen und/oder deren Prodrugs, zusätzlich zu einem üblichen pharmazeutisch verträglichen Träger; d.h. einer oder mehreren pharmazeutisch verträglichen Trägersubstanzen oder Exzipienten und/oder Hilfssubstanzen oder Additiven, enthält.

[0060] XII) Bevorzugt sind die Behandlung von Erkrankungszuständen, wie abnormale Thrombusbildung, akuter Herzinfarkt, instabile Angina, Thromboembolismus, akuter Gefäßverschluss, verbunden mit thrombolytischer Therapie oder perkutane transluminale Koronarangioplastie, transiente ischämische Attacken, Schlaganfall, pathologische Thrombusbildung, die in den Venen der unteren Extremitäten nach abdominalen, Knie- und Hüftchirurgie auftritt, ein Risiko von pulmonarem Thromboembolismus, oder disseminierter systemischer intravaskulärer Koagulopathie, die in vaskulären Systemen während septischem Schock auftritt, bestimmter viraler Infektionen oder Krebs.

[0061] Die Verbindungen der Formel I und deren physiologisch tolerierbare Salze und deren Prodrugs können an Lebewesen, vorzugsweise an Säuger und insbesondere an Menschen als Pharmaka zur Therapie oder Prophylaxe verabreicht werden. Sie können selbst oder in Gemischen miteinander oder in Form von pharmazeutischen Zubereitungen, die die enterale oder parenterale Verabreichung erlauben, verabreicht werden.

[0062] Die Pharmaka können oral, beispielsweise in Form von Pillen, Tabletten, Lacktabletten, beschichteten Tabletten, Granulaten, Hart- und Weichgelatine kapseln, Lösungen, Sirupen, Emulsionen, Suspensionen oder Aerosolgemischen verabreicht werden. Die Verabreichung kann jedoch auch rektal, beispielsweise in Form von Suppositorien, oder parenteral, beispielsweise intravenös, intramuskulär oder subkutan, in Form von Injektionslösungen oder Infusionslösungen, Mikrokapseln, Implantaten oder Stäben, oder perkutan oder örtlich, beispielsweise in Form von Salben, Lösungen oder Tinkturen, oder auf anderen Wegen, beispielsweise in Form von Aerosolen oder Nasalsprays, ausgeführt werden.

[0063] Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen können in einer an sich bekannten und dem Fachmann geläufigen Art hergestellt werden, wobei pharmazeutisch verträgliche inerte anorganische und/oder organische Träger zusätzlich zu der/den Verbindung(en) der Formel I und/oder deren physiologisch tolerierbaren Salzen und/oder deren Prodrugs verwendet werden. Für die Herstellung von Pillen, Tabletten, beschichteten Tabletten und Hartgelatine kapseln ist es möglich, beispielsweise Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talkum, Stearinsäure oder deren Salze, usw. zu verwenden. Träger für Weichgelatine kapseln und Suppositorien sind beispielsweise Fette, Wachse, halb feste und flüssige Polyole, natürliche oder gehärtete Öle, usw. Geeignete Träger für die Herstellung von Lösungen, beispielsweise Injektionslösungen, oder für Emulsionen oder Sirupe, sind beispielsweise Wasser, Salzlösung, Alkohole, Glycerin, Polyole, Saccharose, Invertzucker, Glucose, Pflanzenöle, usw. Geeignete Träger für Mikrokapseln, Implantate oder Stäbe sind beispielsweise Copolymere von Glycolsäure und Milchsäure. Die pharmazeutischen Zubereitungen enthalten normalerweise etwa 0,5% bis 90 Gewichtsprozent der Verbindungen der Formel I und/oder deren physiologisch tolerierbaren Salze und/oder deren Prodrugs. Die Menge des Wirkstoffs der Formel I und/oder dessen physiologisch tolerierbaren Salze und/oder deren Prodrugs in den pharmazeutischen Zubereitungen ist normalerweise etwa 0,5 mg bis etwa 1000 mg, vorzugsweise etwa 1 mg bis etwa 500 mg.

[0064] Zusätzlich zu den Wirkstoffen der Formel I und/oder deren physiologisch verträglichen Salzen und/oder Prodrugs und Trägersubstanzen können die pharmazeutischen Zubereitungen Additive, wie beispielsweise Füllstoffe, Sprengmittel, Bindemittel, Gleitmittel, Netzmittel, Stabilisatoren, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Süßungsmittel, Färbemittel, Geschmacksmittel, aromatische Stoffe, Verdickungsmittel, Ver-

dünnungsmittel, Puffersubstanzen, Lösungsmittel, Solubilisatoren, Mittel zum Erreichen eines Depoteffekts, Salz zum Verändern des osmotischen Drucks, Beschichtungsmittel oder Antioxidantien, enthalten. Sie können auch zwei oder mehrere Verbindungen der Formel I und/oder deren physiologisch tolerierbare Salze und/oder deren Prodrugs enthalten. Wenn eine pharmazeutische Zubereitung zwei oder mehrere Verbindungen der Formel I enthält, kann die Auswahl der einzelnen Verbindungen ein spezielles pharmakologisches Gesamtprofil der pharmazeutischen Zubereitung anstreben. Beispielsweise kann eine sehr starke Verbindung mit einer kürzeren Wirkungsdauer mit einer lang wirkenden Verbindung von niedrigerer Stärke kombiniert werden. Die Flexibilität erlaubt, bezüglich der Auswahl der Substituenten in den Verbindungen der Formel I, eine größere Handhabung der Steuerung gegenüber den biologischen und physikochemischen Eigenschaften der Verbindungen und erlaubt somit die Auswahl der gewünschten Verbindungen. Weiterhin können zusätzlich zu mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder ihren physiologisch tolerierbaren Salzen und/oder ihren Prodrugs die pharmazeutischen Zubereitungen auch einen oder mehrere andere therapeutische oder prophylaktische Wirkstoffe enthalten.

[0065] Als Inhibitoren für Faktor Xa und/oder Faktor VIIa sind die Verbindungen der Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze und deren Prodrugs im Allgemeinen für die Therapie und Prophylaxe von Zuständen geeignet, worin die Wirksamkeit von Faktor Xa und/oder Faktor VIIa eine Rolle spielt oder ein unerwünschtes Ausmaß aufweist, oder die günstig durch Inhibieren von Faktor Xa und/oder Faktor VIIa oder Vermindern ihrer Aktivitäten oder für die Verhinderung, Linderung oder Heilung, für die eine Inhibierung von Faktor Xa und/oder Faktor VIIa oder eine Senkung ihrer Aktivität durch den Arzt erwünscht ist, beeinflusst werden. Da die Inhibierung von Faktor Xa und/oder Faktor VIIa die Blutkoagulation und Fibrinolyse beeinflusst, sind die Verbindungen der Formel I und deren physiologisch tolerierbaren Salze und deren Prodrugs im Allgemeinen zur Verminderung von Blutgerinnung oder für die Therapie und Prophylaxe von Zuständen, worin die Wirksamkeit des Blutkoagulationssystems eine Rolle spielt oder ein unerwünschtes Ausmaß aufweist, oder die durch Vermindern der Blutgerinnung günstig beeinflusst werden können, oder für die Verhinderung, Linderung oder Heilung davon, eine verminderte Wirkung des Blutkoagulationssystems durch den Arzt erwünscht ist, geeignet. Ein spezieller Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die Verminderung oder Inhibierung von unerwünschtem Blutgerinnen, insbesondere bei einem Individuum, durch Verabreichen einer wirksamen Menge einer Verbindung I oder eines physiologisch tolerierbaren Salzes oder eines Prodrugs davon, sowie pharmazeutische Zubereitungen dafür.

[0066] Bedingungen, worin eine Verbindung der Formel I günstig verwendet werden kann, schließen beispielsweise kardiovaskuläre Störungen, thromboembolische Störungen oder Komplikationen, die beispielsweise mit Infektion oder Chirurgie verbunden sind, ein. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zum Vermindern der entzündlichen Reaktion verwendet werden. Beispiele für spezielle Störungen für die Behandlung oder Prophylaxe, für die die Verbindungen der Formel I verwendet werden können, sind koronare Herzkrankheit, Herzinfarkt, Angina pectoris, vaskuläre Restenose, beispielsweise Restenose nach Angioplastie, wie PTCA, adultes respiratorisches Distresssyndrom, Mehrfach-Organversagen, Schlaganfall und disseminierte intravaskuläre Gerinnungsstörung. Beispiele für ähnliche mit Chirurgie verbundene Komplikationen sind Thrombosen, wie tiefe Venen- und proximale Venenthrombose, die nach Chirurgie auftreten können. Im Hinblick auf deren pharmakologische Wirksamkeit können die erfindungsgemäßen Verbindungen andere Antikoagulantien, wie Heparin, ersetzen oder ergänzen. Die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung kann beispielsweise eine Kosteneinsparung, verglichen mit anderen Antikoagulantien, ergeben.

[0067] Beim Anwenden der Verbindungen der Formel I kann die Dosis innerhalb breiter Grenzen variieren und wie üblich und dem Arzt bekannt, ist sie dem jeweiligen Zustand in jedem individuellen Fall anzupassen. Sie hängt beispielsweise von der speziellen angewendeten Verbindung, der Beschaffenheit und Schwere der zu behandelnden Krankheit, der Art und der Verabreichungsabfolge oder davon, ob ein akuter oder chronischer Zustand behandelt wird, oder ob Prophylaxe ausgeführt wird, ab. Eine geeignete Dosierung kann unter Verwendung von klinischen Versuchen, die auf dem medizinischen Fachgebiet gut bekannt sind, eingestellt werden. Im Allgemeinen ist die tägliche Dosis zum Erreichen der gewünschten Ergebnisse bei einem Erwachsenen mit einem Gewicht von etwa 75 kg 0,01 mg/kg bis 100 mg/kg, vorzugsweise 0,1 mg/kg bis 50 mg/kg, insbesondere 0,1 mg/kg bis 10 mg/kg (in jedem Fall in mg pro kg Körpergewicht). Die tägliche Dosis kann insbesondere im Fall der Verabreichung von relativ großen Mengen in verschiedene, beispielsweise 2, 3 oder 4, Teilverabreichungen geteilt werden. Wie gewöhnlich kann es in Abhängigkeit vom individuellen Verhalten notwendig sein, aufwärts oder abwärts von der ausgewiesenen täglichen Dosis abzuweichen.

[0068] Eine Verbindung der Formel I kann auch vorteilhafterweise als ein Antikoagulant außerhalb eines Individuums verwendet werden. Beispielsweise kann eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung mit einer frisch gezogenen Blutprobe zum Verhindern von Koagulation der Blutprobe in Kontakt gebracht

werden. Weiterhin kann eine Verbindung der Formel I und ihre Salze für diagnostische Zwecke, beispielsweise In-vitro-Diagnosen, und als ein Hilfsmittel in biochemischen Untersuchungen verwendet werden. Beispielsweise kann eine Verbindung der Formel I in einem Assay zum Identifizieren des Vorliegens von Faktor Xa und/oder Faktor VIIa, oder zum Isolieren von Faktor Xa und/oder Faktor VIIa, in einer im Wesentlichen gereinigten Form verwendet werden. Eine erfindungsgemäße Verbindung kann mit beispielsweise einem Radioisotop markiert werden, und die markierte Verbindung an Faktor Xa und/oder Faktor VIIa gebunden, wird dann unter Verwendung eines Routineverfahrens, das zum Nachweisen der besonderen Markierung verwendbar ist, nachgewiesen. Somit kann eine Verbindung der Formel I oder ein Salz davon als eine Sonde verwendet werden, um den Ort oder die Menge an Faktor Xa- und/oder Faktor VIIa-Wirksamkeit in vivo, in vitro oder ex vivo nachzuweisen.

[0069] Weiterhin können die Verbindungen der Formel I als Synthesezwischenprodukte für die Herstellung anderer Verbindungen, insbesondere anderer pharmazeutischer Wirkstoffe, verwendet werden, die aus den Verbindungen der Formel I, beispielsweise durch Einführen von Substituenten oder Modifizierung der funktionellen Gruppen, erhältlich sind.

[0070] Die allgemeinen Synthesefolgen für die Herstellung von in der vorliegenden Erfindung verwendbaren Verbindungen sind in den nachstehend angegebenen Beispielen ausgewiesen. Sowohl eine Erläuterung als auch tatsächliches Verfahren für die verschiedenen Aspekte der vorliegenden Erfindung werden, falls geeignet, beschrieben. Die nachstehenden Beispiele sind nur vorgesehen, die vorliegende Erfindung zu erläutern und weder den Umfang noch den Gedanken der Erfindung zu begrenzen. Der Fachmann wird leicht verstehen, dass bekannte Variationen der in den Beispielen beschriebenen Bedingungen und Verfahren zur Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

[0071] Es ist selbstverständlich, dass Änderungen, die die Wirksamkeit der verschiedenen Ausführungsformen dieser Erfindung nicht beeinflussen, innerhalb der hierin offenbarten Erfindung eingeschlossen sind. Somit sind die nachstehenden Beispiele vorgesehen, die vorliegende Erfindung zu erläutern, jedoch nicht zu begrenzen.

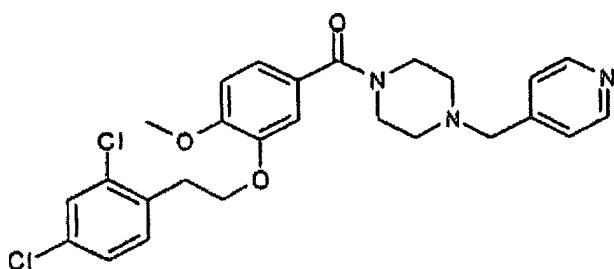
Beispiele

Verwendete Abkürzungen:

tert-Butyl	tBu
2,2'-Bis(diphenylphosphino-1,1'-binaphthyl)	Binap
Bis-(oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid	BOP-Cl
Dibenzylidenacetone	dba
Dichlormethan	DCM
Diethylazodicarboxylat	DEAD
4-Dimethylaminopyridin	DMAP
N,N-Dimethylformamid	DMF
Dimethylsulfoxid	DMSO
O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat	HATU
N-Ethylmorpholin	NEM
Methanol	MeOH
Tetrahydrofuran	THF
Trifluoressigsäure	TFA
O-((Ethoxycarbonyl)cyanomethylenamino)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat	TOTU

[0072] Wenn in dem Endschrift der Synthese von einer Verbindung eine Säure, wie Trifluoressigsäure oder Essigsäure, verwendet wurde, beispielsweise wenn Trifluoressigsäure angewendet wurde, um eine tBu-Gruppe zu entfernen, oder wenn eine Verbindung durch Chromatographie, unter Verwendung eines Elutionsmittels, das eine solche Säure enthielt, in einigen Fällen in Abhängigkeit von dem Aufarbeitungsverfahren, beispielsweise den Einzelheiten eines Gefrier-Trocknungs-Verfahrens, gereinigt wurde, wurde die Verbindung teilweise oder vollständig in Form eines Salzes der verwendeten Säure, beispielsweise in Form des Essigsäuresalzes oder Trifluoressigsäuresalzes oder Salzsäuresalzes, verwendet.

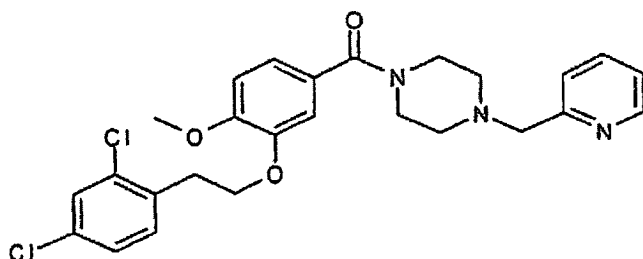
Beispiel 1: {3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-4-methoxy-phenyl}-(4-pyridin-4-ylmethyl-piperazin-1-yl)-methanon



[0073] 0,100 g (0,29 mMol) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoesäure wurden in 2 ml DMF gelöst und mit 0,146 ml (1,16 mMol) N-NEM und 51 mg (0,29 mMol) 1-Pyridin-4-ylmethyl-piperazin und 0,098 g (0,3 mMol) TOTU behandelt. Die Lösung wurde 1 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wurde in DCM aufgenommen und die Lösung wurde dreimal mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat gewaschen. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel durch Elution mit n-Heptan/Essigsäureethylester (1:1), Essigsäureethylester und Essigsäureethylester/MeOH (10:1) chromatographiert.

Ausbeute 102 mg. MS (ES⁺): m/e = 500 (M⁺).

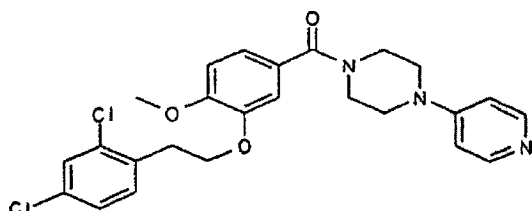
Beispiel 2: {3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-4-methoxy-phenyl}-(4-pyridin-2-ylmethyl-piperazin-1-yl)-methanon



[0074] 0,100 g (0,29 mMol) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoesäure wurden in 2 ml DMF gelöst und mit 0,146 ml (1,16 mMol) N-NEM und 51 mg (0,29 mMol) 1-Pyridin-2-ylmethyl-piperazin und 0,098 g (0,3 mMol) TOTU behandelt. Die Lösung wurde 1 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wurde in DCM aufgenommen und die Lösung wurde dreimal mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat gewaschen. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel durch Elution mit n-Heptan/Essigsäureethylester (1:1), Essigsäureethylester und Essigsäureethylester/MeOH (10: 1) chromatographiert.

Ausbeute 93 mg. MS (ES⁺): m/e = 500 (M⁺).

Beispiel 3: {3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-4-methoxy-phenyl}-{4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-methanon

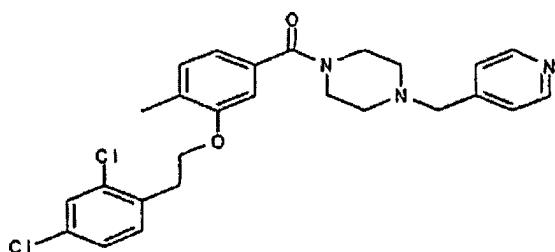


[0075] 0,100 g (0,29 mMol) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoesäure wurden in 2 ml DMF gelöst und mit 0,146 ml (1,16 mMol) N-NEM und 47 mg (0,29 mMol) 1-Pyridin-4-yl-piperazin und 0,098 g (0,3 mMol) TOTU behandelt. Die Lösung wurde 1 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wurde in DCM aufgenommen und die Lösung wurde dreimal mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat gewaschen. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel durch Elution

mit n-Heptan/Essigsäureethylester (1:1), Essigsäureethylester und Essigsäureethylester/MeOH (10:1) chromatographiert.

Ausbeute 40 mg. MS (ES⁺): m/e = 486 (M⁺).

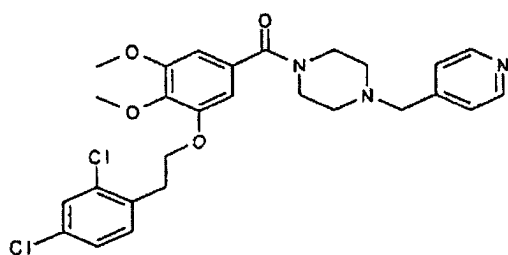
Beispiel 4: {3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-4-methyl-phenyl}-(4-pyridin-4-ylmethyl-piperazin-1-yl)-methanon



[0076] 0,094 g (0,29 mMol) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methyl-benzoesäure wurden in 2 ml DMF gelöst und mit 0,146 ml (1,16 mMol) N-NEM und 51 mg (0,29 mMol) 1-Pyridin-4-ylmethyl-piperazin und 0,098 g (0,3 mMol) TOTU behandelt. Die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wurde in DCM aufgenommen und die Lösung wurde dreimal mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat gewaschen. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel durch Elution mit DCM und DCM/MeOH (20:1) chromatographiert.

Ausbeute 82 mg. MS (ES⁺): m/e = 484 (M⁺).

Beispiel 5: {3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4,5-dimethoxy-phenyl}-(4-pyridin-4-ylmethyl-piperazin-1-yl)-methanon



(i) 3-Hydroxy-4,5-dimethoxy-benzoesäuremethylester

[0077] 5 g (27,2 mMol) 3-Hydroxy-4,5-dimethoxy-benzoesäure wurden bei 0°C zu 100 ml gesättigter Lösung von HCl in MeOH gegeben. Die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel durch Elution mit Essigsäureethylester/n-Heptan (2:1) chromatographiert.

Ausbeute 4,66 mg. MS (Cl⁺): m/e = 212,2 (M⁺).

(ii) 3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-4,5-dimethoxy-benzoesäure

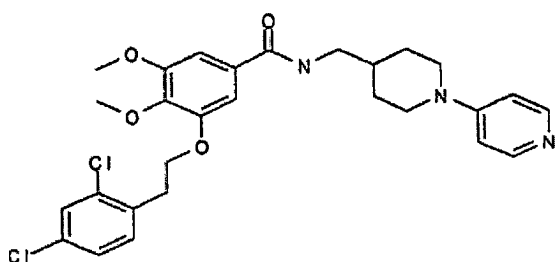
[0078] 2 g (9,42 mMol) 3-Hydroxy-4,5-dimethoxy-benzoesäuremethylester wurden in 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Zu dieser Lösung wurden 1,98 g (10,37 mMol) 2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethanol, 9,415 g (äquivalent zu 28,27 mMol PPh₃) Triphenylphosphin-derivatisiertes Polystyrol und 4,924 g (28,27 mMol) DEAD gegeben. Die Lösung wurde 16 h bei RT geschüttelt. Das Polymer wurde abfiltriert und mit Essigsäureethylester gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und die Lösung wurde dreimal mit Wasser und zweimal mit gesättigtem wässrigem Natriumchlorid gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 20 ml Dioxan gelöst. 1 ml Wasser wurde zu der Lösung gegeben, gefolgt von 2 N wässriger NaOH, um einen pH-Wert von 13 zu ergeben. Die Reaktionslösung wurde 10 Stunden auf 60°C erhitzt. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt, 5 ml Wasser wurden zugegeben, gefolgt von konzentrierter Salzsäure, unter Gewinnung eines pH-Werts von 1 bis 2, wonach das Produkt aus der Lösung ausfiel. Das Produkt wurde abfiltriert und unter vermindertem Druck getrocknet.

Ausbeute 3,3 g. MS (ES⁻): m/e = 369 (M - H)⁻.

(iii) {3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-4,5-dimethoxy-phenyl}-(4-pyridin-4-ylmethyl-piperazin-1-yl)-methanon

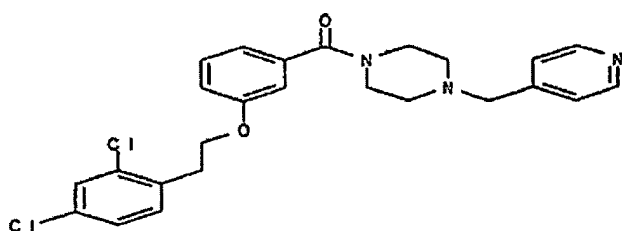
[0079] 0,100 g (0,269 mMol) 3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-4,5-dimethoxy-benzoesäure wurden in 2 ml DMF gelöst und mit 0,124 g (1,08 mMol) N-NEM und 0,0477 g (0,27 mMol) 1-Pyridin-4-ylmethyl-piperazin und 0,088 g (0,269 mMol) TOTU behandelt. Die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und die Lösung wurde zweimal mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat und einmal mit gesättigtem wässrigem Natriumchlorid gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel durch Elution mit einem Gradienten von 0–17% MeOH in DCM chromatographiert. Ausbeute 23,8 mg. MS (ES⁺): m/e = 530 (M⁺).

Beispiel 6: 3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-4,5-dimethoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid



[0080] 0,100 g (0,269 mMol) 3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-4,5-dimethoxy-benzoesäure wurden in 2 ml DMF gelöst und mit 0,372 g (3,23 mMol) N-NEM und 0,144 mg (0,27 mMol) C-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-methylamin-tris-trifluoracetatsalz und 0,088 g (0,269 mMol) TOTU behandelt. Die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und die Lösung wurde zweimal mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat und einmal mit gesättigtem wässrigem Natriumchlorid gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel durch Elution mit einem Gradienten von 0–17% MeOH in DCM chromatographiert. Ausbeute 19,2 mg. MS (ES⁺): m/e = 544 (M⁺).

Beispiel 7: {3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-phenyl}-{4-pyridin-4-ylmethyl-piperazin-1-yl)-methanon



(i) 3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-benzoesäuremethylester

[0081] 2 g (13,1 mMol) 3-Hydroxybenzoesäuremethylester und 4,75 g (18,1 mMol) Triphenylphosphin wurden in 48 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und eine Lösung von 3,04 g (17,5 mMol) DEAD in 7 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurde tropfenweise innerhalb 20 min zugegeben. Die Lösung wurde 45 min bei RT gerührt und eine Lösung von 2,76 g (14,5 mMol) 2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethanol in 3 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurde zugegeben. Die Reaktion wurde 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel durch Elution mit Essigsäureethylester/n-Heptan (4:1) chromatographiert. Ausbeute 2,6 g. MS (Cl⁺): m/e = 325 (M⁺).

(ii) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-benzoesäure

[0082] 1 g (3,07 mMol) 3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-benzoesäuremethylester wurde in 20 ml Dioxan gelöst. 2 N wässrige NaOH wurde zu der Lösung gegeben, um einen pH-Wert von 13 zu ergeben. Die Reaktionslösung wurde 3 h auf 50°C erhitzt und 16 h bei RT gerührt. 5 ml Wasser wurden zugegeben, gefolgt von

konzentrierter Salzsäure, unter Gewinnung eines pH-Werts von 1 bis 2, wonach das Produkt aus der Lösung ausfiel. Die Suspension wurde 30 min gerührt, dann wurde das Produkt abfiltriert und unter vermindertem Druck getrocknet.

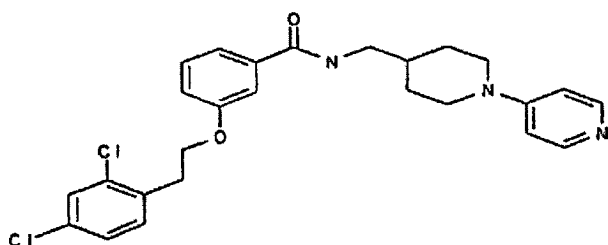
Ausbeute 0,92 g. MS (Cl^+): $m/e = 311$ (M^+).

(iii) {3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-phenyl}-(4-pyridin-4-ylmethyl-piperazin-1-yl)-methanon

[0083] 0,100 g (0,321 mMol) 3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-benzoesäure wurden in 2 ml DMF gelöst und mit 0,148 g (1,28 mMol) N-NEM und 0,105 g (0,321 mMol) TOTU und 0,0569 g (0,32 mMol) 1-Pyridin-4-ylmethyl-piperazin behandelt. Die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und die Lösung wurde zweimal mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat und einmal mit gesättigtem wässrigem Natriumchlorid gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel durch Elution mit einem Gradienten von 0–17% MeOH in DCM chromatographiert.

Ausbeute 84 mg. MS (ES^+): $m/e = 470$ (M^+).

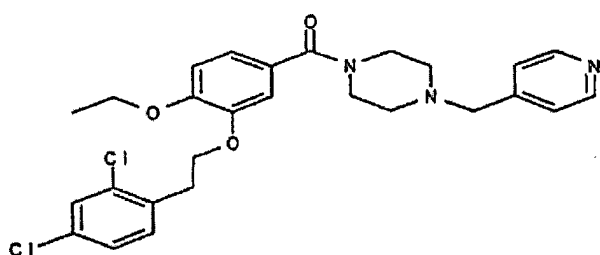
Beispiel 8: 3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid



[0084] 0,100 g (0,321 mMol) 3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-benzoesäure wurden in 2 ml DMF gelöst und mit 0,148 g (1,28 mMol) N-NEM und 0,105 g (0,321 mMol) TOTU und 0,123 g (0,64 mMol) C-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-methylamin behandelt. Die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und die Lösung wurde zweimal mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat und einmal mit gesättigtem wässrigem Natriumchlorid gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel durch Elution mit einem Gradienten von 0–17% MeOH in DCM chromatographiert.

Ausbeute 73 mg. MS (ES^+): $m/e = 484$ (M^+).

Beispiel 9: {3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-ethoxy-phenyl}-(4-pyridin-4-ylmethyl-piperazin-1-yl)-methanon



(i) 4-Ethoxy-3-hydroxy-benzoesäureethylester

[0085] 5 g (27,2 mMol) 3,4-Dihydroxy-benzoesäureethylester wurden in 100 ml DMF gelöst und 3,75 g (27,2 mMol) Kaliumcarbonat wurden zugegeben. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und eine Lösung von 2,96 g (27,2 mMol) Ethylbromid in 10 ml DMF wurde tropfenweise zugegeben. Die Lösung wurde 16 h bei Raumtemperatur (RT) gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und die Lösung wurde dreimal mit Wasser und zweimal mit gesättigtem wässrigem Natriumchlorid gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel durch Elution mit Essigsäureethylester/n-Heptan (1/4) chromatographiert.

Ausbeute 1,84 g. MS (Cl^+): $m/e = 211,1$ ($\text{M} + \text{H}^+$).

(ii) 3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-4-ethoxy-benzoesäureethylester

[0086] 0,5 g (2,38 mMol) 4-Ethoxy-3-hydroxy-benzoesäureethylester wurden in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Zu dieser Lösung wurden 0,5 g (2,62 mMol) 2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethanol, 2,38 g (äquivalent zu 7,13 mMol PPh_3) Triphenylphosphin-derivatisiertes Polystyrol und 1,24 g (7,13 mMol) DEAD gegeben. Die Lösung wurde 16 h bei RT geschüttelt. Das Polymer wurde abfiltriert und mit Essigsäureethylester gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und die Lösung wurde dreimal mit Wasser und zweimal mit gesättigtem wässrigem Natriumchlorid gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel durch Elution mit Essigsäureethylester/n-Heptan (1/4) chromatographiert. Ausbeute 300 mg. LC-MS (ES^+): $m/e = 383 (\text{M})^+$

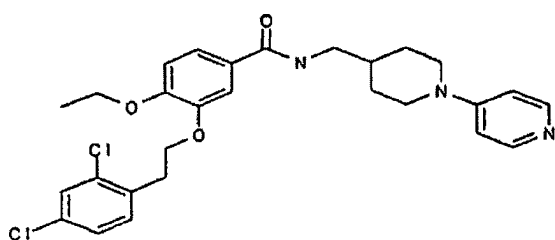
(iii) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-ethoxy-benzoesäure

[0087] 0,300 g (0,78 mMol) 3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-4-ethoxy-benzoesäureethylester wurden in 10 ml Dioxan gelöst. 2 N wässrige NaOH wurde zu der Lösung gegeben, um einen pH-Wert von 13 zu ergeben. Die Reaktionslösung wurde 10 h auf 60°C erhitzt. 5 ml Wasser wurden zugegeben, gefolgt von konzentrierter Salzsäure, um einen pH-Wert von 1 bis 2 zu ergeben, wonach das Produkt aus der Lösung ausfiel. Die Suspension wurde 30 min gerührt, und dann wurde das Produkt abfiltriert und unter vermindertem Druck getrocknet. Ausbeute 0,205 g. MS (Cl^+): $m/e = 355 (\text{M}^+)$.

(iv) {3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-ethoxy-phenyl}-(4-pyridin-4-ylmethyl-piperazin-1-yl)-methanon

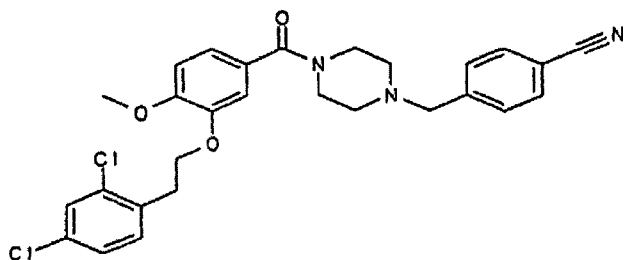
[0088] 0,050 g (0,141 mMol) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-ethoxy-benzoesäure wurden in 2 ml DMF gelöst und mit 0,065 g (0,564 mMol) N-NEM und 0,046 g (0,141 mMol) TOTU und 0,025 g (0,141 mMol) 1-Pyridin-4-ylmethyl-piperazin behandelt. Die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und die Lösung wurde zweimal mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat und einmal mit gesättigtem wässrigem Natriumchlorid gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch präparative RP-HPLC durch Elution mit einem Gradienten von 0–100% Acetonitril in Wasser (+0,01% Trifluoressigsäure) gereinigt. Nach Lyophilisierung wurde das Produkt als sein Trifluoracetatsalz erhalten. Ausbeute 28,6 mg. MS (ES^+): $m/e = 514 (\text{M}^+)$.

Beispiel 10: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-ethoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid



[0089] 0,050 g (0,141 mMol) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-ethoxy-benzoesäure wurden in 2 ml DMF gelöst und mit 0,163 g (1,41 mMol) N-NEM und 0,046 g (0,141 mMol) TOTU und 0,075 g (0,141 mMol) C-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-methylamin-tris-trifluoracetatsalz behandelt. Die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und die Lösung wurde zweimal mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat und einmal mit gesättigtem wässrigem Natriumchlorid gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch präparative RP-HPLC durch Elution mit einem Gradienten von 0–100% Acetonitril in Wasser (+0,01% Trifluoressigsäure) gereinigt. Nach Lyophilisierung wurde das Produkt als sein Trifluoracetatsalz erhalten. Ausbeute 26,1 mg. MS (ES^+): $m/e = 528 (\text{M}^+)$.

Beispiel 11: 4-(4-{3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoyl}-piperazin-1-ylmethyl)-benzonitril



(i) 4-{3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoyl}-piperazin-1-carbonsäure-tBu-ester

[0090] 3 g (9 mMol) 3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoesäure wurden in 30 ml DMF gelöst und mit 4,6 ml (36 mMol) N-NEM und 3,2 g (9,9 mMol) TOTU und 1,67 g (9 mMol) Piperazin-1-carbonsäure-tBu-ester behandelt. Die Lösung wurde 40 min bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wurde in DCM aufgenommen und die Lösung wurde dreimal mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat gewaschen. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel durch Elution mit n-Heptan/Essigsäureethylester (1:1) chromatographiert.

Ausbeute 4,2 g. MS (ES⁺): m/e = 509 (M⁺).

(ii) {3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-4-methoxy-phenyl}-piperazin-1-yl-methanon-hydrochloridsalz

[0091] 4,2 g (8,2 mMol) 4-{3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoyl}-piperazin-1-carbonsäure-t-Bu-ester wurden in 25 ml MeOH gelöst. Zu dieser Lösung wurden 100 ml einer gesättigten Lösung von HCl in MeOH gegeben. Die Lösung wurde 30 min bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde zweimal mit Toluol behandelt, das unter vermindertem Druck entfernt wurde.

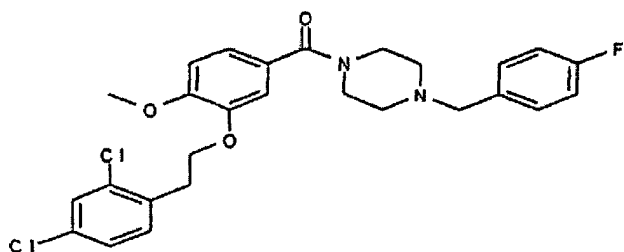
Ausbeute 3,8 g. MS (ES⁺): m/e = 409 (M⁺).

(iii) 4-(4-{3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoyl}-piperazin-1-ylmethyl)-benzonitril

[0092] 0,050 g (0,112 mMol) {3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-4-methoxy-phenyl}-piperazin-1-yl-methanon-hydrochloridsalz wurden in 3 ml DMF gelöst. 61,9 mg (0,448 mMol) Kaliumcarbonat wurden zu der Lösung gegeben, gefolgt von 0,022 g (0,11 mMol) 4-Brommethyl-benzonitril. Die Reaktionslösung wurde 16 h bei RT geschüttelt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und die Lösung wurde zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigtem wässrigem Natriumchlorid gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel durch Elution mit n-Heptan/Essigsäureethylester (1:1) und DCM/MeOH (10:1) chromatographiert.

Ausbeute 33 mg. MS (ES⁺): m/e = 524 (M⁺).

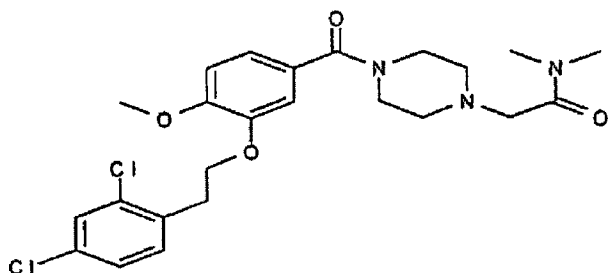
Beispiel 12: {3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-4-methoxy-phenyl}-[4-(4-fluorbenzyl)-piperazin-1-yl]-methanon



[0093] 0,050 g (0,112 mMol) {3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-4-methoxy-phenyl}-piperazin-1-yl-methanon-hydrochloridsalz wurden in 3 ml DMF gelöst. 61,9 mg (0,448 mMol) Kaliumcarbonat wurden zu der Lösung gegeben, gefolgt von 0,021 g (0,11 mMol) 1-Brommethyl-4-fluor-benzol. Die Reaktionslösung wurde 16 h bei RT geschüttelt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und die Lösung wurde zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigtem wässrigem Natriumchlorid gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel durch Elution mit

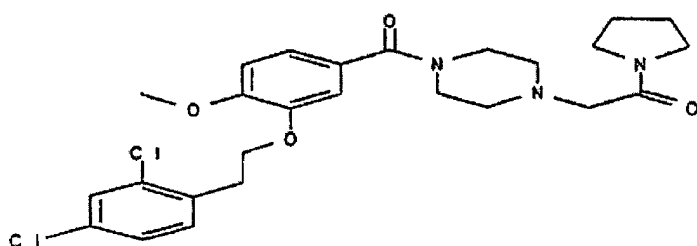
n-Heptan/Essigsäureethylester (1/1) und DCM/MeOH (10/1) chromatographiert.
Ausbeute 42,5 mg. MS (ES⁺): m/e = 517 (M⁺).

Beispiel 13: 2-(4-{3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoyl}-piperazin-1-yl)-N,N-dimethyl-acetamid



[0094] 0,050 g (0,112 mMol) {3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-4-methoxy-phenyl}-piperazin-1-yl-methanon-hydrochloridsalz wurden in 3 ml DMF gelöst. 61,9 mg (0,448 mMol) Kaliumcarbonat wurden zu der Lösung gegeben, gefolgt von 0,016 g (0,13 mMol) 2-Chlor-N,N-dimethyl-acetamid. Die Reaktionslösung wurde 32 h bei RT geschüttelt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel durch Elution mit einem Gradienten von 0–17% MeOH in DCM chromatographiert, gefolgt von weiterer Reinigung durch präparative RP-HPLC durch Elution mit einem Gradienten von 0 bis 100% Acetonitril in Wasser (+0,01% Trifluoressigsäure). Nach Lyophilisierung wurde das Produkt als sein Trifluoracetatsalz erhalten. Ausbeute 20,5 mg. MS (ES⁺): m/e = 494 (M⁺).

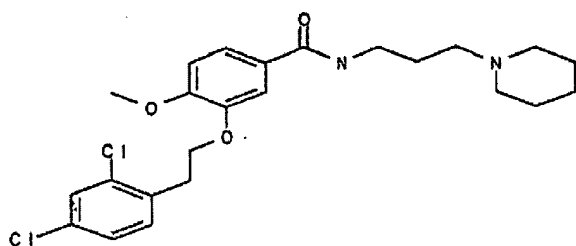
Beispiel 14: 2-(4-{3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoyl}-piperazin-1-yl)-1-pyrrolidin-1-yl-ethanon



[0095] 0,102 g (0,3 mMol) 3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoesäure wurden in 3 ml DMF gelöst. 138,2 mg (1,2 mMol) N-NEM und 0,098 g (0,3 mMol) TOTU wurden zu der Lösung gegeben, gefolgt von 0,059 g (0,3 mMol) 2-Piperazin-1-yl-1-pyrrolidin-1-yl-ethanon. Die Reaktionslösung wurde 4 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und die Lösung wurde dreimal mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat gewaschen. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch präparative RP-HPLC durch Elution mit einem Gradienten von 0–100% Acetonitril in Wasser (+0,01 Trifluoressigsäure) gereinigt. Nach Lyophilisierung wurde das Produkt als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute 74 mg. MS (ES⁺): m/e = 520 (M⁺).

Beispiel 15: 3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-(3-piperidin-1-yl-propyl)-benzamid

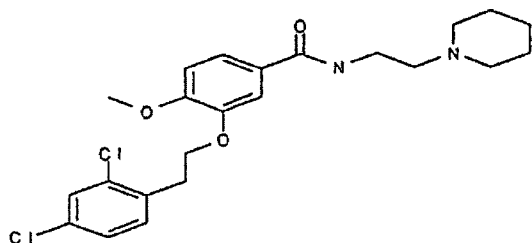


[0096] 0,075 g (0,22 mMol) 3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoesäure wurden in 3 ml DMF gelöst. 101,3 mg (0,88 mMol) N-NEM und 0,072 g (0,22 mMol) TOTU wurden zu der Lösung gegeben, gefolgt von 0,031 g (0,22 mMol) 3-Piperidin-1-yl-propylamin. Die Reaktionslösung wurde 4 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufge-

nommen und die Lösung wurde dreimal mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat gewaschen. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch präparative RP-HPLC durch Elution mit einem Gradienten von 0–100% Acetonitril in Wasser (+0,01 Trifluoressigsäure) gereinigt. Nach Lyophilisierung wurde das Produkt als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute 50 mg. MS (ES⁺): m/e = 465 (M⁺).

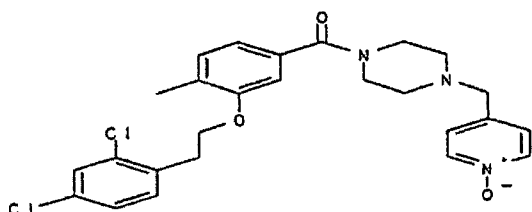
Beispiel 16: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-benzamid



[0097] 0,075 g (0,22 mMol) 3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoesäure wurden in 3 ml DMF gelöst. 101,3 mg (0,88 mMol) N-NEM und 0,072 g (0,22 mMol) TOTU wurden zu der Lösung gegeben, gefolgt von 0,028 g (0,22 mMol) 2-Piperidin-1-yl-ethylamin. Die Reaktionslösung wurde 4 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und die Lösung wurde dreimal mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat gewaschen. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch präparative RP-HPLC durch Elution mit einem Gradienten von 0 bis 100 Acetonitril in Wasser (+0,01% Trifluoressigsäure) gereinigt. Nach Lyophilisierung wurde das Produkt als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute 50 mg. MS (ES⁺): m/e = 451 (M⁺).

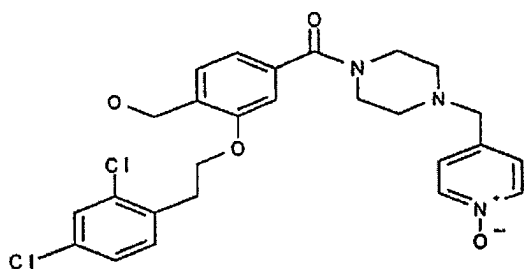
Beispiel 17: {3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methyl-phenyl}-[4-(1-oxy-pyridin-4-ylmethyl)-piperazin-1-yl]-methanon



[0098] 0,020 g (0,04 mMol) {3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-4-methyl-phenyl}-[4-pyridin-4-ylmethyl-piperazin-1-yl]-methanon wurden in 1 ml DCM gelöst. Zu dieser Lösung wurden 15,2 mg (0,06 mMol) meta-Chlorperbenzoesäure gegeben. Die Reaktion wurde 16 h bei RT gerührt und dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel durch Elution mit Gradienten von 0 bis 17% MeOH in DCM chromatographiert.

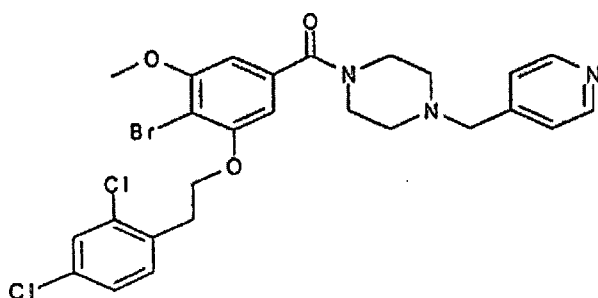
Ausbeute 5 mg. MS (ES⁺): m/e = 500 (M⁺).

Beispiel 18: {3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-hydroxymethyl-phenyl}-[4-(1-oxy-pyridin-4-ylmethyl)-piperazin-1-yl]-methanon



[0099] Diese Verbindung wurde durch Chromatographie aus der für die Synthese von Beispiel 17 beschriebenen Reaktion isoliert. Ausbeute 2 mg. MS (ES⁺): m/e = 516 (M⁺).

Beispiel 19: {4-Brom-3-[2-(2,4-dichlorphenyl)-ethoxy]-5-methoxyphenyl}-(4-pyridin-4-ylmethyl-piperazin-1-yl)-methanon



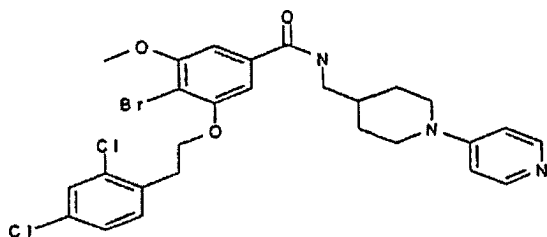
(i) 4-Brom-3-[2-(2,4-dichlorphenyl)-ethoxy]-5-methoxy-benzoesäure

[0100] 0,2 g (0,49 mMol) 4-Brom-3-[2-(2,4-dichlorphenyl)-ethoxy]-5-hydroxy-benzoesäure wurde in 5 ml DMF gelöst und 0,272 mg (1,97 mMol) Kaliumcarbonat wurden zugegeben. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und 0,699 g (4,9 mMol) Methylbromid wurden zugegeben. Die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel durch Elution mit Essigsäureethylester/n-Heptan (1/1) chromatographiert. Die erhaltene Verbindung wurde in 10 ml Dioxan und 1 ml Wasser gelöst. 2 N wässrige NaOH wurde zu der Lösung gegeben, um einen pH-Wert von 13 zu ergeben. Die Reaktionslösung wurde 4 h auf 60°C erhitzt. 5 ml Wasser wurden zugegeben, gefolgt von konzentrierter Salzsäure, um einen pH-Wert von 1–2 zu ergeben, wonach das Produkt aus der Lösung ausfiel. Die Suspension wurde 30 min gerührt, dann wurde das Produkt abfiltriert und unter vermindertem Druck getrocknet. Ausbeute 120 mg. MS (ES⁻): m/e = 416,9 (M – H)⁻.

(ii) {4-Brom-3-[2-(2,4-dichlorphenyl)-ethoxy]-5-methoxyphenyl}-(4-pyridin-4-ylmethyl-piperazin-1-yl)-methanon

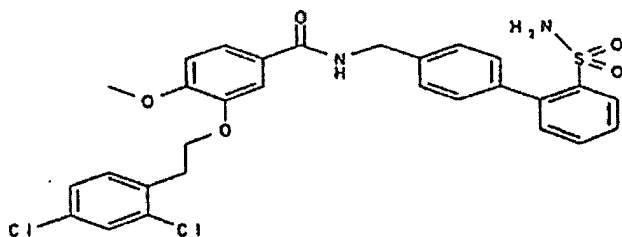
[0101] 0,05 g (0,119 mMol) 4-Brom-3-[2-(2,4-dichlorphenyl)-ethoxy]-5-methoxy-benzoesäure wurden in 2 ml DMF gelöst und mit 0,055 g (0,476 mMol) N-NEM und 0,039 g (0,119 mMol) TOTU und 0,021 g (0,12 mMol) 1-Pyridin-4-ylmethyl-piperazin behandelt. Die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wurde in Acetonitril aufgenommen und der Rückstand wurde durch präparative RP-HPLC durch Elution mit einem Gradienten von 0 bis 100% Acetonitril in Wasser (+0,01% Trifluoressigsäure) gereinigt. Nach Lyophilisierung wurde das Produkt als sein Trifluoracetatsalz erhalten. Ausbeute 35,5 mg. MS (ES⁺): m/e = 578 (M + H)⁺.

Beispiel 20: 4-Brom-3-[2-(2,4-dichlorphenyl)-ethoxy]-5-methoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridin-4-ylmethyl)-benzamid



[0102] 0,05 g (0,119 mMol) 4-Brom-3-[2-(2,4-dichlorphenyl)-ethoxy]-5-methoxy-benzoesäure wurden in 2 ml DMF gelöst und mit 0,055 g (0,476 mMol) N-NEM und 0,039 g (0,119 mMol) TOTU und 0,063 g (0,12 mMol) C-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridin-4-yl)-methylamin-tris-trifluoracetatsalz behandelt. Die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wurde in Acetonitril aufgenommen und der Rückstand wurde durch präparative RP-HPLC durch Elution mit einem Gradienten von 0 bis 100% Acetonitril in Wasser (+0,01% Trifluoressigsäure) gereinigt. Nach Lyophilisierung wurde das Produkt als sein Trifluoracetatsalz erhalten. Ausbeute 34,3 mg. MS (ES⁺): m/e = 592 (M + H)⁺.

Beispiel 21: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylmethyl)-benzamid



(i) 4'-Aminomethyl-biphenyl-2-sulfonsäure-dimethyl-aminomethylenamid

[0103] 1,5 g 4'-Formyl-biphenyl-2-sulfonsäuredimethylaminomethylenamid, hergestellt gemäß H. Jendralla et al. (Liebigs Ann. 1995, 1253–7) in 15 ml MeOH wurden mit 208,6 mg NaCNBH₃ behandelt und die Reaktion 4 Stunden bei RT gerührt. Der pH-Wert wurde auf 4,0 eingestellt, die Reaktion wurde filtriert, das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde an Kieselgel durch Elution mit einem Gradienten von 10–20% MeOH in DCM chromatographiert. Ausbeute 912 mg. MS (ES⁺): m/e = 318 (M + H⁺).

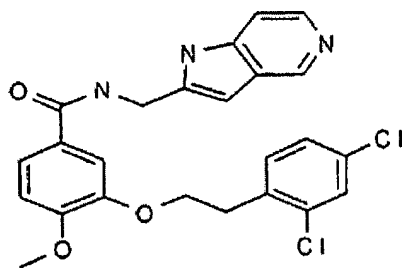
(ii) 4'-Aminomethyl-biphenyl-2-sulfonsäureamid-hydrochlorid

[0104] 400 mg 4'-Aminomethyl-biphenyl-2-sulfonsäure-dimethyl-aminomethylenamid wurden mit 10 ml MeOH und 4 ml konz. HCl behandelt und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Lösungsmittel und HCl wurden verdampft und das Produkt ohne weitere Reinigung verwendet.

(iii) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylmethyl)-benzamid

[0105] 77 mg 4'-Aminomethyl-biphenyl-2-sulfonsäureamidhydrochlorid wurden mit 100 mg 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoesäure, 111 mg HATU und 0,2 ml DIPEA in 3 ml DMF für 1 h bei RT umgesetzt. Der pH-Wert wurde auf 4,0 eingestellt, das Lösungsmittel wurde verdampft, der Rückstand wurde in DCM gelöst und mit Salzlösung extrahiert. Nach Verdampfung des Lösungsmittels wurde das Produkt durch präparative RP-HPLC durch Elution mit einem Gradienten von 0–100% Acetonitril in Wasser (+0,01% Trifluoressigsäure) gereinigt. Nach Lyophilisierung wurde das Produkt als sein Trifluoracetatsalz erhalten. Ausbeute 33 mg. MS (ES⁺): m/e = 585,1; 587,0 (M + H⁺).

Beispiel 22: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-benzamid



(i) 3-Hydroxy-4-methoxy-benzoesäuremethylester

[0106] 10 ml Thionylchlorid wurden zu 250 ml MeOH bei 0°C gegeben. Die Lösung wurde 10 min gerührt und 25 g 3-Hydroxy-4-methoxybenzoesäure wurden zugegeben. Die Reaktion wurde 16 h bei RT gerührt, dann 3 h auf 50°C erhitzt. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde direkt in der nächsten Reaktion verwendet.

(ii) 3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoesäuremethylester

[0107] 20 g Triphenylphosphin und 10 g 3-Hydroxy-4-methoxybenzoesäuremethylester wurden in 200 ml wasserfreiem THF gelöst. Die Lösung wurde auf 0°C bis 10°C gekühlt und eine Lösung von 11,4 ml DEAD in 30 ml wasserfreiem THF wurde tropfenweise innerhalb 20 min zugegeben. Die Reaktion wurde auf RT erwärmt und 45 min gerührt. Eine Lösung von 11,3 ml 2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethanol in 10 ml wasserfreiem THF wurde unter Kühlen zugegeben. Die Reaktion wurde 16 h bei RT gerührt und dann wurden die Lösungsmittel unter

vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit n-Heptan:Essigsäureethylester/1:1 behandelt. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck getrocknet. Das Produkt wurde durch Kieselgelchromatographie, durch Elution mit n-Heptan:Essigsäureethylester/4:1, dann n-Heptan:Essigsäureethylester/3:1, gereinigt. Ausbeute 17 g.

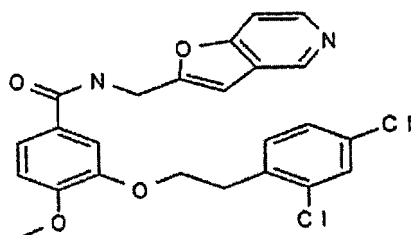
(iii) 3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoesäure

[0108] 17 g 3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoesäuremethylester wurden in 200 ml MeOH:Wasser/3:1 gelöst. 4,1 g Lithiumhydroxidmonohydrat wurden zu der Lösung gegeben und die Reaktion wurde 16 h bei RT, dann 2 h bei 90°C gerührt. Die Lösung wurde auf RT gekühlt, dann mit halbkonzentrierter Salzsäure angesäuert. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde zweimal mit warmem Wasser zur Entfernung der Salze gewaschen. Die so erhaltene Säure wurde für die anschließende Reaktion ohne weitere Reinigung verwendet.

(iv) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-benzamid

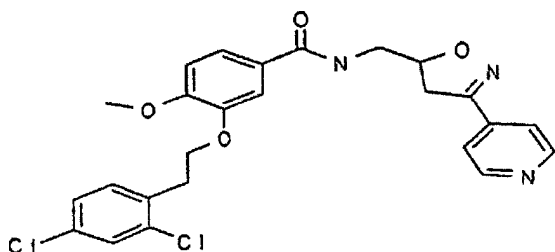
[0109] Zu einer Lösung von 100 mg 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoesäure in 1 ml DMF wurden 53 mg Carbonyldiimidazol gegeben. Nach Rühren für 2 h bei RT wurden 48 mg C-(1H-Pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-yl)-methylamin-tris-trifluoracetat [hergestellt durch Anpassen an das Verfahren, beschrieben von F. Ujjainwalla, D. Warner; Tetrahedron Lett. 1998, 39, 5355 und L. Xu, I. Lewis, S. Davidsen, J. Summers, Tetrahedron Lett. 1998, 39, 5159] zugegeben und nach Zugabe von 5 mg DMAP über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch präparative HPLC (C₁₈-Umkehrphasensäule, Elution mit einem H₂O/MeCN-Gradienten mit 0,5% TFA) gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden verdampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten. Ausbeute 48 mg. MS (ESI⁺): 470, Chlor-Muster

Beispiel 23: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-N-furo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl-4-methoxy-benzamid



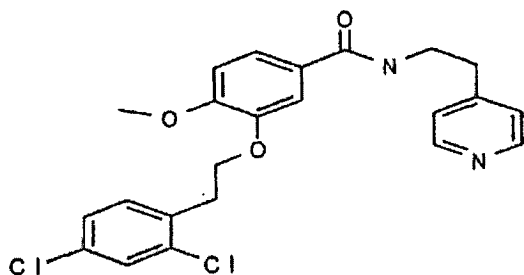
[0110] Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 22 mit dem Unterschied hergestellt, dass C-Furo[3,2-c]pyridin-2-yl-methylamin [hergestellt durch Anpassen eines Verfahrens, beschrieben von F. Ujjainwalla, D. Warner; Tetrahedron Lett. 1998, 39, 5355 und L. Xu, I. Lewis, S. Davidsen, J. Summers, Tetrahedron Lett. 1998, 39, 5159] anstelle von C-(1H-Pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-yl)-methylamin verwendet wurde. MS (ESI⁺): 471, Chlor-Muster

Beispiel 24: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-(3-pyridin-4-yl-4,5-dihydro-isoxazol-5-ylmethyl)-benzamid



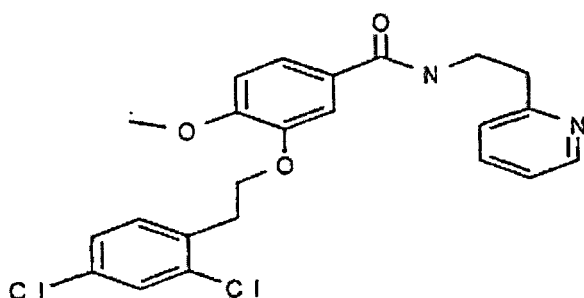
[0111] Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 22 mit dem Unterschied hergestellt, dass C-(3-Pyridin-4-yl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-methylamin anstelle von C-(1H-Pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-yl)-methylamin verwendet wurde. MS (ESI⁺): 500, Chlor-Muster

Beispiel 25: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-(2-pyridin-4-yl-ethyl)-benzamid



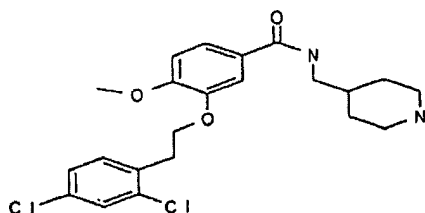
[0112] Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 22 hergestellt, mit dem Unterschied, dass 2-Pyridin-4-yl-ethylamin anstelle von C-(1H-Pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-yl)-methylamin verwendet wurde. MS (ESI⁺): 445, Chlor-Muster

Beispiel 26: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-benzamid



[0113] Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 22 hergestellt, mit dem Unterschied, dass 2-Pyridin-2-yl-ethylamin anstelle von C-(1H-Pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-yl)-methylamin verwendet wurde. MS (ESI⁺): 445, Chlor-Muster

Beispiel 27: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-piperidin-4-ylmethyl-benzamid

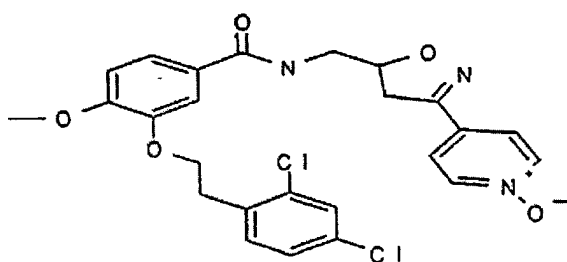


[0114] Zu einer Lösung von 3 g 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoesäure in 20 ml CH₂Cl₂ wurden 4,5 ml N-NEM und anschließend 2,9 g TOTU gegeben. Nach Rühren für 1 h bei RT wurden 2,8 g 4-Aminomethyl-piperidin-1-carbonsäure-t-Bu-ester in 10 ml CH₂Cl₂ gegeben und das Gemisch wurde 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 50 ml CH₂Cl₂ verdünnt und wurde mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der weiße Rückstand aus Essigsäureethylester umkristallisiert, unter Gewinnung von 4,8 g des BOC-geschützten Derivats. Dieser kristalline, weiße Feststoff wurde in EtOH/HCl bei RT suspendiert. Nach 3 h wurde eine klare Lösung erhalten. Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck ergab einen weißen Schaum.

Ausbeute: 3,7 g MS (ESI⁺): 437, Chlor-Muster

[0115] Alternativ könnte die Verbindung durch Aktivierung mit Carbonylimidazol und anschließende Reaktion des aktivierten Zwischenprodukts mit C-Piperidin-4-yl-methylamin erhalten werden.

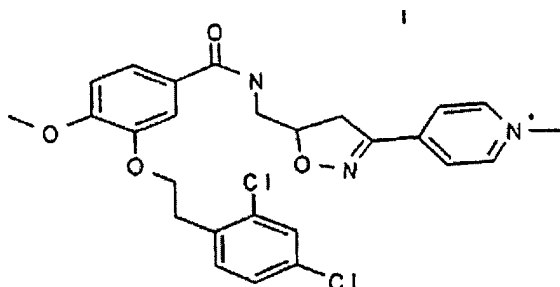
Beispiel 28: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-N-[3-(1-hydroxy-pyridin-4-yl)-4,5-dihydro-isoxazol-5-ylmethyl]-4-methoxy-benzamid



[0116] Zu einer Lösung von 100 mg 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-(3-pyridin-4-yl-4,5-dihydro-isoxazol-5-yl-methyl)-benzamid in 5 ml CH_2Cl_2 wurden 70 mg MCPBA bei RT gegeben und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch präparative HPLC (C_{18} -Umkehrphasensäule, Elution mit einem $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ -Gradienten mit 0,5% TFA) gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

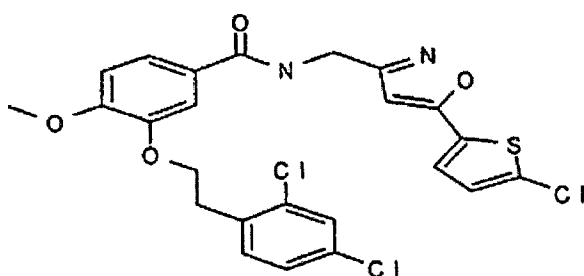
Ausbeute 50 mg. MS (ESI^+): 516, Chlor-Muster

Beispiel 29: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-N-[3-(1-methyl-pyridin-4-ium)-4,5-dihydro-isoxazol-5-ylmethyl]-4-methoxy-benzamidyljodid



[0117] Zu einer Lösung von 30 mg (0,06 mMol) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-(3-pyridin-4-yl-4,5-dihydro-isoxazol-5-ylmethyl)-benzamid in 5 ml Aceton wurden 0,3 ml MeI bei RT gegeben und 2 Tage gerührt. Das Produkt fiel aus der Lösung als ein gelber Feststoff, der durch Filtration isoliert wurde, aus. Ausbeute 25 mg. MS (ESI^+): 515, Chlor-Muster

Beispiel 30: N-[5-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzamid

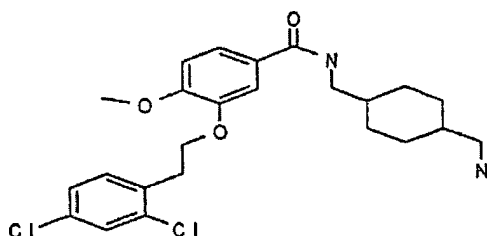


[0118] Zu einer Lösung von 250 mg Hexamethylentetraamin (1,8 mMol) in 8 ml CHCl_3 wurden 500 mg (1,8 mMol) 3-Brommethyl-5-(5-chlor-thiophen-2-yl)-isoxazol [Ewing, William R.; Becker, Michael R.; Choi-Sledeski, Yong Mi; Pauls, Heinz W.; He, Wei; Condon, Stephen M.; Davis, Roderick S.; Hanney, Barbara A.; Spada, Alfred P.; Burns, Christopher J.; Jiang, John Z.; Li, Aiwen; Myers, Michael R.; Lau, Wan F.; Poli, Gregory B; PCT Int. Appl. (2001), Seite 460, WO 0107436 A2] gegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei 50°C gerührt und weitere 3 h bei RT gehalten. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde in 5 ml EtOH und 2 ml konzentrierter HCl aufgenommen. Diese Lösung wurde 5 h auf 50°C erhitzt und der Niederschlag durch Filtration gesammelt. Eine aliquote Menge (68 mg) des erhaltenen Amins wurde anschließend mit 100 mg (0,29 mMol) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoesäure, voraktiviert durch Zugabe von 95 mg TOTU und 150 mg N-NEM in 2 ml CH_2Cl_2 , gekuppelt. Nach Rühren über Nacht bei

RT wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, in 3 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung aufgenommen und durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Aufkonzentrierung unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C_{18} -Umkehrphasensäule, Elution mit einem $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ -Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute 10 mg. MS (ESI⁺): 537, Chlor-Muster

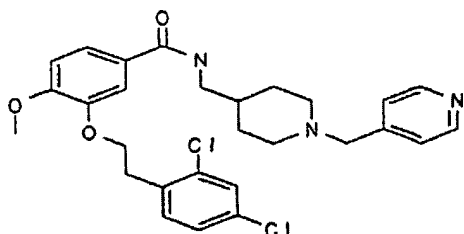
Beispiel 31: N-(4-Aminomethyl-cyclohexylmethyl)-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzamid



[0119] Zu einer Lösung von 100 mg 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoesäure in 2 ml CH_2Cl_2 wurden 150 μl N-NEM und anschließend 96 mg TOTU gegeben. Nach Rühren für 1 h bei Raumtemperatur (RT) wurden 83 mg C-(4-Aminomethyl-cyclohexyl)-methylamin in 1 ml CH_2Cl_2 gegeben und das Gemisch wurde für weitere 2 h gerührt, gefolgt von Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde in 3 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung aufgenommen und durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Aufkonzentrierung unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C_{18} -Umkehrphasensäule, Elution mit einem $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ -Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute 32 mg. MS (ESI⁺): 465, Chlor-Muster

Beispiel 32: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-(1-pyridin-4-ylmethyl-piperidin-4-ylmethyl)-benzamid



[0120] Eine Suspension von 120 mg 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-piperidin-4-ylmethyl-benzamid, 50 mg 4-Picolychloridhydrochlorid und 110 mg Cs_2CO_3 in 2 ml DMF wurde über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 2 ml Wasser verdünnt, durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Aufkonzentrierung unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C_{18} -Umkehrphasensäule, Elution mit einem $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ -Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

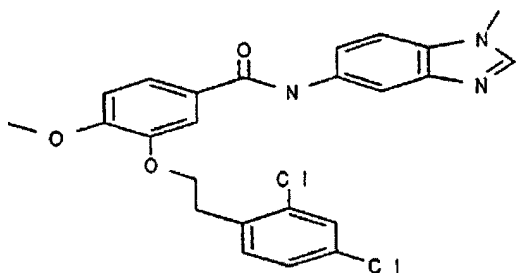
Ausbeute 22 mg. MS (ESI⁺): 528, Chlor-Muster

[0121] Analog zu Beispiel 32 wurden die nachstehenden Verbindungen in einem ähnlichen Verfahren hergestellt.

Beispiel	Struktur	MS (ESI+)
33		527, Chlor-Muster
34		544, Chlor-Muster
35		578, Chlor-Muster
36		552, Chlor-Muster

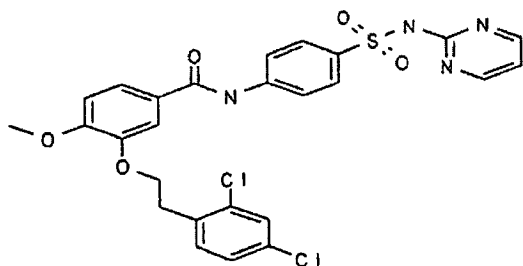
37		527, Chlor-Muster
38		595, Chlor-Muster

Beispiel 39: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-(1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-benzamid



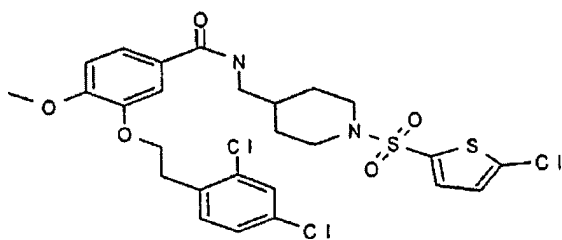
[0122] Diese Verbindung wurde analog zu Beispiel 31, unter Anwenden von 1-Methyl-1H-benzimidazol-5-yl-amin als Aminkomponente hergestellt. MS (ESI⁺): 470, Chlor-Muster

Beispiel 40: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-[4-(pyrimidin-2ylsulfamoyl)-phenyl]-benzamid



[0123] Zu einer Lösung von 100 mg 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoesäure in 2 ml CH_2Cl_2 wurden 150 μl TEA und anschließend 77 mg TFFH gegeben. Nach Rühren für 1 h bei RT wurden 87 mg 4-Amino-N-pyrimidin-2-yl-benzolsulfonamid in 1 ml CH_2Cl_2 zugegeben und das Gemisch wurde über Nacht gerührt, gefolgt von Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde in 3 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung aufgenommen und durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Aufkonzentrierung unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C_{18} -Umkehrphasensäule, Elution mit einem $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ -Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten. Ausbeute 11 mg. MS (ESI⁺): 573, Chlor-Muster

Beispiel 41: N-[1-(5-Chlor-thiophen-2-sulfonyl)-piperidin-4-ylmethyl]-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzamid

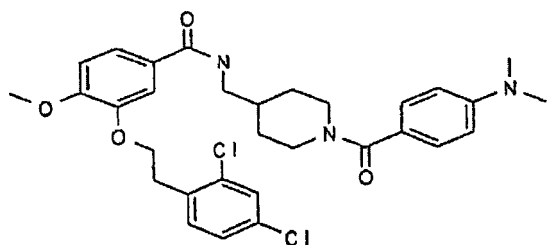


[0124] Zu einer Lösung von 50 mg (0,14 mMol) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-piperidin-4-ylmethyl-benzamid und 200 μl TEA in 3 ml $\text{DMF}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:2 wurden 73 mg 5-Chlor-thiophen-2-sulfonylchlorid bei RT gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt, gefolgt von Aufkonzentrierung unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde in 1 ml (0,5 M) NaOH -Lösung aufgenommen und durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Aufkonzentrierung unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C_{18} -Umkehrphasensäule, Elution mit einem $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ -Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten. Ausbeute 15 mg. MS (ESI⁺): 617, Chlor-Muster

[0125] Analog zu Beispiel 42 wurden die nachstehenden Verbindungen durch ein ähnliches Verfahren hergestellt:

Beispiel	Struktur	MS (ESI+)
43		583, Chlor-Muster
44		624, Chlor-Muster
45		602, Chlor-Muster
46		581, Chlor-Muster
47		602, Chlor-Muster

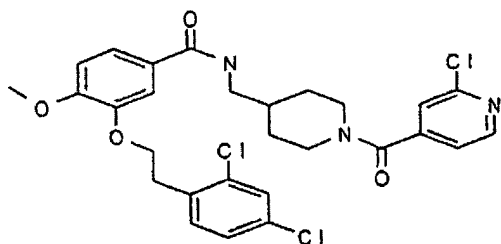
Beispiel 48: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-N-[1-(4-dimethylamino-benzoyl)-piperidin-4-ylmethyl]-4-methoxy-benzamid



[0126] Zu einer Lösung von 50 mg (0,14 mMol) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-piperidin-4-yl-methyl-benzamid und 200 µl TEA in 3 ml DMF/CH₂Cl₂ 1:2 wurden 61 mg 4-Dimethylamino-benzoylchloridhydrochlorid bei RT gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt, gefolgt von Aufkonzentrierung unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde in 1 ml (0,5 M) NaOH-Lösung aufgenommen und durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Aufkonzentrierung unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C₁₈-Umkehrphasensäule, Elution mit einem H₂O/MeCN-Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute 10 mg. MS (ESI⁺): 584, Chlor-Muster

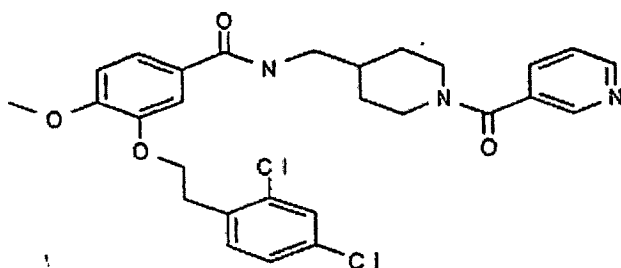
Beispiel 49: N-[1-(2-Chlor-pyridin-4-carbonyl)-piperidin-4-ylmethyl]-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzamid



[0127] Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 48, unter Anwenden von 2-Chlor-isonicotinoylchloridhydrochlorid als Acylierungskomponente, hergestellt.

MS (ESI⁺): 576, Chlor-Muster

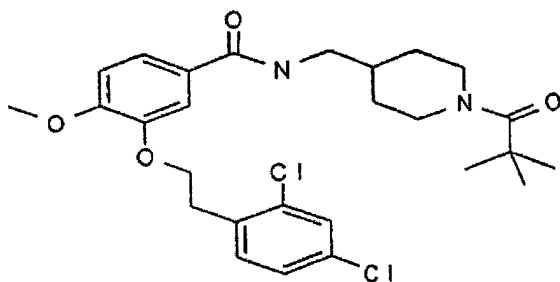
Beispiel 50: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-[1-(pyridin-3-carbonyl)-piperidin-4-ylmethyl]-benzamid



[0128] Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 48, unter Anwenden von Nicotinoylchloridhydrochlorid als Acylierungskomponente, hergestellt.

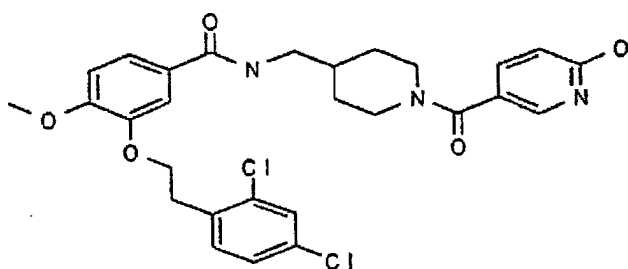
MS (ESI⁺): 542, Chlor-Muster

Beispiel 51: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-N-[1-(2,2-dimethyl-propionyl)-piperidin-4-ylmethyl]-4-methoxyenzamid



[0129] Diese Verbindung wurde analog zu Beispiel 48, unter Anwenden von Pivalinsäureanhydrid als Acylierungskomponente, hergestellt. MS (ESI⁺): 521, Chlor-Muster

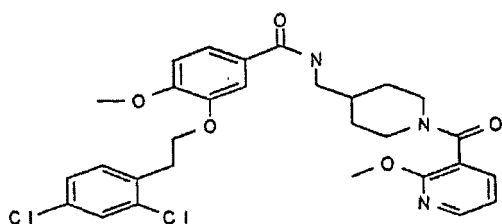
Beispiel 52: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-N-[1-(6-hydroxy-pyridin-3-carbonyl)-piperidin-4-ylmethyl]-4-methoxy-benzamid



[0130] Zu einer Lösung von 100 mg 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-piperidin-4-ylmethyl-benzamid in 2 ml CH_2Cl_2 wurden 150 μl N-NEM und anschließend 150 mg TOTU gegeben. Nach Rühren für 1 h bei RT wurden 70 mg 6-Hydroxynicotinsäure in 1 ml CH_2Cl_2 gegeben und das Gemisch wurde weitere 2 h gerührt, gefolgt von Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde in 3 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung aufgenommen und durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Aufkonzentrierung unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C_{18} -Umkehrphasensäule, Elution mit einem $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ -Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

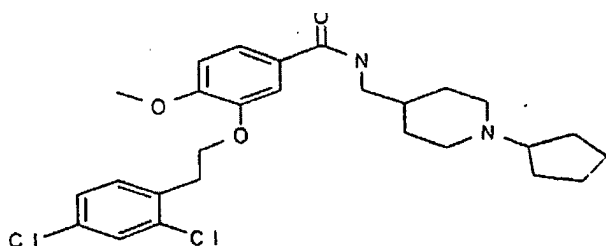
Ausbeute 45 mg. MS (ESI^+): 558, Chlor-Muster

Beispiel 53: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-[1-(2-methoxy-pyridin-3-carbonyl)-piperidin-4-ylmethyl]-benzamid



[0131] Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 52, unter Anwenden von 2-Methoxynicotinsäure als Acylierungskomponente, hergestellt. MS (ESI^+): 572, Chlor-Muster

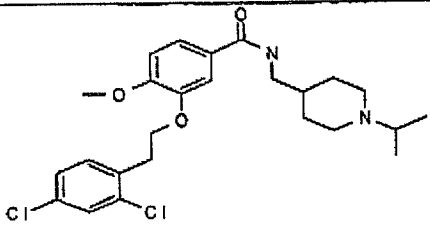
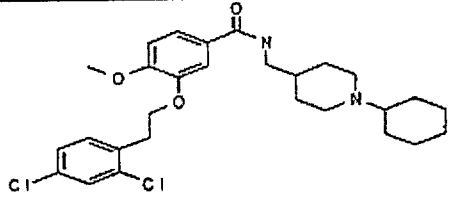
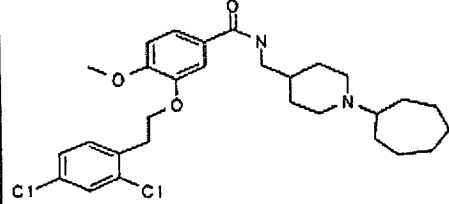
Beispiel 54: N-(1-Cyclopentyl-piperidin-4-ylmethyl)-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzamid

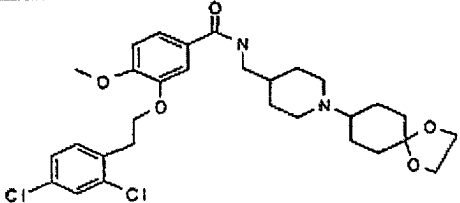
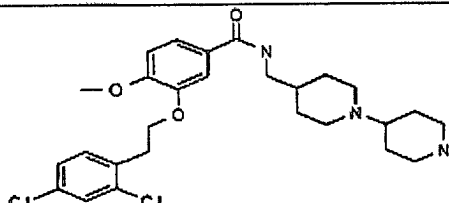
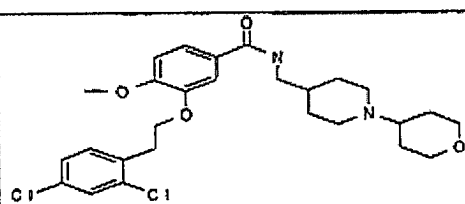


[0132] Zu einer Lösung von 100 mg 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-piperidin-4-ylmethyl-benzamid und 35 mg Cyclopentanon in 2 ml Acetonitril wurden 27 mg $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ eingeführt. Nach Rühren bei RT über Nacht wurde das Reaktionsgemisch für 4 h auf 80°C erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C_{18} -Umkehrphasensäule, Elution mit einem $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ -Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

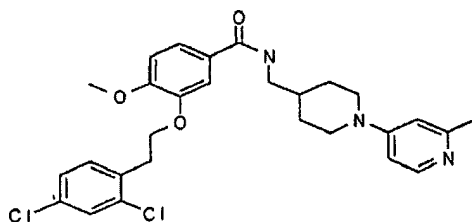
Ausbeute 47 mg. MS (ESI^+): 505, Chlor-Muster

[0133] Analog zu Beispiel 59 wurden die nachstehenden Verbindungen durch ein ähnliches Verfahren hergestellt:

Beispiel	Struktur	MS (ESI+)
55		479, Chlor-Muster
56		519, Chlor-Muster
57		533, Chlor-Muster

58		577, Chlor-Muster
59		520, Chlor-Muster
60		521, Chlor-Muster

Beispiel 61: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-(2'-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridin-4-ylmethyl)-benzamid



[0134] Eine Lösung von 100 mg 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-piperidin-4-ylmethyl-benzamid und 60 mg 4-Chlor-2-picolin in 6 ml n-BuOH/NEt₃ 5:1 wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach anschließender Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C₁₈-Umkehrphasensäule, Elution mit einem H₂O/MeCN-Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Pro-

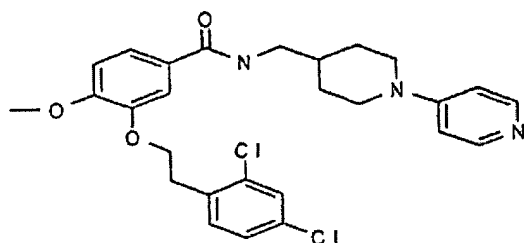
dukt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute 67 mg. MS (ESI⁺): 528, Chlor-Muster

[0135] Analog zu Beispiel 61 wurden die nachstehenden Verbindungen durch ein ähnliches Verfahren hergestellt:

Beispiel	Struktur	MS (ESI+)
62		515, Chlor-Muster
63		544, Chlor-Muster
64		561, Chlor-Muster
65		575, Chlor-Muster
66		530, Chlor-Muster

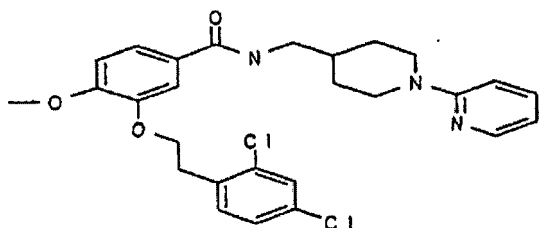
Beispiel 67: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid



[0136] Ein Gemisch von 110 mg (0,25 mMol) 3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-piperidin-4-ylmethyl-benzamid, 49 mg (0,49 mMol) 4-Brompyridinhydrochlorid, 57 mg Natrium-t-butoxid in 5 ml THF wurde 10 min mit Argon gespült. Dann wurden 15 mg (+)-R-Binap und 15 mg Pd(OAc)₂ unter Argon zugegeben und das Gemisch über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Der Rückstand wurde in 3 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung aufgenommen und durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C₁₈-Umkehrphasensäule, Elution mit einem H₂O/MeCN-Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktio-

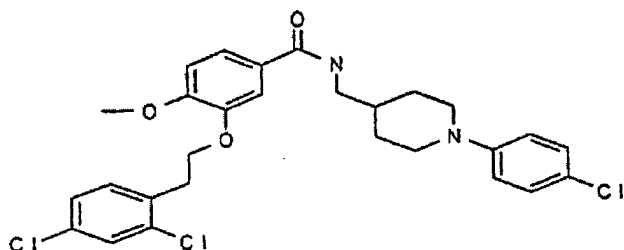
nen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.
Ausbeute 35 mg. MS (ESI⁺): 514, Chlor-Muster

Beispiel 68: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid



[0137] Diese Verbindung wurde analog zu Beispiel 67, unter Anwenden von 2-Brompyridinhydrochlorid-Kupplungskomponente, hergestellt. MS (ESI⁺): 514, Chlor-Muster

Beispiel 69: N-[1-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-4-ylmethyl]-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzamid



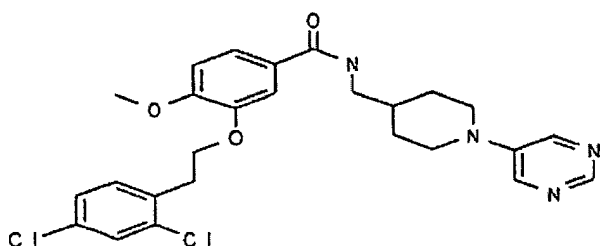
[0138] Ein Gemisch von 100 mg (0,2 mMol) 3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-piperidin-4-ylmethyl-benzamid, 66 mg (0,34 mMol) 4-Bromchlorbenzol, 33 mg Natrium-t-butoxid in 5 ml THF wurde 10 min mit Argon gespült. Dann wurden 37 mg dppf und 5 mg Pd(OAc)₂ unter Argon zugegeben und das Gemisch über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Der Rückstand wurde in 3 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung aufgenommen und durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C₁₈-Umkehrphasensäule, Elution mit einem H₂O/MeCN-Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute 47 mg. MS (ESI⁺): 547, Chlor-Muster

[0139] Analog zu Beispiel 69 wurden die nachstehenden Verbindungen durch ein ähnliches Verfahren hergestellt:

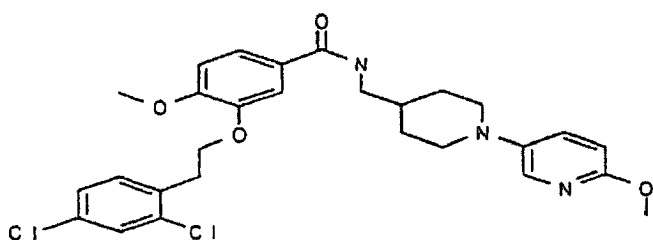
Beispiel	Struktur	MS (ESI+)
70		538, Chlor-Muster
71		591, Chlor-Muster
72		585, Chlor-Muster
73		544, Chlor-Muster

Beispiel 74: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-(1-pyrimidin-5-yl-piperidin-4-ylmethyl)-benzamid



[0140] Ein Gemisch von 100 mg (0,2 mMol) 3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-piperidin-4-ylmethyl-benzamid, 50 mg (0,32 mMol) 4-Brompyrimidin, 70 mg Natrium-t-butoxid in 5 ml Dioxan wurde für 10 min mit Argon gespült. Dann wurden 37 mg 2-(Dicyclohexylphosphino)biphenyl und 20 mg Pd₂(dba)₃ unter Argon zugegeben und das Gemisch über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Der Rückstand wurde in 3 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung aufgenommen und durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C₁₈-Umkehrphasensäule, Elution mit einem H₂O/MeCN-Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten. Ausbeute 21 mg. MS (ESI⁺): 515, Chlor-Muster

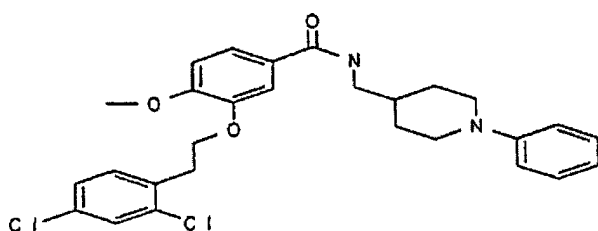
Beispiel 75: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-(6'-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridin-4-ylmethyl)-benzamid



[0141] Ein Gemisch von 100 mg (0,2 mMol) 3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-piperidin-4-ylmethyl-benzamid, 55 mg (0,32 mMol) 5-Brom-2-methoxypyridin, 70 mg Natrium-t-butoxid in 5 ml Dioxan wurde 10 min mit Argon gespült. Dann wurden 37 mg 2-(Dicyclohexylphosphino)biphenyl und 20 mg $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ unter Argon zugegeben und das Gemisch über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Der Rückstand wurde in 3 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung aufgenommen und durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C_{18} -Umkehrphasensäule, Elution mit einem $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ -Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute 52 mg. MS (ESI^+): 544, Chlor-Muster

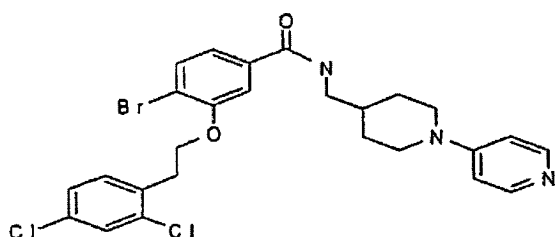
Beispiel 76: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-(1-phenyl-piperidin-4-ylmethyl)-benzamid



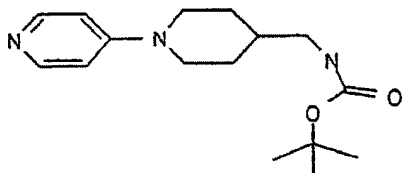
[0142] Ein Gemisch von 100 mg (0,2 mMol) 3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-piperidin-4-ylmethyl-benzamid, 50 mg (0,32 mMol) Brombenzol, 70 mg Natrium-t-butoxid in 5 ml Dioxan wurde 10 min mit Argon gespült. Dann wurden 37 mg 2-(Dicyclohexylphosphino)biphenyl und 20 mg $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ unter Argon zugegeben und das Gemisch über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Der Rückstand wurde in 3 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung aufgenommen und durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C_{18} -Umkehrphasensäule, Elution mit einem $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ -Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert.

Ausbeute 14 mg MS (ESI^+): 513, Chlor-Muster

Beispiel 77: 4-Brom-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid

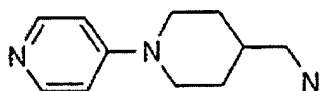


(i) (3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-carbamidsäure-t-Bu-ester



[0143] Eine Suspension von 5 g (23,3 mMol) Piperidin-4-ylmethyl-carbamidsäure-t-Bu-ester, 3,85 g (25,7 mMol) 4-Chlor-pyridinhydrochlorid in 15 ml n-BuOH/H₂O/NEt₃ 1:1:1 wurde 3 Tage unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel mit CH₂Cl₂/MeOH 100:1 -> 50:1 -> 10:1 - 5:1 gereinigt, unter Gewinnung eines weißen Feststoffs.

(ii) C-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-methylamin-tris-trifluoracetat



[0144] Zu einer Lösung von 4,58 g (3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-carbamidsäure-t-Bu-ester in 12 ml CH₂Cl₂ wurden 12 ml TFA bei RT gegeben. Nach Rühren für 30 min wurde die Lösung mit 20 ml Toluol verdünnt und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde gemeinsam zweimal mit Toluol destilliert und dann in den anschließenden Reaktionen ohne weitere Reinigung verwendet.

(iii) 4-Brom-3-hydroxy-benzoesäuremethylester

[0145] 1,5 ml Thionylchlorid wurden zu 40 ml MeOH bei 0°C gegeben. Die Lösung wurde 10 min gerührt und 5 g 4-Brom-3-hydroxy-benzoesäure wurden zugegeben. Die Reaktion wurde 16 h bei RT gerührt, dann 3 h auf 50°C erhitzt. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde direkt im nächsten Schritt verwendet. Ausbeute 5,92 g

(iv) 4-Brom-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-benzoesäuremethylester

[0146] 1,6 g Triphenylphosphin und 1 g 4-Brom-3-hydroxy-benzoesäuremethylester wurden in 15 ml wasserfreiem THF gelöst. Die Lösung wurde auf 0°C bis 10°C gekühlt und eine Lösung von 0,88 ml DEAD in 5 ml wasserfreiem THF wurde innerhalb 20 min tropfenweise zugegeben. Die Reaktion wurde auf RT erwärmt und 45 min gerührt. Eine Lösung von 0,69 ml 2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethanol in 2 ml wasserfreiem THF wurde unter Kühlen zugegeben. Die Reaktion wurde 3 h bei RT gerührt, dann wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit n-Heptan:Essigsäureethylester/1:1 behandelt. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck getrocknet. Das Produkt wurde durch Kieselgelchromatographie, durch Elution mit n-Heptan:Essigsäureethylester/4:1 bis n-Heptan:Essigsäureethylester/1:1, gereinigt. Ausbeute 2 g.

(v) 4-Brom-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-benzoesäure

[0147] 2 g 4-Brom-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-benzoesäuremethylester wurden in 10 ml MeOH:Wasser/3:1 gelöst. 230 mg Lithiumhydroxidmonohydrat wurden zu der Lösung gegeben und die Reaktion wurde 16 h bei RT, dann 2 h bei 50°C gerührt. Die Lösung wurde auf RT gekühlt, dann mit halb konzentrierter Salzsäure angesäuert. Die Suspension wurde unter vermindertem Druck aufkonzentriert und dann mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Schicht wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, unter Gewinnung eines weißen Feststoffs. Ausbeute 2,2 g

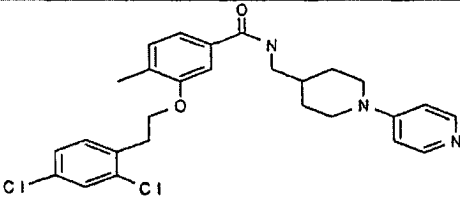
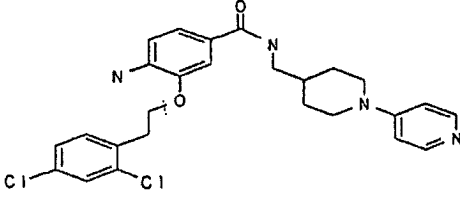
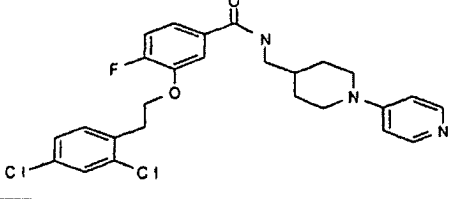
(vi) 4-Brom-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid

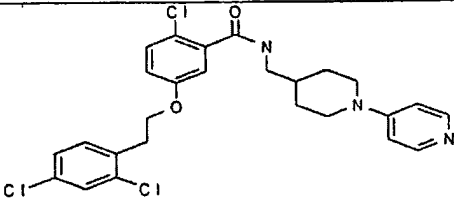
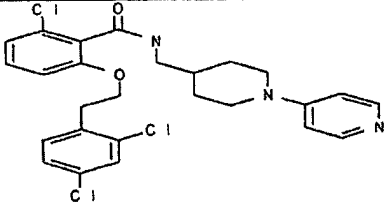
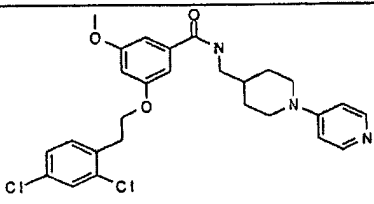
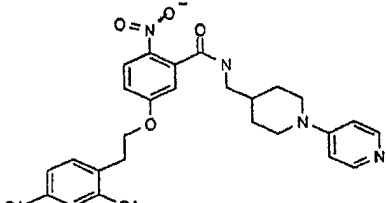
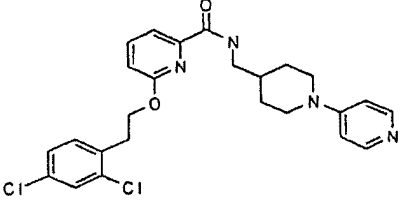
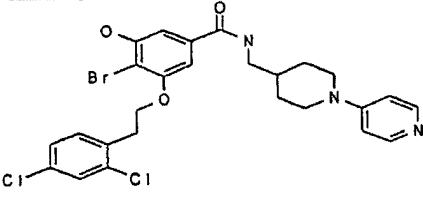
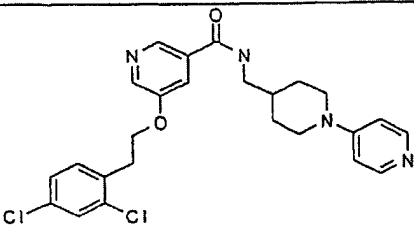
[0148] Zu einer Lösung von 200 mg 4-Brom-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-benzoesäure in 4 ml CH₂Cl₂ wurden 259 µl N-NEM und anschließend 168 mg TOTU gegeben. Nach Rühren für 1 h bei RT wurden 272 mg C-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-methylamin-tris-trifluoracetat in 1 ml CH₂Cl₂ zugegeben und das Gemisch wurde weitere 2 h gerührt, gefolgt von der Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde in 3 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung aufgenommen und durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Aufkonzentrierung unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C₁₈-Umkehrphasensäule, Elution mit einem H₂O/MeCN-Gradienten) wurde das Produkt erhalten.

dienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

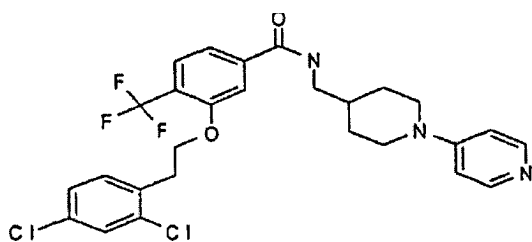
Ausbeute: 178 mg MS (ESI⁺): 563, Chlor-Muster

[0149] Analog zu Beispiel 77 wurden die nachstehenden Verbindungen durch ein ähnliches Verfahren hergestellt:

Beispiel	Struktur	MS (ESI ⁺)
78		498, Chlor-Muster
79		499, Chlor-Muster
80		502, Chlor-Muster

81		518, Chlor-Muster
82		518, Chlor-Muster
83		514, Chlor-Muster
84		529, Chlor-Muster
85		485, Chlor-Muster
86		579, Chlor-Muster
87		485, Chlor-Muster

Beispiel 88: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-4-trifluoromethyl-benzamid



(i) 3-Hydroxy-4-jod-benzoesäure

[0150] Zu einer Lösung von 26 g 3-Hydroxybenzoesäure und 43 g Na_2CO_3 in 45 ml H_2O bei 100°C wurde tropfenweise eine Lösung von 48 g KI und 48 g Jod in 135 ml H_2O gegeben. Nach Erhitzen für weitere 3 h wurde das Gemisch auf RT gekühlt und mit konzentrierter HCl angesäuert. Die Titelverbindung fiel als ein weißer Feststoff aus und wurde durch Filtration gesammelt. Ausbeute 20 g

(ii) 3-Hydroxy-4-jod-benzoesäuremethylester

[0151] 5 ml Thionylchlorid wurden zu 120 ml MeOH bei 0°C gegeben. Die Lösung wurde 10 min gerührt und 20 g 4-Jod-3-hydroxybenzoesäure wurden zugegeben. Die Reaktion wurde 16 h bei RT gerührt, dann 3 h auf 50°C erhitzt. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde direkt im nächsten Schritt verwendet. Ausbeute 21 g

(iii) 4-Jod-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-benzoesäuremethylester

[0152] 6,6 g Triphenylphosphin und 5 g 4-Jod-3-hydroxy-benzoesäuremethylester wurden in 65 ml wasserfreiem THF gelöst. Die Lösung wurde auf 0°C bis 10°C gekühlt und eine Lösung von 3,7 ml DEAD in 7,5 ml wasserfreiem THF wurde innerhalb 20 min tropfenweise zugegeben. Die Reaktion wurde auf RT erwärmt und 45 min gerührt. Eine Lösung von 2,8 ml 2-(2,4-Dichlorphenyl)ethanol in 3 ml wasserfreiem THF wurde unter Kühlen zugegeben. Die Reaktion wurde 3 h bei RT gerührt, dann wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit n-Heptan:Essigsäureethylester/1:1 behandelt. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck getrocknet. Das Produkt wurde durch Kieselgelchromatographie, durch Elution mit n-Heptan:Essigsäureethylester/4:1 bis n-Heptan:Essigsäureethylester/1:1, gereinigt. Ausbeute 8 g.

(iv) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-trifluormethyl-benzoesäuremethylester

[0153] Zu einer Suspension von 800 mg 4-Jod-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-benzoesäuremethylester, 520 mg CuI und 160 mg KF in 5 ml DMF wurden 0,57 ml Chlordifluoressigsäuremethylester tropfenweise bei 120°C gegeben und dann über Nacht gerührt. Nach Zugabe von 5 ml gesättigter wässriger NH_4Cl wurde die Suspension durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Aufkonzentrierung unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C_{18} -Umkehrphasensäule, Elution mit einem $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ -Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten. Ausbeute: 720 mg MS (ESI^+): 451, Chlor-Muster

(v) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-trifluormethyl-benzoesäure

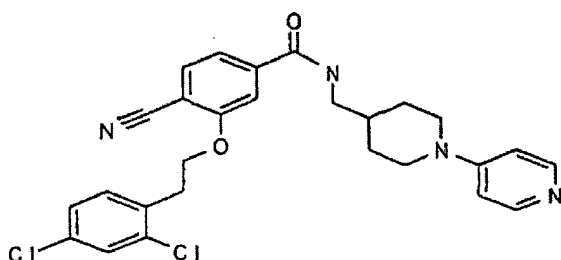
[0154] 500 mg 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-trifluormethyl-benzoesäuremethylester wurden in 10 ml MeOH:Wasser/3:1 gelöst. 230 mg Lithiumhydroxidmonohydrat wurden zu der Lösung gegeben und die Reaktion wurde 16 h bei RT, dann 2 h bei 50°C gerührt. Die Lösung wurde auf RT gekühlt, dann mit halb konzentrierter Salzsäure angesäuert. Die Lösung wurde unter vermindertem Druck aufkonzentriert und dann mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, unter Gewinnung eines weißen Feststoffs. Ausbeute 480 mg

(vi) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-4-trifluormethyl-benzamid

[0155] Zu einer Lösung von 200 mg 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-trifluormethyl-benzoesäure in 4 ml CH_2Cl_2 wurde 1 ml N-NEM gegeben, gefolgt von 237 mg TOTU. Nach Rühren für 1 h bei RT wurden 282 mg C-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-methylamin-tris-trifluoracetat in 1 ml CH_2Cl_2 zugegeben und das Gemisch wurde weitere 2 h gerührt, gefolgt von der Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde in 3 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung aufgenommen und durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Aufkonzentrierung unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C_{18} -Umkehrphasensäule, Elution mit einem $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ -Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute: 180 mg MS (ESI^+): 552, Chlor-Muster

Beispiel 89: 4-Cyano-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid



(i) 4-Cyano-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-benzoesäuremethylester

[0156] Eine Suspension von 800 mg 4-Jod-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-benzoesäuremethylester, 180 mg CuCN , 312 mg Et_4NCN in 8 ml Dioxan wurden 10 Minuten mit Argon gespült. Dann wurden 91 mg $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und 111 mg dppf zugegeben und das Gemisch über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von 5 ml gesättigtem wässrigem NH_4Cl wurde die Suspension durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Aufkonzentrierung unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C_{18} -Umkehrphasensäule, Elution mit einem $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ -Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert.

Ausbeute: 500 mg MS (ESI^+): 350, Chlor-Muster

(ii) 4-Cyano-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-benzoesäure

[0157] 500 mg 4-Cyano-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-benzoesäuremethylester wurden in 50 ml $\text{MeOH}:\text{Wasser}/3:1$ gelöst. 1 g Lithiumhydroxidmonohydrat wurde zu der Lösung gegeben und die Reaktion wurde 16 h bei RT und 2 h bei 50°C gerührt. Die Lösung wurde auf RT gekühlt, dann mit halb konzentrierter Salzsäure angesäuert. Die Suspension wurde unter vermindertem Druck aufkonzentriert und dann mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, unter Gewinnung eines weißen Feststoffs.

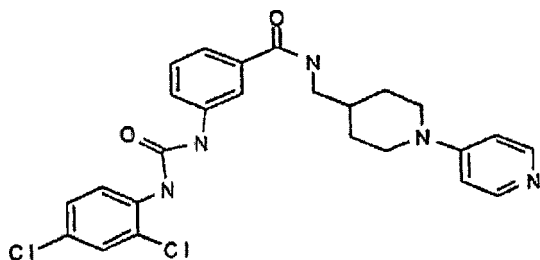
Ausbeute: 480 mg

(iii) 4-Cyano-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid

[0158] Zu einer Lösung von 200 mg 4-Cyano-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-benzoesäure in 4 ml CH_2Cl_2 wurde 1 ml N-NEM gegeben, gefolgt von 237 mg TOTU. Nach Rühren für 1 h bei RT wurden 282 mg C-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-methylamin-tris-trifluoracetat in 1 ml CH_2Cl_2 gegeben und das Gemisch wurde weitere 2 h gerührt, gefolgt von der Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde in 3 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung aufgenommen und durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Aufkonzentrierung unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C_{18} -Umkehrphasensäule, Elution mit einem $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ -Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute: 124 mg MS (ESI^+): 509, Chlor-Muster

Beispiel 90: 3-[3-(2,4-Dichlor-phenyl)-ureido]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid



(i) 3-[3-(2,4-Dichlor-phenyl)-ureido]-benzoesäure

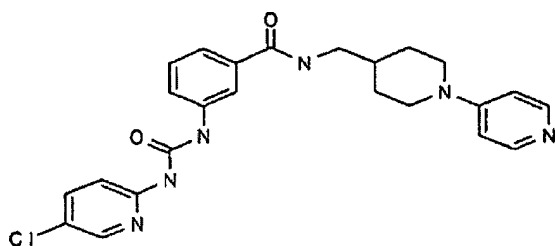
[0159] Zu einer Lösung von 200 mg 3-Isocyanato-benzoesäuremethylester in 2 ml Essigsäureethylester wird tropfenweise eine Lösung von 162 mg 2,4-Dichloranilin in 1 ml Essigsäureethylester gegeben. Nach 5 h bei RT wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 5 ml MeOH/THF/H₂O 2:2:1 gelöst. 100 mg Lithiumhydroxidmonohydrat wurden zugegeben und das Gemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Zugabe von 5 ml halb konzentrierter HCl angesäuert. Die ausgefallene Säure wurde abfiltriert und getrocknet.

(ii) 3-[3-(2,4-Dichlor-phenyl)-ureido]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid

[0160] Zu einer Lösung von 100 mg 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ureido]-benzoesäure in 5 ml Essigsäureethylester wurden 0,5 ml NEt₃ und 102 mg BOP-Cl gegeben. Nach 10 Minuten wurden 100 mg C-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-methylamin-tris-trifluoracetat in 1 ml CH₂Cl₂ zugegeben und das Gemisch wurde 2 h bei RT gerührt, gefolgt von der Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde in 3 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung aufgenommen und durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Aufkonzentrierung unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C₁₈-Umkehrphasensäule, Elution mit einem H₂O/MeCN-Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

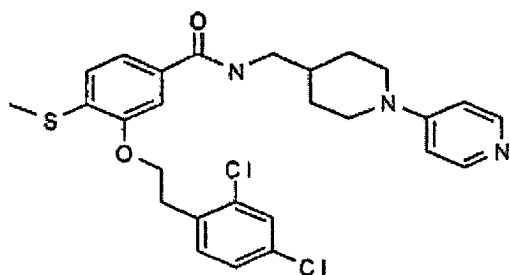
Ausbeute: 73 mg MS (ESI⁺): 498, Chlor-Muster

Beispiel 91: 3-[3-(5-Chlor-pyridin-2-yl)-ureido]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid



[0161] Diese Verbindung wurde analog zu Beispiel 90, unter Anwenden von 5-Chlor-pyridin-2-ylamin als Aminkomponente, hergestellt. MS (ESI⁺): 465, Chlor-Muster

Beispiel 92: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methylsulfanyl-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid



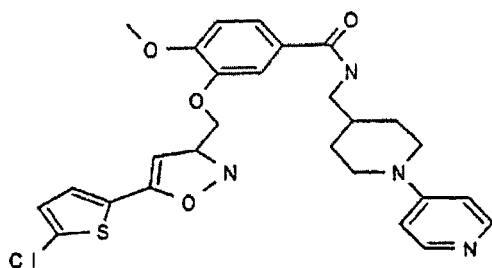
(i) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methylsulfanyl-benzoesäure

[0162] Zu einer Lösung von 300 mg 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-fluor-benzoesäuremethylester in 0,5 ml DMSO wurden 70 mg NaSMe gegeben und über Nacht gerührt. Nach Zugabe von 0,3 ml H₂O und 20 mg Lithiumhydroxidmonohydrat wurde die Lösung 5 h gerührt und dann mit verdünnter HCl angesäuert. Das Gemisch wurde mit Essigsäureethylester extrahiert, die organische Schicht über Na₂SO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels ergab die Säure als einen gelben Feststoff.

(ii) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methylsulfanyl-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid

[0163] Zu einer Lösung von 120 mg 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methylsulfanyl-benzoesäure in 5 ml Essigsäureethylester wurden 0,5 ml NEt₃ und 102 mg BOP-Cl gegeben. Nach 10 min wurden 100 mg C-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-methylamin-tris-trifluoracetat in 1 ml CH₂Cl₂ zugegeben und das Gemisch wurde 10 h bei RT gerührt, gefolgt von Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde in 3 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung aufgenommen und durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Aufkonzentrierung unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C₁₈-Umkehrphasensäule, Elution mit einem H₂O/MeCN-Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.
Ausbeute: 57 mg MS (ESI⁺): 530, Chlor-Muster

Beispiel 93: 3-[5-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethoxy]-4-methoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid



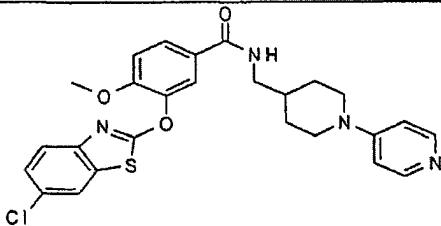
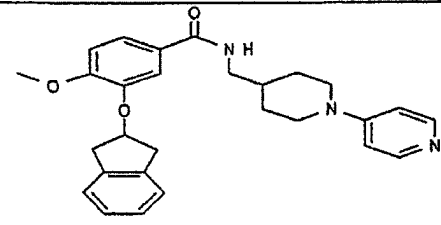
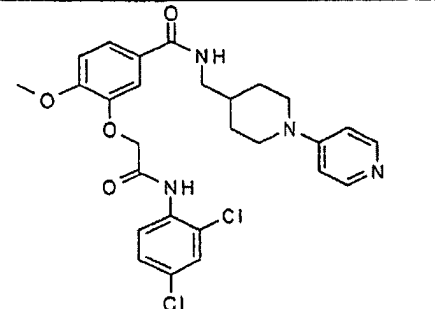
(i) 3-[5-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethoxy]-4-methoxy-benzoesäure

[0164] Zu einer Lösung von 145 mg 3-Hydroxy-4-methoxy-benzoesäuremethylester in 2 ml DMF wurden 200 mg 3-Brommethyl-5-(5-chlor-thiophen-2-yl)-isoxazol [hergestellt wie in Beispiel 30 beschrieben] und 325 mg Cs₂CO₃ gegeben. Das Gemisch wurde 3 h bei RT gerührt und dann mit 1 ml H₂O und 1 ml EtOH verdünnt. Nach Zugabe von 500 mg Lithiumhydroxidmonohydrat wurde die Suspension über Nacht gerührt. Anschließend Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Zugabe von verdünnter HCl ergab die Säure als einen weißen Niederschlag, der durch Filtration gesammelt wurde.

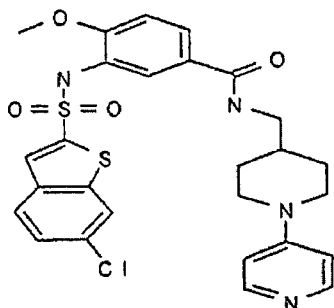
(ii) 3-[5-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethoxy]-4-methoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid

[0165] Zu einer Lösung von 180 mg 3-[5-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethoxy]-4-methoxy-benzoesäure in 5 ml Essigsäureethylester wurden 0,5 ml NEt₃ und 250 mg BOP-Cl gegeben. Nach 30 min wurden 200 mg C-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-methylamin-tris-trifluoracetat in 1 ml CH₂Cl₂ zugegeben und das Gemisch wurde 10 h bei RT gerührt, gefolgt von Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde in 3 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung aufgenommen und durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Aufkonzentrierung unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C₁₈-Umkehrphasensäule, Elution mit einem H₂O/MeCN-Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.
Ausbeute: 157 mg MS (ESI⁺): 539, Chlor-Muster

[0166] Analog zu Beispiel 93 wurden die nachstehenden Verbindungen durch ein ähnliches Verfahren hergestellt:

Beispiel	Struktur	MS (ESI+)
94		509, Chlor-Muster
95		558
96		543, Chlor-Muster

Beispiel 97: 3-(6-Chlor-benzo[b]thiophen-2-sulfonylamino)-4-methoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid



(i) 3-(6-Chlor-benzo[b]thiophen-2-sulfonylamino)-4-methoxy-benzoesäure

[0167] Zu einer Lösung von 36 mg 3-Amino-4-methoxy-benzoesäuremethylester in 1 ml Acetonitril und 0,1 ml NEt_3 wurden 50 mg 6-Chlor-benzo[b]thiophen-2-sulfonylchlorid [hergestellt durch das Verfahren, beschrieben von Ewing, William R.; Becker, Michael R.; Choi-Sledeski, Yong Mi; Pauls, Heinz W.; He, Wei; Condon, Stephen M.; Davis, Roderick S.; Hanney, Barbara A.; Spada, Alfred P.; Burns, Christopher J.; Jiang, John Z.; Li, Aiwen; Myers, Michael R.; Lau, Wan F.; Poli, Gregory B., PCT Int. Appl. (1999), Seite 300, WO99/37304] bei RT gegeben. Das Gemisch wurde 5 h bei RT gerührt, dann mit 2 ml $\text{MeOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ 2:2:1 verdünnt. Nach Zugabe von 100 mg Lithiumhydroxidmonohydrat wurde die Suspension über Nacht gerührt. Anschließend Entfernung des Lösungsmittels und Zugabe von verdünnter HCl ergab die Säure als einen weißen Niederschlag, der abfiltriert wurde.

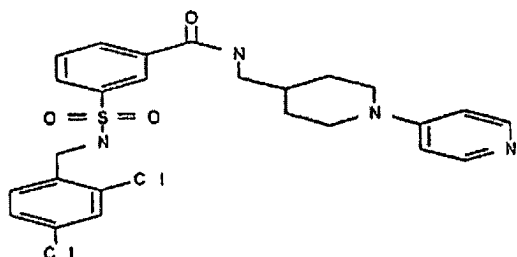
(ii) 3-(6-Chlor-benzo[b]thiophen-2-sulfonylamino)-4-methoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid

[0168] Zu einer Lösung von 80 mg 3-(6-Chlor-benzo[b]thiophen-2-sulfonylamino)-4-methoxy-benzoesäure in 5 ml Essigsäureethylester wurden 0,1 ml NEt_3 und 100 mg BOP-Cl gegeben. Nach 30 min wurden 200 mg C-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-methylamin-tris-trifluoracetat in 1 ml CH_2Cl_2 zugegeben und

das Gemisch wurde 10 h bei RT gerührt, gefolgt von Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde in 3 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung aufgenommen und durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Aufkonzentrierung unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C_{18} -Umkehrphasensäule, Elution mit einem $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ -Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute: 44 mg MS (ESI^+): 571, Chlor-Muster

Beispiel 98: 3-(2,4-Dichlor-benzylsulfamoyl)-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid



(i) 3-(2,4-Dichlor-benzylsulfamoyl)-benzoesäure

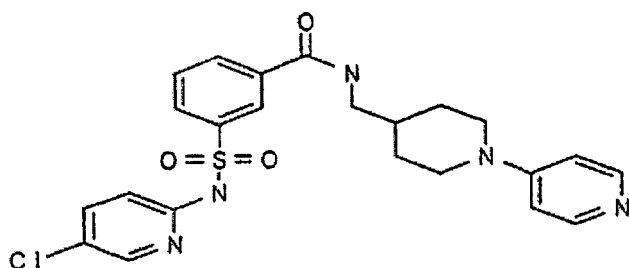
[0169] Zu einer Lösung von 1,3 g 2,4-Dichlor-benzylamin und 5 mg DMAP in 10 ml Pyridin wurde 1 g 3-Chlor-sulfonyl-benzoesäure in 10 ml Essigsäureethylester tropfenweise gegeben. Nach Rühren über Nacht wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde in 10 ml verdünnter HCl aufgenommen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet und aufkonzentriert, unter Gewinnung der Säure als einen gelben Feststoff.

(ii) 3-(2,4-Dichlor-benzylsulfamoyl)-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid

[0170] Zu einer Lösung von 100 mg 3-(2,4-Dichlor-benzylsulfamoyl)-benzoesäure in 4 ml CH_2Cl_2 wurden 259 μl N-NEM und anschließend 47 mg TOTU gegeben. Nach Rühren für 1 h bei RT wurden 172 mg C-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-methylamin-tris-trifluoracetat in 1 ml CH_2Cl_2 zugegeben und das Gemisch wurde weitere 2 h gerührt, gefolgt von Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde in 3 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung aufgenommen und durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Aufkonzentrierung unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C_{18} -Umkehrphasensäule, Elution mit einem $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ -Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

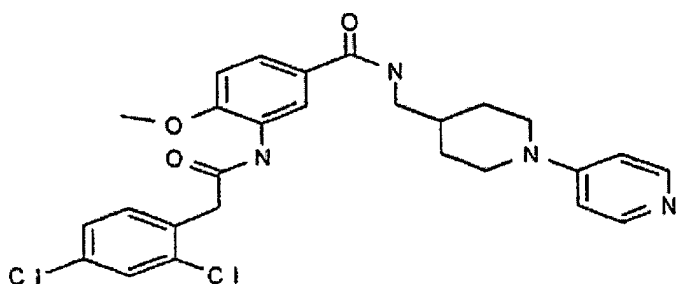
Ausbeute: 32 mg MS (ESI^+): 533, Chlor-Muster

Beispiel 99: 3-(5-Chlor-pyridin-2-ylsulfamoyl)-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid



[0171] Diese Verbindung wurde analog zu Beispiel 95, unter Anwenden von 5-Chlor-pyridin-2-ylamin als Aminkomponente, hergestellt. MS (ESI^+): 486, Chlor-Muster

Beispiel 100: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-acetylamino]-4-methoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid



(i) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-acetylamino]-4-methoxy-benzoesäuremethylester

[0172] Zu einer Lösung von 1,1 g 3-Amino-4-methoxy-benzoesäuremethylester und 1 g (2,4-Dichlor-phenyl)-essigsäure in 15 ml CH_2Cl_2 wurden 2,7 ml NEt_3 und 1,24 g BOP-Cl und 10 mg DMAP gegeben. Nach Rühren über Nacht wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand direkt durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Heptan 1:5 $\rightarrow$ 1:1 gereinigt, unter Gewinnung des Esters als ein gelbes Öl.

(ii) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-acetylamino]-4-methoxy-benzoesäure

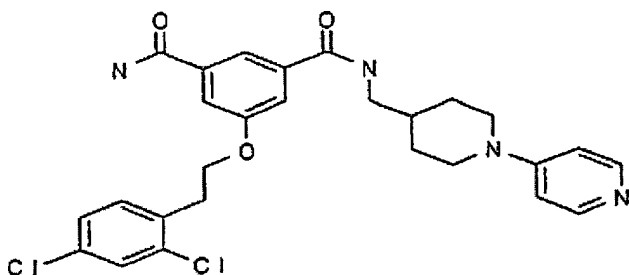
[0173] Zu einer Lösung von 400 mg 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-acetylamino]-4-methoxy-benzoesäuremethylester in 5 ml $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 2:1 wurden 56 mg Lithiumhydroxidmonohydrat gegeben und das Gemisch wurde über Nacht gerührt. Die Suspension wurde mit 5 ml konzentrierter HCl verdünnt, um die Säure auszufällen. Nach Filtration wurde der Filterkuchen zweimal mit Wasser gewaschen und dann getrocknet, unter Gewinnung der Säure als ein weißes Pulver.

(iii) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)acetylamino]-4-methoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid

[0174] Zu einer Lösung von 150 mg 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-acetylamino]-4-methoxy-benzoesäure in 4 ml CH_2Cl_2 wurden 259 μl N-NEM und anschließend 70 mg TOTU gegeben. Nach Rühren für 1 h bei RT wurden 268 mg C-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-methylamin-tris-trifluoracetat in 1 ml CH_2Cl_2 zugegeben und das Gemisch wurde weitere 2 h gerührt, gefolgt von Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde in 3 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung aufgenommen und durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Aufkonzentrierung unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C_{18} -Umkehrphasensäule, Elution mit einem $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ -Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute: 97 mg MS (ESI^+): 527, Chlor-Muster

Beispiel 101: 5-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-isophthalamid



(i) 5-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-isophthalsäuredimethylester

[0175] 1,75 g Triphenylphosphin und 1 g 5-Hydroxy-isophthalsäuredimethylester wurden in 17 ml wasserfreiem THF gelöst. Die Lösung wurde auf 0–10°C gekühlt und eine Lösung von 1 ml DEAD in 1 ml wasserfreiem THF wurde tropfenweise innerhalb 20 min zugegeben. Die Reaktion wurde auf RT erwärmt und 45 min gerührt.

Eine Lösung von 11,3 ml 2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethanol in 1 ml wasserfreiem THF wurde unter Kühlen zugegeben. Die Reaktion wurde 16 h bei RT gerührt, dann wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit n-Heptan:Essigsäureethylester/1:1 behandelt. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck getrocknet und das Produkt wurde durch Kieselgelchromatographie, durch Elution mit n-Heptan:Essigsäureethylester/4:1 bis n-Heptan:Essigsäureethylester/3:1, gereinigt.

(ii) 5-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-isophthalsäure

[0176] 500 mg 5-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-isophthalsäuredimethylester wurden in 50 ml MeOH:Wasser/3:1 gelöst. Dann wurde 1 g Lithiumhydroxidmonohydrat der Lösung zugesetzt und die Reaktion wurde 16 h bei RT und 2 h bei 50°C gerührt. Die Lösung wurde auf RT gekühlt und dann mit halb konzentrierter Salzsäure angesäuert. Die Suspension wurde unter vermindertem Druck aufkonzentriert und dann mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, unter Gewinnung eines weißen Feststoffs.

(iii) 5-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-isophthalamidsäure

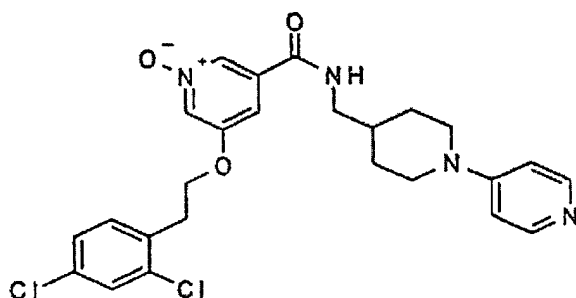
[0177] Zu einer Lösung von 100 mg 5-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-isophthalsäure in 3 ml THF wurden 46 mg N,N-Carbonyldiimidazol bei RT gegeben. Nach 1 h wurden 0,5 ml konzentrierte wässrige NH_3 -Lösung zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde weitere 4 h gerührt. Nach Aufkonzentrierung unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C_{18} -Umkehrphasensäule, Elution mit einem $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ -Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert, unter Gewinnung eines weißen Feststoffs. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

(iv) 5-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-isophthalamid

[0178] Zu einer Lösung von 40 mg 5-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-isophthalamidsäure in 2 ml CH_2Cl_2 wurden 59 μl N-NEM und anschließend 37 mg TOTU gegeben. Nach Rühren für 1 h bei RT wurden 43 mg C-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-methylamin-tris-trifluoracetat in 1 ml CH_2Cl_2 zugegeben und das Gemisch wurde weitere 2 h gerührt, gefolgt von Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde in 3 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung aufgenommen und durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Aufkonzentrierung unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C_{18} -Umkehrphasensäule, Elution mit einem $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ -Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute: 12 mg MS (ESI^+): 527, Chlor-Muster

Beispiel 102: 5-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-1-oxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-nicotinamid



(i) 5-Hydroxy-1-oxy-nicotinsäuremethylester

[0179] Zu einer Lösung von 600 mg 5-Hydroxy-nicotinsäuremethylester und 8 ml CH_2Cl_2 wurden 880 mg MCPBA bei 0°C gegeben. Nach Rühren bei RT über Nacht wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Essigsäureethylester/Heptan 1:1 extrahiert. Das Produkt wurde nach Filtration als ein weißer Feststoff isoliert und ohne weitere Reinigung in der anschließenden Reaktion verwendet.

Ausbeute: 600 mg.

(ii) 5-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-1-oxy-nicotinsäuremethylester

[0180] 1,4 g Diphenyl-2-pyridylphosphin und 600 mg 5-Hydroxy-1-oxy-nicotinsäuremethylester und 0,5 ml 2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethanol wurden in 16 ml wasserfreiem THF gelöst. Die Lösung wurde auf 0–10°C gekühlt und eine Lösung von 1,22 g Diter-butyl-azodicarboxylat in 1 ml wasserfreiem THF wurde tropfenweise innerhalb 20 min zugegeben. Die Reaktion wurde auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Nach Zugabe von 14 ml gesättigter methanolischer HCl wurde das Reaktionsgemisch 1 h gerührt und dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 gelöst und mit halb konzentrierter Salzsäure extrahiert. Die organische Schicht wurde eingedampft und der Rückstand ohne weitere Reinigung der anschließenden Reaktion unterzogen.

Ausbeute: 1,2 g

(iii) 5-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-1-oxy-nicotinsäure

[0181] 1,2 g 5-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-1-oxy-nicotinsäuremethylester wurden in 15 ml MeOH/Wasser 3:1 gelöst. Dann wurden 200 mg Lithiumhydroxidmonohydrat zu der Lösung gegeben und die Reaktion wurde 16 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde mit halb konzentrierter Salzsäure unter Ausfällung des Produkts angesäuert. Nach Filtration wurde ein weißer Feststoff erhalten.

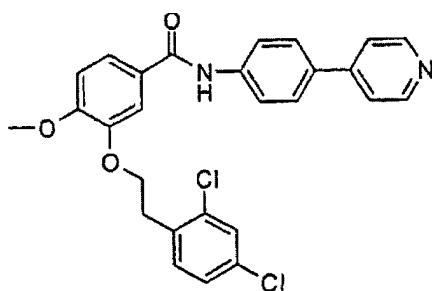
Ausbeute: 900 mg

(iv) 5-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-1-oxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-nicotinamid

[0182] Zu einer Lösung von 100 mg 5-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-1-oxy-nicotinsäure in 4 ml CH_2Cl_2 wurden 150 μl N-NEM und anschließend 50 mg TOTU gegeben. Nach Rühren für 1 h bei RT wurden 223 mg C-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-methylamin-tris-trifluoracetat in 1 ml CH_2Cl_2 zugegeben und das Gemisch wurde über Nacht gerührt, gefolgt von Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde in 3 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung aufgenommen und durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Aufkonzentrierung unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C_{18} -Umkehrphasensäule, Elution mit einem $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ -Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute: 55 mg MS (ESI^+): 501, Chlor-Muster

Beispiel 103: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-(4-pyridin-4-yl-phenyl)-benzamid



(i) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzamidoyl-4-phenyl-boronsäure

[0183] Zu einer Lösung von 3,8 g 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoesäure in 20 ml CH_2Cl_2 wurden 5,6 ml N-NEM und anschließend 3,6 g TOTU gegeben. Nach Rühren für 1 h bei RT wurde 4-Aminophenylboronsäure in 10 ml CH_2Cl_2 zugegeben und das Gemisch wurde über Nacht, gefolgt von Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde in 10 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung aufgenommen und durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Aufkonzentrierung unter vermindertem Druck wurde der Rückstand ohne weitere Reinigung der anschließenden Reaktion unterzogen.

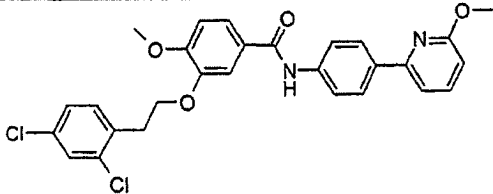
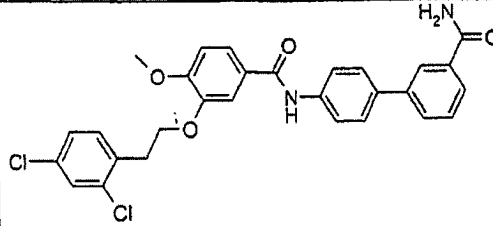
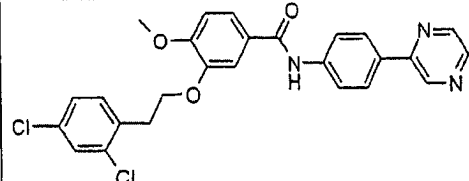
(ii) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-(4-pyridin-4-yl-phenyl)-benzamid

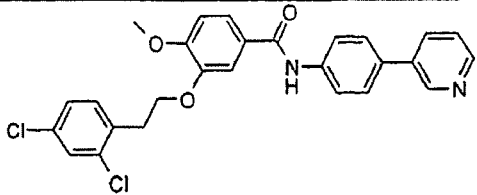
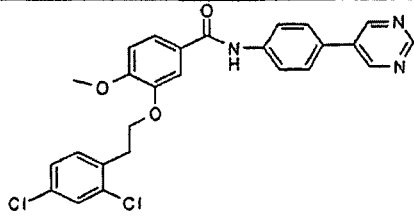
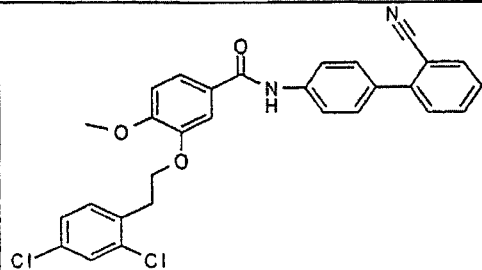
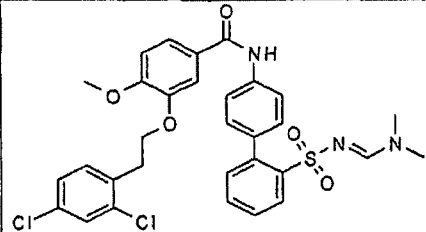
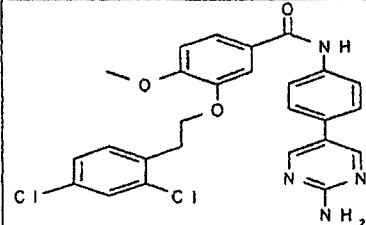
[0184] Ein Gemisch von 100 mg 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzamidoyl-4-phenyl-boronsäure, 64 mg 4-Brompyridinhydrochlorid, 0,2 ml wässriger Na_2CO_3 (10 M) in 5 ml dme wurde mit Argon für 10 min gespült. Dann wurden 5 mg $\text{Pd}(\text{PPh})_3$ unter Argon zugegeben und das Gemisch über Nacht unter Rück-

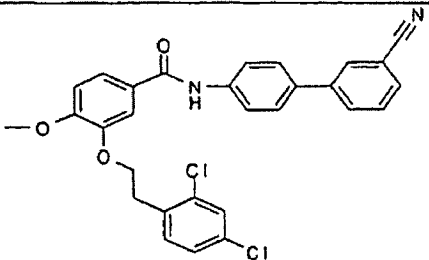
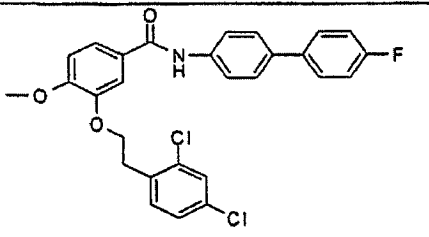
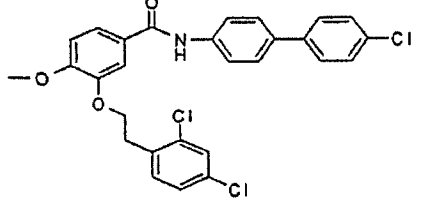
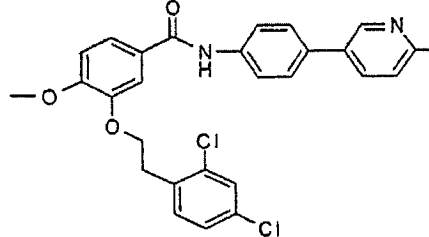
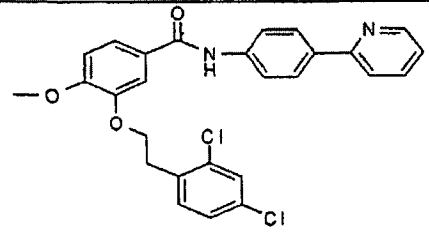
fluss erhitzt. Der Rückstand wurde in 3 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung aufgenommen und durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C_{18} -Umkehrphasensäule, Elution mit einem $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ -Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute: 8 mg MS (ESI^-): 493, Chlor-Muster

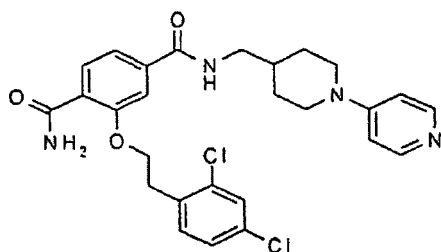
[0185] Analog zu Beispiel 103 wurden die nachstehenden Verbindungen durch ein ähnliches Verfahren hergestellt:

Beispiel	Struktur	MS (ESI^+)
104		523, Chlor-Muster
105		535, Chlor-Muster
106		494, Chlor-Muster

107		493, Chlor-Muster
108		494, Chlor-Muster
109		517, Chlor-Muster
110		626, Chlor-Muster
111		508 Chlor-Muster

112		517, Chlor-Muster
113		510, Chlor-Muster
114		528, Chlor-Muster
115		523, Chlor-Muster
116		493, Chlor-Muster

Beispiel 117: 2-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-N4-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-terephthalamid



(i) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-terephthalamidsäuremethylester

[0186] Zu einer Lösung von 100 mg 4-Cyano-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-benzoesäuremethylester in 2 ml DMSO wurden 93 mg K_2CO_3 und 68 μ l H_2O_2 (35%) bei RT gegeben. Nach Rühren der Reaktion über Nacht wurde das Gemisch in 5 ml Essigsäureethylester und 3 ml Wasser aufgenommen und durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt anschließender Reaktion unterzogen.

Ausbeute: 103 mg

(ii) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-terephthalamidsäure

[0187] 103 mg 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-terephthalamidsäuremethylester wurden in 1,2 ml MeOH:Wasser 3:1 gelöst. 14 mg Lithiumhydroxidmonohydrat wurden zu der Lösung gegeben und die Reaktion wurde 16 h bei RT und 2 h bei 50°C gerührt. Die Lösung wurde auf RT gekühlt, dann mit halb konzentrierter Salzsäure angesäuert. Die Suspension wurde unter vermindertem Druck aufkonzentriert und dann mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, unter Gewinnung eines weißen Feststoffs.

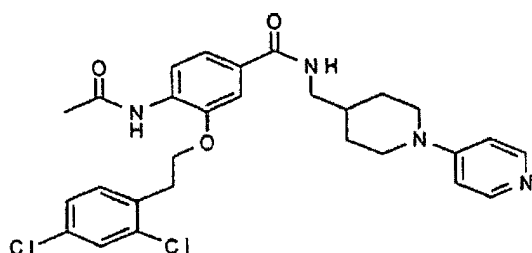
Ausbeute: 50 mg

(iii) 2-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-N4-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-terephthalamid

[0188] Zu einer Lösung von 50 mg 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-terephthalamidsäure in 2 ml CH_2Cl_2 wurden 100 μl N-NEM und anschließend 27 mg TOTU gegeben. Nach Rühren für 1 h bei RT wurden 82 mg C-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-methylamin-tris-trifluoracetat in 1 ml CH_2Cl_2 zugegeben und das Gemisch wurde für weitere 2 h gerührt, gefolgt von Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde in 3 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung aufgenommen und durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Aufkonzentrierung unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C_{18} -Umkehrphasensäule, Elution mit einem $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ -Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute: 8 mg MS (ESI^+): 527, Chlor-Muster

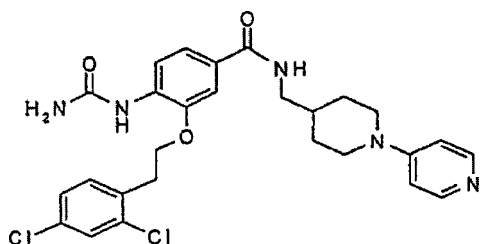
Beispiel 118: 4-Acetylamino-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid



[0189] Zu einer Lösung von 50 mg 4-Amino-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid und 42 μl NEt_3 in 1 ml Acetonitril wurden 30 μl Essigsäureanhydrid bei RT gegeben. Nach Rühren der Reaktion über Nacht wurde das Gemisch in 3 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung aufgenommen und durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Aufkonzentrierung unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C_{18} -Umkehrphasensäule, Elution mit einem $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ -Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute: 15 mg MS (ESI^+): 541, Chlor-Muster

Beispiel 119: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-4-ureido-benzamid

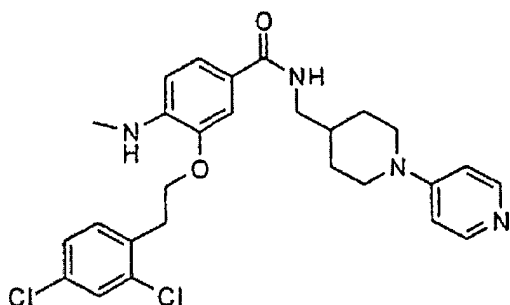


[0190] Eine Lösung von 50 mg 4-Amino-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid und 13 mg KCNO in 2 ml Essig wurde über Nacht bei RT gerührt. Das Gemisch wurde in 5 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung aufgenommen und durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution

mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Aufkonzentrierung unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C_{18} -Umkehrphasensäule, Elution mit einem $H_2O/MeCN$ -Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute: 8 mg MS (ESI⁺): 541, Chlor-Muster

Beispiel 120: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methylamino-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl-methyl)-benzamid



(i) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methylamino-benzoesäuremethylester

[0191] Zu einer Lösung von 500 mg 4-Amino-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-benzoesäuremethylester in 2,5 ml Acetonitril wurden 0,5 ml MeI gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Nach Aufkonzentrierung unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C_{18} -Umkehrphasensäule, Elution mit einem $H_2O/MeCN$ -Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

(ii) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methylamino-benzoesäure

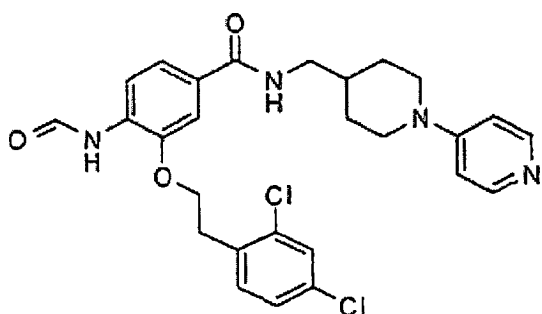
[0192] Zu einer Lösung von 100 mg 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methylamino-benzoesäuremethylester in 3 ml MeOH:Wasser 3:1 wurden 14 mg Lithiumhydroxidmonohydrat gegeben und die Reaktion wurde 16 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde mit halb konzentrierter Salzsäure angesäuert und das Lösungsmittel wurde verdampft. Die rohe Säure wurde anschließend Amidkuppeln ohne weitere Reinigung unterzogen.

(iii) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methylamino-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl-methyl)-benzamid

[0193] Zu einer Lösung von 60 mg 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methylamino-benzoesäure in 1 ml CH_2Cl_2 wurden 100 μ l N-NEM und anschließend 30 mg TOTU gegeben. Nach Rühren für 1 h bei RT wurden 106 mg C-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-methylamin-tris-trifluoracetat in 1 ml CH_2Cl_2 zugegeben und das Gemisch wurde über Nacht gerührt, gefolgt von Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde in 3 ml gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung aufgenommen und durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Aufkonzentrierung unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C_{18} -Umkehrphasensäule, Elution mit einem $H_2O/MeCN$ -Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute: 12 mg MS (ESI⁺): 513, Chlor-Muster

Beispiel 121: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-formylamino-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid

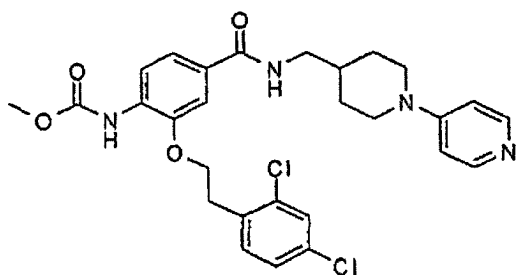


[0194] Eine Lösung von 50 mg 4-Amino-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid in 0,2 ml Ameisensäure wurde 1 h auf 100°C erhitzt. Das Gemisch wurde durch präparative HPLC (C₁₈-Umkehrphasensäule, Elution mit einem H₂O/MeCN-Gradienten mit 0,5% TFA) gereinigt und die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute: 25 mg MS (ESI⁺): 527, Chlor-Muster

Beispiel 122:

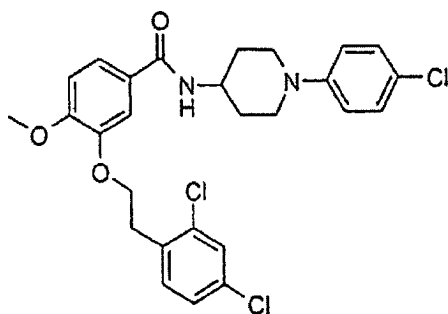
{2-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-[(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-carbamoyl]-phenyl}-c
arbamidsäuremethylester



[0195] Zu einer Lösung von 50 mg 4-Amino-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid, 20 µl NEt₃ in 1 ml CH₂Cl₂ wurden 10 µl Chlorameisensäuremethylester bei RT gegeben. Nach Rühren über Nacht wurde das Gemisch aufkonzentriert und durch präparative HPLC (C₁₈-Umkehrphasensäule, Elution mit einem H₂O/MeCN-Gradienten mit 0,5% TFA) gereinigt und die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute: 25 mg MS (ESI⁺): 557, Chlor-Muster

Beispiel 123: N-[1-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-4-yl]-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzamid



(i) 4-{3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester

[0196] Zu einer Lösung von 1 g 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoesäure in 15 ml CH₂Cl₂ wurden 1,5 ml N-NEM und anschließend 962 mg TOTU gegeben. Nach Rühren für 1 h bei RT wurden 881 mg Boc-(4-Amino)piperidin in 5 ml CH₂Cl₂ zugegeben und das Gemisch wurde weitere 2 h gerührt, gefolgt von Zu-

gabe von 20 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung. Die organische Schicht wurde abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde aus Essigsäureethylester/Heptan umkristallisiert, unter Bereitstellung eines weißen Pulvers.

Ausbeute: 1,4 g

(ii) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-piperidin-4-yl-benzamid

[0197] 1,4 g 4-{3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester wurden in 20 ml HCl in Ethanol bei RT suspendiert. Nach 2 h wurde eine klare Lösung erhalten. Zugabe von 50 ml Toluol, gefolgt von Verdampfung des Lösungsmittels, und wiederholte gemeinsame Verdampfung des Rückstands mit Toluol ergab das Produkt als einen weißen Schaum.

Ausbeute: 1 g

(iii) N-[1-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-4-yl]-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzamid

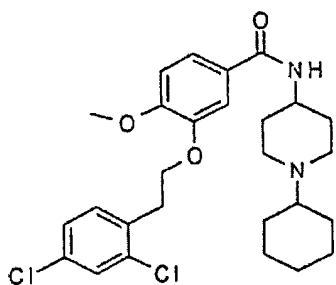
[0198] Ein Gemisch von 100 mg 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-piperidin-4-yl-benzamidhydrochlorid (0,2 mMol), 62 mg (0,33 mMol) 4-Bromchlorbenzol, 73 mg Natrium-t-butoxid in 5 ml Dioxan wurde für 10 min mit Argon gespült. Dann wurden 37 mg 2-(Dicyclohexylphosphino)biphenyl und 20 mg $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ unter Argon zugegeben und das Gemisch über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Der Rückstand wurde in 3 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung aufgenommen und durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C_{18} -Umkehrphasensäule, Elution mit einem $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ -Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute: 3 mg MS (ESI+): 533, Chlor-Muster

[0199] Analog zu Beispiel 123 wurden die nachstehenden Verbindungen durch ein ähnliches Verfahren hergestellt:

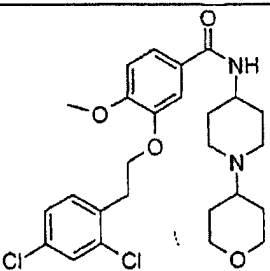
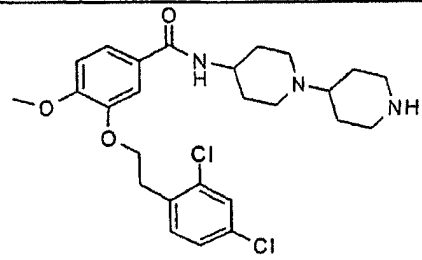
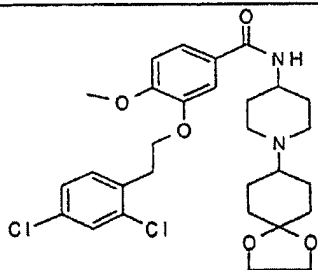
Beispiel	Struktur	MS (ESI+)
124		530, Chlor-Muster
125		516, Chlor-Muster
126		501, Chlor-Muster
127		524, Chlor-Muster

Beispiel 128: N-(1-Cyclohexyl-piperidin-4-yl)-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzamid

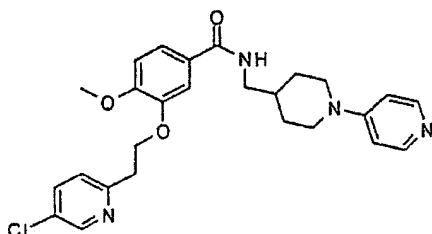


[0200] Zu einer Lösung von 100 mg 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-piperidin-4-yl-benzamid-hydrochlorid und 43 mg Cyclohexanon in 2 ml Acetonitril wurden 27 mg $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ eingeführt. Nach Rühren bei RT über Nacht wurde das Reaktionsgemisch 4 h auf 80°C erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C_{18} -Umkehrphasensäule, Elution mit einem $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ -Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.
Ausbeute: 26 mg MS (ESI⁺): 505, Chlor-Muster

[0201] Analog zu Beispiel 128 wurden die nachstehenden Verbindungen durch ein ähnliches Verfahren hergestellt:

Beispiel	Struktur	MS (ESI+)
129		507, Chlor-Muster
130		506, Chlor-Muster
131		563, Chlor-Muster

Beispiel 132: 3-[2-(5-Chlor-pyridin-2-yl)-ethoxy]-4-methoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid



(i) 5-Chlor-2-vinyl-pyridin

[0202] Eine Lösung von 2 g 2,5-Dichlorpyridin und 4,3 g Tributylvinylstannan in 20 ml Toluol wurde für 15 min mit Argon gespült. Dann wurden 50 mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ unter Argon zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in Essigsäureethylester und gesättigter wässriger KF-Lösung aufgenommen. Filtration durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester und Verdampfung des Lösungsmittels ergab ein hellbraunes Öl.

Ausbeute: 2 g

(ii) 2-(5-Chlor-pyridin-2-yl)-ethanol

[0203] Zu einer Lösung von 2 g 5-Chlor-2-vinyl-pyridin in 10 ml THF wurden tropfenweise 86 ml einer 9-BBN-Lösung in THF (0,5 M) bei RT gegeben. Nach 1 h wurden 2, 2 ml einer wässrigen NaOH-Lösung (10%) vorsichtig zugegeben, gefolgt von der Zugabe von 25 ml H_2O_2 (35%). Dieses Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Dann wurden gesättigte Na_2SO_3 -Lösung und 20 ml Essigsäureethylester zugegeben und die organische Schicht wurde abgetrennt. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C_{18} -Umkehrphasensäule, Elution mit einem $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ -Gradienten mit

0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute: 1,5 g

(iii) 3-[2-(5-Chlor-pyridin-2-yl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoesäuremethylester

[0204] Zu einer Lösung von 400 mg 3-Hydroxy-4-methoxybenzoesäuremethylester wurden 346 mg 2-(5-Chlor-pyridin-2-yl)-ethanol, 1800 mg polymergebundenes Triphenylphosphin (Fluka, 3 mMol Triphenylphosphin/g Harz) und 1015 µl DEAD eingeführt und das Gemisch wurde über Nacht bei RT geschüttelt. Nach Filtration, Verdampfung des Lösungsmittels, wurde der Rückstand durch präparative HPLC (C₁₈-Umkehrphasensäule, Elution mit einem H₂O/MeCN-Gradienten mit 0,5% TFA) gereinigt, und die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute: 530 mg

(iv) 3-[2-(5-Chlor-pyridin-2-yl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoesäure

[0205] 85 mg 3-[2-(5-Chlor-pyridin-2-yl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoesäuremethylester wurden in 1,2 ml MeOH:Wasser/3:1 gelöst. 30 mg Lithiumhydroxidmonohydrat wurden zu der zugesetzten Lösung gegeben und die Reaktion wurde 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit halb konzentrierter Salzsäure angesäuert. Die Suspension wurde unter vermindertem Druck aufkonzentriert, gemeinsam zweimal mit Toluol (2 × 10 ml) eingedampft und dann direkt dem anschließenden Amidkuppeln unterzogen.

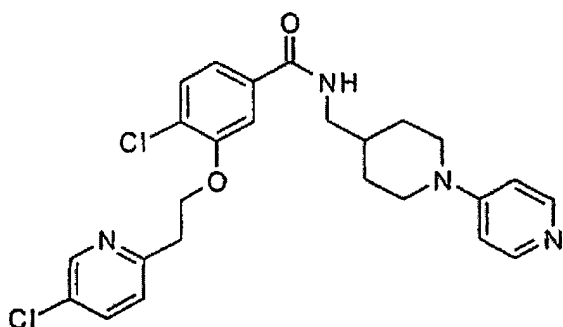
Ausbeute: 50 mg

(v) 3-[2-(5-Chlor-pyridin-2-yl)-ethoxy]-4-methoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid

[0206] Zu einer Lösung von 50 mg 3-[2-(5-Chlor-pyridin-2-yl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoesäure in 5 ml Essigsäureethylester wurden 0,1 ml NEt₃ und 100 mg BOP-Cl gegeben. Nach 30 min wurden 200 mg C-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-methylamin-tris-trifluor-acetat in 1 ml CH₂Cl₂ zugegeben und das Gemisch wurde 10 h bei RT gerührt, gefolgt von Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde in 3 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung aufgenommen und durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Aufkonzentrierung unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C₁₈-Umkehrphasensäule, Elution mit einem H₂O/MeCN-Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

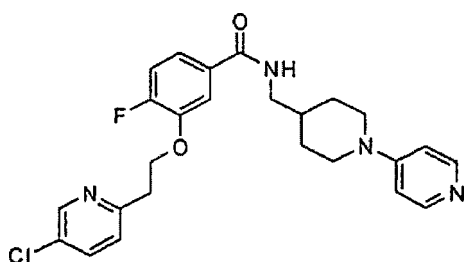
Ausbeute: 16 mg MS (ESI⁺): 480, Chlor-Muster

Beispiel 133: 4-Chlor-3-[2-(5-chlor-pyridin-2-yl)-ethoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid



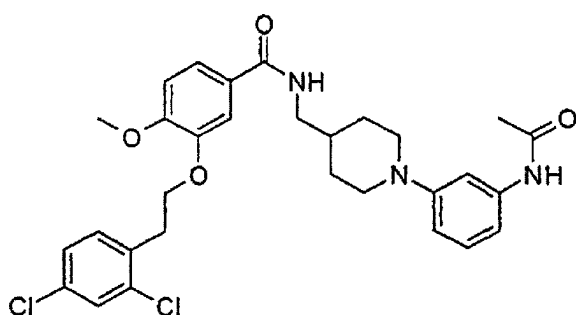
[0207] Diese Verbindung wurde analog zu Beispiel 132, unter Anwenden von 4-Chlor-3-hydroxy-benzoesäureethylester-Kupplungskomponente, hergestellt. MS (ESI⁺): 485, Chlor-Muster

Beispiel 134: 3-[2-(5-Chlor-pyridin-2-yl)-ethoxy]-4-fluor-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid



[0208] Diese Verbindung wurde analog zu Beispiel 132, unter Anwenden von 4-Fluor-3-hydroxy-benzoesäureethylester-Kupplungskomponente, hergestellt. MS (ESI⁺): 569, Chlor-Muster

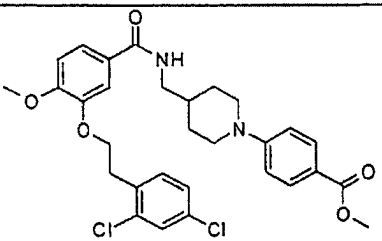
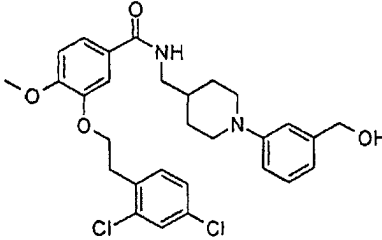
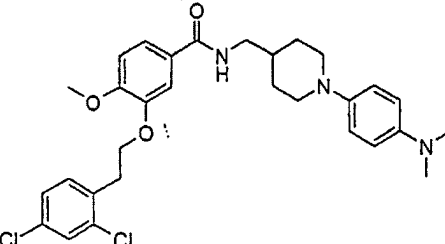
Beispiel 135: N-[1-(3-Acetylamino-phenyl)-piperidin-4-ylmethyl]-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzamid



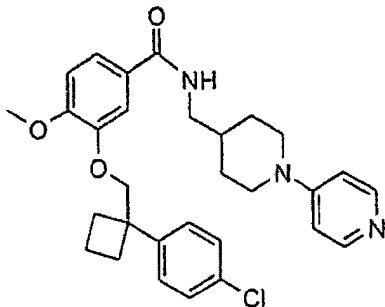
[0209] Zu einer Lösung von 50 mg 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-piperidin-4-ylmethyl-benzamidhydrochlorid wurden 38 mg 3-Acetamidoboronsäure in 1 ml CH₂Cl₂, 100 mg Molsieb 3 Å, 38,5 mg Cu(OAc)₂ und 25 µl Pyridin gegeben. Die Suspension wurde 3 Tage gerührt, dann wurden 3 ml gesättigte NaHCO₃-Lösung zugegeben und das Gemisch wurde durch eine Chem Elut[®]-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Aufkonzentrierung unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C₁₈-Umkehrphasensäule, Elution mit einem H₂O/MeCN-Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute: 2 mg MS (ESI⁺): Chlor-Muster

[0210] Analog zu Beispiel 135 wurden die nachstehenden Verbindungen durch ein ähnliches Verfahren hergestellt:

Beispiel	Struktur	MS (ESI+)
136		571, Chlor-Muster
137		543, Chlor-Muster
138		556, Chlor-Muster

Beispiel 139: 3-[1-(4-Chlor-phenyl)-cyclobutylmethoxy]-4-methoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridin-4-ylmethyl)-benzamid



(i) [1-(4-Chlor-phenyl)-cyclobutyl]-methanol

[0211] Zu einer Lösung von 1 g 1-(4-Chlor-phenyl)-cyclobutancarbonsäure in 15 ml THF wurden tropfenweise bei 0°C 9,5 ml $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ in THF (1 M) gegeben. Dann wurde das Reaktionsgemisch 2 h unter Rückfluss erhitzt und dann erneut auf 0°C gekühlt, gefolgt von vorsichtiger Zugabe von 30 ml Methanol. Nach Verdampfung der Lösungsmittel wurde der Rückstand zweimal gemeinsam mit Toluol destilliert. Das Rohprodukt wurde anschließender Reaktion ohne weitere Reinigung unterzogen.

(ii) 3-(1-(4-Chlor-phenyl)-cyclobutylmethoxy)-4-methoxy-benzoesäure

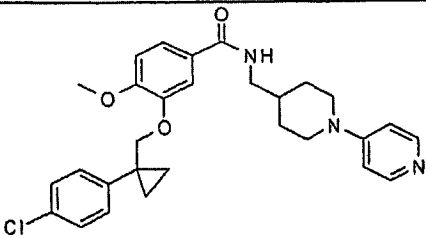
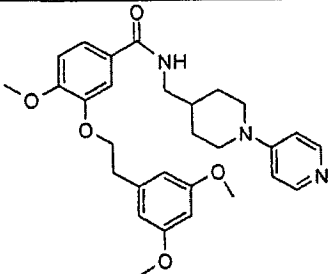
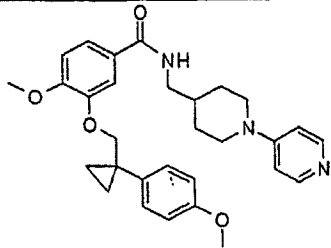
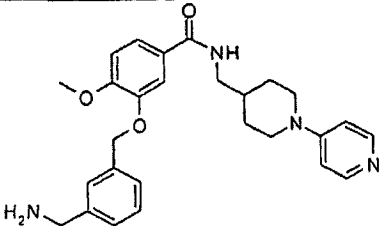
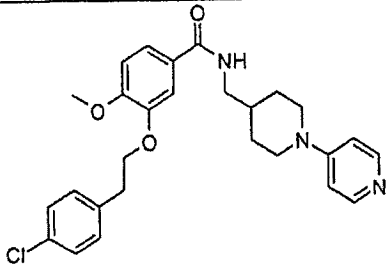
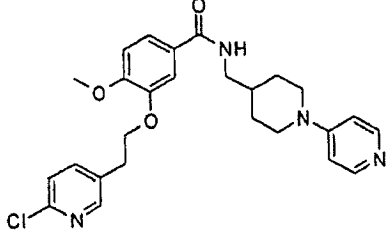
[0212] Zu einer Lösung von 300 mg 3-Hydroxy-4-methoxy-benzoesäuremethylester wurden 388 mg [1-(4-Chlor-phenyl)-cyclobutyl]-methanol, 1645 mg polymergebundenes Triphenylphosphin (Fluka, 3 mMol Triphenylphosphin/g Harz) und 762 μl DEAD eingeführt und das Gemisch über Nacht bei RT geschüttelt. Nach Filtration, Verdampfung des Lösungsmittels, wurde der Rückstand in 5 ml $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 3:1 aufgenommen und 20 mg LiOH-Monohydrat wurden zugegeben. Nach Erhitzen des Gemisches für 2 h auf 60°C wurde das Gemisch mit halb konzentrierter HCl angesäuert und durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Aufkonzentrierung unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt nachfolgendem Amidkuppeln ohne weitere Reinigung unterzogen.

(iii) 3-[1-(4-Chlor-phenyl)-cyclobutylmethoxy]-4-methoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid

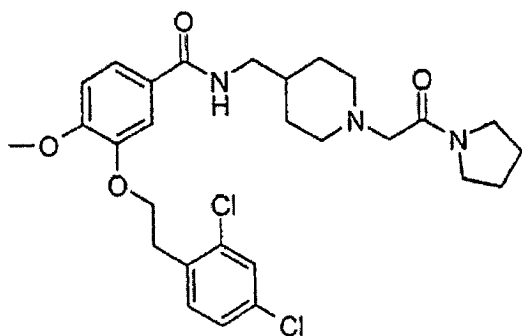
[0213] Zu einer Lösung von 50 mg Säure in 5 ml Essigsäureethylester wurden 0,1 ml NEt_3 und 100 mg BOP-Cl gegeben. Nach 30 min wurden 111 mg C-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-methylamin-tris-trifluoracetat in 1 ml CH_2Cl_2 zugegeben und das Gemisch 10 h bei RT gerührt, gefolgt von Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde in 3 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung aufgenommen und durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Aufkonzentrierung unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C_{18} -Umkehrphasensäule, Elution mit einem $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ -Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute: 10 mg MS (ESI^+): 520, Chlor-Muster

[0214] Analog zu Beispiel 139 wurden die nachstehenden Verbindungen durch ein ähnliches Verfahren hergestellt:

Beispiel	Struktur	MS (ESI+)
140		506, Chlor-Muster
141		505, Chlor-Muster
142		502, Chlor-Muster
143		460, Chlor-Muster
144		480, Chlor-Muster
145		480, Chlor-Muster

Beispiel 146: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-[1-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperidin-4-yl-methyl]-benzamid



(i) [4-({3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-methyl)-piperidin-1-yl]-essigsäure

[0215] Zu 1 g 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-piperidin-4-ylmethyl-benzamidhydrochlorid und 400 mg NaOH in 50 ml EtOH/H₂O 1:1 wurden 0,35 g Bromessigsäure bei RT gegeben. Nach Rühren über Nacht wurde das Reaktionsgemisch mit halb konzentrierter HCl angesäuert. Nach Verdampfung des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Toluol gemeinsam verdampft. Der wachsartige braune Feststoff wurde anschließender Reaktion ohne weitere Reinigung unterzogen.

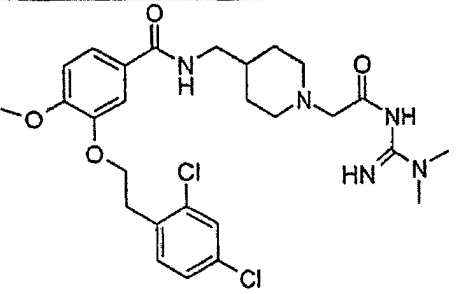
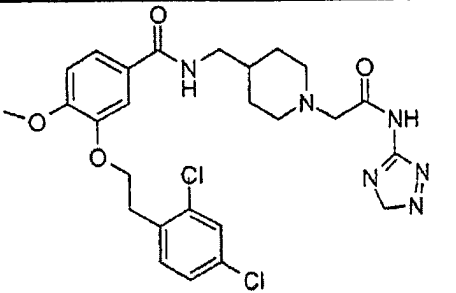
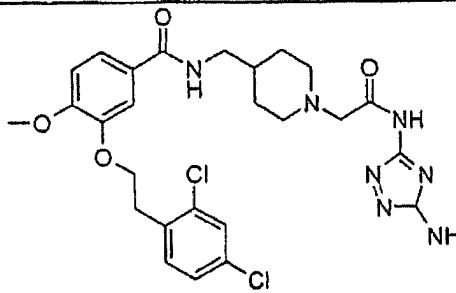
Ausbeute: 1,1 g

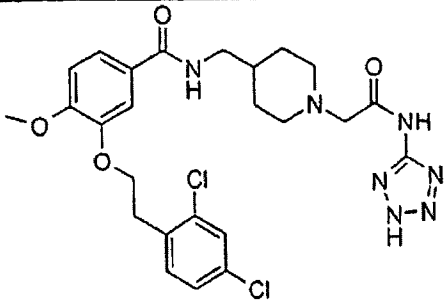
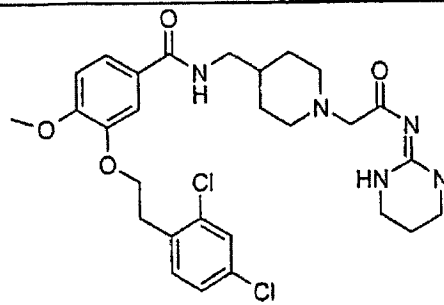
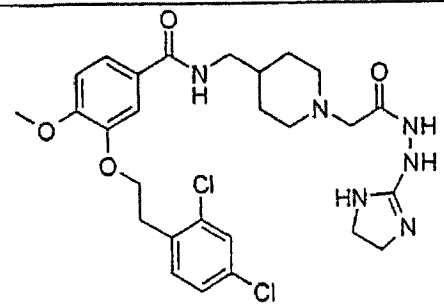
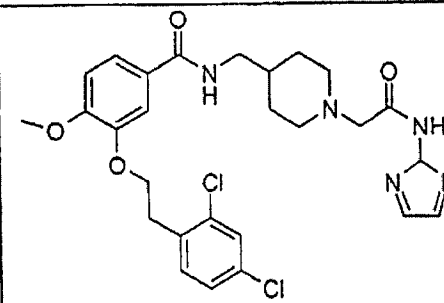
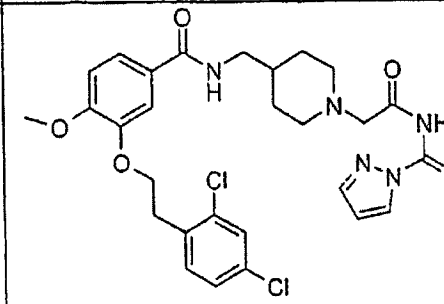
(ii) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-[1-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperidin-4-ylmethyl]-benzamid

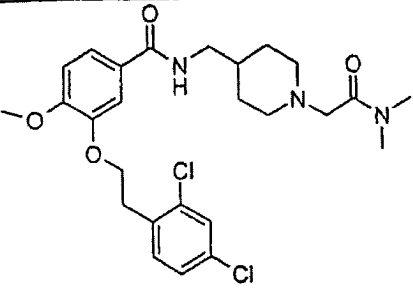
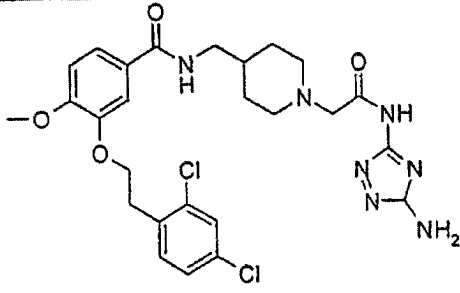
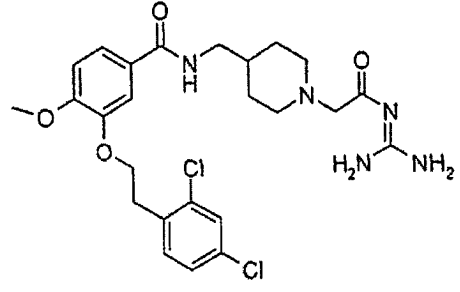
[0216] Zu einer Lösung von 60 mg [4-({3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-methyl)-piperidin-1-yl]-essigsäure, 100 µl NEt₃ in 2 ml THF wurden 30 mg CDI gegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei RT gerührt. Dann wurden 18 mg Pyrrolidin zugegeben und die Reaktion wurde weitere 16 h gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand direkt durch präparative HPLC (C₁₈-Umkehrphasensäule, Elution mit einem H₂O/MeCN-Gradienten mit 0,5% TFA) gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute: 12 mg MS (ESI⁺): 547, Chlor-Muster

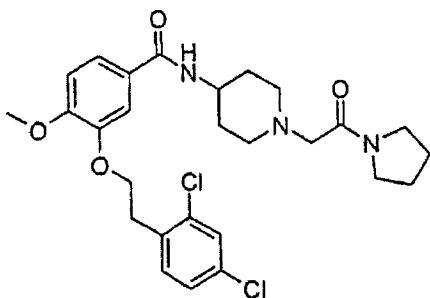
[0217] Analog zu Beispiel 146 wurden die nachstehenden Verbindungen durch ein ähnliches Verfahren hergestellt:

Beispiel	Struktur	MS (ESI+)
147		564, Chlor-Muster
148		564, Chlor-Muster
149		576, Chlor-Muster

150		562, Chlor-Muster
151		576, Chlor-Muster
152		577, Chlor-Muster
153		560, Chlor-Muster
154		587, Chlor-Muster

155		522, Chlor-Muster
156		576, Chlor-Muster
157		536, Chlor-Muster

Beispiel 158: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-[1-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperidin-4-yl]-benzamid



(i) (4-[3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino]-piperidin-1-yl)-essigsäure

[0218] Zu 360 mg 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-piperidin-4-yl-benzamidhydrochlorid und 162 mg NaOH in 20 ml EtOH/H₂O 1:1 wurden 142 mg Bromessigsäure bei RT gegeben. Nach Rühren über Nacht wurde das Reaktionsgemisch mit halb konzentrierter HCl angesäuert. Nach Verdampfung des Lösungsmittels wurde der Rückstand gemeinsam mit Toluol verdampft. Der wachsartige braune Feststoff wurde anschließender Reaktion ohne weitere Reinigung unterzogen.

Ausbeute: 330 mg

(iii) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-[1-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperidin-4-yl]-benzamid

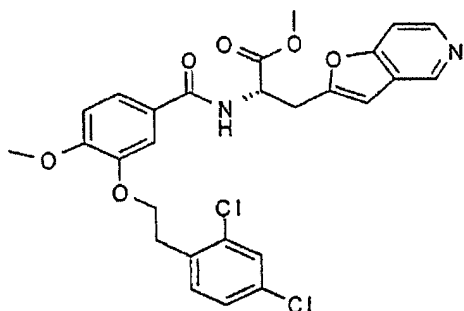
[0219] Zu einer Lösung von 60 mg (4-[3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino]-piperidin-1-yl)-essigsäure, 100 µl NEt₃ in 2 ml DMF wurden 30 mg CDI gegeben und das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei RT gerührt. Dann wurden 18 mg Pyrrolidin zugegeben und die Reaktion wurde weitere 16 h gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand direkt durch präparative HPLC (C₁₈-Umkehrphasensäule, Elution mit einem H₂O/MeCN-Gradienten mit 0,5% TFA) gereinigt. Die das Produkt enthaltenden

Fraktionen wurden eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.
Ausbeute: 22 mg MS (ESI⁺): 534, Chlor-Muster

[0220] Analog zu Beispiel 158 wurden die nachstehenden Verbindungen durch ein ähnliches Verfahren hergestellt:

Beispiel	Struktur	MS (ESI+)
159		522, Chlor-Muster
160		563, Chlor-Muster
161		537, Chlor-Muster
162		550, Chlor-Muster

Beispiel 163: 2-{3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-3-furo[3,2-c]pyridin-2-yl-propionsäuremethylester



(i) 3-Jod-pyridin-4-ol

[0221] Eine Lösung von 20 g 4-Hydroxypyridin und 13 g Na₂SO₄ in 50 ml Wasser wurde auf 100°C erhitzt. Zu diesem Gemisch wurde tropfenweise eine Lösung von 27 g I₂, 28 g KI, gegeben. Nach 3 h wurde das Gemisch

mit Essigsäureethylester gewaschen. Aufkonzentrierung der wässrigen Schicht führte zur Ausfällung des Produkts, das durch Filtration isoliert wurde:

Ausbeute: 12,5 g

(ii) 2-{3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-pent-4-insäuremethylester

[0222] Zu einer Lösung von 1 g 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoesäure in 15 ml CH_2Cl_2 wurden 1,5 ml N-NEM und anschließend 1,1 g TOTU gegeben. Nach Rühren für 1 h bei RT wurden 500 mg 2-Amino-pent-4-insäuremethylesterhydrochlorid in 5 ml CH_2Cl_2 gegeben und das Gemisch wurde über Nacht gerührt, gefolgt von Zugabe von 20 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung. Die organische Schicht wurde abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC (C_{18} -Umkehrphasensäule, Elution mit einem $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ -Gradienten mit 0,5% TFA) gereinigt und die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

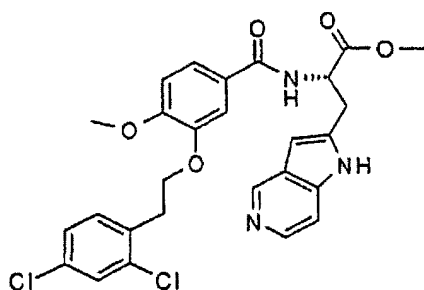
Ausbeute: 1,4 g

(iii) 2-{3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-3-furo[3,2-c]pyridin-2-yl-propionsäuremethylester

[0223] Eine Lösung von 100 mg 2-{3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-pent-4-insäuremethylester, 74 mg 3-Jod-pyridin-4-ol, 123 μl NEt_3 , 1 mg CuI in 3 ml DMF wurde 15 min mit Argon gespült. Dann wurden 8 mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ unter Argon zugegeben und das Gemisch wurde 2 h auf 100°C erhitzt. Nach Kühlen auf 50°C wurden 66 μl DBU zugegeben, gefolgt von Rühren für 2 h bei dieser Temperatur. Der Rückstand wurde in 3 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung aufgenommen und durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C_{18} -Umkehrphasensäule, Elution mit einem $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ -Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute: 6 mg

Beispiel 164: 2-{3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-3-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-yl)-proionsäuremethylester



(i) (3-Jod-pyridin-4-yl)-carbamidsäure-tert-butylester

[0224] Zu einer Lösung von 20 g 4-Aminopyridin in 50 ml Essigsäure wurden 46 g ICl bei RT gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h auf 100°C erhitzt und dann mit 100 ml Wasser gestoppt. Der pH-Wert wurde durch Zugabe von Na_2CO_3 -Lösung auf 9 eingestellt, gefolgt von der Zugabe von Na_2SO_3 . Extraktion der wässrigen Lösung wurde mit Essigsäureethylester ausgeführt. Die organische Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 70 ml CH_2Cl_2 und 15 ml NEt_3 gelöst. Dann wurden 20 g Boc_2O bei RT zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand an Kieselgel mit Heptan/Essigsäureethylester chromatographiert, unter Gewinnung eines braunen Feststoffs.

Ausbeute: 20 g

(ii)

2-(2-{3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-2-methoxycarbonyl-ethyl)-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-carbonsäure-tert-butylester

[0225] Eine Lösung von 100 mg 2-{3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-pent-4-in-

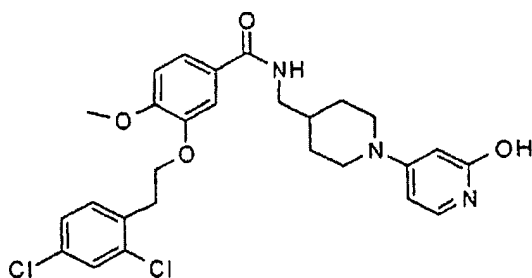
säuremethylester, 106 mg (3-Jod-pyridin-4-yl)-carbamidsäure-tert-butylester, 123 µl NEt_3 , 1 mg CuI in 3 ml DMF wurde 15 min mit Argon gespült. Dann wurden 8 mg $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ unter Argon zugegeben und das Gemisch wurde 2 h auf 100°C erhitzt. Nach Kühlen auf 50°C wurden 66 µl DBU zugegeben, gefolgt von Rühren für 2 h bei dieser Temperatur. Der Rückstand wurde in 3 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung aufgenommen und durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C_{18} -Umkehrphasensäule, Elution mit einem $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ -Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute: 9 mg

(iii) 2-{3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxybenzoylamino}-3-(1H-pyrrolo[3,2c]pyridin-2-yl)-propionsäuremethylester

[0226] Zu einer Lösung von 9 mg 2-(2-{3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-2-methoxycarbonyl-ethyl)-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-carbonsäure-tert-butylester in 1 ml CH_2Cl_2 wurden 0,5 ml TFA tropfenweise bei 0°C gegeben. Nach 1 h wurden 5 ml Toluol zugegeben und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, unter Gewinnung eines braunen Schaums. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten. Ausbeute: 5 mg

Beispiel 165: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-N-(2'-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-4-methoxy-benzamid



(i) (2'-Hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-carbamidsäure-tert-butylester

[0227] Zu einer Lösung von 500 mg 2,4-Dihydroxypyridin in DMF wurden 216 mg NaH (60% in Mineralöl) bei RT gegeben. Nach 30 min wurde N-Phenyltrifluormethansulfonamid zugegeben und das Gemisch 1 h gerührt. Dann wurden 960 mg (Boc-Aminomethyl)piperidin zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt. Nach von Wasser und Extraktion mit Essigsäureethylester wurde die organische Schicht über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C_{18} -Umkehrphasensäule, Elution mit einem $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ -Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten. Ausbeute: 1,2 g

(ii) 4-Aminomethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-2'-ol

[0228] Zu einer Lösung von 500 mg (2'-Hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-carbamidsäure-tert-butylester in 5 ml CH_2Cl_2 wurden 3 ml TFA tropfenweise bei 0°C gegeben. Nach 16 h wurden 20 ml Toluol zugegeben und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, unter Gewinnung eines braunen Schaums. Ausbeute: 503 mg

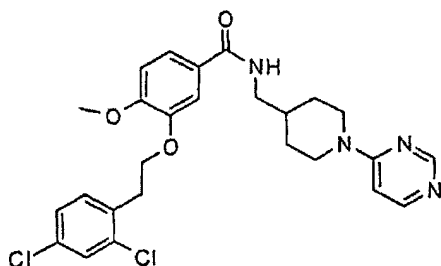
(iii) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-N-(2'-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-4-methoxy-benzamid

[0229] Zu einer Lösung von 200 mg 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoesäure in 5 ml CH_2Cl_2 wurden 300 µl N-NEM und anschließend 192 mg TOTU gegeben. Nach Rühren für 1 h bei RT wurden 243 mg 4-Aminomethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-2'-ol-tris-trifluoracetat in 1 ml CH_2Cl_2 zugegeben und das Gemisch wurde über Nacht gerührt, gefolgt von Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde in 5 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung aufgenommen und durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Aufkonzentrierung unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C_{18} -Umkehrphasensäule, Elution mit einem $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ -Gradienten mit 0,5%

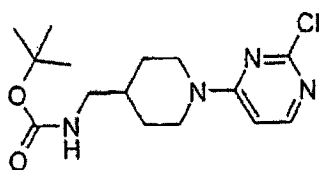
TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute: 85 g MS (ESI⁺): 530, Chlor-Muster

Beispiel 166: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-(1-pyrimidin-4-yl-piperidin-4-ylmethyl)-benzamid



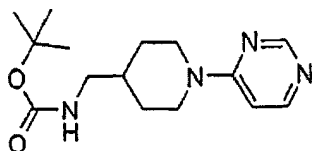
(i) [1-(2-Chlorpyrimidin-4-yl)-piperidin-4-ylmethyl]-carbamidsäure-tert-butylester



[0230] Piperidin-4-ylmethylcarbamidsäure-tert-butylester (2 g, 9,33 mMol), 2,4-Dichlorpyrimidin (1,67 g, 11,2 mMol) und Ethyldiisopropylamin (2,41 g, 18,66 mMol) wurden in 100 ml Ethanol 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft, in Essigsäureethylester gelöst und mit wässriger Lösung (pH 4) extrahiert. Die organische Schicht wurde mit MgSO₄ getrocknet und eingedampft, unter Gewinnung eines Gemisches des Hauptisomers [1-(2-Chlor-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-ylmethyl]-carbamidsäure-tert-butylester und Spuren von [1-(4-Chlor-pyrimidin-2-yl)-piperidin-4-ylmethyl]-carbamidsäure-tert-butylester.

Ausbeute: 2,67 g (87%) MS: 327, 1/329,1 (M + H)⁺.

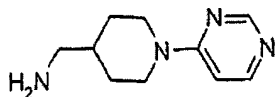
(ii) (1-Pyrimidin-4-yl-piperidin-4-ylmethyl)-carbamidsäure-tert-butylester



[0231] [1-(2-Chlor-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-ylmethyl]-carbamidsäure-tert-butylester (400 mg) wurde in 100 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 50 mg Palladium-auf-Aktivkohle (10%) wurde Wasserstoff in eine Schüttelapparatur für 3 Stunden eingeleitet. Nach Abfiltration des Katalysators wurde die Lösung eingedampft.

Ausbeute: 350 mg MS: 293,2 (M + H)⁺.

(iii) C-(1-Pyrimidin-4-yl-piperidin-4-yl)-methylamin



[0232] (1-Pyrimidin-4-yl-piperidin-4-ylmethyl)-carbamidsäure-tert-butylester (400 mg) und 50%ige wässrige Trifluoressigsäure (5 ml) wurden 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute: 519 mg MS: 193,2 (M + H)⁺.

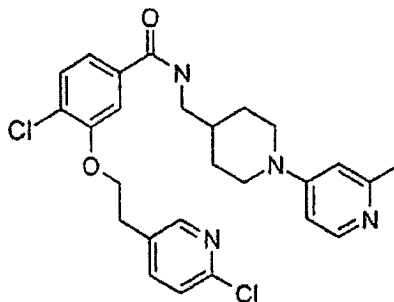
(iv) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-(1-pyrimidin-4-yl-piperidin-4-ylmethyl)-benzamid

[0233] Zu einer Lösung von 70 mg 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoesäure in 3 ml CH₂Cl₂ wurden 200 µl N-NEM und anschließend 120 mg TOTU gegeben. Nach Rühren für 1 h bei RT wurden 120 mg C-(1-Pyrimidin-4-yl-piperidin-4-yl)-methylamin-tris-trifluoracetat in 1 ml CH₂Cl₂ zugegeben und das Gemisch

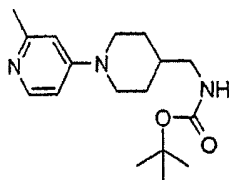
wurde über Nacht gerührt, gefolgt von Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde in 5 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung aufgenommen und durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Aufkonzentrierung unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C_{18} -Umkehrphasensäule, Elution mit einem $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ -Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute: 8 mg MS (ESI^+): 515, Chlor-Muster

Beispiel 167: 4-Chlor-3-[2-(6-chlor-pyridin-3-yl)-ethoxy]-N-(2'-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid

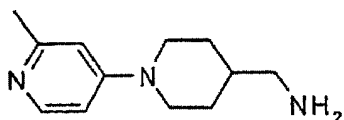


(i) (2'-Methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-methyl)-carbamidsäure-tert-butylester



[0234] Eine Suspension von 1 g Piperidin-4-ylmethyl-carbamidsäure-tBu-ester, 0,65 g 4-Chlorpicolin in 5 ml $\text{n-BuOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{NEt}_3$ 1:1:1 wurde 3 Tage unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:1 -> 50:1 -> 10:1 – 5:1 gereinigt, unter Gewinnung eines weißen Feststoffs.

(ii) C-(2'-Methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-methylamin-tris-trifluoracetat



[0235] Zu einer Lösung von 1,24 (2'-Methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-carbamidsäure-tert-butylester in 5 ml CH_2Cl_2 wurden 2 ml TFA bei RT gegeben. Nach Rühren für 30 min wurde die Lösung mit 20 ml Toluol verdünnt und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde gemeinsam mit Toluol zweimal destilliert und dann in anschließenden Reaktionen ohne weitere Reinigung verwendet.

(iii) 4-Chlor-3-[2-(6-chlor-pyridin-3-yl)-ethoxy]-N-(2'-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid

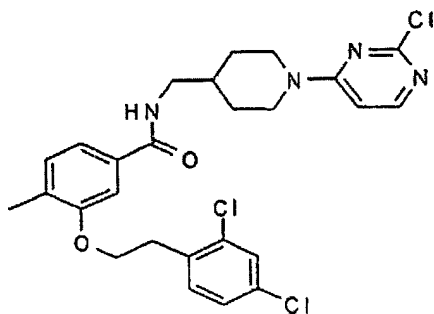
[0236] Zu einer Lösung von 100 mg 3-[2-(5-Chlor-pyridin-2-yl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoesäure 5 ml Essigsäureethylester wurden 0,1 ml NEt_3 und 150 mg BOP-Cl gegeben. Nach 30 min wurden 124 mg C-(2'-Methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-methylamin-tris-trifluoracetat-tris-trifluor-acetat in 1 ml CH_2Cl_2 zugegeben und das Gemisch 10 h bei RT gerührt, gefolgt von Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde in 3 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung aufgenommen und durch eine Chem Elut®-Patrone durch Elution mit Essigsäureethylester filtriert. Nach Aufkonzentrierung unter vermindertem Druck und Reinigung durch präparative HPLC (C_{18} -Umkehrphasensäule, Elution mit einem $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ -Gradienten mit 0,5% TFA) wurden die das Produkt enthaltenden Fraktionen eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute: 18 mg MS (ESI^+): 484, Chlor-Muster

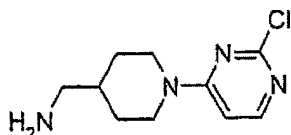
[0237] Analog zu Beispiel 167 wurden die nachstehenden Verbindungen in einem ähnlichen Verfahren hergestellt:

Beispiel	Struktur	MS (ESI+)
168		562, Chlor-Muster
169		484, Chlor-Muster
170		499, Chlor-Muster
171		494, Chlor-Muster

Beispiel 172: N-[1-(2-Chlor-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-ylmethyl]-3-[2-(2,4-dichlorphenyl)-ethoxy]-4-methyl-benzamid



(i) C-[1-(2-Chlor-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-methylamin



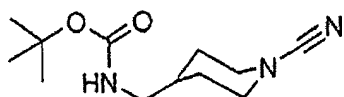
[0238] [1-(2-Chlor-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-ylmethyl]-carbamidsäure-tert-butyl-ester (200 mg) wurde mit 50% wässriger Trifluoressigsäure (5 ml) 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.
Ausbeute: 300 mg MS: 227,2/229,2 (M + H)⁺.

(ii) N-[1-(2-Chlor-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-ylmethyl]-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methyl-benzamid

[0239] 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methylbenzoesäure (50 mg, 0,15 mMol) und Triethylamin (46,7 mg, 0,46 mMol) wurden in 5 ml Dichlormethan gelöst. Nach Kühlen auf -15°C wurde Chlorameisensäureethylester (18,4 mg, 0,17 mMol) in 5 ml Dichlormethan zugegeben und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde eingedampft und der Feststoff wurde mit Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und getrocknet.
Ausbeute: 37 mg (37%) MS: 533,1/535,1 (M + H)⁺.

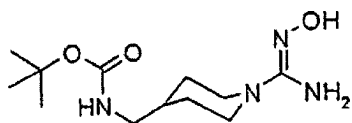
Beispiel 173: N-[1-(5-Amino-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-piperidin-4-ylmethyl]-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methyl-benzamid

(i) (1-Cyano-piperidin-4-ylmethyl)-carbamidsäure-tert-butylester



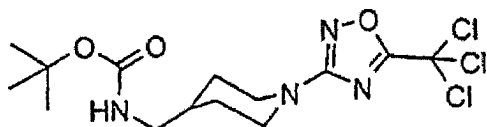
[0240] Piperidin-4-ylmethyl-carbamidsäure-tert-butyl-ester (4 g, 18,66 mMol) wurde in 120 ml Acetonitril suspendiert. Getrocknetes Kaliumcarbonat (2,837 g, 20,53 mMol) wurde zugegeben. Eine Lösung von Bromacetonitril in (3,72 ml, 5 mmolar Lösung, 18,66 mMol) wurde zugegeben (Argonatmosphäre) und das Gemisch wurde 3 Stunden gerührt. Nach Zugabe von wässriger FeSO₄-Lösung und Essigsäureethylester wurde der abgetrennte Feststoff filtriert und die organische Schicht abgetrennt, getrocknet und eingedampft.
Ausbeute: 4,04 g (90%) MS: 240,2 (M + H)⁺.

(ii) [1-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-piperidin-4-ylmethyl]-carbamidsäure-tert-butyl-ester



[0241] (1-Cyano-piperidin-4-ylmethyl)-carbamidsäure-tert-butyl-ester (2 g, 8,36 mMol), Hydroxylamin-hydrochlorid (3,48 g, 50,14 mMol) und Triethylamin (5,92 g, 58,5 mMol) wurden in 30 ml Isopropanol bei Raumtemperatur 4 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde eingedampft. Nach Zugabe von Wasser (pH 4) und Essigsäureethylester, wurde die organische Schicht abgetrennt und eingedampft.
Ausbeute: 1,3 g (57%) MS: 273,2 (M + H)⁺.

(iii) [1-(5-Trichlormethyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-piperidin-4-ylmethyl]-carbamidsäure-tert-butyl-ester

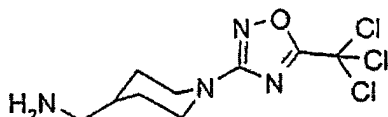


[0242] Trichloressigsäureanhydrid (1,24 g, 4 mMol) wurde bei 0°C zu einer Lösung von [1-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-piperidin-4-ylmethyl]-carbamidsäure-tert-butylester (1 g, 3,67 mMol) in 80 ml Tetrahydrofuran gegeben. Die Temperatur wurde auf Raumtemperatur erhöht und 3 Stunden gerührt. Nach Zugabe von Triethylamin

(0,74 ml, 7,34 mMol) wurde das Gemisch 2 Stunden auf 70°C erhitzt und eingedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser verdünnt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Schicht wurde mit MgSO_4 getrocknet, eingedampft und durch Säulenchromatographie (RP18, Acetonitril/Wasser) gereinigt. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute: 1,07 g (73%) MS: 399,0/401,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

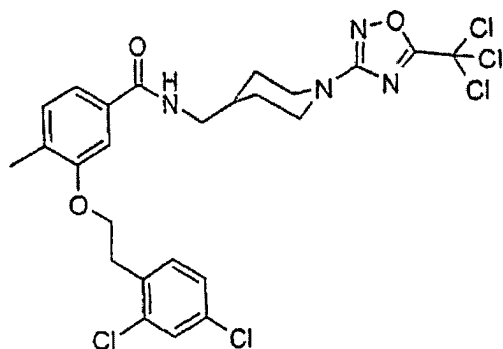
(iv) C-[1-(5-Trichlormethyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-piperidin-4-yl]-methylamin; Verbindung mit Trifluoressigsäure



[0243] [1-(5-Trichlormethyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-piperidin-4-ylmethyl]-carbamidsäure-tert-butyl-ester (500 mg, 1,25 mMol) und 30% wässrige Trifluoressigsäure (5 ml) wurden 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt enthält einen Überschuss an Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 577 mg MS: 298,9/300,9 ($\text{M} + \text{H}^+$).

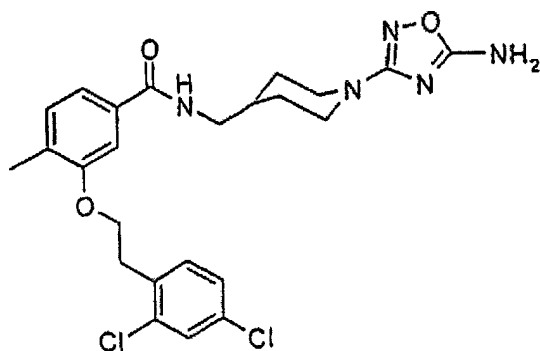
(v) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methyl-N-[1-(5-trichlormethyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-piperidin-4-ylmethyl]-benzamid



[0244] 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methyl-benzoesäure (200 mg, 0,615 mMol) wurde in 5 ml DMF gelöst. Nach Kühlen auf -15°C wurden HATU (257,34 mg, 0,676 mMol) und N-Ethylmorpholin (283,3 mg, 2,46 mMol) zugegeben. Das Gemisch wurde 15 min bei 0°C und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. C-[1-(5-Trichlormethyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-piperidin-4-yl]-methylamin; Verbindung mit Trifluoressigsäure (254,4 mg, 0,615 mMol) wurde zugegeben und das Gemisch 1 Stunde gerührt und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in Natriumbicarbonat-Lösung gelöst und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Schicht wurde mit MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Das Rohmaterial wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

Ausbeute: 250 mg.

(vi) N-[1-(5-Amino-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-piperidin-4-ylmethyl]-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methyl-benzamid; Verbindung mit Trifluoressigsäure

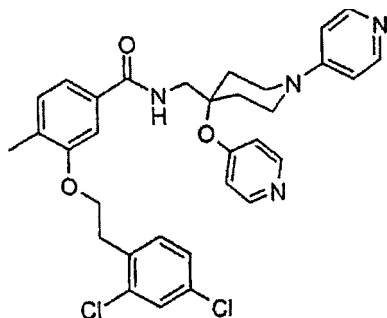


[0245] Rohes 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methyl-N-[1-(5-trichlormethyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-piperidin-4-ylmethyl]-benzamid (250 mg) wurde in 60 ml Methanol (enthaltend Ammoniak, 7 molar) in einem Auto-

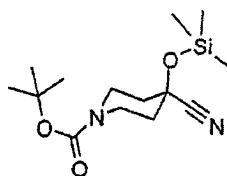
klaven bei 50 bar Druck und 50°C für 24 Stunden gelöst. Das Gemisch wurde unter vermindertem Druck eingedampft und an RP18 (5 µm) (Gradient Acetonitril/Wasser (enthaltend 0,1% Trifluoressigsäure) 90:10 bis 0:100) gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute: 18 mg MS: 504,3/506,3 (M + H)⁺.

Beispiel 174: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methyl-N-[4-(pyridin-4-yloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bi-pyridinyl-4-ylmethyl]-benzamid



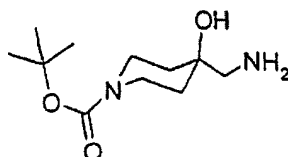
(i) 4-Cyano-4-trimethylsilanyloxy-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester



[0246] 4-Oxopiperidin-1-carbonsäure-tert-butylester (6,48 g, 32,52 mMol) wurde in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst. Bei 0°C wurden Trimethylsilylcyanid (5,08 g, 51,38 mMol) und Zinkjodid (87 mg, 0,27 mMol) zugegeben. Das Gemisch wurde 3 Stunden bei 0°C und 3 Stunden bei 60°C gerührt. Der Feststoff wurde filtriert, das Filtrat eingedampft und das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

Ausbeute: 7,54 g MS: 299,1 (M + H)⁺.

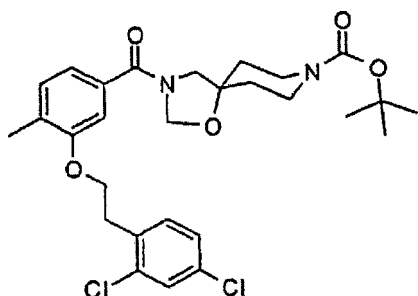
(ii) 4-Aminomethyl-4-hydroxy-piperidin-1-carbonsäuretert-butylester



[0247] 4-Cyano-4-trimethylsilanyloxypiperidin-1-carbonsäuretert-butylester (7,5 g) wurde in 100 ml Tetrahydrofuran unter Argonatmosphäre gelöst. Eine Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran (30 ml, 1 molar) wurde tropfenweise bei 0°C zugegeben. Nach Rühren für 15 Stunden bei Raumtemperatur wurde langsam Natriumhydroxid-Lösung (20%) unter Kühlen zugegeben. Der Feststoff wurde nach Verdünnung mit Essigsäureethylester abfiltriert und die organische Schicht eingedampft. Das Rohmaterial enthält ein Gemisch des gewünschten Produkts (MS: 231,2 (M + H)⁺) und den entsprechenden Trimethylsilylether (MS: 303,1 (M + H)⁺) und wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

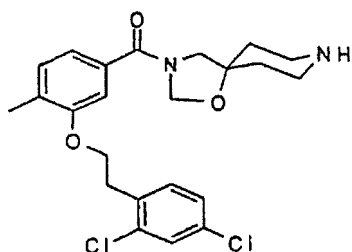
Ausbeute: 2,1 g.

(iii) 3-{3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methylbenzoyl}-1-oxa-3,8-diazaspiro-[4,5]decan-8-carbonsäure-tert-butylester



[0248] 3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)ethoxy]-4-methylbenzoesäure (330 mg, 0,922 mMol) und roher 4-Aminomethyl-4-hydroxypiperidin-1-carbonsäure-tert-butylester (212,5 mg, 0,922 mMol) wurden in 5 ml DMF gelöst. Nach Kühlen auf -15°C wurden HATU (386 mg, 1 mMol) und N-Ethylmorpholin (318,9 mg, 2,77 mMol) zugegeben. Das Gemisch wurde 2 Stunden bei 0°C und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, eingedampft und an RP18 (5 μm) (Gradient Acetonitril/Wasser 90:10 bis 0:100) gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten. Ausbeute: 155 mg (31%) MS: 549,2 (M + H)⁺.

(iv) {3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)ethoxy]-4-methylphenyl}-(1-oxa-3,8-diazaspiro[4,5]dec-3-yl)-methanon

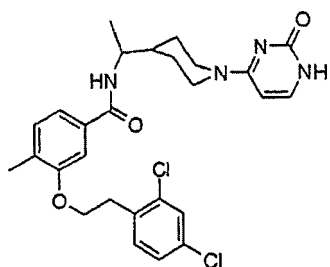


[0249] 3-{3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)ethoxy]-4-methylbenzoyl}-1-oxa-3,8-diazaspiro[4,5]decan-8-carbonsäure-tert-butylester (41 mg, 0,075 mMol) wurde mit 80% wässriger Trifluoressigsäure (2 ml) 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten. Ausbeute: 42 mg (100%) MS: 449,1/451,1 (M + H)⁺.

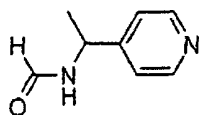
(v) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methyl-N-[4-(pyridin-4-yloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl]-benzamid

[0250] {3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)ethoxy]-4-methylphenyl}-(1-oxa-3,8-diazaspiro[4,5]dec-3-yl)methanon; Verbindung mit Trifluoressigsäure (42 mg, 0,075 mMol), 4-Chlorpyridinhydrochlorid (33,5 mg, 0,22 mMol) und Triethylamin (37,7 mg, 0,37 mMol) wurden in 10 ml n-Butanol 7 Tage unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde eingedampft und an RP18 (5 μm) (Gradient Acetonitril/Wasser (enthaltend 0,1% Trifluoressigsäure) 90:10 bis 0:100) gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten. Ausbeute: 14 mg (23%) MS: 591,3/593,3 (M + H)⁺.

Beispiel 175: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methyl-N-{1-[1-(2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-ethyl}-benzamid

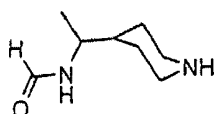


(i) N-(1-Pyridin-4-yl-ethyl)-formamid



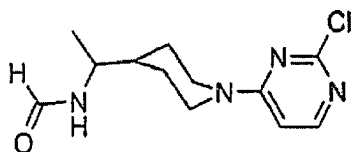
[0251] 1-Pyridin-4-yl-ethanon (24,2 g, 199,77 mMol) und 10 ml Ameisensäure wurden auf 180°C erhitzt und Formamid (126 g, 2,797 Mol) in 10 ml Ameisensäure wurde innerhalb 30 min zugegeben. Das Gemisch wurde 90 min gerührt, gekühlt und in 100 ml Wasser gegossen. Nach Zugabe von konz. Natriumhydroxid-Lösung bis pH 13 wurde das Produkt mit Diethylether extrahiert. Die organische Schicht wurde mit MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Reinigung durch Destillation (165°C/4 mbar) ergibt reines Produkt. Ausbeute: 17,9 g (60%) MS: 151,1 (M + H)⁺.

(ii) N-(1-Piperidin-4-yl-ethyl)-formamid



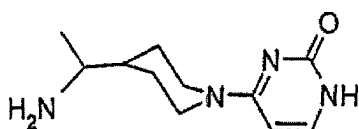
[0252] N-(1-Pyridin-4-yl-ethyl)-formamid (1,86 g, 12,38 mMol) wurde in 50 ml Essigsäure gelöst. Nach Zugabe von Rh (5% auf Al₂O₃, 307 mg) wurde das Gemisch mit 10 bar Wasserstoff und 100°C 120 Stunden hydriert. Das Gemisch wurde eingedampft und lyophilisiert. Das Rohmaterial wurde ohne Reinigung verwendet. Ausbeute: 2,52 g MS: 157,2 (M + H)⁺.

(iii) N-{1-[1-(2-Chlor-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-ethyl}-formamid



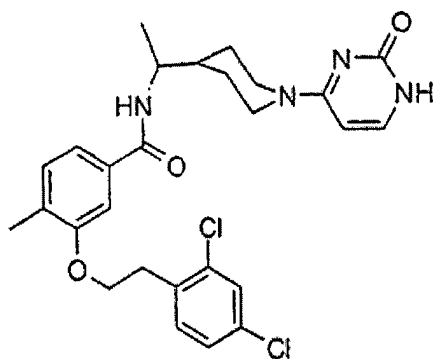
[0253] N-(1-Piperidin-4-yl-ethyl)-formamid; Verbindung mit Essigsäure (350 mg, 1,61 mMol), 2,4-Dichlorpyrimidin (265 mg, 1,78 mMol) und Ethyldiisopropylamin (848 mg, 6,56 mMol) in 20 ml Ethanol wurden 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde eingedampft und der Rückstand in Wasser gelöst und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Schicht wurde mit MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Ausbeute: 246 mg (46%) MS: 269,2 (M + H)⁺.

(vi) 4-[4-(1-Amino-ethyl)-piperidin-1-yl]-1H-pyrimidin-2-on



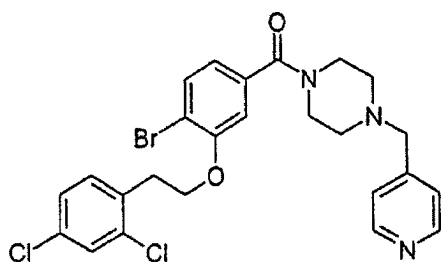
[0254] N-{1-[1-(2-Chlor-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-ethyl}-formamid (240 mg, 0,89 mMol) in 10 ml 6 N Salzsäure wurde 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde eingedampft und lyophilisiert. Ausbeute: 200 mg MS: 223,3 (M + H)⁺.

(v) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methyl-N-{1-[1-(2-oxo-1,2-dihydro-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-ethyl}-benzamid



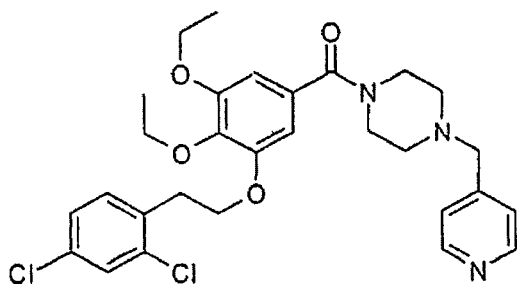
[0255] 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methyl-benzoesäure (50 mg, 0,15 mMol) und 4-[4-(1-Amino-ethyl)-piperidin-1-yl]-1H-pyrimidin-2-onhydrochlorid (39,8 mg, 0,15 mMol) wurden in 3 ml DMF gelöst. Nach Kühlen auf -15°C wurden HATU (64 mg, 0,17 mMol) und N-Ethylmorpholin (53,1 mg, 0,46 mMol) zugegeben. Das Gemisch wurde 2 Stunden bei 0°C und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, eingedampft und an RP18 (5 μm) (Gradient Acetonitril/Wasser 90:10 bis 0:100) gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden eingedampft und lyophilisiert. Das Produkt wurde als sein Trifluoracetatsalz erhalten. Ausbeute: 33 mg (40%) MS: 529,3/531,3 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Beispiel 176: {4-Brom-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-phenyl}-(4-pyridin-4-ylmethyl-piperazin-1-yl)-methanon



[0256] 0,05 g (0,13 mMol) 4-Brom-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-benzoesäure wurden in 3 ml DMF gelöst und mit 0,059 g (0,51 mMol) NEM und 0,042 g (0,13 mMol) TOTU und 0,023 g (0,13 mMol) 1-Pyridin-4-ylmethyl-piperazin behandelt. Die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wurde in Acetonitril aufgenommen und der Rückstand wurde durch präparative RP-HPLC durch Elution mit einem Gradienten von 0 bis 100 Acetonitril in Wasser (+0,01% Trifluoressigsäure) gereinigt. Nach Lyophilisierung wurde das Produkt als sein Trifluoracetatsalz erhalten. Ausbeute: 44,4 mg. MS (ES^+): $m/e = 550$ ($\text{M} + \text{H}^+$).

Beispiel 177: {3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4,5-diethoxy-phenyl}-(4-pyridin-4-ylmethyl-piperazin-1-yl)-methanon (S0013313)



(i) 3,4-Diethoxy-5-hydroxybenzoesäureethylester

[0257] 5 g (25,2 mMol) 3,4,5-Trihydroxybenzoesäureethylester wurden in 20 ml DMF gelöst und bei 0°C mit 13,95 g (100,9 mMol) Kaliumcarbonat und 6,185 g (56,7 mMol) Ethylbromid behandelt. Die Lösung wurde 16

h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und die Lösung wurde dreimal mit Wasser und zweimal mit gesättigtem wässrigem Natriumchlorid gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel durch Elution mit n-Heptan/Essigsäureethylester (5/1) chromatographiert.

Ausbeute 1,2 g. MS (ES^+): $m/e = 255 (\text{M} + \text{H}^+)$.

(ii) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4,5-diethoxybenzoesäureethylester

[0258] 1,0 g (3,93 mMol) 3,4-Diethoxy-5-hydroxybenzoesäureethylester wurde in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Zu dieser Lösung wurden 0,83 g (4,33 mMol) 2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethanol, 3,93 g (äquivalent zu 11,8 mMol PPh_3) Triphenylphosphin-derivatisiertes Polystyrol und 2,05 g (11,8 mMol) DEAD gegeben. Die Lösung wurde 16 h bei RT geschüttelt. Das Polymer wurde abfiltriert und mit Essigsäureethylester gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und die Lösung wurde dreimal mit Wasser und zweimal mit gesättigtem wässrigem Natriumchlorid gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel durch Elution mit Essigsäureethylester/n-Heptan (1/5) chromatographiert.

Ausbeute 660 mg. LC-MS (ES^+): $m/e = 427 (\text{M})^+$

(iii) 3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-4,5-diethoxybenzoesäure

[0259] 0,66 g (1,54 mMol) 3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-4,5-diethoxybenzoesäureethylester wurden in 6 ml Dioxan gelöst. 5 ml Wasser und 2 N wässrige NaOH wurden zu der Lösung gegeben, um einen pH-Wert von 13 zu ergeben. Die Reaktionslösung wurde 4 h auf 60°C erhitzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf 0°C gekühlt und konzentrierte Salzsäure wurde zugegeben, um einen pH-Wert von 1–2 zu ergeben, wonach das Produkt aus der Lösung ausfiel. Die Suspension wurde 30 min gerührt, dann wurde das Produkt abfiltriert und unter vermindertem Druck getrocknet.

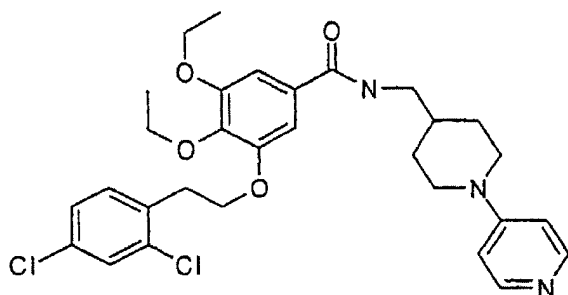
Ausbeute 0,571 g. MS (ES^+): $m/e = 399 (\text{M}^+)$.

(iv) {3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)ethoxy]-4,5-diethoxyphenyl}-(4-pyridin-4-ylmethyl-piperazin-1-yl)-methanon

[0260] 0,05 g (0,13 mMol) 3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)ethoxy]-4,5-diethoxybenzoesäure wurden in 2 ml DMF gelöst und mit 0,059 g (0,51 mMol) NEM und 0,041 g (0,13 mMol) TOTU und 0,022 g (0,13 mMol) 1-Pyridin-4-ylmethylpiperazin behandelt. Die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wurde in Acetonitril aufgenommen und der Rückstand wurde durch präparative RP-HPLC durch Elution mit einem Gradienten von 0 bis 100% Acetonitril in Wasser (+0,01 Trifluoressigsäure) gereinigt. Nach Lyophilisierung wurde das Produkt als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute 17,8 mg. MS (ES^+): $m/e = 558 (\text{M} + \text{H})^+$.

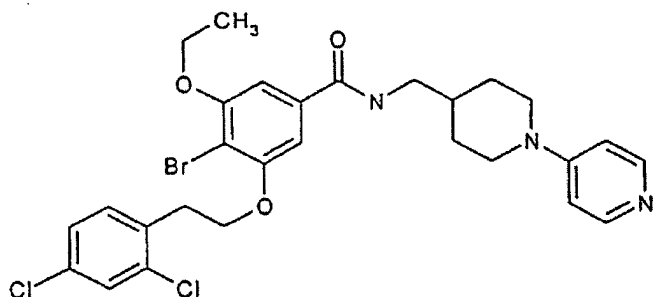
Beispiel 178: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4,5-diethoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid



[0261] 0,050 g (0,13 mMol) 3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-4,5-diethoxy-benzoesäure wurden in 2 ml DMF gelöst und mit 0,058 g (0,5 mMol) NEM und 0,041 g (0,13 mMol) TOTU und 0,067 g (0,13 mMol) C-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-methylamin-tris-trifluoracetatsalz behandelt. Die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und die Lösung wurde zweimal mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat und einmal mit gesättigtem wässrigem Natriumchlorid gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde

durch präparative RP-HPLC durch Elution mit einem Gradienten von 0 bis 100 Acetonitril in Wasser (+0,01 Trifluor-essigsäure) gereinigt. Nach Lyophilisierung wurde das Produkt als sein Trifluoracetatsalz erhalten. Ausbeute 35,3 mg. MS (ES⁺): m/e = 572 (M⁺).

Beispiel 179: 4-Brom-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-5-ethoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridin-4-ylmethyl)-benzamid (S0013436)



(i) 4-Brom-3-[2-(2,4-dichlorphenyl)-ethoxy]-5-ethoxybenzoesäureethylester

[0262] 200 mg (0,49 mMol) 4-Brom-3-[2-(2,4-dichlorphenyl)ethoxy]-5-hydroxybenzoesäure wurde in 5 ml DMF gelöst und bei 0°C mit 272 mg (1,97 mMol) Kaliumcarbonat und 537 mg (4,93 mMol) Ethylbromid behandelt. Die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und die Lösung wurde dreimal mit Wasser und zweimal mit gesättigtem wässrigem Natriumchlorid gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Ausbeute 219 mg. MS (ES⁺): m/e = 463 (M + H⁺).

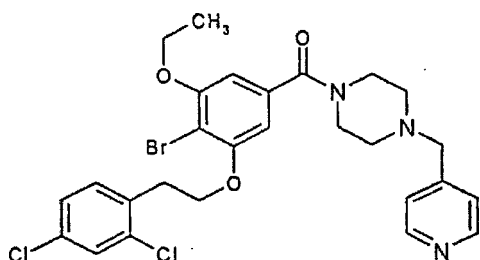
(ii) 4-Brom-3-[2-(2,4-dichlorphenyl)-ethoxy]-5-ethoxybenzoesäure

[0263] 0,21 g (0,47 mMol) 4-Brom-3-[2-(2,4-dichlorphenyl)-ethoxy]-5-ethoxybenzoesäureethylester wurden in 6 ml Dioxan gelöst. 6 ml Wasser und 2 N wässrige NaOH wurden zu der Lösung gegeben, um einen pH-Wert von 13 zu ergeben. Die Reaktionslösung wurde 4 h auf 60°C erhitzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf 0°C gekühlt und konzentrierte Salzsäure wurde zugegeben, um einen pH-Wert von 1–2 zu ergeben, wonach das Produkt aus der Lösung ausfiel. Die Suspension wurde 30 min gerührt, dann wurde das Produkt abfiltriert und unter vermindertem Druck getrocknet. Ausbeute 0,175 g. MS (ES⁺): m/e = 434 (M⁺).

(iii) 4-Brom-3-[2-(2,4-dichlorphenyl)-ethoxy]-5-ethoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridin-4-ylmethyl)-benzamid

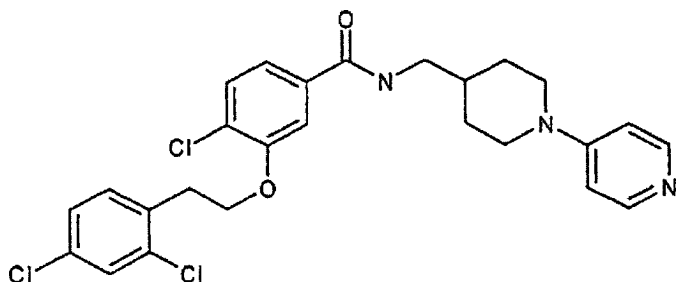
[0264] 0,050 g (0,12 mMol) 4-Brom-3-[2-(2,4-dichlorphenyl)-ethoxy]-5-ethoxybenzoesäure wurden in 3 ml DMF gelöst und mit 0,053 g (0,46 mMol) NEM und 0,038 g (0,12 mMol) TOTU und 0,061 g (0,12 mMol) C-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridin-4-yl)-methylamin-tris-trifluoracetatsalz behandelt. Die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch präparative RP-HPLC durch Elution mit einem Gradienten von 0 bis 100% Acetonitril in Wasser (+0,01% Trifluor-essigsäure) gereinigt. Nach Lyophilisierung wurde das Produkt als sein Trifluoracetatsalz erhalten. Ausbeute 42 mg. MS (ES⁺): m/e = 608 (M + H⁺).

Beispiel 180: {4-Brom-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-5-ethoxy-phenyl}-(4-pyridin-4-ylmethyl-piperazin-1-yl)-methanon (S0013437)



[0265] 0,050 g (0,12 mMol) 4-Brom-3-[2-(2,4-dichlorphenyl)-ethoxy]-5-ethoxy-benzoesäure wurden in 3 ml DMF gelöst und mit 0,053 g (0,46 mMol) NEM und 0,038 g (0,12 mMol) TOTU und 0,020 g (0,12 mMol) 1-Pyridin-4-ylmethyl-piperazin behandelt. Die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wurde in Acetonitril aufgenommen und der Rückstand wurde durch präparative RP-HPLC durch Elution mit einem Gradienten von 0 bis 100% Acetonitril in Wasser (+0,01% Trifluoressigsäure) gereinigt. Nach Lyophilisierung wurde das Produkt als sein Trifluoracetatsalz erhalten. Ausbeute 17,8 mg. MS (ES⁺): m/e = 594 (M + H)⁺.

Beispiel 181: 4-Chlor-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid (S0013438)



(i) 4-Chlor-3-hydroxy-benzoesäuremethylester

[0266] 5 g (29 mMol) 4-Chlor-3-hydroxybenzoesäure wurden in 30 ml gesättigter methanolischer HCl suspendiert und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. 20 ml gesättigte methanolische HCl wurden zugegeben und weitere 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde unter vermindertem Druck getrocknet. Ausbeute 5,3 g. MS (ES⁺): m/e = 187 (M + H)⁺.

(ii) 4-Chlor-3-[2-(2,4-dichlorphenyl)ethoxy]benzoesäuremethylester

[0267] 2,0 g (10,72 mMol) 4-Chlor-3-hydroxybenzoesäuremethylester wurden in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Zu dieser Lösung wurden 2,25 g (11,79 mMol) 2-(2,4-Dichlorphenyl)ethanol, 10,71 g (äquivalent zu 32,2 mMol PPh₃) Triphenylphosphin-derivatisiertes Polystyrol und 5,6 g (32,2 mMol) DEAD gegeben. Die Lösung wurde 16 h bei RT geschüttelt. Das Polymer wurde abfiltriert und mit Essigsäureethylester gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und die Lösung wurde dreimal mit Wasser und zweimal mit gesättigtem wässrigem Natriumchlorid gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel durch Elution mit Essigsäureethylester/n-Heptan (1/6) chromatographiert. Ausbeute 3 g. LC-MS (ES⁺): m/e = 359 (M)⁺.

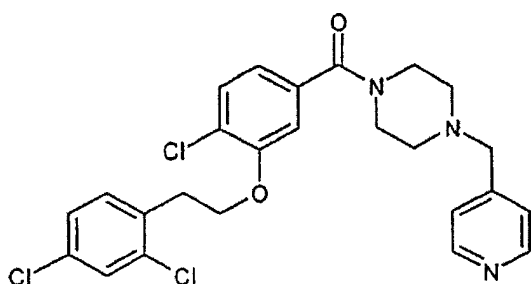
(iii) 4-Chlor-3-[2-(2,4-dichlorphenyl)ethoxy]benzoesäure

[0268] 1,0 g (2,78 mMol) 4-Chlor-3-[2-(2,4-dichlorphenyl)ethoxy]benzoesäuremethylester wurde in 10 ml Dioxan gelöst. 5 ml Wasser und 2 N wässrige NaOH wurden zu der Lösung gegeben, um einen pH-Wert von 13 zu ergeben. Die Reaktionslösung wurde 4 h auf 60°C erhitzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf 0°C gekühlt und konzentrierte Salzsäure wurde zugegeben, um einen pH-Wert von 1–2 zu ergeben, wonach das Produkt aus der Lösung ausfiel. Die Suspension wurde 30 min gerührt, dann wurde das Produkt abfiltriert und unter vermindertem Druck getrocknet. Ausbeute 0,910 g. MS (ES⁺): m/e = 345 (M⁺).

(iv) 4-Chlor-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid

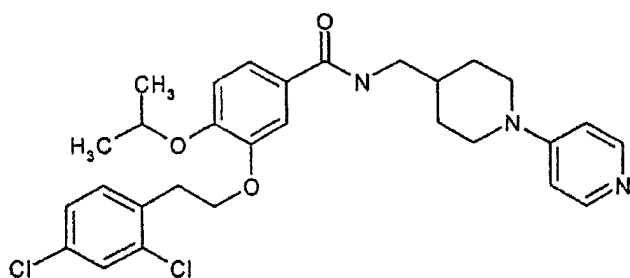
[0269] 0,050 g (0,15 mMol) 4-Chlor-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-benzoesäure wurden in 3 ml DMF gelöst und mit 0,067 g (0,58 mMol) NEM und 0,048 g (0,15 mMol) TOTU und 0,077 g (0,14 mMol) C-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-methylamin-tris-trifluoracetatsalz umgesetzt. Die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch präparative RP-HPLC durch Elution mit einem Gradienten von 0 bis 100% Acetonitril in Wasser (+0,01% Trifluoressigsäure) gereinigt. Nach Lyophilisierung wurde das Produkt als sein Trifluoracetatsalz erhalten. Ausbeute 45,7 mg. MS (ES⁺): m/e = 518 (M⁺).

Beispiel 182: {4-Chlor-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-phenyl}-(4-pyridin-4-ylmethyl-piperazin-1-yl)-methanon (S0013439)



[0270] 0,050 g (0,15 mMol) 4-Chlor-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-benzoesäure wurden in 3 ml DMF gelöst und mit 0,067 g (0,58 mMol) NEM und 0,048 g (0,15 mMol) TOTU und 0,026 g (0,15 mMol) 1-Pyridin-4-ylmethyl-piperazin behandelt. Die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch präparative RP-HPLC durch Elution mit einem Gradienten von 0 bis 100% Acetonitril in Wasser (+0,01% Trifluoressigsäure) gereinigt. Nach Lyophilisierung wurde das Produkt als sein Trifluoracetatsalz erhalten. Ausbeute 62,6 mg. MS (ES⁺): m/e = 504 (M⁺).

Beispiel 183: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-isopropoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid (S0013552)



(i) 3-Hydroxy-4-isopropoxybenzoesäureethylester

[0271] 5 g (27,5 mMol) 3,4-Dihydroxybenzoesäureethylester wurden in 110 ml DMF gelöst und bei 0°C mit 3,8 g (27,5 mMol) Kaliumcarbonat und 3,38 g (27,5 mMol) Isopropylbromid behandelt. Die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt, dann wurden weiterhin 1,014 g (8,3 mMol) Isopropylbromid zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 3 h auf 50°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und die Lösung wurde dreimal mit Wasser und zweimal mit gesättigtem wässrigem Natriumchlorid gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel durch Elution mit n-Heptan/Essigsäureethylester (5/1) chromatographiert. Ausbeute 2,45 g. MS (ES⁺): m/e = 225 (M + H⁺).

(ii) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-isopropoxybenzoesäureethylester

[0272] 1,5 g (6,69 mMol) 3-Hydroxy-4-isopropoxybenzoesäureethylester wurden in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Zu dieser Lösung wurden 1,4 g (7,36 mMol) 2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethanol, 6,7 g (äquivalent zu 20 mMol PPh₃) Triphenylphosphin-derivatisiertes Polystyrol und 3,5 g (20 mMol) DEAD gegeben. Die Lösung wurde 16 h bei RT geschüttelt. Das Polymer wurde abfiltriert und mit Essigsäureethylester gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und die Lösung wurde dreimal mit Wasser und zweimal mit gesättigtem wässrigem Natriumchlorid gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel durch Elution mit Essigsäureethylester/n-Heptan (1/6) chromatographiert. Ausbeute 0,77 g. LC-MS (ES⁺): m/e = 397 (M)⁺

(iii) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-isopropoxybenzoesäure

[0273] 0,75 g (1,89 mMol) 3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)ethoxy]-4-isopropoxybenzoesäureethylester wurden in 15 ml Dioxan gelöst. 5 ml Wasser und 2 N wässrige NaOH wurden zu der Lösung gegeben, um einen pH-Wert von 13 zu ergeben. Die Reaktionslösung wurde 4 h auf 60°C erhitzt und wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf 0°C gekühlt und konzentrierte Salzsäure wurde zugegeben, um einen pH-Wert von 1–2 zu ergeben, wonach das Produkt aus der Lösung ausfiel. Die Suspension wurde 30 min gerührt, das Produkt wurde dann abfiltriert und unter vermindertem Druck getrocknet.

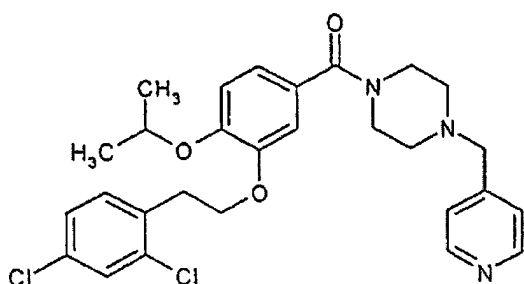
Ausbeute 0,630 g. MS (ES⁺): m/e = 369 (M⁺).

(iv) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-isopropoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid

[0274] 0,050 g (0,14 mMol) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-isopropoxybenzoesäure wurden in 3 ml DMF gelöst und mit 0,062 g (0,54 mMol) NEM und 0,044 g (0,14 mMol) TOTU und 0,072 g (0,14 mMol) C-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-methylamin-tris-trifluoracetatsalz behandelt. Die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch präparative RP-HPLC durch Elution mit einem Gradienten von 0 bis 100% Acetonitril in Wasser (+0,01% Trifluoressigsäure) gereinigt. Nach Lyophilisierung wurde das Produkt als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute 27,9 mg. MS (ES⁺): m/e = 542 (M⁺).

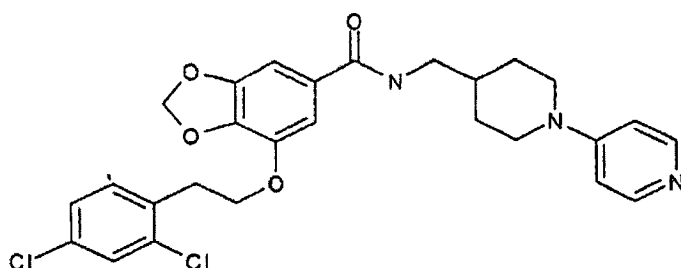
Beispiel 184: {3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-isopropoxy-phenyl}-(4-pyridin-4-ylmethyl-piperazin-1-yl)-methanon



[0275] 0,050 g (0,14 mMol) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-isopropoxybenzoesäure wurden in 3 ml DMF gelöst und mit 0,062 g (0,54 mMol) NEM und 0,044 g (0,14 mMol) TOTU und 0,024 g (0,14 mMol) 1-Pyridin-4-ylmethylpiperazin behandelt. Die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch präparative RP-HPLC durch Elution mit einem Gradienten von 0 bis 100% Acetonitril in Wasser (+0,01% Trifluoressigsäure) gereinigt. Nach Lyophilisierung wurde das Produkt als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute 44,3 mg. MS (ES⁺): m/e = 528 (M⁺).

Beispiel 185: 7-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-benzo[1,3]dioxol-5-carbonsäure-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-amid



(i) 7-Hydroxy-benzo[1,3]dioxol-5-carbonsäureethylester

[0276] 5 g (25,2 mMol) 3,4,5-Trihydroxybenzoesäureethylester wurden in 50 ml DMF gelöst und bei 0°C mit 13,95 g (101 mMol) Kaliumcarbonat und 4,39 g (25,2 mMol) Dibrommethan behandelt. Die Reaktionslösung wurde 3 h auf 60°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und die Lösung wurde dreimal mit Wasser und zweimal mit gesättigtem

wässrigem Natriumchlorid gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel durch Elution mit n-Heptan/Essigsäureethylester (3/1) chromatographiert.

Ausbeute 0,45 g. MS (ES⁺): m/e = 211 (M + H⁺).

(ii) 7-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-benzo[1,3]dioxol-5-carbonsäureethylester.

[0277] 410 mg (1,95 mMol) 7-Hydroxybenzo[1,3]dioxol-5-carbonsäureethylester wurden in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Zu dieser Lösung wurden 410 mg (2,15 mMol) 2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethanol, 1,9 g (äquivalent zu 5,85 mMol PPh₃) Triphenylphosphin-derivatisiertes Polystyrol und 1,0 g (5,85 mMol) DEAD gegeben. Die Lösung wurde 16 h bei RT geschüttelt. Das Polymer wurde abfiltriert und mit Essigsäureethylester gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und die Lösung wurde dreimal mit Wasser und zweimal mit gesättigtem wässrigem Natriumchlorid gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel durch Elution mit Essigsäureethylester/n-Heptan (1/5) chromatographiert.

Ausbeute 0,41 g. LC-MS (ES⁺): m/e = 383 (M)⁺

(iii) 7-[2-(2,4-Dichlorphenyl)ethoxy]benzo[1,3]dioxol-5-carbonsäure

[0278] 0,41 g (1,07 mMol) 7-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]benzo[1,3]dioxol-5-carbonsäureethylester wurden in 15 ml Dioxan gelöst. 5 ml Wasser und 2 N wässrige NaOH wurden zu der Lösung gegeben, um einen pH-Wert von 13 zu ergeben. Die Reaktionslösung wurde 4 h auf 60°C erhitzt und wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf 0°C gekühlt und konzentrierte Salzsäure wurde zugegeben, um einen pH-Wert von 1–2 zu ergeben, wonach das Produkt aus der Lösung ausfiel.

[0279] Die Suspension wurde 30 min gerührt, dann wurde das Produkt abfiltriert und unter vermindertem Druck getrocknet.

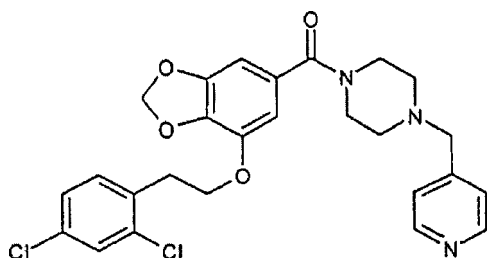
Ausbeute 0,35 g. MS (ES⁺): m/e = 355 (M⁺).

(iv) 7-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-benzo[1,3]dioxol-5-carbonsäure-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-amid

[0280] 0,050 g (0,14 mMol) 7-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-benzo[1,3]dioxol-5-carbonsäure wurden in 3 ml DMF gelöst und mit 0,065 g (0,56 mMol) NEM und 0,046 g (0,14 mMol) TOTU und 0,075 g (0,14 mMol) C-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-methylamin-tris-trifluoracetatsalz behandelt. Die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch präparative RP-HPLC durch Elution mit einem Gradienten von 0 bis 100 Acetonitril in Wasser (+0,01% Trifluoressigsäure) gereinigt. Nach Lyophilisierung wurde das Produkt als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute 47,4 mg. MS (ES⁺): m/e = 528 (M⁺).

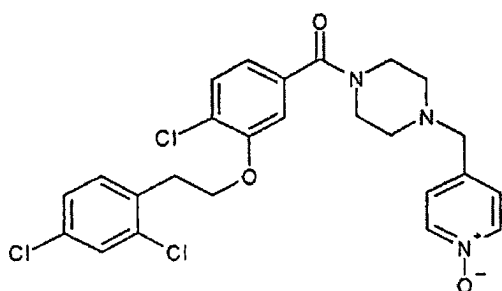
Beispiel 186: {7-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-benzo[1,3]dioxol-5-yl}-(4-pyridin-4ylmethyl-piperazin-1-yl)-methanon



[0281] 0,050 g (0,14 mMol) 7-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-benzo[1,3]dioxol-5-carbonsäure wurden in 3 ml DMF gelöst und mit 0,065 g (0,56 mMol) NEM und 0,046 g (0,14 mMol) TOTU und 0,025 g (0,14 mMol) 1-Pyridin-4-ylmethyl-piperazin behandelt. Die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch präparative RP-HPLC durch Elution mit einem Gradienten von 0 bis 100% Acetonitril in Wasser (+0,01% Trifluoressigsäure) gereinigt. Nach Lyophilisierung wurde das Produkt als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute 74,9 mg. MS (ES⁺): m/e = 514 (M⁺).

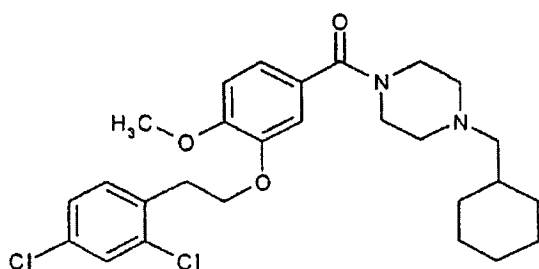
Beispiel 187: {4-Chlor-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-phenyl}-[4-(1-oxy-pyridin-4-ylmethyl)-piperazin-1-yl]-methanon



[0282] 10 mg (0,01 mMol) {4-Chlor-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-phenyl}-[4-(1-oxy-pyridin-4-ylmethyl)-piperazin-1-yl]-methanon wurden in 0,5 ml Dichlormethan gelöst und 3,5 mg (0,01 mMol) 3-Chlorperbenzoesäure wurden zugegeben. Die Lösung wurde 1 h bei RT stehen gelassen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch präparative RP-HPLC durch Elution mit einem Gradienten von 0 bis 100% Acetonitril in Wasser (+0,01 Trifluoressigsäure) gereinigt. Nach Lyophilisierung wurde das Produkt als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute: 5,2 mg. MS (ES⁺): m/e = 520 (M⁺).

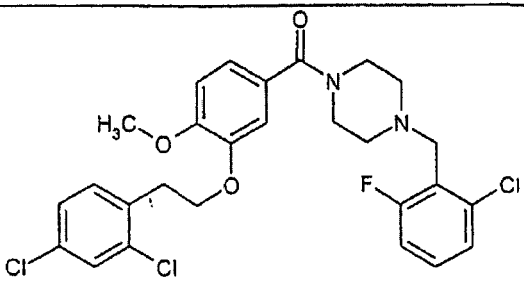
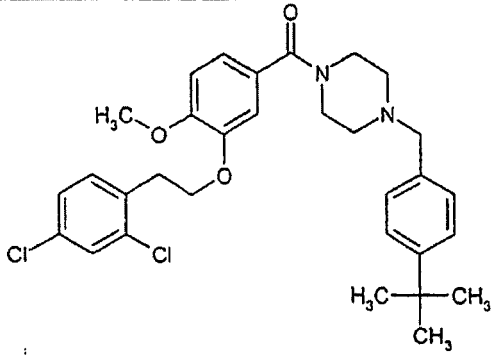
Beispiel 188: (4-Cyclohexylmethyl-piperazin-1-yl)-{3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-phenyl}-methanon

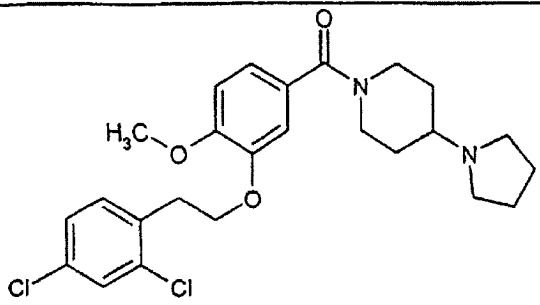
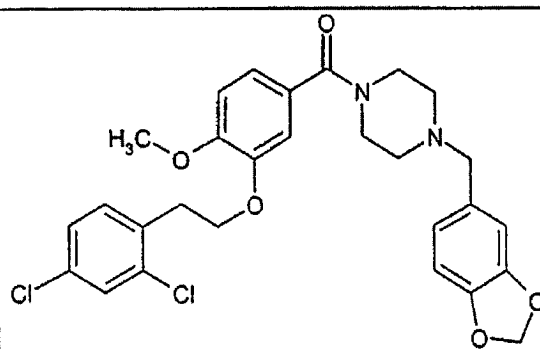
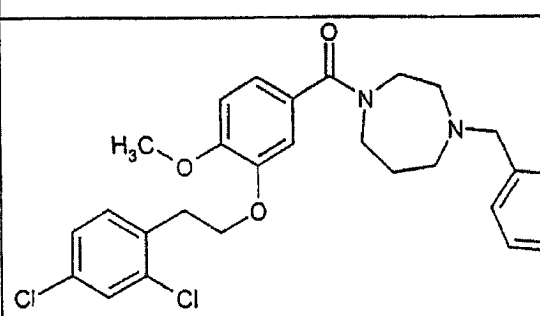
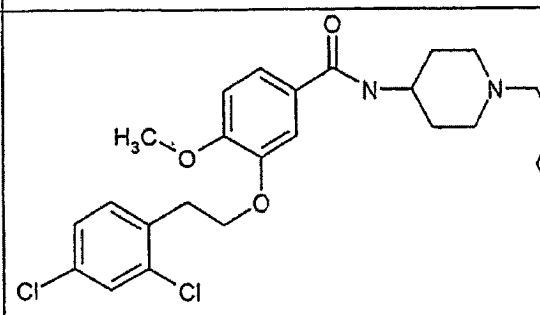
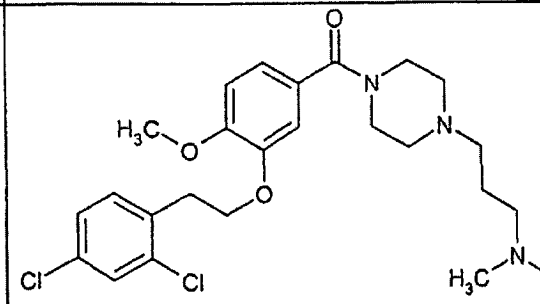


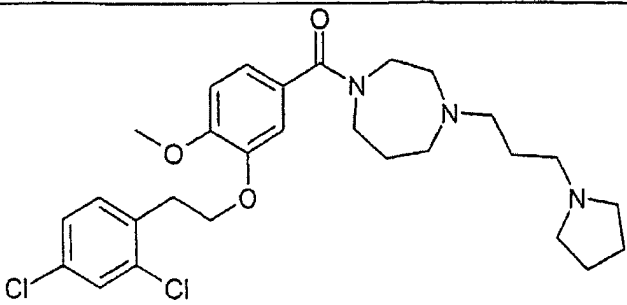
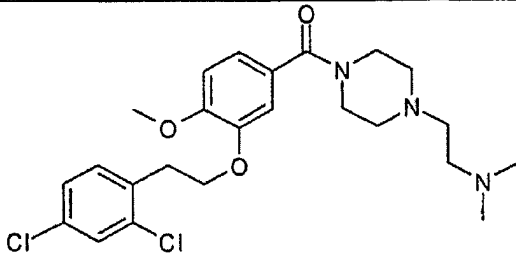
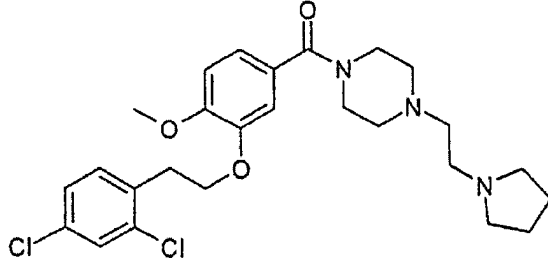
[0283] 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoesäure 0,050 g (0,15 mMol) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoesäure wurden in 3 ml DMF gelöst und mit 0,067 g (0,59 mMol) NEM und 0,048 g (0,15 mMol) TOTU und 0,027 g (0,15 mMol) 1-Cyclohexylmethylpiperazin behandelt. Die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch präparative RP-HPLC durch Elution mit einem Gradienten von 0 bis 100 Acetonitril in Wasser (+0,01% Trifluoressigsäure) gereinigt. Nach Lyophilisierung wurde das Produkt als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute: 66,7 mg. MS (ES⁺): m/e = 505 (M⁺).

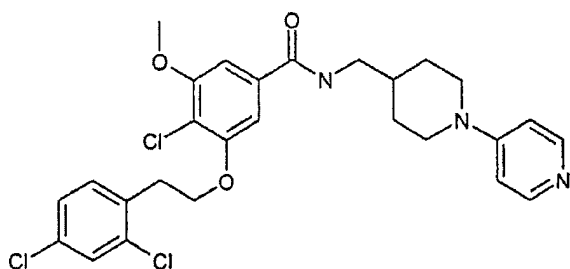
[0284] Die nachstehenden Beispiele wurden analog zu Beispiel 188 hergestellt:

Beispiel	Struktur	MS (ES+)
189		551
190		555

191		477
192		543
193		531
194		513
195		494

196		534
197		480
198		506

Beispiel 199: 4-Chlor-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-5-methoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridin-4-yl-methyl)-benzamid



(i) 4-Chlor-3,5-dihydroxybenzoesäuremethylester

[0285] 10 g (42,9 mMol) 4-Brom-3,5-dihydroxybenzoesäure wurden in 40 ml NMP suspendiert und mit 6,37 g (64,3 mMol) CuCl behandelt. Die Reaktion wurde 2 h auf 205°C erhitzt. Die Lösung wurde in 1 l Wasser gegossen. Der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert. Das Produkt wurde aus der erhaltenen Lösung mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde zweimal mit gesättigtem wässrigem Natriumchlorid gewaschen. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in gesättigter methanolischer HCl gelöst und bei RT 16 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel durch Elution mit Dichlormethan/Methanol (10/1) chromatographiert.

Ausbeute: 3,9 g. MS (ES⁺): m/e = 203 (M + H⁺).

(ii) 4-Chlor-3-hydroxy-5-methoxybenzoesäuremethylester

[0286] 3,9 g (19,3 mMol) 4-Chlor-3,5-dihydroxybenzoesäuremethylester wurden in 250 ml DMF gelöst und bei 0°C mit 8,6 g (62 mMol) Kaliumcarbonat und 2,72 g (19,2 mMol) Jodmethan behandelt. Die Reaktionslösung wurde 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und diese Lösung wurde dreimal mit Wasser und zweimal mit gesättigtem wässrigem Natriumchlorid gewaschen. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet,

filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand an Kieselgel durch Elution mit n-Heptan/Essigsäureethylester (5/1) chromatographiert.
Ausbeute 1,2 g. MS (ES⁺): m/e = 217 (M + H⁺).

(iii) 4-Chlor-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-5-methoxybenzoesäuremethylester

[0287] 500 mg (2,31 mMol) 4-Chlor-3-hydroxy-5-methoxybenzoesäuremethylester wurden in 15 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Zu dieser Lösung wurden 485 mg (2,54 mMol) 2-(2,4-Dichlorphenyl)ethanol, 2,3 g (äquivalent zu 6,92 mMol PPh₃) Triphenylphosphin-derivatisiertes Polystyrol und 1,2 g (6,92 mMol) DEAD gegeben. Die Lösung wurde 16 h bei RT geschüttelt. Das Polymer wurde abfiltriert und mit Essigsäureethylester gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel durch Elution mit Essigsäureethylester/n-Heptan (1/5) chromatographiert.
Ausbeute: 0,66 g. LC-MS (ES⁺): m/e = 389 (M)⁺

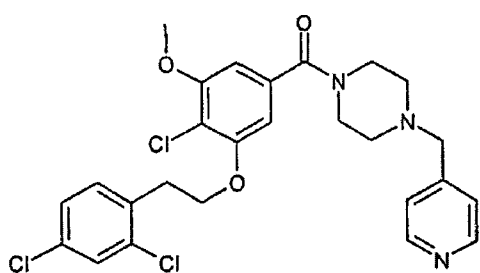
(iii) 4-Chlor-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-5-methoxybenzoesäure

[0288] 0,51 g (1,31 mMol) 4-Chlor-3-[2-(2,4-dichlorphenyl)-ethoxy]-5-methoxybenzoesäuremethylester wurden in 15 ml Dioxan gelöst. 5 ml Wasser und 2 N wässrige NaOH wurden zu der Lösung gegeben, um einen pH-Wert von 13 zu ergeben. Die Reaktionslösung wurde 4 h auf 60°C erhitzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf 0°C gekühlt und konzentrierte Salzsäure wurde zugegeben, um einen pH-Wert von 1–2 zu ergeben, wonach das Produkt aus der Lösung ausfiel. Die Suspension wurde 30 min gerührt, dann wurde das Produkt abfiltriert und unter vermindertem Druck getrocknet.
Ausbeute 0,46 g. MS (ES⁺): m/e = 375 (M⁺).

(iv) 4-Chlor-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-5-methoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid

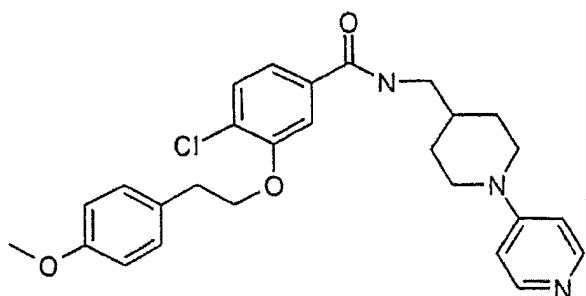
[0289] 0,050 g (0,13 mMol) 4-Chlor-3-[2-(2,4-dichlorphenyl)-ethoxy]-5-methoxybenzoesäure wurden in 3 ml DMF gelöst und mit 0,061 g (0,53 mMol) NEM und 0,043 g (0,13 mMol) TOTU und 0,071 g (0,13 mMol) C-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-methylamin-tris-trifluoracetatsalz behandelt. Die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch präparative RP-HPLC durch Elution mit einem Gradienten von 0 bis 100 Acetonitril in Wasser (+0,01% Trifluoressigsäure) gereinigt. Nach Lyophilisierung wurde das Produkt als sein Trifluoracetatsalz erhalten.
Ausbeute: 24,8 mg. MS (ES⁺): m/e = 550 (M + H⁺).

Beispiel 200: {4-Chlor-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-5-methoxy-phenyl}-(4-pyridin-4-ylmethyl-piperazin-1-yl)-methanon



[0290] 0,050 g (0,13 mMol) 4-Chlor-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-5-methoxy-benzoesäure wurden in 3 ml DMF gelöst und mit 0,061 g (0,53 mMol) NEM und 0,043 g (0,13 mMol) TOTU und 0,024 g (0,13 mMol) 1-Pyridin-4-ylmethylpiperazin behandelt. Die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch präparative RP-HPLC durch Elution mit einem Gradienten von 0 bis 100 Acetonitril in Wasser (+0,01% Trifluoressigsäure) gereinigt. Nach Lyophilisierung wurde das Produkt als sein Trifluoracetatsalz erhalten.
Ausbeute: 56,8 mg. MS (ES⁺): m/e = 536 (M + H⁺).

Beispiel 201: 4-Chlor-3-[2-(4-methoxy-phenyl)-ethoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid (S0100717)



(i) 4-Chlor-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethoxy]benzoesäuremethylester

[0291] 1,0 g (5,36 mMol) 4-Chlor-3-hydroxybenzoesäuremethylester wurden in 40 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Zu dieser Lösung wurden 0,897 g (5,9 mMol) 2-(4-Methoxyphenyl)ethanol, 5,35 g (äquivalent zu 16,1 mMol PPh_3) Triphenylphosphin-derivatisiertes Polystyrol und 2,80 g (16,1 mMol) DEAD gegeben. Die Lösung wurde 16 h bei RT geschüttelt. Das Polymer wurde abfiltriert und mit Essigsäureethylester gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und die Lösung wurde dreimal mit Wasser und zweimal mit gesättigtem wässrigem Natriumchlorid gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel durch Elution mit Essigsäureethylester/n-Heptan (1/5) chromatographiert.

Ausbeute: 1,27 g. LC-MS (ES^+): $m/e = 321 (\text{M})^+$

(ii) 4-Chlor-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethoxy]benzoesäure

[0292] 1,27 g (3,96 mMol) 4-Chlor-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethoxy]benzoesäuremethylester wurden in 15 ml Dioxan gelöst. 5 ml Wasser und 2 N wässrige NaOH wurden zu der Lösung gegeben, um einen pH-Wert von 13 zu ergeben. Die Reaktionslösung wurde 2 h auf 60°C erhitzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf 0°C gekühlt und konzentrierte Salzsäure wurde zugegeben, um einen pH-Wert von 1–2 zu ergeben, wonach das Produkt aus der Lösung ausfiel. Die Suspension wurde 30 min gerührt, dann wurde das Produkt abfiltriert und unter vermindertem Druck getrocknet.

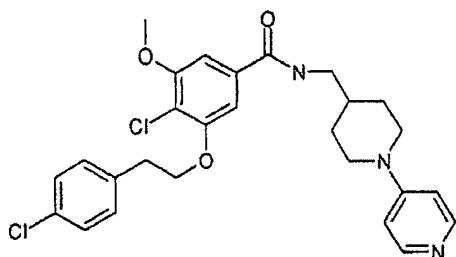
Ausbeute: 1,10 g. MS (ES^+): $m/e = 307 (\text{M} + \text{H}^+)$.

(iii) 4-Chlor-3-[2-(4-methoxy-phenyl)-ethoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid

[0293] 0,050 g (0,16 mMol) 4-Chlor-3-[2-(4-methoxy-phenyl)-ethoxy]-benzoesäure wurden in 3 ml DMF gelöst und mit 0,188 g (1,63 mMol) NEM und 0,054 g (0,16 mMol) TOTU und 0,087 g (0,16 mMol) C-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-methylamin-tris-trifluoressigsäuresalz behandelt. Die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch präparative RP-HPLC durch Elution mit einem Gradienten von 0 bis 100% Acetonitril in Wasser (+0,01 Trifluoressigsäure) gereinigt. Nach Lyophilisierung wurde das Produkt als sein Trifluoressigsäuresalz erhalten.

Ausbeute 40,1 mg. MS (ES^+): $m/e = 480 (\text{M}^+)$.

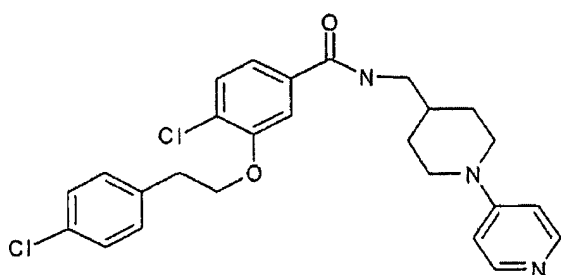
Beispiel 202: 4-Chlor-3-[2-(4-chlor-phenyl)-ethoxy]-5-methoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid



[0294] Diese Verbindung wurde analog zu Beispiel 199 hergestellt.

Ausbeute 44,4 mg. MS (ES^+): $m/e = 514 (\text{M}^+)$.

Beispiel 203: 4-Chlor-3-[2-(4-chlor-phenyl)-ethoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid



(i) 4-Chlor-3-[2-(4-chlorphenyl)ethoxy]benzoesäuremethylester

[0295] 1,0 g (5,36 mMol) 4-Chlor-3-hydroxybenzoesäuremethylester wurde in 40 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Zu dieser Lösung wurden 0,923 g (5,9 mMol) 2-(4-Chlorphenyl)ethanol, 5,35 g (äquivalent zu 16,1 mMol PPh₃) Triphenylphosphinderivatisiertes Polystyrol und 2,80 g (16,1 mMol) DEAD gegeben. Die Lösung wurde 16 h bei RT geschüttelt. Das Polymer wurde abfiltriert und mit Essigsäureethylester gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und die Lösung wurde dreimal mit Wasser und zweimal mit gesättigtem wässrigem Natriumchlorid gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel durch Elution mit Essigsäureethylester/n-Heptan (1/5) chromatographiert.

Ausbeute: 1,6 g. LC-MS (ES⁺): m/e = 325 (M)⁺

(ii) 4-Chlor-3-[2-(4-chlorphenyl)ethoxy]benzoesäure

[0296] 1,6 g (4,94 mMol) 4-Chlor-3-[2-(4-chlor-phenyl)-ethoxy]-benzoesäure-methyl-ester wurden in 15 ml Dioxan gelöst. 5 ml Wasser und 2 N wässrige NaOH wurden zu der Lösung gegeben, um einen pH-Wert von 13 zu ergeben. Die Reaktionslösung wurde 2 h auf 60°C erhitzt. Die Reaktionslösung wurde auf 0°C gekühlt und konzentrierte Salzsäure wurde zugegeben, um einen pH-Wert von 1–2 zu ergeben, wonach das Produkt aus der Lösung ausfiel. Die Suspension wurde 30 min gerührt, dann wurde das Produkt abfiltriert und unter vermindertem Druck getrocknet.

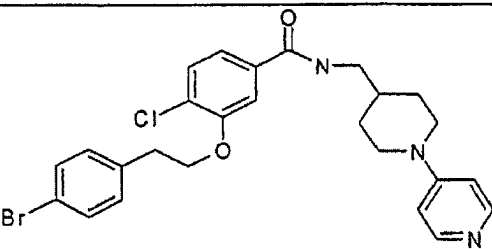
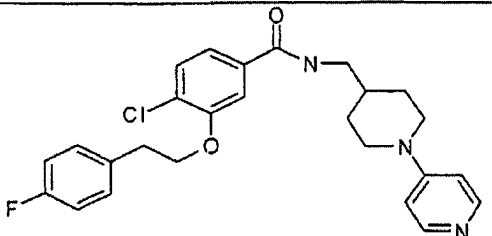
Ausbeute 1,21 g. MS (ES⁺): m/e = 311 (M⁺).

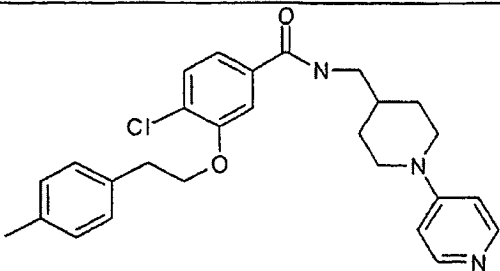
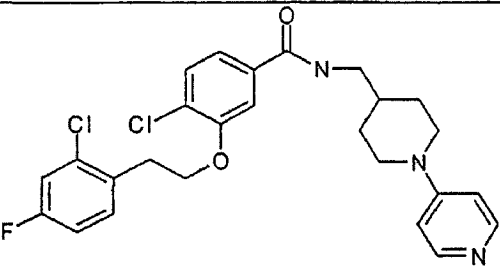
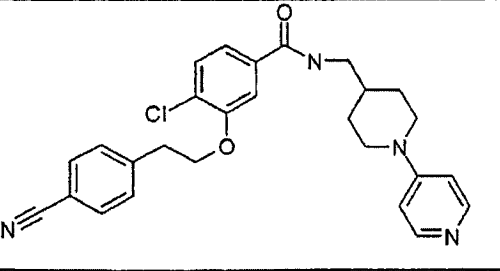
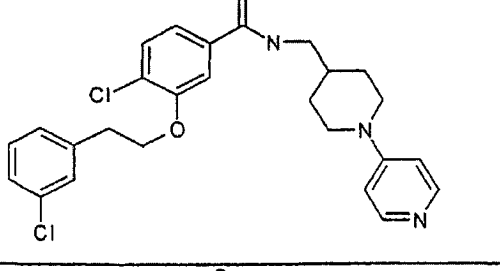
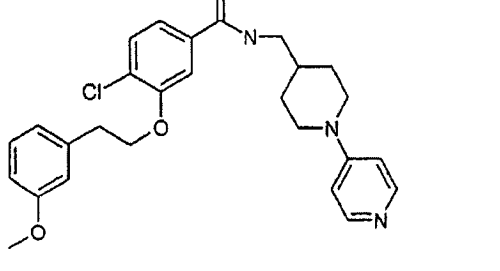
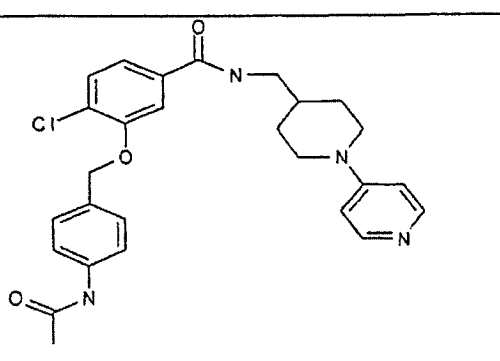
(iii) 4-Chlor-3-[2-(4-chlorphenyl)ethoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)benzamid

[0297] 0,050 g (0,16 mMol) 4-Chlor-3-[2-(4-chlorphenyl)ethoxy]benzoesäure wurden in 3 ml DMF gelöst und mit 0,185 g (1,61 mMol) NEM und 0,054 g (0,16 mMol) TOTU und 0,087 g (0,16 mMol) C-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-methylamin-tris-trifluoracetatsalz behandelt. Die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch präparative RP-HPLC durch Elution mit einem Gradienten von 0 bis 100% Acetonitril in Wasser (+0,01% Trifluoressigsäure) gereinigt. Nach Lyophilisierung wurde das Produkt als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

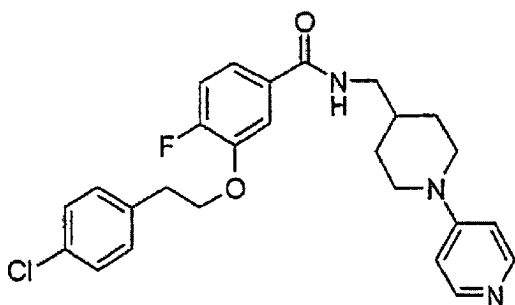
Ausbeute 44 mg. MS (ES⁺): m/e = 484 (M⁺).

[0298] Die nachstehenden Beispiele wurden analog zu Beispiel 203 hergestellt:

Beispiel	Struktur	MS (ES+)
204	 <chem>BrC1=CC=C(C=C1)CCOC2=CC(=CC=C2)C(=O)NCC3CCN(C4=CC=CC=N4)CC3</chem>	528
205	 <chem>Fc1ccc(cc1)CCOC2=CC(=CC=C2)C(=O)NCC3CCN(C4=CC=CC=N4)CC3</chem>	468

206		464
207		502
208		475
209		484
210		480
211		493

Beispiel 212: 3-[2-(4-Chlor-phenyl)-ethoxy]-4-fluor-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid



(i) 4-Fluor-3-hydroxybenzoesäuremethylester

[0299] 5,16 g (33 mMol) 4-Fluor-3-hydroxybenzoesäure wurden in 150 ml gesättigter methanolischer HCl suspendiert und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde unter vermindertem Druck getrocknet.

Ausbeute 5,5 g. MS (ES⁺): m/e = 171 (M + H)⁺.

(ii) 3-[2-(4-Chlorphenyl)ethoxy]-4-fluorbenzoesäuremethylester

[0300] 0,5 g (2,94 mMol) 4-Fluor-3-hydroxy-benzoesäure-methylester wurden in 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Zu dieser Lösung wurden 0,506 g (3,23 mMol) 2-(4-Chlor-phenyl)ethanol, 2,93 g (äquivalent zu 8,8 mMol PPh₃) Triphenylphosphin-derivatisiertes Polystyrol und 1,53 g (8,8 mMol) DEAD gegeben. Die Lösung wurde 16 h bei RT geschüttelt. Das Polymer wurde abfiltriert und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Essigsäureethylester/n-Heptan (1/5) aufgenommen und der unlösliche Rückstand wurde durch Filtration entfernt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel durch Elution mit Essigsäureethylester/n-Heptan (1/5) chromatographiert.

Ausbeute 0,75 g. LC-MS (ES⁺): m/e = 309 (M + H)⁺

(iii) 3-[2-(4-Chlorphenyl)ethoxy]-4-fluorbenzoesäure

[0301] 0,75 g (2,43 mMol) 3-[2-(4-Chlorphenyl)ethoxy]-4-fluor-benzoesäuremethylester wurden in 25 ml Dioxan gelöst. 5 ml Wasser und 2 N wässrige NaOH wurden zu der Lösung gegeben, um einen pH-Wert 13 zu ergeben. Die Reaktionslösung wurde 2 h auf 60°C erhitzt. Die Reaktionslösung wurde auf 0°C gekühlt und konzentrierte Salzsäure wurde zugegeben, um einen pH-Wert von 1–2 zu ergeben, wonach das Produkt aus der Lösung ausfiel. Die Suspension wurde 30 min gerührt, dann wurde das Produkt abfiltriert und unter vermindertem Druck getrocknet.

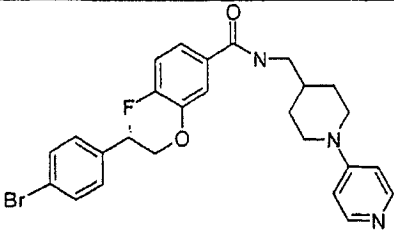
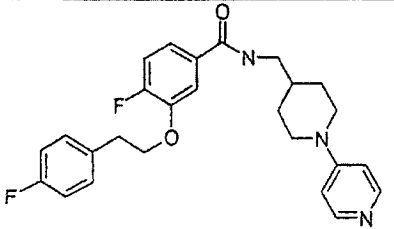
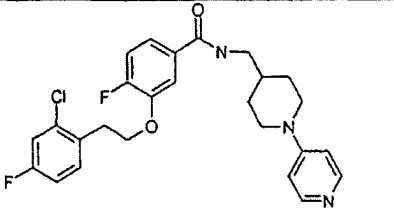
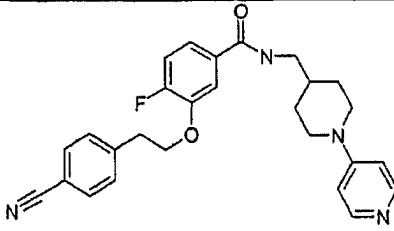
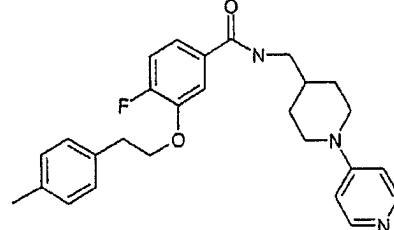
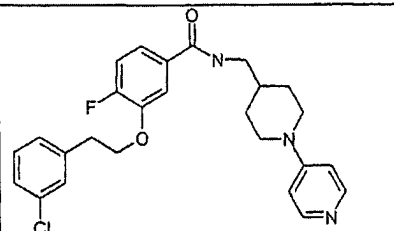
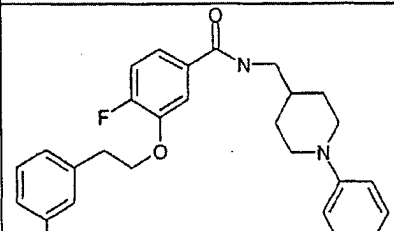
Ausbeute 0,64 g. MS (ES⁺): m/e = 295 (M + H⁺).

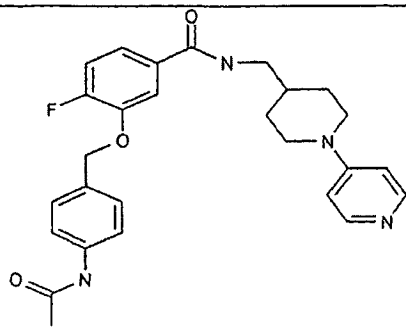
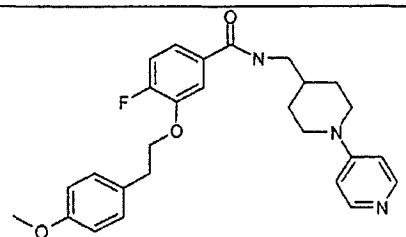
(iv) 3-[2-(4-Chlorphenyl)ethoxy]-4-fluor-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)benzamid

[0302] 0,053 g (0,18 mMol) 3-[2-(4-Chlorphenyl)ethoxy]-4-fluorbenzoesäure wurden in 2 ml DMF gelöst und mit 0,206 g (1,8 mMol) NEM und 0,059 g (0,18 mMol) TOTU und 0,075 g (0,18 mMol) C-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-methylaminbistrifluoracetatsalz behandelt. Die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch präparative RP-HPLC durch Elution mit einem Gradienten von 0 bis 100% Acetonitril in Wasser (+0,01% Trifluoressigsäure) gereinigt. Nach Lyophilisierung wurde das Produkt als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

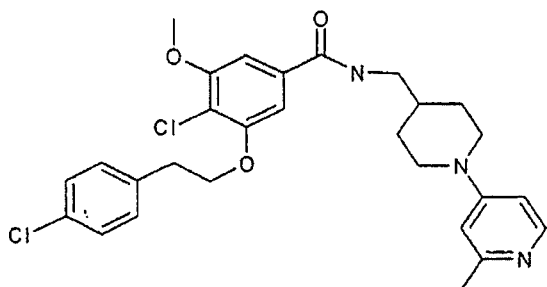
Ausbeute 42 mg. MS (ES⁺): m/e = 468 (M⁺).

[0303] Die nachstehenden Beispiele wurden analog zu Beispiel 212 hergestellt:

Beispiel	Struktur	MS (ES+)
213		512
214		452
215		485
216		459
217		447
218		468
219		464

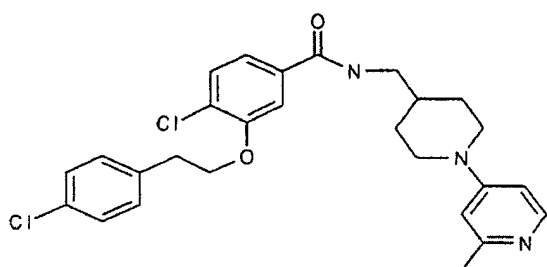
220		477
221		448

Beispiel 222: 4-Chlor-3-[2-(4-chlor-phenyl)-ethoxy]-5-methoxy-N-(2'-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid



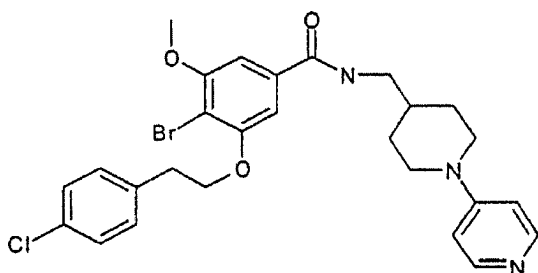
[0304] Diese Verbindung wurde analog zu Beispiel 202 unter Verwendung von C-(2'-Methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)methylamintrifluoracetatsalz hergestellt.
Ausbeute 62 mg. MS (ES⁺): m/e = 528 (M⁺).

Beispiel 223: 4-Chlor-3-[2-(4-chlor-phenyl)-ethoxy]-N-(2'-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid



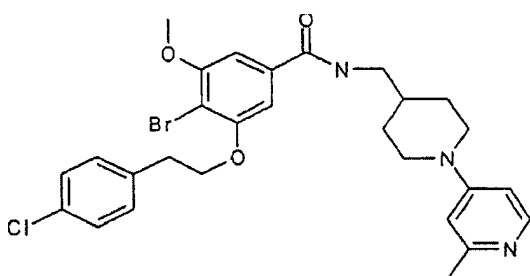
[0305] Diese Verbindung wurde analog zu Beispiel 203 unter Verwendung von C-(2'-Methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-methylamintrifluoracetatsalz hergestellt.
Ausbeute 106 mg. MS (ES⁺): m/e = 498 (M⁺).

Beispiel 224: 4-Brom-3-[2-(4-chlor-phenyl)-ethoxy]-5-methoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl-methyl)-benzamid



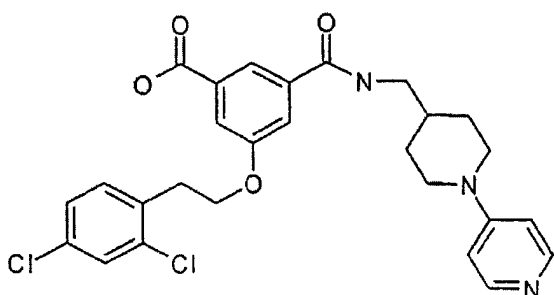
[0306] Diese Verbindung wurde analog zu Beispiel 20 hergestellt.
Ausbeute 88 mg. MS (ES⁺): m/e = 558 (M⁺).

Beispiel 225: 4-Brom-3-[2-(4-chlor-phenyl)-ethoxy]-5-methoxy-N-(2'-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid



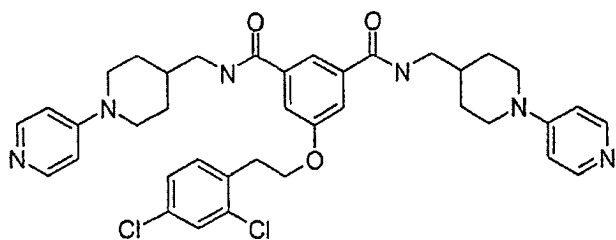
[0307] Diese Verbindung wurde analog zu Beispiel 224 unter Verwendung von C-(2'-Methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-methylamin-trifluoracetatsalz hergestellt.
Ausbeute 86 mg. MS (ES⁺): m/e = 572 (M⁺).

Beispiel 226: 5-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)isophthalamidsäure



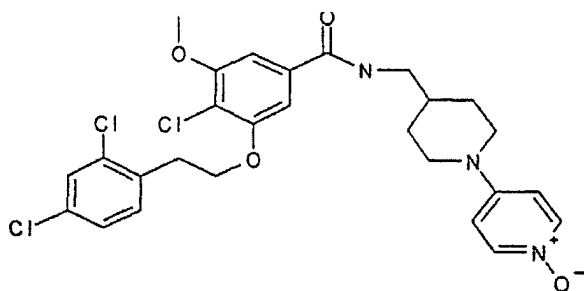
[0308] 0,2 g (0,56 mMol) 5-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-isophthalsäure wurden in 25 ml DMF gelöst und mit 0,649 g (5,63 mMol) NEM und 0,277 g (0,84 mMol) TOTU und 0,215 g (1,13 mMol) C-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)methylamin behandelt. Die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch präparative RP-HPLC durch Elution mit einem Gradienten von 0 bis 100% Acetonitril in Wasser (+0,01 Trifluoressigsäure) gereinigt. Nach Lyophilisierung wurde das Produkt als sein Trifluoracetatsalz erhalten.
Ausbeute 65 mg. MS (ES⁺): m/e = 528 (M⁺).

Beispiel 227: 5-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-N,N'-bis-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-isophthalamid



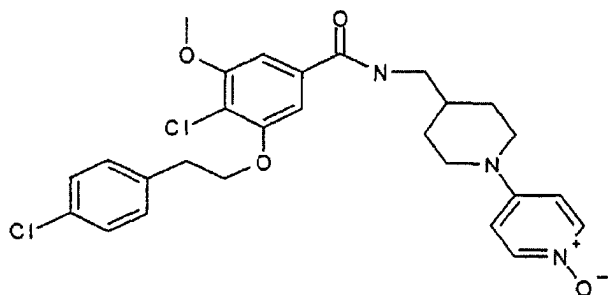
[0309] 0,2 g (0,56 mMol) 5-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-isophthalsäure wurden in 25 ml DMF gelöst und mit 0,649 g (5,63 mMol) NEM und 0,277 g (0,84 mMol) TOTU und 0,215 g (1,13 mMol) C-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-methylamin behandelt. Die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch präparative RP-HPLC durch Elution mit einem Gradienten von 0 bis 100% Acetonitril in Wasser (+0,01 Trifluoressigsäure) gereinigt. Nach Lyophilisierung wurde das Produkt als sein Trifluoracetatsalz erhalten.
Ausbeute 4 mg. MS (ES⁺): m/e = 701 (M⁺).

Beispiel 228: 4-Chlor-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-5-methoxy-N-(1'-oxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid



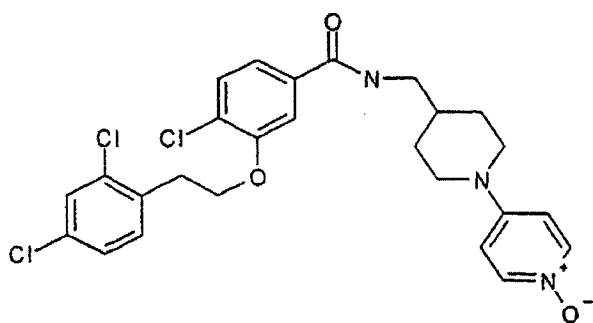
[0310] Diese Verbindung wurde analog zu Beispiel 199 unter Verwendung von C-(1'-Oxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-methylamin-trifluoracetatsalz hergestellt.
Ausbeute 12 mg. MS (ES⁺): m/e = 565 (M⁺).

Beispiel 229: 4-Chlor-3-[2-(4-chlor-phenyl)-ethoxy]-5-methoxy-N-(1'-oxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid



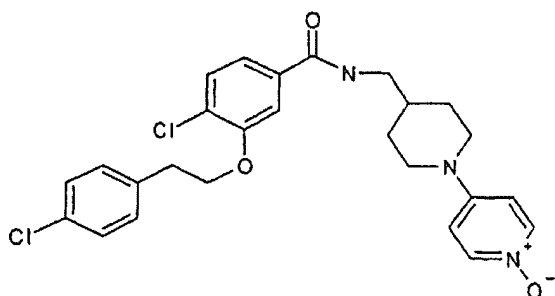
[0311] Diese Verbindung wurde analog zu Beispiel 202 unter Verwendung von C-(1'-Oxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-methylamintrifluoracetatsalz hergestellt.
Ausbeute 8,7 mg. MS (ES⁺): m/e = 530 (M⁺).

Beispiel 230: 4-Chlor-3-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-ethoxy]-N-(1'-oxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl-methyl)-benzamid



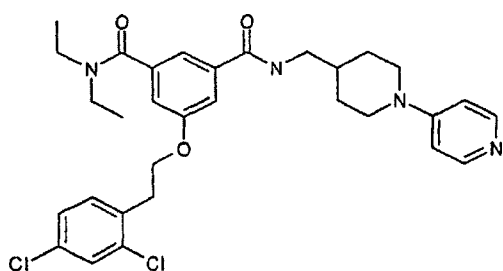
[0312] Diese Verbindung wurde analog zu Beispiel 281 unter Verwendung von C-(1'-Oxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-methyamin-trifluoracetatsalz hergestellt.
Ausbeute 11 mg. MS (ES⁺): m/e = 535 (M⁺).

Beispiel 231: 4-Chlor-3-[2-(4-chlor-phenyl)-ethoxy]-N-(1'-oxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid



[0313] Diese Verbindung wurde analog zu Beispiel 203 unter Verwendung von C-(1'-Oxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-methyamintrifluoracetatsalz hergestellt.
Ausbeute 16 mg. MS (ES⁺): m/e = 500 (M⁺).

Beispiel 232: 5-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-N,N-diethyl-N'-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-isophthalamid



(i) 5-[2-(2,4-Dichlorphenyl)ethoxy]-N,N-diethyl-isophthalamidsäure

[0314] 0,5 g (1,41 mMol) 5-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-ethoxy]-isophthalsäure wurden in 5 ml DMF gelöst und wurden mit 0,648 g (5,63 mMol) NEM und 0,461 g (1,41 mMol) TOTU und 0,103 g (1,41 mMol) Diethylamin behandelt. Die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt. Die Verbindung wurde durch präparative RP-HPLC durch Elution mit einem Gradienten von 0 bis 100% Acetonitril in Wasser (+0,01 Trifluoressigsäure) gereinigt. Nach Lyophilisierung wurde das Produkt als sein Trifluoracetatsalz erhalten.
Ausbeute 163 mg. MS (ES⁺): m/e = 410 (M⁺).

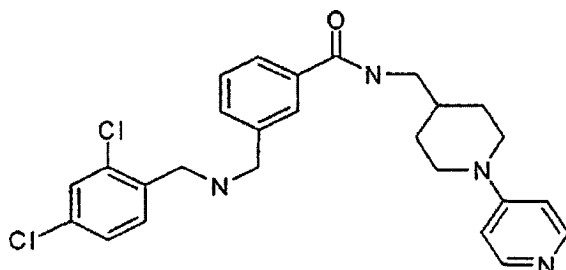
(ii): 5-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-N,N-diethyl-N'-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-isophthalamid

[0315] 0,05 g (0,12 mMol) 5-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-N,N-diethyl-isophthalamidsäure wurden in 1 ml

DMF gelöst und mit 0,140 g (1,22 mMol) NEM und 0,04 g (0,12 mMol) TOTU und 0,051 g (0,12 mMol) C-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-methylamin behandelt. Die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt. Die Verbindung wurde durch präparative RP-HPLC durch Elution mit einem Gradienten von 0 bis 100% Acetonitril in Wasser (+0,01% Trifluoressigsäure) gereinigt. Nach Lyophilisierung wurde das Produkt als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute 20 mg. MS (ES⁺): m/e = 583 (M⁺).

Beispiel 233: 3-[(2,4-Dichlor-benzylamino)-methyl]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid



(i) 3-[(2,4-Dichlorobenzylamino)methyl]benzoic acid methyl ester

[0316] 5 g (5,68 mMol) 2,4-Dichlorobenzylamin wurden in 20 ml Dichlormethan gelöst und mit 2,94 g (22,7 mMol) Diisopropylethylamin und 1,43 g (6,25 mMol) 3-Brommethylbenzoic acid methyl ester behandelt. Die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel durch Elution Essigsäureethylester/n-Heptan (1/4) chromatographiert.

Ausbeute 990 mg. MS (ES⁺): m/e = 324 (M⁺)

(ii) 3-[[tert-Butoxycarbonyl-(2,4-dichlorbenzyl)amino]methyl]benzoic acid methyl ester

[0317] 0,98 g (3,02 mMol) 3-[(2,4-Dichlorobenzylamino)methyl]benzoic acid methyl ester wurden in 20 ml Dioxan gelöst und mit 0,659 g (3,02 mMol) Di-tert-butylpyrocarbonat behandelt. Die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

Ausbeute 1,35 g. MS (ES⁺): m/e = 368 (M-tBu⁺).

(iii) 3-[[tert-Butoxycarbonyl-(2,4-dichlorbenzyl)amino]methyl]benzoic acid

[0318] 0,85 g (2,00 mMol) 3-[[tert-Butoxycarbonyl-(2,4-dichlorbenzyl)amino]methyl]benzoic acid methyl ester wurden in 20 ml Dioxan gelöst. 5 ml Wasser und 2 N wässrige NaOH wurden zu der Lösung gegeben, um einen pH-Wert von 13 zu ergeben. Die Reaktionslösung wurde 5 h gerührt und dann in Wasser gegossen. Die erhaltene Lösung wurde auf 0°C gekühlt und konzentrierte Salzsäure wurde zugegeben, um einen pH-Wert von 3 zu ergeben. Das Produkt wurde dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

Ausbeute 0,77 g. MS (ES⁺): m/e = 354 (M-tBu⁺).

(iv) (2,4-Dichlorbenzyl)-{3-[(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)carbamoyl]benzyl}carbamidic acid tert-butylester

[0319] 0,15 g (0,37 mMol) 3-[[tert-Butoxycarbonyl-(2,4-dichlorbenzyl)amino]methyl]benzoic acid wurden in 2 ml DMF gelöst und mit 0,42 g (3,7 mMol) NEM und 0,12 g (0,37 mMol) TOTU und 0,195 g (0,37 mMol) C-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-methylamintrifluoracetatsalz behandelt. Die Lösung wurde 3 h bei RT gerührt. Die Verbindung wurde durch präparative RP-HPLC durch Elution mit einem Gradienten von 0 bis 100 Acetonitril in Wasser (+0,01% Trifluoressigsäure) gereinigt. Nach Lyophilisierung wurde das Produkt als sein Trifluoracetatsalz erhalten.

Ausbeute 128 mg. MS (ES⁺): m/e = 583 (M⁺).

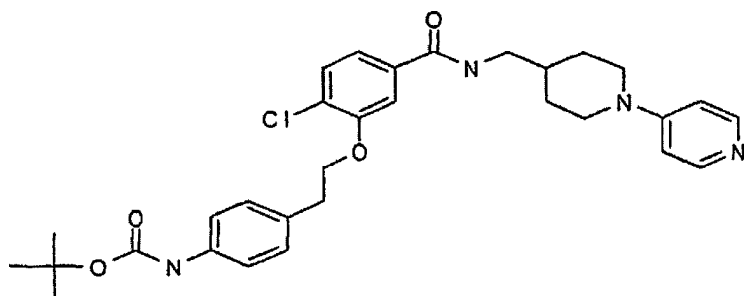
(v) 3-[(2,4-Dichlorobenzylamino)methyl]-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)benzamid

[0320] 60 mg (0,1 mMol) (2,4-Dichlorbenzyl)-{3-[(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-carbamoyl]benzyl}-carbamidic acid tert-butylester wurden in Dichlormethan/TFA (1/1) gelöst und 45 min bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde in Acetonitril/Wasser

gelöst. Nach Lyophilisierung wurde das Produkt als sein Trifluoracetatsalz erhalten.
Ausbeute 44 mg. MS (ES⁺): m/e = 483 (M⁺).

Beispiel 234:

[4-(2-{2-Chlor-5-[(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-carbamoyl]-phenoxy}-ethyl)-phenyl]-carb
amidsäure-tert-butylester (S0103893)



(i) [4-(2-Hydroxyethyl)phenyl]carbaminsäure-tert-butylester

[0321] 5 g (36,4 mMol) 2-(4-Aminophenyl)ethanol wurden in 25 ml Dioxan gelöst und mit 7,95 g (36,4 mMol) Di-tert-butylpyrocarbonat behandelt. Die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

Ausbeute 8,5 g. MS (ES⁺): m/e = 238 (M + H⁺).

(ii)

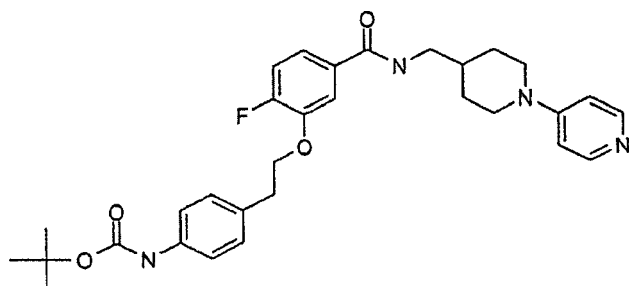
[4-(2-{2-Chlor-5-[(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-carbamoyl]phenoxy}-ethyl)-phenyl]-carba
midsäure-tert-butylester

[0322] Diese Verbindung wurde analog zu Beispiel 203 hergestellt.

Ausbeute 65 mg. MS (ES⁺): m/e = 565 (M⁺).

Beispiel 235:

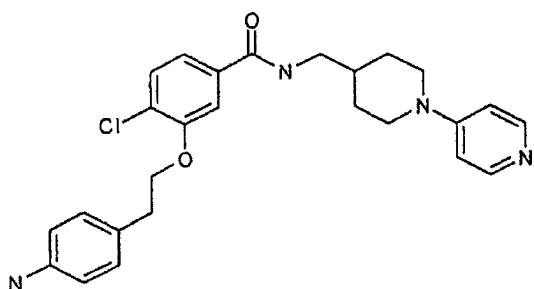
[4-(2-{2-Fluor-5-[(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)carbamoyl]phenoxy}ethyl)phenyl]-carbami
dsäure-tert-butylester



[0323] Diese Verbindung wurde analog zu Beispiel 212 hergestellt.

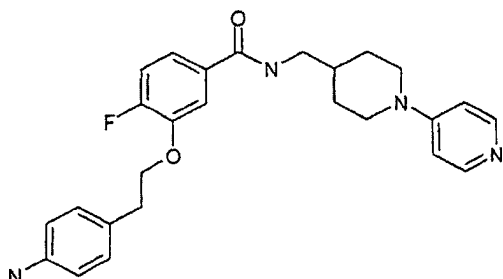
Ausbeute 62 mg. MS (ES⁺): m/e = 548 (M⁺).

Beispiel 236: 3-[2-(4-Amino-phenyl)-ethoxy]-4-chlor-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylme-
thyl)-benzamid



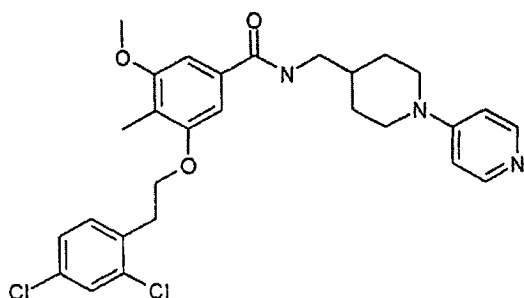
[0324] 62 mg (0,1 mMol)
 [4-(2-{2-Chlor-5-[(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)carbamoyl]phenoxy}ethyl)phenyl]carbamid
 säure-tert-butylester wurden in Dichlormethan/TFA (1/1) gelöst und 30 min bei RT gerührt. Das Lösungsmittel
 wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde in Acetonitril/Wasser gelöst. Nach Lyophi-
 lisierung wurde das Produkt als sein Trifluoracetatsalz erhalten.
 Ausbeute 36 mg. MS (ES⁺): m/e = 465 (M + H⁺).

Beispiel 237: 3-[2-(4-Amino-phenyl)-ethoxy]-4-fluor-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylme-
 thyl)-benzamid



[0325] 59 mg (0,1 mMol)
 [4-(2-{2-Fluor-5-[(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)carbamoyl]phenoxy}ethyl)phenyl]carbamid
 säure-tert-butylester wurden in Dichlormethan/TFA (1/1) gelöst und 30 min bei RT gerührt. Das Lösungsmittel
 wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde in Acetonitril/Wasser gelöst. Nach Lyophi-
 lisierung wurde das Produkt als sein Trifluoracetatsalz erhalten.
 Ausbeute 44 mg. MS (ES⁺): m/e = 449 (M + H⁺).

Beispiel 238: 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-5-methoxy-4-methyl-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridi-
 nyl-4-ylmethyl)-benzamid



(i) 3,5-Dihydroxy-4-methylbenzoesäuremethylester

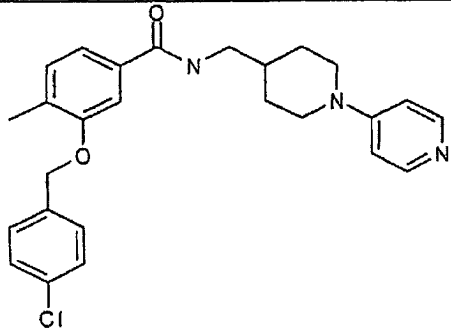
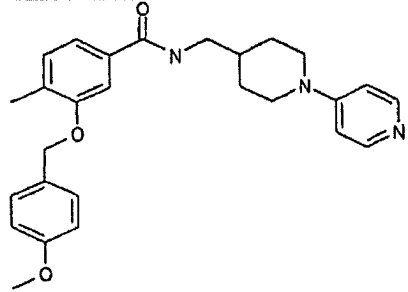
[0326] 4,8 g (28,6 mMol) 3,5-Dihydroxy-4-methylbenzoesäure wurden in 100 ml gesättigter methanolischer
 HCl suspendiert und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck
 entfernt, und der Rückstand wurde unter vermindertem Druck getrocknet.
 Ausbeute 5,1 g. MS (ES⁻): m/e = 181 (M)⁻.

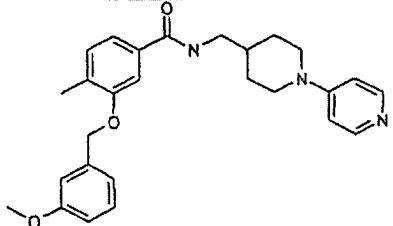
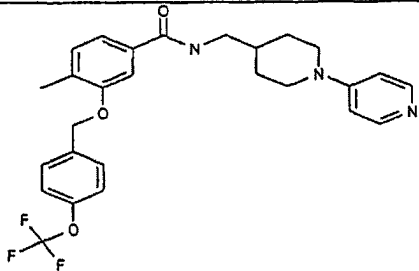
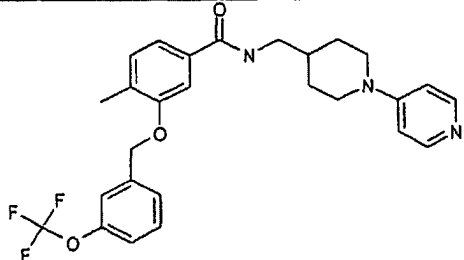
(ii) 3-Hydroxy-5-methoxy-4-methyl-benzoesäuremethylester

[0327] 5,1 g (28,2 mMol) 3,5-Dihydroxy-4-methylbenzoesäuremethylester wurden in 100 ml DMF gelöst und
 bei 0°C mit 7,8 g (56,4 mMol) Kaliumcarbonat und 4,0 g (28,2 mMol) Methyljodid behandelt. Die Lösung wurde
 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wurde in Es-
 sigsäureethylester aufgenommen und die Lösung wurde dreimal mit Wasser und zweimal mit gesättigtem
 wässrigem Natriumchlorid gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert
 und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Die Verbindung wurde durch präparative
 RP-HPLC durch Elution mit einem Gradienten von 0 bis 100 Acetonitril in Wasser (+0,01% Trifluoressigsäure)
 gereinigt.
 Ausbeute 0,3 g. MS (ES⁻): m/e = 194 (M)⁻.

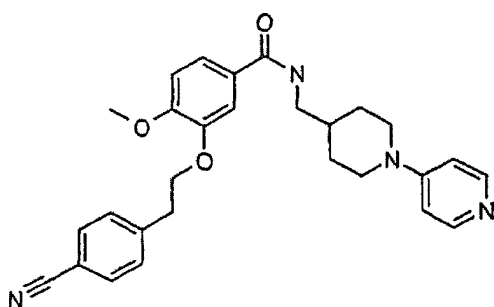
(iii) 3-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethoxy]-5-methoxy-4-methyl-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid

[0328] Diese Verbindung wurde analog zu Beispiel 199 hergestellt.
Ausbeute 39 mg. MS (ES⁺): m/e = 528 (M⁺).

Beispiel	Struktur	MS (ES ⁺)
239		450
240		446

241		446
242		500
243		500

Beispiel 244: 3-[2-(4-Cyano-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-benzamid



[0329] Diese Verbindung wurde analog zu Beispiel 139 hergestellt.
Ausbeute 12 mg. MS (ES⁺): m/e = 471.

Pharmakologische Tests

[0330] Die Fähigkeit der Verbindungen der Formel I Faktor Xa oder Faktor VIIa oder andere Enzyme, wie Thrombin, Plasmin, oder Trypsin, zu inhibieren, wird durch Bestimmen der Konzentration der Verbindung der Formel I, die Enzymaktivität um 50% inhibiert, das heißt den IC₅₀-Wert, der mit der Inhibierungskonstante K_i in Beziehung steht, bewertet. Gereinigte Enzyme werden in chromogenen Assays verwendet. Die Konzentration an Inhibitor, der eine 50% Absenkung der Geschwindigkeit der Substrathydrolyse verursacht, wird durch lineare Regression nach Auftragen der relativen Geschwindigkeiten der Hydrolyse (verglichen mit der uninhibierten Kontrolle) gegen den log der Konzentration der Verbindung der Formel I bestimmt. Zum Berechnen der Inhibierungskonstante K_i wird der IC₅₀-Wert zum Vergleich mit dem Substrat unter Verwendung der Formel

$$K_i = \text{Iso} / \{1 + (\text{Substratkonzentration} / K_m)\},$$

worin K_m die Michaelis-Menten-Konstante (Chen and Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22 (1973), 3099–3108; I. H. Segal, Enzyme Kinetics, 1975, John Wiley & Sons, New York, 100–125; die hierin durch Hinweis einbezogen sind) darstellt, korrigiert.

a) Faktor Xa Assay

[0331] In dem Assay zum Bestimmen der Inhibierung von Xa Aktivität wurde TBS-PEG Puffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,8, 200 mM NaCl, 0,05% (w/v) PEG-8000, 0,02% (w/v) NaN₃) verwendet.

[0332] Der IC₅₀-Wert wurde durch Kombinieren von geeigneten Vertiefungen einer Costar-Half-Area-Microtiter-Platte von 25 l Humanfaktor Xa (Enzyme Research Laboratories, Inc.; South Bend, Indiana) in TBS-PEG; 40 µl 10% (v/v) DMS-O in TBS-PEG (uninhibierte Kontrolle) oder verschiedenen Konzentrationen der zu testenden Verbindung, verdünnt in 10% (v/v) DMS-O in TBS-PEG und Substrat S-2765 (N(a)-Benzyloxycarbonyl-D-Arg-Gly-L-Arg-p-nitroanilid; Kabi Pharmacia, Inc.; Franklin, Ohio) in TBS-PEG bestimmt.

[0333] Das Assay wurde durch Vorinkubieren der Verbindung der Formel I plus Enzym für 10 min ausgeführt. Dann wurde das Assay durch Zusetzen von Substrat gestartet, um ein Endvolumen von 10 µl zu erhalten. Die Anfangsgeschwindigkeit der chromogenen Substrathydrolyse wurde durch die Veränderung der Absorption bei 405 nm unter Verwendung eines kinetischen Plattenlesers von Bio-tek-instruments (CeresUV900HDi) bei 25°C während des linearen Teils des Zeitverlaufs (gewöhnlich 1,5 min nach Zugabe von Substrat) gemessen. Die Enzymkonzentration war 0,5 nM und die Substratkonzentration waren 140 µM.

b) Faktor VIIa Assay

[0334] Die Inhibitorwirkung zum Faktor VIIa/Gewebefaktoraktivität wurde unter Verwendung eines chromogenen Assays, im Wesentlichen wie bereits beschrieben (J. A. Ostrem et al., Biochemistry 37 (1998)1053–1059, welches hierin durch Hinweis einbezogen ist) bestimmt. Kinetische Assays wurden bei 25°C auf Half-Area-Microtiter-Platten (Costar Corp., Cambridge, Massachusetts) unter Verwendung eines kinetischen Plattenlesers (Molecular Devices Spectramax 250) durchgeführt. Ein typisches Assay bestand aus 25 µl Humanfaktor VIIa und TF (5 nM und 10 nM, entsprechende Endkonzentration) kombiniert mit 40 µl Inhibitorverdünnungen in 10% DMS-O/TBS-PEG Puffer (50 mM Tris, 15 mM NaCl, 5 mM CaCl₂, 0,05% PEG 8000, pH 8,15). Nach einem 15

Minuten Vorinkubationszeitraum wurde das Assay durch die Zugabe von 35 µl des chromogenen Substrats 5-2288 (D-Ile-Pro-Arg-p-Nitroanilid, Pharmacia Hepar Inc., 500 µM Endkonzentration) gestartet. Die Ergebnisse (Inhibierungskonstanten K_i (FXa) zur Inhibierung von Faktor Xa) werden in Tabelle 1 gezeigt.

Tabelle 1:

Beispiel	Ki (FXa) [μ M]	Beispiel	Ki (FXa) [μ M]	Beispiel	Ki (FXa) [μ M]
1	0,600	24	1,128	85	0,304
2	1,540	28	0,960	86	0,026
3	5,410	31	9,340	87	0,070
4	0,298	32	0,970	88	0,140
5	0,167	54	6,515	89	0,044
6	0,050	55	0,650	91	1,393
7	2,820	56	4,327	92	0,028
8	0,106	57	6,217	93	0,188
9	0,306	60	1,051	94	0,760
10	0,061	61	0,057	95	29,734
11	1,378	66	1,484	97	3,497
12	3,005	67	0,018	99	3,709
13	1,412	68	3,040	100	0,298
14	2,184	77	0,076	101	0,057
15	2,221	78	0,037	102	0,636
16	4,219	79	0,029	117	0,588
17	0,407	80	0,050	118	0,316
18	6,200	81	0,241	119	1763
19	0,095	83	0,125	120	0,048
20	0,020	84	4,883	121	0,075

Beispiel	Ki (FXa) [μ M]	Beispiel	Ki (FXa) [μ M]	Beispiel	Ki (FXa) [μ M]
128	40,95	198	5,004	232	0,192
129	25,18	199	0,01	233	0,275
132	0,054	200	0,108	234	4,531
133	0,020	201	0,314	236	0,420
134	0,037	202	0,025	237	1,554
140	69,50	203	0,013	238	0,013
143	38,79	204	0,036	239	3,839
144	0,041	205	0,102	240	1,345
145	0,591	206	0,124	241	2,168
165	0,950	207	0,068	242	2,939
166	0,110	208	1,552		
167	0,227	209	1,931		
168	0,024	210	2,494		
169	0,277	212	0,040		
170	1,796	213	0,071		
171	0,130	214	0,203		
172	6,450	215	0,059		
176	0,365	216	4,605		
177	0,226	217	0,206		
178	0,263	218	0,712		
179	0,086	219	3,348		
180	0,255	221	0,307		
181	0,041	222	0,072		

Beispiel	Ki (FXa) [μ M]	Beispiel	Ki (FXa) [μ M]	Beispiel	Ki (FXa) [μ M]
182	0,312	223	0,044		
183	0,233	224	0,020		
184	0,617	225	0,065		
185	0,039	226	0,082		
186	0,401	227	0,058		
187	0,964	228	0,220		
195	6,737	229	0,285		
196	4,265	230	0,649		
197	6,028	231	0,227		

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I,

R^0 -Q-X-Q'-W-U-V-G-M

(I)

worin:

R^0 Phenyl, worin Phenyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^2 mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder Pyridyl, worin Pyridyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^2 mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt,

R^2 Halogen, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}$, worin Alkyl in jedem Fall unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit Halogen, NH_2 , $-\text{OH}$ oder einem Methoxy-Rest mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder $-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyloxy}$, worin Alkyloxy unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit Halogen, NH_2 , $-\text{OH}$ oder einem Methoxy-Rest mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt,

Q eine direkte Bindung darstellt,

Q' -O- darstellt,

X $-(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{-Alkyl}$ en darstellt,

W Phenyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl, worin W unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^1 mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt,

mit der Maßgabe, dass Q' und U in keiner ortho-Position zueinander sind;

R^1 1. Halogen,

2. $-\text{NO}_2$,

3. $-\text{CN}$,

4. $-\text{NR}^4\text{R}^5$, worin R^4 und R^5 nachstehend definiert sind,

5. $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}$, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

6. $-\text{OH}$,

7. $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$,

8. $(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyloxy-}$, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

9. $(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Aryl}$, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

10. $(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl-}$, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

11. Hydroxycarbonyl- $(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-alkylureido-}$, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

12. $(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyloxycarbonyl-}(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-alkylureido-}$, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

13. $(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkylsulfonyl-}$, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

14. $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{H}$,

15. $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^4\text{R}^5$, worin R^4 und R^5 nachstehend definiert sind,

16. $-\text{COOH}$;

17. $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

18. $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder tri-

substituiert ist,

19. $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$

20. $-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$,

21. $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$,

22. $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}$, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

23. $-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkylthio}$, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder

24. $\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{N-}$ darstellt, oder

zwei Reste R^1 , gebunden an benachbarte Ringkohlenstoffatome, zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen Dioxolanring oder einen an W kondensierten aromatischen Ring bilden, wobei der durch die zwei Reste R^1 gebildete Ring unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist;

R^{11} und R^{12} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten 5- bis 6-gliedrigen monocyclischen heterocyclischen Ring bilden, der zusätzlich zu dem Stickstoffatom, das R^{11} und R^{12} trägt, ein oder zwei gleiche oder verschiedene Ringheteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, enthalten kann und in dem eines oder zwei der Ringkohlenstoffatome mit Oxo zur Bildung von $-\text{C}(\text{O})\text{-Rest(en)}$ substituiert sein kann,

R^{13} Halogen, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyloxy}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2$ oder den Rest V-G-M, worin V, G und M wie nachstehend definiert sind, darstellt,

R^{10} Wasserstoffatom oder $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$ darstellt,

U und G unabhängig voneinander gleich oder verschieden sind und $-(\text{CH}_2)_m\text{-}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-C}(\text{O})-\text{NR}^{10}\text{-(CH}_2)_n\text{-}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-SO}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-C}(\text{O})\text{-(CH}_2)_n\text{-}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-SO}_2\text{-NR}^{10}\text{-(CH}_2)_n\text{-}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^{10}\text{-SO}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^{10}\text{-SO}_2\text{-NR}^{10}\text{-(CH}_2)_n\text{-}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}(\text{OH})\text{-(CH}_2)_n\text{-}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-S-(CH}_2)_n\text{-}$ oder $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-C}(\text{O})-\text{NR}^{10}\text{-(CH}_2)_n\text{-}$ darstellen,

G eine direkte Bindung darstellt,

n und m unabhängig voneinander gleich oder verschieden sind und die ganzen Zahlen Null, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 sind, wobei die Alkylen-Reste, die durch $-(\text{CH}_2)_m\text{-}$ oder $-(\text{CH}_2)_n\text{-}$ gebildet werden, unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O-(C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{SO}_2$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, oder $-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkylsulfonyl}$ mono-, di- oder trisubstituiert sind,

R^4 und R^5 unabhängig voneinander gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatom, $-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}$, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder tri-substituiert ist, $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Aryl-(C}_1-\text{C}_4)\text{-alkyl-}$, worin Alkyl und Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert sind, $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Aryl-}$, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Heteroaryl}$, worin Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist oder $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Heteroaryl-(C}_1-\text{C}_4)\text{-alkyl-}$, worin Alkyl und Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert sind, darstellen, oder

R^4 und R^5 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten 5- bis 7-gliedrigen monocyclischen heterocyclischen Ring bilden, der zusätzlich zu dem Stickstoffatom, das R^4 und R^5 trägt, ein oder zwei gleiche oder verschiedene Ringheteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, enthalten kann; wobei der heterocyclische Ring unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

V 1. eine direkte Bindung,

2. $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkylen}$, das verzweigt oder unverzweigt ist und das unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit Halogen, $=\text{O}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O-(C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, $-\text{SO}_2\text{-NR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^4\text{R}^5$ oder $-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkylsulfonyl}$ mono-, di- oder trisubstituiert ist,

3. eine 3- bis 7-gliedrige cyclische Gruppe, enthaltend bis zu 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, wobei die cyclische Gruppe unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

4. ein 6- bis 14-gliedriges Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder

5. ein Heteroaryl, worin das Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt,

R^{14} R^1 , Halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, O , $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkoxy}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O-(C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkylsulfonyl}$, $-\text{O-Heteroaryl}$, $-\text{NR}^{10}\text{-C}(\text{O})-\text{NH-(C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}$, $-\text{NR}^{10}\text{-C}(\text{O})-\text{NH-}[(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}]_2$, $-\text{SO}_2\text{-NR}^4\text{R}^5$, $-\text{SR}^4$, oder $-\text{SO}_2$, worin R^4 , R^5 und R^{10} wie vorstehend definiert sind, darstellt, und

M 1. ein Wasserstoffatom,

2. $-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}$, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

3. $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^4\text{R}^5$,

4. $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist,
5. $-(C_6-C_{14})$ -Heteroaryl, worin Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist,
6. eine 3- bis 7-gliedrige cyclische Gruppe, worin die cyclische Gruppe unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist,
7. eine 3- bis 7-gliedrige cyclische Gruppe, enthaltend bis zu 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, worin die cyclische Gruppe unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist, worin R^{14} vorstehend definiert ist,
8. $-NH-CH(NA^1)(NA^2)$, worin A^1 und A^2 unabhängig voneinander gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_8)$ -Alkyl darstellen, oder A^1 und A^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen heterocyclischen Ring bilden, der gesättigt oder aromatisch ist, oder
9. $-CH(NA^1)(NA^2)$, worin A^1 und A^2 unabhängig voneinander gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_8)$ -Alkyl darstellen, oder A^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das es gebunden ist, einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen heterocyclischen Ring bildet, der 2 Stickstoffatome enthält und gesättigt oder aromatisch ist, darstellt, mit der Maßgabe, dass die Verbindungen 3-Benzoyloxy-4-methyl-2-nitro-N-[2-(4-phenylpiperazin-1-yl)-ethyl]-benzamid und N-{2-[4-(4-Carboxy-1,3-thiazol-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]ethyl}-2-nitro-3-benzoyloxy-4-methylbenzamid ausgenommen sind, in allen ihren stereoisomeren Formen und Gemischen davon in beliebigem Verhältnis und alle physiologisch tolerierbaren Salzen davon.

2. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, worin

- R^0 Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^2 mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder Pyridyl, worin Pyridyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^2 mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt,
- R^2 Halogen, $-CN$, $-C(O)-NH_2$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyloxy, worin der Alkyl- oder Alkyloxy-Rest unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit einem Amino- oder einem Methoxy-Rest mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt,
- Q eine direkte Bindung darstellt,
- Q' -O- darstellt,
- X $-(C_1-C_3)$ -Alkylen darstellt,
- W Phenyl, Pyridyl oder Pyrimidyl, worin W unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^1 mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt,
- mit der Maßgabe, dass Q' und U in keiner ortho-Position zueinander sind;
- R^1
1. Halogen,
 2. $-NO_2$,
 3. $-CN$,
 4. $-NH_2$,
 5. (C_1-C_4) -Alkylamino-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,
 6. $-OH$,
 7. $-SO_2-NH_2$,
 8. (C_1-C_4) -Alkyloxy-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,
 9. (C_6-C_{14}) -Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,
 10. (C_1-C_4) -Alkyl-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,
 11. Hydroxycarbonyl- (C_1-C_4) -alkylureido-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,
 12. (C_1-C_4) -Alkyloxycarbonyl- (C_1-C_4) -alkylureido-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,
 13. (C_1-C_4) -Alkylsulfonyl-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,
 14. Bis[(C_1-C_4) -alkyl]amino, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,
 15. $-C(O)-NH_2$,
 16. $-C(O)-OH$;
 17. $-C(O)-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

18. $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,
19. $-\text{C}(\text{O})-\text{N}[(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}]_2$, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,
20. $-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$,
21. Ureido,
22. $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkylthio}$, worin Alkylthio unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder
23. $\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{N-}$ darstellt, oder
zwei Reste R^1 , gebunden an benachbarte Ringkohlenstoffatome, zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen an W kondensierten aromatischen Ring bilden, wobei der durch die zwei Reste R^1 gebildete Ring unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist;
 R^{11} und R^{12} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten 5- bis 6-gliedrigen monocyclischen heterocyclischen Ring bilden, der zusätzlich zu dem Stickstoffatom, das R^{11} und R^{12} trägt, ein oder zwei gleiche oder verschiedene Ringheteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, enthalten kann,
 R^{13} Halogen, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyloxy}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, oder $-\text{NH}_2$ darstellt,
 R^{10} Wasserstoffatom oder $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$ darstellt,
U und G unabhängig voneinander gleich oder verschieden sind und $-(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{SO}_2-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$, oder $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-$ darstellen,
G eine direkte Bindung darstellt,
n und m unabhängig voneinander gleich oder verschieden sind und die ganzen Zahlen Null, 1, 2 oder 3 sind, wobei die Alkyl-Reste unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$ oder $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^4\text{R}^5$ mono-, di- oder trisubstituiert sind,
 R^4 und R^5 unabhängig voneinander gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatom, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Aryl}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-alkyl-}$, worin Alkyl und Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert sind, $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Aryl-}$, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Heteroaryl}$, worin Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Heteroaryl}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-alkyl-}$, worin Alkyl und Heteroaryl unabhängig voneinander unsubstituiert oder mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert sind, darstellen, oder
 R^4 und R^5 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten 5- bis 7-gliedrigen monocyclischen heterocyclischen Ring bilden, der zusätzlich zu dem Stickstoffatom, das R^4 und R^5 trägt, ein oder zwei gleiche oder verschiedene Ringheteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, enthalten kann; worin der heterocyclische Ring unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,
- V 1. eine direkte Bindung,
2. $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, das verzweigt oder unverzweigt ist und das unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit Halogen, $=\text{O}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, $-\text{SO}_2-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^4\text{R}^5$ oder $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkylsulfonyl}$ mono-, di- oder trisubstituiert ist,
3. eine 5- bis 7-gliedrige cyclische Gruppe, enthaltend bis zu 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, worin die cyclische Gruppe unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist,
4. ein 6- bis 14-gliedriges Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder
5. ein 6- bis 14-gliedriges Heteroaryl, worin das Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt
 R^{14} Halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $=\text{O}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkoxy}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkylsulfonyl}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{SO}_2-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-[(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}]_2$, $-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ oder $-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-[(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}]_2$, worin R^4 , R^5 und R^{10} wie vorstehend definiert sind, darstellt, und
- M 1. ein Wasserstoffatom,
2. $-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}$, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist,
3. $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^4\text{R}^5$,
4. $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Aryl}$, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist,
5. $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Heteroaryl}$, worin Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist,
6. eine 5- bis 7-gliedrige cyclische Gruppe, worin die cyclische Gruppe unsubstituiert oder unabhängig vonein-

ander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder

7. eine 5- bis 7-gliedrige cyclische Gruppe, enthaltend bis zu 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, wobei die cyclische Gruppe unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist, wobei R^{14} vorstehend definiert ist, darstellt.

3. Verbindung der Formel I nach Ansprüchen 1 oder 2, worin

R^0 Phenyl, worin Phenyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^2 mono- oder disubstituiert ist, oder Pyridyl, worin Pyridyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^2 mono-, disubstituiert ist, darstellt, R^2 Halogen, -CN, -C(O)-NH₂, -(C₁-C₃)-Alkyl oder -(C₁-C₃)-Alkyloxy, worin der Alkyl- oder Alkyloxy-Rest unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit einem Amino-Rest oder einem Methoxy-Rest mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt,

Q eine direkte Bindung darstellt,

Q' -O- darstellt,

X -(C₁-C₃)-Alkylen darstellt,

W Phenyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl, worin W unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^1 mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt,

mit der Maßgabe, dass Q' und U in keiner ortho-Position zueinander sind;

R^1 1. Halogen,

2. -NO₂,

3. -CN,

4. -NH₂,

5. (C₁-C₄)-Alkylamino-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

6. -OH,

7. -SO₂-NH₂,

8. (C₁-C₄)-Alkyloxy-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

9. (C₆-C₁₄)-Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

10. (C₁-C₄)-Alkyl-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

11. (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

12. Bis[(C₁-C₄)-alkyl]amino, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

13. -C(O)-NH₂,

14. -C(O)-OH,

15. -C(O)-(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

16. -C(O)-NH-(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

17. -C(O)-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

18. -C(NH)-NH₂,

19. Ureido,

20. -(C₁-C₄)-Alkylthio, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder

21. $R^{11}R^{12}N$ - darstellt, oder

zwei Reste R^1 , gebunden an benachbarte Ringkohlenstoffatome, zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen an W kondensierten aromatischen Ring bilden, wobei der durch die zwei Reste R^1 gebildete Ring unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist;

R^{11} und R^{12} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten 5- bis 6-gliedrigen monocyclischen heterocyclischen Ring bilden, der zusätzlich zu dem Stickstoffatom, das R^{11} und R^{12} trägt, ein oder zwei gleiche oder verschiedene Ringheteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff oder Stickstoff, enthalten kann,

R^{13} Halogen, -CN, -(C₁-C₄)-Alkyl, -(C₁-C₄)-Alkyloxy, -CF₃, -C(O)-NH₂ oder -NH₂ darstellt,

R^{10} Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl darstellt,

U -(CH₂)_m-, -(CH₂)_m-C(O)-NR¹⁰-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-C(O)-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-SO₂-NR¹⁰-(CH₂)_n- oder -(CH₂)_m-NR¹⁰-SO₂-(CH₂)_n- darstellt,

n und m unabhängig voneinander gleich oder verschieden sind und die ganzen Zahlen Null, 1, 2 oder 3 sind, wobei die Alkylen-Reste unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit -(C₁-C₄)-Alkyl, -C(O)-OH,

$-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$ oder $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^4\text{R}^5$ mono-, di- oder trisubstituiert sind,

R^4 und R^5 unabhängig voneinander gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatom, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder tri-substituiert ist, $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Aryl}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-alkyl-}$, worin Alkyl und Aryl unabhängig voneinander unsubstituiert oder mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert sind, $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Aryl-}$, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Heteroaryl}$, worin Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Heteroaryl}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-alkyl-}$, worin Alkyl und Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellen, oder

R^4 und R^5 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten 5- bis 7-gliedrigen monocyclischen heterocyclischen Ring bilden, der zusätzlich zu dem Stickstoffatom, das R^4 und R^5 trägt, ein oder zwei gleiche oder verschiedene Ringheteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, enthalten kann; worin der heterocyclische Ring unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

G eine direkte Bindung, $-(\text{CH}_2)_m\text{-}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-C}(\text{O})-\text{NR}^{10}\text{-(CH}_2)_n\text{-}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-S-(CH}_2)_n\text{-}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-C}(\text{O})\text{-(CH}_2)_n\text{-}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-SO}_2\text{-NR}^{10}\text{-(CH}_2)_n\text{-}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^{10}\text{-SO}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^{10}\text{-SO}_2\text{-NR}^{10}\text{-(CH}_2)_n\text{-}$ oder $-(\text{CH}_2)_m\text{-SO}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-}$ darstellt,

worin n, m und R^{10} wie vorstehend definiert sind,

V 1. eine direkte Bindung,

2. $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkylen}$, das verzweigt oder unverzweigt ist und das unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit Halogen, $=\text{O}$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{-OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, $-\text{SO}_2\text{-NR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{-NR}^4\text{R}^5$ oder $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkylsulfonyl}$ mono-, di- oder trisubstituiert ist,

3. eine 5- bis 7-gliedrige cyclische Gruppe, enthaltend bis zu 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, worin die cyclische Gruppe unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

4. ein 6- bis 14-gliedriges Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder

5. ein 6- bis 14-gliedriges Heteroaryl, worin das Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt,

R^{14} Halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $=\text{O}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkoxy}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{-OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkylsulfonyl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-NR}^4\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{-NR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{-NH}-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-NH}[(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}]_2$, $-\text{NR}^{10}\text{-C}(\text{O})\text{-NH}-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-NH}_2$ oder $-\text{NR}^{10}\text{-C}(\text{O})\text{-NH}[(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}]_2$, worin R^4 , R^5 und R^{10} wie vorstehend definiert sind, darstellt, und

M 1. ein Wasserstoffatom,

2. $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

3. $-\text{C}(\text{O})\text{-NR}^4\text{R}^5$,

4. $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Aryl}$, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

5. $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Heteroaryl}$, worin Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

6. eine 5- bis 7-gliedrige cyclische Gruppe, worin die cyclische Gruppe unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder

7. eine 5- bis 7-gliedrige cyclische Gruppe, enthaltend bis zu 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, worin die cyclische Gruppe unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist, worin R^{14} vorstehend definiert ist, darstellt.

4. Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, worin

R^0 Phenyl, worin Phenyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^2 mono- oder disubstituiert ist, oder Pyridyl, worin Pyridyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^2 mono-, disubstituiert ist, darstellt,

R^2 Halogen, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-NH}_2$, $-(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{-Alkyl}$ oder $-(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{-Alkyloxy}$, worin der Alkyl- oder Alkyloxy-Rest unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit einem Amino-Rest oder einem Methoxy-Rest mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt,

Q eine direkte Bindung darstellt,

Q' $-\text{O}-$ darstellt,

X $-(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{-Alkylen}$ darstellt,

W Phenyl oder Pyridyl, worin W unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^1 mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt,

mit der Maßgabe, dass Q' und U in keiner ortho-Position zueinander sind;

R^1 1. Halogen,

2. $-\text{NO}_2$,

3. -CN,
 4. -NH₂,
 5. (C₁-C₄)-Alkylamino-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder trisubstituiert ist,
 6. -OH,
 7. -SO₂-NH₂,
 8. (C₁-C₄)-Alkyloxy-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder trisubstituiert ist,
 9. (C₆-C₁₄)-Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder trisubstituiert ist,
 10. (C₁-C₄)-Alkyl-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder trisubstituiert ist,
 11. (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder trisubstituiert ist,
 12. Bis[(C₁-C₄)-alkyl]amino, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder trisubstituiert ist,
 13. -C(O)-NH₂,
 14. -C(O)-OH,
 15. -C(O)-(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder trisubstituiert ist,
 16. -C(O)-NH-(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder trisubstituiert ist,
 17. -C(O)-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder trisubstituiert ist,
 18. -C(NH)-NH₂,
 19. Ureido,
 20. -(C₁-C₄)-Alkylthio, worin Alkylthio unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder
 21. R¹¹R¹²N- darstellt, oder
- zwei Reste R¹, gebunden an benachbarte Ringkohlenstoffatome, zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen an W kondensierten aromatischen Ring bilden, wobei der durch die Reste R¹ gebildete Ring unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder trisubstituiert ist; R¹¹ und R¹² zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten 5- bis 6-gliedrigen monocyclischen heterocyclischen Ring bilden, der zusätzlich zu dem Stickstoffatom, das R¹¹ und R¹² trägt, ein oder zwei gleiche oder verschiedene Ringheteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff oder Stickstoff, enthalten kann,
- R¹³ Halogen, -CN, -(C₁-C₄)-Alkyl, -(C₁-C₄)-Alkyloxy, -CF₃, -C(O)-NH₂ oder -NH₂ darstellt,
- R¹⁰ Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl darstellt,
- U -(CH₂)_m-, -(CH₂)_m-C(O)-NR¹⁰-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-C(O)-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-SO₂-NR¹⁰-(CH₂)_n- oder -(CH₂)_m-NR¹⁰-SO₂-(CH₂)_n- darstellt,
- n und m unabhängig voneinander gleich oder verschieden sind und die ganzen Zahlen Null, 1, 2 oder 3 sind, wobei die Alkylen-Reste, unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit -(C₁-C₄)-Alkyl, -C(O)-OH, -C(O)-O-(C₁-C₄)-Alkyl oder -C(O)-NR⁴R⁵ mono-, di- oder tri-substituiert sind,
- R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatom, -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder tri-substituiert ist, -(C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl-, worin Alkyl und Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder trisubstituiert sind, -(C₆-C₁₄)-Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder trisubstituiert ist, -(C₆-C₁₄)-Heteroaryl-, worin Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder -(C₆-C₁₄)-Heteroaryl-(C₁-C₄)-alkyl-, worin Alkyl und Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder trisubstituiert sind, darstellen oder
- R⁴ und R⁵ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten 5- bis 7-gliedrigen monocyclischen heterocyclischen Ring bilden, der zusätzlich zu dem Stickstoffatom, das R⁴ und R⁵ trägt, ein oder zwei gleiche oder verschiedene Ringheteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, enthalten kann; worin der heterocyclische Ring unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder trisubstituiert ist,
- G eine direkte Bindung, -(CH₂)_m-, -(CH₂)_m-C(O)-NR¹⁰-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-S-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-C(O)-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-SO₂-NR¹⁰-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-NR¹⁰-SO₂-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-NR¹⁰-SO₂-NR¹⁰-(CH₂)_n- oder -(CH₂)_m-SO₂-(CH₂)_n- darstellt,
- worin n, m und R¹⁰ wie vorstehend definiert sind,
- V 1. eine direkte Bindung,
2. -(C₁-C₄)-Alkylen, das verzweigt oder unverzweigt ist und das unsubstituiert oder unabhängig voneinander

- mit Halogen, =O, -CN, -NR⁴R⁵, -C(O)-OH, -C(O)-O-(C₁-C₄)-Alkyl, -SO₂-NR⁴R⁵, -C(O)-NR⁴R⁵ oder -(C₁-C₄)-Alkylsulfonyl mono-, di- oder trisubstituiert ist,
3. eine 5- bis 7-gliedrige cyclische Gruppe, enthaltend bis zu 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, worin die cyclische Gruppe unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹⁴ mono-, di- oder trisubstituiert ist,
4. ein 6- bis 14-gliedriges Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹⁴ mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder
5. ein 6- bis 14-gliedriges Heteroaryl, worin das Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹⁴ mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt,
- R¹⁴ Halogen, -OH, -NR⁴R⁵, =O, -(C₁-C₄)-Alkyl, -(C₁-C₄)-Alkoxy, -NO₂, -C(O)-OH, -CN, -C(O)-O-(C₁-C₄)-Alkyl, -C(O)-NR⁴R⁵, -(C₁-C₈)-Alkylsulfonyl, -C(O)-NR⁴R⁵, -SO₂-NR⁴R⁵, -C(O)-NH-(C₁-C₈)-Alkyl, -C(O)-NH-[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, -NR¹⁰-C(O)-NH-(C₁-C₈)-Alkyl, -C(O)-NH₂ oder -NR¹⁰-C(O)-NH-[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, worin R⁴, R⁵ und R¹⁰ wie vorstehend definiert sind, darstellt, und
- M 1. ein Wasserstoffatom,
2. -(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹⁴ mono-, di- oder trisubstituiert ist,
3. -C(O)-NR⁴R⁵,
4. -(C₆-C₁₄)-Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹⁴ mono-, di- oder trisubstituiert ist,
5. -(C₆-C₁₄)-Heteroaryl, worin Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹⁴ mono-, di- oder trisubstituiert ist,
6. eine 5- bis 7-gliedrige cyclische Gruppe, worin die cyclische Gruppe unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹⁴ mono-, di- oder trisubstituiert ist,
7. eine 5- bis 7-gliedrige cyclische Gruppe, enthaltend bis zu 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, worin die cyclische Gruppe unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹⁴ mono-, di- oder trisubstituiert ist, worin R¹⁴ vorstehend definiert ist, darstellt.
5. Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, worin
- R⁰ Phenyl, worin Phenyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R² mono- oder disubstituiert ist, oder Pyridyl, worin Pyridyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R² mono-, disubstituiert ist, darstellt,
- R² Halogen, -CN, -C(O)-NH₂, -(C₁-C₃)-Alkyl oder -(C₁-C₃)-Alkyloxy, worin der Alkyl- oder Alkyloxy-Rest unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit einem Amino-Rest oder einem Methoxy-Rest mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt,
- Q eine direkte Bindung darstellt,
- Q' -O- darstellt,
- X -(C₁-C₃)-Alkylen darstellt,
- W Phenyl, worin W unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹ mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt,
- mit der Maßgabe, dass Q' und U zueinander in 1,3-Substitutionsbeziehung sind, und weiterhin mit der Maßgabe, dass, wenn Q' und U in einer 1,3-Substitutionsbeziehung zueinander sind, die 2-Position unsubstituiert ist;
- R¹ 1. Halogen,
2. -NO₂,
3. -CN,
4. -NH₂,
5. (C₁-C₄)-Alkylamino-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder trisubstituiert ist,
6. -OH,
7. -SO₂-NH₂,
8. (C₁-C₄)-Alkyloxy-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder trisubstituiert ist,
9. -(C₆-C₁₄)-Aryl, worin Aryl ausgewählt ist aus der Gruppe Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Fluorenyl und Anthracenyl und unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder trisubstituiert ist,
10. (C₁-C₄)-Alkyl-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder trisubstituiert ist,
11. (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder trisubstituiert ist,
12. Bis[(C₁-C₄)-alkyl]amino, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder trisubstituiert ist,
13. -C(O)-NH₂,
14. -C(O)-OH;

15. $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,
16. $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,
17. $-\text{C}(\text{O})-\text{N}[(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}]_2$, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,
18. $-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$,
19. Ureido,
20. $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkylthio}$, worin Alkylthio unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder
21. $\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{N-}$ darstellt,
 R^{11} und R^{12} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Rest bilden, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Piperidin, Morpholin, Piperazin, Thiomorpholin, Pyrrolidin, Pyrrolidinon und Ketopiperazin,
 R^{13} Halogen, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyloxy}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ oder $-\text{NH}_2$ darstellt,
 R^{10} Wasserstoffatom oder $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$ darstellt,
 $\text{U } -(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$, worin n und m unabhängig voneinander gleich oder verschieden sind und die ganzen Zahlen Null, 1 oder 2 sind,
 R^4 und R^5 unabhängig voneinander gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatom, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Aryl}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-alkyl-}$, worin Aryl wie für W definiert ist und Alkyl und Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert sind, $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Aryl-}$, worin Aryl wie für W definiert ist und unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Heteroaryl}$, worin Heteroaryl wie für W definiert ist und unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Heteroaryl}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-alkyl-}$, worin Heteroaryl wie für W definiert ist und Alkyl und Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert sind, darstellen, oder
 R^4 und R^5 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Rest, ausgewählt aus der Gruppe Aziridin, Oxiran, Azetidin, Pyrrol, Furan, Thiophen, Dioxol, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Tetrazol, Pyridin, Pyran, Thiopyran, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, Azepin, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin und 1,4-Diazepin, bilden, wobei der Rest unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist,
- G eine direkte Bindung, $-(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{SO}_2-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n$ oder $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{SO}_2-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n$ darstellt, worin n , m und R^{10} wie vorstehend definiert sind,
- V 1. eine 5- bis 7-gliedrige cyclische Gruppe, ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolin, Pyrrolidin, Tetrahydrofuran, Tetrahydrothiophen, Dihydropyridin, Tetrahydropyridin, Piperidin, 1,3-Dioxolan, 2-Imidazolin, Imidazolidin, 4,5-Dihydro-1,3-oxazol, 1,3-Oxazolidin, 4,5-Dihydro-1,3-thiazol, 1,3-Thiazolidin, Perhydro-1,4-dioxan, Piperazin, Perhydro-1,4-oxazin, Perhydro-1,4-thiazin, Perhydroazepin, Indolin, Isoindolin, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin und 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin, wobei die cyclische Gruppe unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist,
2. $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Aryl}$, worin Aryl ausgewählt ist aus der Gruppe Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Fluorenyl und Anthracenyl und unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder
3. $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Heteroaryl}$, worin Heteroaryl ausgewählt ist aus der Gruppe Aziridin, Oxiran, Azetidin, Pyrrol, Furan, Thiophen, Dioxol, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Tetrazol, Pyridin, Pyran, Thiopyran, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, Azepin, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, Indol, Isoindol, Benzofuran, Benzothiophen, 1,3-Benzodioxol, Indazol, Chroman, Benzimidazol, Benzoxazol, Benzothiazol, Chinolin, Isochinolin, Isochroman, Cinnolin, Chinazolin, Chinoxalin, Phthalazin, Pteridin, Pyridyl, Pyridopyridinen, Pyridoimidazolen, Pyridopyrimidinen und Purin, wobei das Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt,
 R^{14} Halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $=\text{O}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkoxy}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkylsulfonyl}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-[(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}]_2$, $-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ oder $-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-[(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}]_2$, worin R^4 , R^5 und R^{10} wie vorstehend definiert sind, darstellt, und
- M 1. ein Wasserstoffatom,
2. $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist,
3. $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^4\text{R}^5$,

4. eine 5- bis 7-gliedrige cyclische Gruppe, ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolin, Pyrrolidin, Tetrahydrofuran, Tetrahydrothiophen, Dihydropyridin, Tetrahydropyridin, Piperidin, 1,3-Dioxolan, 2-Imidazolin, Imidazolidin, 4,5-Dihydro-1,3-oxa-zol, 1,3-Oxazolidin, 4,5-Dihydro-1,3-thiazol, 1,3-Thiazolidin, Perhydro-1,4-dioxan, Piperazin, Perhydro-1,4-oxazin, Perhydro-1,4-thiazin, Perhydroazepin, Indolin, Isoindolin, 1,2,3,4-Tetra-hydrocholino und 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin, wobei die cyclische Gruppe unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist,

5. $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl ausgewählt ist aus der Gruppe Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Fluorenyl und Anthracenyl und unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder

6. $-(C_6-C_{14})$ -Heteroaryl, worin Heteroaryl ausgewählt ist aus der Gruppe Aziridin, Oxiran, Azetidin, Pyrrol, Furan, Thiophen, Dioxol, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Tetrazol, Pyridin, Pyran, Thiopyran, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, Azepin, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, Indol, Isoindol, Benzofuran, Benzothiophen, 1,3-Benzodioxol, Indazol, Chroman, Benzimidazol, Benzoxazol, Benzothiazol, Chinolin, Isochinolin, Isochroman, Cinnolin, Chinazolin, Chinoxalin, Phthalazin, Pteridin, Pyridyl, Pyridopyridinen, Pyridoimidazolen, Pyridopyrimidinen und Purin, wobei das Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt

in allen seinen stereoisomeren Formen und Gemische davon in jedem Verhältnis und seine physiologisch tolerierbaren Salze.

6. Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, worin

R^0 Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^2 mono- oder disubstituiert ist, oder Pyridyl, worin Pyridyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^2 mono-, disubstituiert ist, darstellt,

R^2 Halogen oder -CN darstellt,

Q eine direkte Bindung darstellt,

Q' -O- darstellt,

X Ethylen darstellt,

W Phenyl oder Pyridyl, worin W unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^1 mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt,

mit der Maßgabe, dass Q' und U in 1,3-Substitutionsbeziehung zueinander sind, und die 2-Position unsubstituiert ist,

R^1 Halogen, -NO₂, -CN, -NH₂, (C_1-C_4) -Alkylamino-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, -OH, -SO₂-NH₂, (C_1-C_4) -Alkyloxy-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, (C_6-C_{14}) -Aryl, worin Aryl ausgewählt ist aus der Gruppe Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Fluorenyl und Anthracenyl und unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, (C_1-C_4) -Alkyl-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, (C_1-C_4) -Alkylsulfonyl-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, Bis[(C_1-C_4) -alkyl]amino, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, -C(O)-NH₂, -C(O)-OH; -C(O)- (C_1-C_4) -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, -C(O)-NH- (C_1-C_4) -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, -C(O)-NH[(C_1-C_4) -Alkyl]₂, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, -C(NH)-NH₂, Ureido, $-(C_1-C_4)$ -Alkylthio, worin Alkylthio unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder $R^{11}R^{12}N$ - darstellt,

R^{11} und R^{12} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Rest, ausgewählt aus der Gruppe Piperidin, Morpholin, Piperazin, Thiomorpholin, Pyrrolidin, Pyrrolidinon und Ketopiperazin, bilden,

R^{13} Halogen, -CN, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-(C_1-C_4)$ -Alkyloxy, -CF₃, -C(O)-NH₂ oder -NH₂ darstellt,

R^{10} Wasserstoff oder Methyl darstellt,

U $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$, worin n null, 1 oder 2 ist und m Null oder 1 ist, darstellt,

R^4 und R^5 unabhängig voneinander gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatom, $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder tri-substituiert ist, $-(C_6-C_{14})$ -Phenyl- (C_1-C_4) -alkyl-, worin Alkyl und Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert sind, $-(C_6-C_{14})$ -Phenyl-, worin Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, $-(C_6-C_{14})$ -Heteroaryl-, worin Heteroaryl ausgewählt ist aus der Gruppe Aziridin, Oxiran, Azetidin, Pyrrol, Furan, Thiophen, Dioxol, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Tetrazol, Pyridin, Pyran, Thiopyran, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, Azepin, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin und 1,4-Diazepin, und unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder $-(C_6-C_{14})$ -Heteroaryl- (C_1-C_4) -alkyl-, worin Alkyl und Heteroaryl wie vorstehend definiert sind und unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert sind, darstellen, oder

R⁴ und R⁵ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Rest, ausgewählt aus der Gruppe Aziridin, Oxiran, Azetidin, Pyrrol, Furan, Thiophen, Dioxol, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Tetrazol, Pyridin, Pyran, Thiopyran, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, Azepin, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin und 1,4-Diazepin, worin der Rest unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹³ mono-, di- oder trisubstituiert ist, bilden,

G eine direkte Bindung, $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n$, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n$ oder $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n$ darstellt, worin n, m und R¹⁰ wie vorstehend definiert sind,

V 1. eine 5- bis 7-gliedrige cyclische Gruppe, ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolin, Pyrrolidin, Tetrahydrofuran, Tetrahydrothiophen, Dihydropyridin, Tetrahydropyridin, Piperidin, 1,3-Dioxolan, 2-Imidazolin, Imidazolidin, 4,5-Dihydro-1,3-oxazol, 1,3-Oxazolidin, 4,5-Dihydro-1,3-thiazol, 1,3-Thiazolidin, Perhydro-1,4-dioxan, Piperazin, Perhydro-1,4-oxazin, Perhydro-1,4-thiazin, Perhydroazepin, Indolin, Isoindolin, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin und 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin, wobei die cyclische Gruppe unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹⁴ mono-, di- oder trisubstituiert ist,

2. $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl ausgewählt ist aus der Gruppe Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Fluorenyl und Anthracenyl und unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹⁴ mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder

3. $-(C_6-C_{14})$ -Heteroaryl, worin Heteroaryl ausgewählt ist aus der Gruppe Aziridin, Oxiran, Azetidin, Pyrrol, Furan, Thiophen, Dioxol, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Tetrazol, Pyridin, Pyran, Thiopyran, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, Azepin, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, Indol, Isoindol, Benzofuran, Benzothiophen, 1,3-Benzodioxol, Indazol, Chroman, Benzimidazol, Benzoxazol, Benzothiazol, Chinolin, Isochinolin, Isochroman, Cinnolin, Chinazolin, Chinoxalin, Phthalazin, Pteridin, Pyridyl, Pyridopyridinen, Pyridoimidazolen, Pyridopyrimidinen und Purin, wobei das Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹⁴ mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt,

R¹⁴ Halogen, -OH, $-NR^4R^5$, =O, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-(C_1-C_4)$ -Alkoxyl, $-C(O)-OH$, -CN, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-C(O)-NR^4R^5$, $-(C_1-C_8)$ -Alkylsulfonyl, $-C(O)-NH_2$, $-SO_2-NR^4R^5$, $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -Alkyl, $-C(O)-NH-[(C_1-C_8)-Alkyl]_2$, worin R⁴ oder R⁵ wie vorstehend definiert sind, darstellt und

M 1. ein Wasserstoffatom,

2. $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹⁴ mono-, di- oder trisubstituiert ist,

3. $-C(O)-NR^4R^5$,

4. eine 5- bis 7-gliedrige cyclische Gruppe, ausgewählt ist aus der Gruppe Pyrrolin, Pyrrolidin, Tetrahydrofuran, Tetrahydrothiophen, Dihydropyridin, Tetrahydropyridin, Piperidin, 1,3-Dioxolan, 2-Imidazolin, Imidazolidin, 4,5-Dihydro-1,3-oxazol, 1,3-Oxazolidin, 4,5-Dihydro-1,3-thiazol, 1,3-Thiazolidin, Perhydro-1,4-dioxan, Piperazin, Perhydro-1,4-oxazin, Perhydro-1,4-thiazin, Perhydroazepin, Indolin, Isoindolin, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin und 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin, wobei die cyclische Gruppe unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹⁴ mono-, di- oder trisubstituiert ist,

5. $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl ausgewählt ist aus der Gruppe Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Fluorenyl und Anthracenyl und unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹⁴ mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder

6. $-(C_6-C_{14})$ -Heteroaryl, worin Heteroaryl ausgewählt ist aus der Gruppe Aziridin, Oxiran, Azetidin, Pyrrol, Furan, Thiophen, Dioxol, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Tetrazol, Pyridin, Pyran, Thiopyran, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, Azepin, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, Indol, Isoindol, Benzofuran, Benzothiophen, 1,3-Benzodioxol, Indazol, Chroman, Benzimidazol, Benzoxazol, Benzothiazol, Chinolin, Isochinolin, Isochroman, Cinnolin, Chinazolin, Chinoxalin, Phthalazin, Pteridin, Pyridyl, Pyridopyridinen, Pyridoimidazolen, Pyridopyrimidinen und Purin, wobei das Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹⁴ mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt.

7. Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, worin

R⁰ Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R² mono- oder disubstituiert ist, oder Pyridyl, worin Pyridyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R² mono-, disubstituiert ist, darstellt,

R² Chlor darstellt,

Q eine direkte Bindung darstellt,

Q' -O- darstellt,

X Ethylen darstellt,

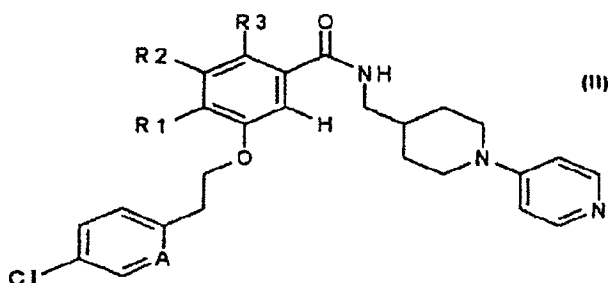
W Phenyl oder Pyridyl, worin W unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R¹ mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellt,

mit der Maßgabe, dass Q' und U in 1,3-Substitutionsbeziehung zueinander sind, und die 2-Position unsubstituiert ist;

R¹ Halogen, -NO₂, -CN, -NH₂, (C_1-C_4) -Alkylamino-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit

R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, $-OH$, $-SO_2-NH_2$, (C_1-C_4) -Alkyloxy-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, (C_1-C_4) -Alkyl-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, (C_1-C_4) -Alkylsulfonyl-, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, Bis[(C_1-C_4) -alkyl]amino, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-OH$, $-C(O)-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, $-C(O)-NH-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, $-C(O)-NH[(C_1-C_4)-Alkyl]_2$, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, $-C(NH)-NH_2$, Ureido-, (C_1-C_4) -Alkylthio, worin Alkylthio unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, oder $R^{11}R^{12}N$ - darstellt, R^{11} und R^{12} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Rest, ausgewählt aus der Gruppe Pyridin, Phenyl, Pyrazin, Pyrimidin, Pyran, Triazol, Tetrahydropyridin, Pyrrolidin, Tetrazol, Imidazol, Imidazolin, Furopyridin, cyclischem Guanidinium, Pyrrolopyridin und Oxadiazol, bilden, R^{13} Halogen, $-CN$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-(C_1-C_4)$ -Alkyloxy, $-CF_3$, $-C(O)-NH_2$ oder $-NH_2$ darstellt, R^{10} Wasserstoffatom oder Methyl darstellt, $U-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, worin n Null, 1 oder 2 ist und m Null oder 1, darstellt, R^4 und R^5 unabhängig voneinander gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatom, $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder tri-substituiert ist, $-(C_6-C_{14})$ -Phenyl- $-(C_1-C_4)$ -alkyl-, worin Alkyl und Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert sind, $-(C_6-C_{14})$ -Phenyl-, worin Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, Heteroaryl ausgewählt aus der Gruppe Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Pyran, Triazol, Tetrahydropyridin, Pyrrolidin, Tetrazol, Imidazol, Imidazolin, Furopyridin, cyclischem Guanidinium, Pyrrolopyridin und Oxadiazol, wo-rin Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, darstellen, oder R^4 und R^5 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Rest, ausgewählt aus der Gruppe Aziridin, Oxiran, Azetidin, Pyrrol, Furan, Thiophen, Dioxol, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Tetrazol, Pyridin, Pyran, Thiopyran, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, Azepin, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin und 1,4-Diazepin, worin der Rest unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{13} mono-, di- oder trisubstituiert ist, bilden, G eine direkte Bindung, $-(CH_2)_m$, $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)$, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n$ oder $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n$ - darstellt, worin n , m und R^{10} wie vorstehend definiert sind, V Tetrahydropyridin, Piperidin, Phenyl, Piperazin oder worin die Gruppen unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert sind, darstellt, R^{14} Halogen, $-OH$, $-NR^4R^5$, $=O$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-(C_1-C_4)$ -Alkoxy, $-C(O)-OH$, $-CN$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-C(O)-NR^4R^5$, $-(C_1-C_8)$ -Alkylsulfonyl, $-C(O)-NH_2$, $-SO_2-NR^4R^5$, $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -Alkyl, $-C(O)-NH-[(C_1-C_8)-Alkyl]_2$, worin R^4 oder R^5 wie vorstehend definiert sind, darstellt und M ein Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander mit R^{14} mono-, di- oder trisubstituiert ist, $-C(O)-NR^4R^5$, oder einen Rest aus der Gruppe, bestehend aus Pyridin, Phenyl, Pyrazin, Pyrimidin, Pyran, Triazol, Cyclohexyl, Tetrahydropyridin, Pyrrolidin, Tetrazol, Imidazol, Imidazolin, Furopyridin, cyclischem Guanidinium, Pyrrolopyridin oder Oxadiazol, darstellt.

8. Verbindung der Formel II nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7,



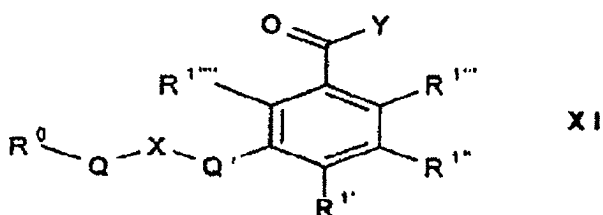
worin A ein Kohlenstoffatom oder ein Stickstoffatom darstellt, worin das Kohlenstoffatom unsubstituiert oder mit Cl, F oder Br substituiert sein kann,

R^1 , R^2 , und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoffatom, F, Cl, $-O-CH_3$, $-CH_3$, $-C(O)-N(CH_2-CH_3)_2$, $-C(O)-NH_2$, oder $-C(O)-NH-CH_2$ -Piperidin-pyridin darstellen;

und alle ihre stereoisomeren Formen und Gemische davon in jedem Verhältnis, polymorphe Formen und Gemische davon in jedem Verhältnis und ihre physiologisch tolerierbaren Salze.

9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, das umfasst

a) worin W Phenyl darstellt und U $-(CH_2)_0-C(O)NR^{10}-(CH_2)_1-$ darstellt, Verbinden einer Verbindung der Formel XI,



worin R^0 , Q, Q' und X wie in Ansprüchen 1 bis 9 definiert sind, oder funktionelle Gruppen der Formel XI Vorstufengruppen davon darstellen, oder durch Schutzgruppen geschützt sind, $R^{1'}$, $R^{1''}$, $R^{1'''}$ und $R^{1''''}$ unabhängig voneinander Wasserstoffatom, R^1 , das wie in Formel I definiert ist, Vorstufengruppen oder durch Schutzgruppen geschützt sein kann, darstellen, und Y eine nucleophil substituierbare Abgangsgruppe oder eine Hydroxylgruppe darstellt, die auch an ein Polystyrolharz gebunden sein kann, mit einer Verbindung der Formel XII



worin R^{10} , V, G und M wie in Ansprüchen 1 bis 9 definiert sind, oder funktionelle Gruppen der Formel XII Vorstufengruppen darstellen oder durch Schutzgruppen geschützt sind, oder

b) Umsetzen einer Verbindung der Formel XII mit einer Verbindung der Formel XIII



worin R^0 , Q, Q', X, W und Y wie in Ansprüchen 1 bis 9 definiert sind, oder funktionelle Gruppen der Formel XIII Vorstufengruppen darstellen oder durch Schutzgruppen geschützt sind, und Y eine nucleophile Abgangsgruppe oder eine Hydroxylgruppe darstellt, die an ein Polystyrolharz gebunden sein kann.

10. Pharmazeutische Zubereitung, umfassend mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder ihre physiologisch tolerierbaren Salze und einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

11. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder ihrer physiologisch tolerierbaren Salze für die Herstellung von Arzneimitteln zur Inhibierung von Faktor Xa und/oder Faktor VIIa oder zum Beeinflussen von Blutgerinnung oder Fibrinolyse.

12. Verwendung nach Anspruch 11 zum Beeinflussen von Blutgerinnung, Entzündungsreaktion, Fibrinolyse, cardiovasculären Störungen, thromboembolischen Erkrankungen, Restenosen, abnormaler Thrombusbildung, akutem Herzinfarkt, instabiler Angina, akutem Gefäßverschluss verbunden mit thrombolytischer Therapie, Thromboembolismus, percutaner, pathologischer Thrombusbildung, die in den Venen der unteren Extremitäten nach Abdomen-, Knie- und Hüftoperation auftritt, transluminaler coronarer Angioplastie, transienten ischämischen Schocks, Schlaganfall, disseminierter systemischer intravasculärer Koagulopathie, die in vaskulären Systemen während eines septischen Schocks auftritt, ein Risiko von Lungenthromboembolismus, bestimmter viraler Infektionen oder Krebs, intravasculärer Koagulopathie, die in vaskulären Systemen während eines septischen Schocks auftritt, koronarer Herzkrankheit, Herzinfarkt, Angina pectoris, vasculärer Restenose, beispielsweise Restenose nach Angioplastie, wie PTCA, adultem Atemwegsdistresssyndrom, Multi-Organversagen, Schlaganfall und disseminierter intravasculärer Gerinnungsstörung, Thrombosen, wie bei tiefen Venen, und proximaler Venenthrombose, die nach Operation auftreten kann.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen