

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-525117

(P2004-525117A)

(43) 公表日 平成16年8月19日(2004.8.19)

(51) Int.Cl.⁷

C07C 229/38

A61K 31/195

A61P 1/16

A61P 9/00

A61P 9/04

F I

C07C 229/38

A61K 31/195

A61P 1/16

A61P 9/00

A61P 9/04

テーマコード (参考)

4C206

4H006

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 240 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-569783 (P2002-569783)
 (86) (22) 出願日 平成14年2月25日 (2002.2.25)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年9月8日 (2003.9.8)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2002/001941
 (87) 国際公開番号 W02002/070462
 (87) 国際公開日 平成14年9月12日 (2002.9.12)
 (31) 優先権主張番号 101 10 749.8
 (32) 優先日 平成13年3月7日 (2001.3.7)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

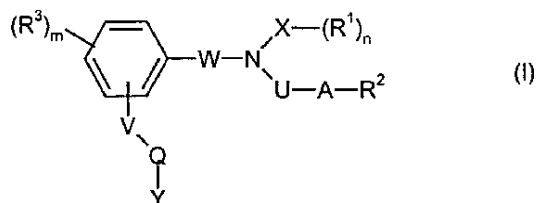
(71) 出願人 591063187
 バイエル アクチエンゲゼルシャフト
 ドイツ連邦共和国 レーフェルクーゼン (番地なし)
 D-51368 Leverkusen, Germany
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100083356
 弁理士 柴田 康夫
 (74) 代理人 100104592
 弁理士 森住 憲一
 (74) 代理人 100122345
 弁理士 高山 繁久

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換アミノジカルボン酸誘導体

(57) 【要約】

本発明は、式(1)の化合物、その塩およびそれらの立体異性体、それらの製造方法、ならびに心臓血管疾患の治療に使用される薬剤の製造におけるそれらの使用に関する。

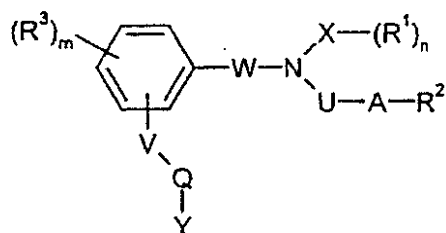


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、ならびにその立体異性体および塩：

【化 1】



(I)

10

[式中、

V は、不存在であるか、または O 、 NR^4 、 NR^4CONR^4 、 NR^4CO 、 NR^4SO_2 、 COO 、 $CONR^4$ または $S(O)$ を表し；

R^4 は、任意に存在する他の R^4 基から独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル、6～10個の炭素原子を有するアリール、または7～18個の炭素原子を有するアリールアルキルを表し、該アリール基は、ハロゲン、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシによって一または多置換されていてもよく；

o は、0、1または2を表し；

Q は、不存在であるか、または12個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキレン、直鎖または分岐鎖アルケンジイルまたは直鎖または分岐鎖アルキンジイルを表し、該基は、 O 、 $S(O)_p$ 、 NR^5 、 CO 、 NR^5SO_2 および $CONR^5$ から成る群から選択される1個またはそれ以上の基をそれぞれ有していてもよく、ハロゲン、ヒドロキシルまたは4個までの炭素原子を有するアルコキシによって一または多置換されていてもよく、場合により、前記の鎖のいずれか2個の原子が互いに結合して3～8員環を形成してもよく；

R^5 は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルまたは3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し、それらは、ハロゲンまたは4個までの炭素原子を有するアルコキシによって置換されていてもよく；

p は、0、1または2を表し；

Y は、水素、 NR^8R^9 、6～10個の炭素原子を有するアリール、1～9個の炭素原子および S 、 N および O から成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族または飽和複素環、または3～8個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖シクロアルキルを表し、それらは N を介して結合していてもよく、

該環式基は、8個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルケニル、直鎖または分岐鎖アルキニル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ、3～8個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、 CN 、 SR^6 、 NO_2 、 NR^8R^9 、 NR^7COR^{10} 、 $NR^7CONR^7R^{10}$ または $CONR^{11}R^{12}$ によってそれぞれ一～三置換されていてもよく；

R^6 は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖ハロアルキル、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

R^7 は、任意に存在する他の R^7 基から独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

R^8 、 R^9 、 R^{11} および R^{12} は、互いに独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルケニル、6～10個の炭素原子を有するアリール、1～9個の炭素原子および S 、 N および O から成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環、8～18個の炭素原子を有するアリールアルキル、3～8個の炭素原子を

50

有するシクロアルキル、または式 SO_2R^{13} の基を表し、該アリール基は、ハロゲン、ヒドロキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、 NHCOR^7 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによって一または多置換されていてもよく；

R^{13} は、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または6～10個の炭素原子を有するアリールを表し、該アリール基は、ハロゲン、CN、 NO_2 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによって一または多置換されていてもよく；または

R^8 および R^9 または R^{11} および R^{12} から選択される2個の置換基が互いに結合して0またはNを含有していてもよい5または6員環を形成してもよく；

R^{10} は、水素、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケニル、6～10個の炭素原子を有するアリール、1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し、それらは、場合により、ハロゲン、ヒドロキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、 NHCOR^7 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによってさらに置換されていてもよく；および/または

該環式基は、6～10個の炭素原子を有するアリール、6～10個の炭素原子を有する飽和炭素環、1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族または飽和複素環によってそれぞれ一～三置換されていてもよく、それらはNを介して結合していてもよく、それらは直接的に結合しているか、またはO、S、 SO 、 SO_2 、 NR^7 、 SO_2NR^7 、 CONR^7 、それぞれ8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、直鎖または分岐鎖アルケンジイル、直鎖または分岐鎖アルキルオキシ、直鎖または分岐鎖オキシアルキルオキシ、直鎖または分岐鎖スルホニルアルキル、直鎖または分岐鎖チオアルキルから成る群から選択される基を介して結合していてもよく、それらは、6個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、直鎖または分岐鎖アルコシアルコキシ、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ、カルボニルアルキル、または直鎖または分岐鎖アルケニル、ハロゲン、 SR^6 、CN、 NO_2 、 NR^8R^9 、 $\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ または $\text{NR}^{14}\text{COR}^{17}$ によって一～三置換されていてもよく；

R^{14} は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

R^{15} 、 R^{16} は、互いに独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル、6～10個の炭素原子を有するアリール、または式 SO_2R^{18} の基を表し、該アリール基は、ハロゲン、ヒドロキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、 NHCOR^7 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによって一または多置換されていてもよく；

R^{18} は、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または6～10個の炭素原子を有するアリールを表し、該アリール基は、ハロゲン、ヒドロキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、 NHCOR^7 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによって一または多置換されていてもよく；

R^{17} は、互いに独立に、水素、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケニル、6～10個の炭素原子を有するアリール、1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し、それらは、場合により、ハロゲン、ヒドロキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、 NHCOR^7 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによってさらに置換されていてもよく；および/または

該環式基は、1～10個の炭素原子を有する芳香族または飽和炭素環かまたは1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族または飽和複素環と縮合していてもよく；

10

20

30

40

50

R^3 は、 SR^{17} ； SO_2R^{17} ；場合により1または2個のハロゲン原子によって置換されていてよい6～10個の炭素原子を有するアリール；S、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子および1～9個の炭素原子を有するヘテロアリール；3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル；ヒドロキシル；6個までの炭素原子を有するハロアルコキシ；14個までの炭素原子を有するシクロアルコキシ； $CONH_2$ ； $CONR^{17}R^{17}$ ； SO_2NH_2 ； $SO_2NR^{17}R^{17}$ ；12個までの炭素原子を有するアルコキシアルコキシ；12個までの炭素原子を有するアルコキシアルキル；12個までの炭素原子を有するシクロアルキルアルキル； $NHCOOR^{17}$ $NR^{17}COOR^{17}$ ； $NHCO R^{17}$ ； $NHSO_2R^{17}$ $NR^{17}SOR^{17}$ ； $NHCONH_2$ ； $NR^{17}CONR^{17}R^{17}$ ； $OCONR^{17}R^{17}$ ； OSO_2R^{17} ； C_{2-12} -アルケニル；または C_{2-12} -アルキニル；を表し、前記の基の1個に加えて、水素、ハロゲン、4個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖アルコキシまたはアルコシカルボニル、CN、 NO_2 および $NR^{19}R^{20}$ から成る群から選択される基が含まれてよく；

R^{19} および R^{20} は、互いに独立に、水素、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

mは、1～4の整数を表し；

Wは、0、 $S(O)_q$ 、 NR^{21} 、COおよび $CONR^{21}$ から成る群から選択される基をそれぞれ有していてもよい6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレンまたは6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケンジイルを表すか、またはCO、NHC OまたはOCOを表し；

qは、0、1または2を表し；

R^{21} は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

Uは、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルを表し；

Aは、6～10個の炭素原子を有するアリール、または1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環を表し、それらは、場合により、ハロゲン、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、ハロアルコキシまたはアルコシカルボニル、CN、 NO_2 または $NR^{22}R^{23}$ によって一～三置換されていてよく；

R^{22} および R^{23} は、それぞれ互いに独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル、カルボニルアルキルまたはスルホニルアルキルを表し；

R^2 は、テトラゾリル、 $COOR^{24}$ または $CONR^{25}R^{26}$ を表し；

R^{24} は、水素、1～8個の炭素原子を有するアルキル、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

R^{25} および R^{26} は、それぞれ互いに独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル、または式 SO_2R^{27} の基を表し；

R^{27} は、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または6～10個の炭素原子を有するアリールを表し、該アリール基は、ハロゲン、CN、 NO_2 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによって一または多置換されていてよく；または

R^{25} および R^{26} は、一緒になって、NまたはOを含有していてもよい5または6員環を形成し；

Xは、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、または12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケンジイルを表し、それらは、0、 $S(O)_r$ 、 NR^{28} 、COまたは $CONR^{29}$ 、6～10個の炭素原子を有するアリールおよびアリールオキシから成る群から選択される1～3個の基をそれぞれ有していてもよく、該アリール基は、ハロゲン、CN、 NO_2 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによって一または多置換されていてよく、場合により、前記の鎖のいずれか2個の原子がアルキル鎖を介して互いに結合して3～8員環を形成してもよく；

rは、0、1または2を表し；

10

20

30

40

50

R^{28} は、水素、1～8個の炭素原子を有するアルキル、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；
 R^{29} は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；
 n は、1または2を表し；
 R^1 は、テトラゾリル、 $COOR^{30}$ 、または $CONR^{31}R^{32}$ を表し；
 R^{30} は、水素、1～8個の炭素原子を有するアルキル、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；
 R^{31} および R^{32} は、それぞれ互いに独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル、または式 SO_2R^{33} の基を表し；
 R^{33} は、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または6～10個の炭素原子を有するアリールを表し、該アリール基は、ハロゲン、CN、 NO_2 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによって一または多置換されていてもよい]。

【請求項2】
 式中の基は下記のように定義される請求項1に記載の化合物：

V は、不存在であるか、または0、 NR^4 、 NR^4CONR^4 、 NR^4CO 、 NR^4SO_2 、 COO 、 $CONR^4$ または $S(O)$ を表し；
 R^4 は、任意に存在する他の R^4 基から独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル、6～10個の炭素原子を有するアリール、または7～18個の炭素原子を有するアリールアルキルを表し、該アリール基は、ハロゲン、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシによって一または多置換されていてもよく；
 o は、0、1または2を表し；
 Q は、不存在であるか、または12個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキレン、直鎖または分岐鎖アルケンジイルまたは直鎖または分岐鎖アルキンジイルを表し、該基は、0、 $S(O)_p$ 、 NR^5 、 CO 、 NR^5SO_2 および $CONR^5$ から成る群から選択される1個またはそれ以上の基をそれぞれ有していてもよく、ハロゲン、ヒドロキシルまたは4個までの炭素原子を有するアルコキシによって一または多置換されていてもよく、場合により、前記の鎖のいずれか2個の原子が互いに結合して3～8員環を形成してもよく；
 R^5 は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルまたは3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し、それらは、ハロゲンまたは4個までの炭素原子を有するアルコキシによって置換されていてもよく；
 p は、0、1または2を表し；
 Y は、水素、 NR^8R^9 、6～10個の炭素原子を有するアリール、1～9個の炭素原子および S 、 N および O から成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族または飽和複素環、または3～8個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖シクロアルキルを表し、それらは N を介して結合していてもよく、
 該環式基は、8個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルケニル、直鎖または分岐鎖アルキニル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、直鎖または分岐鎖アルコキシアルコキシ、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ、3～8個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、CN、 SR^6 、 NO_2 、 NR^8R^9 、 NR^7COR^{10} 、 $NR^7CONR^7R^{10}$ または $CONR^{11}R^{12}$ によってそれぞれ一～三置換されていてもよく；
 R^6 は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖ハロアルキル、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；
 R^7 は、任意に存在する他の R^7 基から独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

R^8 、 R^9 、 R^{11} および R^{12} は、互いに独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルケニル、6~10個の炭素原子を有するアリール、1~9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環、8~18個の炭素原子を有するアリールアルキル、3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル、または式 SO_2R^{13} の基を表し、該アリール基は、ハロゲン、ヒドロキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、 $NHCOR^7$ 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによって一または多置換されていてもよく、

R^{13} は、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または6~10個の炭素原子を有するアリールを表し、該アリール基は、ハロゲン、CN、 NO_2 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによって一または多置換されていてもよく；または

R^8 および R^9 または R^{11} および R^{12} から選択される2個の置換基が互いに結合してOまたはNを含有してもよい5または6員環を形成してもよく；

R^{10} は、水素、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケニル、6~10個の炭素原子を有するアリール、1~9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環、または3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し、それらは、場合により、ハロゲン、ヒドロキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、 $NHCOR^7$ 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによってさらに置換されていてもよく；および/または

該環式基は、6~10個の炭素原子を有するアリール、1~9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族または飽和複素環によってそれぞれ一~三置換されていてもよく、それらはNを介して結合していてもよく、それらは直接的に結合しているか、またはO、S、SO、 SO_2 、 NR^7 、 SO_2NR^7 、 $CONR^7$ 、それぞれ8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、直鎖または分岐鎖アルケンジイル、直鎖または分岐鎖アルキルオキシ、直鎖または分岐鎖オキシアリールオキシ、直鎖または分岐鎖スルホニルアルキル、直鎖または分岐鎖チオアルキルから成る群から選択される基を介して結合していてもよく、それらは、6個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、直鎖または分岐鎖アルコキシアルコキシ、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ、カルボニルアルキル、または直鎖または分岐鎖アルケニル、ハロゲン、 SR^6 、CN、 NO_2 、 NR^8R^9 、 $CONR^{15}R^{16}$ または $NR^{14}COR^{17}$ によって一~三置換されていてもよく；

R^{14} は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

R^{15} 、 R^{16} は、互いに独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル、または式 SO_2R^{18} の基を表し；

R^{18} は、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または6~10個の炭素原子を有するアリールを表し、該アリール基は、ハロゲン、CN、 NO_2 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによって一または多置換されていてもよく；

R^{17} は、水素、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケニル、6~10個の炭素原子を有するアリール、1~9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環、または3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し、それらは、場合により、ハロゲン、CN、 NO_2 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによってさらに置換されていてもよく；および/または該環式基は、1~10個の炭素原子を有する芳香族または飽和炭素環または1~9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族または飽和複素環と縮合していてもよく；

R^3 は、 SR^{17} ； SO_2R^{17} ；場合により1または2個のハロゲン原子によって置換されていてもよい

10

20

30

40

50

6～10個の炭素原子を有するアリール；S、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子および1～9個の炭素原子を有するヘテロアリール；3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル；ヒドロキシル；6個までの炭素原子を有するハロアルコキシ；14個までの炭素原子を有するシクロアルコキシ； CONH_2 ； $\text{CONR}^{17}\text{R}^{17}$ ； SO_2NH_2 ； $\text{SO}_2\text{NR}^{17}\text{R}^{17}$ ；12個までの炭素原子を有するアルコキシアルコキシ；12個までの炭素原子を有するアルコキシアルキル；12個までの炭素原子を有するシクロアルキルアルキル； NHCOOR^{17} $\text{NR}^{17}\text{COOR}^{17}$ ； NHCOOR^{17} ； $\text{NHCO}_2\text{R}^{17}$ $\text{NR}^{17}\text{SO}_2\text{R}^{17}$ ； NHCONH_2 ； $\text{NR}^{17}\text{CONR}^{17}\text{R}^{17}$ ； $\text{OCONR}^{17}\text{R}^{17}$ ； $\text{OSO}_2\text{R}^{17}$ ； C_2-12 -アルケニル；または C_2-12 -アルキニル；を表し、前記の基の1個に加えて、水素、ハロゲン、4個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖アルコキシまたはアルコキシカルボニル、CN、 NO_2 および $\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ から成る群から選択される基が含まれてよく；

R^{19} および R^{20} は、互いに独立に、水素、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

mは、1～4の整数を表し；

Wは、4個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキレン、または直鎖または分岐鎖アルケンジイルを表し；

Uは、 $-\text{CH}_2-$ を表し；

Aは、フェニル、または1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環を表し、それらは、場合により、ハロゲン、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、または直鎖または分岐鎖アルコキシによって一～三置換されていてもよく；

R^2 は、 COOR^{24} を表し；

R^{24} は、水素、または6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルを表し；

Xは、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、または8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケンジイルを表し、それらは、フェニル、フェニルオキシ、O、COおよび CONR^{29} から成る群から選択される1～3個の基をそれぞれ有していてもよく；

R^{29} は、水素、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～6個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

nは、1または2を表し；

R^1 は、 COOR^{30} を表し；

R^{30} は、水素、または6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルを表す。

【請求項3】

式中の基は下記のように定義される請求項1に記載の化合物：

Vは、不存在であるか、またはO、S、または NR^4 を表し；

R^4 は、水素またはメチルを表し；

Qは、不存在であるか、または9個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケンジイルまたは直鎖または分岐鎖アルキンジイルを表し、それらはハロゲンによって一置換されていてもよく；

Yは、H、 NR^8R^9 、シクロヘキシル、フェニル、ナフチル、または下記のものから成る群から選択される複素環を表し、

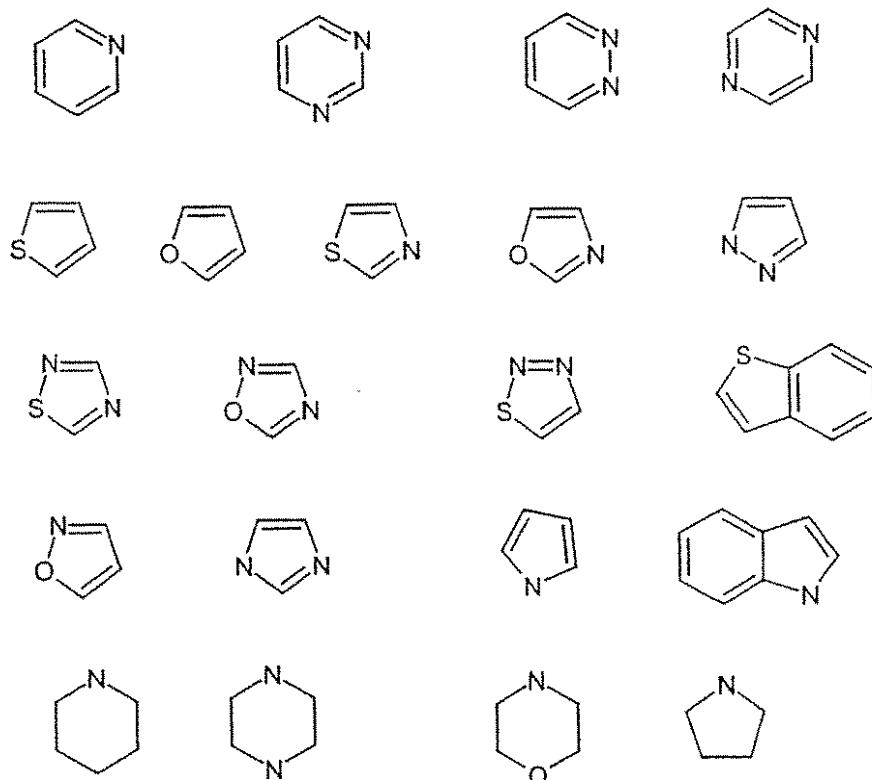
10

20

30

40

【化 2】



10

20

それらはNを介して結合していてもよく、

該環式基は、4個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルケニル、直鎖または分岐鎖アルキニル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、直鎖または分岐鎖アルコシアルコキシ、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ、3～6個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖シクロアルキル、F、Cl、Br、I、NO₂、SR⁶、NR⁸R⁹、NR⁷COR¹⁰またはCONR¹¹R¹²によってそれぞれ一～三置換されていてもよく；

30

R⁶は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖ハロアルキルを表し；

R⁷は、水素、または4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルを表し；

R⁸、R⁹、R¹¹およびR¹²は、互いに独立に、水素、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、またはフェニルを表し、該フェニル基は、F、Cl、Br、ヒドロキシル、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、NO₂、CF₃、OCF₃またはCNによって一～三置換されていてもよく、または

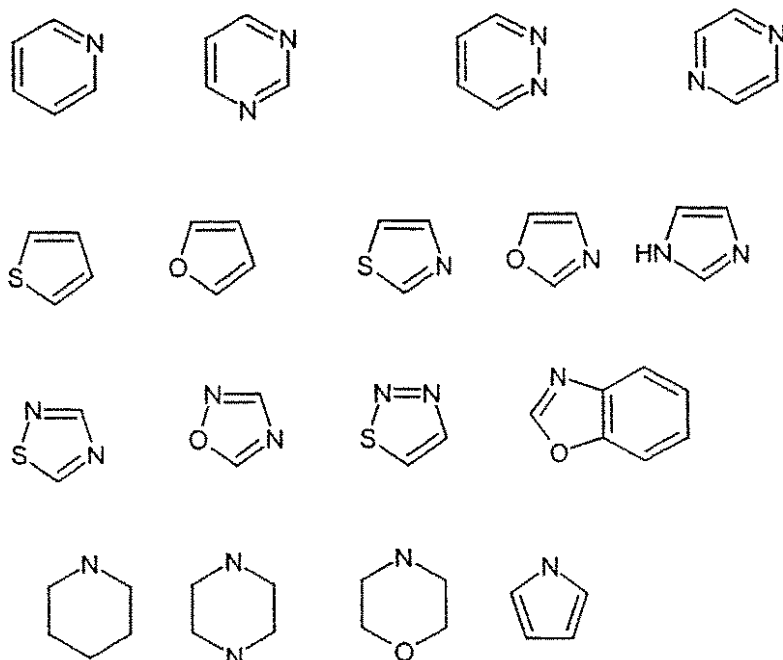
R⁸およびR⁹またはR¹¹およびR¹²から選択される2個の置換基が互いに結合して0またはNを含有してもよい5または6員環を形成してもよく；

40

R¹⁰は、水素、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、またはフェニルを表し、該フェニル基は、F、Cl、Br、ヒドロキシル、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、NO₂、CF₃、OCF₃またはCNによって一～三置換されていてもよく；および/または

該環式基は、フェニル、または下記のものから成る群から選択される複素環によってそれぞれ一～三置換されていてもよく、

【化 3】



10

20

それらは、直接的に結合しているか、またはO、S、SO、SO₂、NR⁴、SO₂NR⁷、CONR⁷、それぞれ4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、直鎖または分岐鎖アルケンジール、直鎖または分岐鎖アルキルオキシ、直鎖または分岐鎖オキシアリルオキシ、直鎖または分岐鎖スルホニルアルキル、直鎖または分岐鎖チオアルキルから成る群から選択される基を介して結合していてもよく、それらは、4個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、直鎖または分岐鎖アルコキシアルコキシ、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、または直鎖または分岐鎖アルケニル、F、Cl、Br、I、CN、SCH₃、OCF₃、NO₂、NR⁸R⁹、またはNR¹⁴COR¹⁷によって一～三置換されていてもよく；

R¹⁴は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

30

R¹⁷は、水素、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケニル、6～10個の炭素原子を有するアリール、1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し、それらは、場合により、F、Cl、Br、ヒドロキシル、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、NO₂、CF₃、OCF₃またはCNによってさらに置換されていてもよく；および/または該環式基は、1～10個の炭素原子を有する芳香族または飽和炭素環または1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族または飽和複素環と縮合していてもよく；

40

R³は、SR¹⁷；SO₂R¹⁷；場合により1または2個のハロゲン原子によって置換されていてもよい6～10個の炭素原子を有するアリール；S、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子および1～9個の炭素原子を有するヘテロアリール；3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル；ヒドロキシル；6個までの炭素原子を有するハロアルコキシ；14個までの炭素原子を有するシクロアルコキシ；CONH₂；CONR¹⁷R¹⁷；SO₂NH₂；SO₂NR¹⁷R¹⁷；12個までの炭素原子を有するアルコキシアルコキシ；12個までの炭素原子を有するアルコキシアルキル；12個までの炭素原子を有するシクロアルキルアルキル；NHCOOR¹⁷ NR¹⁷COOR¹⁷；NHCOOR¹⁷；NHCO₂R¹⁷ NR¹⁷SO₂R¹⁷；NHCONH₂；NR¹⁷CONR¹⁷R¹⁷；OCONR¹⁷R¹⁷；OSO₂R¹⁷；C₂₋₁₂-アルケニル；またはC₂₋₁₂-アルキニル；を表し、前記の基の1個に加えて、水素、ハ

50

ロゲン、4個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖アルコキシまたはアルコシカルボニル、CN、NO₂ およびNR¹⁹R²⁰から成る群から選択される基が含まれてよく；

R¹⁹およびR²⁰は、互いに独立に、水素、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

mは、1～2の整数を表し；

Wは、CH₂、-CH₂CH₂-、CH₂CH₂CH₂、CH=CHCH₂を表し；

Uは、-CH₂-を表し；

Aは、フェニル、ピリジル、チエニルまたはチアゾリルを表し、それらは、場合により、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、CF₃、メトキシ、エトキシ、F、Cl、Brによって一～三置換されていてもよく； 10

R²は、COOR²⁴を表し；

R²⁴は、水素、または4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルを表し；

Xは、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、または8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケンジイルを表し、それらは、フェニル、フェニルオキシ、O、COおよびCONR³⁰から成る群から選択される1～3個の基をそれぞれ有していてもよく；

R³⁰は、水素、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～6個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

nは、1または2を表し； 20

R¹は、COOR³⁵を表し；

R³⁵は、水素、または6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルを表す。

【請求項4】

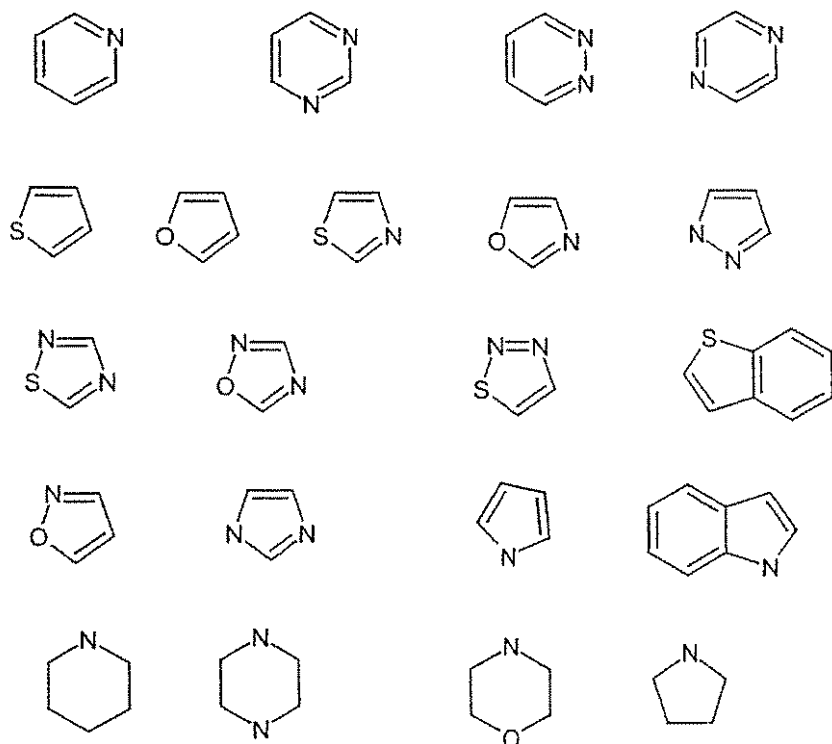
式中の基は下記のように定義される請求項1に記載の化合物：

Vは、Oを表し；

Qは、9個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケンジイルまたは直鎖または分岐鎖アルキンジイルを表し、それらはハロゲンによって一置換されていてもよく；

Yは、H、シクロヘキシル、フェニル、または下記のものから成る群から選択される複素環を表し、 30

【化 4】



10

20

該環式基は、4個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルケニル、直鎖または分岐鎖アルキニル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、直鎖または分岐鎖アルコシアルコキシ、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ、3～6個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖シクロアルキル、F、Cl、Br、I、NO₂、SR⁶、NR⁸R⁹、NR⁷COR¹⁰またはCONR¹¹R¹²によってそれぞれ一～三置換されていてもよく；

R⁶は、水素、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖ハロアルキルを表し； 30

R⁷は、水素、または4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルを表し；

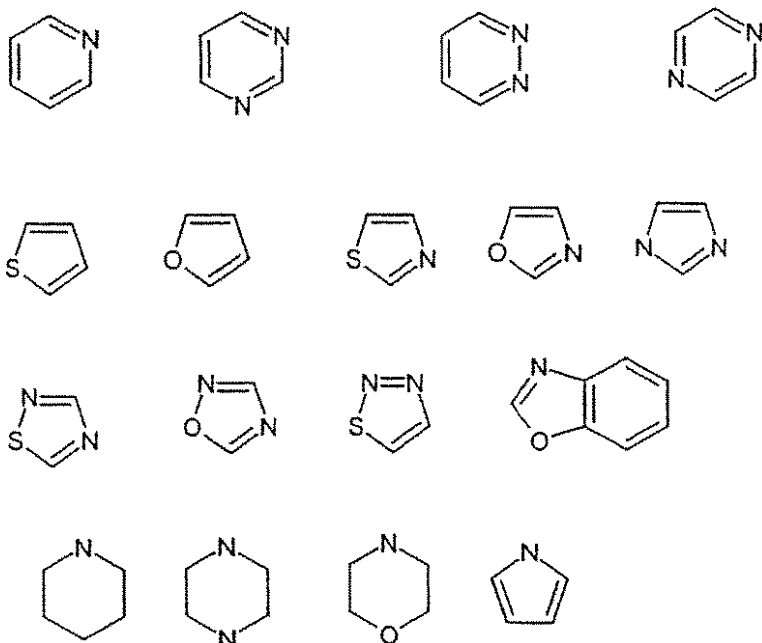
R⁸、R⁹、R¹¹およびR¹²は、互いに独立に、水素、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、またはフェニルを表し、該フェニル基は、F、Cl、Br、ヒドロキシル、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、NO₂、CF₃、OCF₃またはCNによって一～三置換されていてもよく、または

R⁸およびR⁹またはR¹¹およびR¹²から選択される2個の置換基が互いに結合してOまたはNを含有してもよい5または6員環を形成してもよく；

R¹⁰は、水素、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、またはフェニルを表し、該フェニル基は、F、Cl、Br、ヒドロキシル、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、NO₂、CF₃、OCF₃またはCNによって一～三置換されていてもよく；および/または 40

該環式基は、フェニル、または下記のものから成る群から選択される複素環によってそれぞれ一～三置換されていてもよく、

【化5】



10

20

それらは、直接的に結合しているか、またはO、S、SO、SO₂、それぞれ4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、直鎖または分岐鎖アルケンジイル、直鎖または分岐鎖アルキルオキシ、直鎖または分岐鎖オキシアリルオキシ、直鎖または分岐鎖スルホニルアルキル、直鎖または分岐鎖チオアルキルから成る群から選択される基を介して結合していてもよく、それらは、4個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、直鎖または分岐鎖アルコキシアルコキシ、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、または直鎖または分岐鎖アルケニル、F、Cl、Br、I、CN、SCH₃、OCF₃、NO₂、NR⁸R⁹、またはNR¹⁴COR¹⁷によって一～三置換されていてもよく；

R¹⁴は、水素、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～6個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

30

R¹⁷は、水素、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケニル、6～10個の炭素原子を有するアリール、1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環、または3～6個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し、それらは、場合により、F、Cl、Br、ヒドロキシル、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、NO₂、CF₃、OCF₃またはCNによってさらに置換されていてもよく；および/または該環式基は、1～10個の炭素原子を有する芳香族または飽和炭素環または1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族または飽和複素環と縮合していてもよく；

40

R³は、SR¹⁷；SO₂R¹⁷；場合により1または2個のハロゲン原子によって置換されていてもよい6～10個の炭素原子を有するアリール；S、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子および1～9個の炭素原子を有するヘテロアリール；3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル；ヒドロキシル；6個までの炭素原子を有するハロアルコキシ；14個までの炭素原子を有するシクロアルコキシ；CONH₂；CONR¹⁷R¹⁷；SO₂NH₂；SO₂NR¹⁷R¹⁷；12個までの炭素原子を有するアルコキシアルコキシ；12個までの炭素原子を有するアルコキシアルキル；12個までの炭素原子を有するシクロアルキルアルキル；NHCOOR¹⁷ NR¹⁷COOR¹⁷；NHCOOR¹⁷；NHCO₂R¹⁷ NR¹⁷SO₂R¹⁷；NHCONH₂；NR¹⁷CONR¹⁷R¹⁷；OCONR¹⁷R¹⁷；OSO₂R¹⁷；C₂₋₁₂-アルケニル；またはC₂₋₁₂-アルキニル；を表し、前記の基の1個に加えて、水素、ハロゲン、4個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分

50

岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖アルコキシまたはアルコシカルボニル、CN、NO₂ およびNR¹⁹R²⁰から成る群から選択される基が含まれてよく；

R¹⁹およびR²⁰は、互いに独立に、水素、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

mは、1～2の整数を表し；

Wは、-CH₂-または-CH₂CH₂-を表し；

Uは、-CH₂-を表し；

Aは、フェニルを表し、それは、場合により、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、CF₃、メトキシ、エトキシ、F、Cl、Brによって一～三置換されていてもよく；

R²は、COOR²⁴を表し；

R²⁴は、水素、または4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルを表し；

Xは、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、または6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケンジイルを表し、それらは、フェニルオキシ、O、CO およびCONR³⁰から成る群から選択される1～3個の基をそれぞれ有していてもよく；

R³⁰は、水素、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～6個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

nは、1または2を表し；

R¹は、COOR³⁵を表し；

R³⁵は、水素、または4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルを表す。

10

20

【請求項5】

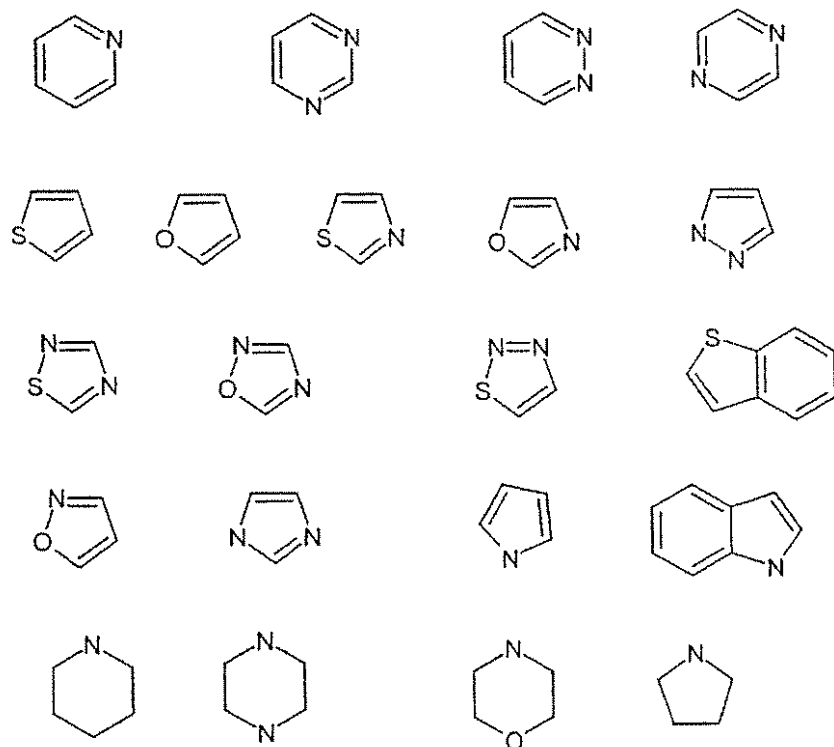
式中の基は下記のように定義される請求項1に記載の化合物：

Vは、Oを表し；

Qは、9個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケンジイルまたは直鎖または分岐鎖アルキンジイルを表し、それらはハロゲンによって一置換されていてもよく；

Yは、H、シクロヘキシル、フェニル、または下記のものから成る群から選択される複素環を表し、

【化 6】



10

20

該環式基は、4個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルケニル、直鎖または分岐鎖アルキニル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、直鎖または分岐鎖アルコキシアルコキシ、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ、3～6個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖シクロアルキル、F、Cl、Br、I、NO₂、SR⁶、NR⁸R⁹、NR⁷COR¹⁰またはCONR¹¹R¹²によってそれぞれ一～三置換されていてもよく；

R⁶は、水素、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖ハロアルキルを表し； 30

R⁷は、水素、または4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルを表し；

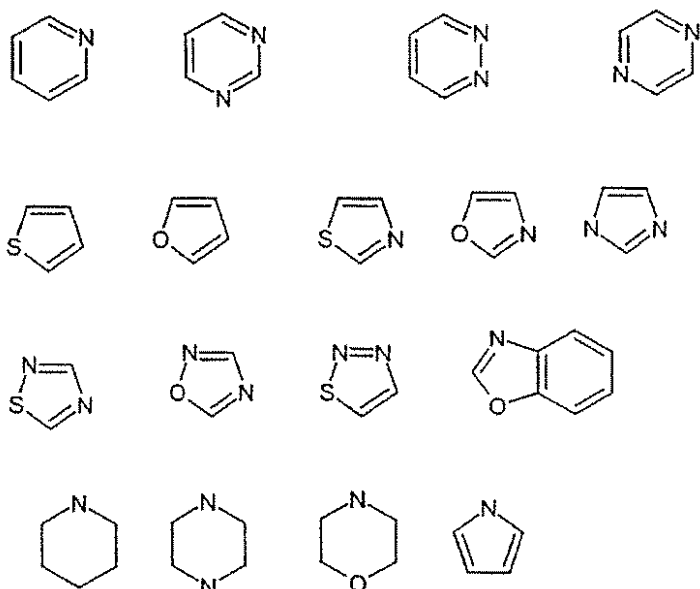
R⁸、R⁹、R¹¹およびR¹²は、互いに独立に、水素、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、またはフェニルを表し、該フェニル基は、F、Cl、Br、ヒドロキシル、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、NO₂、CF₃、OCF₃またはCNによって一～三置換されていてもよく、または

R⁸およびR⁹またはR¹¹およびR¹²から選択される2個の置換基が互いに結合してOまたはNを含有してもよい5または6員環を形成してもよく；

R¹⁰は、水素、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、またはフェニルを表し、該フェニル基は、F、Cl、Br、ヒドロキシル、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、NO₂、CF₃、OCF₃またはCNによって一～三置換されていてもよく；および/または 40

該環式基は、フェニル、または下記のものから成る群から選択される複素環によってそれぞれ一～三置換されていてもよく、

【化 7】



10

20

それらは、直接的に結合しているか、またはO、S、SO、SO₂、それぞれ4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、直鎖または分岐鎖アルケンジイル、直鎖または分岐鎖アルキルオキシ、直鎖または分岐鎖オキシアリルオキシ、直鎖または分岐鎖スルホニルアルキル、直鎖または分岐鎖チオアルキルから成る群から選択される基を介して結合していてもよく、それらは、4個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、直鎖または分岐鎖アルコキシアルコキシ、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、または直鎖または分岐鎖アルケニル、F、Cl、Br、I、CN、SCH₃、OCF₃、NO₂、NR⁸R⁹、またはNR¹⁴COR¹⁷によって一～三置換されていてもよく；

R¹⁴は、水素、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～6個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

30

R¹⁷は、水素、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケニル、6～10個の炭素原子を有するアリール、1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環、または3～6個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し、それらは、場合により、F、Cl、Br、ヒドロキシル、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、NO₂、CF₃、OCF₃またはCNによってさらに置換されていてもよく；および/または該環式基は、1～10個の炭素原子を有する芳香族または飽和炭素環または1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族または飽和複素環と縮合していてもよく；

40

R³は、SR¹⁷；SO₂R¹⁷；場合により1または2個のハロゲン原子によって置換されていてもよい6～10個の炭素原子を有するアリール；S、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子および1～9個の炭素原子を有するヘテロアリール；3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル；ヒドロキシル；6個までの炭素原子を有するハロアルコキシ；14個までの炭素原子を有するシクロアルコキシ；CONH₂；CONR¹⁷R¹⁷；SO₂NH₂；SO₂NR¹⁷R¹⁷；12個までの炭素原子を有するアルコキシアルコキシ；12個までの炭素原子を有するアルコキシアルキル；12個までの炭素原子を有するシクロアルキルアルキル；NHCOOR¹⁷ NR¹⁷COOR¹⁷；NHCOOR¹⁷；NHCO₂R¹⁷ NR¹⁷SO₂R¹⁷；NHCONH₂；NR¹⁷CONR¹⁷R¹⁷；OCONR¹⁷R¹⁷；OSO₂R¹⁷；C₂₋₁₂-アルケニル；またはC₂₋₁₂-アルキニル；を表し、前記の基の1個に加えて、水素、ハロゲン、4個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分

50

岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖アルコキシまたはアルコシカルボニル、CN、NO₂ およびNR¹⁹R²⁰から成る群から選択される基が含まれてよく；

R¹⁹およびR²⁰は、互いに独立に、水素、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

mは、1～2の整数を表し；

Wは、-CH₂-または-CH₂CH₂-を表し；

Uは、-CH₂-を表し；

Aは、フェニルを表し、それは、場合により、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、CF₃、メトキシ、エトキシ、F、Cl、Brによって一～三置換されていてもよく；

R²は、COOHを表し；

Xは、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、または6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケンジイルを表し、それらは、フェニルオキシ、O、CO およびCONR³⁰から成る群から選択される1～3個の基をそれぞれ有していてもよく；

R³⁰は、水素、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～6個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

nは、1または2を表し；

R¹は、COOHを表す。

【請求項6】

式中の基は下記のように定義される請求項1に記載の化合物；

Vは、Oを表し；

Qは、CH₂を表し；

Yは、2-フェニルエチル、シクロヘキシル、4-クロロフェニル、4-メトキシフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-シアノフェニル、4-クロロフェノキシ、4-メトキシフェノキシ、4-トリフルオロメチルフェノキシ、4-シアノフェノキシ、4-メチルフェニル、4-メチルチオフェニル、2,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、3-メトキシフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、4-tert-ブチルフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロ-2-メチルフェニル、2,3-ジクロロフェニル、5-フルオロ-2-メチルフェニルから成る群から選択される基によって置換されているフェニルを表し；

R³は、SR¹⁷；SO₂R¹⁷；場合により1または2個のハロゲン原子によって置換されていてよい6～10個の炭素原子を有するアリール；S、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子および1～9個の炭素原子を有するヘテロアリール；3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル；ヒドロキシル；6個までの炭素原子を有するハロアルコキシ；14個までの炭素原子を有するシクロアルコキシ；CONH₂；CONR¹⁷R¹⁷；SO₂NH₂；SO₂NR¹⁷R¹⁷；12個までの炭素原子を有するアルコキシアルコキシ；12個までの炭素原子を有するアルコキシアルキル；12個までの炭素原子を有するシクロアルキルアルキル；NHCOOR¹⁷ NR¹⁷COOR¹⁷；NHCOOR¹⁷；NHCO₂R¹⁷ NR¹⁷SO₂R¹⁷；NHCONH₂；NR¹⁷CONR¹⁷R¹⁷；OCONR¹⁷R¹⁷；OSO₂R¹⁷；C₂₋₁₂-アルケニル；またはC₂₋₁₂-アルキニル；を表し、前記の基の1個に加えて、水素、ハロゲン、4個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖アルコキシまたはアルコシカルボニル、CN、NO₂ およびNR¹⁹R²⁰から成る群から選択される基が含まれてよく；

R¹⁹およびR²⁰は、互いに独立に、水素、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

mは、1～2の整数を表し；

Wは、-CH₂CH₂-を表し；

Uは、-CH₂-を表し；

Aは、フェニルを表し；

R²は、COOHを表し、その場合、R₂は基Uの4位に存在し；

10

20

30

40

50

Xは、 $(CH_2)_4$ を表し；

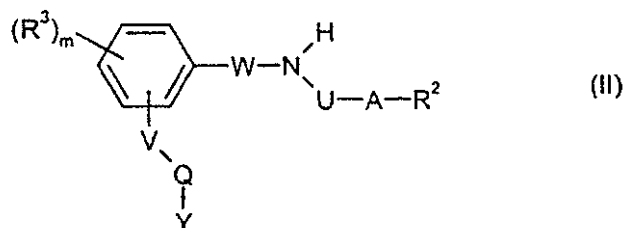
R^1 は、COOHを表す。

【請求項 7】

一般式 (I) で示される化合物の製造方法であって、

[A] 式 (II) の化合物：

【化 8】



10

を、式 (III) の化合物：



[式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、V、Q、Y、W、X、U、Aおよびmは請求項 3 記載のように定義され；

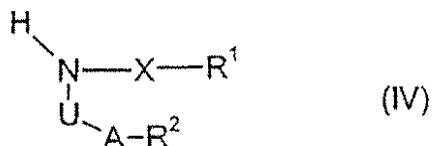
Eは、塩基の存在下に置換される脱離基、または任意に活性化されたヒドロキシル官能基を表す]

20

と反応させるか、または

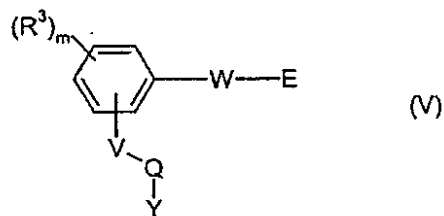
[B] 式 (IV) の化合物：

【化 9】



を、式 (V) の化合物：

【化 10】



30

[式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、V、Q、Y、W、X、U、Aおよびmは請求項 3 記載のように定義され；

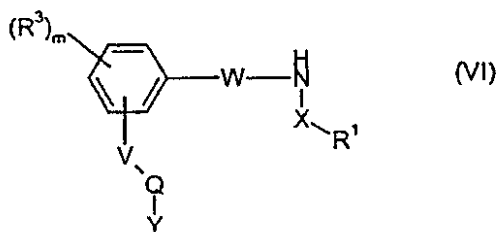
Eは、塩基の存在下に置換される脱離基、または任意に活性化されたヒドロキシル官能基を表す]

40

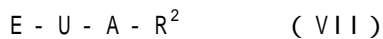
と反応させるか、または

[C] 式 (VI) の化合物：

【化 1 1】



を、式 (VII) の化合物：



10

[式中、

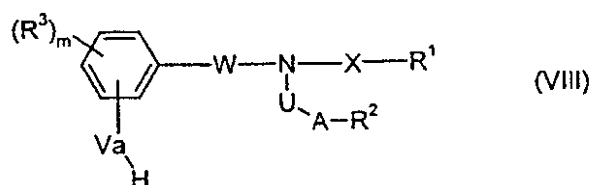
R^1 、 R^2 、 R^3 、 V 、 Q 、 Y 、 W 、 X 、 U 、 A および m は請求項 3 記載のように定義され；

E は、塩基の存在下に置換される脱離基、または任意に活性化されたヒドロキシル官能基を表す]

と反応させるか、または

[D] 式 (VIII) の化合物：

【化 1 2】



20

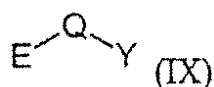
[式中、

Va は、0またはSを表し；

W 、 A 、 X 、 U 、 R^1 、 R^2 、 R^3 および m は請求項 3 記載のように定義される]

を、式 (IX) の化合物：

【化 1 3】



30

[式中、

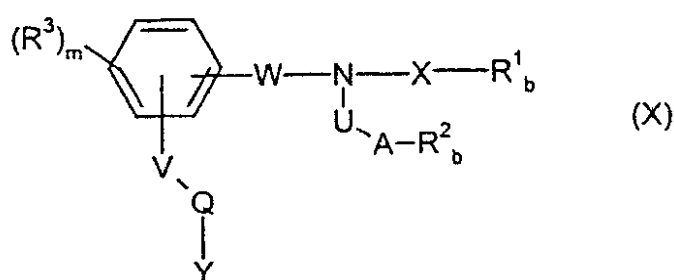
Q 、 Y は、請求項 3 記載のように定義され；

E は、塩基の存在下に置換される脱離基、または任意に活性化されたヒドロキシル官能基を表す]

と反応させるか、または

[E] 式 (X) の化合物：

【化 1 4】



40

[式中、

R^3 、 V 、 Q 、 Y 、 W 、 X 、 U 、 A および m は請求項 3 記載のように定義され；

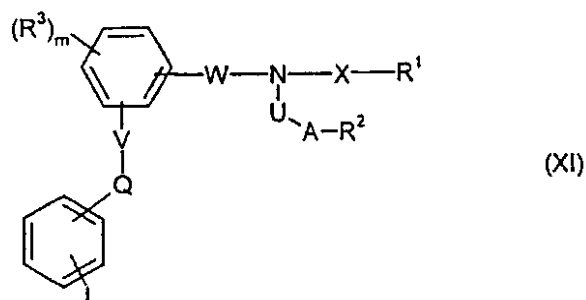
50

R^1 および R^2 は、それぞれ互いに独立に、CN または $COOAlk$ を表し、 Alk は 6 個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル基を表す]

を、強酸または強塩基の水溶液を使用して、対応する遊離カルボン酸に変換するか、または、

[F] 式 (XI) の化合物 :

【化 15】



10

[式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 V 、 Q 、 Y 、 W 、 X 、 U 、 A および m は請求項 3 記載のように定義され ;

L は、 Br 、 I または基 CF_3SO_2-O を表す]

を、パラジウム化合物の存在下、適切であれば、付加的に還元剤および他の添加剤の存在下および塩基の存在下に、式 (XII) の化合物 :

$M-Z$ (XII)

[式中、

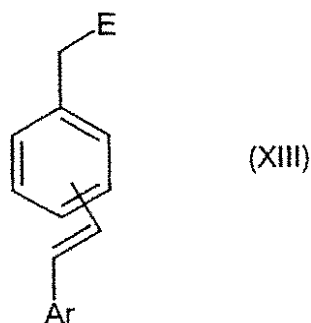
M は、アリールまたはヘテロアリール基、直鎖または分岐鎖アルキル、アルケニルまたはアルキニル基またはシクロアルキル基を表すか、またはアリールアルキル、アリールアルケニルまたはアリールアルキニル基を表し ;

Z は、 $-B(OH)_2$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH_2$ または $-Sn(nBu)_3$ を表す]

と反応させるか、または

[G] 式 (XIII) の化合物 :

【化 16】



30

[式中、

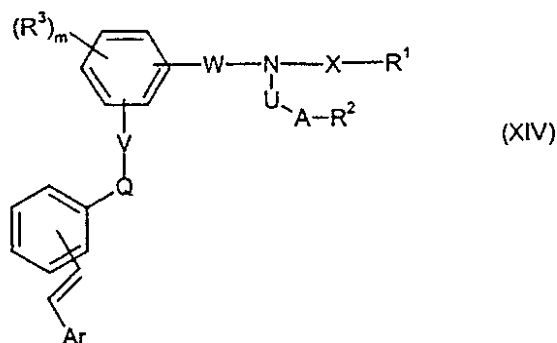
Ar は、アリールまたはヘテロアリール基を表し ;

E は、塩基の存在下に置換される脱離基を表す]

を、方法 D によって式 (VIII) の化合物と反応させ、得られた式 (XIV) の化合物 :

40

【化 17】



10

を、触媒の存在下に水素を使用して水素添加することを特徴とする方法。

【請求項 8】

請求項 1～6のいずれかに記載の一般式 (1) の化合物の少なくとも 1 つを含んで成る薬剤。

【請求項 9】

心臓血管疾患の治療薬の製造における請求項 1～6のいずれかに記載の式 (1) の化合物の使用。

【請求項 10】

狭心症、虚血および心不全の治療薬の製造における請求項 1～6のいずれかに記載の一般式 (1) の化合物の使用。

20

【請求項 11】

高血圧症、血栓塞栓性疾患、動脈硬化症および静脈性疾患の治療薬の製造における請求項 1～6のいずれかに記載の一般式 (1) の化合物の使用。

【請求項 12】

線維性疾患の治療薬の製造における、請求項 1～6のいずれかに記載の一般式 (1) の化合物の使用。

【請求項 13】

線維性疾患が肝臓線維症であることを特徴とする請求項 12 に記載の使用。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、酵素のヘム基が関与せずに生じる新規作用メカニズムによって、可溶性グアニル酸シクラーゼを刺激する新規化合物、その製造法、および薬剤、特に心臓血管疾患の治療薬としてのその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

哺乳動物細胞における最も重要な細胞伝達系の 1 つは、サイクリックグアノシンーリン酸 (cGMP) である。内皮から放出され、ホルモン信号および機械的信号を伝達する一酸化窒素 (NO) と共に、それは、NO/cGMP 系を形成する。グアニル酸シクラーゼは、グアノシン三リン酸 (GTP) からの cGMP の生合成を触媒する。現在までに開示されているこの群の代表的なものは、構造的特徴およびリガンドのタイプの両方に従って下記の 2 つの群に分類できる：ナトリウム尿排泄亢進ペプチドによって刺激される粒子状グアニル酸シクラーゼ、および NO によって刺激される可溶性グアニル酸シクラーゼ。可溶性グアニル酸シクラーゼは 2 つのサブユニットから成り、調節中心の一部であるヘテロダイマー 1 個につきヘム 1 個を含有する可能性が極めて高い。後者は、活性化メカニズムにおいて中心的役割を担っている。NO は、ヘムの鉄原子に結合することができ、従って、酵素の活性を顕著に増加させる。それに対して、ヘム不含調製物は NO によって刺激することができない。CO も、ヘムの中心鉄原子に結合できるが、CO による刺激は、NO による刺激より明らかに少ない。

40

50

【0003】

cGMPの産生、ならびにそれによって生じるホスホジエステラーゼ、イオンチャネルおよびプロテインキナーゼの調節によって、グアニル酸シクラーゼは、種々の生理学的過程、特に、平滑筋細胞の弛緩および増殖、血小板の凝集および付着、およびニューロン信号伝達、および前記の過程の障害によって生じる疾患において、重要な役割を果たす。病態生理学的条件において、NO/cGMP系は抑制される場合があり、これは、例えば、高血圧、血小板活性化、細胞増殖の増加、内皮機能不全、アテローム性動脈硬化症、狭心症、心不全、血栓症、脳卒中および心筋梗塞を誘発する場合がある。

【0004】

NOに依存せず、生体におけるcGMP信号経路に影響を与えることを目的とするそのような疾患の可能な治療法は、高い有効性および予測される少ない副作用の故に、有望な方法である。 10

【0005】

これまで、その作用がNOに基づく有機硝酸塩のような化合物が、可溶性グアニル酸シクラーゼの治療的刺激に専ら使用されてきた。NOは、生物変換によって産生され、ヘムの中心の鉄原子に結合することによって可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化する。副作用に加えて、耐性の発生は、この治療法の重大な短所の1つである。

【0006】

可溶性グアニル酸シクラーゼを直接的に刺激する、即ちNOを前もって放出しないいくつかの物質、例えば、3 - (5' - ヒドロキシメチル - 2' - フリル) - 1 - ベンジルインダゾール (YC-1, Wuら、Blood 84(1994), 4226; Muelischら、Br. J. Pharmacol. 120(1997), 681) 20、脂肪酸 (Goldbergら、J. Biol. Chem. 252(1977), 1279)、ジフェニルヨードニウムヘキサフルオロホスフェート (Pettiboneら、Eur. J. Pharmacol. 116(1985), 307)、イソリキリチゲニン (Yuら、Brit. J. Pharmacol. 114(1995), 1587) および種々の置換ピラゾール誘導体 (WO 98/16223、WO 98/16507およびWO 98/23619) が近年報告されている。

【0007】

現在までに既知の可溶性グアニル酸シクラーゼの刺激物質は、ヘム基の中心鉄との相互作用、および、その結果として生じる、酵素活性を増加させる立体配座の変化 (Gerzerら、FEBS Lett. 132(1981), 71) によって、直接的にヘム基 (一酸化炭素、一酸化窒素またはジフェニルヨードニウムヘキサフルオロホスフェート) を介するか、またはNOに依存しないが、NOまたはCOの刺激作用を強化させるヘム依存性メカニズム (例えば、YC-1, Hoenickaら、J. Mol. Med. (1999) 14; またはWO 98/16223、WO 98/16507およびWO 98/23619に 30開示されているピラゾール誘導体) を介して、酵素を刺激する。

【0008】

文献に記載されている、イソリキリチゲニン、および脂肪酸、例えばアラキドン酸、プロスタグランジンエンドペルオキシド、および脂肪酸ヒドロペルオキシドの、可溶性グアニル酸シクラーゼにおける刺激作用は、確認できなかった (例えば、Hoenickaら、J. Mol. Med. 77(1999), 14参照)。

【0009】

ヘム基が可溶性グアニル酸シクラーゼから除去された場合、酵素は依然として検出可能な触媒基礎活性を有し、即ち、cGMPは依然として形成される。ヘム不含触媒の残留触媒基礎活性は、前記の既知の刺激物質のいずれによっても刺激されない。 40

【0010】

プロトポルフィリンIXによるヘム不含可溶性グアニル酸シクラーゼの刺激が報告されている (Ignarroら、Adv. Pharmacol. 26(1994), 35)。しかし、プロトポルフィリンIXは、NO - ヘム付加物の模擬物質であると考えることができ、その結果、可溶性グアニル酸シクラーゼへのプロトポルフィリンIXの付加は、NOによって刺激されたヘム含有可溶性グアニル酸シクラーゼに対応する酵素構造を形成すると推測される。これは、プロトポルフィリンIXの刺激作用が、前記のNO非依存性であるがヘム依存性の刺激物質YC-1によって増加する 50という事実によっても確認される (Muelischら、Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.)

l. 335, R47)。

【0011】

このように、酵素に存在するヘム基に依存せずに、可溶性グアニル酸シクラーゼを刺激する化合物は、これまで報告されていない。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本発明の目的は、心臓血管疾患、または生体におけるcGMP信号経路に影響を与えることによって治療する他の疾患を治療する薬剤を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0013】

前記の目的は、NOおよび酵素に存在するヘム基に依存しなくても可溶性グアニル酸シクラーゼを刺激することができる化合物を、薬剤の製造に使用することによって達成できる。

【0014】

意外にも、酵素に存在するヘム基に依存しなくても可溶性グアニル酸シクラーゼを刺激することができる化合物が存在することが見出された。これらの刺激物質の生物学的活性は、可溶性グアニル酸シクラーゼを刺激する全く新規なメカニズムに基づく。可溶性グアニル酸シクラーゼの刺激物質として先行技術から既知の前記化合物と対照的に、本発明の化合物は、可溶性グアニル酸シクラーゼのヘム含有形態とヘム不含形態の両方を刺激することができる。このように、これらの新規刺激物質の場合、酵素の刺激はヘム非依存性経路によって生じ、これは、第一に、新規刺激物質がヘム含有酵素においてNOとの相乗作用を有さないという事実、第二に、これらの新規刺激物質の作用が、可溶性グアニル酸シクラーゼのヘム依存性抑制因子、即ち1H-1,2,4-オキサジアゾール-(4,3a)-キノキサリン-1-オン(QDQ)によってブロックされないという事実によっても確認される。

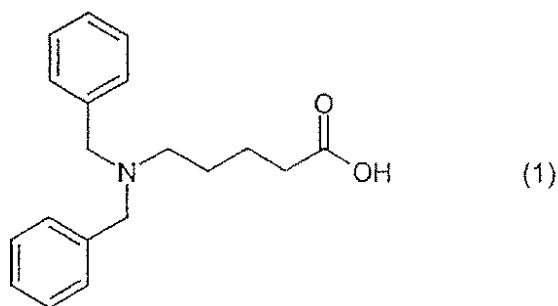
【0015】

これは、心臓血管疾患、および生体におけるcGMP信号経路に作用することによって治療する他の疾患を治療する新規治療法である。

【0016】

EP-A-0345068は、GABA拮抗薬の合成における中間体としてのアミノアルカンカルボン酸(1)を特に開示している：

【化1】



【0017】

WO 93/00359は、ペプチド合成における中間体としてのアミノアルカンカルボン酸(2)、および中枢神経系疾患の治療用の活性化合物としてのその使用を開示している：

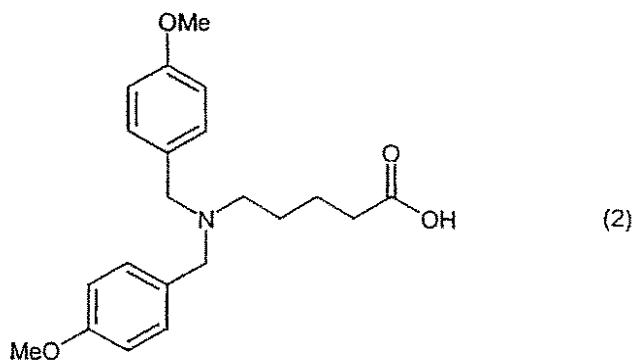
【化2】

10

20

30

40



10

【 0 0 1 8 】

しかし、そのようなアミノアルカンカルボン酸が、酵素に存在するヘム基に依存せずに、可溶性グアニル酸シクラーゼにおける刺激作用を有しうることは、これら2つの公報のいずれにも開示されていない。

【 0 0 1 9 】

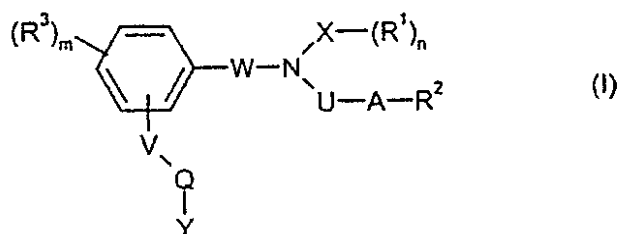
本発明の化合物に類似した構造を有する物質は、WO 01/19776、WO 01/19355、WO 01/19780およびWO 01/19778からも既知である。

【 0 0 2 0 】

本発明によれば、酵素に存在するヘム基に依存せずに、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激するのに使用される化合物は、式(1)のアミノアルカンカルボン酸、ならびにその立体異性体および塩である：

20

【 化 3 】



30

[式中、

V は、不存在であるか、または O 、 NR^4 、 NR^4CONR^4 、 NR^4CO 、 NR^4SO_2 、 COO 、 $CONR^4$ または $S(O)$ を表し；

R^4 は、任意に存在する他の R^4 基から独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル、6~10個の炭素原子を有するアリール、または7~18個の炭素原子を有するアリールアルキルを表し、該アリール基は、ハロゲン、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシによって一または多置換されていてもよく；

40

o は、0、1または2を表し；

Q は、不存在であるか、または12個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキレン、直鎖または分岐鎖アルケンジイルまたは直鎖または分岐鎖アルキンジイルを表し、該基は、 O 、 $S(O)_p$ 、 NR^5 、 CO 、 NR^5SO_2 および $CONR^5$ から成る群から選択される1個またはそれ以上の基をそれぞれ有していてもよく、ハロゲン、ヒドロキシルまたは4個までの炭素原子を有するアルコキシによって一または多置換されていてもよく、場合により、前記の鎖のいずれか2個の原子が互いに結合して3~8員環を形成してもよく；

R_5 は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルまたは3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し、それらは、ハロゲンまたは4個までの炭素原子を有するアルコキシによって置換されていてもよく；

50

pは、0、1または2を表し；

Yは、水素、 NR^8R^9 、6～10個の炭素原子を有するアリール、1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族または飽和複素環、または3～8個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖シクロアルキルを表し、それらはNを介して結合していてもよく、

該環式基は、8個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルケニル、直鎖または分岐鎖アルキニル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、直鎖または分岐鎖アルコキシアルコキシ、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ、3～8個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、 CN 、 SR^6 、 NO_2 、 NR^8R^9 、 $\text{NR}^7\text{COR}^{10}$ 、 $\text{NR}^7\text{CONR}^7\text{R}^{10}$ または $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ によってそれぞれ一～三置換されていてもよく；

R^6 は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖ハロアルキル、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

R^7 は、任意に存在する他の R^7 基から独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

R^8 、 R^9 、 R^{11} および R^{12} は、互いに独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルケニル、6～10個の炭素原子を有するアリール、1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環、8～18個の炭素原子を有するアリールアルキル、3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル、または式 SO_2R^{13} の基を表し、該アリール基は、ハロゲン、ヒドロキシル、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、 NHCOR^7 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによって一または多置換されていてもよく；

R^{13} は、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または6～10個の炭素原子を有するアリールを表し、該アリール基は、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによって一または多置換されていてもよく；または

R^8 および R^9 または R^{11} および R^{12} から選択される2個の置換基が互いに結合してOまたはNを含有していてもよい5または6員環を形成してもよく；

R^{10} は、水素、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケニル、6～10個の炭素原子を有するアリール、1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し、それらは、場合により、ハロゲン、ヒドロキシル、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、 NHCOR^7 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによってさらに置換されていてもよく；および/または

該環式基は、6～10個の炭素原子を有するアリール、6～10個の炭素原子を有する飽和炭素環、1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族または飽和複素環によってそれぞれ一～三置換されていてもよく、それらはNを介して結合していてもよく、それらは直接的に結合しているか、またはO、S、SO、 SO_2 、 NR^7 、 SO_2NR^7 、 CONR^7 、それぞれ8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、直鎖または分岐鎖アルケンジイル、直鎖または分岐鎖アルキルオキシ、直鎖または分岐鎖オキシアルキルオキシ、直鎖または分岐鎖スルホニルアルキル、直鎖または分岐鎖チオアルキルから成る群から選択される基を介して結合していてもよく、それらは、6個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、直鎖または分岐鎖アルコキシアルコキシ、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ、カルボニルアルキル、または直鎖または分岐鎖アルケニル、ハロゲン、 SR^6 、 CN 、 NO_2 、 NR^8R^9 、 $\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ または $\text{NR}^{14}\text{COR}^{17}$ によって一～三置換されていてもよく；

R^{14} は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～8個の炭

10

20

30

40

50

素原子を有するシクロアルキルを表し；

R^{15} 、 R^{16} は、互いに独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル、6～10個の炭素原子を有するアリール、または式 SO_2R^{18} の基を表し、該アリール基は、ハロゲン、ヒドロキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、 $NHCOR^7$ 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによって一または多置換されていてもよく；

R^{18} は、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または6～10個の炭素原子を有するアリールを表し、該アリール基は、ハロゲン、ヒドロキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、 $NHCOR^7$ 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによって一または多置換されていてもよく；

R^{17} は、互いに独立に、水素、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケニル、6～10個の炭素原子を有するアリール、1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し、それらは、場合により、ハロゲン、ヒドロキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、 $NHCOR^7$ 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによってさらに置換されていてもよく；および/または

該環式基は、1～10個の炭素原子を有する芳香族または飽和炭素環かまたは1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族または飽和複素環と縮合していてもよく；

R^3 は、 SR^{17} ； SO_2R^{17} ；場合により1または2個のハロゲン原子によって置換されていてもよい6～10個の炭素原子を有するアリール；S、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子および1～9個の炭素原子を有するヘテロアリール；3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル；ヒドロキシル；6個までの炭素原子を有するハロアルコキシ；14個までの炭素原子を有するシクロアルコキシ； $CONH_2$ ； $CONR^{17}R^{17}$ ； SO_2NH_2 ； $SO_2NR^{17}R^{17}$ ；12個までの炭素原子を有するアルコキシアルコキシ；12個までの炭素原子を有するアルコキシアルキル；12個までの炭素原子を有するシクロアルキルアルキル； $NHCOOR^{17}$ $NR^{17}COOR^{17}$ ； $NHCOR^{17}$ ； $NHSO_2R^{17}$ $NR^{17}SOR^{17}$ ； $NHCONH_2$ ； $NR^{17}CONR^{17}R^{17}$ ； $OCONR^{17}R^{17}$ ； OSO_2R^{17} ； C_{2-12} -アルケニル；または C_{2-12} -アルキニル；を表し、前記の基の1個に加えて、水素、ハロゲン、4個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖アルコキシまたはアルコキシカルボニル、CN、 NO_2 および $NR^{19}R^{20}$ から成る群から選択される基が含まれてよく；

R^{19} および R^{20} は、互いに独立に、水素、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

mは、1～4の整数を表し；

Wは、O、 $S(O)_q$ 、 NR^{21} 、COおよび $CONR^{21}$ から成る群から選択される基をそれぞれ有していてもよい6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレンまたは6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケンジイルを表すか、またはCO、NHCORまたはOCORを表し；

qは、0、1または2を表し；

R^{21} は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

Uは、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルを表し；

Aは、6～10個の炭素原子を有するアリール、または1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環を表し、それらは、場合により、ハロゲン、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、ハロアルコキシまたはアルコキシカルボニル、CN、 NO_2 または $NR^{22}R^{23}$ によって一～三置換されていてもよく；

R^{22} および R^{23} は、それぞれ互いに独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル、カルボニルアルキル

10

20

30

40

50

またはスルホニルアルキルを表し；

R^2 は、テトラゾリル、 COOR^{24} または $\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$ を表し；

R^{24} は、水素、1～8個の炭素原子を有するアルキル、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

R^{25} および R^{26} は、それぞれ互いに独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル、または式 SO_2R^{27} の基を表し；

R^{27} は、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または6～10個の炭素原子を有するアリアルを表し、該アリアル基は、ハロゲン、CN、 NO_2 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによって一または多置換されていてもよく；または

R^{25} および R^{26} は、一緒になって、NまたはOを含有していてもよい5または6員環を形成し；
Xは、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、または12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケンジイルを表し、それらは、O、 S(O)_r 、 NR^{28} 、COまたは CONR^{29} 、6～10個の炭素原子を有するアリアルおよびアリアルオキシから成る群から選択される1～3個の基をそれぞれ有していてもよく、該アリアル基は、ハロゲン、CN、 NO_2 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによって一または多置換されていてもよく、場合により、前記の鎖のいずれか2個の原子がアルキル鎖を介して互いに結合して3～8員環を形成してもよく；

rは、0、1または2を表し；

R^{28} は、水素、1～8個の炭素原子を有するアルキル、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

R^{29} は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

nは、1または2を表し；

R^1 は、テトラゾリル、 COOR^{30} 、または $\text{CONR}^{31}\text{R}^{32}$ を表し；

R^{30} は、水素、1～8個の炭素原子を有するアルキル、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

R^{31} および R^{32} は、それぞれ互いに独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル、または式 SO_2R^{33} の基を表し；

R^{33} は、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または6～10個の炭素原子を有するアリアルを表し、該アリアル基は、ハロゲン、CN、 NO_2 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによって一または多置換されていてもよい】。

【0021】

式中の基は下記のように定義される式(1)の化合物が好ましい：

Vは、不存在であるか、またはO、 NR^4 、 NR^4CONR^4 、 NR^4CO 、 NR^4SO_2 、COO、 CONR^4 または S(O) を表し；

R^4 は、任意に存在する他の R^4 基から独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル、6～10個の炭素原子を有するアリアル、または7～18個の炭素原子を有するアリアルアルキルを表し、該アリアル基は、ハロゲン、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシによって一または多置換されていてもよく；

oは、0、1または2を表し；

Qは、不存在であるか、または12個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキレン、直鎖または分岐鎖アルケンジイルまたは直鎖または分岐鎖アルキンジイルを表し、該基は、O、 S(O)_p 、 NR^5 、CO、 NR^5SO_2 および CONR^5 から成る群から選択される1個またはそれ以上の基をそれぞれ有していてもよく、ハロゲン、ヒドロキシルまたは4個までの炭素原子を有するアルコキシによって一または多置換されていてもよく、場合により、前

記の鎖のいずれか2個の原子が互いに結合して3～8員環を形成してもよく；

R_5 は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルまたは3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し、それらは、ハロゲンまたは4個までの炭素原子を有するアルコキシによって置換されていてもよく；

p は、0、1または2を表し；

Y は、水素、 NR^8R^9 、6～10個の炭素原子を有するアリール、1～9個の炭素原子およびS、Nおよび0から成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族または飽和複素環、または3～8個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖シクロアルキルを表し、それらはNを介して結合していてもよく、

該環式基は、8個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルケニル、直鎖または分岐鎖アルキニル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、直鎖または分岐鎖アルコシアルコキシ、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ、3～8個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、 CN 、 SR^6 、 NO_2 、 NR^8R^9 、 NR^7COR^{10} 、 $NR^7CONR^7R^{10}$ または $CONR^{11}R^{12}$ によってそれぞれ一～三置換されていてもよく；

R^6 は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖ハロアルキル、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

R^7 は、任意に存在する他の R^7 基から独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

R^8 、 R^9 、 R^{11} および R^{12} は、互いに独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルケニル、6～10個の炭素原子を有するアリール、1～9個の炭素原子およびS、Nおよび0から成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環、8～18個の炭素原子を有するアリールアルキル、3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル、または式 SO_2R^{13} の基を表し、該アリール基は、ハロゲン、ヒドロキシル、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、 $NHCOR^7$ 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによって一または多置換されていてもよく、または R^8 および R^9 または R^{11} および R^{12} から選択される2個の置換基が互いに結合して0またはNを含有してもよい5または6員環を形成してもよく；

R^{13} は、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または6～10個の炭素原子を有するアリールを表し、該アリール基は、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによって一または多置換されていてもよく；

R^{10} は、水素、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケニル、6～10個の炭素原子を有するアリール、1～9個の炭素原子およびS、Nおよび0から成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し、それらは、場合により、ハロゲン、ヒドロキシル、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、 $NHCOR^7$ 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによってさらに置換されていてもよく；および/または

該環式基は、6～10個の炭素原子を有するアリール、1～9個の炭素原子およびS、Nおよび0から成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族または飽和複素環によってそれぞれ一～三置換されていてもよく、それらはNを介して結合していてもよく、それらは直接的に結合しているか、または0、S、 SO 、 SO_2 、 NR^7 、 SO_2NR^7 、 $CONR^7$ 、それぞれ8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、直鎖または分岐鎖アルケンジイル、直鎖または分岐鎖アルキルオキシ、直鎖または分岐鎖オキシアルキルオキシ、直鎖または分岐鎖スルホニルアルキル、直鎖または分岐鎖チオアルキルから成る群から選択される基を介して結合していてもよく、それらは、6個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、直鎖または分岐鎖アルコシアルコキシ、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ、カルボニルア

10

20

30

40

50

ルキル、または直鎖または分岐鎖アルケニル、ハロゲン、 SR^6 、 CN 、 NO_2 、 NR^8R^9 、 $CONR^{15}R^{16}$ または $NR^{14}COR^{17}$ によって一～三置換されていてもよく；

R^{14} は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

R^{15} 、 R^{16} は、互いに独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル、または式 SO_2R^{18} の基を表し；

R^{18} は、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または6～10個の炭素原子を有するアリールを表し、該アリール基は、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによって一または多置換されていてもよく；

R^{17} は、水素、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケニル、6～10個の炭素原子を有するアリール、1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し、それらは、場合により、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによってさらに置換されていてもよく；および/または該環式基は、1～10個の炭素原子を有する芳香族または飽和炭素環かまたは1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族または飽和複素環と縮合していてもよく；

R^3 は、 SR^{17} ； SO_2R^{17} ；場合により1または2個のハロゲン原子によって置換されていてもよい6～10個の炭素原子を有するアリール；S、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子および1～9個の炭素原子を有するヘテロアリール；3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル；ヒドロキシル；6個までの炭素原子を有するハロアルコキシ；14個までの炭素原子を有するシクロアルコキシ； $CONH_2$ ； $CONR^{17}R^{17}$ ； SO_2NH_2 ； $SO_2NR^{17}R^{17}$ ；12個までの炭素原子を有するアルコキシアルコキシ；12個までの炭素原子を有するアルコキシアルキル；12個までの炭素原子を有するシクロアルキルアルキル； $NHCOOR^{17}$ $NR^{17}COOR^{17}$ ； $NHCOOR^{17}$ ； $NHSO_2R^{17}$ $NR^{17}SOR^{17}$ ； $NHCONH_2$ ； $NR^{17}CONR^{17}R^{17}$ ； $OCONR^{17}R^{17}$ ； OSO_2R^{17} ； C_{2-12} -アルケニル；または C_{2-12} -アルキニル；を表し、前記の基の1個に加えて、水素、ハロゲン、4個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖アルコキシまたはアルコシカルボニル、 CN 、 NO_2 および $NR^{19}R^{20}$ から成る群から選択される基が含まれてよく；

R^{19} および R^{20} は、互いに独立に、水素、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

m は、1～4の整数を表し；

W は、4個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキレン、または直鎖または分岐鎖アルケンジイルを表し；

U は、 $-CH_2-$ を表し；

A は、フェニル、または1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環を表し、それらは、場合により、ハロゲン、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、または直鎖または分岐鎖アルコキシによって一～三置換されていてもよく；

R^2 は、 $COOR^{24}$ を表し；

R^{24} は、水素、または6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルを表し；

X は、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、または8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケンジイルを表し、それらは、フェニル、フェニルオキシ、O、COおよび $CONR^{29}$ から成る群から選択される1～3個の基をそれぞれ有していてもよく；

R^{29} は、水素、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～6個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

n は、1または2を表し；

10

20

30

40

50

R^1 は、 COOR^{30} を表し；

R^{30} は、水素、または6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルを表す。

【0022】

式中の基は下記のように定義される式(1)の化合物が特に好ましい：

Vは、不存在であるか、またはO、S、または NR^4 を表し；

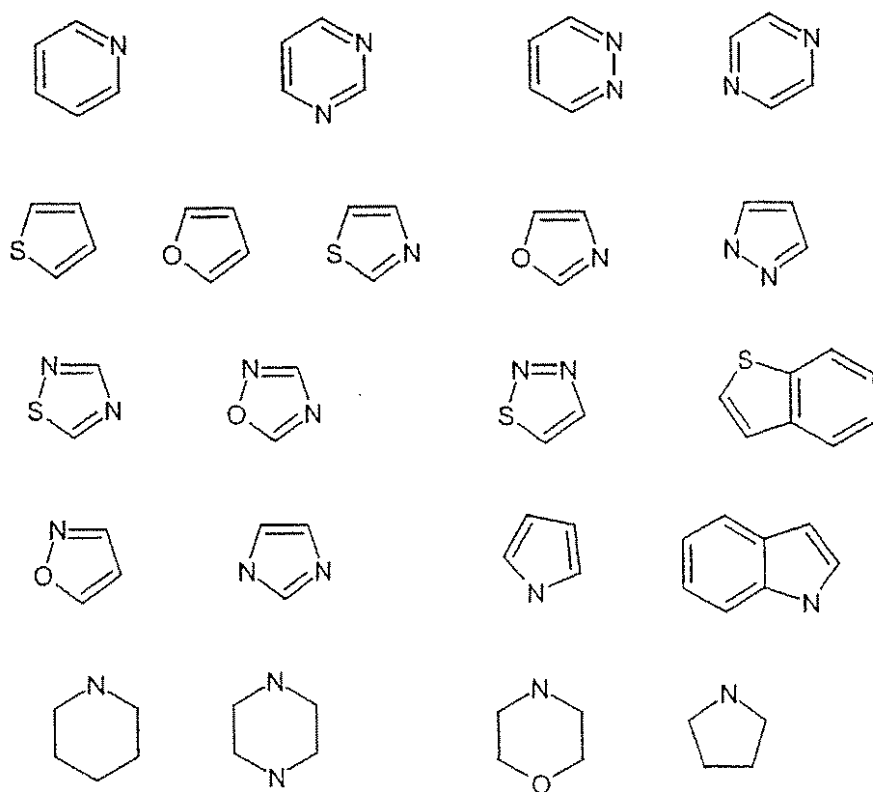
R^4 は、水素またはメチルを表し；

Qは、不存在であるか、または9個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケンジイルまたは直鎖または分岐鎖アルキンジイルを表し、それらはハロゲンによって一置換されていてもよく；

Yは、H、 NR^8R^9 、シクロヘキシル、フェニル、ナフチル、または下記のものから成る群から選択される複素環を表し、

10

【化4】



20

30

それらはNを介して結合していてもよく、

該環式基は、4個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルケニル、直鎖または分岐鎖アルキニル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、直鎖または分岐鎖アルコシアルコキシ、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ、3～6個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖シクロアルキル、F、Cl、Br、I、 NO_2 、 SR^6 、 NR^8R^9 、 $\text{NR}^7\text{COR}^{10}$ または $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ によってそれぞれ一～三置換されていてもよく；

40

R^6 は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖ハロアルキルを表し；

R^7 は、水素、または4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルを表し；

R^8 、 R^9 、 R^{11} および R^{12} は、互いに独立に、水素、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、またはフェニルを表し、該フェニル基は、F、Cl、Br、ヒドロキシル、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 またはCNによって一～三置換されていてもよく、または

R^8 および R^9 または R^{11} および R^{12} から選択される2個の置換基が互いに結合してOまたはNを

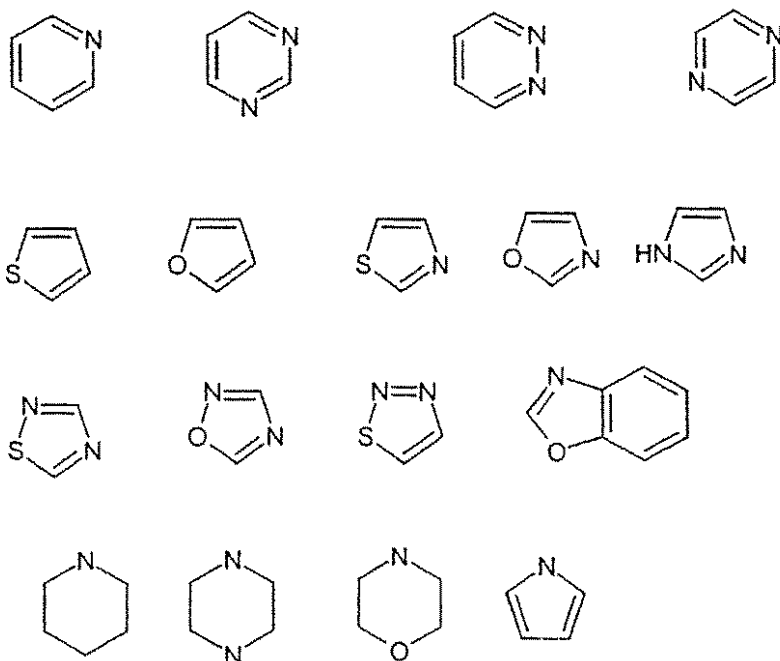
50

含有してもよい5または6員環を形成してもよく；

R^{10} は、水素、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、またはフェニルを表し、該フェニル基は、F、Cl、Br、ヒドロキシル、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*s*-ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 またはCNによって一～三置換されていてもよく；および/または

該環式基は、フェニル、または下記のものから成る群から選択される複素環によってそれぞれ一～三置換されていてもよく、

【化5】



それらは、直接的に結合しているか、またはO、S、SO、 SO_2 、 NR^4 、 SO_2NR^7 、 CONR^7 、それぞれ4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、直鎖または分岐鎖アルケンジイル、直鎖または分岐鎖アルキルオキシ、直鎖または分岐鎖オキシアリルオキシ、直鎖または分岐鎖スルホニルアルキル、直鎖または分岐鎖チオアルキルから成る群から選択される基を介して結合していてもよく、それらは、4個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、直鎖または分岐鎖アルコキシアルコキシ、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、または直鎖または分岐鎖アルケニル、F、Cl、Br、I、CN、 SCH_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 NR^8R^9 、または $\text{NR}^{14}\text{COR}^{17}$ によって一～三置換されていてもよく；

R^{14} は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

R^{17} は、水素、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケニル、6～10個の炭素原子を有するアリール、1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し、それらは、場合により、F、Cl、Br、ヒドロキシル、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*s*-ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 またはCNによってさらに置換されていてもよく；および/または該環式基は、1～10個の炭素原子を有する芳香族または飽和炭素環または1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族または飽和複素環と縮合していてもよく；

R^3 は、 SR^{17} ； SO_2R^{17} ；場合により1または2個のハロゲン原子によって置換されていてもよい

10

20

30

40

50

6～10個の炭素原子を有するアリール；S、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子および1～9個の炭素原子を有するヘテロアリール；3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル；ヒドロキシル；6個までの炭素原子を有するハロアルコキシ；14個までの炭素原子を有するシクロアルコキシ； CONH_2 ； $\text{CONR}^{17}\text{R}^{17}$ ； SO_2NH_2 ； $\text{SO}_2\text{NR}^{17}\text{R}^{17}$ ；12個までの炭素原子を有するアルコキシアルコキシ；12個までの炭素原子を有するアルコキシアルキル；12個までの炭素原子を有するシクロアルキルアルキル； NHCOOR^{17} $\text{NR}^{17}\text{COOR}^{17}$ ； NHCOOR^{17} ； $\text{NHSO}_2\text{R}^{17}$ $\text{NR}^{17}\text{SOR}^{17}$ ； NHCONH_2 ； $\text{NR}^{17}\text{CONR}^{17}\text{R}^{17}$ ； $\text{OCONR}^{17}\text{R}^{17}$ ； $\text{OSO}_2\text{R}^{17}$ ； C_2-12 -アルケニル；または C_2-12 -アルキニル；を表し、前記の基の1個に加えて、水素、ハロゲン、4個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖アルコキシまたはアルコキシカルボニル、CN、 NO_2 および $\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ から成る群から選択される基が含まれてよく；

R^{19} および R^{20} は、互いに独立に、水素、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

mは、1～4の整数を表し；

Wは、 CH_2 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ を表し；

Uは、 $-\text{CH}_2-$ を表し；

Aは、フェニル、ピリジル、チエニルまたはチアゾリルを表し、それらは、場合により、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、 CF_3 、メトキシ、エトキシ、F、Cl、Brによって一～三置換されていてもよく；

R^{24} は、 COOR^{24} を表し；

R^{24} は、水素、または4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルを表し；

Xは、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、または8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケンジイルを表し、それらは、フェニル、フェニルオキシ、O、COおよび CONR^{30} から成る群から選択される1～3個の基をそれぞれ有していてもよく；

R^{30} は、水素、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～6個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

nは、1または2を表し；

R^{35} は、 COOR^{35} を表し；

R^{35} は、水素、または6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルを表す。

【0023】

式中の基は下記のように定義される式(1)の化合物が極めて好ましい；

Vは、Oを表し；

Qは、9個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケンジイルまたは直鎖または分岐鎖アルキンジイルを表し、それらはハロゲンによって一置換されていてもよく；

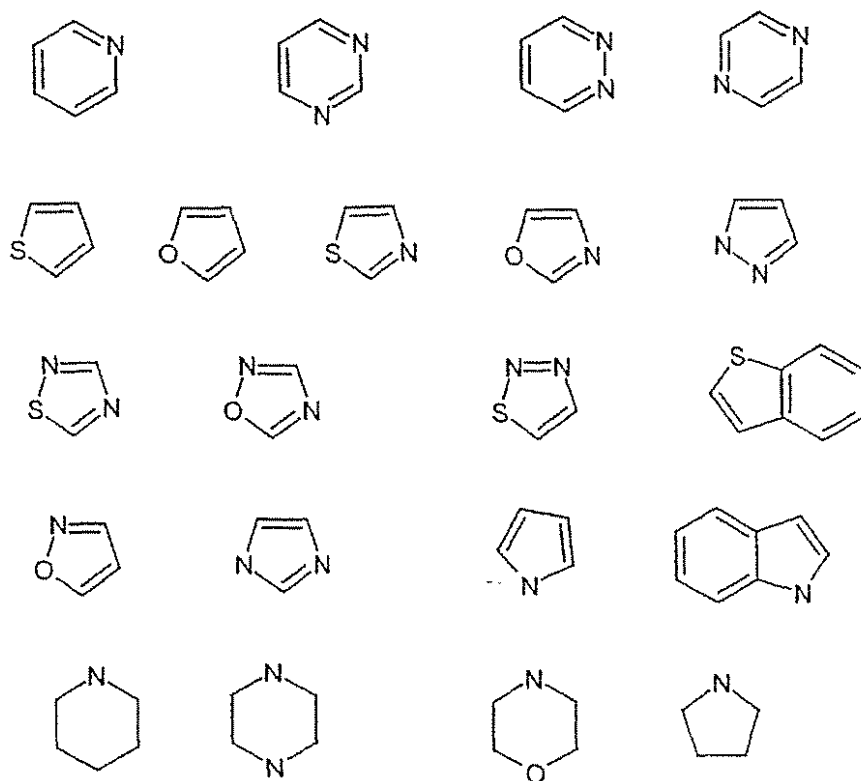
Yは、H、シクロヘキシル、フェニル、または下記のものから成る群から選択される複素環を表し、

【化6】

10

20

30



10

20

該環式基は、4個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルケニル、直鎖または分岐鎖アルキニル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、直鎖または分岐鎖アルコシアルコキシ、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ、3～6個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖シクロアルキル、F、Cl、Br、I、NO₂、SR⁶、NR⁸R⁹、NR⁷COR¹⁰またはCONR¹¹R¹²によってそれぞれ一～三置換されていてもよく；

R⁶は、水素、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖ハロアルキルを表し；

30

R⁷は、水素、または4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルを表し；

R⁸、R⁹、R¹¹およびR¹²は、互いに独立に、水素、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、またはフェニルを表し、該フェニル基は、F、Cl、Br、ヒドロキシル、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、NO₂、CF₃、OCF₃またはCNによって一～三置換されていてもよく、または

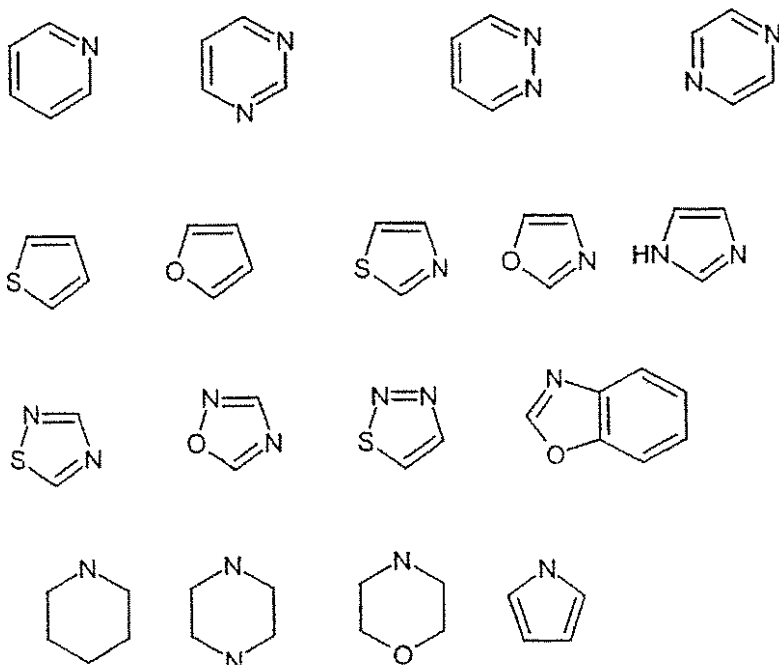
R⁸およびR⁹またはR¹¹およびR¹²から選択される2個の置換基が互いに結合して0またはNを含有してもよい5または6員環を形成してもよく；

R¹⁰は、水素、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、またはフェニルを表し、該フェニル基は、F、Cl、Br、ヒドロキシル、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、NO₂、CF₃、OCF₃またはCNによって一～三置換されていてもよく；および/または

40

該環式基は、フェニル、または下記のものから成る群から選択される複素環によってそれぞれ一～三置換されていてもよく、

【化7】



10

それらは、直接的に結合しているか、またはO、S、SO、SO₂、それぞれ4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、直鎖または分岐鎖アルケンジイル、直鎖または分岐鎖アルキルオキシ、直鎖または分岐鎖オキシアリルオキシ、直鎖または分岐鎖スルホニルアルキル、直鎖または分岐鎖チオアルキルから成る群から選択される基を介して結合していてもよく、それらは、4個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、直鎖または分岐鎖アルコキシアリルコキシ、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、または直鎖または分岐鎖アルケニル、F、Cl、Br、I、CN、SCH₃、OCF₃、NO₂、NR⁸R⁹、またはNR¹⁴COR¹⁷によって一～三置換されていてもよく；

20

R¹⁴は、水素、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～6個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

R¹⁷は、水素、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケニル、6～10個の炭素原子を有するアリール、1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環、または3～6個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し、それらは、場合により、F、Cl、Br、ヒドロキシル、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、NO₂、CF₃、OCF₃またはCNによってさらに置換されていてもよく；および/または該環式基は、1～10個の炭素原子を有する芳香族または飽和炭素環かまたは1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族または飽和複素環と縮合していてもよく；

30

R³は、SR¹⁷；SO₂R¹⁷；場合により1または2個のハロゲン原子によって置換されていてもよい6～10個の炭素原子を有するアリール；S、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子および1～9個の炭素原子を有するヘテロアリール；3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル；ヒドロキシル；6個までの炭素原子を有するハロアルコキシ；14個までの炭素原子を有するシクロアルコキシ；CONH₂；CONR¹⁷R¹⁷；SO₂NH₂；SO₂NR¹⁷R¹⁷；12個までの炭素原子を有するアルコキシアリルコキシ；12個までの炭素原子を有するアルコキシアリル；12個までの炭素原子を有するシクロアルキルアルキル；NHCOOR¹⁷ NR¹⁷COOR¹⁷；NHCOOR¹⁷；NHCO₂R¹⁷ NR¹⁷SO₂R¹⁷；NHCONH₂；NR¹⁷CONR¹⁷R¹⁷；OCONR¹⁷R¹⁷；OSO₂R¹⁷；C₂-₁₂-アルケニル；またはC₂-₁₂-アルキニル；を表し、前記の基の1個に加えて、水素、ハロゲン、4個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖アルコキシまたはアルコキシルカルボニル、CN、NO₂およびNR¹⁹R²⁰から成る群から選択される基が含まれてよく；

40

50

R^{19} および R^{20} は、互いに独立に、水素、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

mは、1~2の整数を表し；

Wは、 CH_2 、または $-CH_2CH_2-$ を表し；

Uは、 $-CH_2-$ を表し；

Aは、フェニルを表し、それは、場合により、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、 CF_3 、メトキシ、エトキシ、F、Cl、Brによって一~三置換されていてもよく；

R^2 は、 $COOR^{24}$ を表し；

R^{24} は、水素、または4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルを表し；

10

Xは、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、または6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケンジイルを表し、それらは、フェニルオキシ、O、COおよび $CONR^{30}$ から成る群から選択される1~3個の基をそれぞれ有していてもよく；

R^{30} は、水素、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3~6個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

nは、1または2を表し；

R^1 は、 $COOR^{35}$ を表し；

R^{35} は、水素、または4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルを表す。

【0024】

本発明によれば、 R^1 および R^2 がそれぞれCOOHである式(1)の化合物が特に好ましい。

20

【0025】

本発明によれば、式中の基は下記のように定義される化合物が極めて好ましい：

Vは、Oを表し；

Qは、 CH_2 を表し；

Yは、2-フェニルエチル、シクロヘキシル、4-クロロフェニル、4-メトキシフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-シアノフェニル、4-クロロフェノキシ、4-メトキシフェノキシ、4-トリフルオロメチルフェノキシ、4-シアノフェノキシ、4-メチルフェニル、4-メチルチオフェニル、2,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、3-メトキシフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、4-tert-ブチルフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、4-トリフル

30

オロメトキシフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロ-2-メチルフェニル、2,3-ジクロロフェニル、5-フルオロ-2-メチルフェニルから成る群から選択される基によって置換されているフェニルを表し；
 R^3 は、 SR^{17} ； SO_2R^{17} ；場合により1または2個のハロゲン原子によって置換されていてよい6~10個の炭素原子を有するアリール；S、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子および1~9個の炭素原子を有するヘテロアリール；3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル；ヒドロキシル；6個までの炭素原子を有するハロアルコキシ；14個までの炭素原子を有するシクロアルコキシ； $CONH_2$ ； $CONR^{17}R^{17}$ ； SO_2NH_2 ； $SO_2NR^{17}R^{17}$ ；12個までの炭素原子を有するアルコキシアルコキシ；12個までの炭素原子を有するアルコキシア

40

ルキル；12個までの炭素原子を有するシクロアルキルアルキル； $NHCOOR^{17}$ $NR^{17}COOR^{17}$ ；N

$HCOOR^{17}$ ； $NHSO_2R^{17}$ $NR^{17}SOR^{17}$ ； $NHCONH_2$ ； $NR^{17}CONR^{17}R^{17}$ ； $OCONR^{17}R^{17}$ ； OSO_2R^{17} ； C_{2-12}

-アルケニル；または C_{2-12} -アルキニル；を表し、前記の基の1個に加えて、水素、ハ

ロゲン、4個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分

50

岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖アルコキシまたはアルコキシカルボニル、CN、 NO_2

および $NR^{19}R^{20}$ から成る群から選択される基が含まれてよく；

R^{19} および R^{20} は、互いに独立に、水素、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アル

キル、または3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

mは、1~2の整数を表し；

Wは、 $-CH_2CH_2-$ を表し；

Uは、 $-CH_2-$ を表し；

Aは、フェニルを表し、；

R²は、COOHを表し、その場合、R²は基Uの4位に存在し；

Xは、(CH₂)₄を表し；

R¹は、COOHを表す。

【0026】

一般式(1)の本発明化合物は、その塩の形態であってもよい。そのような塩の例は一般に、有機または無機の塩基または酸との塩である。

【0027】

生理的に許容される塩が、本発明の目的に好ましい。本発明化合物の生理的に許容される塩は、本発明の物質と、無機酸、カルボン酸またはスルホン酸との塩であってよい。特に好ましい例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸または安息香酸との塩である。

10

【0028】

生理的に許容される塩は、遊離カルボキシル基を有する本発明化合物の金属またはアンモニウム塩であってもよい。特に好ましい例は、ナトリウム、カリウム、マグネシウムまたはカルシウム塩、および、アンモニア、または有機アミン、例えば、エチルアミン、ジ-またはトリエチルアミン、ジ-またはトリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、アルギニン、リシンまたはエチレンジアミンから誘導されるアンモニウム塩である。

20

【0029】

本発明の化合物は、像および鏡像である立体異性形(エナンチオマー)で、または像および鏡像でない(ジアステレオマー)で、存在しうる。本発明は、エナンチオマーまたはジアステレオマー、およびそれらの各混合物の両方に関する。ラセミ形は、ジアステレオマーと同様に、既知の方法、例えば、光学分割またはクロマトグラフィー分離によって、立体異性的に均質な成分に分離することができる。本発明の化合物に存在する二重結合は、シスまたはトランス配置(ZまたはE形)にあることができる。

【0030】

本発明の目的のために、置換基は、他に定義されなければ、一般に下記のように定義される。

30

【0031】

アルキルは一般に、1~20個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖炭化水素基を意味する。その例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、イソヘプチル、オクチル、イソオクチル、ノニル、デシル、ドデシル、エイコシルである。

【0032】

アルキレンは一般に、1~20個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖炭化水素橋を意味する。その例は、メチレン、エチレン、プロピレン、-メチルエチレン、-メチルエチレン、-エチルエチレン、-エチルエチレン、ブチレン、-メチルプロピレン、-メチルプロピレン、-メチルプロピレン、-エチルプロピレン、-エチルプロピレン、-エチルプロピレン、ペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレン、オクチレン、ノニレン、デシレン、ドデシレンおよびエイコシレンである。

40

【0033】

アルケニルは一般に、2~20個の炭素原子、および1つまたはそれ以上、好ましくは1つまたは2つの二重結合を有する直鎖または分岐鎖炭化水素基を意味する。その例は、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、ペンテニル、イソペンテニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘプテニル、イソヘプテニル、オクテニル、イソオクテニルである。

【0034】

アルキニルは一般に、2~20個の炭素原子、1つまたはそれ以上、好ましくは1つまたは2つ

50

の三重結合を有する直鎖または分岐鎖炭化水素基を意味する。その例は、エチニル、2-ブチニル、2-ペンチニルおよび2-ヘキシニルである。

【0035】

アルケンジイルは一般に、2~20個の炭素原子、1つまたはそれ以上、好ましくは1つまたは2つの二重結合を有する直鎖または分岐鎖炭化水素橋を意味する。その例は、エテン-1,2-ジイル、プロペン-1,3-ジイル、プロペン-1,2-ジイル、1-ブテン-1,4-ジイル、1-ブテン-1,3-ジイル、1-ブテン-1,2-ジイル、2-ブテン-1,4-ジイル、2-ブテン-1,3-ジイル、2-ブテン-2,3-ジイルである。

【0036】

アルキンジイルは一般に、2~20個の炭素原子、1つまたはそれ以上、好ましくは1つまたは2つの三重結合を有する直鎖または分岐鎖炭化水素橋を意味する。その例は、エチン-1,2-ジイル、プロピン-1,3-ジイル、1-ブチン-1,4-ジイル、1-ブチン-1,3-ジイル、2-ブテン-1,4-ジイルである。

10

【0037】

アシルは一般に、カルボニル基を介して結合している、1~9個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖低級アルキルを意味する。その例は、アセチル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、ブチルカルボニルおよびイソブチルカルボニルである。

【0038】

アルコキシは一般に、酸素原子を介して結合している、1~14個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖炭化水素基を意味する。その例は、メトキシ、エトキシ、プロボキシ、イソプロボキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、ヘキソキシ、イソヘキソキシ、ヘプトキシ、イソヘプトキシ、オクトキシまたはイソオクトキシである。「アルコキシ」および「アルキルオキシ」は、同義語的に使用される。

20

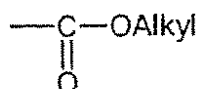
【0039】

アルコキシアルキルは一般に、8個までの炭素原子を有するアルコキシ基によって置換されている、8個までの炭素原子を有するアルキル基を意味する。

【0040】

アルコキシカルボニルは、例えば、式：

【化8】



30

によって示される。この場合、アルキル(Alkyl)は一般に、1~13個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖炭化水素基を意味する。その例は、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロボキシカルボニル、イソプロボキシカルボニル、ブトキシカルボニルおよびイソブトキシカルボニルである。

【0041】

シクロアルキルは一般に、3~8個の炭素原子を有する環式炭化水素基を意味する。シクロプロピル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが好ましい。シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルを例として挙げるができる。

40

【0042】

シクロアルコキシは、本発明の目的のために、その炭化水素基がシクロアルキル基であるアルコキシ基を意味する。シクロアルキル基は一般に、8個までの炭素原子を有する。その例は、シクロプロピルオキシおよびシクロヘキシルオキシである。「シクロアルコキシ」および「シクロアルキルオキシ」は同意語的に使用される。

【0043】

アリールは一般に、6~10個の炭素原子を有する芳香族基を意味する。好ましいアリール基は、フェニルおよびナフチルである。

【0044】

50

ハロゲン¹は、本発明の目的のために、弗素、塩素、臭素および沃素を意味する。

【0045】

複素環は、本発明の目的のために、飽和、不飽和または芳香族の、3～10員、例えば5または6員の複素環であって、S、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有していてもよく、窒素原子が存在する場合は、この窒素原子を介して結合していてもよい複素環を一般に意味する。その例は、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、チエニル、フリル、ピロリル、ピロリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1,2,3-トリアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、モルホリニルまたはピペリジルである。チアゾリル、フリル、オキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニルおよびテトラヒドロピラニルが好ましい。「ヘテロアリアル」(または「ヘタリアル」)は、芳香族複素環式基を意味する。

10

【0046】

本明細書で示した複素環の構造において、例えば、Yに可能な複素環構造の場合の単位Qへの結合のように、それぞれ、隣接する基への唯1つの結合が示されている。しかし、それに関係なく、これらの複素環構造は示されている他の置換基を有していてもよい。

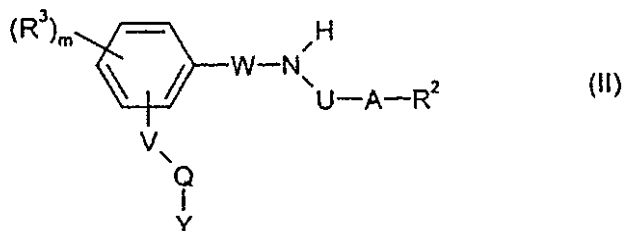
【0047】

本発明は、式(Ⅰ)の化合物の製造方法にも関し、該方法は下記のことを特徴とする：

[A] 式(Ⅱ)の化合物：

【化9】

20



を、式(Ⅲ)の化合物：

E-X-R¹ (Ⅲ)

30

[式中、

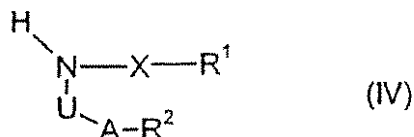
R¹、R²、R³、V、Q、Y、W、X、U、Aおよびmは前記のように定義され；

Eは、塩基の存在下に置換される脱離基、または任意に活性化されたヒドロキシル官能基を表す]

と反応させるか、または

[B] 式(Ⅳ)の化合物：

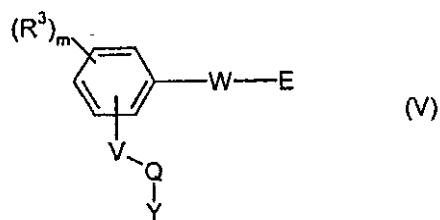
【化10】



40

を、式(V)の化合物：

【化11】



[式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、V、Q、Y、W、X、U、Aおよび m は前記のように定義され；

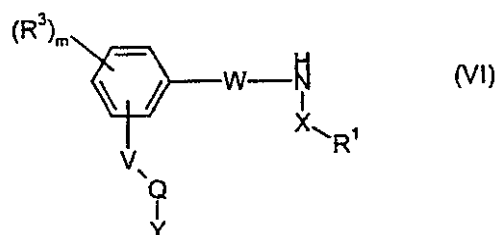
10

Eは、塩基の存在下に置換される脱離基、または任意に活性化されたヒドロキシル官能基を表す]

と反応させるか、または

[C] 式 (VI) の化合物：

【化 1 2】



20

を、式 (VII) の化合物：

E - U - A - R^2 (VII)

[式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、V、Q、Y、W、X、U、Aおよび m は前記のように定義され；

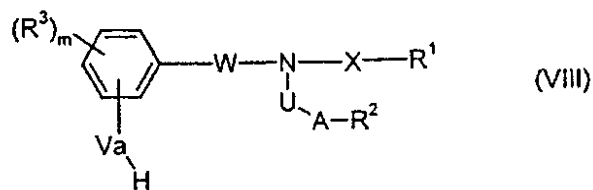
Eは、塩基の存在下に置換される脱離基、または任意に活性化されたヒドロキシル官能基を表す]

と反応させるか、または

30

[D] 式 (VIII) の化合物：

【化 1 3】



[式中、

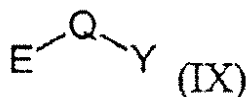
40

Vaは、OまたはSを表し；

R^1 、 R^2 、 R^3 、Y、Q、W、U、A、Xおよび m は前記のように定義される]

を、式 (IX) の化合物：

【化 1 4】



[式中、

Q、Yは前記のように定義され；

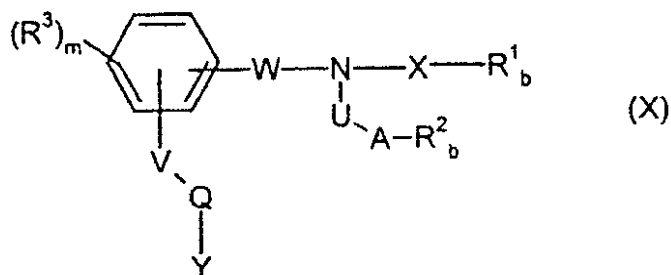
50

Eは、塩基の存在下に置換される脱離基、または任意に活性化されたヒドロキシル官能基を表す]

と反応させるか、または

[E] 式 (X) の化合物 :

【化 1 5】



10

[式中、

R^3 、V、Q、Y、W、X、U、Aおよびmは前記のように定義され；

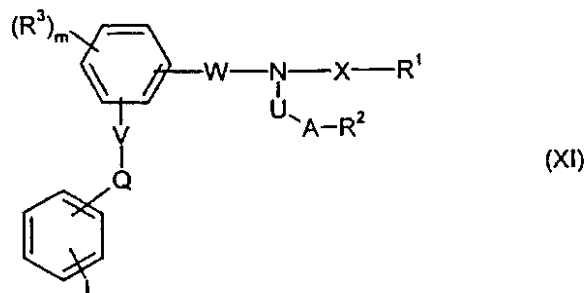
R^1_b および R^2_b は、それぞれ互いに独立に、CNまたは $COOAlk$ を表し、Alkは6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル基を表す]

を、強酸または強塩基の水溶液を使用して、対応する遊離カルボン酸に変換するか、または

20

[F] 式 (XI) の化合物 :

【化 1 6】



30

[式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、V、Q、X、W、U、Aおよびmは前記のように定義され；

Lは、Br、Iまたは基 CF_3SO_2-O を表す]

を、パラジウム化合物の存在下、適切であれば、付加的に還元剤および他の添加剤の存在下および塩基の存在下に、式 (XII) の化合物 :

M - Z (XII)

[式中、

Mは、アリールまたはヘテロアリール基、直鎖または分岐鎖アルキル、アルケニルまたはアルキニル基またはシクロアルキル基を表すか、またはアリールアルキル、アリールアルケニルまたはアリールアルキニル基を表し；

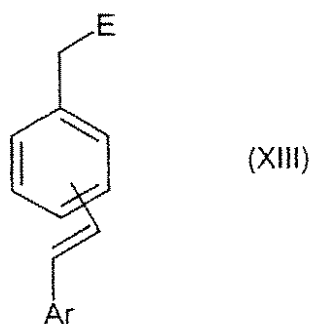
40

Zは、 $-B(OH)_2$ 、 $-CH=CH$ 、 $-CH=CH_2$ または $-Sn(nBu)_3$ を表す]

と反応させるか、または

[G] 式 (XIII) の化合物 :

【化 1 7】



10

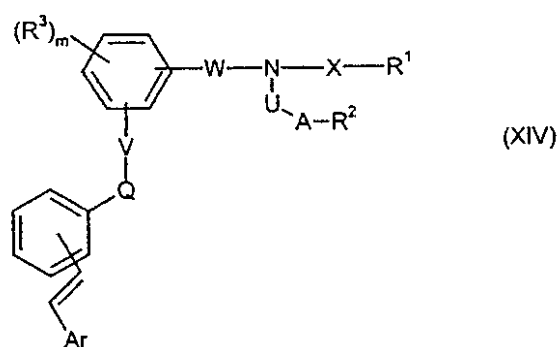
[式中、

Arは、アリールまたはヘテロアリール基を表し；

Eは、塩基の存在下に置換される脱離基を表す]

を、方法Dによって式(VIII)の化合物と反応させ、得られた式(XIV)の化合物：

【化18】



20

を、触媒の存在下に水素を使用して水素添加する。

【0048】

式(I)の化合物を製造する本発明の方法を、例示的かつ非制限的な実施態様を使用して

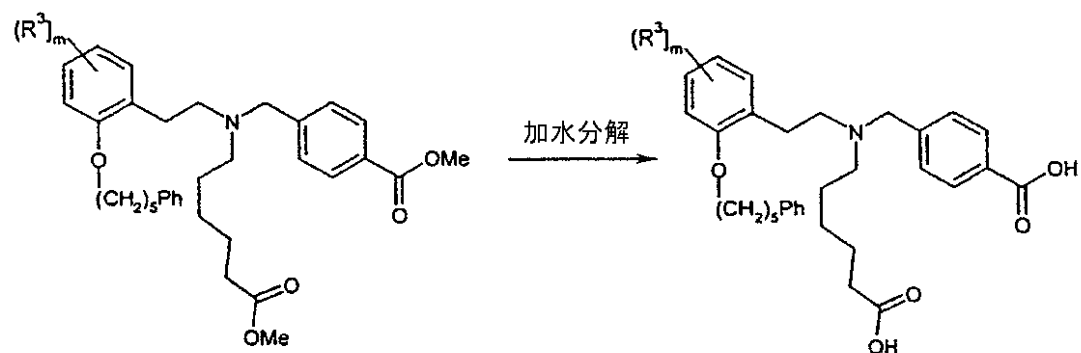
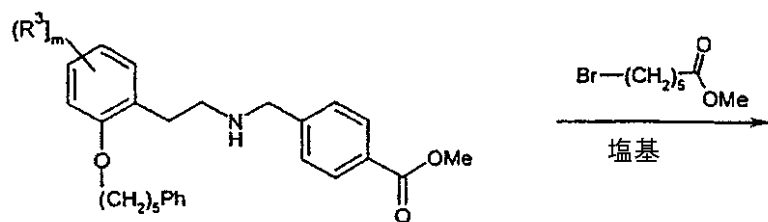
30

以下に説明する。

【0049】

方法A/Eによる反応順序の例

【化19】



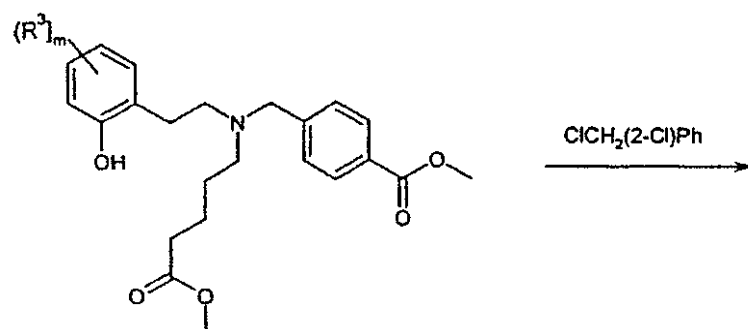
10

【 0 0 5 0 】

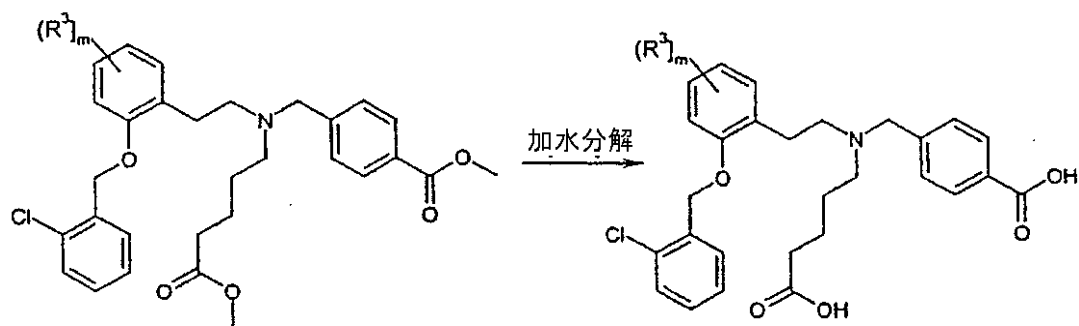
方法D/Eによる反応順序の例

20

【 化 2 0 】



30

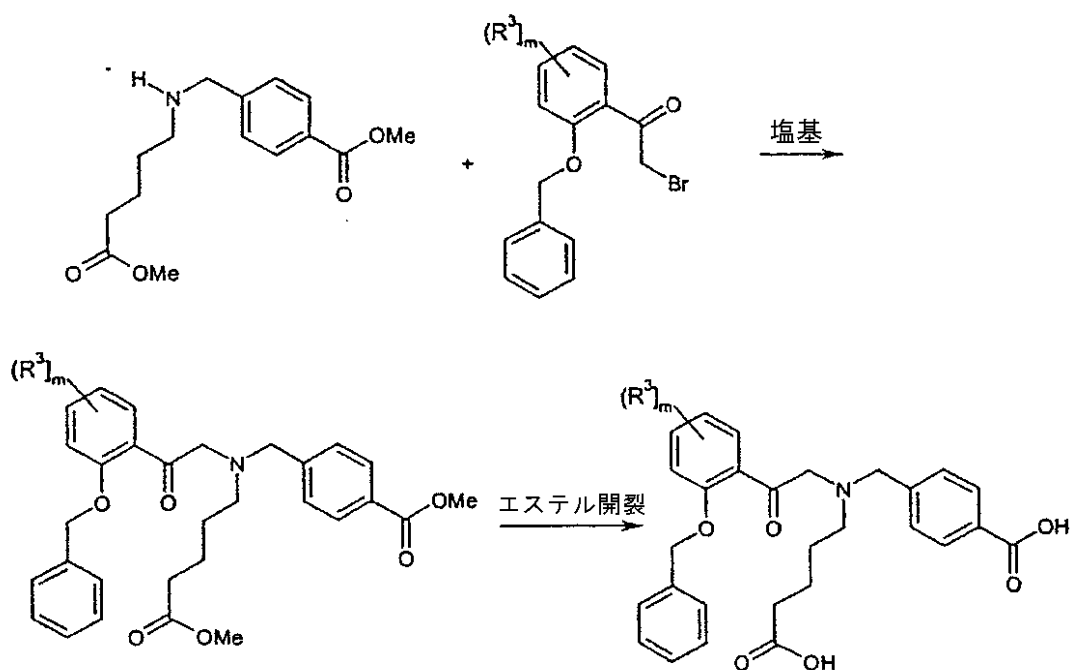


40

【 0 0 5 1 】

方法B/Eによる反応順序の例

【 化 2 1 】



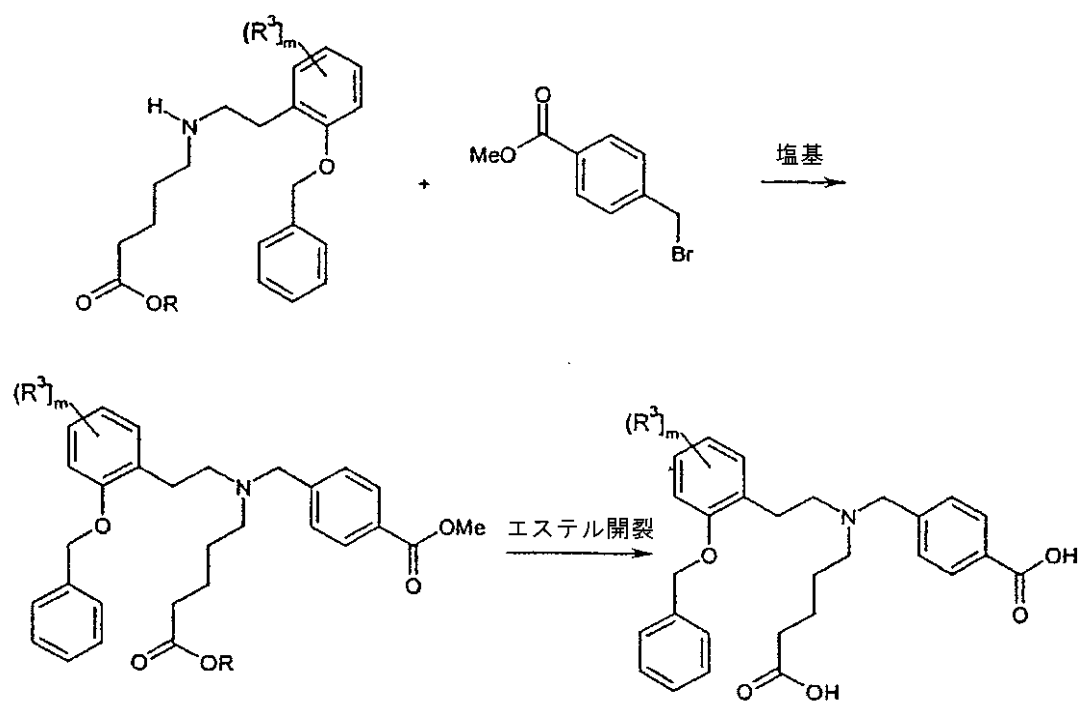
10

20

【 0 0 5 2 】

方法C/Eによる反応順序の例

【 化 2 2 】



30

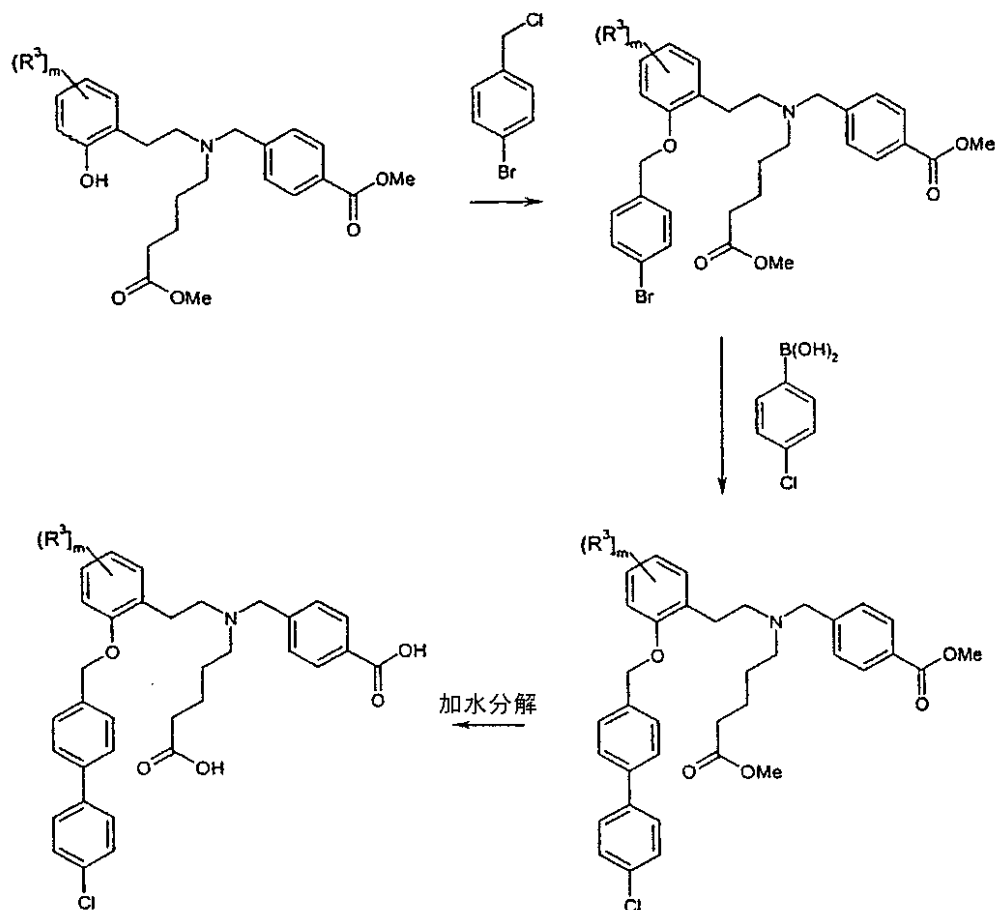
40

好ましくはR=t-Bu

【 0 0 5 3 】

方法D/F/Eによる反応順序の例

【 化 2 3 】



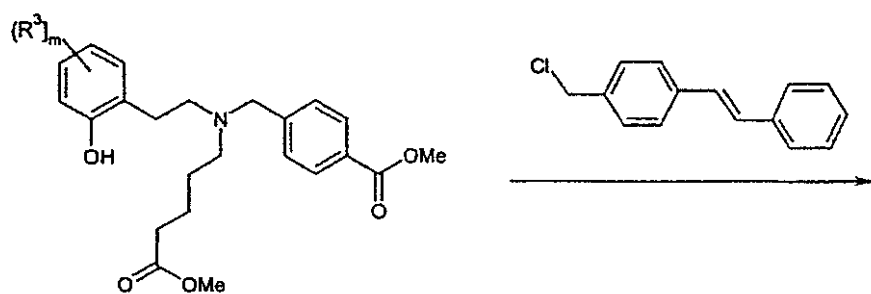
10

20

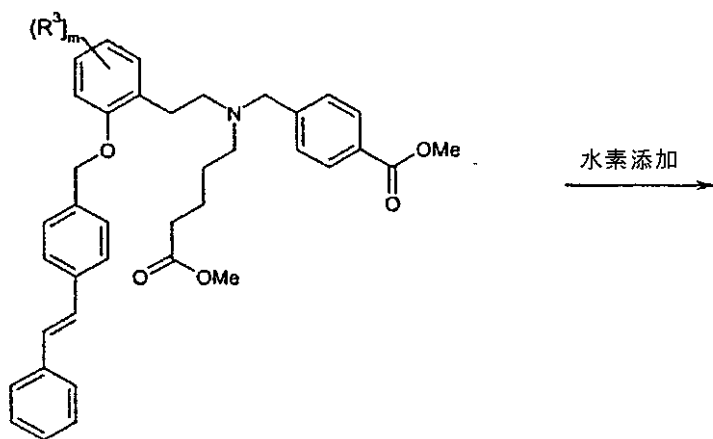
【 0 0 5 4 】

方法D/G/Eによる反応順序の例

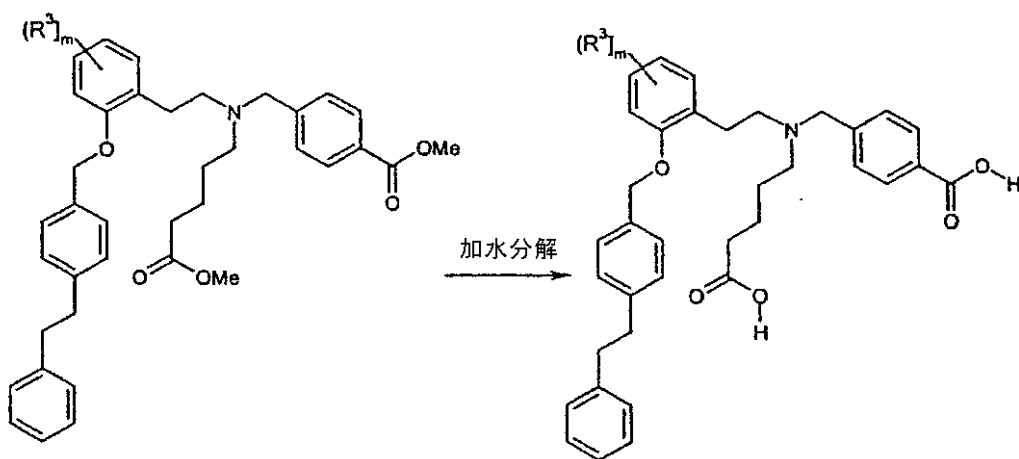
【 化 2 4 】



10



20



30

【 0 0 5 5 】

または、式(1)の化合物は、固相、例えば、ポリスチレン樹脂、特に好ましくは商業的に入手可能なWangポリスチレン樹脂上で、製造することもできる。この場合、樹脂を先ず、ジメチルホルムアミド(DMF)のような溶媒中で膨潤させる。次に、出発物質として作用する適切なカルボン酸を、一般的な方法を用いて樹脂に結合させる。例えば、ピリジンまたは4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)のような塩基、および酸ハロゲン化物、例えば塩化ジクロロベンゾイルのようなカルボキシル単位を活性化する試薬の存在下に、ジメチルホルムアミド(DMF)のような溶媒中で、カルボン酸を樹脂に結合させることができる。しかし、この目的に一般に使用される他の試薬を使用することもできる。反応混合物を少なくとも2時間、好ましくは12時間、特に好ましくは約24時間にわたって、室温、大気圧において攪拌し、固相の装填量に基づいて過剰の、好ましくは2~3倍過剰のカルボン酸を使用する。

40

【 0 0 5 6 】

未反応試薬を除去した後、必ずしも必要ではないが、樹脂に結合したカルボン酸を誘導体

50

化して、カルボン酸を前もって除去することができる。このように、例えば、適切な4-アミノ安息香酸または4-ホルミル安息香酸誘導体を樹脂に結合させ、次に、式(II)、(IV)および(VI)の化合物の製造に関して下記に記載するように、連続還元アミノ化によって、式(VIII)の化合物に変換することができ、次に、その化合物を方法Dと同様に、固相において、目的とする化合物に変換することができる。

【0057】

樹脂からの除去は、固相における目的とする化合物の所望の合成後に、酸性媒体中で一般的な方法によって行われる。樹脂から開裂した生成物は、存在する溶媒の除去後に、クロマトグラフィー法のような既知の精製法によって精製することができる。

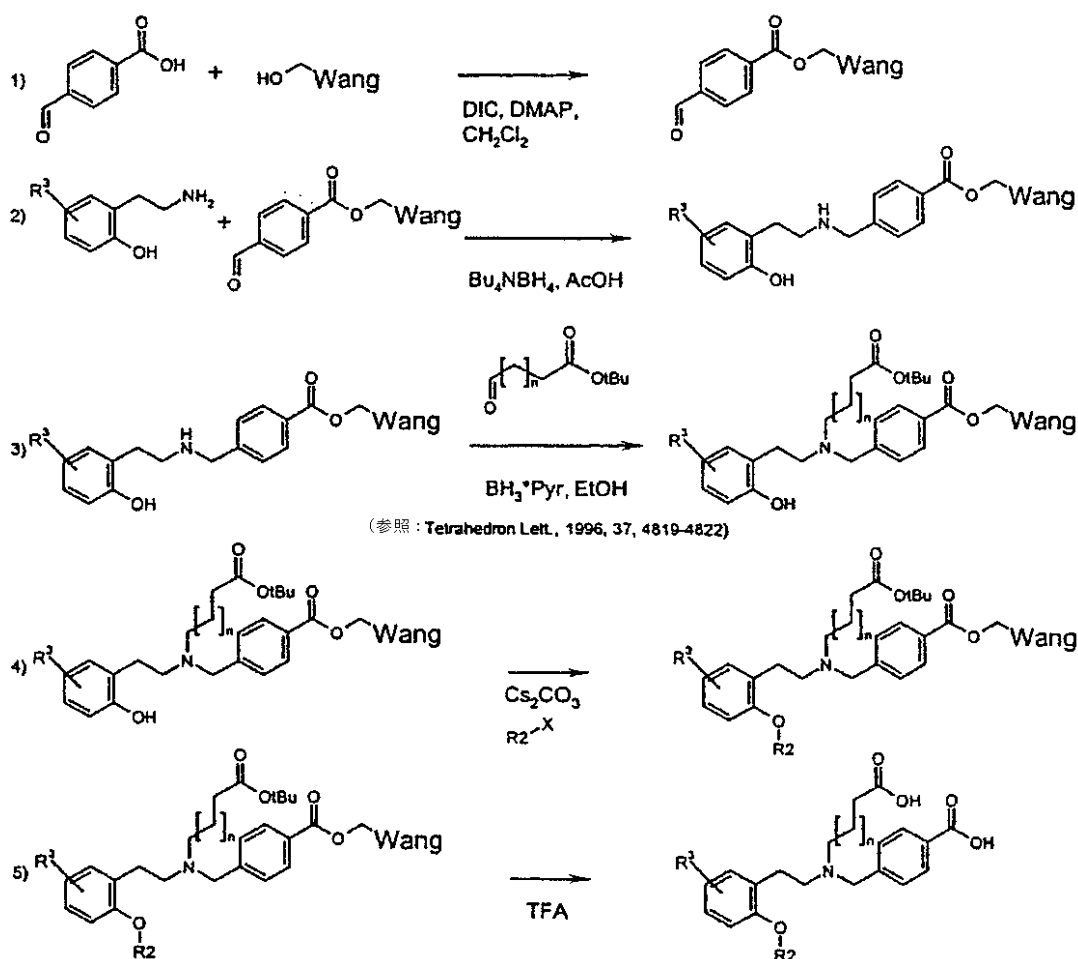
【0058】

下記に示す反応式は、式(1)の化合物の可能な固相合成を示すが、当業者に既知であるかまたは文献から既知の他の合成経路も使用しうる。

【0059】

固相合成の実施例A:

【化25】



式中のWangは、Wangポリスチレン樹脂を意味する。

【0060】

固相合成の実施例B:

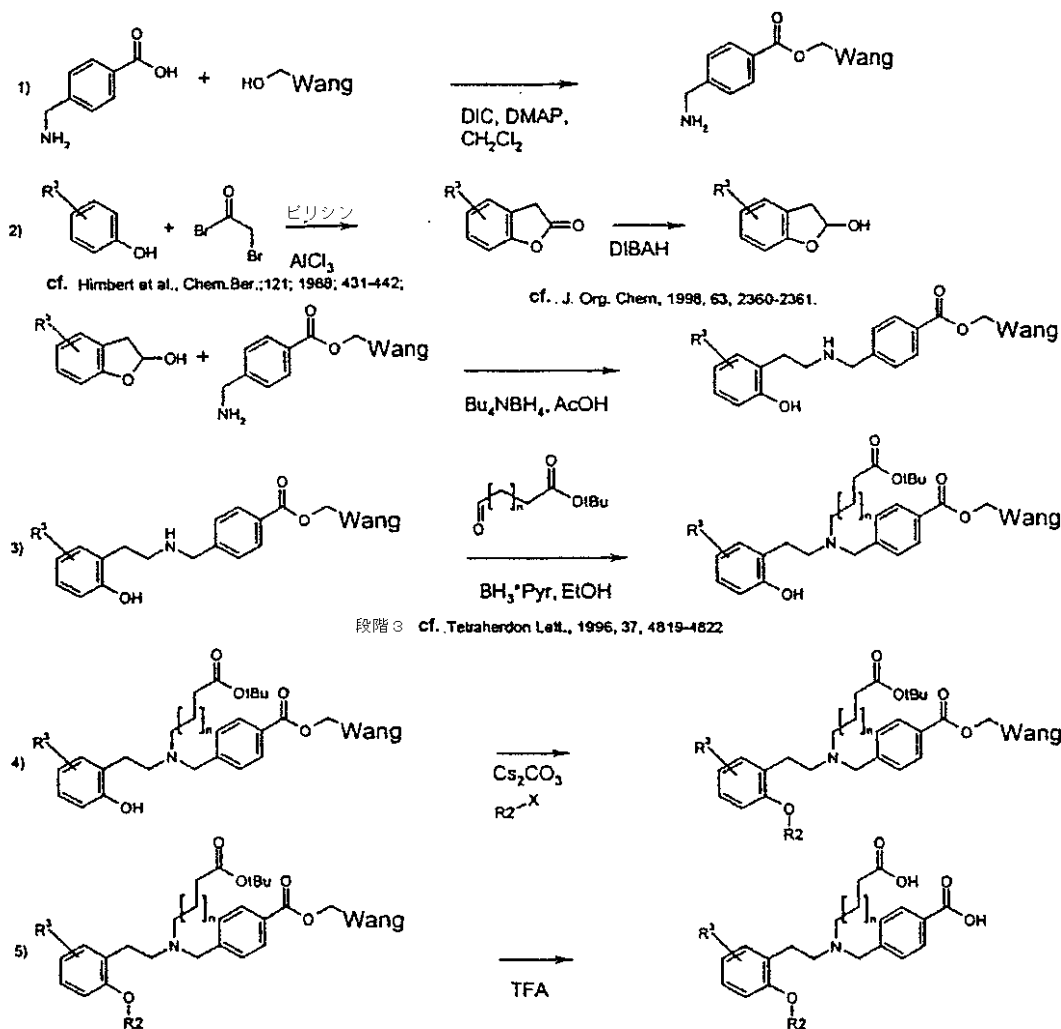
【化26】

10

20

30

40



10

20

30

式中のWangは、Wangポリスチレン樹脂を意味する。

【0061】

本発明の方法に好ましい溶媒は、反応条件下に変化しない一般的な有機溶媒、または水である。本発明の方法に関しては、エーテル、例えば、ジエチルエーテル、ブチルメチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテルまたはジエチレングリコールジメチルエーテル、または炭化水素、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンまたは石油エーテル、またはアミド、例えば、ジメチルホルムアミドまたはヘキサメチルリン酸トリアミド、または1,3-ジメチルイミダゾリジン-2-オン、1,3-ジメチルテトラヒドロピリミジン-2-オン、アセトニトリル、酢酸エチルまたはジメチルスルホキシドを使用するのが好ましい。前記溶媒の混合物も当然使用することができる。

40

【0062】

本発明の方法に好ましい塩基は、塩基性反応に一般に使用される塩基性化合物を包含する。アルカリ金属ハロゲン化物、例えば、水素化ナトリウムまたは水素化カリウム、またはアルカリ金属アルコキシド、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシドまたはカリウムt-ブトキシド、または炭酸塩、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムまたは炭酸カリウム、またはアミド、例えば、ナトリウムアミドまたはリチウムジイソプロピルアミド、または有機リチウム化合物、例えば、フェニルリチウム、ブチルリチウムまたはメチルリチウム、またはナトリウムヘキサメチルジシラザンを使用するのが好ましい。

【0063】

50

本発明の方法A~Cは、アセトニトリル中で、化合物(II)と(III)、(IV)と(V)、および(VI)と(VII)を、それぞれ、炭酸ナトリウム、 Et_3N 、DABCO、 K_2CO_3 、KOH、NaOHまたはNaHのような塩基の存在下に、反応させることによって行うのが好ましい。反応は一般に、 $-20 \sim +90$ 、好ましくは $0 \sim +70$ の温度で行うことができる。反応は、大気圧、高圧または減圧(例えば、0.5~5バール)において行うことができる。一般に、反応は大気圧下に行われる。

【0064】

本発明の方法A~Cにおいて、式(I)の化合物は、式(II)、(IV)または(VI)の化合物の1つのアミン官能基によって、式(III)、(V)または(VII)の化合物の1つにおける脱離基Eを求核置換することにより製造する。好適な脱離基Eは、例えば、ハロゲン、トシレート、メシレート、またはジイソプロピルアゾジカルボキシレート/ PPh_3 のような試薬によって活性化される(Mitsunobu反応)ヒドロキシル官能基である。 10

【0065】

本発明の方法Dは、アセトニトリル中で、化合物(VIII)と(IX)を、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、 Et_3N 、DABCO、 K_2CO_3 、KOH、NaOHまたはNaHのような塩基の存在下に、反応させることによって行うのが好ましい。反応は一般に、 $-20 \sim +90$ 、好ましくは $0 \sim +90$ の温度で行うことができる。反応は、大気圧、高圧または減圧(例えば、0.5~5バール)において行うことができる。一般に、反応は大気圧下に行われる。

【0066】

本発明の方法Dにおいて、式(I)の化合物は、式(VIII)の化合物のヒドロキシルまたはチオール官能基によって、式(IX)の化合物における脱離基Eを求核置換することにより製造する。好適な脱離基Eは、例えば、ハロゲン、トシレート、メシレート、またはジイソプロピルアゾジカルボキシレート/ PPh_3 のような試薬によって活性化される(Mitsunobu反応)ヒドロキシル官能基である。 20

【0067】

本発明の方法Eにおいて、 R^1 および R^2 がそれぞれ遊離カルボキシ官能基を表す式(I)の化合物は、化合物(X)のエステルおよび/またはニトリル官能基を、対応する遊離カルボキシ官能基に変換することにより得る。この反応は、例えば、HClまたは H_2SO_4 のような強酸、またはNaOH、KOHまたはLiOHのような強塩基の水溶液を添加することによって行うことができる。この反応は、前記の有機溶媒の1つ、水、有機溶媒の混合物、または有機溶媒と水との混合物中で行うことができる。本発明によれば、例えば、水とメタノールまたはジオキサンとの混合物中で反応を行うのが好ましい。一般に、反応は、 $-20 \sim +90$ 、好ましくは $0 \sim +90$ の温度で行うことができる。反応は、大気圧、高圧または減圧(例えば、0.5~5バール)において行うことができる。一般に、反応は大気圧下に行われる。 30

【0068】

本発明の方法Fにおいて、式(I)の化合物は、置換可能な基Lを有する式(XI)の化合物と、式(XII)の化合物とを、パラジウム化合物、および適切であれば還元剤および他の添加剤の存在下に、塩基性媒体中で反応させることにより製造する。形式的には、例えばL.S. Hegedus, Organometallics in Synthesis, M. Schlosser編、Wiley & Sons, 1994に記載のように、反応は、式(XI)の化合物と式(XII)の化合物との還元カップリングである。 40

【0069】

式(XI)の化合物における好適な置換可能な基Lは、例えば、BrまたはIのようなハロゲン基、またはトリフェート基のような一般的な脱離基である。

【0070】

式(XII)の化合物は、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ および $-\text{Sn}(\text{nBu})_3$ から成る群から選択される反応性基Zを有する。

【0071】

パラジウム化合物として使用するのに好適な化合物は、パラジウム(II)化合物、例えば 50

、 $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ または $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、またはパラジウム(0)化合物、例えば、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ または $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ である。必要であれば、トリフェニルホスフィンのような還元剤、または $\text{Cu}(\text{I})\text{Br}$ 、 NBu_4NCl 、 LiCl または Ag_3PO_4 のような他の添加剤を、反応混合物に付加的に添加してもよい(T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 2667-2670; T. Jeffery, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1984, 1287-1289; S. Braese, A. deMejiere, "Metal-catalyzed cross-coupling reactions", F. Diederich, P.J. Stang編, Wiley-VCH, Weinheim 1998, 99-166参照)。

【0072】

反応は、 Na_2CO_3 、 NaOH またはトリエチルアミンのような一般的な塩基の存在下に行われる。好適な溶媒は、前記の有機溶媒であり、ジメトキシエタンのようなエーテルが特に好ましい。一般に、反応は、 $-20 \sim +90$ 、好ましくは $0 \sim +90$ の温度で行うことができる。反応は、大気圧、高圧または減圧(例えば、 $0.5 \sim 5$ バール)において行うことができる。一般に、反応は大気圧下に行われる。

10

【0073】

本発明の方法Gにおいて、式(I)の化合物は、脱離基Eを有する式(XIII)の化合物と、本発明の方法Dの式(VIII)の化合物とを反応させ、次に、得られた式(XIV)の化合物を水素添加することにより得る。

【0074】

このように、方法Gの第一段階は方法Dと同様であるが、この場合は、式(IX)の化合物の代わりに、式(XIII)の化合物を、式(XIII)のアルコールまたはチオールと反応させる。これによって、一般的な水素添加法によって、式(I)の化合物に変換しうる式(XIV)の不飽和化合物を得る。

20

【0075】

本発明によれば、 Pd /炭素または PtO_2 のような触媒の存在下に、式(XIV)の化合物を水素で水素添加するのが好ましい。

【0076】

方法Gは、前記の有機溶媒の1つにおいて行うことができる。ここでは、酢酸エチルが好ましい。一般に、反応は、 $-20 \sim +90$ 、好ましくは $0 \sim +90$ の温度で行うことができる。反応は、大気圧、高圧または減圧(例えば、 $0.5 \sim 5$ バール)において行うことができる。一般に、反応は大気圧下に行われる。

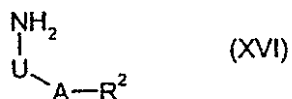
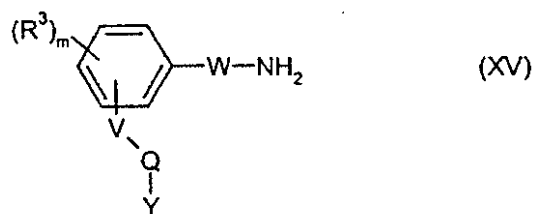
30

【0077】

式II、IVおよびVIのアミンは新規であり、また本発明の主題の一部を形成する。

式II、IVおよびVIの新規化合物は、一般に既知の下記の方法によって得られる：

a) 式(XV)、(XVI)および(XVII)のアミン：

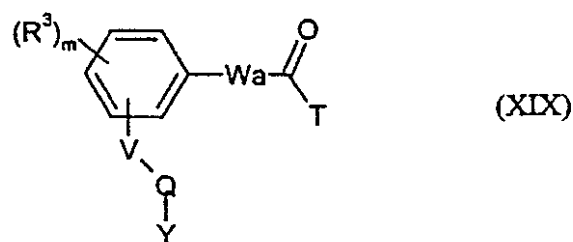
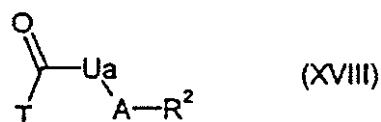


10

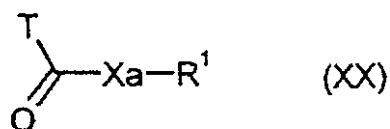


[式中、基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 m 、 V 、 Q 、 U 、 W 、 X 、 Y および A は前記のように定義される]
を、式 (XVIII)、(XIX)、(XX) のカルボニル化合物 :

20



30



40

[式中、
 Ua 、 Wa および Xa はそれぞれ、 U 、 W および X と同意義であるが、それより1炭素単位短く ;
 T は、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキル官能基を表し、 Ua または Xa に結合して環を形成してもよく ;

他の基は前記のように定義される]

と反応させて、先ずシッフ塩基を得、次に、それを NaBH_4 、 $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ 等のような一般的な還元剤で還元するか、または $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ 、 NaCNBH_3 、 NaH(OAc)_3 のような還元剤の存在下に、還元アルキル化条件において直接的に反応させる (Patai編、The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond, p.276-293、およびそれに引用されている文献を参照) ;

b) 式 (XV)、(XVI) および (XVII) のアミンを、式 (III)、(V)、(VII) の化合物と反応させる (例えば、J. March, Advanced Organic Chemistry, 第四版、Wiley, 199

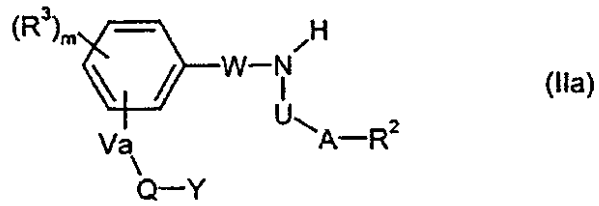
50

2, p.411、およびそれに引用されている文献を参照)。

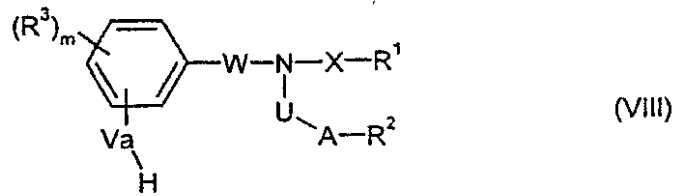
【 0 0 7 8 】

式 (IIa) のアミンまたは式 (VIII) の化合物：

【 化 2 8 】



10

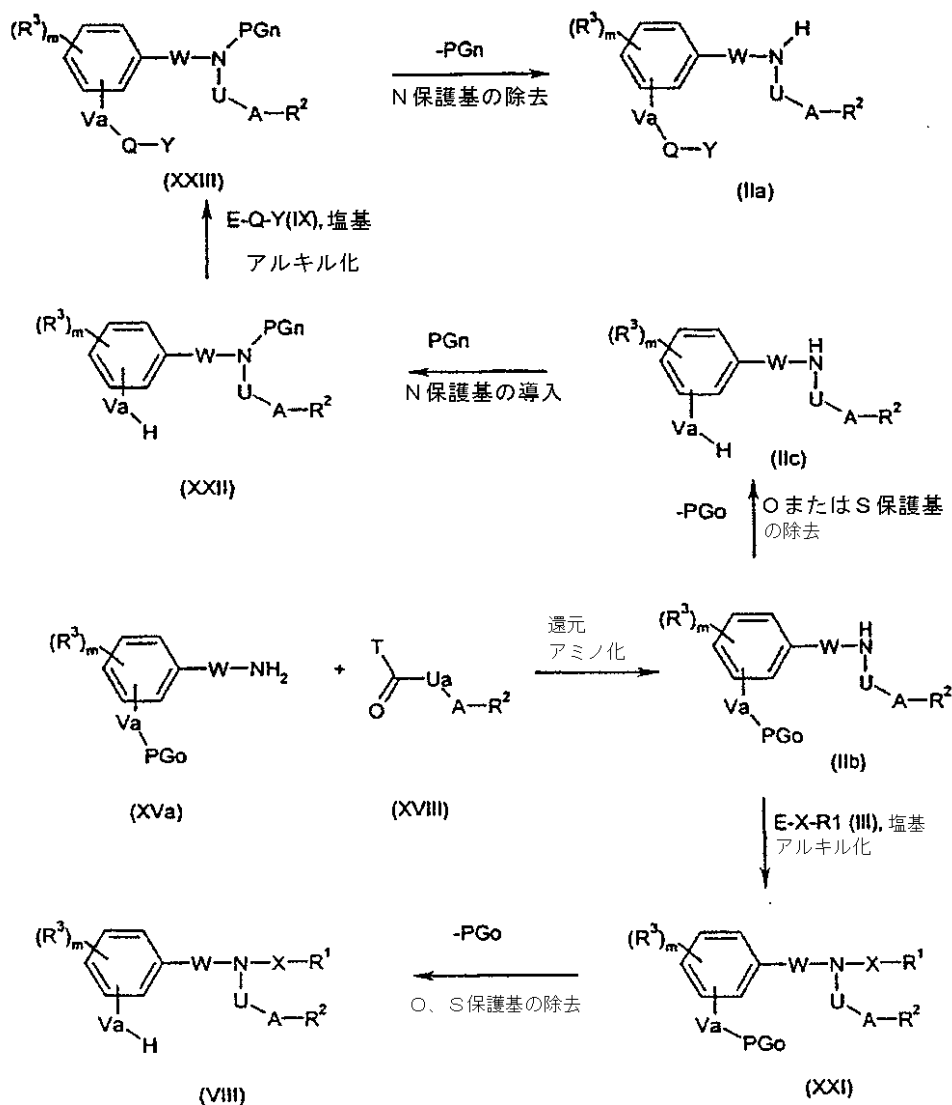


[式中、Vaは0またはSを表す]

は、一般に既知の方法で、下記の反応式によって得られる：

【 化 2 9 】

20



10

20

30

【 0 0 7 9 】

前記反応式において、PGoは、一般的なフェノールまたはチオフェノール保護基、例えば、 CH_3 、 CH_2Ph 、 $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 CH_2OCH_3 、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{SiMe}_3$ 、 SiMe_3 を表し、PGnは、アミン保護基、例えば、 tBuOCO を表し、Tは、水素または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル官能基を表し、Uaに結合して環を形成してもよく、Uaは、Uと同意義であるが、それより 1CH_2 基短い。他の基は前記のように定義される。

【 0 0 8 0 】

(IIb)は、例えば、(XVa)を(XVIII)と先ず反応させて、シッフ塩基を得、次に、 NaBH_4 、 $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ 等のような一般的な還元剤でそれを還元するか、または $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ 、 NaCNBH_3 または $\text{NaH}(\text{OAc})_3$ のような還元剤の存在下に還元アルキル化条件において直接的に反応させる場合に得られる。塩基の存在下の式(III)の化合物との反応によって、化合物(IIb)を式(XXI)の化合物に変換することができる(例えば、方法A参照)。

40

【 0 0 8 1 】

(IIb)または(XXI)におけるOまたはS保護基は、好適な試薬を使用して除去することができる(T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第二版, New York, 1991参照)。式(IIb)または(XXI)において、-Va-PGoが例えば-O- CH_3 を表す場合、-70 ~ 20において塩化メチレン中で三臭化硼素を使用するか、25 ~ 50においてクロロホルム中で沃化トリメチルシリルを使用するか、または150においてDMF中でナトリウムエチルチオレートを使用してフェノールを形成して、メチル基を除去

50

することができる。

【0082】

得られた式(IIc)の化合物から、アミノ官能基を保護し(T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第二版、New York, 1991参照)、次に、得られた式(XXII)のアミノ保護化合物を式(IX)の化合物(方法D参照)と反応させることによって、式(XXIII)の化合物を得ることができる。

【0083】

(XXII)におけるようなN保護基は、一般的な方法によって導入し、再び除去することができる(T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第二版、New York, 1991参照)。式(XXII)において、PGnが、例えばtBuOCOを表す場合、保護基は、アミンとtert-ブチルピロカルボネートとを極性または非極性溶媒中で0 ~ 25 10
で反応させることによって導入することができる。(IIa)を得るための保護基の除去は、0 ~ 25 において、種々の酸、例えば、HCl、H₂SO₄またはCF₃COOHを使用して行うことができる(前記文献を参照)。

【0084】

式(III)の物質は、商業的に入手可能であるか、文献から既知であるか、または文献から既知の方法によって合成できる(例えば、J. Chem. Soc. 1958, 3065参照)。

【0085】

式(V)の物質は、商業的に入手可能であるか、文献から既知であるか、または文献から既知の方法と同様に合成できる(例えば、J. Med. Chem. 1989, 32, 1757; Indian J. Ch 20
em. Sect. B 1985, 24, 1015; Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 1973, 92, 1281; Tetrahedron Lett. 1986, 37, 4327参照)。

【0086】

式(VII)の物質は、商業的に入手可能であるか、文献から既知であるか、または文献から既知の方法と同様に合成できる(例えば、J. Org. Chem. 1959, 24, 1952; Collect Czech. Chem. Commun 1974, 39, 3527, Helv. Chim. Acta 1975, 58, 682; Liebigs Ann. Chem. 1981, 623参照)。

【0087】

式(IX)の物質は、商業的に入手可能であるか、文献から既知であるか、または文献から既知の方法と同様に合成できる(例えば、J. prakt. Chem. 1960, 341; Farmaco編、Sci. 30
1956, 378; Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 1984, 19, 205; Bull. Soc. Chim. Fr. 1951, 97; Liebigs Ann. Chem. 1954, 586, 52; EP-A-0334137参照)。特に、4'位にさらに置換基を有する4-クロロメチルピフェニル化合物は、Pd(PPh₃)₄またはPdCl₂(PPh₃)₂のようなパラジウム触媒および炭酸ナトリウムの存在下に4-(B(OH)₂-Ph-CHOと対応する4置換プロモフェニル化合物とをカップリングさせて、対応するピフェニル化合物を得、次に、NaBH₄を使用してアルコールに還元し、例えばSOCl₂を使用して、対応する塩化物に変換することによって製造できる。

【0088】

式(III)、(V)、(VII)および(IX)において、Eがハロゲンを表す場合、化合物は、一般に既知の方法によって、例えば、アルコールと、塩化チオニルまたは塩化スルフリルのような塩素化剤とを反応させることによって製造することもできる(例えば、J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 第四版、Wiley, 1992, p.1274、およびそれに引用されている文献を参照)。 40

【0089】

式(XV)のアミンは、商業的に入手可能であるか、文献から既知であるか、または文献から既知の方法と同様に合成できる(例えば、Tetrahedron 1997, 53, 2075; J. Med. Chem. 1984, 27, 1321; WO 97/29079; J. Org. Chem. 1982, 47, 5396参照)。この化合物は、例えば、式(XV)の化合物の基W-NH₂の代わりに、基W'-Halが存在し、W'が1C原子短いW基である対応するハロゲン化物、特に塩化物から、ハロゲン化物基をシアノ基で置換して対応するニトリル化合物を得、ニトリル基を還元するか、または、式(XV)の化合物の基W 50

- NH₂の代わりに、基W' - CHOが存在し、W'が1C原子短い基Wである対応するアルデヒド化合物を、ニトロメタンを使用して反応させ、次に還元することによって、得ることができる。式(XV)のアミンのいくつかの例示的合成経路を下記に示す(該合成経路において、示されている試薬は一般に、多くの可能性の1つにすぎない)。従って、例えば、アルデヒド基のアルコール基への還元、ハロゲン基によるアルコール基の置換、ニトリル基によるハロゲン官能基の置換、またはニトリル基の対応するアミノ基への還元は、そのような反応に一般に使用されるあらゆる試薬を使用して行うことができる(例えば、March, Advanced Organic Chemistry, Wiley, 第三版、1985の適切な章を参照)。

【0090】

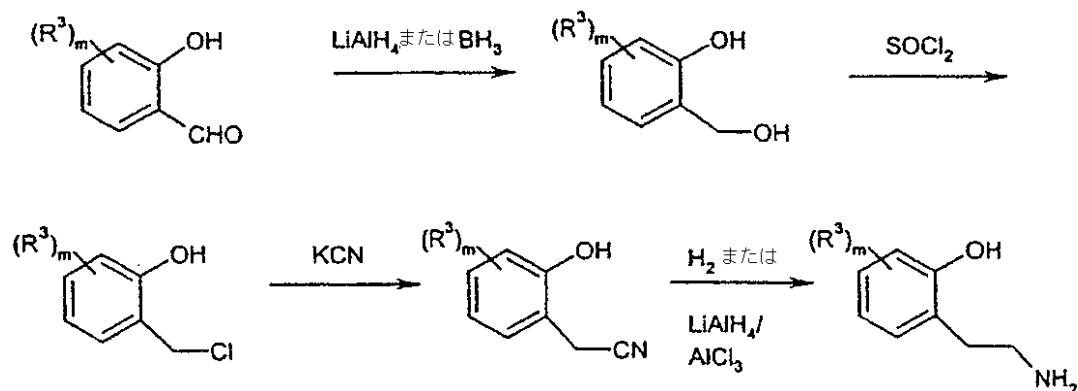
下記に例示する合成経路において、示されている基は、前記と同様の意味を有する。

10

【0091】

合成経路a) :

【化30】

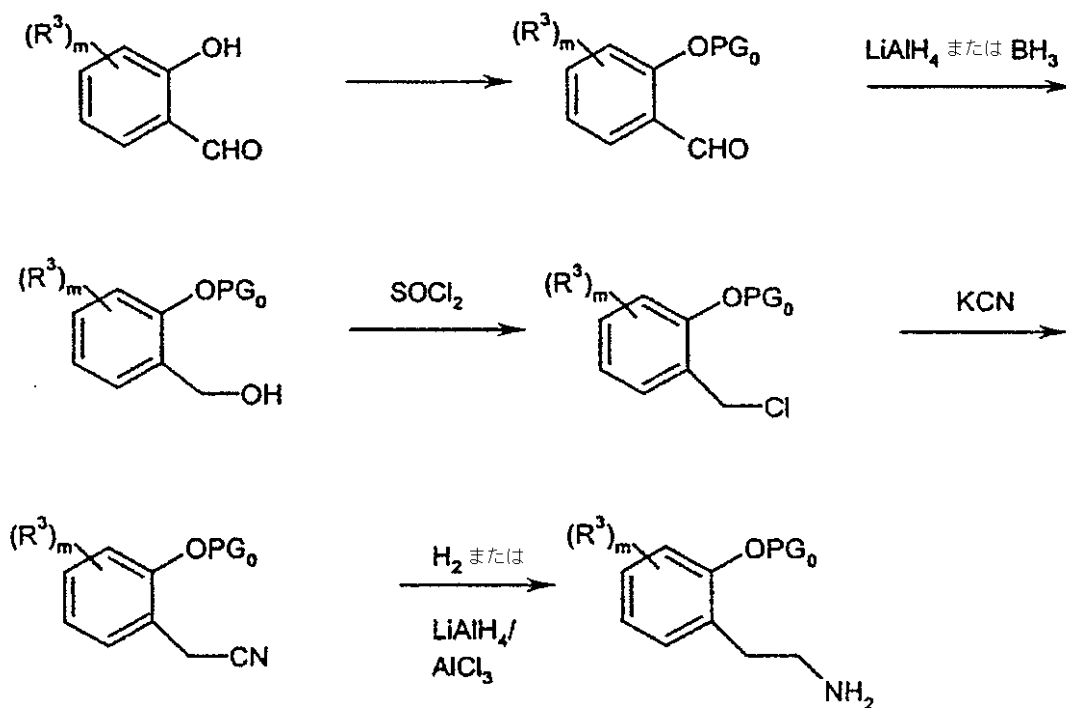


20

【0092】

合成経路b) :

【化31】



30

40

【0093】

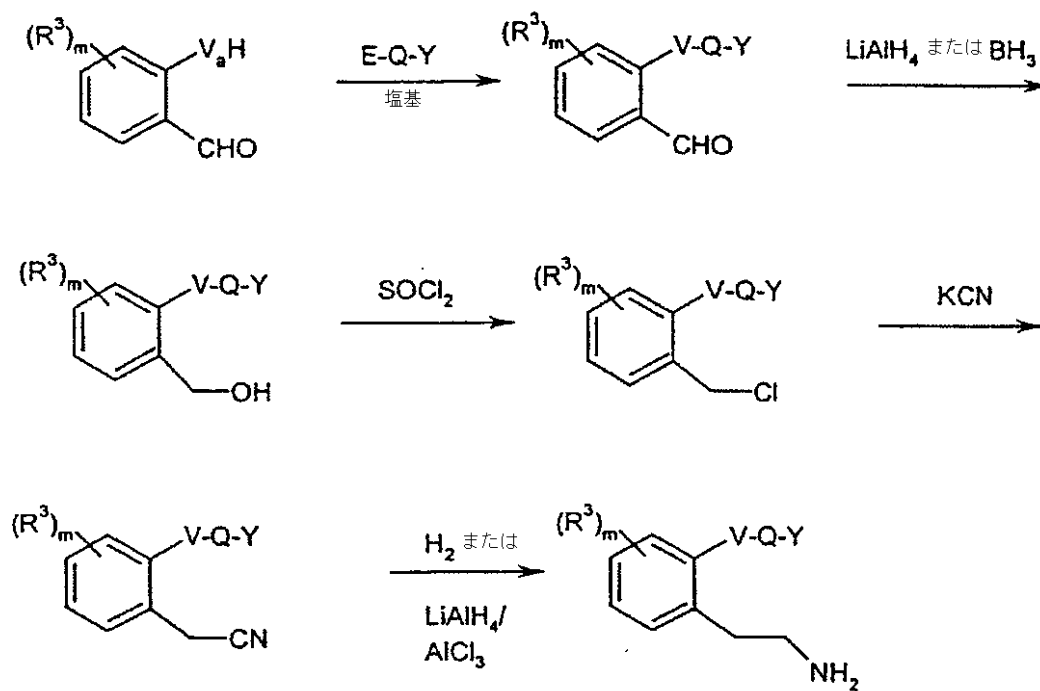
50

この合成経路は、例えば、商業的に入手可能な2-プロモメチル-4-ニトロフェノールもしくは商業的に入手可能な2-ヒドロキシ-3-ニトロ安息香酸または商業的に入手可能であるかまたは文献から既知である以下のヒドロキシカルボン酸で開始して、使用することができる：

【0094】

合計経路c)

【化32】



10

20

【0095】

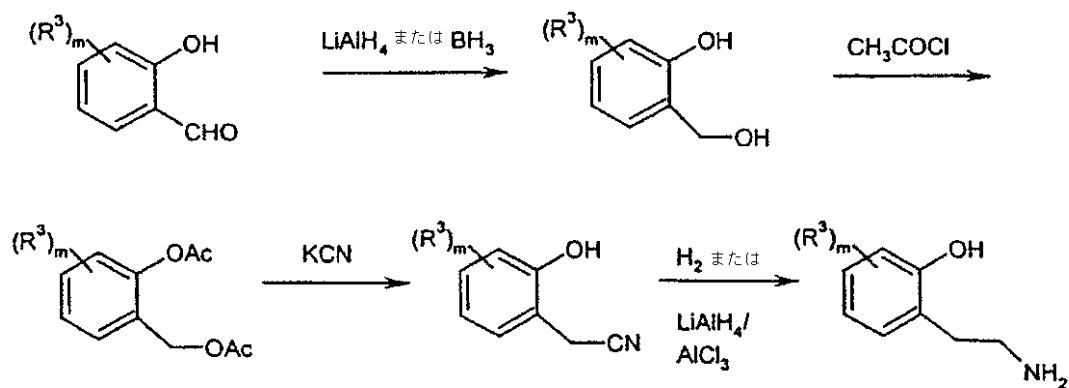
a) ~ d) の合計経路において、ヒドロキシアルデヒドの代わりに、対応するヒドロキシカルボン酸またはヒドロキシカルボン酸エステルを使用することもできる。これらの合成経路において、対応するハロゲン化物の代わりに、対応する臭化物、メシレート、トシレートまたはアセテートを介して、第一級ヒドロキシル基をニトリル基に変換することもできる。

30

【0096】

合成経路d)：

【化33】



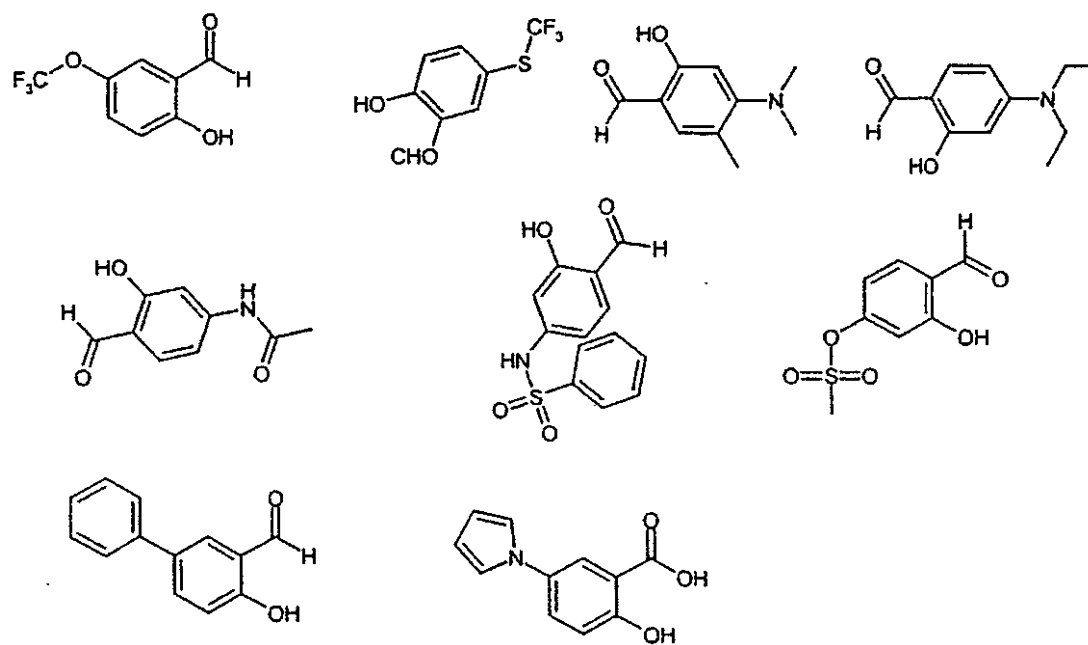
40

【0097】

この反応は以下の出発化合物を使用して同様の方法で行うことができる：

50

【化 3 4】



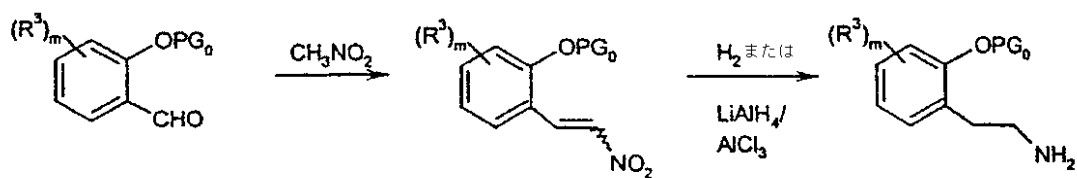
10

20

【0098】

合成経路 e) :

【化 3 5】

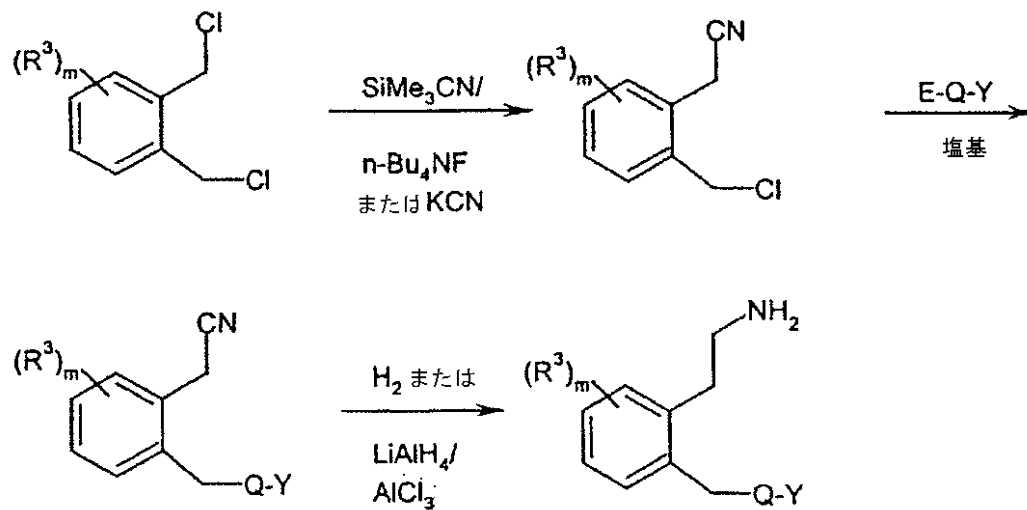


30

【0099】

合成経路 f) :

【化 3 6】



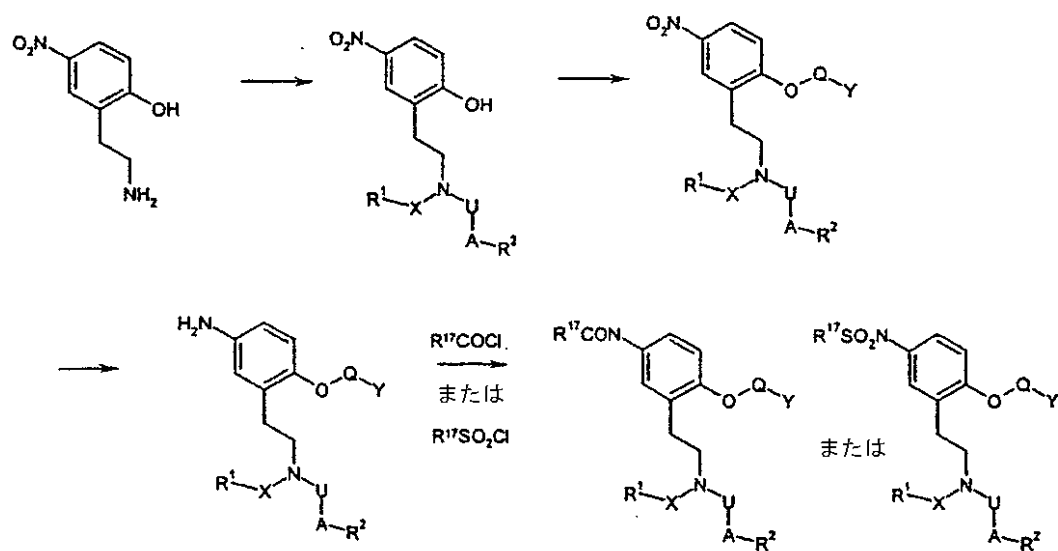
40

【0100】

50

合成経路 g) :

【化 3 7】



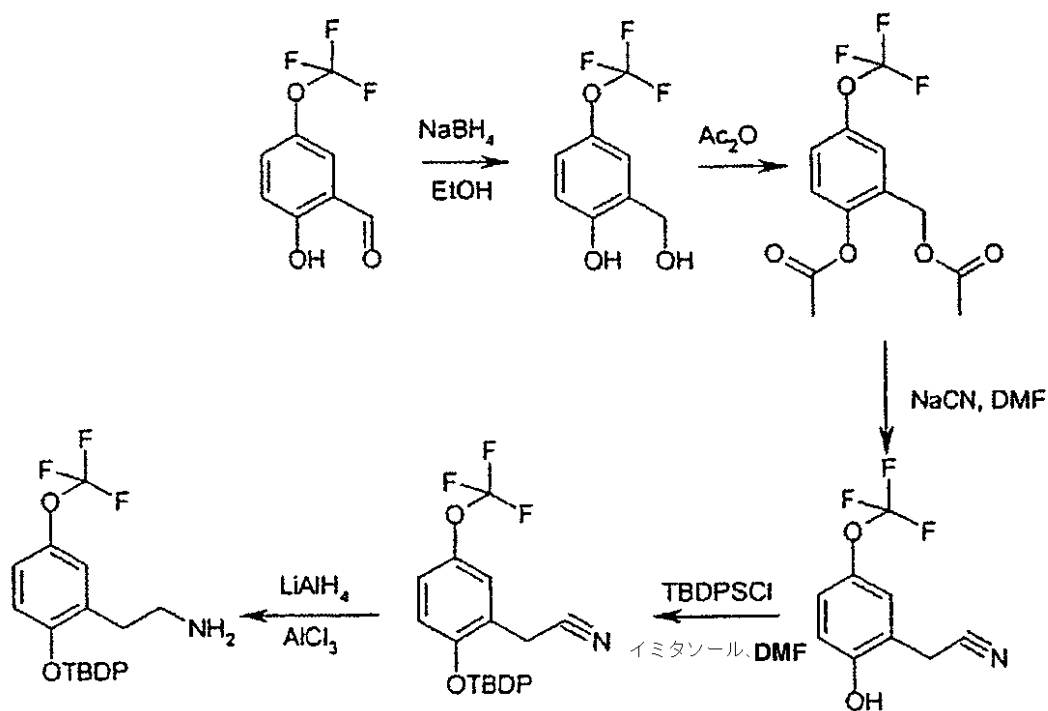
10

出発物質は、例えば、Kesslerら、Tetrahedron Lett. 1990, 31, 1275-1278にしたがって 20
得ることができる。

【 0 1 0 1】

合成経路 h) :

【化 3 8】



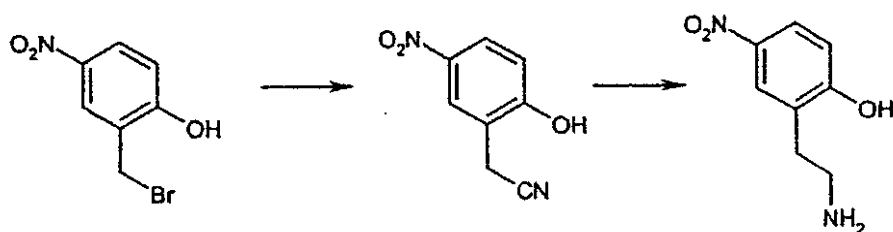
30

40

【 0 1 0 2】

合成経路 i) :

【化 3 9】



出発物質は、商業的に入手可能である。反応は、例えば、Tetrahedron Lett. 1990, 1275 に記載の方法で行うことができる。

10

【0103】

式(XVI)のアミンは、商業的に入手可能であるか、文献から既知であるか、または文献から既知の方法と同様に合成できる(例えば、J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 6801; Chem. Lett. 1984, 1733; J. Med. Chem. 1998, 41, 5219; DE-2059922参照)。

【0104】

式(XVII)のアミンは、商業的に入手可能であるか、文献から既知であるか、または文献から既知の方法と同様に合成できる(例えば、J. Org. Chem. 1968, 33, 1581; Bull. Chem. Soc. Jpn. 1973, 46, 968; J. Am. Chem. Soc. 1958, 80, 1510; J. Org. Chem. 1961, 26, 2507; Synth. Commun. 1989, 19, 1787参照)。

【0105】

式(XV)、(XVI)および(XVII)のアミンは、一般に既知の方法、例えば、対応するニトリルを還元するか、対応するハロゲン化物をフタルイミドと反応させ、次に、ヒドラジンと反応させるか、または水の存在下にアジ化アシルを再配列することによっても製造できる(例えば、J. March, Advanced Organic Chemistry, 第四版、Wiley, 1992, p.1276、およびそれに引用されている文献を参照)。

20

【0106】

式(XVIII)のカルボニル化合物は、商業的に入手可能であるか、文献から既知であるか、または文献から既知の方法と同様に合成できる(例えば、J. Med. Chem. 1989, 32, 1277; Chem. Ber. 1938, 71, 335; Bull. Soc. Chim. Fr. 1996, 123, 679参照)。

【0107】

式(XIX)のカルボニル化合物は、商業的に入手可能であるか、文献から既知であるか、または文献から既知の方法と同様に合成できる(例えば、WO 96/11902; DE-2209128; Synthesis 1995, 1135; Bull. Chem. Soc. Jpn. 1985, 58, 2192参照)。

30

【0108】

式(XX)のカルボニル化合物は、商業的に入手可能であるか、文献から既知であるか、または文献から既知の方法と同様に合成できる(例えば、Synthesis 1983, 942; J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 8158参照)。

【0109】

式(XVIII)、(XIX)および(XX)のカルボニル化合物は、一般に既知の方法、例えば、アルコールを酸化するか、または酸塩化物を還元するか、またはニトリルを還元することによっても製造できる(例えば、J. March, Advanced Organic Chemistry, 第四版、Wiley, 1992, p.1270、およびそれに引用されている文献を参照)。

40

【0110】

式(XII)の化合物は、商業的に入手可能であるか、文献から既知であるか、または文献から既知の方法と同様に合成できる(例えば、芳香族ボロン酸については、J. Chem. Soc. C 1966, 566. J. Org. Chem., 38, 1973, 4016; またはトリブチル錫化合物については、Tetrahedron Lett. 31, 1990, 1347参照)。

【0111】

式(XIII)の化合物は、商業的に入手可能であるか、文献から既知であるか、または文献から既知の方法と同様に合成できる(例えば、J. Chem. Soc. Chem. Commun., 17, 1994,

50

1919参照)。

【0112】

本発明の化合物、特に一般式(1)の化合物は、予期しなかった有効な薬理学的作用を示す。

【0113】

本発明の化合物、特に一般式(1)の化合物は、血管緊張低下、および血小板凝集の阻害を誘発し、血圧の減少および冠動脈血流の増加を生じる。これらの作用は、可溶性グアニル酸シクラーゼの直接刺激およびcGMPの細胞内増加によって仲介される。

【0114】

従って、本発明の化合物は、心臓血管疾患の治療、例えば、高血圧および心不全、安定および不安定狭心症、末梢および心臓血管疾患、不整脈の治療、血栓塞栓性疾患および虚血、例えば、心筋梗塞、脳卒中、一過性脳虚血発作、末梢血流障害の治療、血栓崩壊治療、経皮経管動脈形成術(PTA)、経皮経管冠動脈形成術(PTCA)、バイパス後のような再狭窄の予防、および動脈硬化症、線維性疾患、例えば、肝臓線維症または肺線維症、喘息性疾患、および尿生殖器系疾患、例えば、前立腺肥大、勃起機能障害、女性性機能障害および失禁の治療、および緑内障の治療剤に使用しうる。

【0115】

本発明の化合物、特に式(1)の化合物は、NO/cGMP系障害を特徴とする中枢神経系疾患の抑制にも好適な活性化合物である。該化合物は、認識障害の除去、学習および記憶能力の向上、およびアルツハイマー病の治療に特に好適である。該化合物は、不安、緊張および抑鬱状態、CNS関連性機能障害および睡眠障害のような中枢神経系疾患の治療、ならびに食物、興奮薬および依存性物質の摂取の病理学的障害の抑制にも好適である。

【0116】

これら活性化合物はさらに、脳の血流を調節するのにも好適であり、従って、偏頭痛を抑制する有効な薬剤である。

【0117】

本発明の化合物は、脳卒中、脳虚血および頭蓋脳外傷のような、脳梗塞の後遺症の予防および抑制にも好適である。本発明の化合物、特に式(1)の化合物は、疼痛状態の抑制にも使用しうる。

【0118】

さらに、本発明の化合物は抗炎症作用も有し、従って、抗炎症剤として使用しうる。

【0119】

生体外における血管緊張低下作用

ウサギを、チオペンタールナトリウム(約50mg/kg)の静脈注射によって麻酔するかまたは殺し、瀉血する。動脈性伏在静脈を除去し、幅3mmの輪に分割する。それぞれの輪を、三角形の、末端の開いた、直径0.3mmの特殊ワイヤ(Remanium(登録商標))製の1対のフックに配置する。下記の組成(mM)を有する37℃のカルボーゲンガス処理Krebs-Henseleit溶液を含有する有機浴5mLに、それぞれの輪を緊張状態で導入する: NaCl: 119; KCl: 4.8; $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: 1; $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$: 1.4; KH_2PO_4 : 1.2; NaHCO_3 : 25; グルコース: 10; ウシ血清アルブミン: 0.001%。収縮力を、Statham UC2セル(cells)で検出し、A/Dコンバーター(DAS-1802 HC, Keithley Instruments, Munich)によって増幅し数値化し、チャートレコーダーで平行して記録する。収縮は、フェニレフリンを添加することによって生じさせる。

【0120】

数回(一般に4回)の対照サイクル後に、被験物質を、それぞれ各追加ランにおいて増加用量で添加し、被験物質の影響下に到達した収縮の高さを、直前のランで到達した収縮の高さと比較する。対照値の高さを50%減少させるのに必要な濃度(IC_{50})を、これから算出する。標準適用量は5 μL である。浴溶液中のDMSO含有量は、0.1%に相当する。

【0121】

生体外における組換え可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)の刺激

10

20

30

40

50

組換え可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) の刺激、ならびにニトロプルシドナトリウムの使用および不使用およびヘム依存性sGC阻害剤1H-1,2,4-オキサジアゾール-(4,3a)-キノキサリン-1-オン(ODQ)の使用および不使用の場合の、本発明化合物に関する試験を、下記の文献に詳しく記載されている方法によって実施した：M. Hoenika, E.M. Becker, H. Apeler, T. Sirichoke, H. Schroeder, R. GerzerおよびJ-P. Stasch: Purified soluble guanylyl cyclase expressed in a baculovirus/Sf9 system: stimulation by YC-1, nitric oxide, and carbon oxide. J. Mol. Med. 77(1999):14-23。

【0122】

ヘム不含グアニル酸シクラーゼは、Tween 20を試料緩衝剤(最終濃度0.5%)を添加することによって得た。

10

被験物質によるsGCの活性化は、基礎活性のn倍の刺激として示す。

【0123】

本発明は、非毒性かつ不活性の医薬的に許容される担体に加えて、本発明化合物、特に一般式(1)の化合物を含んで成る医薬調製物、およびその調製物の製造法を包含する。

【0124】

適切な場合に1つまたはそれ以上の前記単体中の、活性化合物は、マイクロカプセル形態で存在することもできる。

【0125】

治療に有効な化合物、特に一般式(1)の化合物は、前記の医薬調製物中に、全混合物の約0.1~99.5wt%、好ましくは約0.5~95wt%の濃度で存在すべきである。

20

【0126】

前記の医薬調製物は、本発明化合物、特に一般式(1)の化合物の他に、他の活性医薬成分も含有してよい。

【0127】

ヒトおよび獣医学の両方において、24時間ごとに約0.5~約500mg/kg体重、好ましくは5~100mg/kg体重の合計量で、適切であれば複数の単一用量の形態で、本発明の活性化合物を投与して、所望の結果を得るのが一般に好都合であることがわかった。単一用量は、本発明の活性化合物を、好ましくは約1~約80mg/kg体重、特に3~30mg/kg体重の量で含有する。

【実施例】

30

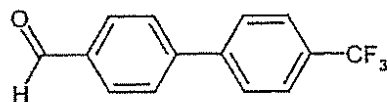
【0128】

出発物質

実施例I

4'-(トリフルオロメチル)-1,1'-ビフェニル-4-カルバルデヒド

【化40】



1-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン1g(4.45mmol)および4-ホルミルフェニルボロン酸0.73g(4.9mmol)を、ジメトキシエタン30mL中で合わせ、1Mの炭酸ナトリウム溶液15mLを添加する。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)110mgを添加した後、混合物を18時間にわたって還流温度で加熱する。反応溶液を冷却し、ジクロロメタンおよび水を添加し、混合物をExtrelutで濾過し、溶媒を減圧蒸留によって除去する。

40

収率：87%

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , /ppm):7.70(m, 6H), 8.00(d, 2H), 10.00(s, 1H)

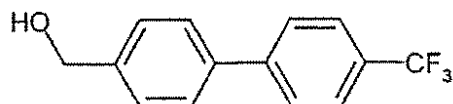
【0129】

実施例II

[4'-(トリフルオロメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]メタノール

50

【化 4 1】



アルデヒド I 970mg (3.88mmol) をメタノールに溶解し、水素化アルミニウムリチウム 150mg (3.88mmol) を添加し、混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮し、水を添加する。混合物を30分間攪拌し、固形物を濾取する。

収率：90%

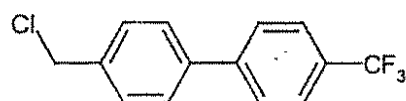
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , /ppm): 1.75(t, 1H), 4.80(d, 2H), 7.40-7.90(m, 8H)

【0 1 3 0】

実施例 III

4-(クロロメチル)-4'-(トリフルオロメチル)-1,1'-ビフェニル

【化 4 2】



アルコール II 883mg (3.49mmol) をジクロロメタンに溶解し、 POCl_3 2.5mL (35mmol) を添加し、溶液を室温で2時間攪拌する。溶液を水で洗浄し、乾燥し、濃縮する。

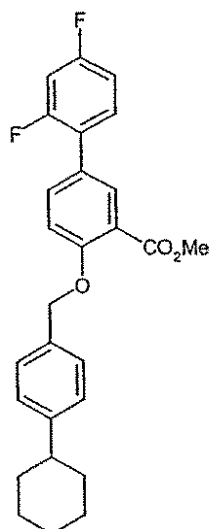
収率：85%

【0 1 3 1】

実施例 IV

メチル 4-[(4-シクロヘキシルベンジル)オキシ]-2',4'-ジフルオロ-1,1'-ビフェニル-3-カルボキシレート

【化 4 3】



ジフルニサルメチルエステル (CAS 55544-0-8) 2g (7.57mmol) および 4-シクロヘキシルベンジルクロリド (CAS 4463-31-4) を、炭酸カリウム 1.26g (9.08mmol) と共に、アセトニトリル 30mL 中で還流しながら加熱する。10時間後、混合物を濃縮し、水および少量のエーテルと共に攪拌する。非溶解物質を濾取する。これによって淡桃色固形物 3.13g (収率 95%) を得る。

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 : 1) : 0.27

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6 , /ppm): 1.18-1.47(m, 5H), 1.68-1.80(m, 5H), 2.47-2.53(m, 1H, DMSO信号により不明瞭), 3.82(s, 3H), 5.21(s, 2H), 7.13-7.21(m, 1H), 7.24(d,

10

20

30

40

50

1H), 7.31-7.42(m, 5H), 7.53-7.62(m, 1H), 7.67-7.70(m, 1H), 7.81(m, 1H)

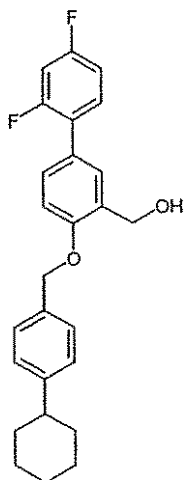
MS(DCI, NH₃):454(M+NH₄⁺)

【0132】

実施例V

{4-[(4-シクロヘキシルベンジル) オキシ] - 2',4' - ジフルオロ - 1,1' - ビフェニル - 3 - イル} メタノール

【化44】



10

20

エーテル中のLiAlH₄の1モル溶液4.8mL(4.8mmol)を、さらに20mLのエーテルで希釈する。エーテル20mL中のメチル4-[(4-シクロヘキシルベンジル) オキシ] - 2',4' - ジフルオロ - 1,1' - ビフェニル - 3 - カルボキシレート3g(6.87mmol)の溶液を、この溶液に滴下する。滴下の間に、反応混合物が沸騰し始める。外部加熱せずに30分後、20%の濃度の酒石酸カリウムナトリウム溶液40mLを注意深く添加する。混合物をエーテルで希釈し、激しく攪拌した後、エーテル相を分離して除去する。硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、回転蒸発器を使用して濃縮した後、粗生成物を熱いシクロヘキサンに懸濁し、次に、吸引濾過により分離する。これによって、無色固形物2.44g(収率87%)を得る。

R_f(シクロヘキサン/酢酸エチル 9:1):0.06

30

¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆, /ppm):1.20-1.49(m, 5H), 1.69-1.84(m, 5H), 2.45-2.58(m, 1H, DMSO信号により不明瞭), 4.59(d, 2H), 5.11(t, 1H), 5.12(s, 2H), 7.09-7.18(m, 2H), 7.21-7.29(m, 2H), 7.32-7.40(m, 4H), 7.47-7.58(m, 2H)

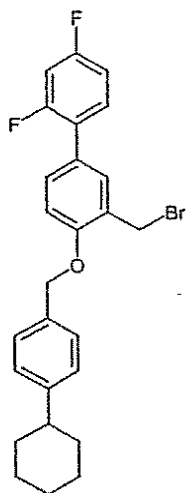
MS(DCI, NH₃):426.1(M+NH₄⁺)

【0133】

実施例VI

3' - (プロモメチル) - 4' - [(4-シクロヘキシルベンジル) オキシ] - 2,4 - ジフルオロ - 1,1' - ビフェニル

【化45】



10

テトラヒドロフラン30mL中の{4-[(4-シクロヘキシルベンジル)オキシ]-2',4'-ジフルオロ-1,1'-ビフェニル-3-ル}メタノール2.4g(5.88mmol)およびトリフェニルホスフィン1.85g(7.05mmol)の溶液に、四臭化炭素2.34g(7.05mmol)を添加する。添加により、反応混合物の温度が上がり、微細な白色沈殿物が徐々に形成される。20時間後、沈殿物を濾去し、濾液を回転蒸発器で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、シクロヘキサン/酢酸エチル200:1)によって精製する。これによって、無色固形物2.37g(収率86%)を得る。

20

R_f (シクロヘキサン/酢酸エチル 4:1): 0.63

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6 , /ppm): 1.28-1.49(m, 5H), 1.68-1.87(m, 5H), 2.47-2.60(m, 1H, DMSO信号により不明瞭), 4.73(s, 2H), 5.22(s, 2H), 7.17-7.63(m, 10H)

MS(DCI, NH_3): 488および490($\text{M}+\text{NH}_4^+$)

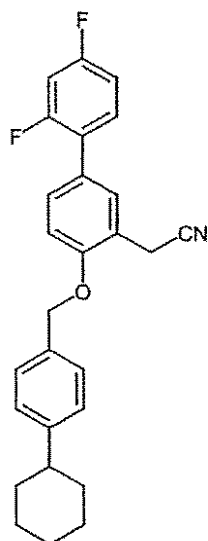
【0134】

実施例VII

{4-[(4-シクロヘキシルベンジル)オキシ]-2',4'-ジフルオロ-1,1'-ビフェニル-3-イル}アセトニトリル

30

【化46】



40

シアン化トリメチルシリル0.98mL(7.3mmol)をアセトニトリル10mLに溶解し、テトラヒドロフラン中のテトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリドの1モル溶液7.3mL(7.3mmol)を添加する。2分後、アセトニトリル10mL中の3'-(プロモメチル)-4'-[(4-シクロヘキシルベンジル)オキシ]-2,4-ジフルオロ-1,1'-ビフェニル2.3g(4.88mmol)の

50

溶液を添加する。室温で30分間撹拌した後に、反応が終了している。回転蒸発器を使用して反応混合物を蒸発乾固し、残渣を、激しく撹拌しながら、燐酸塩緩衝溶液 (pH5.5) およびシクロヘキサンの混合物に懸濁する。固形物を吸引濾過により分離し、薄ページ色固形物 1.93g (収率95%) を得る。

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 4 : 1) : 0.34

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d_6 , /ppm): 1.27-1.49(m, 5H), 1.68-1.83(m, 5H), 2.45-2.59(m, 1H, DMSO信号により不明瞭), 3.96(s, 2H), 5.21(s, 2H), 7.13-7.61(m, 10H)

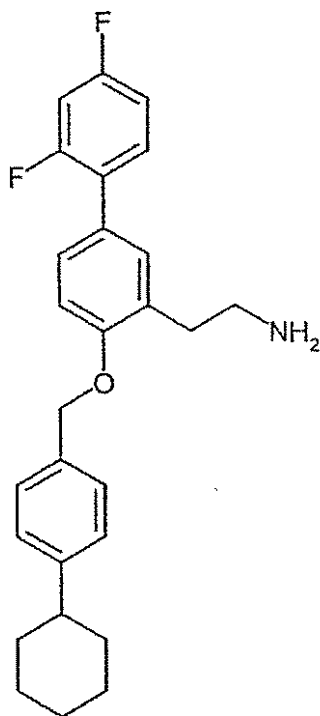
MS(DCI, NH_3): 435.1 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$)

【0135】

実施例VIII

2 - { 4 - [(4 - シクロヘキシルベンジル) オキシ] - 2',4' - ジフルオロ - 1,1' - ビフェニル - 3 - イル } エチルアミン

【化47】



THF中の2モルボラン / 硫化ジメチル複合溶液 4mL (7.93mmol) を、テトラヒドロフラン (THF) 30mL中の { 4 - [(4 - シクロヘキシルベンジル) オキシ] - 2',4' - ジフルオロ - 1,1' - ビフェニル - 3 - イル } アセトニトリル 1.65g (3.96mmol) の溶液に添加する。混合物を10時間にわたって還流しながら加熱する。反応混合物を冷却した後、混合物を希塩酸で酸性にし、再び、短時間 (約5分間) 還流しながら加熱する。冷却した後、混合物を水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、ジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥する。濾過し、回転蒸発器を使用して濃縮して、無色油状物 1.65g (収率98%) を得る。

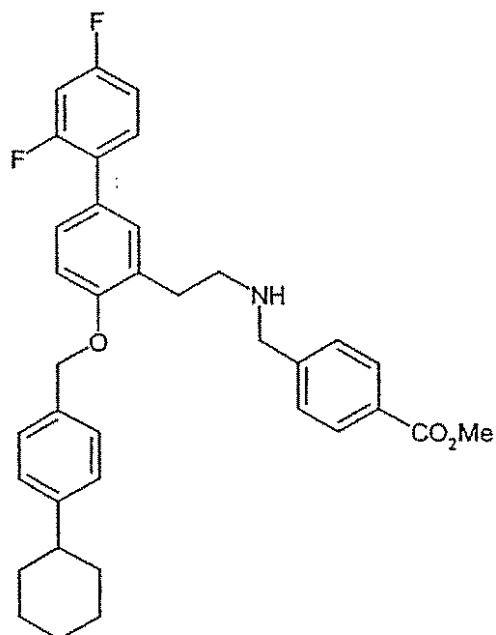
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6 , /ppm): 1.23-1.43(m, 7H), 1.68-1.81(m, 5H), 2.47-2.53(m, 1H, DMSO信号により不明瞭), 2.70-2.81(m, 4H), 5.11(s, 2H), 7.11-7.19(m, 2H), 7.24-7.39(m, 7H), 7.49-7.57(m, 1H)

【0136】

実施例IX

メチル 4 - { [(2 - { 4 - [(4 - シクロヘキシルベンジル) オキシ] - 2',4' - ジフルオロ - 1,1' - ビフェニル - 3 - イル } エチル) アミノ] メチル } ベンゾエート

【化48】



10

トルエン50mL中の2 - { 4 - [(4 - シクロヘキシルベンジル) オキシ] - 2',4' - ジフルオ
ロ - 1,1' - ビフェニル - 3 - イル } エチルアミン1.6g (3.8mmol) およびメチル4 - ホルミ
ルベンゾエート0.56g (3.42mmol) を、水分離器で30分間沸騰させる。次に、回転蒸発器
を使用してトルエンを減圧除去する。残渣をメタノール20mLに溶解し、水素化硼素ナトリ
ウム0.22g (5.69mmol) を、氷冷却しながら添加する。30分後、混合物を燐酸塩緩衝溶液
で中和し、エーテルで抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥する。濾過し、回転蒸発
器を使用して濃縮した後、生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、シクロ
ヘキサン / 酢酸エチル 3 : 1) によって単離する。これによって、無色油状物1.58g (収
率73%) を得る。

20

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 1 : 1) : 0.25

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d_6 , /ppm) : 1.27-1.43 (m, 6H), 1.65-1.89 (m, 5H), 2.49-2.57 (m, 1H, DMSO信号により不明瞭), 2.70-2.83 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 5.07 (s, 2H), 7.06-7.57 (m, 12H), 7.84 (d, 2H)

30

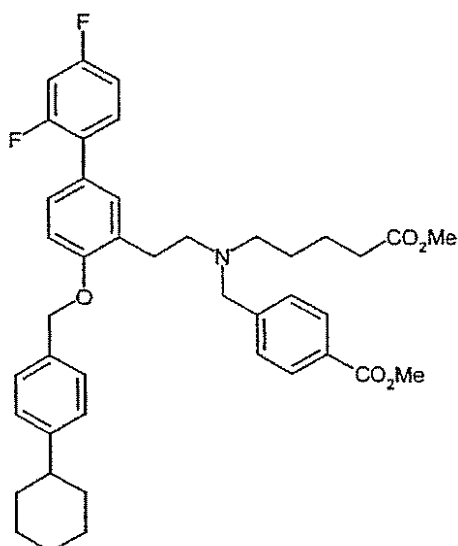
MS (ESI) : 570 ($\text{M}+\text{H}^+$), 1139 ($2\text{M}+\text{H}^+$)

【 0 1 3 7 】

実施例X

メチル4 - { [(2 - { 4 - [(4 - シクロヘキシルベンジル) オキシ] - 2',4' - ジフルオ
ロ - 1,1' - ビフェニル - 3 - イル } エチル) (5 - メトキシ - 5 - オキソペンチル) アミノ
] メチル } ベンゾエート

【 化 4 9 】



10

ブチロニトリル20mL中の、メチル4 - { [(2 - { 4 - [(4 - シクロヘキシルベンジル) オキシ] - 2',4' - ジフルオロ - 1,1' - ビフェニル - 3 - イル } エチル) アミノ] メチル } ベンゾエート1.55g (2.72mmol)、メチルプロモバレート0.64g (3.26mmol) および炭酸ナトリウム0.35g (3.26mmol) の混合物を、還流しながら加熱する。30分後、混合物を濃縮する。残渣を水に溶解し、エーテルで抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、回転蒸発器を使用して濃縮し、次に、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、シクロヘキサン / 酢酸エチル 10 : 1) によって精製する。これによって、無色油状物1.3g (収率70%) を得る。

20

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 1 : 1) : 0.74

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d_6 , /ppm): 1.32-1.42(m, 9H), 1.68-1.81(m, 5H), 2.12-2.18(m, 2H), 2.40-2.67(m, 5H, DMSO信号により部分的に不明瞭), 2.72-2.83(m, 2H), 3.53(s, 3H), 3.62(s, 2H), 3.82(s, 3H), 5.03(s, 2H), 7.07-7.20(m, 4H), 7.27-7.37(m, 7H), 7.43-7.56(m, 1H), 7.81(d, 2H)

MS(ESI) : 684($\text{M}+\text{H}^+$)

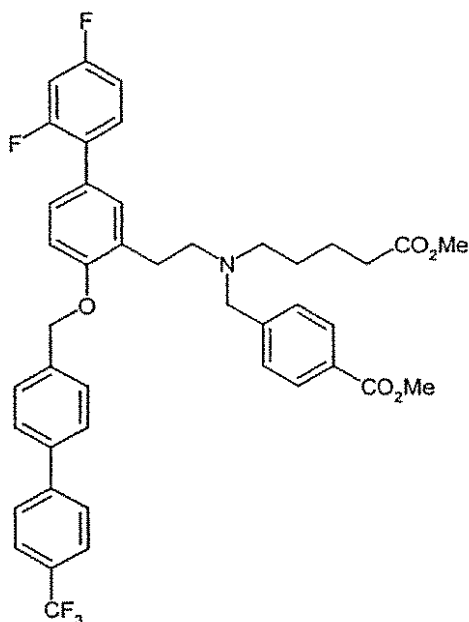
30

【 0 1 3 8 】

実施例XI

メチル4 - { [[2 - (2',4' - ジフルオロ - 4 - { [4' - (トリフルオロメチル) - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル] メトキシ } - 1,1' - ビフェニル - 3 - イル) エチル] (5 - メトキシ - 5 - オキソペンチル) アミノ] メチル } ベンゾエート

【 化 5 0 】



10

実施例 IV ~ X に記載した反応と同様に、メチル 4 - { [[2 - (2', 4' - ジフルオロ - 4 - { [4' - (トリフルオロメチル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル] メトキシ } - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル) エチル] (5 - メトキシ - 5 - オキソペンチル) アミノ] メチル } ベンゾエートを、4 - (クロロメチル) - 4' - (トリフルオロメチル) - 1, 1' - ビフェニル (実施例 III) およびジフルニサルメチルエステル (CAS 55544 - 0 - 8) から製造する。

20

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 1 : 1) : 0.73

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆, /ppm) : 1.40 (m, 4H), 2.12 (t, 2H), 2.42 (t, 2H), 2.61 - 2.70 (m, 2H), 2.78 - 2.87 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.10 - 7.20 (m, 2H), 7.26 - 7.37 (m, 5H), 7.43 - 7.56 (m, 3H), 7.71 - 7.91 (m, 8H)

MS (ESI) : 746 (M + H⁺)

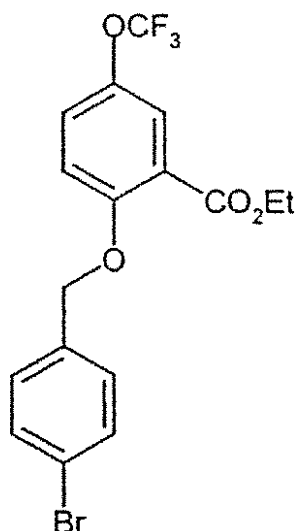
【 0 1 3 9 】

実施例 XII

メチル 2 - [(4 - ブロモベンジル) オキシ] - 5 - (トリフルオロメトキシ) ベンゾエート

30

【 化 5 1 】



40

アセトニトリル 1792 mL 中のエチル 2 - ヒドロキシ - 5 - トリフルオロメトキシベンゾエート 128 g (542.04 mmol) および 4 - ブロモベンジルブロミド 162 g (650.45 mmol) の溶液に、無水炭酸カリウム 187 g (1355.11 mmol) を添加し、混合物をアルゴン下に 12 時間にわたって

50

還流しながら加熱する。冷却し、溶媒を除去した後、得られた粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン／酢酸エチル 10：1～2：1）によって精製して、無色固形物180g（429.40mmol、収率79%）を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6 , /ppm): 7.63-7.49(4H, m), 7.42(2H, d), 7.30(1H, d), 5.19(2H, s), 4.28(2H, q), 1.24(3H, t)

MS(DCI, NH_3): 436/438($\text{M}+\text{H}^+$)

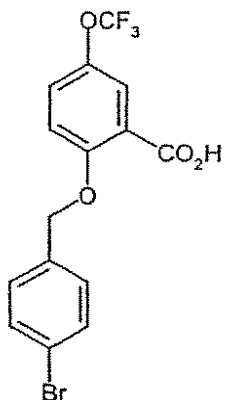
【0140】

実施例XIII

2-[(4-ブロモベンジル)オキシ]-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸

【化52】

10



20

ジオキサン100mLおよび水45mL中のエチル2-[(4-ブロモベンジル)オキシ]-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゾエート8.4g（20.04mmol）の溶液に、45%の濃度のNaOH水溶液20mLを添加し、混合物を90℃で2時間攪拌する。冷却した後、ジオキサンを減圧除去し、水性相を1モル塩酸で酸性化する。これによって生成物が沈殿し、該生成物を濾取し、水で洗浄し、乾燥する。これによって、白色固形物6.75g（17.26mmol、収率86%）を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6 , /ppm): 7.63-7.53(3H, m), 7.52-7.41(3H, m), 7.27(1H, d), 5.21(2H, s)

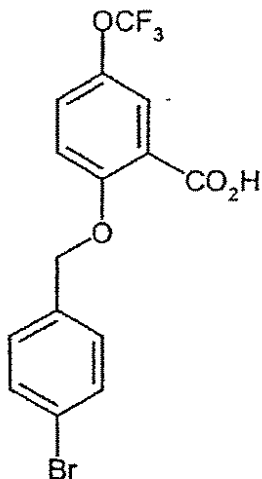
MS(DCI, NH_3): 408.1($\text{M}+\text{NH}_4^+$)

【0141】

実施例XIV

[2-[(4-ブロモベンジル)オキシ]-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メタノール

【化53】



40

50

10モルボラン / 硫化ジメチル複合溶液2.16mL (21.57mmol) を、THF100mL中の2 - [(4 - プロモベンジル) オキシ] - 5 - (トリフルオロメトキシ) 安息香酸6.75g (17.26mmol) の溶液に、室温でゆっくり滴下し、混合物を一晩攪拌する。その反応溶液をメタノールで停止し、1/3の量に濃縮し、ジエチルエーテルで希釈する。次に、有機相をNaHCO₃飽和溶液、NH₄Cl飽和溶液およびNaCl飽和溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濃縮乾固する。これによって、白色固形物5.99g (15.64mmol、収率90%) を得る。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃, /ppm): 7.51(2H, d), 7.37-7.19(4H, m), 6.96(1H, d), 5.04(2H, s), 4.71(2H, s)

MS(DCI, NH₃): 394.1(M+NH₄⁺)

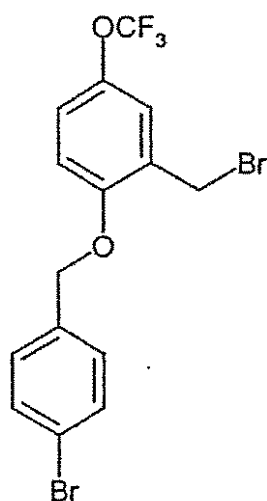
【0142】

10

実施例 XV

1 - [(4 - プロモベンジル) オキシ] - 2 - (プロモメチル) - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン

【化54】



20

THF100mL中の[2 - [(4 - プロモベンジル) オキシ] - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル]メタノール5.9g (15.64mmol) の溶液を、THF200mL中のトリフェニルホスフィン6.15g (23.47mmol) および四臭化炭素7.78g (23.47mmol) の溶液に添加する。室温で12時間攪拌した後、混合物を濃縮乾固し、酢酸エチルに溶解し、水で抽出する。次に、有機相をMgSO₄で乾燥し、蒸発乾固し、得られた生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、シクロヘキサン / 酢酸エチル 1 : 1)によって単離する。これによって無色油状物3.8g (8.63mmol、収率55%) を得る。

30

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, /ppm): 7.54(2H, d), 7.37(2H, d), 7.28-7.20(1H, m, CDCl₃により部分的に不明瞭), 7.12(1H, dd), 6.87(1H, d), 5.10(2H, s), 4.51(2H, s)

MS(DCI, NH₃): 458(M+NH₄⁺), 475(M+N₂H₇⁺)

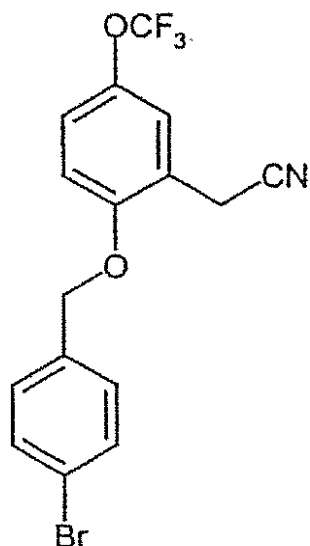
【0143】

40

実施例 XVI

[2 - [(4 - プロモベンジル) オキシ] - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル]アセトニトリル

【化55】



10

シアン化トリメチルシリル1.62mL (12.95mmol)、およびTHF中のテトラ - n - ブチルアンモニウムフルオリドの1N溶液12.95mL (12.95mmol)を、乾燥アセトニトリル40mL中の1 - [(4 - プロモベンジル) オキシ] - 2 - (プロモメチル) - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン3.80g (8.64mmol) の溶液にゆっくり滴下し、混合物を室温で一晩攪拌する。次に、混合物を回転蒸発器で蒸発乾固し、得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル 10 : 1) によって精製する。これによって無色油状物3.32g (8.59mmol、収率99%) を得る。

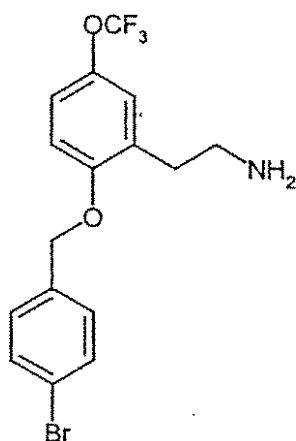
MS(Cl, pos): 403.3 (M+NH₄⁺)

【 0 1 4 4 】

実施例 XVII

2 - [2 - [(4 - プロモベンジル) オキシ] - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチルアミン

【 化 5 6 】



30

40

10モルボラン / 硫化ジメチル複合溶液0.52mL (5.18mmol)を、THF20mL中の [2 - [(4 - プロモベンジル) オキシ] - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アセトニトリル1g (2.59mmol) の溶液に、室温でゆっくり滴下し、混合物を一晩攪拌する。その反応溶液をメタノールで停止し、1/3の量に濃縮し、ジエチルエーテルで希釈する。有機相をNaHCO₃飽和溶液、NH₄Cl飽和溶液およびNaCl飽和溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濃縮乾固する。これによって、無色油状物320mg (0.82mmol、収率31%) を得る。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃, /ppm): 7.52(2H, d), 7.29(2H, d), 7.46(2H, d), 7.03(2H, d), 6.83(1H, d), 5.01(2H, s), 2.98(2H, t), 2.79(2H, t)

MS(DCI, NH₃): 407 (M+NH₄⁺), 389.8/391.7 (M+H⁺)

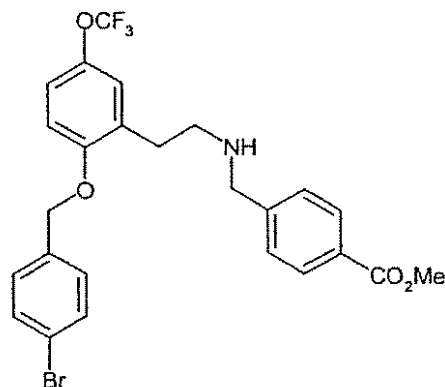
50

【 0 1 4 5 】

実施例 XVIII

メチル4 - [({ 2 - [2 - [(4 - ブロモベンジル) オキシ] - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル } アミノ) メチル] ベンゾエート

【 化 5 7 】



メタノール10mL中の2 - [2 - [(4 - ブロモベンジル) オキシ] - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチルアミン1g (2.56mmol) およびメチル4 - ホルミルベンゾエート350mg (2.14mmol) の溶液に、酢酸0.245mL (4.27mmol) を室温で添加し、次に、その反応溶液を65℃で3時間撹拌する。次に、その反応混合物を0℃に冷却し、ナトリウムシアノボロ 20
 ハイドライド270mg (4.27mmol) および酢酸0.245mL (4.27mmol) を添加する。室温で2時間撹拌した後、1N HClを使用して混合物をpH1に酸性化し、次に、1N NaOH溶液を使用してpH11に調節する。水20mLを添加し、次に、混合物を酢酸エチルで抽出し、有機抽出物を塩化ナトリウム飽和溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥する。濾過した後、溶媒を減圧除去し、得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル 10 : 2) によって精製する。これによって、無色油状物690mg (1.28mmol、収率60%) を得る。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆, /ppm): 7.88(2H, d), 7.57(2H, d), 7.43-7.32(4H, m), 7.21-7.11(2H, m), 7.08(1H, d), 5.09(2H, s), 3.86(3H, s), 3.78(2H, s), 2.82-2.67(4H, m)

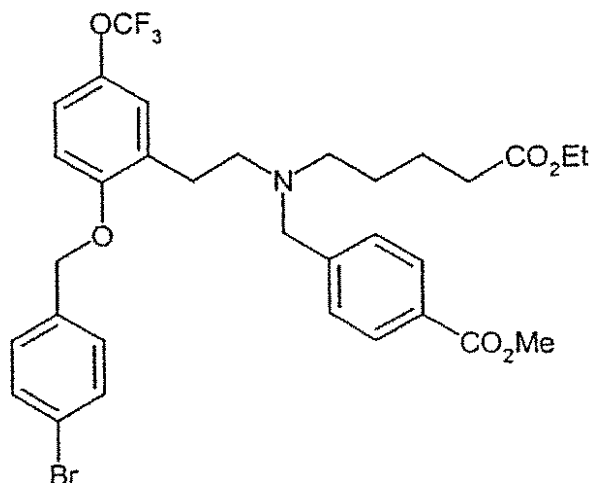
MS(ESI): 538/540(M+H⁺)

【 0 1 4 6 】

実施例 XIX

メチル4 - { [{ 2 - [2 - [(4 - ブロモベンジル) オキシ] - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル } (5 - エトキシ - 5 - オキソペンチル) アミノ] メチル } ベンゾエート

【 化 5 8 】



10

20

30

40

50

アセトニトリル10mL中のメチル4 - [({ 2 - [2 - [(4 - ブロモベンジル) オキシ] - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル } アミノ) メチル] ベンゾエート690mg (1.28mmol) およびメチル5 - ブロモバレレート290mg (1.41mmol) の溶液に、無水炭酸ナトリウム160mg (1.54mmol) を添加し、その混合物を12時間にわたって還流しながら加熱する。次に、混合物を濃縮し、酢酸エチルに溶解し、水で洗浄する。混合物をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、次に、生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル 10 : 1) によって精製する。これによって、無色油状物560mg (0.84mmol、収率65%) を得る。

¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆, /ppm):7.81(2H, d), 7.54(2H, d), 7.37-7.25(4H, m), 7.21-7.11(2H, m), 7.08-6.99(1H, m), 5.01(2H, s), 4.01(2H, q), 3.82(3H, s), 3.60(2H, s), 2.82-2.69(2H, m), 2.67-2.54(2H, m), 2.39(2H, t), 2.12(2H, t), 1.46-1.28(4H, m), 1.19(3H, t)

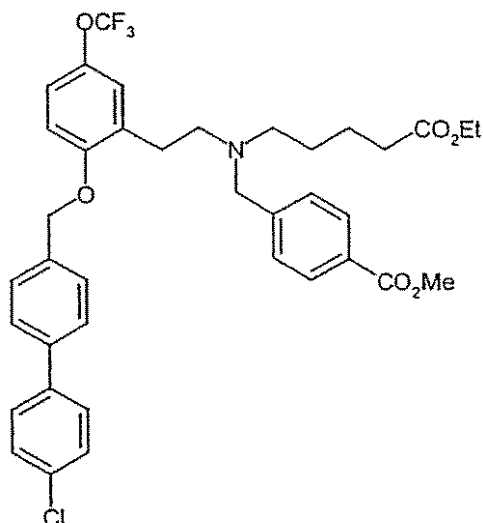
MS(ESI):666/668(M+H⁺)

【 0 1 4 7 】

実施例XX

メチル4 - { [{ 2 - [2 - [(4' - クロロ - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル) メトキシ] - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル } (5 - エトキシ - 5 - オキソペンチル) アミノ] メチル } ベンゾエート

【 化 5 9 】



メチル4 - { [{ 2 - [2 - [(4 - ブロモベンジル) オキシ] - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル } (5 - エトキシ - 5 - オキソペンチル) アミノ] メチル } ベンゾエート100mg (0.15mmol) を、1,2 - ジメトキシエタン2mLに溶解し、アルゴン下に、4 - クロロフェニルボロン酸29mg (0.18mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド8mg (0.01mmol) および2モルNa₂CO₃水溶液170μLを添加する。次に、反応混合物を12時間にわたって還流しながら攪拌する。次に、混合物を冷却し、3gのExtreluteで濾過し、フィルターケーキをジクロロメタンで洗浄し、回転蒸発器を使用して濾液を濃縮する。得られた生成物をカラムクロマトグラフィー (勾配 : シクロヘキサン ~ シクロヘキサン / 酢酸エチル 2 : 1) によって精製する。これによって無色油状物71mg (0.10mmol、収率67%) を得る。

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 2 : 1) : 0.48

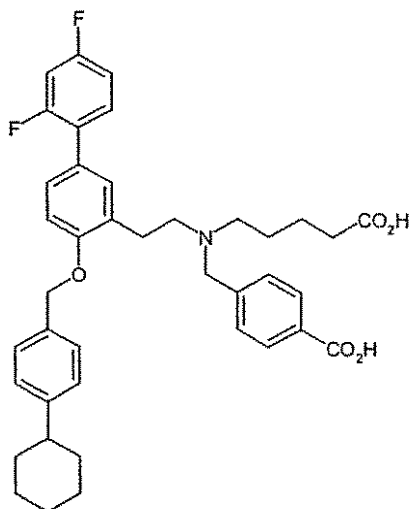
¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆, /ppm):7.79(2H, d), 7.68(4H, t), 7.51(2H, d), 7.42(2H, d), 7.31(2H, d), 7.24-7.12(3H, m), 5.10(2H, s), 3.98(2H, q), 3.80(3H, s), 3.59(2H, s), 2.89-2.71(2H, m), 2.69-2.56(2H, m), 2.39(2H, t), 2.11(2H, t), 1.47-1.29(4H, m), 1.10(3H, t)

MS(ESI):698(M+H⁺)

【 0 1 4 8 】

合成例実施例 1

4 - { [(4 - カルボキシブチル) (2 - { 4 - [(4 - シクロヘキシルベンジル) オキシ] - 2',4' - ジフルオロ - 1,1' - ビフェニル - 3 - イル } エチル) アミノ] メチル } 安息香酸
【 化 6 0 】



10

20

各5mLのテトラヒドロフランおよびメタノールの混合物中の、メチル4 - { [(2 - { 4 - [(4 - シクロヘキシルベンジル) オキシ] - 2',4' - ジフルオロ - 1,1' - ビフェニル - 3 - イル } エチル) (5 - メトキシ - 5 - オキソペンチル) アミノ] メチル } ベンゾエート1.2g (1.75mmol) の溶液を、2モル水酸化ナトリウム水溶液20mLと混合し、60~70 に加熱する。8時間後、混合物を室温まで冷やす。混合物を希塩酸でpH5に酸性化し、少量の酢酸エチルを添加し、混合物を数分間攪拌する。得られた沈殿物を吸引濾過によって分離し、水、少量のTHFおよびエーテルで連続的に洗浄する。これによって白色固形物0.95g (収率83 %) を得る。

融点 : > 240

30

R_f (酢酸エチル / メタノール 10 : 1) : 0.18

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, /ppm): 1.19-1.43(m, 9H), 1.68-1.78(m, 5H), 2.09(m, 2H), 2.42(m, 2H), 2.48(m, 1H, DMSO信号により不明瞭), 2.62(dd, 2H), 2.78(dd, 2H), 3.61(s, 2H), 5.03(s, 2H), 7.08-7.20(m, 4H), 7.28-7.32(m, 7H), 7.47-7.52(m, 1H), 7.80(d, 2H), 12.23(ブロード, 2H)

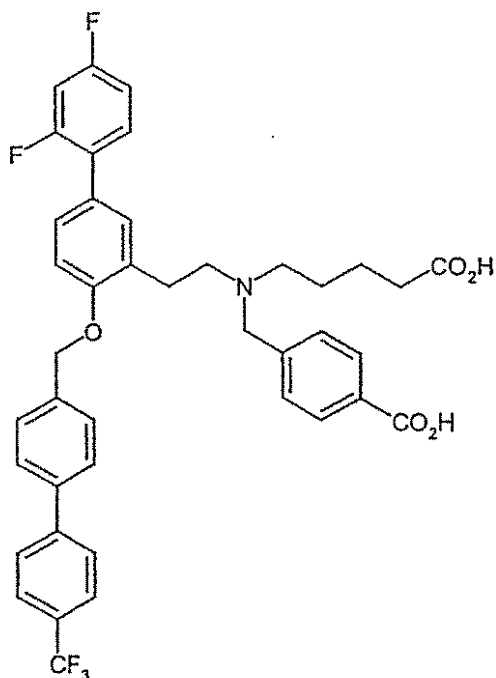
MS(ESI): 656.3(M+H⁺)

【 0 1 4 9 】

実施例 2

4 - ({ (4 - カルボキシブチル) [2 - (2',4' - ジフルオロ - 4 - { [4' - (トリフルオロメチル) - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル] メトキシ } - 1,1' - ビフェニル - 3 - イル) エチル] アミノ } メチル) 安息香酸
【 化 6 1 】

40



10

実施例1に記載したように、メチル4 - { [[2 - (2',4' - ジフルオロ - 4 - { [4' - (ト
 リフルオロメチル) - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル] メトキシ } - 1,1' - ビフェニル - 3 -
 イル) エチル] (5 - メトキシ - 5 - オキソペンチル) アミノ] メチル } ベンゾエート 570m
 g (0.76mmol) を使用して、生成物 360mg (収率 66%) を白色固形物として得る。

20

融点 : > 240

R_f (酢酸エチル / メタノール 10 : 1) : 0.18

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, /ppm) : 1.42 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.67 (m, 2
 H), 2.83 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.28-7.37 (m, 5H), 7
 .48-7.53 (m, 3H), 7.70-7.90 (m, 8H), 12.36 (ブロード, 2H)

MS (ESI) : 718.5 (M+H⁺)

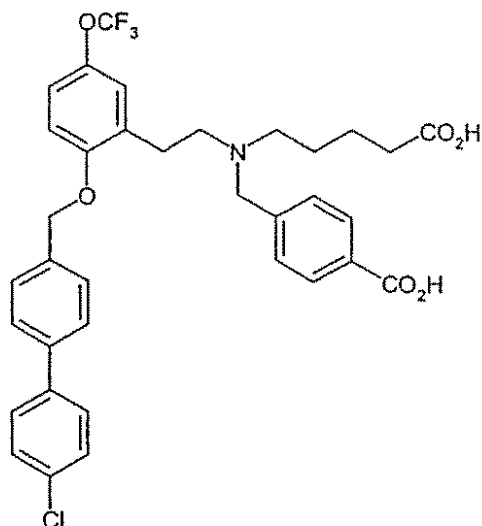
30

【 0 1 5 0 】

実施例3

4 - [((4 - カルボキシブチル) { 2 - [2 - [(4' - クロロ - 1,1' - ビフェニル - 4 - イ
 ル) メトキシ] - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル } アミノ) メチル] 安
 息香酸

【 化 6 2 】



40

50

ジオキサン2.0mLおよび水1mL中のメチル4- { [{ 2 - [2 - [(4' - クロロ - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル) メトキシ] - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル } (5 - エトキシ - 5 - オキソペンチル) アミノ] メチル } ベンゾエート53mg (0.08mmol) の溶液に、45%の濃度のNaOH水溶液22 μ Lを添加し、混合物を室温で12時間攪拌する。冷却した後、ジオキサンを減圧除去し、1モル塩酸を使用して水性相をpH4~5に調節する。これによって生成物が沈殿し、該生成物を濾取し、水で洗浄し、乾燥する。これによって、白色固形物45mg (0.07mmol、収率90%) を得る。

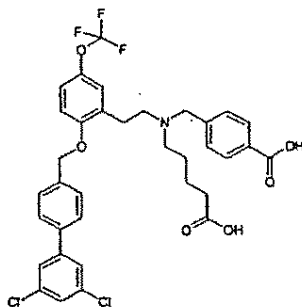
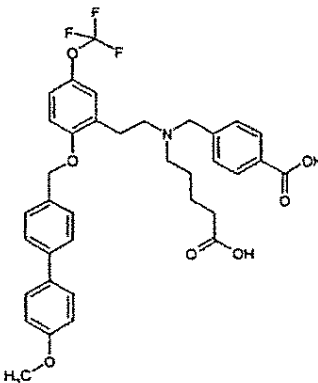
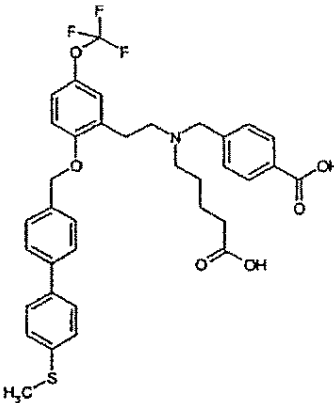
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6 , /ppm): 7.80(2H, d), 7.69(2H, d), 7.53(2H, d), 7.50(2H, d), 7.42(2H, d), 7.29(2H, d), 7.17(2H, d), 7.08(1H, d), 5.11(2H, s), 3.59-3.43(2H, s, ブロード), 2.86-2.70(2H, m), 2.69-2.58(2H, m), 2.41(2H, t), 2.09(2H, t), 1.49-1.31(4H, m)

MS(ESI): 656(MH^+)

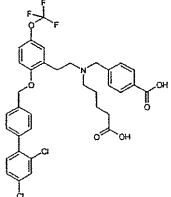
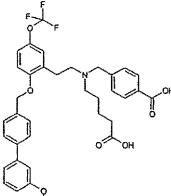
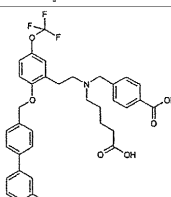
【 0 1 5 1 】

同様の方法によって、下記の化合物を製造した。

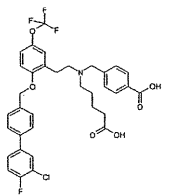
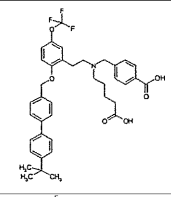
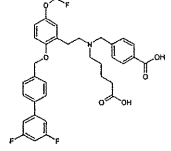
【 表 1 】

実施例 番号	MW [g/mol]	構造式	$^1\text{H-NMR}$ スペクトル δ [ppm] DMSO-d_6	質量 スペクトル
4	690.54		7.79(2H, d), 7.77-7.69(4H, m), 7.59(1H, t), 7.46(2H, d), 7.29(2H, d), 7.17(2H, d), 7.08(1H, d), 5.12(2H, s), 3.61(2H, s), 2.84-2.72(2H, m), 2.69-2.57(2H, m), 2.40(2H, t), 2.08(2H, t), 1.46-1.31(4H, m). (300MHz)	MS(ESI): 690(M^+ H').
5	651.67		7.70(2H, d), 7.59(4H, d), 7.40(2H, d), 7.29(2H, d), 7.16(2H, d), 7.09(1H, d), 7.01(2H, d), 5.07(2H, s), 3.80(3H, s), 3.61(2H, s), 2.82-2.70(2H, m), 2.69-2.56(2H, m), 2.41(2H, t), 2.09(2H, t), 1.47-1.32(4H, m). (300MHz)	MS(ESI): 652(M^+ H').
6	667.74		7.81(2H, d), 7.68-7.57(4H, m), 7.41(2H, d), 7.38-7.24(4H, m), 7.19-7.01(3H, m), 5.08(2H, s), 3.61(2H, s), 3.54(3H, s), 2.82-2.69(2H, m), 2.68-2.55(2H, m), 2.43(2H, t), 2.09(2H, t), 1.48-1.30(4H, m). (300MHz)	MS(ESI): 668(M^+ H').

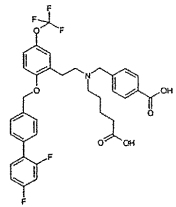
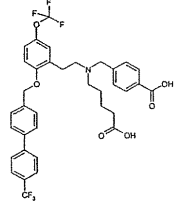
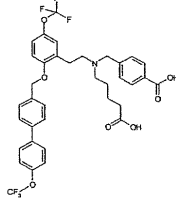
【表 2】

実施例番号	MW [g/mol]	構造式	¹ H-NMRスペクトル δ [ppm] DMSO-d ₆	質量 スペクトル
7	690.54		7.80(2H, d), 7.72(1H, d), 7.54-7.38(6H, m), 7.30(2H, d), 7.18(2H, d), 7.10(1H, d), 5.11(2H, s), 3.61(2H, s), 2.86-2.75(2H, m), 2.69-2.56(2H, m), 2.41(2H, t), 2.09(2H, t), 1.46-1.30(4H, m). (300MHz)	MS (ESI) ⁺ : 690 (M+ ⁺).
8	651.67		7.80(2H, d), 7.64(2H, d), 7.43(2H, d), 7.35(1H, d), 7.30(2H, d), 7.23-7.06(4H, m), 6.94(1H, dd), 5.09(2H, s), 3.82(3H, s), 3.61(2H, s), 2.81-2.74(2H, m), 2.68-2.58(2H, m), 2.41(2H, t), 2.09(2H, t), 1.46-1.32(4H, m). (300MHz)	MS (ESI) ⁺ : 652 (M+ ⁺ H ⁺).
9	690.54		12.4(2H, ブロード), 7.91(1H, d), 7.79(2H, d), 7.74-7.55(4H, m), 7.47(2H, d), 7.29(2H, d), 7.16(2H, d), 7.08(1H, d), 5.11(2H, s), 3.61(2H, s), 2.84-2.71(2H, m), 2.68-2.56(2H, m), 2.41(2H, t), 2.08(2H, t), 1.47-1.31(4H, m). (300MHz)	MS (ESI) ⁺ : 690 (M+ ⁺).

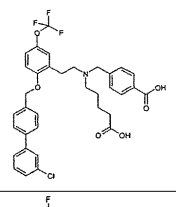
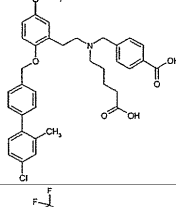
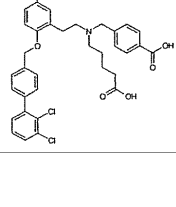
【表 3】

実施例番号	MW [g/mol]	構造式	¹ H-NMRスペクトル δ [ppm] DMSO-d ₆	質量 スペクトル
10	674.08		7.88(1H, dd), 7.79(2H, d), 7.77(3H, d), 7.50(1H, d), 7.44(2H, d), 7.30(2H, d), 7.21-7.12(2H, m), 7.08(1H, d), 5.10(2H, s), 3.61(2H, s), 2.84-2.69(2H, m), 2.68-2.57(2H, m), 2.40(2H, t), 2.08(2H, t), 1.48-1.31(4H, m). (300MHz)	MS (ESI) ⁺ : 674 (M+ ⁺).
11	677.76		7.81(2H, d), 7.66-7.52(4H, m), 7.50-7.39(3H, m), 7.38-7.27(3H, m), 7.20-7.01(3H, m), 5.09(2H, s), 3.61(2H, s), 2.83-2.69(2H, m), 2.68-2.56(2H, m), 2.41(2H, t), 2.09(2H, t), 1.46-1.34(4H, m), 1.31(9H, s). (300MHz)	MS (ESI) ⁺ : 678 (M+ ⁺ H ⁺).
12	657.63		12.4(2H, ブロード), 7.80(2H, d), 7.71(2H, d), 7.51-7.49(4H, m), 7.40(2H, d), 7.23-7.05(4H, m), 5.11(2H, s), 3.60(2H, s), 2.84-2.71(2H, m), 2.68-2.58(2H, m), 2.40(2H, t), 2.07(2H, t), 1.48-1.31(4H, m). (300MHz)	MS (ESI) ⁺ : 658 (M+ ⁺ H ⁺).

【表 4】

実施例番号	MW [g/mol]	構造式	¹ H-NMRスペクトル δ [ppm]DMSO-d ₆	質量 スペクトル
13	657.63		12.3(2H, ブロード), 7.79(2H, d), 7.61-7.40(5H, m), 7.39-7.25(3H, m), 7.22-7.05(4H, m), 5.10(2H, s), 3.61(2H, s), 2.84-2.71(2H, m), 2.68-2.57(2H, m), 2.40(2H, t), 2.07(2H, t), 1.48-1.31(4H, m). (300MHz)	MS (ESI): 658 (M+H ⁺).
14	689.65		12.3(2H, ブロード), 7.88(2H, d), 7.80(4H, d), 7.71(2H, d), 7.49(2H, d), 7.30(2H, d), 7.17(2H, d), 7.09(1H, d), 5.11(2H, s), 3.60(2H, s), 2.84-2.72(2H, m), 2.70-2.57(2H, m), 2.42(2H, t), 2.09(2H, t), 1.48-1.31(4H, m). (300MHz)	MS (ESI): 690 (M+H ⁺).
15	705.65		7.84-7.73(4H, m), 7.66(2H, d), 7.50-7.39(4H, m), 7.30(2H, d), 7.17(2H, d), 7.08(1H, d), 5.10(2H, s), 3.61(2H, s), 2.83-2.70(2H, m), 2.69-2.59(2H, m), 2.41(2H, t), 2.10(2H, t), 1.49-1.31(4H, m). (300MHz)	MS (ESI): 706 (M+H ⁺).

【表 5】

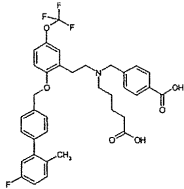
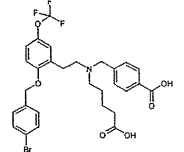
実施例番号	MW [g/mol]	構造式	¹ H-NMRスペクトル δ [ppm]DMSO-d ₆	質量 スペクトル
16	656.09		12.3(1H, ブロード), 9.86(1H, ブロード), 7.80(2H, d), 7.75-7.49(4H, m), 7.55-7.39(4H, m), 7.29(2H, d), 7.21-7.04(3H, m), 5.10(2H, s), 3.60(2H, s), 2.85-2.71(2H, m), 2.69-2.57(2H, m), 2.42(2H, t), 2.10(2H, t), 1.49-1.31(4H, m). (300MHz)	MS (ESI): 656 (M+H ⁺).
17	670.12		12.3(2H, ブロード), 7.80(2H, d), 7.42(2H, d), 7.38(1H, d), 7.36-7.25(5H, m), 7.21-7.07(4H, m), 5.11(2H, s), 3.61(2H, s), 2.84-2.74(2H, m), 2.69-2.58(2H, m), 2.41(2H, t), 2.20(3H, s), 2.09(2H, t), 1.47-1.31(4H, m). (300MHz)	MS (ESI): 670 (M+H ⁺).
18	690.54		12.3(2H, ブロード), 7.79(2H, d), 7.66(1H, dd), 7.51-7.26(8H, m), 7.21-7.04(3H, m), 5.11(2H, s), 3.62(2H, s), 2.86-2.71(2H, m), 2.70-2.57(2H, m), 2.42(2H, t), 2.10(2H, t), 1.48-1.31(4H, m). (300MHz)	MS (ESI): 690 (M+H ⁺).

【表 6】

10

20

30

実施例番号	MF [g/mol]	構造式	¹ H-NMRスペクトル δ [ppm] DMSO-d ₆	質量 スペクトル
19	653.67		CDC1 ₃ において: 7.93 (2H, d), 7.41 (4H, d), 7.29 (2H, d), 7.17 (1H, dd), 7.08 (2H, d), 6.96-6.81 (3H, m), 5.08 (2H, s), 3.91 (2H, s), 3.11-2.88 (4H, m), 2.69 (2H, t), 2.21 (2H, t), 2.18 (3H, s), 1.68-1.41 (4H, m), (300MHz)	MS (ESI): 654 (M ⁺ H ⁺).
20	624.45		12.3 (2H, ブロード), 7.80 (2H, d), 7.56 (2H, d), 7.30 (4H, t), 7.14 (2H, d), 7.05 (1H, d), 5.05 (2H, s), 3.60 (2H, s), 2.82-2.69 (2H, m), 2.67-2.54 (2H, m), 2.40 (2H, t), 2.08 (2H, t), 1.48-1.29 (4H, m), (300MHz)	MS (ESI): 624, 2 / 626, 2 (M ⁺ H ⁺).

【国際公開パンフレット】

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. September 2002 (12.09.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/070462 A1(51) Internationale Patentklassifikation: C07C 229/38,
323/19, A61K 31/195, A61P 7/00, 9/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/01941

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. Februar 2002 (25.02.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 10 749.8 7. März 2001 (07.03.2001) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BAYER AKTIENGESellschaft [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ALONSO-ALLIA,
Cristina [US/DE]; August-Macke-Weg 3, 42781 Haan
(DE); HÄRTER, Michael [DE/DE]; Ernst-Ludwig-Kirch-
ner-Str. 56, 51375 Leverkusen (DE); HAHN, Michael
[DE/DE]; Tönniesbrucher Feld 28, 40764 Langenfeld
(DE); PERNERSTORFER, Josef [DE/DE]; Alsenstr. 19,
42103 Wuppertal (DE); WEIGAND, Stefan [DE/DE];
Rückertweg 35, 42115 Wuppertal (DE); STASCH, Jo-
hannes-Peter [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 109, 42651
Solingen (DE); WUNDER, Frank [DE/DE]; Viktoriastz.
91, 42115 Wuppertal (DE).(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AI, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KI, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AI, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, GR, GU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,
ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,
SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE,
CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

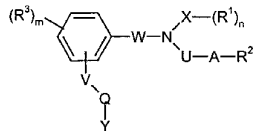
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED AMINO DICARBOXYLIC ACID DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE AMINODICARBONSÄUREDERIVATE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds
of formula (I), to salts and stereoisomers thereof,
to their production and to their use for producing
medicaments used for treating cardiovascular
diseases.(57) Zusammenfassung: Die vorliegende
Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I)
sowie deren Salze und Stereoisomere, deren
Herstellung sowie deren Verwendung zur
Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von

Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

WO 02/070462 A1

WO 02/070462 A1 

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.*

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

Substituierte Aminodicarbonsäurederivate

Die vorliegende Erfindung betrifft neue chemische Verbindungen, welche die lösliche Guanylatcyclase auch über einen neuartigen, ohne Beteiligung der Häm-Gruppe des Enzyms verlaufenden Wirkmechanismus stimulieren, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Eines der wichtigsten zellulären Übertragungssysteme in Säugerzellen ist das cyclische Guanosinmonophosphat (cGMP). Zusammen mit Stickstoffmonoxid (NO), das aus dem Endothel freigesetzt wird und hormonelle und mechanische Signale überträgt, bildet es das NO/cGMP-System. Die Guanylatcyclasen katalysieren die Biosynthese von cGMP aus Guanosintriphosphat (GTP). Die bisher bekannten Vertreter dieser Familie lassen sich sowohl nach strukturellen Merkmalen als auch nach der Art der Liganden in zwei Gruppen aufteilen: Die partikulären, durch natriuretische Peptide stimulierbaren Guanylatcyclasen und die löslichen, durch NO stimulierbaren Guanylatcyclasen. Die löslichen Guanylatcyclasen bestehen aus zwei Untereinheiten und enthalten höchstwahrscheinlich ein Häm pro Heterodimer, das ein Teil des regulatorischen Zentrums ist. Dieses hat eine zentrale Bedeutung für den Aktivierungsmechanismus. NO kann an das Eisenatom des Häms binden und so die Aktivität des Enzyms deutlich erhöhen. Hämfreie Präparationen lassen sich hingegen nicht durch NO stimulieren. Auch CO ist in der Lage, am Eisen-Zentralatom des Häms anzugreifen, wobei die Stimulierung durch CO deutlich geringer ist als die durch NO.

Durch die Bildung von cGMP und der daraus resultierenden Regulation von Phosphodiesterasen, Ionenkanälen und Proteinkinasen spielt die Guanylatcyclase eine entscheidende Rolle bei unterschiedlichen physiologischen Prozessen, insbesondere bei der Relaxation und Proliferation glatter Muskelzellen, der Plättchenaggregation und -adhäsion und der neuronalen Signalübertragung sowie bei Erkrankungen, welche auf einer Störung der vorstehend genannten Vorgänge beruhen. Unter pathophy-

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 2 -

siologischen Bedingungen kann das NO/cGMP-System supprimiert sein, was zum Beispiel zu Bluthochdruck, einer Plättchenaktivierung, einer vermehrten Zellproliferation, endothelialer Dysfunktion, Atherosklerose, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Thrombosen, Schlaganfall und Myokardinfarkt führen kann.

5

Eine auf die Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen abzielende NO-unabhängige Behandlungsmöglichkeit für derartige Erkrankungen ist aufgrund der zu erwartenden hohen Effizienz und geringen Nebenwirkungen ein vielversprechender Ansatz.

10

Zur therapeutischen Stimulation der löslichen Guanylatcyclase wurden bisher ausschließlich Verbindungen wie organische Nitrate verwendet, deren Wirkung auf NO beruht. Dieses wird durch Biokonversion gebildet und aktiviert die lösliche Guanylatcyclase durch Angriffe am Eisenzentralatom des Häms. Neben den Nebenwirkungen gehört die Toleranzentwicklung zu den entscheidenden Nachteilen dieser Behandlungsweise.

15

In den letzten Jahren wurden einige Substanzen beschrieben, die die lösliche Guanylatcyclase direkt, d.h. ohne vorherige Freisetzung von NO stimulieren, wie beispielsweise 3-(5'-Hydroxymethyl-2'-furyl)-1-benzylindazol (YC-1, Wu et al., Blood 84 (1994), 4226; Mülsch et al., Br.J.Pharmacol. 120 (1997), 681), Fettsäuren (Goldberg et al, J. Biol. Chem. 252 (1977), 1279), Diphenyliodonium-hexafluorophosphat (Pettibone et al., Eur. J. Pharmacol. 116 (1985), 307), Isoliquiritigenin (Yu et al., Brit. J. Pharmacol. 114 (1995), 1587), sowie verschiedene substituierte Pyrazolderivate (WO 98/16223, WO 98/16507 und WO 98/23619).

20

25

Die bisher bekannten Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase stimulieren das Enzym entweder direkt über die Häm-Gruppe (Kohlenmonoxid, Stickstoffmonoxid oder Diphenyliodoniumhexafluorophosphat) durch Interaktion mit dem Eisenzentrum der Häm-Gruppe und eine sich daraus ergebende, zur Erhöhung der Enzymaktivität führende Konformationsänderung (Gerzer et al., FEBS Lett. 132(1981), 71),

30

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 3 -

oder über einen Häm-abhängigen Mechanismus, der unabhängig von NO ist, aber zu einer Potenzierung der stimulierenden Wirkung von NO oder CO führt (z.B. YC-1, Hoenicka et al., J. Mol. Med. (1999) 14; oder die in der WO 98/16223, WO 98/16507 und WO 98/23619 beschriebenen Pyrazolderivate).

5

Die in der Literatur behauptete stimulierende Wirkung von Isoliquiritigenin und von Fettsäuren, wie z.B. Arachidonsäure, Prostaglandinendoperoxide und Fettsäurehydroperoxide auf die lösliche Guanylatcyclase konnte nicht bestätigt werden (vgl. z.B. Hoenicka et al., J. Mol. Med. 77 (1999), 14).

10

Entfernt man von der löslichen Guanylatcyclase die Häm-Gruppe, zeigt das Enzym immer noch eine nachweisbare katalytische Basalaktivität, d.h. es wird nach wie vor cGMP gebildet. Die verbleibende katalytische Basalaktivität des Häm-freien Enzyms ist durch keinen der vorstehend genannten bekannten Stimulatoren stimulierbar.

15

Es wurde eine Stimulation von Häm-freier löslicher Guanylatcyclase durch Protoporphyrin IX beschrieben (Ignarro et al., Adv. Pharmacol. 26 (1994), 35). Allerdings kann Protoporphyrin IX als Mimik für das NO-Häm-Addukt angesehen werden, weshalb die Zugabe von Protoporphyrin IX zur löslichen Guanylatcyclase zur Bildung einer der durch NO stimulierten Häm-haltigen löslichen Guanylatcyclase entsprechenden Struktur des Enzyms führen dürfte. Dies wird auch durch die Tatsache belegt, dass die stimulierende Wirkung von Protoporphyrin IX durch den vorstehend beschriebenen NO-unabhängigen, aber Häm-abhängigen Stimulator YC-1 erhöht wird (Mülsch et al., Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 355, R47).

20

Bislang wurden somit keine Verbindungen beschrieben, welche die lösliche Guanylatcyclase unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe stimulieren können.

25

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 4 -

Es war die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen oder anderen über eine Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen therapierbaren Erkrankungen zu entwickeln.

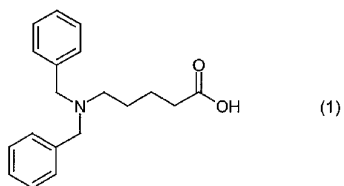
- 5 Die vorstehende Aufgabe wird durch die Verwendung von Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln gelöst, welche in der Lage sind, die lösliche Guanylatcyclase auch unabhängig von NO und von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe zu stimulieren.
- 10 Überraschend wurde gefunden, dass es Verbindungen gibt, welche die lösliche Guanylatcyclase auch unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe stimulieren können. Die biologische Aktivität dieser Stimulatoren beruht auf einem völlig neuen Mechanismus der Stimulierung der löslichen Guanylatcyclase. Im Gegensatz zu den vorstehend beschriebenen, aus dem Stand der Technik als
- 15 Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase bekannten Verbindungen sind die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Lage, sowohl die Häm-haltige als auch die Häm-freie Form der löslichen Guanylatcyclase zu stimulieren. Die Stimulierung des Enzyms verläuft bei diesen neuen Stimulatoren also über einen Häm-unabhängigen Weg, was auch dadurch belegt wird, dass die neuen Stimulatoren am Häm-haltigen
- 20 Enzym einerseits keine synergistische Wirkung mit NO zeigen und andererseits sich die Wirkung dieser neuartigen Stimulatoren nicht durch den Häm-abhängigen Inhibitor der löslichen Guanylatcyclase, 1*H*-1,2,4-Oxadiazol-(4,3*a*)-chinoxalin-1-on (ODQ), blockieren lässt.
- 25 Dies stellt einen neuen Therapieansatz zur Behandlung von Herz-Kreislauf-erkrankungen und anderen über eine Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen therapierbaren Erkrankungen dar.

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

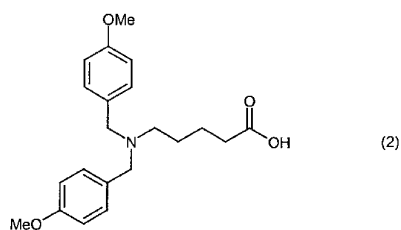
- 5 -

In der EP-A-0 345 068 ist unter anderem die Aminoalkancarbonsäure (1) als Zwischenprodukt bei der Synthese von GABA-Antagonisten beschrieben:



5

In der WO 93/00359 ist die Aminoalkancarbonsäure (2) als Intermediat in der Peptid-Synthese sowie dessen Verwendung als Wirkstoff zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems beschrieben:



10

In keiner dieser beiden Schriften ist jedoch beschrieben, dass derartige Aminoalkancarbonsäuren einen von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe unabhängigen stimulierenden Effekt auf die lösliche Guanylatcyclase ausüben können.

15

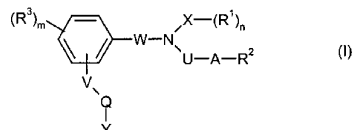
Den erfindungsgemäßen Verbindungen strukturell ähnliche Substanzen sind darüber hinaus aus WO 01/19776, WO 01/19355, WO 01/19780 und WO 01/19778 bekannt.

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 6 -

Gemäß der vorliegenden Erfindung werden zur von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe unabhängigen Stimulation der löslichen Guanylatcyclase Aminoalkancarbonsäuren der Formel (I) eingesetzt:



5

worin

V fehlt, O, NR⁴, NR⁴CONR⁴, NR⁴CO, NR⁴SO₂, COO, CONR⁴ oder S(O)_n bedeutet,

10

worin

R⁴ unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

20

o 0, 1 oder 2 bedeutet,

Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_n, NR⁵, CO, NR⁵SO₂ oder CONR⁵ enthalten können, und ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlen-

25

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 7 -

stoffatomen substituiert sein können, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter Bildung eines drei- bis achtgliedrigen Rings miteinander verbunden sein können,

5 worin

10 R^5 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

p 0, 1 oder 2 bedeutet,

15 Y Wasserstoff, NR^8R^9 , Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können,

20 wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 25 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, CN, SR^6 , NO_2 , NR^8R^9 , NR^7COR^{10} , $NR^7CONR^7R^{10}$ oder $CONR^{11}R^{12}$ substituiert sein können,

worin

30 R^6 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 8 -

zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 R^7 unabhängig von einem gegebenenfalls vorhandenen weiteren Rest R^7 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10 R^8, R^9, R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Arylalkyl mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen
15 oder einen Rest der Formel SO_2R^{13} bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , $NHCOR^7$, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

20 worin

R^{13} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen
25 bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

30

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 9 -

oder zwei Substituenten aus R^8 und R^9 oder R^{11} und R^{12} miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann,

- 5 R^{10} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , $NHCOR^7$, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;
- 10
- 15 und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen gesättigten Carbocyclus mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N
- 20 und/oder O substituiert sein können, die auch über N gebunden sein können, welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO_2 , NR^7 , SO_2NR^7 , $CONR^7$, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy, Carbonylalkyl
- 25
- 30 oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 6

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 10 -

Kohlenstoffatomen, Halogen, SR^6 , CN, NO_2 , NR^8R^9 , $CONR^{15}R^{16}$ oder $NR^{14}COR^{17}$ substituiert sein können,

worin

5 R^{14} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10 R^{15} , R^{16} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{18} bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , $NHCOR^7$, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6

15 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

worin

20 R^{18} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , $NHCOR^7$, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6

25 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und

30 R^{17} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 11 -

Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR¹⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

R³ SR¹⁷, SO₂R¹⁷, gegebenenfalls durch ein oder zwei Halogenatome substituiertes Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Heteroaryl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkoxy mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, CONH₂, CONR¹⁷R¹⁷, SO₂NH₂, SO₂NR¹⁷R¹⁷, Alkoxyalkoxy mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, NHCOOR¹⁷NR¹⁷COOR¹⁷, NHCOR¹⁷, NHSO₂R¹⁷ NR¹⁷SOR¹⁷, NHCONH₂, NR¹⁷CONR¹⁷R¹⁷, OCONR¹⁷R¹⁷, OSO₂R¹⁷, C₂₋₁₂-Alkenyl oder C₂₋₁₂-Alkynyl bedeutet, wobei zusätzlich zu einem der vorstehenden Reste ein Rest aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO₂ oder NR¹⁹R²⁰, umfasst sein kann;

worin

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 12 -

R^{19} und R^{20} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

5 m eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

W geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine Gruppe aus O, $S(O)_q$, NR^{21} , CO oder $CONR^{21}$ enthalten können, oder CO, NHCO oder OCO bedeutet,

10 worin

q 0, 1 oder 2 bedeutet,

15

R^{21} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20 U geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

A Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

25

welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Halogenalkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO_2 oder $NR^{22}R^{23}$ substituiert sein können,

30

worin

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 13 -

5 R^{22} und R^{23} jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Carbonylalkyl oder Sulfonylalkyl bedeuten,

R^2 Tetrazolyl, COOR²⁴ oder CONR²⁵R²⁶ bedeutet,

10 worin

R^{24} Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen

15 R^{25} und R^{26} jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R²⁷ bedeuten,

20 worin

R^{27} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25 wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

30 oder R^{25} und R^{26} zusammen ein fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden, der N oder O enthalten kann,

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 14 -

- X geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus O, S(O)_n, NR²⁸, CO oder CONR²⁹, Aryl oder Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen enthalten können, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Ketten durch eine Alkylkette unter Bildung eines drei- bis achtgliedrigen Rings miteinander verbunden sind,
- 5
- 10 worin
- r 0, 1 oder 2 bedeutet,
- 15 R²⁸ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R²⁹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 20
- n 1 oder 2 bedeutet;
- R¹ Tetrazolyl, COOR³⁰ oder CONR³¹R³² bedeutet,
- 25
- worin
- R³⁰ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen
- 30

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 15 -

R^{31} und R^{32} jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{33} bedeuten,

5

worin

R^{33} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

15

sowie deren Stereoisomere und Salze.

Bevorzugt sind hierbei Verbindungen der Formel (I),

20

worin

V fehlt, O, NR^4 , NR^4CONR^4 , NR^4CO , NR^4SO_2 , COO, $CONR^4$ oder $S(O)_6$ bedeutet,

25

worin

R^4 unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R^4 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehr-

30

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 16 -

fach durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

- o 0, 1 oder 2 bedeutet,
- 5 Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p, NR⁵, CO, NR⁵SO₂ oder CONR⁵ enthalten können, und ein oder
- 10 mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter Bildung eines drei- bis achgliedrigen Rings miteinander verbunden sein können,
- 15 worin
- R⁵ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlen-
- 20 stoffatomen substituiert sein kann,
- p 0, 1 oder 2 bedeutet,
- Y Wasserstoff, NR⁵R⁹, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aro-
- 25 matischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können,
- 30 wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, gerad-

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 17 -

5 kettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, CN, SR⁶, NO₂, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰, NR⁷CONR⁷R¹⁰ oder CONR¹¹R¹² substituiert sein können,

worin

10 R⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 R⁷ unabhängig von einem gegebenenfalls vorhandenen weiteren Rest R⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20 R⁸, R⁹, R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Arylalkyl mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen
25 oder einen Rest der Formel SO₂R¹³ bedeuten,
wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein
30 kann,

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 18 -

oder zwei Substituenten aus R^8 und R^9 oder R^{11} und R^{12} miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann,

5 worin

R^{13} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10 wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

15 R^{10} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin
20 durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , $NHCOR^7$, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

25 und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sein können, die auch über N gebunden sein können, welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO_2 , NR^7 , SO_2NR^7 ,
30 $CONR^7$, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, gerad-

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 19 -

kettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy, Carbonylalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Halogen, SR^6 , CN, NO_2 , NR^8R^9 , $CONR^{15}R^{16}$ oder $NR^{14}COR^{17}$ substituiert sein können,

worin

R^{14} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^{15}, R^{16} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{18} bedeuten,

worin

R^{18} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 20 -

- R^{17} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;
- und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,
- R^3 SR^{17} , SO_2R^{17} , gegebenenfalls durch ein oder zwei Halogenatome substituiertes Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Heteroaryl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkoxy mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, CONH₂, CONR¹⁷R¹⁷, SO₂NH₂, SO₂NR¹⁷R¹⁷, Alkoxyalkoxy mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, NHCOOR¹⁷ NR¹⁷COOR¹⁷, NHCOR¹⁷, NHSO₂R¹⁷ NR¹⁷SOR¹⁷, NHCONH₂, NR¹⁷CONR¹⁷R¹⁷, OCONR¹⁷R¹⁷, OSO₂R¹⁷, C₂₋₁₂-Alkenyl oder C₂₋₁₂-Alkynyl bedeutet, wobei zusätzlich zu einem der vorstehenden Reste ein Rest aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO₂ oder NR¹⁹R²⁰, umfasst sein kann;

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 21 -

worin

5 R^{19} und R^{20} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

m eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

10 W geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

U $-CH_2-$ bedeutet,

15 A Phenyl oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, substituiert sein können,

20 R^2 $COOR^{24}$ bedeutet,

worin

25 R^{24} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

30 X geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyl, Phenyloxy, O, CO oder $CONR^{29}$ enthalten können,

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 22 -

worin

5 R^{29} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6
 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen
 bedeutet,

n 1 oder 2 bedeutet;

10 R^1 $COOR^{30}$ bedeutet,

worin

15 R^{30} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6
 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

20

V fehlt, O, S oder NR^4 bedeutet,

worin

25

R^4 Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

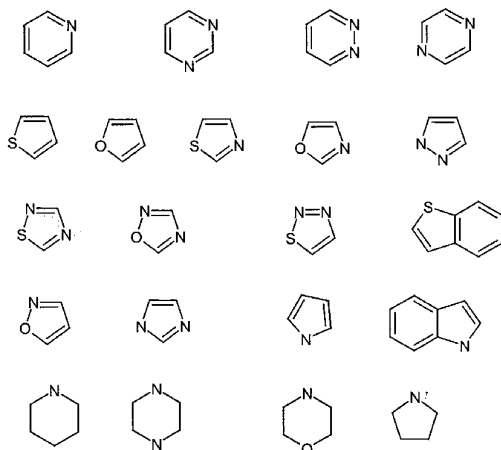
Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen
 oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder
 verzweigtes Alkindiyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die einfach
30 durch Halogen substituiert sein können,

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 23 -

Y H, NR^8R^9 , Cyclohexyl, Phenyl, Naphtyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



5 bedeutet, die auch über N gebunden sein können,

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO_2 , SR^6 , NR^8R^9 , $\text{NR}^7\text{COR}^{10}$ oder $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ substituiert sein können,

15

worin

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 24 -

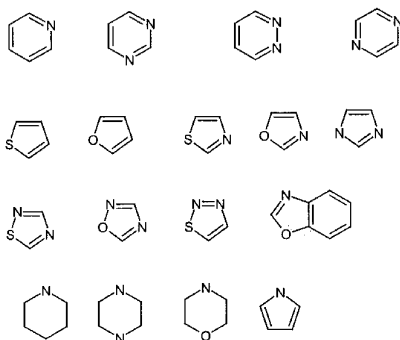
- 5 R^6 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R^7 Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 10 R^8 , R^9 , R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten,
- 15 wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, s- Butyl, i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein kann,
- 20 oder zwei Substituenten aus R^8 und R^9 oder R^{11} und R^{12} miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,
- R^{10} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet,
- 25 wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein kann;

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 25 -

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclen aus der Gruppe



5 substituiert sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁴, SO₂NR⁷,
CONR⁷, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, geradkettigem oder
10 verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy,
geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder
verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit
jeweils bis 4 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach
durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes
Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder
15 verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit
jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, CN, SCH₃, OCF₃, NO₂,
NR⁸R⁹ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

, worin

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 26 -

R^{14} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 und

R^{17} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

R^3 SR^{17} , SO_2R^{17} , gegebenenfalls durch ein oder zwei Halogenatome substituiertes Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Heteroaryl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkoxy mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, $CONH_2$, $CONR^{17}R^{17}$, SO_2NH_2 , $SO_2NR^{17}R^{17}$, Alkoxyalkoxy mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, $NHCOOR^{17}$ $NR^{17}COOR^{17}$, $NHCOR^{17}$, $NHSO_2R^{17}$ $NR^{17}SOR^{17}$, $NHCONH_2$, $NR^{17}CONR^{17}R^{17}$, $OCOR^{17}R^{17}$, OSO_2R^{17} , C_{2-12} -Alkenyl oder C_{2-12} -Alkyl bedeutet, wobei

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 27 -

- zusätzlich zu einem der vorstehenden Reste ein Rest aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO₂ oder NR¹⁹R²⁰, umfasst sein kann;
- 5
- worin
- R¹⁹ und R²⁰ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- 10
- m eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,
- 15
- W CH₂, -CH₂CH₂-, CH₂CH₂CH₂, CH=CHCH₂ bedeutet,
- U -CH₂- bedeutet,
- A Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder Thiazolyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF₃, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,
- 20
- R² COOR²⁴ bedeutet,
- 25
- worin
- R²⁴ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 30
- X geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 28 -

bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyl, Phenyloxy, O, CO oder CONR³⁰ enthalten können,

worin

5

R³⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

n 1 oder 2 bedeutet,

R¹ COOR³⁵ bedeutet,

worin

15

R³⁵ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Ganz besonders bevorzugt sind hierbei Verbindungen der Formel (I),

20

worin

V O bedeutet,

25

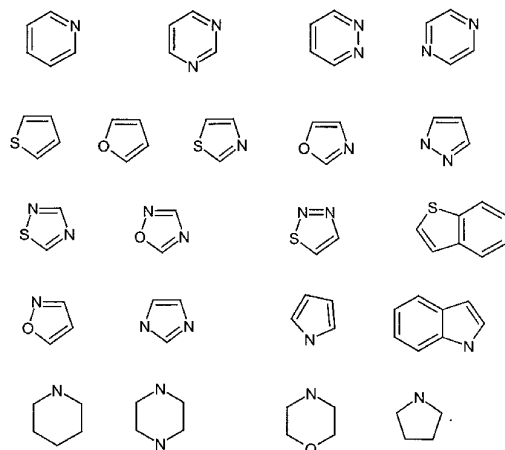
Q geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die einfach durch Halogen substituiert sein können,

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 29 -

Y H, Cyclohexyl, Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



bedeutet,

5

10

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO₂, SR⁶, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰ oder CONR¹¹R¹² substituiert sein können,

15

worin

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

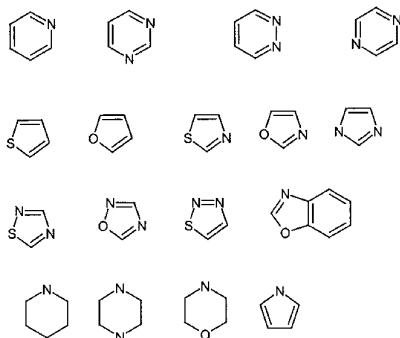
- 30 -

- R^6 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 5 R^7 Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R^8, R^9, R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten,
- 10 wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein kann,
- 15 oder zwei Substituenten aus R^8 und R^9 oder R^{11} und R^{12} miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,
- 20 R^{10} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet,
- wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein kann;
- 25
- und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 31 -



substituiert sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 4 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, CN, SCH₃, OCF₃, NO₂, NR⁸R⁹ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

worin

R¹⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 32 -

und

- 5 R^{17} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin
- 10 durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein können;
- und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,
- 15 R^3 SR^{17} , SO_2R^{17} , gegebenenfalls durch ein oder zwei Halogenatome substituiertes Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Heteroaryl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkoxy mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, $CONH_2$, $CONR^{17}R^{17}$, SO_2NH_2 , $SO_2NR^{17}R^{17}$, Alkoxyalkoxy mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, $NHCOOR^{17}$ $NR^{17}COOR^{17}$, $NHCOR^{17}$, $NHSO_2R^{17}$ $NR^{17}SOR^{17}$, $NHCONH_2$, $NR^{17}CONR^{17}R^{17}$, $OCOR^{17}R^{17}$, OSO_2R^{17} , C_{2-12} -Alkenyl oder C_{2-12} -Alkynyl bedeutet, wobei
- 20 zusätzlich zu einem der vorstehenden Reste ein Rest aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes
- 25
- 30

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 33 -

Alkoxy, oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO₂ oder NR¹⁹R²⁰, umfasst sein kann;

worin

5

R¹⁹ und R²⁰ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10

m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,

W -CH₂- oder -CH₂CH₂- bedeutet,

U -CH₂- bedeutet,

15

A Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF₃, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,

20

R² COOR²⁴ bedeutet,

worin

25

R²⁴ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

30

X geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyloxy, O, CO oder CONR³⁰ enthalten können,

worin

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 34 -

- R^{30} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 5 n 1 oder 2 bedeutet;
- R^1 COOR³⁵ bedeutet,
- 10 worin
- R^{35} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet.
- 15 Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), bei denen R^1 und R^2 jeweils COOH bedeuten.
- Ganz besonders bevorzugt sind gemäß der vorliegenden Erfindung Verbindungen, bei denen
- 20 V O bedeutet,
- Q CH₂ bedeutet,
- 25 Y Phenyl bedeutet, das mit einem Rest substituiert ist, der aus der Gruppe, bestehend aus 2-Phenylethyl, Cyclohexyl, 4-Chlorphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 4-Cyanophenyl, 4-Chlorphenoxy, 4-Methoxyphenoxy, 4-Trifluormethylphenoxy, 4-Cyanophenoxy, 4-Methylphenyl, 4-Methylthiophenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 3-Methoxyphenyl,
- 30 3,4-Dichlorphenyl, 3-Chlor-4-fluorphenyl, 4-tert.-Butylphenyl, 3,5-Difluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 4-Trifluormethoxyphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 35 -

Chlor-2-methylphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 5-Fluor-2-methylphenyl ausgewählt ist,

5 R^3 SR^{17} , SO_2R^{17} , gegebenenfalls durch ein oder zwei Fluoratome substituiertes Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Heteroaryl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkoxy mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, $CONH_2$, $CONR^{17}R^{17}$, SO_2NH_2 , $SO_2NR^{17}R^{17}$, Alkoxyalkoxy mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, $NHCOOR^{17}$ $NR^{17}COOR^{17}$, $NHCOR^{17}$, $NHSO_2R^{17}$ $NR^{17}SOR^{17}$, $NHCONH_2$, $NR^{17}CONR^{17}R^{17}$, $OCONR^{17}R^{17}$, OSO_2R^{17} , C_{2-12} -Alkenyl oder C_{2-12} -Alkinyl bedeutet, wobei zusätzlich zu einem der vorstehenden Reste ein Rest aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO_2 oder $NR^{19}R^{20}$, umfasst sein kann;

20 worin

R^{19} und R^{20} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

25

m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,

W $-CH_2CH_2-$ bedeutet,

30

U $-CH_2-$ bedeutet,

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 36 -

A Phenyl bedeutet,

R² COOH bedeutet, wobei R² in 4-Position zum Rest U angeordnet ist,

5 X (CH₂)₄ bedeutet,

R¹ COOH bedeutet.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im Allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

15 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

20 Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin oder Ethylendiamin.

30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die

Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racem-
formen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise, beispielsweise
durch Racematspaltung oder chromatographische Trennung, in die stereoisomer ein-
heitlichen Bestandteile trennen. In den erfindungsgemäßen Verbindungen vorhandene
5 Doppelbindungen können in der cis- oder trans- Konfiguration (Z- oder E-Form)
vorliegen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten soweit nicht anders
angegeben im Allgemeinen die folgende Bedeutung:

10 Alkyl steht im Allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasser-
stoffrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methyl, Ethyl, Propyl,
Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl, Heptyl, Isoheptyl,
Octyl und Isooctyl, Nonyl, Decyl, Dodecyl, Eicosyl genannt.

15 Alkylen steht im Allgemeinen für eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasser-
stoffbrücke mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methylen, Ethylen,
Propylen, α -Methylethylen, β -Methylethylen, α -Ethylethylen, β -Ethylethylen,
Butylen, α -Methylpropylen, β -Methylpropylen, γ -Methylpropylen, α -Ethylpropylen,
20 β -Ethylpropylen, γ -Ethylpropylen, Pentylen, Hexylen, Heptylen, Octylen, Nonylen,
Decylen, Dodecylen und Eicosylen genannt.

Alkenyl steht im Allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlen-
wasserstoffrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt
25 mit einer oder zwei Doppelbindungen. Beispielsweise seien Allyl, Propenyl, Iso-
propenyl, Butenyl, Isobutenyl, Pentenyl, Isopentenyl, Hexenyl, Isohexenyl,
Heptenyl, Isoheptenyl, Octenyl, Isooctenyl genannt.

Alkiny steht im Allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlen-
wasserstoffrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt
30

mit einer oder zwei Dreifachbindungen. Beispielsweise seien Ethinyl, 2-Butinyl, 2-Pentinyl und 2-Hexinyl benannt.

5 Alkendiyl steht im Allgemeinen für eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Doppelbindungen. Beispielsweise seien Ethen-1,2-diyl, Propen-1,3-diyl, Propen-1,2-diyl, 1-Buten-1,4-diyl, 1-Buten-1,3-diyl, 1-Buten-1,2-diyl, 2-Buten-1,4-diyl, 2-Buten-1,3-diyl, 2-Buten-2,3-diyl genannt.

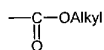
10 Alkindiyl steht im Allgemeinen für eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Dreifachbindungen. Beispielsweise seien Ethin-1,2-diyl, Propin-1,3-diyl, 1-Butin-1,4-diyl, 1-Butin-1,3-diyl, 2-Buten-1,4-diyl genannt.

15 Acy steht im Allgemeinen für geradkettiges oder verzweigtes Niedrigalkyl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen, das über eine Carbonylgruppe gebunden ist. Beispielsweise seien genannt: Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl und Isobutylcarbonyl.

20 Alkoxy steht im Allgemeinen für einen über einen Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 14 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, Pentoxy, Isopentoxy, Hexoxy, Isohexoxy, Heptoxy, Isoheptoxy, Octoxy oder Isooctoxy genannt. Die Begriffe "Alkoxy" und "Alkyloxy" werden synonym
25 verwendet.

Alkoxyalkyl steht im Allgemeinen für einen Alkylrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, der durch einen Alkoxyrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert ist.

Alkoxy-carbonyl kann beispielsweise durch die Formel



dargestellt werden.

5

Alkyl steht hierbei im Allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 13 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien die folgenden Alkoxy-carbonylreste genannt: Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, Propoxy-carbonyl, Isopropoxy-carbonyl, Butoxy-carbonyl oder Isobutoxy-carbonyl.

10

Cycloalkyl steht im Allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Beispielsweise seien Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt.

15

Cycloalkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen Alkoxyrest, dessen Kohlenwasserstoffrest ein Cycloalkylrest ist. Der Cycloalkylrest hat im Allgemeinen bis zu 8 Kohlenstoffatome. Als Beispiele seien genannt: Cyclopropyloxy und Cyclohexyloxy. Die Begriffe "Cycloalkoxy" und "Cycloalkyloxy" werden synonym verwendet.

20

Aryl steht im Allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

Halogen steht im Rahmen der Erfindung für Fluor, Chlor, Brom und Iod.

25

Heterocycclus steht im Rahmen der Erfindung im Allgemeinen für einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen, beispielsweise 5- oder 6-gliedrigen Heterocycclus, der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten kann und der im Fall eines Stickstoffatoms auch über dieses gebunden sein kann.

30

Beispielsweise seien genannt: Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl,

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 40 -

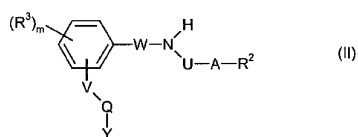
5 Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, 1,2,3 Triazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Morpholiny oder Piperidyl. Bevorzugt sind Thiazolyl, Furyl, Oxazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl und Tetrahydropyranyl. Der Begriff "Heteroaryl" (bzw. "Hetaryl") steht für einen aromatischen heterocyclischen Rest.

Bei den in der vorliegenden Anmeldung gezeigten Heterocyclenstrukturen ist jeweils nur eine Bindung zur benachbarten Gruppe angedeutet, z.B. bei den Heterocyclenstrukturen, die für Y in Frage kommen, die Bindung zur Einheit Q. Unabhängig davon
10 können diese Heterocyclenstrukturen jedoch wie angegeben weitere Substituenten tragen.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man

15

[A] Verbindungen der Formel (II)



20 mit Verbindungen der Formel (III)



umsetzt,

25

worin

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

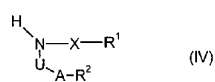
- 41 -

R^1 , R^2 , R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

5 E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

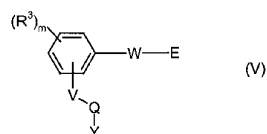
oder

10 [B] Verbindungen der Formel (IV)



mit Verbindungen der Formel (V)

15



umsetzt,

20

worin

R^1 , R^2 , R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

WO 02/070462

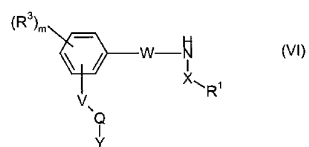
PCT/EP02/01941

- 42 -

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

5 oder

[C] Verbindungen der Formel (VI)



10

mit Verbindungen der Formel (VII)

E-U-A-R² (VII)

umsetzt,

15

worin

R¹, R², R³, V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

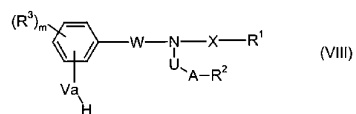
20

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

25

oder

[D] Verbindungen der Formel (VIII),



5 worin

Va für O oder S steht und

 $R^1, R^2, R^3, Y, Q, W, U, A, X$ und

10

m die vorstehend angegebene Bedeutung haben

mit Verbindungen der Formel (IX)



umsetzt,

worin

20

Q, Y die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

25

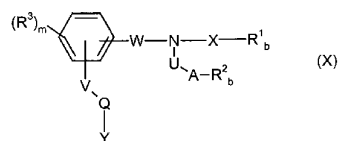
oder

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 44 -

[E] Verbindungen der Formel (X),



5

worin

R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

10

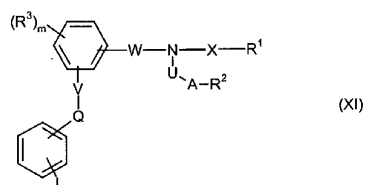
R^1_b und R^2_b jeweils unabhängig für CN oder COOAlk stehen, wobei Alk für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,

15

mit wässrigen Lösungen starker Säuren oder starker Basen in die entsprechenden freien Carbonsäuren überführt.
oder

[F] Verbindungen der Formel (XI)

20



WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 45 -

worin

5 $R^1, R^2, R^3, V, Q, X, W, U, A$ und m die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

L für Br, I oder die Gruppe CF_3SO_2-O steht,

10 mit Verbindungen der Formel (XII)

$M-Z$ (XII)

worin

15 M für einen Aryl oder Heteroarylrest, einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylrest oder Cycloalkylrest oder für einen Arylalkyl, einen Arylalkenyl- oder einen Arylalkynylrest steht,

20 Z für die Gruppierungen $-B(OH)_2$, $-CH=CH$, $-CH=CH_2$ oder $-Sn(nBu)_3$ steht

in Gegenwart einer Palladiumverbindung, gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart eines Reduktionsmittels und weiterer Zusatzstoffe und in Gegenwart
25 einer Base umgesetzt;

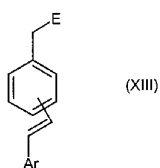
oder

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 46 -

[G] Verbindungen der Formel (XIII)

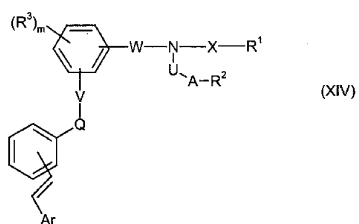


worin

Ar für einen Aryl oder Heteroarylrest steht,

E eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird.

nach Verfahren D mit Verbindungen der Formel (VIII) umsetzt und die so erhaltenen Verbindungen der Formel (XIV)



mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators hydriert.

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

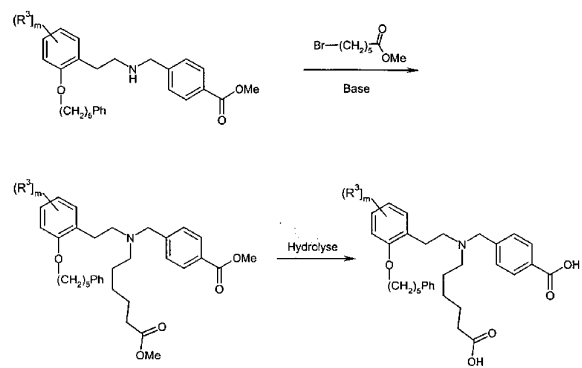
- 47 -

Die erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) werden nachstehend anhand beispielhafter, nicht einschränkender Ausführungsformen veranschaulicht:

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

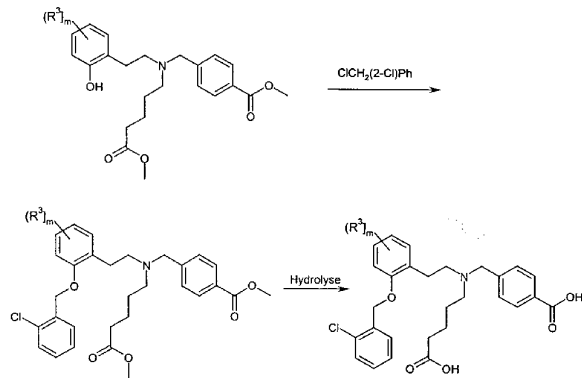
- 48 -

Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren A/E:

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

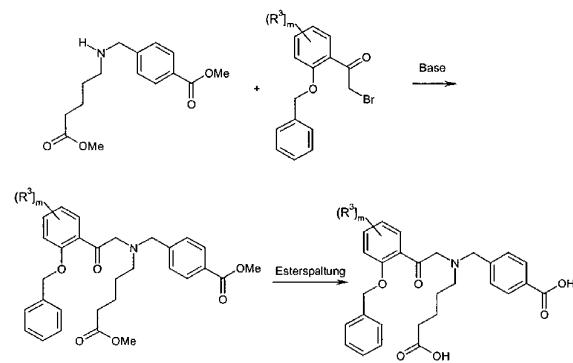
- 49 -

Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren D/E:

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

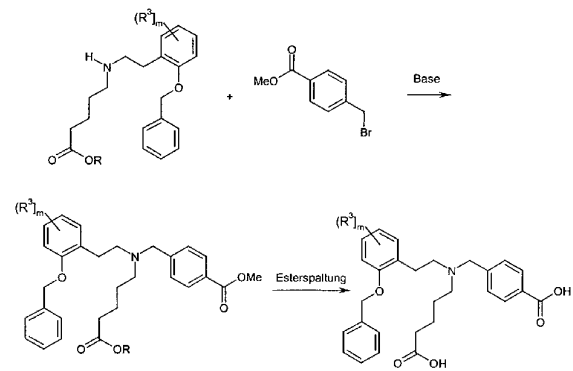
- 50 -

Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren B/E:

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 51 -

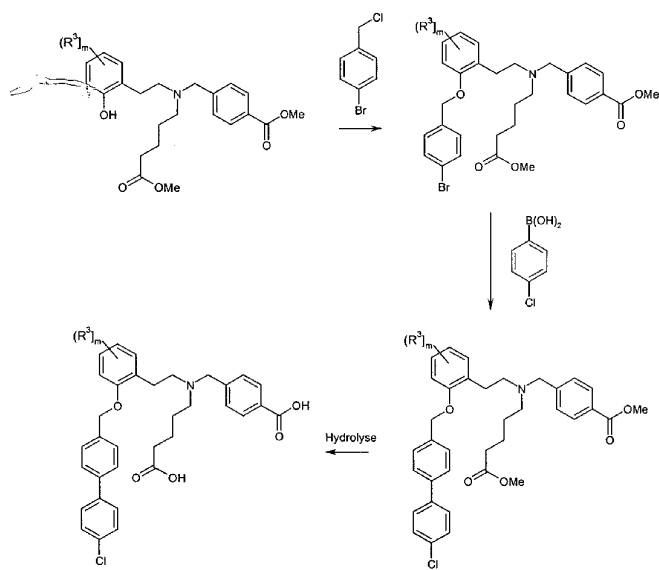
Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren C/E:

Vorzugsweise ist R = t-Bu

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 52 -

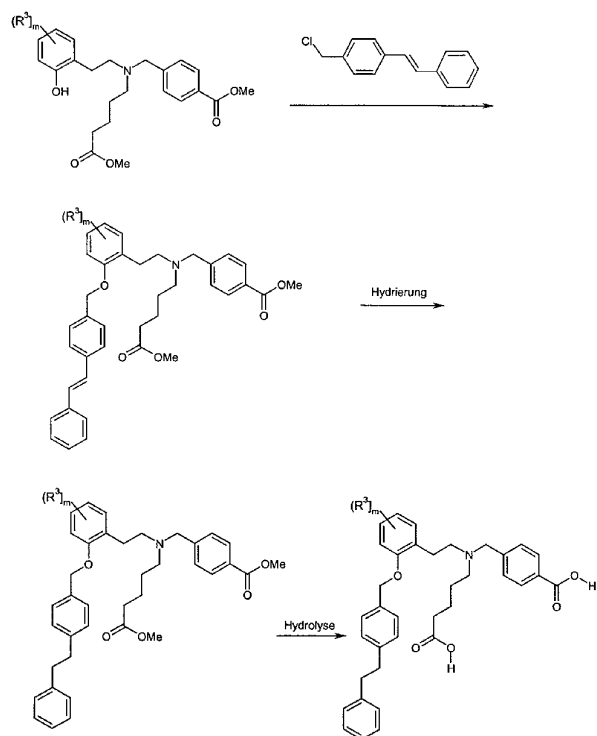
Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren D/F/E

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 53 -

Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren D/G/E



- 5 Alternativ kann die Herstellung der Verbindungen der Formel (I) auch an einer festen Phase wie einem Polystyrolharz, insbesondere bevorzugt einem käuflich erhältlichen Wang-Polystyrolharz erfolgen. Das Harz wird hierbei zunächst in einem Lösungs-

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 54 -

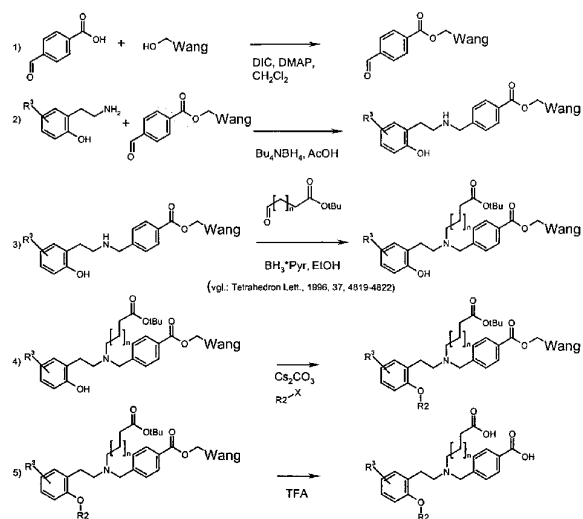
mittel wie Dimethylformamid (DMF) aufgequellt. Anschließend wird die als Ausgangsverbindung dienende entsprechende Carbonsäure durch Standardverfahren an das Harz gebunden. Beispielsweise kann die Bindung der Carbonsäure an das Harz in Gegenwart einer Base wie Pyridin oder 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) und einem
5 die Carboxyleinheit aktivierenden Reagens wie einem Säurehalogenid, beispielsweise Dichlorbenzoylchlorid, in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF) erfolgen. Es können aber auch andere herkömmlich für diesen Zweck verwendete Reagenzien eingesetzt werden. Man läßt das Reaktionsgemisch mindestens 2 Stunden, vorzugsweise 12 Stunden, besonders bevorzugt etwa 24 Stunden bei
10 Raumtemperatur und Normaldruck rühren, wobei die Carbonsäure bezüglich der Beladung der festen Phase im Überschuss, vorzugsweise im zwei- bis dreifachen Überschuß, eingesetzt wird.

Nach Entfernung gegebenenfalls nicht umgesetzter Reagenzien kann eine Derivatisierung der an das Harz gebundenen Carbonsäure erfolgen, ohne daß diese zuvor vom Harz abgetrennt zu werden braucht. So kann zum Beispiel ein entsprechendes 4-Aminobenzoesäure- oder 4-Formylbenzoesäurederivat an das Harz gebunden, anschließend über aufeinanderfolgende reduktive Aminierungsreaktionen, wie sie
15 nachstehend für die Herstellung der Verbindungen der Formel (II), (IV) und (VI) beschrieben sind, zu einer Verbindung der Formel (VIII) umgesetzt werden, die dann analog zum Verfahren [D] an der festen Phase in die Zielverbindungen umgesetzt werden kann.

Die Abspaltung vom Harz erfolgt nach dem gewünschten Aufbau der Zielverbindung an der festen Phase auf herkömmliche Weise im sauren Milieu. Das vom Harz abgetrennte Produkt kann nach Entfernung gegebenenfalls anwesender Lösungsmittel durch bekannte Reinigungsverfahren wie beispielsweise chromatographische Verfahren gereinigt werden.
25

Die nachfolgenden Schemata veranschaulichen mögliche Festphasensynthesen von Verbindungen der Formel (I), wobei jedoch auch andere, dem Fachmann geläufige beziehungsweise literaturbekannte Synthesewege möglich sind:

5 Beispiel A für Festphasensynthese:



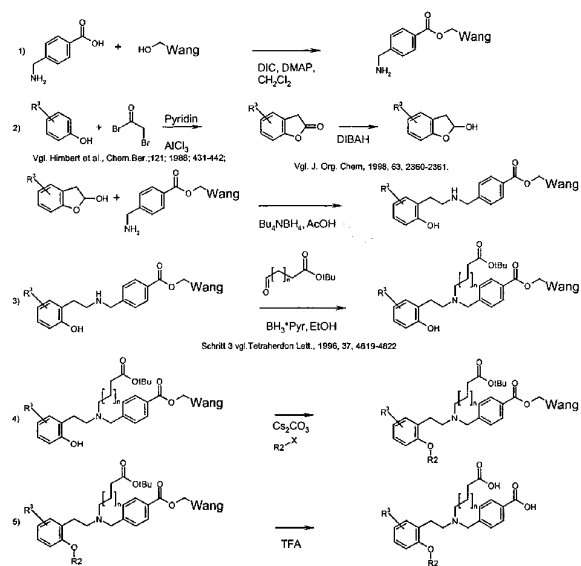
Wang steht hierbei für ein Wang-Polystyrolharz.

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 56 -

Beispiel B für Festphasensynthese:



5 Wang steht hierbei für ein Wang-Polystyrolharz.

Für die erfindungsgemäßen Verfahren bevorzugte Lösungsmittel sind herkömmliche organische Lösungsmittel, welche sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern, oder Wasser. Vorzugsweise können für das erfindungsgemäße Verfahren Ether wie Diethylether, Butylmethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol oder Petroether, oder Amide wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphortriamid, oder 1,3-Dimethyl-imidazolidin-2-on, 1,3-Dimethyl-tetrahydro-

10

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 57 -

pyrimidin-2-on, Acetonitril, Essigsäureethylester oder Dimethylsulfoxid verwendet werden. Es ist selbstverständlich auch möglich, Gemische der vorstehend genannten Lösungsmittel zu verwenden.

- 5 Die für die erfindungsgemäßen Verfahren bevorzugten Basen umfassen herkömmlicherweise für basische Reaktionen eingesetzte basische Verbindungen. Vorzugsweise können Alkalimetallhydride wie beispielsweise Natriumhydrid oder Kaliumhydrid, oder Alkalimetallalkoholate wie Natriummethanolat, Natriumethanolat, Kaliummethanolat, Kaliumethanolat oder Kalium-*t*-butylat, oder Carbonate wie Natriumcarbonat, Cäsiumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder Amide wie Natriumamid
- 10 oder Lithiumdiisopropylamid, oder Organolithium-Verbindungen wie Phenyllithium, Butyllithium oder Methylithium oder Natriumhexamethyldisilazan verwendet werden.
- 15 Die erfindungsgemäßen Verfahren A bis C können vorzugsweise in Acetonitril jeweils durch Reaktion der Verbindungen (II) und (III), (IV) und (V) beziehungsweise (VI) und (VII) in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Et₃N, DABCO, K₂CO₃, KOH, NaOH oder NaH durchgeführt werden. Die Reaktion kann im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +90°C, vorzugsweise von
- 20 0°C bis +70°C ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im Allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

- Bei den erfindungsgemäßen Verfahren A bis C wird eine Verbindung der Formel (I)
- 25 durch nukleophile Substitution einer Abgangsgruppe E in einer der Verbindungen der Formel (III), (V) oder (VII) durch die Aminfunktion einer der Verbindungen der Formel (II), (IV) oder (VI) dargestellt. Als Abgangsgruppen E kommen hierbei beispielsweise in Frage: Halogen, Tosylat, Mesylat, oder eine durch Reagenzien wie Diisopropylazodicarboxylat/PPh₃ aktivierte Hydroxyfunktion (Mitsunobu-Reaktion).

30

Das erfindungsgemäße Verfahren D kann vorzugsweise in Acetonitril durch Reaktion der Verbindungen (VIII) und (IX) in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Et_3N , DABCO, K_2CO_3 , KOH, NaOH oder NaH durchgeführt werden. Die Reaktion kann im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von
5 -20°C bis +90°C, vorzugsweise von 0°C bis +90°C ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im Allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

10 Beim erfindungsgemäßen Verfahren D wird eine Verbindung der Formel (I) durch nukleophile Substitution einer Abgangsgruppe E in der Verbindung der Formel (IX) durch die Hydroxy- oder Thiofunktion der Verbindung der Formel (VIII) dargestellt. Als Abgangsgruppen E kommen hierbei beispielsweise in Frage: Halogen, Tosylat, Mesylat, oder eine durch Reagenzien wie Diisopropylazodicarboxylat/ PPh_3 aktivierte
15 Hydroxyfunktion (Mitsunobu-Reaktion).

Beim erfindungsgemäßen Verfahren E wird eine Verbindung der Formel (I), bei der R^1 und R^2 jeweils für eine freie Carboxylfunktion stehen, durch Überführung von Ester- und/oder Nitrilfunktionen der Verbindung (X) in die entsprechenden freien
20 Carboxylfunktionen erhalten. Diese Reaktion kann beispielsweise durch Zugabe wässriger Lösungen starker Säuren wie z.B. HCl oder H_2SO_4 , oder starker Basen wie z.B. NaOH, KOH oder LiOH erfolgen. Die Reaktion kann in einem der vorstehend genannten organischen Lösungsmitteln, in Wasser oder in Gemischen aus organischen Lösungsmitteln oder in Gemischen aus organischen Lösungsmitteln mit
25 Wasser durchgeführt werden. Erfindungsgemäß bevorzugt ist beispielsweise die Durchführung der Reaktion in einem Gemisch aus Wasser und Methanol oder Dioxan. Die Reaktion kann im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +90°C, vorzugsweise von 0°C bis +90°C ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im Allgemeinen wird die Reaktion bei
30 Normaldruck ausgeführt.

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 59 -

5 Beim erfindungsgemäßen Verfahren F wird eine Verbindung der Formel (I) durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (XI), welche eine substituierbare Gruppe L enthält, mit einer Verbindung der Gruppe (XII) in Gegenwart einer Palladiumverbindung sowie gegebenenfalls eines Reduktionsmittels und weiterer Zusatzstoffe im basischen Medium dargestellt. Die Reaktion stellt formal eine reduktive Kupplung der Verbindungen der Formeln (XI) und (XII) dar, wie sie z.B. in L.S. Hegedus, Organometallics in Synthesis, M. Schlosser, Ed., Wiley & Sons, 1994, beschrieben ist.

10 Als substituierbare Gruppe L bei den Verbindungen der Formel (XI) kann beispielsweise ein Halogenrest wie Br oder I oder eine herkömmliche Abgangsgruppe wie beispielsweise ein Triflatrest verwendet werden.

15 Die Verbindungen der Formel (XII) enthalten eine reaktive Gruppe Z, welche aus der Gruppe, bestehend aus $-B(OH)_2$, $-CH\equiv CH$, $-CH=CH_2$ oder $-Sn(nBu)_3$, ausgewählt werden kann.

20 Als Palladiumverbindung kann eine Palladium(II)-Verbindung wie z.B. $Cl_2Pd(PPh_3)_2$ oder $Pd(OAc)_2$ oder eine Palladium(0)-Verbindung wie z.B. $Pd(PPh_3)_4$ oder $Pd_2(dba)_3$ verwendet werden. Falls erforderlich, können dem Reaktionsgemisch noch zusätzlich ein Reduktionsmittel wie beispielsweise Triphenylphosphin oder andere Zusatzstoffe wie beispielsweise $Cu(I)Br$, NBu_4NCl , $LiCl$ oder Ag_3PO_4 zugesetzt werden (vgl. hierzu T. Jeffery, Tetrahedron Lett. 1985, 26, 2667-2670; T. Jeffery, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1984, 1287-1289; S. Bräse, A. deMejere in „Metal-catalyzed cross-coupling reactions“, Ed. F. Diederich, P. J. Stang, Wiley-VCH, Weinheim 1998, 99-166).

30 Die Reaktion wird in Gegenwart einer herkömmlichen Base wie z.B. Na_2CO_3 , $NaOH$ oder Triethylamin durchgeführt. Als Lösungsmittel kommen die vorstehend genannten organischen Lösungsmittel in Frage, wobei Ether wie beispielsweise Dimethoxyethan besonders bevorzugt sind. Die Reaktion kann im Allgemeinen in

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 60 -

einem Temperaturbereich von -20°C bis $+90^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise von 0°C bis $+90^{\circ}\text{C}$ ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im Allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

5

Beim erfindungsgemäßen Verfahren G werden Verbindungen der Formel (I) dadurch erhalten, dass Verbindungen der Formel (XIII), welche eine Abgangsgruppe E enthalten, mit Verbindungen der Formel (VIII) gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren D umgesetzt und die so erhaltenen Verbindungen der Formel (XIV) anschließend

10

hydriert.

Der erste Schritt des Verfahrens G verläuft somit analog zum Verfahren D, wobei anstatt der Verbindungen der Formel (IX) hier Verbindungen der Formel (XIII) mit den Alkoholen oder Thiolen der Formel (XIII) umgesetzt werden. Man erhält so die ungesättigten Verbindungen der Formel (XIV), die durch herkömmliche Hydrierungsverfahren in die Verbindungen der Formel (I) überführt werden können.

15

Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Hydrierung der Verbindungen der Formel (XIV) mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie beispielsweise Pd-Kohle oder PtO.

20

Das Verfahren G kann in einem der vorstehend genannten organischen Lösungsmitteln durchgeführt werden. Bevorzugt ist hierbei Essigsäureethylester. Die Reaktion kann im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+90^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise von 0°C bis $+90^{\circ}\text{C}$ ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im Allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

25

Die Amine der Formeln II, IV und VI sind neu und ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

30

WO 02/070462

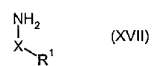
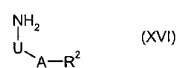
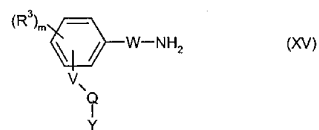
PCT/EP02/01941

- 61 -

Die neuen Verbindungen der Formel II, IV und VI können in allgemein bekannter Weise nach folgenden Methoden erhalten werden:

a) durch Umsetzung von Aminen der Formeln (XV), (XVI) und (XVII)

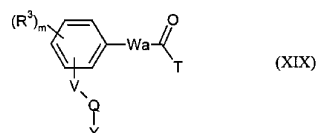
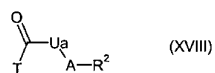
5



10

wobei die Reste R^1 , R^2 , R^3 , m , V , Q , U , W , X , Y und A die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben;

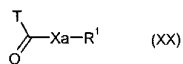
15 mit Carbonylverbindungen der Formeln (XVIII), (XIX), (XX)



WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 62 -



wobei

5

Ua, Wa und Xa die Bedeutung von U, W und X haben, jedoch um eine Kohlenstoffeinheit verkürzt sind, und

10 T Wasserstoff oder eine C₁-C₄-Alkylfunktion darstellt, die auch mit Ua oder Xa zu einem Cyclus verbunden sein kann,

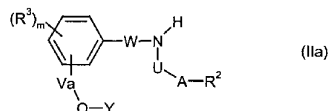
und die anderen Reste wie vorstehend definiert sind,

15 zunächst zu einer Schiffischen Base umgesetzt und diese dann mit gängigen Reduktionsmitteln, wie z.B. NaBH₄, H₂/Pd/C usw. reduziert oder direkt unter den Bedingungen einer reduktiven Alkylierung in Gegenwart eines Reduktionsmittels, wie z.B. H₂/Pd/C, NaCNBH₃, NaH(OAc)₃ umgesetzt (vgl. Patai, Ed., The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond, S. 276-293 und die dort zitierte Literatur);

20 b) durch Umsetzung von Aminen der Formeln (XV), (XVI) und (XVII) mit Verbindungen der Formeln (III), (V), (VII) (vgl. z.B. J. March, Advanced Organic Chemistry, fourth Edition, Wiley, 1992, Seite 411 bzw. die dort zitierte Literatur).

Amine der Formel (IIa) bzw. Verbindungen der Formel (VIII),

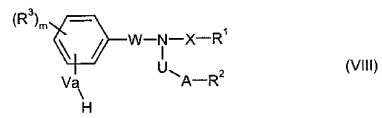
25



WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 63 -



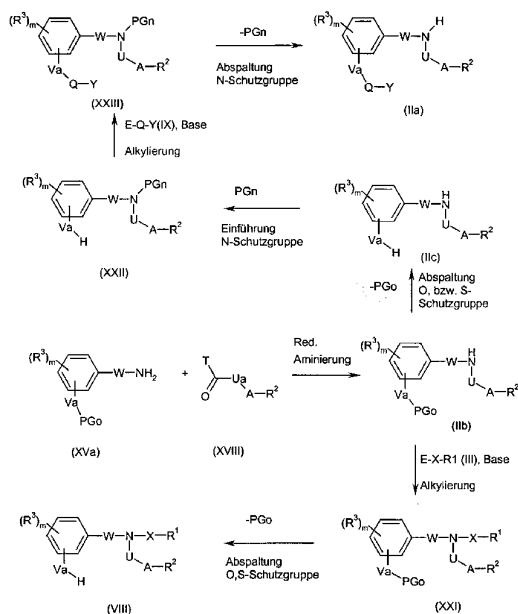
wobei Va für O oder S steht,

- 5 können in allgemein bekannter Weise nach folgendem Reaktionsschema erhalten werden:

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 64 -



In obigem Schema steht PGo für eine gängige Phenol-, bzw. Thiophenol-schutzgruppe, wie z.B. CH_3 , CH_2Ph , $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{SiMe}_3$, SiMe_3 , PGN für eine Aminschutzgruppe, wie z.B. tBuOCO , T für Wasserstoff oder eine C_1 - C_4 -Alkylfunktion, die auch mit Ua zu einem Cyclus verbunden sein kann, und Ua hat die Bedeutung von U, ist jedoch um eine CH_2 -Gruppe verkürzt. Die anderen Reste sind wie vorstehend definiert.

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 65 -

(IIb) erhält man beispielsweise, indem man zunächst (XVa) mit (XVIII) zu einer Schiffischen Base umsetzt und diese dann mit gängigen Reduktionsmitteln, wie z.B. NaBH_4 , $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ usw. reduziert oder direkt unter den Bedingungen einer reduktiven Alkylierung in Gegenwart eines Reduktionsmittels, wie z.B. $\text{H}_2/\text{Pd/C}$, NaCNBH_3 oder $\text{NaH}(\text{OAc})_3$ umsetzt. Die Verbindung (IIb) kann durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel (III) in Gegenwart einer Base in eine Verbindung der Formel (XXI) überführt werden (vgl. Verfahren A).

Eine O- bzw. S-Schutzgruppe in (IIb) oder (XXI) kann mit einem geeigneten Reagenz abgespalten werden (vgl. hierzu T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, second edition, New York, 1991). Steht beispielsweise in Formel (IIb) oder (XXI) -Va-PGo für $-\text{O}-\text{CH}_3$, so lässt sich die Methylgruppe unter Bildung des Phenols durch Bortribromid in Methylenchlorid bei -70 bis 20°C , durch Trimethylsilyliodid in Chloroform bei $25-50^\circ\text{C}$ oder durch Natriumethylthiolat in DMF bei 150°C abspalten.

Eine Verbindung der Formel (XXIII) lässt sich aus der so erhaltenen Verbindung der Formel (IIc) durch Schützen der Aminofunktion (vgl. hierzu T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, second edition, New York, 1991) und anschließende Umsetzung der so erhaltenen amingeschützten Verbindung der Formel (XXII) mit einer Verbindung der Formel (IX) erhalten (vgl. Verfahren D).

Eine N-Schutzgruppe wie in (XXII) kann nach gängigen Methoden eingeführt und wieder entfernt werden (vgl. hierzu T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, second edition, New York, 1991). Steht in Formel (XXII) PGn beispielsweise für tBuOCO , so lässt sich die Schutzgruppe durch Reaktion desamins mit Pyrokohlensäure-tert. butylester in polaren oder unpolaren Lösungsmitteln bei 0°C bis 25°C einführen. Die Abspaltung der Schutzgruppe zu (IIa) kann mit zahlreichen Säuren, wie z.B. HCl , H_2SO_4 oder CF_3COOH bei 0°C bis 25°C durchgeführt werden (vgl. oben zitierte Literatur).

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 66 -

Substanzen der Formeln (III) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können nach literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Chem. Soc. 1958, 3065).

5 Substanzen der Formeln (V) sind literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Med. Chem. 1989, 32, 1757; Indian J. Chem. Sect. B 1985, 24, 1015; Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 1973, 92, 1281; Tetrahedron Lett. 1986, 37, 4327).

10 Substanzen der Formel (VII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Org. Chem. 1959, 24, 1952; Collect. Czech. Chem. Commun. 1974, 39, 3527; Helv. Chim. Acta 1975, 58, 682; Liebigs Ann. Chem. 1981, 623).

15 Substanzen der Formel (IX) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. prakt. Chem. 1960, 341; Farmaco Ed. Sci. 1956, 378; Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 1984, 19, 205; Bull. Soc. Chim. Fr. 1951, 97. Liebigs Ann. Chem. 1954, 586, 52; EP-A-0 334 137). Insbesondere können 4-Chlormethylbiphenylverbindungen, die

20 einen weiteren Substituenten in 4'-Position tragen, durch Kupplung von 4-(B(OH)₂-Ph-CHO mit den entsprechenden in 4-Position substituierten Bromphenylverbindungen in Gegenwart von Palladium-Katalysatoren wie beispielsweise Pd(PPh₃)₄ oder PdCl₂(PPh₃)₂ und Natriumcarbonat zu den entsprechenden Biphenylverbindungen und anschließende Reduktion zum Alkohol mit NaBH₄ und Überführung in das entsprechende Chlorid mit z.B. SOCl₂ hergestellt werden.

30 Steht in den Formeln (III), (V), (VII) und (IX) E für Halogen, können die Verbindungen auch nach allgemein bekannten Verfahren, z.B. durch Umsetzung eines Alkohols mit einem Chlorierungsreagenz, wie z.B. Thionylchlorid oder Sulfurylchlorid hergestellt werden (vgl. z.B. J. March, Advanced Organic Chemistry, fourth Edition, Wiley, 1992, Seite 1274 bzw. die dort zitierte Literatur).

Amine der Formel (XV) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. Tetraedron 1997, 53, 2075; J. Med. Chem. 1984, 27, 1321; WO97/29079; J. Org. Chem. 1982, 47, 5396). Beispielsweise können diese Verbindungen aus den entsprechenden Halogenidverbindungen und insbesondere Chloridverbindungen, bei denen anstatt der Reste W-NH₂ der Verbindungen der Formel (XV) eine Gruppe W'-Hal steht, wobei W' einen um ein C-Atom verkürzten Rest W darstellt, durch Substitution des Halogenidrestes durch eine Cyanogruppe unter Erhalt der entsprechenden Nitrilverbindungen und Reduktion der Nitrilgruppe oder durch Umsetzung entsprechender Aldehydverbindungen, bei denen anstatt der Reste W-NH₂ der Verbindungen der Formel (XV) eine Gruppe W'-CHO steht, wobei W' einen um ein C-Atom verkürzten Rest W darstellt, mit Nitromethan und anschließender Reduktion erhalten werden. Nachstehend sind einige beispielhafte Synthesewege für die Amine der Formel (XV) aufgeführt, wobei die angegebenen Reagenzien in der Regel nur eine von mehreren Möglichkeiten darstellen. So können beispielsweise Reduktionsreaktion von Aldehyd- zu Alkoholgruppen, Substitutionen von Alkohol- durch Halogengruppen, Substitutionen von Halogenfunktionen durch Nitrilgruppen, oder Reduktionen von Nitrilgruppen zu entsprechenden Aminogruppen mit allen herkömmlich für derartige Reaktionen eingesetzten Reaktionsmitteln durchgeführt werden (vgl. z.B. die entsprechenden Kapitel in March, Advanced Organic Chemistry, Wiley, 3th ed., 1985).

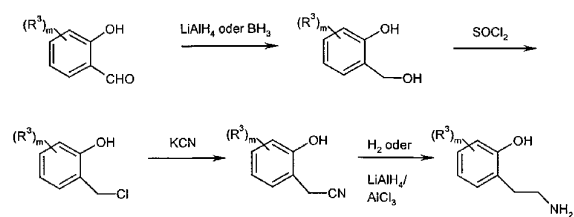
Bei den nachstehend aufgeführten beispielhaften Synthesewegen haben die angegebenen Reste die gleiche Bedeutung wie vorstehend definiert.

WO 02/070462

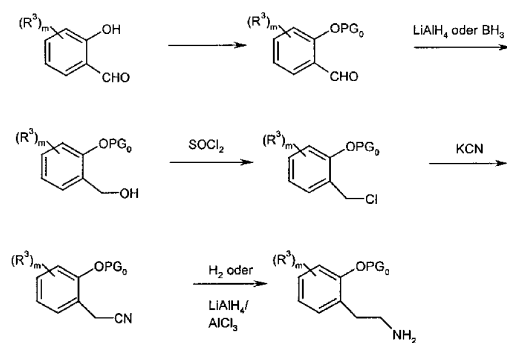
PCT/EP02/01941

- 68 -

Syntheseweg a):



5 Syntheseweg b):



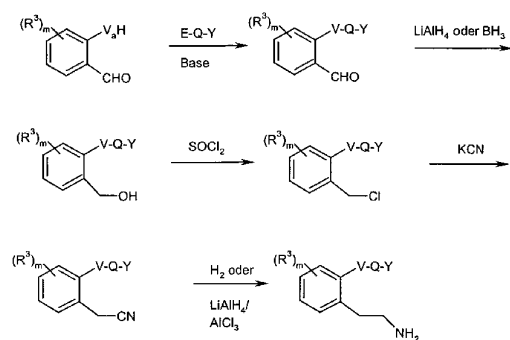
10 Dieser Syntheseweg kann beispielsweise ausgehend von käuflichem 2-Brommethyl-4-nitrophenol oder käuflicher 2-Hydroxy-3-nitrobenzoesäure oder den folgenden käuflichen oder literaturbekannten Hydroxycarbonsäuren angewendet werden:

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 69 -

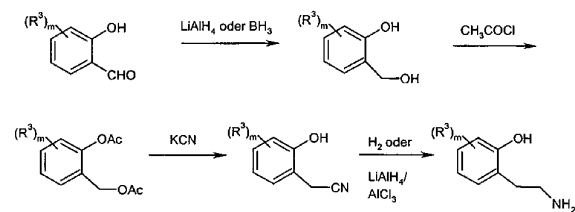
Syntheseweg c):



- 5 Bei den Synthesewegen a) bis d) können anstatt den Hydroxyaldehyden auch die entsprechenden Hydroxycarbonsäuren oder Hydroxycarbonsäureester eingesetzt werden. Weiterhin kann bei diesen Synthesewegen die Überführung der primären Hydroxygruppe in die Nitrilgruppe statt über das entsprechende Halogenid auch über das entsprechende Bromid, Mesylat, Tosylat oder Acetat durchgeführt werden.

10

Syntheseweg d):

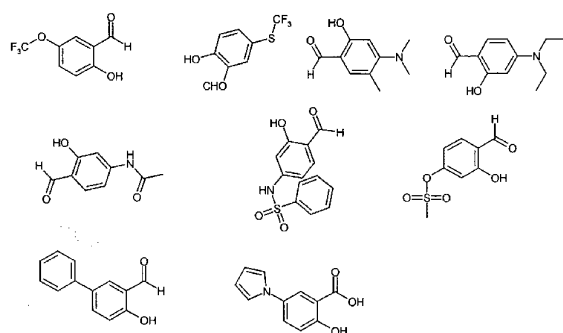


WO 02/070462

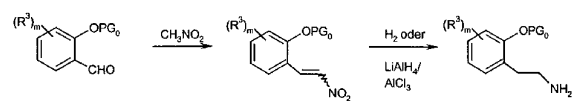
PCT/EP02/01941

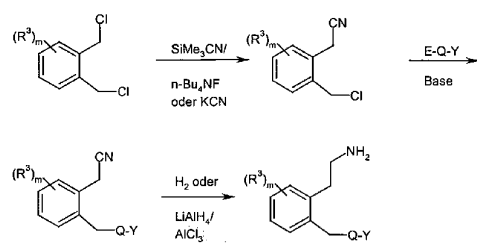
- 70 -

Diese Reaktion kann analog mit folgenden Grundkörpern durchgeführt werden:

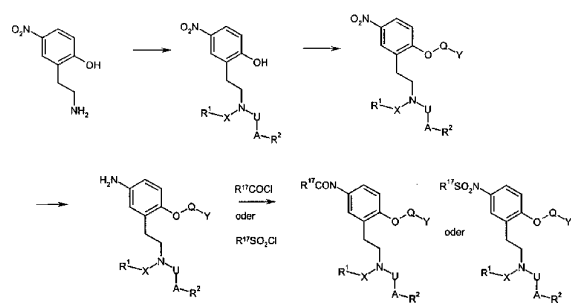


5 Syntheseweg e):





Syntheseweg g):



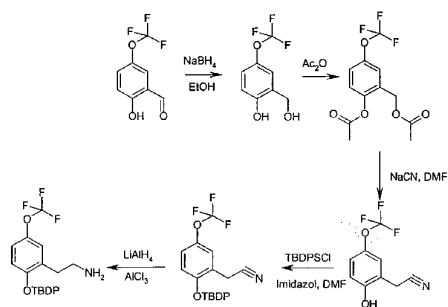
- 10 Die Ausgangsverbindung kann beispielsweise gemäß Kessler et. al., Tetrahedron Lett.1990, 31, 1275-1278, hergestellt werden.

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

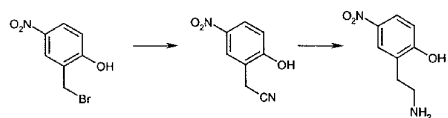
- 72 -

Syntheseweg h):



5

Syntheseweg i):



- 10 Die Ausgangsverbindung ist käuflich erhältlich. Die Umsetzung kann beispielsweise in Tetrahedron Lett. 1990, 1275 beschrieben durchgeführt werden.

- Amine der Formel (XVI) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 6801; Chem. Lett. 1984, 1733; J. Med. Chem. 1998, 41, 5219; DE-2059922).
- 15

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 73 -

Amine der Formel (XVII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Org. Chem. 1968, 33, 1581; Bull. Chem. Soc. Jpn. 1973, 46, 968; J. Am. Chem. Soc. 1958, 80, 1510; J. Org. Chem. 1961, 26, 2507; Synth. Commun. 1989, 19, 1787).

- 5 Amine der Formeln (XV), (XVI) und (XVII) können auch nach allgemein bekannten Verfahren, z.B. durch die Reduktion eines entsprechenden Nitrils, die Umsetzung eines entsprechenden Halogenids mit Phtalimid und nachfolgender Umsetzung mit Hydrazin oder die Umlagerung von Acylaziden in Gegenwart von Wasser hergestellt werden (vgl. z.B. J. March, Advanced Organic Chemistry, fourth Edition, Wiley, 10 1992, Seite 1276 bzw. die dort zitierte Literatur).

Carbonylverbindungen der Formel (XVIII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Med. Chem. 1989, 32, 1277; Chem. Ber. 1938, 71, 335; Bull. Soc. Chim. 15 Fr. 1996, 123, 679).

Carbonylverbindungen der Formel (XIX) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden, (vgl. z.B. WO96/11902; DE-2209128; Synthesis 1995, 1135; Bull. Chem. Soc. Jpn. 20 1985, 58, 2192).

Carbonylverbindungen der Formel (XX) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. Synthesis 1983, 942; J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 8158).

- 25 Carbonylverbindungen der Formeln (XVIII), (XIX) und (XX) können auch nach allgemein bekannten Verfahren, z.B. durch Oxidation von Alkoholen, die Reduktion von Säurechloriden, oder die Reduktion von Nitrilen hergestellt werden (vgl. z.B. J. March, Advanced Organic Chemistry, fourth Edition, Wiley, 1992, Seite 1270 bzw. 30 die dort zitierte Literatur).

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 74 -

Verbindungen der Formel (XII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. für aromatische Boronsäuren: J.Chem.Soc.C 1966, 566. J.Org.Chem., 38, 1973, 4016; oder für Tributylzinnverbindungen: Tetrahedron Lett. 31, 1990, 1347).

5

Verbindungen der Formel (XIII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 17, 1994, 1919).

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), führen zu einer Gefäßrelaxation, Thrombozytenaggregationshemmung und zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylatcyclase und einem intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt.

20 Sie können daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäß-erkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorisch und ischämische
25 Attacken, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan transluminalen Angioplastien (PTA), percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur Behandlung von Arteriosklerose, fibrotischen Erkrankungen wie Leberfibrose oder Lungenfibrose, asthmatischen Erkrankungen und Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispielsweise Prostatahypertrophie, erektile Dysfunktion, weibliche sexuelle Dysfunktion und
30 Inkontinenz sowie zur Behandlung von Glaucoma eingesetzt werden.

Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), stellen auch Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten im Zentralnervensystem dar, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind. Insbesondere sind sie geeignet zur Beseitigung kognitiver Defizite, zur Verbesserung von Lern- und Gedächtnisleistungen und zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit. Sie eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen, zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen, sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuss- und Suchtmittel-

aufnahme.

Weiterhin eignen sich die Wirkstoffe auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung und stellen somit wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar.

Auch eignen sie sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarkts- geschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel- Hirn-Traumas. Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), zur Bekämpfung von Schmerzzuständen eingesetzt werden.

Zudem besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen antiinflammatorische Wirkung und können daher als entzündungshemmende Mittel eingesetzt werden.

Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

Kaninchen werden durch intravenöse Injektion von Thiopental-Natrium narkotisiert bzw. getötet (ca. 50 mg/kg,) und entblutet. Die Arteria Saphena wird entnommen und in 3 mm breite Ringe geteilt. Die Ringe werden einzeln auf je einem triangelförmigen, am Ende offenen Häkchenpaar aus 0,3 mm starkem Spezialdraht (Remanium®) montiert. Jeder Ring wird unter Vorspannung in 5 ml Organbäder mit 37°C warmer,

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 76 -

carbogenbegaster Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung (mM) gebracht: NaCl: 119; KCl: 4,8; $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$: 1; $\text{MgSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$: 1,4; KH_2PO_4 : 1,2; NaHCO_3 : 25; Glucose: 10; Rinderserumalbumin: 0,001%. Die Kontraktionskraft wird mit Statham UC2-Zellen erfasst, verstärkt und über A/D-Wandler (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) digitalisiert, sowie parallel auf Linienschreibern registriert. Kontraktionen werden durch Zugabe von Phenylephrin induziert.

Nach mehreren (allgemein 4) Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz in jedem weiteren Durchgang in steigender Dosierung zugesetzt und die Höhe der unter dem Einfluss der Testsubstanz erzielten Kontraktion mit der Höhe der im letzten Vordurchgang erreichten Kontraktion verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die in der Vorkontrolle erreichte Kontraktion auf 50 % zu reduzieren (IC_{50}). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5 μl . Der DMSO-Anteil in der Badlösung entspricht 0,1 %.

Stimulation der rekombinanten löslichen Guanylatcyclase (sGC) in vitro

Die Untersuchungen zur Stimulation der rekombinanten löslichen Guanylatcyclase (sGC) und die erfindungsgemäßen Verbindungen mit und ohne Natriumnitroprussid sowie mit und ohne den Häm-abhängigen sGC-Inhibitor 1*H*-1,2,4-Oxadiazol-(4,3a)-chinoxalin-1-on (ODQ) wurden nach der in folgender Literaturstelle im Detail beschriebenen Methode durchgeführt: M. Hoenicka, E.M. Becker, H. Apeler, T. Sirichoke, H. Schroeder, R. Gerzer und J.-P. Stasch: Purified soluble guanylyl cyclase expressed in a baculovirus/Sf9 system: stimulation by YC-1, nitric oxide, and carbon oxide. *J. Mol. Med.* 77 (1999): 14-23.

Die Häm-freie Guanylatcyclase wurde durch Zugabe von Tween 20 zum Probenpuffer (0,5 % in der Endkonzentration) erhalten.

Die Aktivierung der sGC durch eine Prüfsubstanz wird als n-fache Stimulation der Basalaktivität angegeben.

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 77 -

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), enthält
5 sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Die Wirkstoff können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

10 Die therapeutisch wirksamen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

15 Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere den Verbindungen der allgemeinen Formel (I), auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Im Allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis
25 30 mg/kg Körpergewicht.

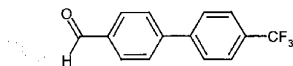
WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 78 -

Beispiele**Ausgangsverbindungen****5 Beispiel I**

4'-(Trifluormethyl)-1,1'-biphenyl-4-carbaldehyd



10

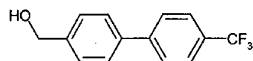
1 g (4,45 mmol) 1-Brom-4-(trifluormethyl)benzol und 0,73 g (4,9 mmol) 4-Formyl-phenylboronsäure werden in 30 ml Dimethoxyethan zusammengegeben und mit 15 ml 1M Natriumcarbonatlösung versetzt. Nach Zugabe von 110 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium-(0) wird 18 Stunden auf Rückflusstemperatur erhitzt. Die Reaktionslösung wird abgekühlt, Dichlormethan und Wasser wird zugegeben, die Mischung über Extrelut filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

15

Ausbeute: 87 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 7,70 (m, 6H), 8,00 (d, 2H), 10,00 (s, 1H).**20 Beispiel II**

[4'-(Trifluormethyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]methanol



25

970 mg (3,88 mmol) des Aldehyds I werden in Methanol gelöst und 150 mg (3,88 mmol) Lithiumaluminiumhydrid werden zugegeben, 2 Stunden bei Raumtem-

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 79 -

peratur gerührt, eingengt und Wasser zugegeben. Es wird 30 min gerührt und der Feststoff abfiltriert.

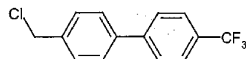
Ausbeute: 90 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1,75 (t, 1H), 4,80 (d, 2H), 7,40-7,90 (m, 8H).

5

Beispiel III

4-(Chlormethyl)-4'-(trifluormethyl)-1,1'-biphenyl



10

883 mg (3,49 mmol) des Alkohols II werden in Dichlormethan gelöst, 2,5 mL (35 mmol) POCl_3 werden zugegeben und die Lösung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt.

15

Ausbeute: 85 %.

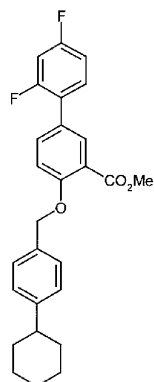
WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 80 -

Beispiel IV

4-[(4-Cyclohexylbenzyl)oxy]-2,4'-difluor-1,1'-biphenyl-3-carbonsäure-methylester



5

2 g (7,57 mmol) Diflunisalmethylester (CAS 55544-0-8) und 1,66 g (7,95 mmol) 4-Cyclohexylbenzylchlorid (CAS 4463-31-4) werden zusammen mit 1,26 g (9,08 mmol) Kaliumcarbonat in 30 ml Acetonitril zum Rückfluss erhitzt. Nach 10 Stunden wird der Ansatz eingedampft, mit Wasser und wenig Ether verrührt. Das Ungelöste wird abfiltriert. Es werden 3,13 g (95 % Ausbeute) eines blass rosa-farbenen Feststoffs erhalten.

R_f (Cyclohexan/Essigester 9:1): 0,27.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 1,18-1,47 (m, 5H), 1,68-1,80 (m, 5H), 2,47-2,53 (m, 1H, überdeckt vom DMSO-Signal), 3,82 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 7,13-7,21 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,31-7,42 (m, 5H), 7,53-7,62 (m, 1H), 7,67-7,70 (m, 1H), 7,81 (m, 1H).

MS (DCI, NH_3): 454 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

WO 02/070462

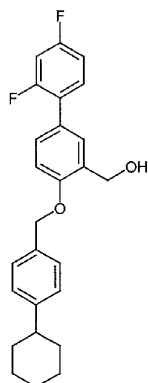
PCT/EP02/01941

- 81 -

Beispiel V

{4-[(4-Cyclohexylbenzyl)oxy]-2',4'-difluor-1,1'-biphenyl-3-yl}methanol

5



4,8 ml (4,8 mmol) einer 1-molaren Lösung von LiAlH_4 in Ether wird mit weiteren 20 ml Ether verdünnt. Zu dieser Lösung wird eine Lösung von 3 g (6,87 mmol) 4-[(4-Cyclohexylbenzyl)oxy]-2',4'-difluor-1,1'-biphenyl-3-carbonsäure-methylester in 20 ml Ether getropft. Dabei kommt das Reaktionsgemisch zum Sieden. Nach einer halben Stunde ohne externe Wärmezufuhr wird vorsichtig mit 40 ml einer 20 %igen Kalium-natrium-tartrat-Lösung versetzt. Es wird mit Ether verdünnt und nach kräftigem Schütteln die Etherphase abgetrennt. Nach Trocknen über Natriumsulfat, Filtrieren und Einrotieren wird das Rohprodukt in heißem Cyclohexan suspendiert und anschließend abgesaugt. Es werden 2,44 g (87 % Ausbeute) eines farblosen Feststoffs erhalten.

R_f (Cyclohexan/Essigester 9:1): 0,06.

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

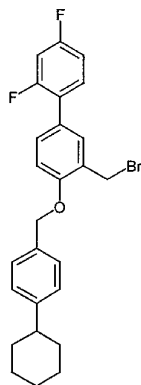
- 82 -

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 1,20-1,49 (m, 5H), 1,69-1,84 (m, 5H), 2,45-2,58 (m, 1H, überdeckt vom DMSO-Signal), 4,59 (d, 2H), 5,11 (t, 1H), 5,12 (s, 2H), 7,09-7,18 (m, 2H), 7,21-7,29 (m, 2H), 7,32-7,40 (m, 4H), 7,47-7,58 (m, 2H).
 MS (DCI, NH_3): 426,1 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

5

Beispiel VI

3'-(Brommethyl)-4'-[(4-cyclohexylbenzyl)oxy]-2,4-difluor-1,1'-biphenyl



10

Eine Lösung von 2,4 g (5,88 mmol) 4'-[(4-Cyclohexylbenzyl)oxy]-2',4'-difluor-1,1'-biphenyl-3-yl}methanol und 1,85 g (7,05 mmol) Triphenylphosphin in 30 ml Tetrahydrofuran wird mit 2,34 g (7,05 mmol) Tetrabrommethan versetzt. Dabei erwärmt sich das Reaktionsgemisch, und mit der Zeit fällt ein feiner weißer Niederschlag aus. Nach 20 Stunden wird von dem Niederschlag abfiltriert, das Filtrat einrotiert und durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester

15

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 83 -

200:1) gereinigt. Es werden 2,37 g (86 % Ausbeute) eines farblosen Feststoffs erhalten.

R_f (Cyclohexan/Essigester 4:1): 0,63.

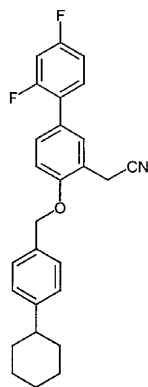
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 1,28-1,49 (m, 5H), 1,68-1,87 (m, 5H),
 5 2,47-2,60 (m, 1H, überdeckt vom DMSO-Signal), 4,73 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 7,17-7,63 (m, 10H).

MS (DCI, NH₃): 488 und 490 (M+NH₄⁺).

Beispiel VII

10

{4-[(4-Cyclohexylbenzyl)oxy]-2',4'-difluor-1,1'-biphenyl-3-yl}acetonitril



15 0,98 ml (7,3 mmol) Trimethylsilylcyanid werden in 10 ml Acetonitril gelöst und mit 7,3 ml (7,3 mmol) einer 1-molaren Lösung von Tetra-n-butylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran versetzt. Nach zwei Minuten wird eine Lösung von 2,3 g (4,88 mmol) 3'-(Brommethyl)-4'-[(4-cyclohexylbenzyl)oxy]-2,4-difluor-1,1'-biphenyl

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 84 -

in 10 ml Acetonitril hinzugefügt. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur ist die Reaktion beendet. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockene einrotiert und der Rückstand mit einem Gemisch aus Phosphatpufferlösung (pH 5,5) und Cyclohexan unter starkem Rühren suspendiert. Nach Absugen des Feststoffs werden 1,93 g (95 % Ausbeute) eines hell beigen Feststoffs erhalten.

R_f (Cyclohexan/Essigester 4:1): 0,34.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 1,27-1,49 (m, 5H), 1,68-1,83 (m, 5H), 2,45-2,59 (m, 1H, überdeckt vom DMSO-Signal), 3,96 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,13-7,61 (m, 10H).

MS (DCI, NH₃): 435,1 (M+NH₄⁺).

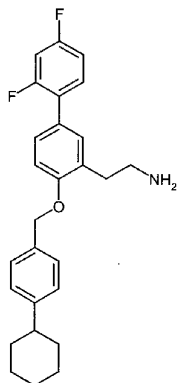
WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 85 -

Beispiel VIII

2-{4-[(4-Cyclohexylbenzyl)oxy]-2',4'-difluor-1,1'-biphenyl-3-yl}ethylamin



5

Eine Lösung von 1,65 g (3,96 mmol) {4-[(4-Cyclohexylbenzyl)oxy]-2',4'-difluor-1,1'-biphenyl-3-yl}acetonitril in 30 ml Tetrahydrofuran (THF) wird mit 4 ml (7,93 mmol) einer 2-molaren Boran-Dimethylsulfid-Komplex-Lösung in THF versetzt. Es wird 10 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten des Reaktionsgemisches wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert und nochmals kurz (ca. 5 Minuten) zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Einrotieren werden 1,65 g (98 % Ausbeute) eines farblosen Öls erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 1,23-1,43 (m, 7H), 1,68-1,81 (m, 5H), 2,47-2,53 (m, 1H, überdeckt vom DMSO-Signal), 2,70-2,81 (m, 4H), 5,11 (s, 2H), 7,11-7,19 (m, 2H), 7,24-7,39 (m, 7H), 7,49-7,57 (m, 1H).

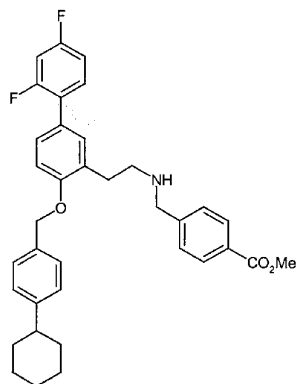
WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 86 -

Beispiel IX

4-[[2-[[4-[(4-Cyclohexylbenzyl)oxy]-2',4'-difluor-1,1'-biphenyl-3-yl)ethyl]amino]-methyl]benzoesäure-methylester



1,6 g (3,8 mmol) 2-[[4-[(4-Cyclohexylbenzyl)oxy]-2',4'-difluor-1,1'-biphenyl-3-yl)-ethylamin und 0,56 g (3,42 mmol) 4-Formylbenzoesäure-methylester werden in 50 ml Toluol 30 Minuten am Wasserabscheider gekocht. Anschließend wird das Toluol am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird in 20 ml Methanol aufgenommen unter Eiskühlung mit 0,22 g (5,69 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Nach 30 Minuten wird mit Phosphatpuffer-Lösung neutralisiert und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Einrotieren wird das Produkt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester 3:1) isoliert. Es werden 1,58 g (73% Ausbeute) eines farblosen Öls erhalten.

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 87 -

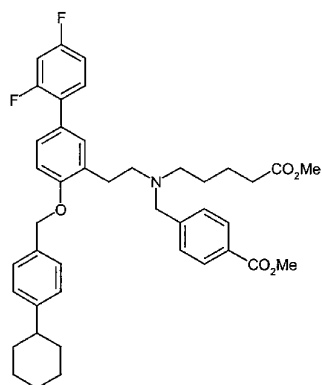
R_f (Cyclohexan/Essigester 1:1): 0,25.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 1,27-1,43 (m, 6H), 1,65-1,89 (m, 5H), 2,49-2,57 (m, 1H, überdeckt vom DMSO-Signal), 2,70-2,83 (m, 4H), 3,75 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 5,07 (s, 2H), 7,06-7,57 (m, 12H), 7,84 (d, 2H).

5 MS (ESI): 570 (M+H⁺), 1139 (2M+H⁺).

Beispiel X

10 4-{{[(2-{4-[(4-Cyclohexylbenzyl)oxy]-2',4'-difluor-1,1'-biphenyl-3-yl)ethyl}(5-methoxy-5-oxopentyl)amino]methyl}benzoesäure-methylester



15 Ein Gemisch von 1,55 g (2,72 mmol) 4-{{[(2-{4-[(4-Cyclohexylbenzyl)oxy]-2',4'-difluor-1,1'-biphenyl-3-yl)ethyl}amino]methyl}benzoesäure-methylester, 0,64 g (3,26 mmol) Bromvaleriansäure-methylester und 0,35 g (3,26 mmol) Natriumcarbonat wird in 20 ml Butyronitril zum Rückfluss erhitzt. Nach 30 Stunden wird der Ansatz eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser aufgenommen und mit Ether

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 88 -

extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Filtration und Einrotieren wird das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester 10:1) gereinigt. Es werden 1,3 g (70 % Ausbeute) eines farblosen Öls erhalten.

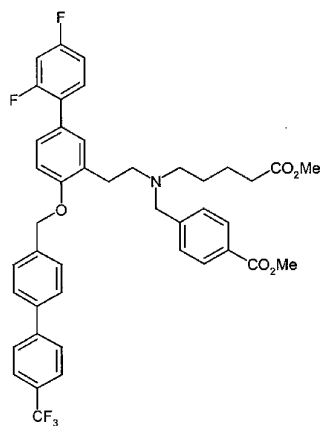
5 R_f (Cyclohexan/Essigester 1:1): 0,74.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 1,32-1,42 (m, 9H), 1,68-1,81 (m, 5H), 2,12-2,18 (m, 2H), 2,40-2,67 (m, 5H, teilweise überdeckt vom DMSO-Signal), 2,72-2,83 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 5,03 (s, 2H), 7,07-7,20 (m, 4H), 7,27-7,37 (m, 7H), 7,43-7,56 (m, 1H), 7,81 (d, 2H).

10 MS (ESI): 684 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel XI

15 4-[[[2-(2',4'-Difluor-4-[[4'-(trifluormethyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]methoxy]-1,1'-biphenyl-3-yl)ethyl](5-methoxy-5-oxopentyl)amino)methyl]benzoesäure-methylester



WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 89 -

Ausgehend von 4-(Chlormethyl)-4'-(trifluormethyl)-1,1'-biphenyl (Bsp. III) und Di-
 flunisalmethylester (CAS 55544-0-8) wird analog zu den in den Beispielen IV bis X
 beschriebenen Reaktionen 4-[[[2-(2',4'-Difluor-4-[[4'-(trifluormethyl)-1,1'-biphenyl-
 4-yl]methoxy]-1,1'-biphenyl-3-yl)ethyl](5-methoxy-5-oxopentyl)amino)methyl]-
 benzoessäure-methylester hergestellt.

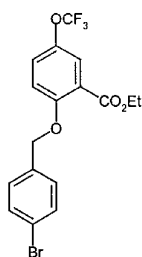
R_f (Cyclohexan/Essigester 1:1): 0,73.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 1,40 (m, 4H), 2,12 (t, 2H), 2,42 (t, 2H),
 2,61-2,70 (m, 2H), 2,78-2,87 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 5,17
 (s, 2H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,26-7,37 (m, 5H), 7,43-7,56 (m, 3H), 7,71-7,91 (m, 8H).

MS (ESI): 746 (M+H⁺).

Beispiel XII

2-[(4-Brombenzyl)oxy]-5-(trifluormethoxy)benzoessäure-methylester



Eine Lösung von 128 g (542,04 mmol) Ethyl-2-hydroxy-5-trifluormethoxy-benzoat
 und 162 g (650,45 mmol) 4-Brombenzylbromid in 1792 ml Acetonitril wird mit
 187 g (1355,11 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt und unter Argon 12 h
 zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen und Entfernen des Lösungsmittels wird das
 erhaltene Rohprodukt mittels Flashsäulenchromatographie gereinigt (Cyclohexan/-

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 90 -

Essigester 10:1 zu 2:1) und man erhält 180 g (429,40 mmol, 79 % Ausbeute) eines farblosen Feststoffs.

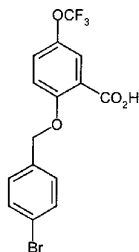
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,63-7,49 (4H, m), 7,42 (2H, d), 7,30 (1H, d), 5,19 (2H, s), 4,28 (2H, q), 1,24 (3H, t).

5 MS (DCI, NH₃): 436/438 (M+H⁺).

Beispiel XIII

2-[(4-Brombenzyl)oxy]-5-(trifluoromethoxy)benzoesäure

10



Eine Lösung von 8,4 g (20,04 mmol) 2-[(4-Brombenzyl)oxy]-5-(trifluoromethoxy)-benzoesäure-ethylester in 100 ml Dioxan und 45 ml Wasser wird mit 20 ml einer 45 %igen Lösung von NaOH in Wasser versetzt und 2 Stunden lang bei 90°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Dioxan abgezogen und die wässrige Phase wird mit 1-molarer Salzsäure angesäuert. Dabei fällt das Produkt aus, das abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet wird. Es werden 6,75 g (17,26 mmol, 86 % Ausbeute) eines weißen Feststoffs erhalten.

15

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,63-7,53 (3H, m), 7,52-7,41 (3H, m), 7,27 (1H, d), 5,21 (2H, s).

20

MS (DCI, NH₃): 408,1 (M+NH₄⁺).

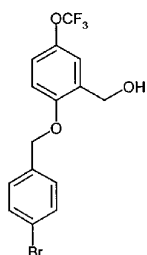
WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 91 -

Beispiel XIV

[2-[(4-Brombenzyl)oxy]-5-(trifluormethoxy)phenyl]methanol



5

In eine Lösung von 6,75 g (17,26 mmol) 2-[(4-Brombenzyl)oxy]-5-(trifluormethoxy)benzoesäure in 100 ml THF werden langsam bei RT 2,16 ml (21,57 mmol) einer Boran-Dimethylsulfid-Komplex-Lösung (10 Molar) zugetropft und über Nacht nachgerührt. Die Reaktionslösung wird mit Methanol gequenscht, auf 1/3 des Volumens eingeeengt und mit Diethylether verdünnt. Anschließend wird die organische Phase mit einer ges. NaHCO₃-Lösung, ges. NH₄Cl-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und bis zur Trockene eingeeengt. Es werden 5,99 g (15,64 mmol, 90 % Ausbeute) eines weißen Feststoffs erhalten.

10

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 7,51 (2H, d), 7,37-7,19 (4H, m), 6,86 (1H, d), 5,04 (2H, s), 4,71 (2H, s).

15

MS (DCI, NH₃): 394,1 (M+NH₄⁺).

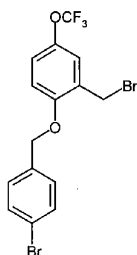
WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 92 -

Beispiel XV

1-[(4-Brombenzyl)oxy]-2-(brommethyl)-4-(trifluormethoxy)benzol



5 Eine Lösung von 6,15 g (23,47 mmol) Triphenylphosphin und 7,78 g (23,47 mmol) Tetrabrommethan in 200 ml THF wird mit einer Lösung von 5,9 g (15,64 mmol) [2-[(4-Brombenzyl)oxy]-5-(trifluormethoxy)phenyl]methanol in 100 ml THF versetzt. Nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz zur Trockene eingedampft, in Essigester aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Anschließend wird die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, bis zur Trockene eingedampft und das

10 erhaltene Produkt durch Flashchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester: 1:1) isoliert. Es werden 3,8 g (8,63 mmol, 55% Ausbeute) eines farblosen Öls erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7,54 (2H, d), 7,37 (2H, d), 7,28-7,20 (1H, m, teilweise verdeckt von CDCl_3), 7,12 (1H, dd), 6,87 (1H, d), 5,10 (2H, s), 4,51 (2H, s).

15

MS (DCI, NH_3): 458 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 475 ($\text{M}+\text{N}_2\text{H}_7^+$).

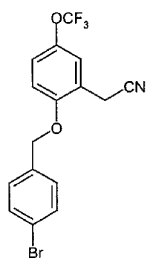
WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 93 -

Beispiel XVI

[2-[(4-Bromobenzyl)oxy]-5-(trifluoromethoxy)phenyl]acetonitril



5 Zu einer Lösung von 3,80 g (8,64 mmol) 1-[(4-Bromobenzyl)oxy]-2-(bromomethyl)-4-(trifluormethoxy)benzol in 40 ml trockenem Acetonitril werden 1,62 ml (12,95 mmol) Trimethylsilylcyanid und 12,95 ml (12,95 mmol) einer 1-*N*-Tetra-*n*-butylammoniumfluoridlösung in THF langsam zugetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz bis zur Trockene einrotiert und das erhaltene Rohprodukt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/Essigester 10:1)

10 aufgereinigt. Es werden 3,32 g (8,59 mmol, 99 % Ausbeute) eines farblosen Öls erhalten.

MS (CI, pos): 403,3 ($M+NH_4^+$).

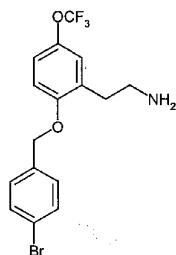
WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 94 -

Beispiel XVII

2-[2-[(4-Brombenzyl)oxy]-5-(trifluormethoxy)phenyl]ethylamin



5 In eine Lösung von 1 g (2,59 mmol) 2-[2-[(4-Brombenzyl)oxy]-5-(trifluormethoxy)-phenyl]acetonitril in 20 ml THF werden langsam bei RT 0,52 ml (5,18 mmol) einer Boran-Dimethylsulfid-komplex-Lösung (10 Molar) zugetropft und über Nacht nachgerührt. Die Reaktionslösung wird mit Methanol gequenscht, auf 1/3 des Volumens eingeeengt und mit Diethylether verdünnt. Anschließend wird die organische Phase mit einer ges. NaHCO₃-Lösung, ges. NH₄Cl-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und bis zur Trockene eingeeengt. Es werden 320 mg

10 (0,82 mmol, 31% Ausbeute) eines farblosen Öls erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 7,52 (2H, d), 7,29 (2H, d), 7,46 (2H, d), 7,03 (2H, d), 6,83 (1H, d), 5,01 (2H, s), 2,98 (2H, t), 2,79 (2H, t).

MS (DCI, NH₃): 407 (M+NH₄⁺), 389,8/391,7 (M+H⁺).

15

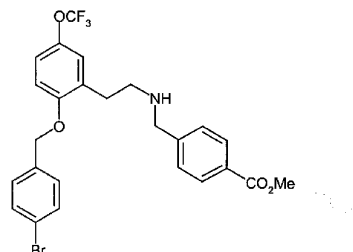
WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 95 -

Beispiel XVIII

Methyl-4-[(2-[(4-bromobenzyl)oxy]-5-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)-
amino)methyl]benzoat



- 5 Nach Zugabe von 0,245 ml (4,27 mmol) Essigsäure bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 1 g (2,56 mmol) 2-[(4-Brombenzyl)oxy]-5-(trifluormethoxy)phenyl]-ethylamin und 350 mg (2,14 mmol) 4-Formylbenzoesäure-methylester in 10 ml Methanol wird die Reaktionslösung 3 Stunden bei 65°C gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf 0°C abgekühlt und mit 270 mg (4,27 mmol) Natrium-
- 10 cyanoborhydrid und 0,245 ml (4,27 mmol) Essigsäure versetzt. Nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz mit 1-N-HCl auf pH 1 angesäuert und anschließend mit 1-N-NaOH-Lösung auf pH 11 eingestellt. Nach Zugabe von 20 ml Wasser wird mit Essigester extrahiert, das organische Extrakt wird mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration wird das
- 15 Lösemittel im Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt mittels Flash-chromatographie (Cyclohexan/Essigester 10:2) gereinigt. Es werden 690 mg (1,28 mmol, 60 % Ausbeute) eines farblosen Öls erhalten.
- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,88 (2H, d), 7,57 (2H, d), 7,43-7,32 (4H, m), 7,21-7,11 (2H, m), 7,08 (1H, d), 5,09 (2H, s), 3,86 (3H, s), 3,78 (2H, s), 2,82-2,67 (4H m).
- 20 MS (ESI): 538/540 (M+H⁺).

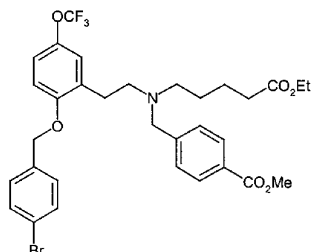
WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 96 -

Beispiel XIX

4-[(2-[2-[(4-Brombenzyl)oxy]-5-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]amino)methyl]benzoesäure-methylester



- 5 Eine Lösung von 690 mg (1,28 mmol) 4-[(2-[2-[(4-Brombenzyl)oxy]-5-(trifluor-
methoxy)phenyl]ethyl]amino)methyl]benzoesäure-methylester und 290 mg
(1,41 mmol) 5-Bromvaleriansäure-methylester in 10 ml Acetonitril wird mit 160 mg
(1,54 mmol) wasserfreiem Natriumcarbonat versetzt und 12 Stunden lang zum
Rückfluss erhitzt. Anschließend wird der Ansatz eingedampft, mit Essigester auf-
10 genommen und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄, Filtration und
Einengen wird das Produkt durch Flashchromatographie (Cyclohexan/Essigester
10:1) gereinigt. Es werden 560 mg (0,84 mmol, 65 % Ausbeute) eines farblosen Öls
erhalten.
- ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,81 (2H, d), 7,54 (2H, d), 7,37-7,25 (4H,
m), 7,21-7,11 (2H, m), 7,08-6,99 (1H, m), 5,01 (2H, s), 4,01 (2H, q), 3,82 (3H, s),
15 3,60 (2H, s), 2,82-2,69 (2H, m), 2,67-2,54 (2H, m), 2,39 (2H, t), 2,12 (2H, t), 1,46-
1,28 (4H, m), 1,19 (3H, t).
- MS (ESI): 666/668 (M+H⁺).

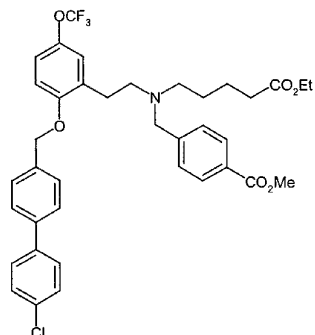
WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 97 -

Beispiel XX

4-({[2-[2-[(4'-Chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)methoxy]-5-(trifluormethoxy)phenyl]-ethyl](5-ethoxy-5-oxopentyl)amino)methyl}benzoesäure-methylester



- 5 100 mg (0,15 mmol) 4-({[2-[2-[(4-Brombenzyl)oxy]-5-(trifluormethoxy)phenyl]-ethyl](5-ethoxy-5-oxopentyl)amino)methyl}benzoesäure-methylester werden in 2 ml 1,2-Dimethoxyethan gelöst und unter Argon mit 29 mg (0,18 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure, 8 mg (0,01 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid und mit 170 µl einer 2-molaren Na₂CO₃-Lösung in Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch
- 10 wird anschließend 12 h unter Rückfluss gerührt. Nachfolgend wird der Ansatz abgekühlt und über 3g Extrelute filtriert, mit Dichlormethan gewaschen und einrotiert. Das erhaltene Produkt wird durch Säulenchromatographie (Gradient: Cyclohexan zu Cyclohexan/Essigester 2:1) gereinigt. Es werden 71 mg (0,10 mmol, 67 % Ausbeute) eines farblosen Öls erhalten.
- 15 R_f (Cyclohexan/Essigester 2:1): 0,48.
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,79 (2H, d), 7,68 (4H, t), 7,51 (2H, d), 7,42 (2H, d), 7,31 (2H, d), 7,24-7,12 (3H, m), 5,10 (2H, s), 3,98 (2H, q), 3,80 (3H, s), 3,59 (2H, s), 2,89-2,71 (2H, m), 2,69-2,56 (2H, m), 2,39 (2H, t), 2,11 (2H, t), 1,47-1,29 (4H, m), 1,10 (3H, t).
- 20 MS (ESI): 698 (M+H⁺).

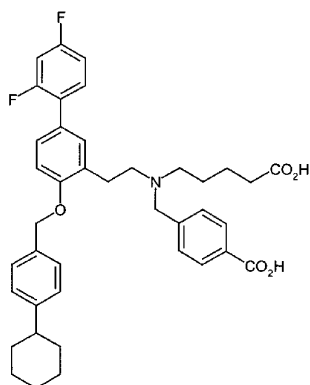
WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 98 -

Synthesebeispiele**Beispiel 1**

5 4-{{(4-Carboxybutyl)(2-{{(4-cyclohexylbenzyl)oxy}-2',4'-difluor-1,1'-biphenyl-3-yl)ethyl)amino)methyl}benzoesäure



10 Eine Lösung von 1,2 g (1,75 mmol) 4-{{(2-{{(4-Cyclohexylbenzyl)oxy}-2',4'-difluor-1,1'-biphenyl-3-yl)ethyl)(5-methoxy-5-oxopentyl)amino)methyl}benzoesäuremethylester in einem Gemisch aus jeweils 5 ml Tetrahydrofuran und Methanol wird mit 20 ml 2-molarer Natronlauge versetzt und auf 60-70°C erwärmt. Nach acht Stunden lässt man auf Raumtemperatur kommen. Es wird mit verdünnter Salzsäure auf pH 5 angesäuert, etwas Essigester hinzugefügt und einige Minuten bei gerührt.

15 Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und nacheinander mit Wasser, wenig THF und Ether gewaschen. Es werden 0,95 g (83 % Ausbeute) eines weissen Feststoffs erhalten.

Schmelzpunkt: > 240°C.

R_f (Essigester/Methanol 10:1): 0,18.

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

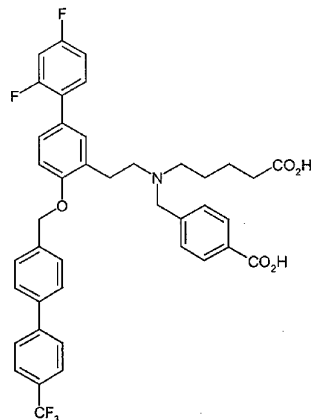
- 99 -

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 1,19-1,43 (m, 9H), 1,68-1,78 (m, 5H), 2,09 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,48 (m, 1H, überdeckt vom DMSO-Signal), 2,62 (dd, 2H), 2,78 (dd, 2H), 3,61 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 7,08-7,20 (m, 4H), 7,28-7,32 (m, 7H), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,80 (d, 2H), 12,23 (breit, 2H).

5 MS (ESI): 656,3 (M+H⁺).

Beispiel 2

4-({(4-Carboxybutyl)[2-(2',4'-difluor-4-{[4'-(trifluormethyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-methoxy}-1,1'-biphenyl-3-yl)ethyl]amino)methyl}benzoesäure



10

Analog wie für Bsp. 1 beschrieben werden aus 570 mg (0,76 mmol) 4-({[2-(2',4'-Difluor-4-{[4'-(trifluormethyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]methoxy}-1,1'-biphenyl-3-yl)ethyl]-(5-methoxy-5-oxopentyl)amino)methyl}benzoesäure-methylester 360 mg (66 % Ausbeute) Produkt als weisser Feststoff erhalten.

15

Schmelzpunkt: >240°C.

R_f (Essigester/Methanol 10:1): 0,18.

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

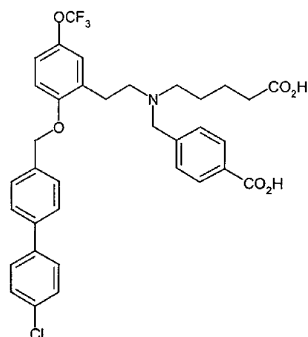
- 100 -

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 1,42 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 7,11-7,17 (m, 2H), 7,28-7,37 (m, 5H), 7,48-7,53 (m, 3H), 7,70-7,90 (m, 8H), 12,36 (breit, 2H).
MS (ESI): 718,5 (M+H⁺).

5

Beispiel 3

4-[[[(4-Carboxybutyl){2-[[2-[(4'-chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)methoxy]-5-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}amino)methyl]benzoesäure



- 10 Eine Lösung von 53 mg (0,08 mmol) 4-[[[2-[[2-[(4'-Chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-methoxy]-5-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]{5-ethoxy-5-oxopentyl}amino)methyl]-benzoesäure-methylester in 2,0 ml Dioxan und 1 ml Wasser wird mit 22 µl einer 45 %igen Lösung von NaOH in Wasser versetzt und 12 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Dioxan abgezogen und die wässrige Phase wird mit 1-molarer Salzsäure auf pH 4 bis 5 eingestellt. Dabei fällt das Produkt aus, das abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet wird. Es werden 45 mg (0,07 mmol, 90 % Ausbeute) eines weißen Feststoffs erhalten.

15

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,80 (2H, d), 7,69 (2H, d), 7,53 (2H, d), 7,50 (2H, d), 7,42 (2H, d), 7,29 (2H, d), 7,17 (2H, d), 7,08 (1H, d), 5,11 (2H, s), 3,59-

WO 02/070462

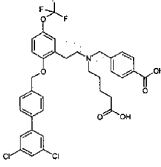
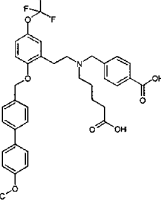
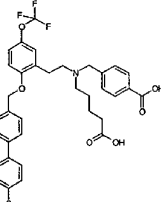
PCT/EP02/01941

- 101 -

3,43 (2H, s, breit), 2,86-2,70 (2H, m), 2,69-2,58 (2H, m), 2,41 (2H, t), 2,09 (2H, t), 1,49-1,31 (4H, m).

MS (ESI): 656 (MH⁺).

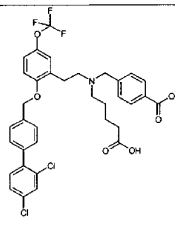
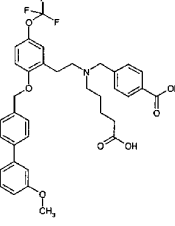
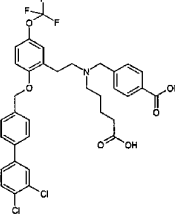
5 Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Bsp. Nr.	MW [g/mol]	Struktur	¹ H-NMR-Spektrum δ [ppm] DMSO-d ₆	Massen-spektrum
4	690,54		7,79 (2H, d), 7,77-7,69 (4H, m), 7,59 (1H, t), 7,46 (2H, d), 7,29 (2H, d), 7,17 (2H, d), 7,08 (1H, d), 5,12 (2H, s), 3,61 (2H, s), 2,84-2,72 (2H, m), 2,69-2,57 (2H, m), 2,40 (2H, t), 2,08 (2H, t), 1,46-1,31 (4H, m). (300 MHz)	MS (ESI): 690 (M ⁺ H ⁺).
5	651,67		7,70 (2H, d), 7,59 (4H, d), 7,40 (2H, d), 7,29 (2H, d), 7,16 (2H, d), 7,09 (1H, d), 7,01 (2H, d), 5,07 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,61 (2H, s), 2,82-2,70 (2H, m), 2,69-2,56 (2H, m), 2,41 (2H, t), 2,09 (2H, t), 1,47-1,32 (4H, m). (300 MHz)	MS (ESI): 652 (M ⁺ H ⁺).
6	667,74		7,81 (2H, d), 7,68-7,57 (4H, m), 7,41 (2H, d), 7,38-7,24 (4H, m), 7,19-7,01 (3H, m), 5,08 (2H, s), 3,61 (2H, s), 3,54 (3H, s), 2,82-2,69 (2H, m), 2,68-2,55 (2H, m), 2,43 (2H, t), 2,09 (2H, t), 1,48-1,30 (4H, m). (300 MHz)	MS (ESI): 668 (M ⁺ H ⁺).

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

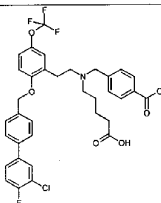
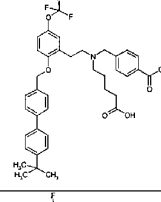
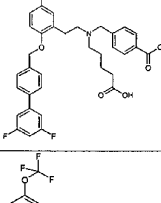
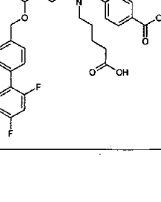
- 102 -

Bsp. Nr.	MW [g/mol]	Struktur	¹ H-NMR-Spektrum δ [ppm] DMSO-d ₆	Massen-spektrum
7	690,54		7,80 (2H, d), 7,72 (1H, d), 7,54-7,38 (6H, m), 7,30 (2H, d), 7,18 (2H, d), 7,10 (1H, d), 5,11 (2H, s), 3,61 (2H, s) 2,86-2,75 (2H, m), 2,69-2,56 (2H, m), 2,41 (2H, t), 2,09 (2H, t), 1,46-1,30 (4H, m). (300 MHz)	MS (ESI): 690 (MH ⁺).
8	651,67		7,80 (2H, d), 7,64 (2H, d), 7,43 (2H, d), 7,35 (1H, d), 7,30 (2H, d), 7,23-7,06 (4H, m), 6,94 (1H, dd), 5,09 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,61 (2H, s) 2,81-2,74 (2H, m), 2,68-2,58 (2H, m), 2,41 (2H, t), 2,09 (2H, t), 1,46-1,32 (4H, m). (300 MHz)	MS (ESI): 652 (M+H ⁺).
9	690,54		12,4 (2H, breit), 7,91 (1H, d), 7,79 (2H, d), 7,74-7,55 (4H, m), 7,47 (2H, d), 7,29 (2H, d), 7,16 (2H, d), 7,08 (1H, d), 5,11 (2H, s), 3,61 (2H, s) 2,84-2,71 (2H, m), 2,68-2,56 (2H, m), 2,41 (2H, t), 2,08 (2H, t), 1,47-1,31 (4H, m). (300 MHz)	MS (ESI): 690 (MH ⁺).

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

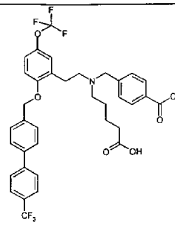
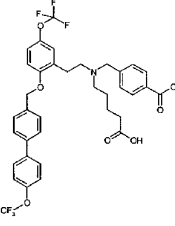
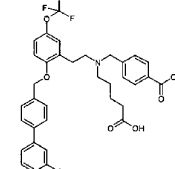
- 103 -

Bsp. Nr.	MW [g/mol]	Struktur	¹ H-NMR-Spektrum δ [ppm] DMSO-d ₆	Massen-spektrum
10	674,08		7,88 (1H, dd), 7,79 (2H, d), 7,77 (3H, d), 7,50 (1H, d), 7,44 (2H, d), 7,30 (2H, d), 7,21-7,12 (2H, m), 7,08 (1H, d), 5,10 (2H, s), 3,61 (2H, s), 2,84-2,69 (2H, m), 2,68-2,57 (2H, m), 2,40 (2H, t), 2,08 (2H, t), 1,48-1,31 (4H, m). (300 MHz)	MS (ESI): 674 (MH ⁺).
11	677,76		7,81 (2H, d), 7,66-7,52 (4H, m), 7,50-7,39 (3H, m), 7,38-7,27 (3H, m), 7,20-7,01 (3H, m), 5,09 (2H, s), 3,61 (2H, s), 2,83-2,69 (2H, m), 2,68-2,56 (2H, m), 2,41 (2H, t), 2,09 (2H, t), 1,46-1,34 (4H, m), 1,31 (9H, s). (300 MHz)	MS (ESI): 678 (MH ⁺).
12	657,63		12,4 (2H, breit), 7,80 (2H, d), 7,71 (2H, d), 7,51-7,49 (4H, m), 7,40 (2H, d), 7,23-7,05 (4H, m), 5,11 (2H, s), 3,60 (2H, s), 2,84-2,71 (2H, m), 2,68-2,58 (2H, m), 2,40 (2H, t), 2,07 (2H, t), 1,48-1,31 (4H, m). (300 MHz)	MS (ESI): 658 (M+H ⁺).
13	657,63		12,3 (2H, breit), 7,79 (2H, d), 7,61-7,40 (5H, m), 7,39-7,25 (3H, m), 7,22-7,05 (4H, m), 5,10 (2H, s), 3,61 (2H, s), 2,84-2,71 (2H, m), 2,68-2,57 (2H, m), 2,40 (2H, t), 2,07 (2H, t), 1,48-1,31 (4H, m). (300 MHz)	MS (ESI): 658 (M+H ⁺).

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

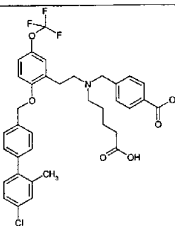
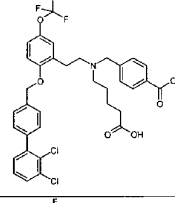
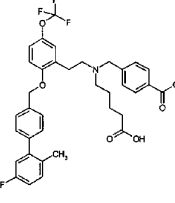
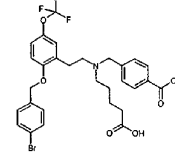
- 104 -

Bsp. Nr.	MW [g/mol]	Struktur	¹ H-NMR-Spektrum δ [ppm] DMSO-d ₆	Massen- spektrum
14	689,65		12,3 (2H, breit), 7,88 (2H, d), 7,80 (4H, d), 7,71 (2H, d), 7,49 (2H, d), 7,30 (2H, d), 7,17 (2H, d), 7,09 (1H, d), 5,11 (2H, s), 3,60 (2H, s) 2,84-2,72 (2H, m), 2,70-2,57 (2H, m), 2,42 (2H, t), 2,09 (2H, t), 1,48-1,31 (4H, m). (300 MHz)	MS (ESI): 690 (M+H+).
15	705,65		7,84-7,73 (4H, m), 7,66 (2H, d), 7,50-7,39 (4H, m), 7,30 (2H, d), 7,17 (2H, d), 7,08 (1H, d), 5,10 (2H, s), 3,61 (2H, s) 2,83-2,70 (2H, m), 2,69-2,59 (2H, m), 2,41 (2H, t), 2,10 (2H, t), 1,49-1,31 (4H, m). (300 MHz)	MS (ESI): 706 (M+H+).
16	656,09		12,3 (1H, breit), 9,86 (1H, breit), 7,80 (2H, d), 7,75-7,49 (4H, m), 7,55-7,39 (4H, m), 7,29 (2H, d), 7,21-7,04 (3H, m), 5,10 (2H, s), 3,60 (2H, s) 2,85-2,71 (2H, m), 2,69-2,57 (2H, m), 2,42 (2H, t), 2,10 (2H, t), 1,49-1,31 (4H, m). (300 MHz)	MS (ESI): 656 (M+H+).

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 105 -

Bsp. Nr.	MW [g/mol]	Struktur	¹ H-NMR-Spektrum δ [ppm] DMSO-d ₆	Massen- spektrum
17	670,12		12,3 (2H, breit), 7,80 (2H, d), 7,42 (2H, d), 7,38 (1H, d), 7,36-7,25 (5H, m), 7,21-7,07 (4H, m), 5,11 (2H, s), 3,61 (2H, s), 2,84-2,74 (2H, m), 2,69-2,58 (2H, m), 2,41 (2H, t), 2,20 (3H, s), 2,09 (2H, t), 1,47-1,31 (4H, m). (300 MHz)	MS (ESI): 670 (M+H+).
18	690,54		12,3 (2H, breit), 7,79 (2H, d), 7,66 (1H, dd), 7,51-7,26 (8H, m), 7,21-7,04 (3H, m), 5,11 (2H, s), 3,62 (2H, s), 2,86-2,71 (2H, m), 2,70-2,57 (2H, m), 2,42 (2H, t), 2,10 (2H, t), 1,48-1,31 (4H, m). (300 MHz)	MS (ESI): 690 (M+H+).
19	653,67		In CDCl ₃ : 7,93 (2H, d), 7,41 (4H, d), 7,29 (2H, d), 7,17 (1H, dd), 7,08 (2H, d), 6,96-6,81 (3H, m), 5,08 (2H, s), 3,91 (2H, s), 3,11-2,88 (4H, m), 2,69 (2H, t), 2,21 (2H, t), 2,18 (3H, s), 1,68-1,41 (4H, m). (300 MHz)	MS (ESI): 654 (M+H+).
20	624,45		12,3 (2H, breit), 7,80 (2H, d), 7,56 (2H, d), 7,30 (4H, t), 7,14 (2H, d), 7,05 (1H, d), 5,05 (2H, s), 3,60 (2H, s), 2,82-2,69 (2H, m), 2,67-2,54 (2H, m), 2,40 (2H, t), 2,08 (2H, t), 1,48-1,29 (4H, m). (300 MHz)	MS (ESI): 624,2 / 626,2 (M+H+).

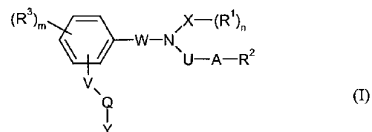
WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 106 -

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin

V fehlt, O, NR⁴, NR⁴CONR⁴, NR⁴CO, NR⁴SO₂, COO, CONR⁴ oder S(O)_n bedeutet,

worin

R⁴ unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

o 0, 1 oder 2 bedeutet,

Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_n, NR⁵, CO, NR⁵SO₂ oder CONR⁵ ent-

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 107 -

halten können, und ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter Bildung eines drei- bis achtegliedrigen Rings miteinander verbunden sein können,

worin

R^5 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

p 0, 1 oder 2 bedeutet,

Y Wasserstoff, NR^8R^9 , Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können, wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, CN, SR^6 , NO_2 , NR^8R^9 , NR^7COR^{10} , $NR^7CONR^7R^{10}$ oder $CONR^{11}R^{12}$ substituiert sein können,

worin

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 108 -

- 5 R^6 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 10 R^7 unabhängig von einem gegebenenfalls vorhandenen weiteren Rest R^7 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 15 R^8, R^9, R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Arylalkyl mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{13} bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch
- 20 Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , $NHCOR^7$, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
- 25 worin
- R^{13} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach
- 30 durch Halogen, CN, NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halo-

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 109 -

genalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

oder zwei Substituenten aus R^8 und R^9 oder R^{11} und R^{12} miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann,

R^{10} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , $NHCOR^7$, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen gesättigten Carbocyclus mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sein können, die auch über N gebunden sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO_2 , NR^7 , SO_2NR^7 , $CONR^7$, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 110 -

5 verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy, Carbonylalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Halogen, SR^6 , CN, NO_2 , NR^8R^9 , $CONR^{15}R^{16}$ oder $NR^{14}COR^{17}$ substituiert sein können,

worin

10 R^{14} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 R^{15}, R^{16} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{18} bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , $NHCOR^7$, Alkyl, 20 Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, worin

25 R^{18} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , $NHCOR^7$, Alkyl, 30 Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 111 -

und

5 R^{17} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

15 und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

20 R^3 SR¹⁷, SO₂R¹⁷, gegebenenfalls durch ein oder zwei Halogenatome substituiertes Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Heteroaryl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkoxy mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, CONH₂, CONR¹⁷R¹⁷, SO₂NH₂, SO₂NR¹⁷R¹⁷, Alkoxyalkoxy mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, NHCOOR¹⁷NR¹⁷COOR¹⁷, NHCOR¹⁷, NHSO₂R¹⁷NR¹⁷SOR¹⁷, NHCONH₂, NR¹⁷CONR¹⁷R¹⁷, OCONR¹⁷R¹⁷, OSO₂R¹⁷, C₂₋₁₂-Alkenyl oder C₂₋₁₂-Alkyl bedeutet, wobei zusätzlich zu einem der vorstehenden Reste ein Rest aus der

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 112 -

5 Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO₂ oder NR¹⁹R²⁰, umfasst sein kann;

worin

10 R¹⁹ und R²⁰ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

m eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

15 W geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine Gruppe aus O, S(O)_q, NR²¹, CO oder CONR²¹ enthalten können, oder CO, NHCO oder OCO bedeutet,

20

worin

q 0, 1 oder 2 bedeutet,

25 R²¹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

30 U geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 113 -

- A Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,
 5 welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Halogenalkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO₂ oder NR²²R²³ substituiert sein können,
- 10 worin
- R²² und R²³ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen,
 15 Carbonylalkyl oder Sulfonylalkyl bedeuten,
- R² Tetrazolyl, COOR²⁴ oder CONR²⁵R²⁶ bedeutet,
- 20 worin
- R²⁴ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen
- 25 R²⁵ und R²⁶ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R²⁷ bedeuten,
- 30 worin

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 114 -

5 R²⁷ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

10 oder R²⁵ und R²⁶ zusammen ein fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden, der N oder O enthalten kann,

15 X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus O, S(O)_n, NR²⁸, CO oder CONR²⁹, Aryl oder Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen enthalten können, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Ketten durch eine Alkylkette unter Bildung eines drei- bis achtgliedrigen Rings miteinander verbunden sind,

20 worin

25 r 0, 1 oder 2 bedeutet,

 R²⁸ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 115 -

R^{29} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 n 1 oder 2 bedeutet;

R^1 Tetrazolyl, COOR^{30} oder $\text{CONR}^{31}\text{R}^{32}$ bedeutet,

 worin

10

R^{30} Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen

15

R^{31} und R^{32} jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{33} bedeuten,

 worin

20

R^{33} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

sowie deren Stereoisomere und Salze.

30

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 116 -

2. Verbindungen nach Anspruch 1,

worin

5 V fehlt, O, NR^4 , NR^4CONR^4 , NR^4CO , NR^4SO_2 , COO , CONR^4 oder S(O)_6 bedeutet,

worin

10 R^4 unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R^4 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

20 o 0, 1 oder 2 bedeutet,

25 Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_6 , NR^5 , CO, NR^5SO_2 oder CONR^5 enthalten können, und ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter Bildung eines drei- bis achtegliedrigen Rings miteinander verbunden sein können,

30

worin

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 117 -

- 5 R^5 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
- p 0, 1 oder 2 bedeutet,
- 10 Y Wasserstoff, NR^8R^9 , Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können,
- 15 wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, CN, SR^6 , NO_2 , NR^8R^9 , NR^7COR^{10} , $NR^7CONR^7R^{10}$ oder $CONR^{11}R^{12}$ substituiert sein können,
- 20 worin
- 25 R^6 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 30

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 118 -

R^7 unabhängig von einem gegebenenfalls vorhandenen weiteren Rest R^7 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^8, R^9, R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Arylalkyl mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{13} bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , $NHCOR^7$, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

worin

R^{13} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

oder zwei Substituenten aus R^8 und R^9 oder R^{11} und R^{12} miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann,

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 119 -

R^{10} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis
 zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes
 Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10
 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1
 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der
 Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlen-
 stoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin
 durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl,
 Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6
 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit
 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten
 Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Hetero-
 atomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sein können, die
 auch über N gebunden sein können,
 welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁷,
 SO₂NR⁷, CONR⁷, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, gerad-
 kettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweig-
 tem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, gerad-
 kettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder
 verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden
 sein können und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweig-
 tes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder
 verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogen-
 alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy, Carbonylalkyl
 oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 6
 Kohlenstoffatomen, Halogen, SR⁶, CN, NO₂, NR⁸R⁹, CONR¹⁵R¹⁶ oder
 NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 120 -

worin

R¹⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R¹⁵, R¹⁶ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R¹⁸ bedeuten,

worin

R¹⁸ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und

R¹⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 121 -

oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

5 und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

10 R^3 SR^{17} , SO_2R^{17} , gegebenenfalls durch ein oder zwei Halogenatome substituiertes Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Heteroaryl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkoxy mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, $CONH_2$, $CONR^{17}R^{17}$, SO_2NH_2 , $SO_2NR^{17}R^{17}$, Alkoxyalkoxy mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, $NHCOOR^{17}NR^{17}COOR^{17}$, $NHCOR^{17}$, $NHSO_2R^{17}$, $NR^{17}SOR^{17}$, $NHCONH_2$, $NR^{17}CONR^{17}R^{17}$, $OCOR^{17}R^{17}$, OSO_2R^{17} , C_{2-12} -Alkenyl oder C_{2-12} -Alkynyl bedeutet, wobei zusätzlich zu einem der vorstehenden Reste ein Rest aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO_2 oder $NR^{19}R^{20}$, umfasst sein kann;

worin

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 122 -

R^{19} und R^{20} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

5 m eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

W geradkettiges oder verzweigtes Alkylen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10 U $-CH_2-$ bedeutet,

A Phenyl oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

15 welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, substituiert sein können,

20 R^2 $COOR^{24}$ bedeutet,

worin

25 R^{24} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

30 X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyl, Phenyloxy, O, CO oder $CONR^{29}$ enthalten können,

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 123 -

worin

R²⁹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

n 1 oder 2 bedeutet;

R¹ COOR³⁰ bedeutet,

worin

R³⁰ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

3. Verbindungen nach Anspruch 1,

worin

V fehlt, O, S oder NR⁴ bedeutet,

worin

R⁴ Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

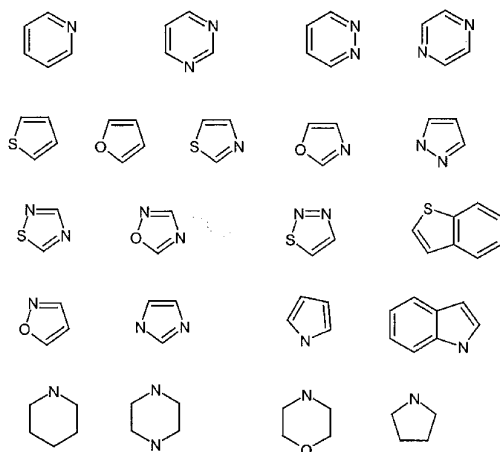
Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die einfach durch Halogen substituiert sein können,

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 124 -

Y H, NR^8R^9 , Cyclohexyl, Phenyl, Naphtyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



5 bedeutet, die auch über N gebunden sein können,
 wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO_2 , SR^6 , NR^8R^9 , $\text{NR}^7\text{COR}^{10}$ oder $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ substituiert sein können,
 10
 15 worin

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

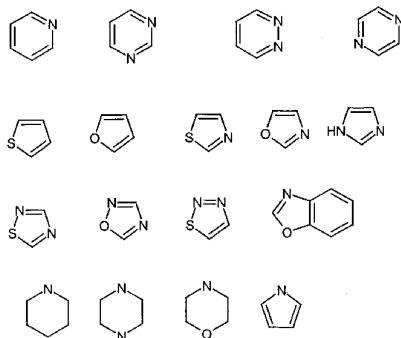
- 125 -

- 5 R^6 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R^7 Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 10 R^8, R^9, R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten, wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, s- Butyl, i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetyl-
 15 amino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein kann,
- oder zwei Substituenten aus R^8 und R^9 oder R^{11} und R^{12} miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,
- 20 R^{10} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet, wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetyl-
 25 amino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein kann;
- und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 126 -



substituiert sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁴,
 5 SO₂NR⁷, CONR⁷, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, gerad-
 kettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder ver-
 zweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy,
 geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder
 10 verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 4 Kohlenstoffatomen gebunden
 sein können und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder ver-
 zweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges
 oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes
 Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils
 15 bis zu 4 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, CN, SCH₃, OCF₃, NO₂,
 NR⁸R⁹ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

worin

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 127 -

R¹⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 und

R¹⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl, Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetyl-
 15 amino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O
 20 anneliert sein können,

R³ SR¹⁷, SO₂R¹⁷, gegebenenfalls durch ein oder zwei Halogenatome substituiertes Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Heteroaryl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkoxy mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, CONH₂, CONR¹⁷R¹⁷, SO₂NH₂,
 25 SO₂NR¹⁷R¹⁷, Alkoxyalkoxy mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylalkyl mit bis
 30

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 128 -

zu 12 Kohlenstoffatomen, NHCOOR^{17} , $\text{NR}^{17}\text{COOR}^{17}$, NHCOR^{17} ,
 $\text{NHSO}_2\text{R}^{17}$, $\text{NR}^{17}\text{SOR}^{17}$, NHCONH_2 , $\text{NR}^{17}\text{CONR}^{17}\text{R}^{17}$, $\text{OCONR}^{17}\text{R}^{17}$,
 $\text{OSO}_2\text{R}^{17}$, C_{2-12} -Alkenyl oder C_{2-12} -Alkynyl bedeutet, wobei zusätzlich
 5 aus Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl,
 geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder ver-
 zweigtes Alkoxy, oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlen-
 stoffatomen, CN, NO_2 oder $\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, umfasst sein kann;

10 worin

R^{19} und R^{20} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges
 oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder
 Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

15

m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,

W CH_2 , $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ bedeutet,

20

U $-\text{CH}_2-$ bedeutet,

A Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder Thiazolyl bedeutet, das gegebenenfalls
 ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-
 Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF_3 , Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert
 25 sein kann,

R^2 COOR^{24} bedeutet,

worin

30

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 129 -

- R^{24} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 5 X geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyl, Phenyloxy, O, CO oder CONR³⁰ enthalten können,
- 10 worin
- R^{30} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 15 n 1 oder 2 bedeutet,
- R^1 COOR³⁵ bedeutet,
- 20 worin
- R^{35} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.
4. Verbindungen nach Anspruch 1,
- 25 worin
- V O bedeutet,
- 30 Q geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradket-

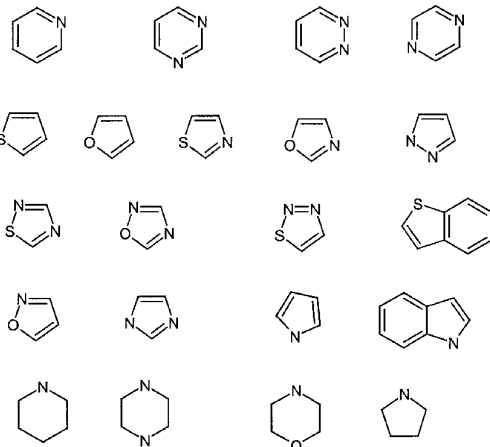
WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 130 -

tiges oder verzweigtes Alkindiyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die einfach durch Halogen substituiert sein können,

Y H, Cyclohexyl, Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



5

bedeutet,

10

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoff-

15

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 131 -

atomen, F, Cl, Br, I, NO₂, SR⁶, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰ oder CONR¹¹R¹² substituiert sein können,

worin

5

R⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

R⁷ Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15

R⁸, R⁹, R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten,

wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann,

20

oder zwei Substituenten aus R⁸ und R⁹ oder R¹¹ und R¹² miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,

25

R¹⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet,

wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann;

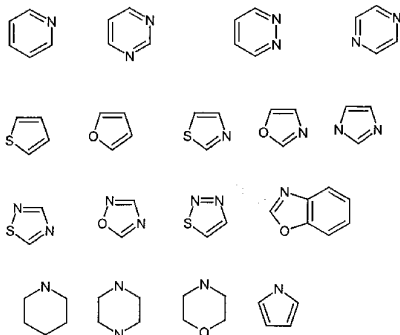
30

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 132 -

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl
oder einen Heterocyclen aus der Gruppe



5

substituiert sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, geradkettigem
oder verzweigtem Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem Alken-
diyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, geradkettigem oder
verzweigtem Oxyalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonyl-
alkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 4
Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes
Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges
oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes
Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, CN,
SCH₃, OCF₃, NO₂, NR⁸R⁹ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

20

worin

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 133 -

- 5 R^{14} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- und
- 10 R^{17} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl
- 15 Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetyl-amino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein können;
- und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,
- 20
- 25 R^3 SR^{17} , SO_2R^{17} , gegebenenfalls durch ein oder zwei Halogenatome substituiertes Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Heteroaryl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkoxy mit bis
- 30 zu 14 Kohlenstoffatomen, $CONH_2$, $CONR^{17}R^{17}$, SO_2NH_2 , $SO_2NR^{17}R^{17}$, Alkoxyalkoxy mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen,

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 134 -

Alkoxyalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, NHCOOR^{17} , $\text{NR}^{17}\text{COOR}^{17}$, NHCOR^{17} , $\text{NHSO}_2\text{R}^{17}$, $\text{NR}^{17}\text{SOR}^{17}$, NHCONH_2 , $\text{NR}^{17}\text{CONR}^{17}\text{R}^{17}$, $\text{OCONR}^{17}\text{R}^{17}$, $\text{OSO}_2\text{R}^{17}$, C_{2-12} -Alkenyl oder C_{2-12} -Alkynyl bedeutet, wobei zusätzlich zu einem der vorstehenden Reste ein Rest aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO_2 oder $\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, umfasst sein kann;

10

worin

R^{19} und R^{20} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

15

m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,

W $-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ bedeutet,

20

U $-\text{CH}_2-$ bedeutet,

A Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF_3 , Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,

25

R^2 COOR^{24} bedeutet,

worin

30

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 135 -

R²⁴ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 X geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyl, O, CO oder CONR³⁰ enthalten können,

10 worin

R³⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 n 1 oder 2 bedeutet;

R¹ COOR³⁵ bedeutet,

20 worin

R³⁵ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet.

25 5. Verbindungen nach Anspruch 1,

worin

V O bedeutet,

30 Q geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradket-

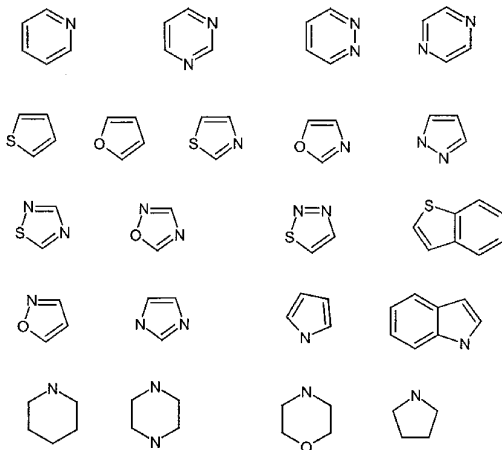
WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 136 -

tiges oder verzweigtes Alkindiyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die einfach durch Halogen substituiert sein können,

Y H, Cyclohexyl, Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



5

bedeutet,

10

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,

15

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 137 -

F, Cl, Br, I, NO₂, SR⁶, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰ oder CONR¹¹R¹² substituiert sein können,

worin

5

R⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

R⁷ Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15

R⁸, R⁹, R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten,

wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, s- Butyl, i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann,

20

oder zwei Substituenten aus R⁸ und R⁹ oder R¹¹ und R¹² miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,

25

R¹⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet,

wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann;

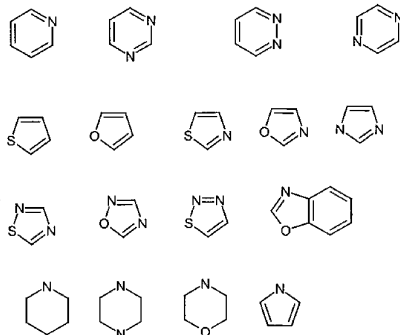
30

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 138 -

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl
oder einen Heterocyclen aus der Gruppe



5

substituiert sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, geradkettigem
oder verzweigtem Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem Alken-
diyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, geradkettigem oder
verzweigtem Oxyalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Sul-
fonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis
4 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach
durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder ver-
zweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy,
geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder
verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, F, Cl,
Br, I, CN, SCH₃, OCF₃, NO₂, NR⁹R⁹ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert
sein können,

20

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 139 -

worin

5 R^{14} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und

10 R^{17} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch
15 F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetyl-amino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein können;

20 und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

25 R^3 SR^{17} , SO_2R^{17} , gegebenenfalls durch ein oder zwei Halogenatome substituiertes Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Heteroaryl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkoxy mit bis
30 zu 14 Kohlenstoffatomen, $CONH_2$, $CONR^{17}R^{17}$, SO_2NH_2 ,

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 140 -

5 $\text{SO}_2\text{NR}^{17}\text{R}^{17}$, Alkoxyalkoxy mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, NHCOOR^{17} $\text{NR}^{17}\text{COOR}^{17}$, NHCOR^{17} , $\text{NHSO}_2\text{R}^{17}$ $\text{NR}^{17}\text{SOR}^{17}$, NHCONH_2 , $\text{NR}^{17}\text{CONR}^{17}\text{R}^{17}$, $\text{OCONR}^{17}\text{R}^{17}$, $\text{OSO}_2\text{R}^{17}$, C_{2-12} -Alkenyl oder C_{2-12} -Alkynyl bedeutet, wobei zusätzlich zu einem der vorstehenden Reste ein Rest aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO_2 oder $\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, umfasst sein kann;

10 worin

15 R^{19} und R^{20} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,

20 W $-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ bedeutet,

U $-\text{CH}_2-$ bedeutet,

25 A Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF_3 , Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,

R^2 COOH bedeutet,

30 X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 6

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 141 -

Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenylloxy, O, CO oder CONR³⁰ enthalten können,

worin

5

R³⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

n 1 oder 2 bedeutet;

R¹ COOH bedeutet.

6. Verbindungen nach Anspruch 1,

15

worin

V O bedeutet,

20

Q CH₂ bedeutet,

Y Phenyl bedeutet, das mit einem Rest substituiert ist, der aus der Gruppe, bestehend aus 2-Phenylethyl, Cyclohexyl, 4-Chlorphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 4-Cyanophenyl, 4-Chlorphenoxy, 4-Methoxyphenoxy, 4-Trifluormethylphenoxy, 4-Cyanophenoxy, 4-Methylphenyl, 4-Methylthiophenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 3-Methoxyphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3-Chlor-4-fluorphenyl, 4-tert.-Butylphenyl, 3,5-Difluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 4-Trifluormethoxyphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlor-2-methylphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 5-Fluor-2-methylphenyl ausgewählt ist,

30

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 142 -

R^3 SR^{17} , SO_2R^{17} , gegebenenfalls durch ein oder zwei Fluoratome
 substituiertes Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Heteroaryl mit 1
 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S,
 N und/oder O, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxy,
 Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkoxy mit bis
 zu 14 Kohlenstoffatomen, $CONH_2$, $CONR^{17}R^{17}$, SO_2NH_2 ,
 $SO_2NR^{17}R^{17}$, Alkoxyalkoxy mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen,
 Alkoxyalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylalkyl mit bis
 zu 12 Kohlenstoffatomen, $NHCOOR^{17}$, $NR^{17}COOR^{17}$, $NHCOR^{17}$,
 $NHSO_2R^{17}$, $NR^{17}SOR^{17}$, $NHCONH_2$, $NR^{17}CONR^{17}R^{17}$, $OCONR^{17}R^{17}$,
 OSO_2R^{17} , C_{2-12} -Alkenyl oder C_{2-12} -Alkyl bedeutet, wobei zusätzlich
 zu einem der vorstehenden Reste ein Rest aus der Gruppe, bestehend
 aus Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl,
 geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder ver-
 zweigtes Alkoxy, oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlen-
 stoffatomen, CN, NO_2 oder $NR^{19}R^{20}$, umfasst sein kann;

worin

R^{19} und R^{20} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges
 oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder
 Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,

W $-CH_2CH_2-$ bedeutet,

U $-CH_2-$ bedeutet,

A Phenyl bedeutet,

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 143 -

R^2 COOH bedeutet, wobei R^2 in 4-Position zum Rest U angeordnet ist,

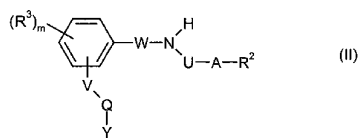
X $(CH_2)_4$ bedeutet,

5 R^1 COOH bedeutet.

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
dadurch gekennzeichnet, dass man

10

[A] Verbindungen der Formel (II)



15 mit Verbindungen der Formel (III)



umsetzt,

20

worin

R^1 , R^2 , R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie
in Anspruch 3 haben,

25

WO 02/070462

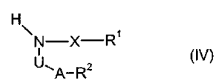
PCT/EP02/01941

- 144 -

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

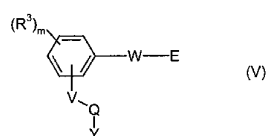
5 oder

[B] Verbindungen der Formel (IV)



10

mit Verbindungen der Formel (V)



15

umsetzt,

worin

R^1 , R^2 , R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 haben,

20

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

25

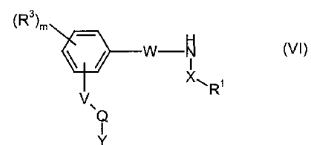
WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 145 -

oder

[C] Verbindungen der Formel (VI)



mit Verbindungen der Formel (VII)



umsetzt,

worin

R^1 , R^2 , R^3 , V , Q , Y , W , X , U , A und m die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 haben,

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

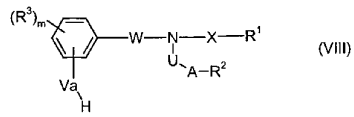
oder

[D] Verbindungen der Formel (VIII),

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 146 -

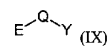


worin

5 Va für O oder S steht und

W, A, X, U, R¹, R², R³ und m die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung
haben

10 mit Verbindungen der Formel (IX)



umsetzt,

15

worin

Q, Y die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 haben,

20 E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base
substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion
ist;

oder

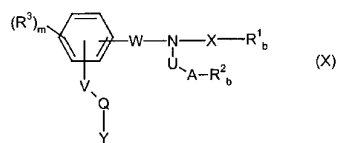
25

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 147 -

[E] Verbindungen der Formel (X),



5 worin

R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 haben,

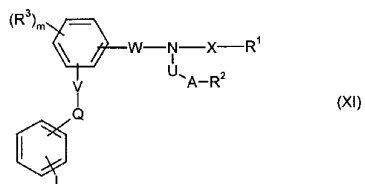
10 R^1 und R^2 jeweils unabhängig für CN oder COOAlk stehen, wobei Alk für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,

15 mit wässrigen Lösungen starker Säuren oder starker Basen in die entsprechenden freien Carbonsäuren überführt.

oder

[F] Verbindungen der Formel (XI)

20



WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 148 -

worin

5 R^1 , R^2 , R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie in
Anspruch 3 haben,

L für Br, I oder die Gruppe CF_3SO_2-O steht,

10 mit Verbindungen der Formel (XII)

M-Z (XII)

worin

15 M für einen Aryl oder Heteroarylrest, einen geradkettigen oder verzweig-
ten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylrest oder Cycloalkylrest oder für
einen Arylalkyl, einen Arylalkenyl- oder einen Arylalkynylrest steht,

20 Z für die Gruppierungen $-B(OH)_2$, $-CH=CH$, $-CH=CH_2$ oder
 $-Sn(nBu)_3$ steht

in Gegenwart einer Palladiumverbindung, gegebenenfalls zusätzlich in Ge-
genwart eines Reduktionsmittels und weiterer Zusatzstoffe und in Gegenwart
einer Base umgesetzt;

25

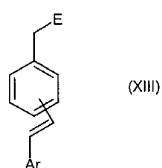
oder

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 149 -

[G] Verbindungen der Formel (XIII)



5

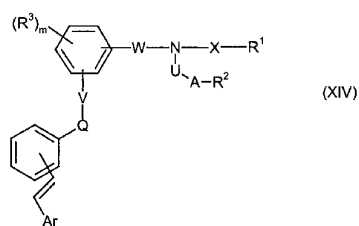
worin

Ar für einen Aryl oder Heteroarylrest steht,

10

E eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird.

nach Verfahren D mit Verbindungen der Formel (VIII) umgesetzt und die so erhaltenen Verbindungen der Formel (XIV)



15

mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators hydriert.

WO 02/070462

PCT/EP02/01941

- 150 -

8. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 6.
- 5 9. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.
- 10 10. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Angina pectoris, Ischämien und Herzinsuffizienz.
- 15 11. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Hypertonie, thromboembolischen Erkrankungen, Arteriosklerose und venösen Erkrankungen.
- 20 12. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von fibrotischen Erkrankungen.
13. Verwendung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die fibrotische Erkrankung Leberfibrose ist.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 02/01941
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07C229/38 C07C323/19 A61K31/195 A61P7/00 A61P9/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07C		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) BEILSTEIN Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 6788625, 3112602, 2908848, 2911983, 2954578 XP002199914 abstract & GRETHE, G. ET AL.: J. ORG. CHEM., vol. 33, no. 2, 1968, pages 494-503, --- -/--	1-3
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 May 2002		Date of mailing of the international search report 15/07/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3010		Authorized officer Seufert, G

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 02/01941

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 4884330 XP002199915 abstract & ALLEN, MICHAEL ET AL.: J. MED. CHEM., vol. 35, no. 2, 1992, pages 368-74, ---	1-3
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 2175813 XP002199916 abstract & MCLEAN, PROCTER: J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. 1, 1973, page 1084, 1088 ---	1-3
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 2902141 XP002199917 abstract & HANNA ET AL.: J. MED. CHEM., vol. 17, 1974, page 1020 ---	1-3
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 7882467 XP002199918 abstract & NAKAYAMA, YOSHISUKE ET AL.: BIOORG. MED. CHEM., vol. 5, no. 5, 1997, pages 971-986, ---	1-3
X	WO 97 34893 A (ASTRA PHARMA PROD ;BONNERT ROGER (GB); FURBER MARK (GB); HIRST SIM) 25 September 1997 (1997-09-25) page 18, line 15 - line 31 page 44, line 11 - line 23 page 49, line 27 - line 34 ---	1-4
A	WO 98 23619 A (STASCH JOHANNES PETER ;ROBYR CHANTAL (DE); BAYER AG (DE); DEMBOWSK) 4 June 1998 (1998-06-04) cited in the application --- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/01941

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 01 19780 A (ALONSO ALIJA CRISTINA ; FLUBACHER DIETMAR (DE); PERNERSTORFER JOSEF) 22 March 2001 (2001-03-22) cited in the application the whole document	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 02/01941

Patent document cited in search report	Publication date	Parent family member(s)	Publication date
WO 9734893	A	25-09-1997	AU 712141 B2
			28-10-1999
			AU 2186797 A
			10-10-1997
			BR 9708103 A
			27-07-1999
			CA 2247814 A1
			25-09-1997
			CN 1218472 A
			02-06-1999
			CZ 9802977 A3
			17-03-1999
			EE 9800298 A
			15-02-1999
			EP 0888347 A1
			07-01-1999
			JP 2000506884 T
			06-06-2000
			NO 984290 A
			27-10-1998
			NZ 331614 A
			28-07-2000
			PL 328921 A1
			01-03-1999
			WO 9734893 A1
			25-09-1997
			SK 118798 A3
			10-03-1999
			TR 9801861 T2
			21-12-1998
			ZA 9702150 A
			22-09-1997
WO 9823619	A	04-06-1998	DE 19649460 A1
			28-05-1998
			AU 729642 B2
			08-02-2001
			AU 5482398 A
			22-06-1998
			BR 9714363 A
			21-03-2000
			CN 1238773 A
			15-12-1999
			CZ 9901850 A3
			11-08-1999
			EE 9900211 A
			15-12-1999
			WO 9823619 A1
			04-06-1998
			EP 0944631 A1
			29-09-1999
			HU 0000562 A2
			28-10-2000
			JP 2001505567 T
			24-04-2001
			NO 992400 A
			19-05-1999
			NZ 335890 A
			23-02-2001
			SK 67699 A3
			14-02-2000
			TR 9901172 T2
			23-08-1999
			TW 403746 B
			01-09-2000
			ZA 9710573 A
			10-06-1998
WO 0119780	A	22-03-2001	DE 19943635 A1
			15-03-2001
			AU 7000900 A
			17-04-2001
			BR 0014179 A
			21-05-2002
			WO 0119780 A2
			22-03-2001
			NO 20021226 A
			03-05-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/01941

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
IPK 7	C07C229/38	C07C323/19 A61K31/195 A61P7/00 A61P9/00
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)		
IPK 7 C07C		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
BEILSTEIN Data, EP0-Internal, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 6788625, 3112602, 2908848, 2911983, 2954578 XP002199914 Zusammenfassung & GRETHE, G. ET AL.: J. ORG. CHEM., Bd. 33, Nr. 2, 1968, Seiten 494-503, --- -/--	1-3
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist. "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist. "I" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgefüllt). "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht. "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist.		
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist. "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden. "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist. "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist.		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
24. Mai 2002		15/07/2002
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Beauftragter Seufert, G

Formblatt PCTISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/01941

C/(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitrag, Anspruch Nr.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 4884330 XP002199915 Zusammenfassung & ALLEN, MICHAEL ET AL.: J. MED. CHEM., Bd. 35, Nr. 2, 1992, Seiten 368-74, ---	1-3
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 2175813 XP002199916 Zusammenfassung & MCLEAN; PROCTER: J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. 1, 1973, Seite 1084, 1088 ---	1-3
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 2902141 XP002199917 Zusammenfassung & HANNA ET AL.: J. MED. CHEM., Bd. 17, 1974, Seite 1020 ---	1-3
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 7882467 XP002199918 Zusammenfassung & NAKAYAMA, YOSHISUKE ET AL.: BIOORG. MED. CHEM., Bd. 5, Nr. 5, 1997, Seiten 971-986, ---	1-3
X	WO 97 34893 A (ASTRA PHARMA PROD ;BONNERT ROGER (GB); FURBER MARK (GB); HIRST SIM) 25. September 1997 (1997-09-25) Seite 18, Zeile 15 - Zeile 31 Seite 44, Zeile 11 - Zeile 23 Seite 49, Zeile 27 - Zeile 34 ---	1-4
A	WO 98 23619 A (STASCH JOHANNES PETER ;ROBYR CHANTAL (DE); BAYER AG (DE); DEMBOWSK) 4. Juni 1998 (1998-06-04) in der Anmeldung erwähnt --- -/--	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/01941

C (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	WO 01 19780 A (ALONSO ALIJA CRISTINA ; FLUBACHER DIETMAR (DE); PERNERSTORFER JOSEF) 22. März 2001 (2001-03-22) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1-13

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT	Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02/01941
Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)	
Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:	
1. <input type="checkbox"/> Ansprüche Nr. _____ weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich _____	
2. <input checked="" type="checkbox"/> Ansprüche Nr. _____ weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210	
3. <input type="checkbox"/> Ansprüche Nr. _____ weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.	
Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)	
Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:	
1. <input type="checkbox"/> Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.	
2. <input type="checkbox"/> Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.	
3. <input type="checkbox"/> Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____.	
4. <input type="checkbox"/> Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: _____	
Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs	
<input type="checkbox"/> Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.	
<input type="checkbox"/> Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.	

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02 01941

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde eine vollständige Recherche nur für die Teile der Patentansprüche durchgeführt, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Verbindungen der Formel (I) mit $W=(CH_2)_w$, $X=(CH_2)_x$, $U=(CH_2)_u$ ($w=1-6$, $x=1-12$, $u=1-4$) und mit mindestens einem Substituenten in Phenylring.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONAL RESEARCH REPORT				Internationales Abzeichen	
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören				PCT/EP 02/01941	
Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung		
WO 9734893	A	25-09-1997	AU 712141 B2	28-10-1999	
			AU 2186797 A	10-10-1997	
			BR 9708103 A	27-07-1999	
			CA 2247814 A1	25-09-1997	
			CN 1218472 A	02-06-1999	
			CZ 9802977 A3	17-03-1999	
			EE 9800298 A	15-02-1999	
			EP 0888347 A1	07-01-1999	
			JP 2000506884 T	06-06-2000	
			NO 984290 A	27-10-1998	
			NZ 331614 A	28-07-2000	
			PL 328921 A1	01-03-1999	
			WO 9734893 A1	25-09-1997	
			SK 118798 A3	10-03-1999	
			TR 9801861 T2	21-12-1998	
			ZA 9702150 A	22-09-1997	
WO 9823619	A	04-06-1998	DE 19649460 A1	28-05-1998	
			AU 729642 B2	08-02-2001	
			AU 5482398 A	22-06-1998	
			BR 9714363 A	21-03-2000	
			CN 1238773 A	15-12-1999	
			CZ 9901850 A3	11-08-1999	
			EE 9900211 A	15-12-1999	
			WO 9823619 A1	04-06-1998	
			EP 0944631 A1	29-09-1999	
			HU 0000562 A2	28-10-2000	
			JP 2001505567 T	24-04-2001	
			NO 992400 A	19-05-1999	
			NZ 335890 A	23-02-2001	
			SK 67699 A3	14-02-2000	
			TR 9901172 T2	23-08-1999	
			TW 403746 B	01-09-2000	
			ZA 9710573 A	10-06-1998	
WO 0119780	A	22-03-2001	DE 19943635 A1	15-03-2001	
			AU 7000900 A	17-04-2001	
			BR 0014179 A	21-05-2002	
			WO 0119780 A2	22-03-2001	
			NO 20021226 A	03-05-2002	

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 9/12	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 0 5
C 0 7 C 323/19	C 0 7 C 323/19	

(81) 指定国 AP (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

- (72) 発明者 クリスティナ・アロンソ - アリハ
ドイツ連邦共和国デー - 4 2 7 8 1 ハーン、アウグスト - マッケ - ヴェーク 3 番
- (72) 発明者 ミヒャエル・ヘルター
ドイツ連邦共和国デー - 5 1 3 7 5 レーフエルクーゼン、エルンスト - ルートヴィッヒ - キルヒナー - シュトラッセ 5 6 番
- (72) 発明者 ミヒャエル・ハーン
ドイツ連邦共和国デー - 4 0 7 6 4 ランゲンフェルト、テンネスブルヒャー・フェルト 2 8 番
- (72) 発明者 ヨーゼフ・ペルナーシュトルファー
ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 0 3 ヴッパートール、アルゼンシュトラッセ 1 9 番
- (72) 発明者 シュテファン・ヴァイガント
ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 1 5 ヴッパートール、リュッケルトヴェーク 3 5 番
- (72) 発明者 ヨハネス - ペーター・シュタッシュ
ドイツ連邦共和国デー - 4 2 6 5 1 ゴーリングエン、アルフレート - ノーベル - シュトラッセ 1 0 9 番
- (72) 発明者 フランク・ウンダー
ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 1 7 ヴッパートール、シュヴァルツァー・ヴェーク 2 5 1 番

F ターム (参考) 4C206 AA01 AA02 AA03 AA04 FA44 MA01 MA04 ZA36 ZA37 ZA40
ZA42 ZA45 ZA54 ZA75 ZB21
4H006 AA01 AA03 AB23 BJ20 BJ30 BM10 BM30 BM71 BM72 BP30
BS10 BS30 BU32 TA04 TB32