



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 60 2005 001 930 T2 2008.04.30**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 708 994 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **60 2005 001 930.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/FR2005/000028**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **05 717 376.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2005/077898**

(86) PCT-Anmeldetag: **07.01.2005**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **25.08.2005**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **11.10.2006**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **08.08.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **30.04.2008**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07D 207/08 (2006.01)**

**C07D 211/46 (2006.01)**

**C07D 211/22 (2006.01)**

**C07D 213/65 (2006.01)**

**C07D 215/28 (2006.01)**

**C07D 215/20 (2006.01)**

**C07D 217/24 (2006.01)**

**C07C 271/16 (2006.01)**

**C07D 401/12 (2006.01)**

**A61K 31/27 (2006.01)**

**A61K 31/40 (2006.01)**

**A61K 31/445 (2006.01)**

(30) Unionspriorität:

**0400389 16.01.2004 FR**

(73) Patentinhaber:

**Sanofi-Aventis, Paris, FR**

(74) Vertreter:

**derzeit kein Vertreter bestellt**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LI, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR**

(72) Erfinder:

**ABOUABDELLAH, Ahmed, F-94320 Thiais, FR; ALMARIO GARCIA, Antonio, F-92290 Chatenay Malabry, FR; FROISSANT, Jacques, 41160 Brevainville, FR; HOORNAERT, Christian, F-92160 Antony, FR**

(54) Bezeichnung: **DERIVATE VOM ARYLOXYALKYL CARBAMAT-TYP, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG IN THERAPEUTIKA**

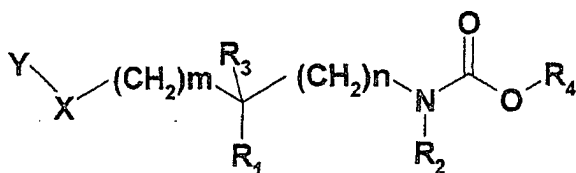
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt,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

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

## Beschreibung

**[0001]** Die Erfindung betrifft Aryloxyalkylcarbamate-Derivate, ihre Herstellung und ihre Anwendung bei der Therapie.

**[0002]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel (I):



(I)

worin

m für 0, 1, 2 oder 3 steht;

n für 0, 1, 2 oder 3 steht;

X für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO- oder SO<sub>2</sub>-Gruppe steht;

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe stehen oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Gruppe bilden, worin p für eine solche ganze Zahl von 1 bis 5 steht, daß n + p für eine ganze Zahl von 2 bis 5 steht;

R<sub>3</sub> für ein Wasserstoff- oder Fluoratom oder eine Hydroxy- oder Methylgruppe steht;

R<sub>4</sub> für eine Gruppe der allgemeinen Formel CHR<sub>5</sub>CONHR<sub>6</sub> steht, worin

R<sub>5</sub> für ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe steht und

R<sub>6</sub> für ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkylengruppe steht;

Y für

eine Gruppe Y<sub>1</sub>, insbesondere ausgewählt unter Phenyl, Pyridinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Thiazolyl, Naphthyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl, Chinazolinyl, Chinoxalanyl, Naphthyridinyl, Cinnolinyl, Benzofuranlyl, Dihydrobenzofuranlyl, Benzothienyl, Dihydrobenzothienyl, Indolyl, Isoindolyl, Indolinyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzisothiazolyl, Benzotriazolyl, Benzoxadiazolyl und Benzothiadiazolyl, steht; wobei die Gruppe Y<sub>1</sub> gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten Y<sub>2</sub>, die gleich oder voneinander verschieden sind, oder durch eine Gruppe Y<sub>3</sub> substituiert ist;

Y<sub>2</sub> für ein Halogenatom oder eine Cyano-, Nitro-, C<sub>1-8</sub>-Alkyl-, C<sub>1-8</sub>-Alkoxy-, C<sub>1-8</sub>-Thioalkyl-, C<sub>1-8</sub>-Fluoralkyl-, C<sub>1-8</sub>-Fluoralkoxy-, C<sub>1-8</sub>-Fluorthioalkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyloxy-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-8</sub>-alkylen-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-8</sub>-alkyloxy-, Hydroxy-, NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>-, NHCOR<sub>7</sub>-, NHSO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>-, COR<sub>7</sub>-, CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>-, CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>-, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>-, SO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>-, -O-Alkylen)-O-, Phenyloxy-, Phenylthio-, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylen-, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyloxy- oder Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylthiogruppe steht;

Y<sub>3</sub> für eine insbesondere unter Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl oder Pyridazinyl ausgewählte Gruppe steht;

wobei die Gruppe(n) Y<sub>3</sub> durch eine oder mehrere Gruppen Y<sub>2</sub>, die gleich oder voneinander verschieden sind, substituiert sein kann bzw. können;

R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub> unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe stehen oder mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidin-, Pyrrolidin-, Piperidin-, Morpholin-, Thiomorpholin-, Azepin- oder Piperazinring bilden, der gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Benzylgruppe substituiert ist.

**[0003]** Zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gehört eine erste Gruppe von Verbindungen, für die: Y für

eine Gruppe Y<sub>1</sub>, insbesondere ausgewählt unter Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Thiazolyl, Naphthyl, Chinolinyl, Isochinolinyl und Benzoxazolyl, steht; wobei die Gruppe Y<sub>1</sub> gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten, insbesondere einen oder zwei Substituenten, Y<sub>2</sub>, die gleich oder voneinander verschieden sind, oder durch eine Gruppe Y<sub>3</sub> substituiert ist;

Y<sub>2</sub> für ein Halogenatom, insbesondere Chlor, Fluor oder Brom, eine Cyanogruppe, eine C<sub>1-8</sub>-Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl-, Isopropyl-, Butyl-, tert-Butyl oder Tetramethylbutylgruppe, eine C<sub>1-8</sub>-Alkoxygruppe, insbesondere eine Methoxy-, Ethoxy- oder Propoxygruppe, eine C<sub>1-8</sub>-Fluoralkylgruppe, insbesondere eine Trifluormethylgruppe, eine C<sub>1-8</sub>-Fluoralkoxygruppe, insbesondere eine Trifluormethoxygruppe, eine Phenyloxygruppe oder eine Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylengruppe, insbesondere eine Phenyl-(1,1-dimethylmethylen)gruppe, steht;

Y<sub>3</sub> für eine Phenylgruppe steht; wobei Y<sub>3</sub> durch eine oder mehrere Gruppen, insbesondere durch eine oder zwei Gruppen, Y<sub>2</sub>, die gleich oder voneinander verschieden sind, substituiert sein kann.

**[0004]** Zu den Verbindungen der ersten Gruppe gemäß obiger Definition gehört eine zweite Gruppe von Ver-

bindungen, für die:

Y für

eine Gruppe  $Y_1$ , insbesondere ausgewählt unter Phenyl oder Naphthyl, steht; wobei die Gruppe  $Y_1$  gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten, insbesondere durch einen oder zwei Substituenten,  $Y_2$ , die gleich oder voneinander verschieden sind, oder durch eine Gruppe  $Y_3$  substituiert ist;

$Y_2$  für ein Halogenatom, insbesondere Chlor, Fluor oder Brom, eine Cyanogruppe, eine  $C_{1-8}$ -Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl-, Isopropyl-, Butyl-, tert-Butyl- oder Tetramethylbutylgruppe, eine  $C_{1-8}$ -Alkoxygruppe, insbesondere eine Methoxy-, Ethoxy- oder Propoxygruppe, eine  $C_{1-8}$ -Fluoralkylgruppe, insbesondere eine Trifluormethylgruppe, eine  $C_{1-8}$ -Fluoralkoxygruppe, insbesondere eine Trifluormethoxygruppe, eine Phenyloxygruppe oder eine Phenyl- $C_1$ - $C_8$ -alkylengruppe, insbesondere eine Phenyl-(1,1-dimethylmethylen)gruppe steht;  $Y_3$  für eine Phenylgruppe steht; wobei  $Y_3$  durch eine oder mehrere Gruppen, insbesondere durch eine oder zwei Gruppen,  $Y_2$ , die gleich oder voneinander verschieden sind, substituiert sein kann.

**[0005]** Zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gehört eine dritte Gruppe von Verbindungen, für die:

m für 0, 1, 2 oder 3 steht und/oder

n für 0, 1, 2 oder 3 steht und/oder

$R_1$  und  $R_2$  unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe stehen oder gemeinsam eine  $-(CH_2)_p$ -Gruppe bilden, worin p für eine solche ganze Zahl von 1 bis 5 steht, daß  $n + p$  für eine ganze Zahl von 2 bis 5 steht;

mit der Maßgabe, daß  $m + n > 1$ , wenn  $R_1$  und  $R_2$  unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe stehen.

**[0006]** Zu den Verbindungen der dritten Gruppe gemäß obiger Definition gehört eine vierte Gruppe von Verbindungen, für die:

m für 0, 1, 2 oder 3 steht und/oder

n für 0, 1, 2 oder 3 steht und/oder

$R_1$  und  $R_2$  gemeinsam eine  $-(CH_2)_p$ -Gruppe bilden, worin p für eine solche ganze Zahl von 1 bis 4 steht, daß  $n + p$  gleich 4 ist.

**[0007]** Zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gehört eine fünfte Gruppe von Verbindungen, für die X für ein Sauerstoffatom steht.

**[0008]** Zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gehört eine sechste Gruppe von Verbindungen, für die  $R_3$  für ein Wasserstoffatom steht.

**[0009]** Eine siebte Gruppe für die  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ , X, Y,  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ , n und m gleichzeitig wie in den obigen Untergruppen von Verbindungen definiert sind.

**[0010]** Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten. Sie können daher in Form von Enantiomeren oder Diastereoisomeren vorliegen. Diese Enantiomere und Diastereoisomere sowie Gemische davon einschließlich von razemischen Gemischen sind Teil der Erfindung.

**[0011]** Die Verbindungen der Formel (I) können in Form von Basen oder Säureadditionssalzen vorliegen. Derartige Additionssalze sind Teil der Erfindung.

**[0012]** Diese Salze werden vorteilhafterweise mit pharmazeutisch unbedenklichen Säuren hergestellt, jedoch sind auch Salze anderer Säuren, die zum Beispiel zur Reinigung oder Isolierung von Verbindungen der Formel (I) verwendet werden können, Teil der Erfindung. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch in Form von Hydraten oder Solvaten vorliegen, d.h. in Form von Assoziationen oder Kombinationen mit einem oder mehreren Wassermolekülen oder mit einem Lösungsmittel. Derartige Hydrate und Solvate sind ebenfalls Teil der Erfindung.

**[0013]** Im Rahmen der Erfindung versteht man unter:

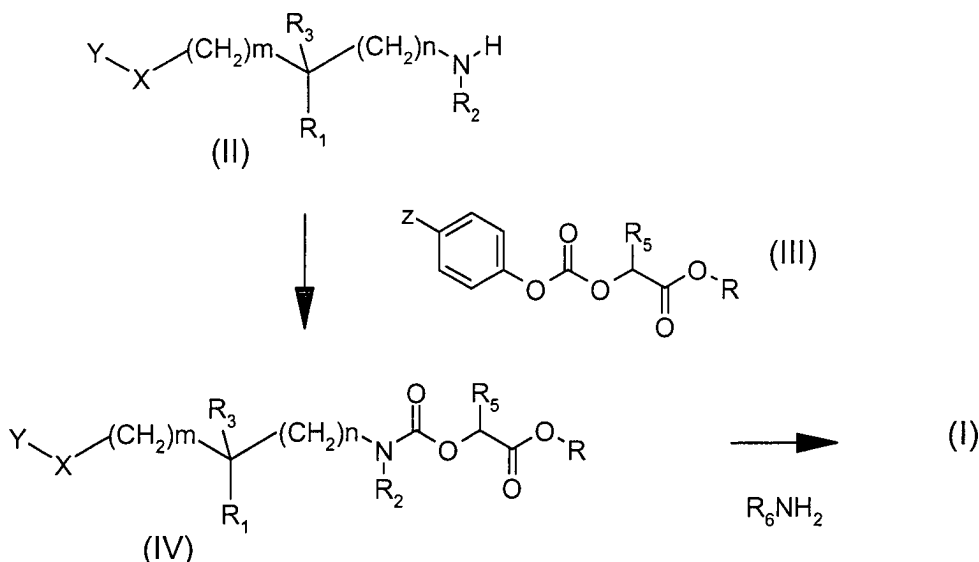
- $C_{t-z}$ , wobei t und z Werte von 1 bis 8 annehmen können, eine Kohlenstoffkette, die t bis z Kohlenstoffatome aufweisen kann; beispielsweise ist  $C_{1-3}$  eine Kohlenstoffkette, die 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweisen kann;
- Alkyl eine gesättigte, lineare oder verzweigte aliphatische Gruppe; beispielsweise steht eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe für eine lineare oder verzweigte Kohlenstoffkette mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl oder 1-Methylethyl;
- Alkylen eine gesättigte, lineare oder verzweigte zweiwertige Alkylgruppe; beispielsweise steht eine

- $C_{1-3}$ -Alkylengruppe für eine lineare oder verzweigte zweiwertige Kohlenstoffkette mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methylen, Ethylen, 1-Methylethylen, Propylen oder 1,1-Dimethylmethylen;
- Cycloalkyl eine cyclische Alkylgruppe; beispielsweise steht eine  $C_{3-5}$ -Cycloalkylgruppe für eine cyclische Kohlenstoffgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, insbesondere Cyclopropyl, Cyclobutyl oder Cyclopentyl;
  - Alkenylen eine zweiwertige ungesättigte aliphatische Gruppe mit 2 Kohlenstoffatomen, insbesondere Ethylen;
  - Alkoxy eine -O-Alkylgruppe mit gesättigter, linearer oder verzweigter aliphatischer Kette;
  - Thioalkyl eine S-Alkylgruppe mit gesättigter, linearer oder verzweigter aliphatischer Kette;
  - Fluoralkyl eine Alkylgruppe, in der ein oder mehrere Wasserstoffatome durch ein Fluoratom ersetzt worden sind;
  - Fluoralkoxy eine Alkoxygruppe in der ein oder mehrere Wasserstoffatome durch ein Fluoratom ersetzt worden sind;
  - Fluorthioalkyl eine Thioalkylgruppe, in der ein oder mehrere Wasserstoffatome durch ein Fluoratom ersetzt worden sind;
  - Halogenatom Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

**[0014]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind nach verschiedenen, durch die folgenden Schemata illustrierten Methoden zugänglich.

**[0015]** So geht man bei einer Herstellungsmethode (Schema 1) so vor, daß man ein Amin der allgemeinen Formel (II), worin Y, X,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , m und n die in der allgemeinen Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, in einem Lösungsmittel, wie Toluol oder Dichlorethan, bei einer Temperatur zwischen 0 und 80°C mit einem Carbonat der allgemeinen Formel (III), worin Z für ein Wasserstoffatom oder eine Nitrogruppe steht,  $R_5$  die in der allgemeinen Formel (I) angegebene Bedeutung besitzt und R für eine Methyl- oder Ethylgruppe steht, umsetzt. Die so erhaltenen Carbamatester der allgemeinen Formel (IV) werden dann durch Aminolyse mit einem Amin der allgemeinen Formel  $R_6NH_2$ , worin  $R_6$  die in der allgemeinen Formel (I) angegebene Bedeutung besitzt, in Verbindungen der allgemeinen Formel (I) umgewandelt. Die Aminolysereaktion kann in einem Lösungsmittel, wie Methanol oder Ethanol, oder Lösungsmittelgemisch, wie Methanol und Tetrahydrofuran durchgeführt werden.

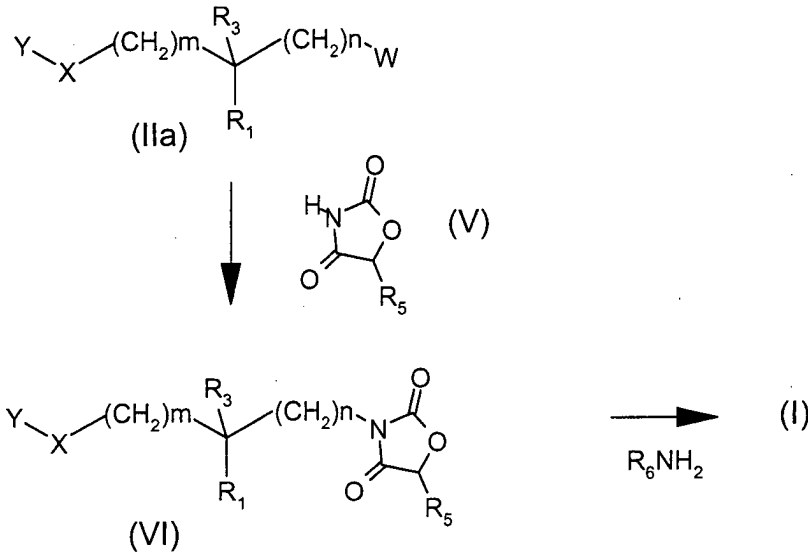
Schema 1



**[0016]** Bei einer anderen Methode (Schema 2) zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin  $R_2$  insbesondere für ein Wasserstoffatom steht, geht man so vor, daß man ein Derivat der allgemeinen Formel (IIa), worin W für eine Hydroxyl-, Mesylat- oder Tosylatgruppe oder ein Chlor-, Brom- oder Iodatome steht und Y, X,  $R_1$ ,  $R_3$ , m und n die in der allgemeinen Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, mit einem Oxazolidindion der allgemeinen Struktur (V), worin  $R_5$  die in der allgemeinen Formel (I) angegebene Bedeutung besitzt, zu dem Oxazolidindionderivat der allgemeinen Struktur (VI) umsetzt. In dem Fall, daß W für eine Hydroxylgruppe steht, kann die Reaktion unter Mitsunobu-Bedingungen (Synthesis, 1981, 1-28) durchgeführt werden, beispielsweise durch Einwirkung von Diethyl- oder Diisopropylazodicarboxylat in Gegenwart von Triphenylphosphin. In dem Fall, daß W für ein Chlor-, Brom- oder Iodatome oder eine Mesylat- oder Tosylatgruppe steht, kann die Umsetzung in Gegenwart einer Base, wie 1,1,3,3-Tetramethylguanidin, Natriumhydrid oder Na-

trium-tert-butylat, in einem Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Acetonitril oder Dimethylformamid, bei einer Temperatur zwischen 0°C und der Rückflußtemperatur des Lösungsmittels durchgeführt werden. Das so erhaltene Oxazolidindionderivat der allgemeinen Formel (VI) wird dann durch Aminolyse mit einem Amin der allgemeinen Formel  $R_6NH_2$ , worin  $R_6$  die in der allgemeinen Formel (I) angegebene Bedeutung besitzt, in eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) umgewandelt.

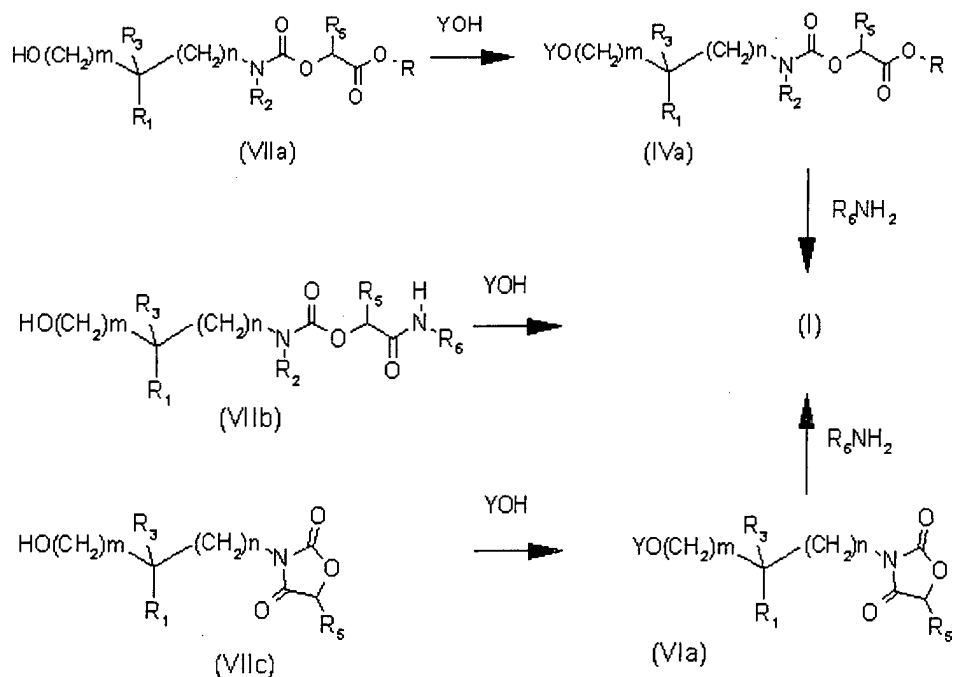
Schema 2



**[0017]** Bei einer anderen Variante (Schema 3) zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin X insbesondere für ein Sauerstoffatom steht, geht man so vor, daß man ein Alkoholderivat der allgemeinen Formel (VIIa), (VIIb) oder (VIIc) mit einem Phenolderivat der allgemeinen Struktur YOH, worin Y die in der allgemeinen Formel (I) angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt, beispielsweise unter den Bedingungen der Mitsunobu-Reaktion (Synthesis, 1981, 1-28) oder in Anlehnung daran (Tetrahedron Letters 1993, 34, 1639-1642), wobei die Carbamatesterderivate (IVa) und Oxazolidindionderivate (VIa) danach durch Aminolyse mit einem Amin der allgemeinen Formel  $R_6NH_2$ , worin  $R_6$  die in der allgemeinen Formel (I) angegebene Bedeutung besitzt, in Verbindungen der allgemeinen Formel (I) umgewandelt werden.

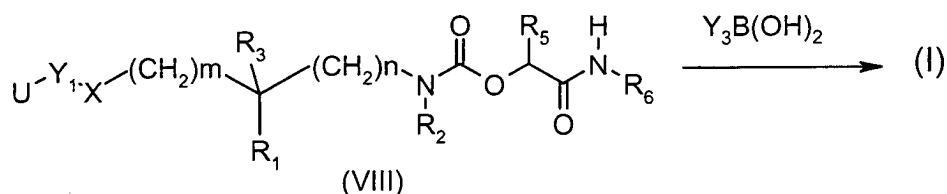
**[0018]** In den allgemeinen Formeln (VIIa), (VIIb) und (VIIc) besitzen die Gruppen  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $m$ ,  $n$  und  $R$  die oben angegebene Bedeutung.

Schema 3



**[0019]** Bei einer anderen Variante (Schema 4) zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin Y insbesondere für eine Gruppe  $Y_1$ - $Y_3$  vom Typ Aryl-Aryl, Aryl-Heteroaryl, Heteroaryl-Aryl oder Heteroaryl-Heteroaryl steht, geht man so vor, daß man ein Arylhalogenidderivat der allgemeinen Struktur (VIII), worin U für ein Brom- oder Iodatom steht und  $Y_1$ ,  $X$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $n$  und  $m$  die in der allgemeinen Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, unter den Bedingungen der Suzuki-Reaktion (Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483) mit einem Aryl- oder Heteroarylboronsäurederivat der Formel  $Y_3B(OH)_2$ , wobei  $Y_3$  die in der allgemeinen Formel (I) angegebene Bedeutung besitzt, oder unter den Bedingungen der Stille-Reaktion (Angew. Chem. Int. Ed. 1986, 25, 504-524) mit einem Aryl- oder Heteroaryltrialkylstannanderivat der Formel  $Y_3Sn(R')$ , wobei  $Y_3$  die in der allgemeinen Formel (I) angegebene Bedeutung besitzt und  $R'$  für  $C_{1-4}$ -Alkyl steht, umsetzt.

Schema 4



**[0020]** Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II), (IIa), (III), (V), (VIIa), (VIIb), (VIIc) und (VIII) und die Phenolderivate der allgemeinen Struktur YO $H$  sind dann, wenn ihre Herstellungsmethode nicht angegeben ist, im Handel erhältlich, in der Literatur beschrieben oder nach beschriebenen oder dem Fachmann bekannten Methoden zugänglich.

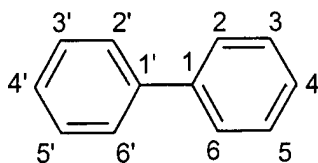
**[0021]** Die Amine der allgemeinen Formel  $R_6NH_2$  sind im Handel erhältlich.

**[0022]** Die folgenden Beispiele illustrieren die Herstellung einiger erfindungsgemäßer Verbindungen. Diese Beispiele sollen die Erfindung nicht einschränken, sondern lediglich erläutern. Die Mikroanalysen, die IR- und NMR-Spektren und/oder die LC-MS (LC-MS = Liquid Chromatography coupled to Mass Spectroscopy) bestätigen die Strukturen und die Reinheiten der erhaltenen Verbindungen.

**[0023]** Fp. (°C) steht für den Schmelzpunkt in Grad Celsius.

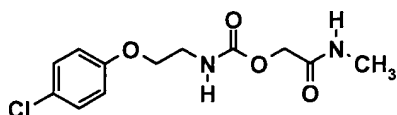
**[0024]** Die in den Überschriften der Beispiele in Klammern angegebenen Zahlen entsprechen den Zahlen in der ersten Spalte der nachstehenden Tabelle.

**[0025]** Zur Benennung der Verbindungen in den folgenden Beispielen wurde die IUPAC-Nomenklatur (International Union Pure and Applied Chemistry) verwendet. So wurde beispielsweise für die Biphenylgruppe die folgende Numerierung beachtet:



Beispiel 1 (Verbindung Nr. 1)

{2-[(4-Chlorphenyl)oxy]ethyl}carbamidsäure-2-(methylamino)-2-oxoethylester



1.1. [(Phenyloxycarbonyl)oxy]essigsäureethylester

**[0026]** Eine Lösung von 25 g (240 mmol) Glykolsäureethylester und 55 ml (315 mmol) Diisopropylethylamin in 500 ml Toluol wird bei Umgebungstemperatur langsam mit 32 ml (256 mmol) Chlorameisensäurephenylester versetzt. Dann wird noch 2 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Abtrennung des gebildeten Salzes wird das Filtrat unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Dies ergibt 53,7 g öliges Produkt, das als solches im folgenden Schritt verwendet wird.

1.2. {{{2-[(4-Chlorphenyl)oxy]ethyl}amino)carbonyl[oxy]}essigsäureethylester

**[0027]** Eine Lösung von 0,6 g (3,5 mmol) [(4-Chlorphenyl)oxy]ethylamin (Chim. Ther. 1973, 8, 259-270) und 1,3 g (5,8 mmol) [(Phenyloxycarbonyl)oxy]essigsäureethylester, hergestellt in Schritt 1.1., in 30 ml Toluol wird über Nacht auf 60°C erhitzt. Nach Eindampfen bis zur Trockne wird das Produkt durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung einer Mischung aus Essigsäureethylester und Cyclohexan im Verhältnis 30/70 als Elutionsmittel gereinigt. Dies ergibt 0,7 g öliges Produkt, das ~10% cyclisiertes Oxazolidindionprodukt enthält und als solches im folgenden Schritt verwendet wird.

1.3. {2-[(4-Chlorphenyl)oxy]ethyl}carbamidsäure-2-(methylamino)-2-oxoethylester

**[0028]** Eine Lösung von 0,7 g (2,3 mmol) {{{2-[(4-Chlorphenyl)oxy]ethyl}amino)carbonyl[oxy]}essigsäureethylester hergestellt in Schritt 1.2., in 5 ml Methanol wird mit 3,5 ml (7 mmol) 2M Lösung von Methylamin in Tetrahydrofuran versetzt. Die Mischung wird über Nacht bei Umgebungstemperatur reagieren gelassen. Nach Eindampfen bis zur Trockne wird der verbliebene Feststoff mit Hexan und dann mit Diisopropylether gewaschen, was 0,59 g des Produkts in Form eines Pulvers ergibt.

Schmelzpunkt (°C): 147-149

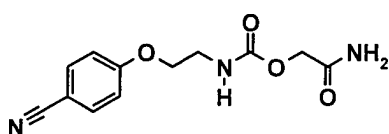
LC-MS: M+H = 287

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ(ppm): 7,75 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,25 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,95 (t, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,60 (d, 3H)

Beispiel 2 (Verbindung Nr. 11)

(2-[(4-Cyanophenyl)oxy]ethyl)carbamidsäure-2-amino-2-oxoethylester

2.1. 3-(2-Hydroxyethyl)-1,3-oxazolidin-2,4-dion



**[0029]** Eine Lösung von 3 ml (39,6 mmol) Glykolsäuremethylester in 25 ml Tetrahydrofuran wird über einen Zeitraum von 2 Stunden zu einer mit 50 ml Tetrahydrofuran verdünnten und auf einem Eisbad gekühlten Lösung von 49 ml (95 mmol) 1,9M Phosgen in Toluol getropft. Nach 16 Stunden Rühren bei Umgebungstempe-

ratur wird bis zur Trockne eingedampft. Dann wird viermal zusammen mit 30 ml Dichlormethan eingedampft. Der Rückstand wird in 40 ml Acetonitril aufgenommen und über einen Zeitraum von 1 Stunde zu einer auf einem Eisbad gekühlten Lösung von 3,4 ml (59,4 mmol) Ethanolamin und 30 ml (178 mmol) Diisopropylethylamin in einer Mischung aus Acetonitril und Dichlormethan im Verhältnis 50/10 getropft. Dann wird 16 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Filtration über Celite und Eindampfen bis zur Trockne wird das Produkt durch Chromatographie an Kieselgel, unter Verwendung einer Mischung aus Essigsäureethylester und n-Hexan im Verhältnis 70/30 und dann 80/20 als Elutionsmittel gereinigt, was 4,9 g Produkt in Form eines weißen Feststoffs ergibt.

## 2.2. (2-[(4-Cyanophenyl)oxy]ethyl)carbamidsäure-2-amino-2-oxoethylester

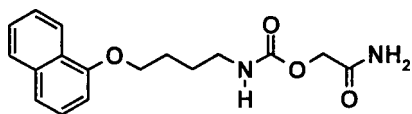
**[0030]** 0,61 ml (1,35 mmol) 2,2M Lösung von Diethylazodicarboxylat in Toluol werden zu einer auf einem Eisbad gekühlten Lösung von 0,13 g (0,88 mmol) 3-(2-Hydroxyethyl)-1,3-oxazolidin-2,4-dion, hergestellt in Schritt 2.1., 0,35 g (1,35 mmol) Triphenylphosphin und 0,10 g (0,89 mmol) 4-Hydroxybenzonnitril in 2 ml Benzol getropft. Dann wird die Reaktionsmischung 16 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Eindampfen bis zur Trockne wird das Produkt durch Chromatographie an Kieselgel, unter Verwendung einer Mischung aus Dichlormethan und Essigsäureethylester im Verhältnis 99/1 und dann 98/2 als Elutionsmittel gereinigt. Das Produkt wird in 1,5 ml 7M Ammoniaklösung (10,5 mmol) in Methanol aufgenommen. Nach einer Stunde Rühren wird der Niederschlag abfiltriert und mit Essigsäureethylester gewaschen, was 0,035 g weißen Feststoff ergibt. Schmelzpunkt (°C): 204-206

LC-MS: M+H = 264

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ(ppm): 7,55 (d, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,90-6,80 (m+d, 4H), 4,35 (s, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,45 (m, 2H)

## Beispiel 3 (Verbindung Nr. 58)

### [4-(1-Naphthalinyloxy)butyl]carbamidsäure-2-amino-2-oxoethyl



### 3.1. 3-[4-(1-Naphthalinyloxy)butyl]-1,3-oxazolidin-2,4-dion

**[0031]** Eine Lösung von 3,1 g (11,1 mmol) 1-[(4-Brombutyl)oxy]naphthalin (Eur. J. Med. Chem. 1997, 32, 175-179) und 1,35 g (13,3 mmol) 1,3-Oxazolidin-2,4-dion (J. Med. Chem. 1991, 34, 1542-1543) in 30 ml Tetrahydrofuran wird tropfenweise mit einer Lösung von 2,55 g (22,2 mmol) 1,1,3,3-Tetramethylguanidin in 15 ml Tetrahydrofuran versetzt. Nach 8 Stunden Erhitzen am Rückfluß werden 0,28 g (2,7 mmol) 1,3-Oxazolidin-2,4-dion und 0,32 g (2,7 mmol) 1,1,3,3-Tetramethylguanidin zugegeben, wonach weitere 4 Stunden am Rückfluß erhitzt wird. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung mit einem Eisbad werden 100 ml Essigsäureethylester und dann 50 ml 1M wäßrige Salzsäure zugegeben. Nach Phasentrennung wird die wäßrige Phase mit 2 × 80 ml Essigsäureethylester extrahiert. Dann werden die organischen Phasen mit 80 ml Wasser gewaschen und dann mit 80 ml gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen wird über Natriumsulfat bis zur Trockne eingedampft. Das Produkt wird durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung einer Mischung aus Cyclohexan und Essigsäureethylester im Verhältnis 80/20 als Elutionsmittel gereinigt, was 2,0 g Produkt ergibt, das als solches im folgenden Schritt verwendet wird.

### 3.2. [4-(1-Naphthalinyloxy)butyl]carbamidsäure-2-amino-2-oxoethyl

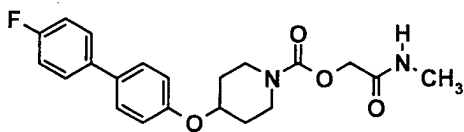
**[0032]** 1,50 g (5,0 mmol) 3-[4-(1-Naphthalinyloxy)butyl]-1,3-oxazolidin-2,4-dion, hergestellt in Schritt 3.1., werden in einer Mischung aus 10 ml Tetrahydrofuran und 28 ml 7N Ammoniaklösung (200 mmol) in Methanol gelöst. Dann wird über Nacht bei Umgebungstemperatur reagieren gelassen und bis zur Trockne eingedampft. Das Produkt wird durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung einer Mischung aus Dichlormethan und Methanol im Verhältnis 97/3 als Elutionsmittel gereinigt. Nach Umkristallisieren aus Essigsäureethylester und Waschen mit Diethylether werden 0,73 g Produkt in Form eines weißen Feststoffs erhalten. Schmelzpunkt (°C): 80-82

LC-MS: M+H = 317

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 8,25 (dd, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,55-7,30 (m, 4H), 6,80 (d, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,90 (m, 2H)

## Beispiel 4 (Verbindung Nr. 85)

## 4-[(4'-Fluor-4-biphenyl)oxy]-1-piperidincarbonsäure-2-(methylamino)-2-oxoethylester



## 4.1. 4-[(4-Bromphenyl)oxy]-1-piperidincarbonsäure-1,1-dimethylethylester

**[0033]** Eine Lösung von 2,01 g (10 mmol) 4-Hydroxy-1-piperidincarbonsäure-1,1-dimethylethylester in 20 ml Dimethylformamid wird mit 7 g (40 mmol) 1-Brom-4-fluorbenzol und 2,5 g (50 mmol) 50%igem Natriumhydrid in Mineralöl versetzt. Nach 3 Stunden Rühren bei 100°C wird die Mischung bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 50 ml Eiswasser aufgenommen und mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Extrakte werden bis zur Trockne eingedampft, was 3,5 g eines öligen Produkts ergibt, das als solches im folgenden Schritt verwendet wird.

## 4.2. 4-[(4-Bromphenyl)oxy]piperidin

**[0034]** Eine Lösung von 3,5 g (9,83 mmol) 4-[(4-Bromphenyl)oxy]-1-piperidincarbonsäure-1,1-dimethylethylester, hergestellt in Schritt 4.1., in 20 ml Dichlormethan wird mit 10 ml Trifluoressigsäure versetzt, wonach die Lösung 1 Stunde bei Umgebungstemperatur gerührt wird. Nach Eindampfen bis zur Trockne wird der Rückstand in 30 ml Toluol aufgenommen, wonach erneut bis zur Trockne eingedampft wird. Nach Waschen mit Pentan wird der Rückstand in einer Mischung aus 60 ml Dichlormethan und 20 ml 4N wässrige Ammoniaklösung aufgenommen. Nach 15 Minuten kräftigem Rühren wird die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockne eingedampft, was 2,7 g Produkt in Form eines Öls ergibt, das als solches im folgenden Schritt verwendet wird.

## 4.3. 4-[(4-Bromphenyl)oxy]-1-piperidincarbonsäure-2-(ethyloxy)-2-oxoethylester

**[0035]** 2,7 g (7,58 mmol) 4-[(4-Bromphenyl)oxy]piperidin, hergestellt in Schritt 4.2., und 1,70 g (7,6 mmol) {[(Phenoxy)carbonyl]oxy}essigsäureethylester, hergestellt gemäß Beispiel 1.1, werden in 40 ml Toluol gemischt, wonach die Lösung 20 Stunden auf 50°C erhitzt wird. Nach dem Abkühlen wird bis zur Trockne eingedampft, wonach das Produkt durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung einer Mischung aus Essigsäureethylester und Cyclohexan im Verhältnis 40/60 als Elutionsmittel gereinigt wird. Dann wird in Diisopropylether trituriert, was 2,9 g Produkt in Form eines Pulvers ergibt. Schmelzpunkt (°C): 87-88

## 4.4. 4-[(4-Bromphenyl)oxy]-1-piperidincarbonsäure-2-(methylamino)-2-oxoethylester

**[0036]** Eine Lösung von 2,9 g (7,5 mmol) 4-[(4-Bromphenyl)oxy]-1-piperidincarbonsäure-2-(ethyloxy)-2-oxoethylester, hergestellt in Schritt 4.3., in 10 ml 33%iger ethanolischer Lösung von Methylamin wird 20 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Eindampfen wird das Produkt durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester als Elutionsmittel gereinigt, was 0,8 g Produkt in Form eines Gummis ergibt, das als solches im folgenden Schritt verwendet wird.

## 4.5. 4-[(4'-Fluor-4-biphenyl)oxy]-1-piperidincarbonsäure-2-(methylamino)-2-oxoethylester

**[0037]** In ein Glasrohr mit Stopfen werden 0,1 g (0,27 mmol) 4-[(4-Bromphenyl)oxy]-1-piperidincarbonsäure-2-(methylamino)-2-oxoethylester, hergestellt in Schritt 4.4., 0,01 g Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und 0,057 g (0,4 mmol) 4-Fluorphenylboronsäure gegeben. Dann werden 4 ml Toluol, 2 ml 2N wässrige Natriumcarbonatlösung und 0,5 ml Ethanol zugegeben. Nach 2 Stunden Erhitzen auf 80°C unter Rühren und Abkühlen werden 1 ml Wasser und 2 ml Toluol zugegeben. Die organische Phase wird abgezogen, wonach das Produkt durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung einer Mischung aus Dichlormethan und Methanol im Verhältnis 95/5 als Elutionsmittel gereinigt wird. Das Produkt wird in 1 ml Ethanol gelöst und dann durch Zugabe von 2 ml Wasser wieder ausgefällt, was 0,031 g Produkt in Form eines Pulvers ergibt.

Schmelzpunkt (°C): 117-119

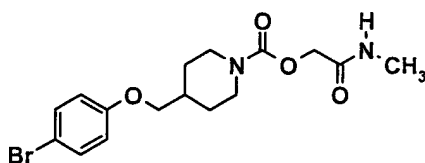
LC-MS: M+H 387

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7,70 (dd, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,30 (dd, 2H), 7,20 (d, 2H), 6,25 (breites s, 1H), 4,80 (s

+ m, 3H), 4,00-3,70 (m, 4H), 3,05 (d, 3H), 2,25-2,00 (m, 4H)

Beispiel 5 (Verbindung Nr. 120)

4-[[4-(4-Bromphenyl)oxy]methyl]-1-piperidincarbonsäure-2-(methylamino)-2-oxoethylester



5.1. 4-[[4-(4-Bromphenyl)oxy]methyl]-1-piperidincarbonsäure-1,1-dimethylethylester

**[0038]** Es wird wie in Beispiel 4.1. beschrieben verfahren. Ausgehend von 2,5 g (11,6 mmol) 4-(Hydroxymethyl)-1-piperidincarbonsäure-1,1-dimethylethylester und 8,13 g (46,4 mmol) 1-Brom-4-fluorbenzol werden 5,75 g Rohprodukt in Form eines Öls erhalten.

5.2. 4-[[4-(4-Bromphenyl)oxy]methyl]piperidin

**[0039]** Es wird wie in Beispiel 4.2 beschrieben verfahren. Ausgehend von 5,75 g 4-[[4-(4-Bromphenyl)oxy]methyl]-1-piperidincarbonsäure-1,1-dimethylethylester, hergestellt in Schritt 5.1, werden 3 g Produkt in Form eines Öls erhalten.

5.3. 4-[[4-(4-Bromphenyl)oxy]methyl]-1-piperidincarbonsäure-2-(ethoxy)-2-oxoethylester

**[0040]** Es wird wie in Beispiel 4.3. beschrieben verfahren. Ausgehend von 1,6 g (5,9 mmol) 4-[[4-(4-Bromphenyl)oxy]methyl]piperidin, hergestellt in Schritt

5.2., und 1,32 g (5,9 mmol)

**[0041]** [[(Phenyl)oxy]carbonyl]oxyessigsäureethylester, hergestellt gemäß Beispiel 1.1., wird das Produkt in Form eines Öls erhalten.

5.4. 4-[[4-(4-Bromphenyl)oxy]methyl]-1-piperidincarbonsäure-2-(methylamino)-2-oxoethylester

**[0042]** Es wird wie in Beispiel 4.4. beschrieben verfahren. Ausgehend von 4-[[4-(4-Bromphenyl)oxy]methyl]-1-piperidincarbonsäure-2-(ethoxy)-2-oxoethylester, hergestellt in Schritt 5.3, werden 1,1 g des Produkts in Form eines Pulvers erhalten.

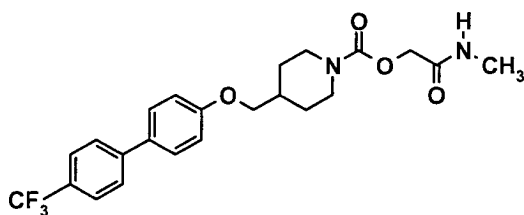
Schmelzpunkt (°C): 163-165

LC-MS: M+H = 386

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7,35 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 6,05 (breites s, 1H), 4,70-4,50 (m, 2H), 4,30-4,10 (m, 2H), 3,80 (d, 2H), 3,00-2,75 (m, 2H), 2,85 (d, 3H), 2,10-1,80 (m, 3H), 1,45-1,20 (m, 2H)

Beispiel 6 (Verbindung Nr. 154)

4-[[4'-(Trifluormethyl)-4-biphenyl]oxy]methyl]-1-piperidincarbonsäure-2-(methylamino)-2-oxoethylester



**[0043]** Es wird wie in Beispiel 4.5. beschrieben verfahren. Ausgehend von 0,1 g (0,26 mmol) 4-[[4-(4-Bromphenyl)oxy]methyl]-1-piperidincarbonsäure-2-(methylamino)-2-oxoethylester, hergestellt gemäß Beispiel 5, und 0,074 g (0,389 mmol) 4-Trifluormethylphenylboronsäure werden 0,049 g Produkt in Form eines Pulvers erhalten.

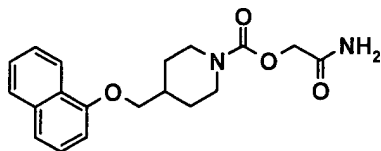
Schmelzpunkt (°C): 197-199

LC-MS: M+H = 451

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ(ppm): 7,85-7,65 (m, 7H), 7,05 (d, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,05 (breites d, 2H), 3,90 (d, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,60 (d, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,80 (breites d, 2H), 1,35-1,10 (m, 2H).

### Beispiel 7 (Verbindung Nr. 137)

#### 4-[(1-Naphthalinyloxy)methyl]-1-piperidincarbonsäure-2-amino-2-oxoethylester



#### 7.1. 4-[(1-Naphthalinyloxy)methyl]-1-piperidincarbonsäure-1,1-dimethylethylester

**[0044]** Eine unter Stickstoff auf einem Eisbad gekühlte Lösung von 5,0 g (23,2 mmol) 4-(Hydroxymethyl)-1-piperidincarbonsäure-1,1-dimethylethylester, 4,3 g (29,8 mmol) 1-Naphthalinol und 7,82 g (29,8 mmol) Triphenylphosphin in 120 ml Tetrahydrofuran wird tropfenweise mit einer Lösung von 6,03 g (29,8 mmol) Diisopropylazodicarboxylat versetzt. Die Reaktionsmischung wird wieder auf Umgebungstemperatur kommen gelassen und über Nacht weitergerührt. Nach Zugabe von 2 ml Methanol wird bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 200 ml Dichlormethan aufgenommen und nacheinander mit 10%iger wäßriger Kaliumhydrogensulfatlösung, Wasser und 1M Natronlauge gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird bis zur Trockne eingedampft. Das Produkt wird durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung einer Mischung aus Cyclohexan und Dichlormethan im Verhältnis 80/20 und dann 70/30 und 50/50 als Elutionsmittel gereinigt, was 7,96 g Produkt in Form eines festwerdenden Öls ergibt. Schmelzpunkt (°C): 97-100

#### 7.2. 4-[(1-Naphthalinyloxy)methyl]piperidin

**[0045]** Eine Lösung von 7,96 g (29,1 mmol) 4-[(1-Naphthalinyloxy)methyl]-1-piperidincarbonsäure-1,1-dimethylethylester, hergestellt in Schritt 7.1., in 120 ml Methanol und 28 ml 35%iger wäßriger Salzsäure wird 6 Stunden auf 60°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird bis zur Trockne eingedampft und dann zweimal zusammen mit Ethanol eingedampft. Der feste Rückstand wird mit Diethylether gewaschen und dann in Gegenwart von Phosphorpentoxid unter Vakuum getrocknet, was 3,1 g weißen Feststoff ergibt.

**[0046]** Der Feststoff wird in 80 ml Wasser aufgenommen, mit 30%iger Natronlauge versetzt, bis sich ein basischer pH-Wert ergibt, und dann zweimal mit 150 ml Diethylether extrahiert. Die Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockne eingeeengt, was 2,75 g öliges Produkt ergibt, das als solches im folgenden Schritt verwendet wird.

#### 7.3. 4-[(1-Naphthalinyloxy)methyl]-1-piperidincarbonsäure-2-(ethyloxy)-2-oxoethylester

**[0047]** Eine Lösung von 2,75 g (11,4 mmol) 4-[(1-Naphthalinyloxy)methyl]piperidin, hergestellt in Schritt 7.2., und 2,56 g (11,4 mmol) [(Phenyloxy-Carbonyloxy)essigsäureethylester, hergestellt gemäß Beispiel 1.1, in 80 ml Toluol wird über Nacht auf 50°C erhitzt. Nach Eindampfen bis zur Trockne wird der Rückstand in einer Mischung aus Wasser, Dichlormethan und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung aufgenommen. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockne eingedampft. Das Produkt wird durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung einer Mischung aus Cyclohexan und Dichlormethan im Verhältnis 50/50 und dann Dichlormethan und einer Mischung aus Dichlormethan und Essigsäureethylester im Verhältnis 95/5 als Elutionsmittel gereinigt. Es werden 2,05 g Produkt in Form eines Öls erhalten, das als solches im folgenden Schritt verwendet wird.

#### 7.4. 4-[(1-Naphthalinyloxy)methyl]-1-piperidincarbonsäure-2-amino-2-oxoethylester

**[0048]** 1,0 g (2,69 mmol) 4-[(1-Naphthalinyloxy)methyl]-1-piperidincarbonsäure-2-(ethyloxy)-2-oxoethylester, hergestellt in Schritt 7.3., wird in 12 ml 7N Ammoniaklösung (84 mmol) in Methanol gelöst. Dann wird 3 Tage bei Umgebungstemperatur reagieren gelassen. Nach Eindampfen bis zur Trockne wird durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung einer Mischung aus Dichlormethan und Essigsäureethylester im Verhältnis 90/10 und dann 80/20, 70/30 und 50/50 und dann einer Mischung aus Essigsäureethylester und Methanol im Verhältnis 95/5 als Elutionsmittel gereinigt. Nach Umkristallisieren aus Essigsäureethylester werden 0,77 g

Produkt erhalten.

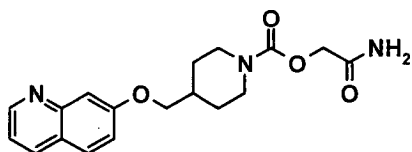
Schmelzpunkt (°C): 135-136

LC-MS: M+H = 343

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ(ppm): 8,15 (dd, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,50-7,30 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,15-4,00 (m+d, 4H), 4,90 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,90 (d, 2H), 1,45-1,25 (m, 2H)

#### Beispiel 8 (Verbindung Nr. 148)

##### 4-[(7-Chinolinyloxy)methyl]-1-piperidincarbonsäure-2-amino-2-oxoethylester



##### 8.1. 4-(Hydroxymethyl)-1-piperidincarbonsäure-2-(methoxy)-2-oxoethylester

**[0049]** Es wird wie in Beispiel 2.1. beschrieben verfahren, wobei anstelle von Ethanolamin 6,84 g (59,4 mmol) 4-(Hydroxymethyl)piperidin verwendet werden, was 7,85 g Produkt in Form eines farblosen Öls ergibt.

##### 8.2. 4-[(7-Chinolinyloxy)methyl]-1-piperidincarbonsäure-2-amino-2-oxoethylester

**[0050]** Eine auf einem Eisbad gekühlte Lösung von 0,16 g (0,69 mmol) 4-(Hydroxymethyl)-1-piperidincarbonsäure-2-(methoxy)-2-oxoethylester, hergestellt in Schritt 8.1., 0,26 ml (1,03 mmol) Tri-n-butylphosphin und 0,13 g (0,90 mmol) 7-Hydroxychinolin in 2,5 ml Benzol, wird mit 0,26 g (1,03 mmol) 1,1'-(Azodicarbonyl)di-piperidin (ADDP) versetzt. Die Mischung wird 15 Minuten bei 0°C und dann 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtrieren über Celite wird mit Diethylether nachgewaschen. Nach Eindampfen der Filtrate bis zur Trockne wird durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung einer Mischung aus Essigsäureethylester und n-Hexan im Verhältnis 70/30 als Elutionsmittel gereinigt. Das erhaltene Produkt wird in 3 ml (21 mmol) 7M Ammoniaklösung in Methanol gelöst. Nach 3 Stunden Rühren wird bis zur Trockne eingedampft. Das Produkt wird durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung einer Mischung aus Essigsäureethylester und Ethanol im Verhältnis 90/10 als Elutionsmittel gereinigt und aus Essigsäureethylester umkristallisiert, was 0,115 g Produkt in Form eines weißen Feststoffs ergibt. S

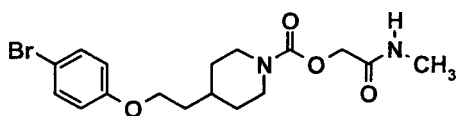
Schmelzpunkt (°C): 137-139

LC-MS: M+H = 344

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7,80 (dd, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,30-7,15 (m, 2H), 6,05 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,00 (d, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,95 (d, 2H), 1,50-1,30 (m, 2H)

#### Beispiel 9 (Verbindung Nr. 168)

##### 4-{2-[(4-Bromphenyl)oxy]ethyl}-1-piperidincarbonsäure-2-(methylamino)-2-oxoethylester



##### 9.1. 4-{2-[(4-Bromphenyl)oxy]ethyl}-1-piperidincarbonsäure-1,1-dimethylethylester

**[0051]** Es wird wie in Beispiel 4.1. beschrieben verfahren. Ausgehend von 1,93 g (8,4 mmol) 4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperidincarbonsäure-1,1-dimethylethylester und 5,88 g (33,6 mmol) 1-Brom-4-fluorbenzol werden 4,1 g Rohprodukt in Form eines Öls erhalten.

##### 9.2. 4-{2-[(4-Bromphenyl)oxy]ethyl}piperidin

**[0052]** Es wird wie in Beispiel 4.2. beschrieben verfahren. Ausgehend von 4-{2-[(4-Bromphenyl)oxy]ethyl}-1-piperidincarbonsäure-1,1-dimethylethylester, hergestellt in Schritt 9.1., werden 1,79 g des Produkts in Form eines Pulvers erhalten.

Schmelzpunkt (°C): 100-102

## 9.3. 4-{2-[(4-Bromphenyl)oxy]ethyl}-1-piperidincarbonsäure-2-(ethyloxy)-2-oxoethylester

**[0053]** Es wird wie in Beispiel 4.3. beschrieben verfahren. Ausgehend von 1,76 g (6,19 mmol) 4-{2-[(4-Bromphenyl)oxy]ethyl}piperidin hergestellt in Schritt 9.2., und 1,39 g (6,19 mmol) {[Phenyloxy]carbonyl}oxy}essigsäureethylester, hergestellt gemäß Beispiel 1.1., werden 1,4 g Produkt in Form eines Öls erhalten.

## 9.4. 4-{2-[(4-Bromphenyl)oxy]ethyl}-1-piperidincarbonsäure-2-(methylamino)-2-oxoethylester

**[0054]** Es wird wie in Beispiel 4.4. beschrieben verfahren. Ausgehend von 1,3 g (3,14 mmol) 4-{2-[(4-Bromphenyl)oxy]ethyl}-1-piperidincarbonsäure-2-(ethyloxy)-2-oxoethylester, hergestellt in Schritt 9.3., werden 0,95 g des Produkts in Form eines Pulvers erhalten.

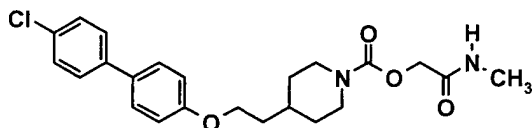
Schmelzpunkt (°C): 101-103

LC-MS: M+H = 400

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7,55 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 6,25 (breites s, NH), 4,90-4,70 (m, 2H), 4,50-4,25 (m, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,20-2,90 (m, 2H), 3,10 (d, 3H), 2,05-1,90 (m, 5H), 1,55-1,30 (m, 2H)

## Beispiel 10 (Verbindung Nr. 186)

## 4-{2-[(4'-Chlor-4-biphenyl)oxy]ethyl}-1-piperidincarbonsäure-2-(methylamino)-2-oxoethylester



**[0055]** Es wird wie in Beispiel 4.5. beschrieben verfahren. Ausgehend von 0,1 g (0,25 mmol) 4-{2-[(4-Bromphenyl)-oxy]ethyl}-1-piperidincarbonsäure-2-(methylamino)-2-oxoethylester, hergestellt gemäß Beispiel 9, und 0,117 g (0,75 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure werden 0,087 g Produkt in Form eines Pulvers erhalten.

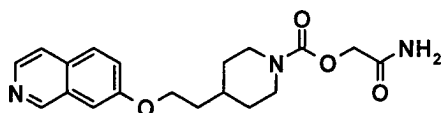
Schmelzpunkt (°C): 104-106

LC-MS: M+H = 431

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7,70-7,50 (m, 6H), 7,10 (d, 2H), 6,20 (breites s, NH), 4,85-4,60 (m, 2H), 4,45-4,15 (m, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,15-2,95 (m, 2H), 3,05 (d, 3H), 2,10-1,85 (m, 5H), 1,50-1,25 (m, 2H)

## Beispiel 11 (Verbindung Nr. 183)

## 4-[2-(7-Isochinolinyloxy)ethyl]-1-piperidincarbaminsäure-2-amino-2-oxoethylester



## 11.1. 4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperidincarbonsäure-2-(methoxy)-2-oxoethylester

**[0056]** Es wird wie in Beispiel 2.1. beschrieben verfahren, wobei anstelle von Ethanolamin 7,6 g (59,4 mmol) 4-(2-Hydroxyethyl)piperidin verwendet werden, was 7,1 g Produkt in Form eines farblosen Öls ergibt.

## 11.2. 4-[2-(7-Isochinolinyloxy)ethyl]-1-piperidincarbaminsäure-2-amino-2-oxoethylester

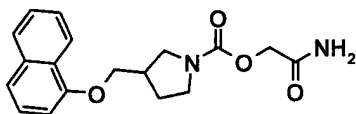
**[0057]** Es wird wie in Beispiel 8.2. beschrieben verfahren, wobei von 0,46 g (1,84 mmol) ADDP, 0,30 g (1,24 mmol) 4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperidincarbonsäure-2-(methoxy)-2-oxoethylester, hergestellt in Schritt 11.1., 0,46 ml Tri-n-butylphosphin und 0,26 g (1,84 mmol) 7-Hydroxyisochinolin in 4 ml Benzol ausgegangen wird. Das Produkt wird durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester und dann einer Mischung aus Essigsäureethylester und Ethanol im Verhältnis 95/5 als Elutionsmittel gereinigt, was 0,25 g Produkt in Form eines weißen Feststoffs ergibt.

Schmelzpunkt (°C): 179-181

LC-MS: M+H = 358

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 9,15 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,20 (t, 4H), 2,90 (m, 2H), 1,90-1,70 (m, 5H), 1,40-1,20 (m, 2H)

## 3-[(1-Naphthalinyloxy)methyl]-1-pyrrolidincarbonsäure-2-amino-2-oxoethylester



## 12.1. 3-[(1-Naphthalinyloxy)methyl]-1-pyrrolidincarbonsäure-1,1-dimethylethylester

**[0058]** Zu einer unter Stickstoff auf einem Eisbad gekühlten Lösung von 1,0 g (4,9 mmol) 3-(Hydroxymethyl)-1-pyrrolidincarbonsäure-1,1-dimethylethylester (beschrieben in WO 0066557), 0,95 g (6,4 mmol) 1-Naphthalinol und 1,4 g (6,9 mmol) Tri-n-butylphosphin in 40 ml Toluol und 20 ml Tetrahydrofuran wird eine Lösung von 1,74 g (6,9 mmol) ADDP getropft. Die Reaktionsmischung wird wieder auf Raumtemperatur kommen gelassen und noch 24 Stunden gerührt. Dann wird die Mischung filtriert und der Niederschlag mit Toluol gewaschen. Nach Eindampfen bis zur Trockne wird der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit 1M Natronlauge gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie an einer Kieselgelsäule unter Verwendung von Dichlormethan und dann einer Mischung aus Dichlormethan und Methanol im Verhältnis 98/2 als Elutionsmittel gereinigt, was 0,80 g Produkt in Form eines farblosen Öls ergibt.

## 12.2. 3-[(1-Naphthalinyloxy)methyl]pyrrolidin

**[0059]** Eine Lösung von 0,42 g (1,28 mmol) 3-[(1-Naphthalinyloxy)methyl]-1-pyrrolidincarbonsäure-1,1-dimethylethylester, hergestellt in Schritt 12.1., in 10 ml 1,4-Dioxan und 6 ml 2N wässriger Salzsäure wird 6 Stunden gerührt. Nach Eindampfen bis zur Trockne wird zweimal zusammen mit Toluol eingedampft. Der feste Rückstand wird mit Diethylether gewaschen. Der Feststoff wird in Dichlormethan aufgenommen und mit konzentrierter Ammoniaklösung versetzt, bis sich ein basischer pH-Wert ergibt. Nach Filtration über eine Whatman-PTFE-Kartusche wird die organische Phase eingeeengt, was 0,21 g öliges Produkt ergibt, das als solches im folgenden Schritt verwendet wird.

## 12.3. 3-[(1-Naphthalinyloxy)methyl]-1-pyrrolidincarbonsäure-2-(ethyloxy)-2-oxoethylester

**[0060]** Eine Lösung von 0,20 g (0,88 mmol) 3-[(1-Naphthalinyloxy)methyl]pyrrolidin, hergestellt in Schritt 12.2., und 0,35 g (1,5 mmol) [(Phenylxycarbonyl)oxy]essigsäureethylester, hergestellt gemäß Beispiel 1.1, in 6 ml Toluol wird über Nacht auf 60°C erhitzt. Nach Eindampfen bis zur Trockne wird der Rückstand in einer Mischung aus Wasser, Dichlormethan und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung aufgenommen. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie an einer Kieselgelsäule unter Verwendung von Dichlormethan und dann einer Mischung aus Dichlormethan und Methanol im Verhältnis 99/1 als Elutionsmittel gereinigt. Es werden 0,24 g Produkt in Form eines Öls erhalten, das als solches im folgenden Schritt verwendet wird.

## 12.4. 3-[(1-Naphthalinyloxy)methyl]-1-pyrrolidincarbonsäure-2-amino-2-oxoethylester

**[0061]** 0,24 g (0,67 mmol) 3-[(1-Naphthalinyloxy)methyl]-1-pyrrolidincarbonsäure-2-(ethyloxy)-2-oxoethylester, hergestellt in Schritt 12.3., wird in 15 ml 7N Ammoniaklösung (105 mmol) in Methanol gelöst. Die Lösung wird in einem mit einem Stopfen versehenen Rohr drei Tage bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Eindampfen bis zur Trockne wird der Rückstand durch Chromatographie an einer Kieselgelsäule unter Verwendung einer Mischung aus Dichlormethan und Methanol im Verhältnis 97/3 und dann 94/6 als Elutionsmittel gereinigt. Der erhaltene Feststoff wird in Diethylether trituriert und abfiltriert, was 0,15 g Produkt ergibt.

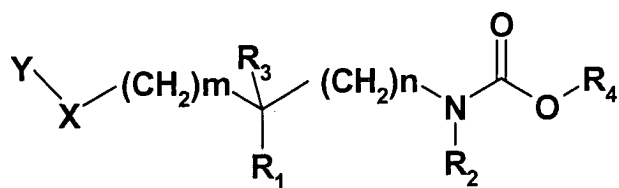
Schmelzpunkt (°C): 161-163

LC-MS: M+H = 329

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ(ppm): 8,15 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,50-7,30 (m, 4H), 7,10-6,90 (s, 2H), 6,80 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,20-4,05 (m, 2H), 3,90-3,30 (m, 4H), 2,90-2,70 (m, 1H), 2,30-2,10 (m, 1H), 2,05-1,85 (m, 1H).

**[0062]** Die folgende Tabelle illustriert die chemischen Strukturen und die physikalischen Eigenschaften einiger erfindungsgemäßer Verbindungen.

Tabelle



(I)

Nr.	Y	X	m	n	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	FP°C (oder M+H)
1.	4-Chlorphenyl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	147-1 49
2.	4-Chlorphenyl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	128-1 30
3.	4-Chlorphenyl	O	0	2	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	108-1 10
4.	4-Chlorphenyl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	116-1 18
5.	3-Chlorphenyl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	114-1 16
6.	3-Chlorphenyl	O	0	2	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	90-92
7.	3-Chlorphenyl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	114-1 16
8.	2-Chlorphenyl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	128-1 30
9.	2-Chlorphenyl	O	0	2	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	128-1 30
10.	2-Chlorphenyl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	110-1 12
11.	4-Cyanophenyl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	204-2 06
12.	4-Cyanophenyl	O	0	2	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	173-1 75
13.	4-Cyanophenyl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	169-1 71
14.	3-Cyanophenyl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	142-1 43

Nr.	Y	X	m	n	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	FP°C (oder M+H)
15.	3-Cyanophenyl	O	0	2	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	129-131
16.	3-Cyanophenyl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	123-125
17.	4-Isopropylphenyl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	95-97
18.	4-Isopropylphenyl	O	0	2	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(295)
19.	4-Isopropylphenyl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	103-105
20.	3-Isopropylphenyl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	96-98
21.	3-Isopropylphenyl	O	0	2	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(295)
22.	3-Isopropylphenyl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	88-90
23.	4-tert-Butylphenyl	O	0	2	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	90-92
24.	4-tert-Butylphenyl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(323)
25.	3-tert-Butylphenyl	O	0	2	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(309)
26.	3-tert-Butylphenyl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(323)
27.	4-(1,1,3,3-Tetramethylbutyl)phenyl	O	0	2	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(365)
28.	4-(1,1,3,3-Tetramethylbutyl)phenyl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(379)
29.	4-(1,1-Dimethylphenylmethyl)phenyl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(357)
30.	4-(1,1-Dimethylphenyl methyl)phenyl	O	0	2	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(371)
31.	4-(1,1-Dimethylphenylmethyl)phenyl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(385)
32.	4-Phenylphenyl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	196-198
33.	4-Phenylphenyl	O	0	2	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	187-189
34.	4-Phenylphenyl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	192-

Nr.	Y	X	m	n	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	FP°C (oder M+H)
									194
35.	4-(4-Chlorphenyl)phenyl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	193-195
36.	4-(3-Chlorphenyl)phenyl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	168-170
37.	4-(2-Chlorphenyl)phenyl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	114-116
38.	4-(4-Methoxyphenyl)phenyl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	194-196
39.	4-(3-Methoxyphenyl)phenyl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(345)
40.	4-(2-Methoxyphenyl)phenyl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	127-129
41.	3-Phenylphenyl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	126-128
42.	3-Phenylphenyl	O	0	2	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	110-112
43.	3-Phenylphenyl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	127-129
44.	3-(4-Chlorphenyl)phenyl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	137-139
45.	3-(3-Chlorphenyl)phenyl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	90-92
46.	3-(2-Chlorphenyl)phenyl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	55-57
47.	3-(4-Methoxyphenyl)phenyl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	168-170
48.	3-(3-Methoxyphenyl)phenyl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	86-88
49.	2-Phenylphenyl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	92-94

Nr.	Y	X	m	n	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	FP°C (oder M+H)
50.	2-Phenylphenyl	O	0	2	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(329)
51.	2-Phenylphenyl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(343)
52.	2-(4-Chlorphenyl)phenyl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	130-132
53.	2-(3-Chlorphenyl)phenyl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	88-90
54.	2-(2-Chlorphenyl)phenyl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(349)
55.	2-(4-Methoxyphenyl)phenyl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	74-76
56.	Naphthalin-1-yl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(289)
57.	Naphthalin-1-yl	O	0	2	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(303)
58.	Naphthalin-1-yl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	80-82
59.	Naphthalin-1-yl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	90-92
60.	4-Chlornaphthalin-1-yl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	142-144
61.	4-Chlornaphthalin-1-yl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	108-110
62.	Naphthalin-2-yl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(289)
63.	Naphthalin-2-yl	O	0	2	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	158-160
64.	Naphthalin-2-yl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	171-173
65.	4-Phenoxyphenyl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	158-160
66.	4-Phenoxyphenyl	O	0	2	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	141-143
67.	4-Phenoxyphenyl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	144-146
68.	Pyridin-3-yl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	135-137
69.	Pyridin-3-yl	O	0	2	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	119-121
70.	Pyridin-3-yl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	96-98

Nr.	Y	X	m	n	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	FP°C (oder M+H)
71.	5-Chlorchinolin-8-yl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	232-234
72.	5-Chlorchinolin-8-yl	O	0	2	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	183-185
73.	5-Chlorchinolin-8-yl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	184-186
74.	Phenyl	O	1	0	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	90-92
75.	4-CF <sub>3</sub> -Phenyl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	115-117
76.	4-Cl-Phenyl	SO <sub>2</sub>	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	164-166
77.	4-Cl-Phenyl	SO <sub>2</sub>	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH CH <sub>3</sub>	168-170
78.	3-CF <sub>3</sub> -Phenyl	SO <sub>2</sub>	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	148-150
79.	3-CF <sub>3</sub> -Phenyl	SO <sub>2</sub>	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH CH <sub>3</sub>	163-165
80.	Naphthalin-1-yl	O	0	1	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH CH <sub>3</sub>	111-113
81.	Naphthalin-1-yl	O	1	1	CH <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	176-178
82.	Naphthalin-1-yl	O	1	1	CH <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH CH <sub>3</sub>	112-114
83.	Naphthalin-1-yl	O	1	1	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	161-163
84.	Naphthalin-1-yl	O	1	1	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH CH <sub>3</sub>	99-101
85.	4-(4-F-Phenyl)phenyl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH CH <sub>3</sub>	117-119
86.	4-(4-Cl-Phenyl)phenyl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH CH <sub>3</sub>	134-136
87.	4-(4-CH <sub>3</sub> -Phenyl)phenyl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH CH <sub>3</sub>	121-123
88.	4-(4-n-Butyl-phenyl)phenyl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH CH <sub>3</sub>	105-107
89.	4-(4-CF <sub>3</sub> -	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH CH <sub>3</sub>	141-

Nr.	Y	X	m	n	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	FP°C (oder M+H)
	Phenyl)phenyl								143
90.	4-(4-CH <sub>3</sub> O-Phenyl)phenyl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	152-154
91.	4-(4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-Phenyl)phenyl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	145-147
92.	4-(4-CF <sub>3</sub> O-Phenyl)phenyl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	131-133
93.	4-(3-F,4-CH <sub>3</sub> O-Phenyl)phenyl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	(417)
94.	4-(3-Cl,4-F-Phenyl)phenyl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	124-126
95.	4-(3,4-Cl <sub>2</sub> -Phenyl)phenyl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	(438)
96.	3-(4-F-Phenyl)phenyl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	(387)
97.	3-(4-Cl-Phenyl)phenyl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	(403)
98.	3-(4-CH <sub>3</sub> -Phenyl)phenyl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	(383)
99.	3-(4-n-Butylphenyl)phenyl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	(425)
100.	3-(4-CF <sub>3</sub> -Phenyl)phenyl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	(437)
101.	3-(4-CH <sub>3</sub> O-Phenyl)phenyl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	(399)
102.	3-(4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-Phenyl)phenyl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	(413)
103.	3-(4-CF <sub>3</sub> O-phenyl)phenyl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	(453)
104.	3-(3-F,4-CH <sub>3</sub> O-Phenyl)phenyl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	(417)
105.	3-(3-Cl,4-F-Phenyl)phenyl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	(421)
106.	3-(3,4-Cl <sub>2</sub> -Phenyl)phenyl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	(438)

Nr.	Y	X	m	n	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	FP°C (oder M+H)
107.	3-(2,4-Cl <sub>2</sub> -Phenyl)phenyl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	(438)
108.	Naphthalin-1-yl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	137-138
109.	Naphthalin-1-yl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	121-122
110.	Naphthalin-2-yl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	118-120
111.	Chinolin-8-yl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(330)
112.	Phenyl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	123-125
113.	4-Cl-Phenyl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	152-154
114.	4-Cl-Phenyl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	166-168
115.	4-Cl-Phenyl	S	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	130-132
116.	4-Cl-Phenyl	SO <sub>2</sub>	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	131-133
117.	3-Cl-Phenyl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	131-133
118.	3-Cl-Phenyl	S	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	94-96
119.	3-Cl-Phenyl	SO <sub>2</sub>	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	100-102
120.	4-Br-Phenyl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	163-165
121.	4-CH <sub>3</sub> O-Phenyl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	128-130
122.	3-CH <sub>3</sub> O-Phenyl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	119-121
123.	4-n-Propyloxyphenyl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	141-143
124.	4-CF <sub>3</sub> -Phenyl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	134-136
125.	4-CF <sub>3</sub> -Phenyl	S	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	129-

Nr.	Y	X	m	n	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	FP°C (oder M+H)
									131
126.	4-CF <sub>3</sub> Phenyl	SO <sub>2</sub>	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	103-105
127.	3-CF <sub>3</sub> -Phenyl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	120-121
128.	3-CF <sub>3</sub> -Phenyl	S	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	167-169
129.	3-CF <sub>3</sub> -Phenyl	SO <sub>2</sub>	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	141-143
130.	4-CF <sub>3</sub> O-Phenyl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	118-120
131.	3-CF <sub>3</sub> O-Phenyl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	132-134
132.	4-Isopropylphenyl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	113-115
133.	3-Isopropylphenyl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	119-121
134.	2,3-Cl <sub>2</sub> -Phenyl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	160-162
135.	2,4-Cl <sub>2</sub> -Phenyl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	144-146
136.	3,4-Cl <sub>2</sub> -Phenyl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	113-115
137.	Naphthalin-1-yl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	135-136
138.	Naphthalin-1-yl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	151-152
139.	Naphthalin-1-yl	O	1	1	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	149-151
140.	Naphthalin-1-yl	O	1	1	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	(357)
141.	Naphthalin-1-yl	S	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	127-129
142.	Naphthalin-1-yl	SO <sub>2</sub>	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	154-156
143.	Naphthalin-2-yl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	142-

Nr.	Y	X	m	n	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	FP°C (oder M+H)
									144
144.	Naphthalin-2-yl	S	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	111-113
145.	Naphthalin-2-yl	SO <sub>2</sub>	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	105-107
146.	4-Chlornaphthalin-1-yl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	166-168
147.	4-Chlornaphthalin-1-yl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	163-165
148.	Chinolin-7-yl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	137-139
149.	Isochinolin-7-yl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	162-164
150.	4-(4-F-Phenyl)phenyl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	150-152
151.	4-(4-Cl-Phenyl)phenyl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	167-169
152.	4-(4-CH <sub>3</sub> -Phenyl)phenyl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	164-166
153.	4-(4-n-Butyl-phenyl)phenyl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	171-173
154.	4-(4-CF <sub>3</sub> -Phenyl)phenyl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	197-199
155.	4-(4-CH <sub>3</sub> O-Phenyl)phenyl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	172-174
156.	4-(4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-Phenyl)phenyl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	173-175
157.	4-(4-CF <sub>3</sub> O-Phenyl)phenyl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	152-154
158.	4-(3-F,4-CH <sub>3</sub> O-Phenyl)phenyl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	156-158
159.	4-(3-Cl,4-F-Phenyl)phenyl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	132-134
160.	4-(3,4-Cl <sub>2</sub> -Phenyl)phenyl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	163-165

Nr.	Y	X	m	n	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	FP°C (oder M+H)
161.	4-(2,4-Cl <sub>2</sub> -Phenyl)phenyl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	177-179
162.	Pyrimidin-2-yl	S	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	109-111
163.	5-Phenylthiazol-2-yl	S	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	(406)
164.	Benzoxazol-2-yl	S	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	(364)
165.	Phenyl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	136-138
166.	4-Cl-Phenyl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	115-117
167.	3-Cl-Phenyl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	91-93
168.	4-Br-Phenyl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	101-103
169.	4-CH <sub>3</sub> O-Phenyl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	108-110
170.	3-CH <sub>3</sub> O-Phenyl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(337)
171.	4-n-Propyloxyphenyl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	121-123
172.	4-CF <sub>3</sub> -Phenyl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	112-114
173.	3-CF <sub>3</sub> -Phenyl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	94-96
174.	4-CF <sub>3</sub> O-Phenyl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	79-81
175.	3-CF <sub>3</sub> O-Phenyl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(391)
176.	4-Isopropylphenyl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	75-77
177.	3-Isopropylphenyl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(349)
178.	3,4-Cl <sub>2</sub> -Phenyl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	103-105
179.	Naphthalin-1-yl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	134-135
180.	Naphthalin-1-yl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	108-109
181.	Naphthalin-2-yl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(357)
182.	Chinolin-7-yl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	164-166

Nr.	Y	X	m	n	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	FP°C (oder M+H)
183.	Isochinolin-7-yl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	179- 181
184.	4-Phenylphenyl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH 3	124- 126
185.	4-(4-F-Phenyl)phenyl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH 3	120- 122
186.	4-(4-Cl-Phenyl)phenyl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH 3	104- 106
187.	4-(4-CF <sub>3</sub> -Phenyl)phenyl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH 3	137- 139
188.	4-(3-CF <sub>3</sub> -Phenyl)phenyl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH 3	98-1 00
189.	4-(4-CH <sub>3</sub> O-Phenyl)phenyl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH 3	141- 143
190.	4-(4-CF <sub>3</sub> O-Phenyl)phenyl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH 3	116-1 18
191.	4-(4-Isopropyl-phenyl)phenyl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH 3	121- 123
192.	4-(2,4-Cl <sub>2</sub> -Phenyl)phenyl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	CH <sub>2</sub> CONHCH 3	112-1 14

**[0063]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden pharmakologischen Tests zur Bestimmung ihrer Hemmwirkung auf das Enzym FAAH (Fatty Acid Amido Hydrolase) unterworfen.

**[0064]** Die Hemmwirkung wurde in einem radioenzymatischen Assay auf Basis der Bestimmung des Produkts der Hydrolyse (Ethanolamin [<sup>1-3</sup>H]) von Anandamid [Ethanolamin 1-<sup>3</sup>H] durch FAAH belegt (Life Sciences (1995), 56, 1999-2005, und Journal Pharmacology and Experimental Therapeutics (1997), 283, 729-734). So wurden Maushirne (abzüglich des Cerebellums) entnommen und bei -80°C aufbewahrt. Zum Zeitpunkt der Verwendung werden durch Homogenisierung der Gewebe in einem Polytron in 10 mM Tris-HCl-Puffer (pH 8, 0) mit 150 mM NaCl und 1 mM EDTA Membranhomogenate hergestellt. Dann wird die enzymatische Reaktion in 70 µl Puffer mit Rinderserumalbumin ohne Fettsäuren (1 mg/ml) durchgeführt. Dann werden nacheinander die zu prüfenden Verbindungen in verschiedenen Konzentrationen, Anandamid [Ethanolamin 1-<sup>3</sup>H] (spezifische Aktivität: 15-20 Ci/mmol), mit kaltem Anandamid auf 10 µM verdünnt, und die Membranpräparation (400 µg gefrorenes Gewebe pro Versuch) zugegeben. Nach 15 Minuten bei 25°C wird die enzymatische Reaktion durch Zugabe von 140 µl Chloroform/Methanol (2:1) gestoppt. Die Mischung wird 10 Minuten und dann 15 Minuten bei 3500 g zentrifugiert. Ein Aliquot (30 µl) der das Ethanolamin [1-<sup>3</sup>H] enthaltenden wässrigen Phase wird durch Flüssigkeitsszintillation gezählt. Unter diesen Bedingungen zeigen die wirksamsten erfindungsgemäßen Verbindungen IC<sub>50</sub>-Werte (Konzentration, die 50% der Kontrollenzymaktivität von FAAH inhibiert) zwischen 0,001 und 1 µM. Beispielsweise zeigt die Verbindung Nr. 58 der Tabelle einen IC<sub>50</sub>-Wert von 0,047 µM.

**[0065]** Daher scheinen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine Hemmwirkung auf das Enzym FAAH zu besitzen.

**[0066]** Die in-vivo-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde in einem Analgesietest beurteilt.

**[0067]** So verursacht die intraperitoneale (i.p.) Verabreichung von PBQ (Phenylbenzochinon, 2 mg/kg in 0,9%iger Natriumchloridlösung mit 5% Ethanol) an männliche OF1-Mäuse mit einem Gewicht von 25 bis 30 g über den Zeitraum von 5 bis 15 Minuten nach Injektion Unterleibsstreckungen, im Durchschnitt 30 Windungen oder Kontraktionen. Die getesteten Verbindungen werden auf oralem Wege in 0,5%iger Suspension in Tween 80, 60 Minuten bzw. 120 Minuten vor der Verabreichung von PBQ verabreicht. Unter diesen Bedingungen verringern die wirksamsten erfindungsgemäßen Verbindungen die Zahl der durch PBQ induzierten Streckungen in einem Dosisbereich zwischen 1 und 30 mg/kg um 35 bis 70%. Beispielsweise verringert die Verbindung Nr. 58 der Tabelle die Zahl der durch PBQ induzierten Streckungen bei einer Dosis von 1 mg/kg nach 2 Stunden

um 51%.

**[0068]** Das Enzym FAAH (Chemistry and Physics of Lipids, (2000), 108, 107-121) katalysiert die Hydrolyse von endogenen Amid- und Esterderivaten verschiedener Fettsäuren wie N-Arachidonylethanolamin (Anandamid), N-Palmitoylethanolamin, N-Oleoylethanolamin, Oleamid oder 2-Arachidonoylglycerin. Diese Derivate haben verschiedene pharmakologische Wirkungen, indem sie u.a. mit Cannabinoid- und Vanilloidrezeptoren Wechselwirken. Die erfindungsgemäßen Verbindungen blockieren diesen Abbauweg und erhöhen den Gewebespiegel dieser endogenen Substanzen. Die können in dieser Hinsicht bei der Prävention und Behandlung von Pathologien, an denen endogene Cannabinoide und/oder andere durch das Enzym FAAH metabolisierte Substanzen beteiligt sind, verwendet werden.

**[0069]** Genannt seien beispielsweise die folgenden Erkrankungen und Leiden: Schmerzen, insbesondere akute oder chronische Schmerzen vom neurogenen Typ: Migräne, neuropathische Schmerzen einschließlich mit Herpesvirus und Diabetes assoziierter Formen; akute oder chronische Schmerzen, die mit entzündlichen Erkrankungen assoziiert sind: Arthritis, rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Gicht, Vasculitis, Morbus Crohn, Reizkolon;  
akute oder chronische periphere Schmerzen;  
Schwindel, Erbrechen, Übelkeit, insbesondere nach Chemotherapie;  
Eßstörungen, insbesondere Anorexien und Kachexien verschiedener Art;  
neurologische und psychiatrische Pathologien: Zittern, Dyskinesien, Dystonien, Spastizität, Zwangsneurosen, Tourette-Syndrom, Depression und Angst jeglicher Art und jeglichen Ursprungs, Gemütsstörungen, Psychosen; akute und chronische neurodegenerative Erkrankungen: Parkinson-Krankheit, Alzheimer-Krankheit, senile Demenz, Chorea Huntington, Läsionen in Verbindung mit Hirnischämie und Schädel- und Knochenmarkstraumata; Epilepsie;  
Schlafstörungen einschließlich Schlafapnoen;  
Herz-Kreislauf-Erkrankungen, insbesondere Hypertonie, Herzarrhythmien, Arteriosklerose, Herzinfarkt, Herzischämien;  
Nierenischämie;  
Krebs: gutartige Hauttumore, Papillome und Hirntumore, Prostatatumore, Hirntumore (Glioblastome, Neuroepitheliome, Medulloblastome, Neuroblastome, Tumore embryonischen Ursprungs, Astrocytome, Astroblastome, Ependyome, Oligodendrogliome, Plexustumor, Neuroepitheliome, Epiphysentumor, Ependymblastome, maligne Meningiome, Sarcomatosen, maligne Melanome, Schwannome);  
Störungen des Immunsystems, insbesondere Autoimmunerkrankungen: Psoriasis, Lupus erythematosus, Erkrankungen des Binde- oder Stützgewebes, Sjögren-Syndrom, ankylosierende Spondylarthritis, undifferenzierte Spondylarthritis, Behcet-Krankheit, hämolytische Autoimmunämien, Multiple Sklerose, amyotrophe Lateralsklerose, Amylosen, Transplantatabstoßung, Krankheiten, die die Plasmazelllinie betreffen;  
allergische Erkrankungen: Überempfindlichkeitsreaktion vom Sofort- oder Spät-Typ, allergische Rhinitis oder Conjunctivitis, Kontaktdermatitis;  
parasitäre, virale oder bakterielle Infektionserkrankungen: AIDS, Meningitiden;  
entzündliche Erkrankungen, insbesondere Gelenkskrankheiten: Arthritis, rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Gicht, Vasculitis, Morbus Crohn, Reizkolon; Osteoporose; Augenleiden: Augenhypertonie, Glaukom;  
Lungenleiden: Erkrankungen der Atemwege, Bronchospasmen, Husten, Asthma, chronische Bronchitis, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Emphysem; Magen-Darm-Erkrankungen: Reizkolon, entzündliche Darmerkrankungen, Geschwüre, Diarrhöen; Harninkontinenz und Blasenentzündung.

**[0070]** Die Verwendung der Verbindungen der Formel (I) in pharmazeutisch unbedenklicher Basen- Salz-, Hydrat- oder Solvatform zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der oben aufgeführten Pathologien bildet einen integralen Teil der Erfindung.

**[0071]** Gegenstand der Erfindung sind auch Medikamente, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz, Hydrat oder Solvat der Verbindung der Formel (I) enthalten. Diese Medikamente finden in der Therapie Anwendung, insbesondere bei der Behandlung der oben aufgeführten Pathologien.

**[0072]** Gemäß einem anderen Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der Formel (I) enthalten. Diese pharmazeutischen Zusammensetzungen enthalten eine wirksame Dosis einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes, Hydrats oder Solvats davon und gegebenenfalls einen oder mehrere pharmazeutisch unbedenkliche Trägerstoffe.

**[0073]** Die Trägerstoffe werden gemäß der pharmazeutischen Form und dem gewünschten Verabreichungsmodus unter dem Fachmann bekannten und üblichen Trägerstoffen ausgewählt. In den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen zur oralen, sublingualen, subkutanen, intramuskulären, intravenösen, topischen, lokalen, intratrachealen, intranasalen, transdermalen, pulmonalen, okulären oder rektalen Verabreichung kann der Wirkstoff der obigen Formel (I) oder gegebenenfalls ein Salz, Solvat oder Hydrat davon in Dosierungseinheitsform in Abmischung mit herkömmlichen pharmazeutischen Trägerstoffen zur Prophylaxe oder Behandlung der oben aufgeführten Störungen oder Erkrankungen an Tiere und Menschen verabreicht werden. Die entsprechenden Dosierungseinheitsformen umfassen die Formen für den oralen Weg, wie Tabletten, Weich- oder Hartgelatine kapseln, Pulver, Granulate, Kaugummis und orale Lösungen oder Suspensionen, die Form zur sublingualen, bukkalen, intratrachealen, intraokulären oder intranasalen Verabreichung, die Formen zur Verabreichung durch Inhalation, die Formen zur subkutanen, intramuskulären oder intravenösen Verabreichung und die Formen zur rektalen oder vaginalen Verabreichung. Für die topische Verabreichung kann man die erfindungsgemäßen Verbindungen in Cremes, Salben oder Lotionen verwenden.

**[0074]** So kann eine Dosierungseinheitsform einer erfindungsgemäßen Verbindung in Form einer Tablette zum Beispiel die folgenden Komponenten enthalten:

Erfindungsgemäße Verbindung	50,0 mg
Mannit	223,75 mg
Croscarmellose-Natrium	6,0 mg
Maisstärke	15,0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	2,25 mg
Magnesiumstearat	3,0 mg

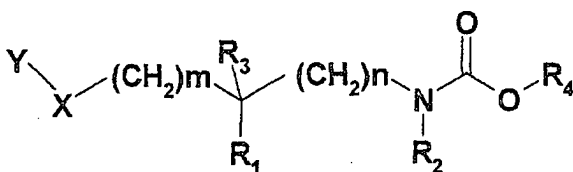
**[0075]** Diese Einheitsformen werden so dosiert, daß je nach der galenischen Form eine tägliche Verabreichung von 0,01 bis 20 mg Wirkstoff pro kg Körpergewicht möglich ist.

**[0076]** Es kann bestimmte Fälle geben, in denen höhere oder niedrigere Dosen angebracht sind, die ebenfalls zur Erfindung gehören. Gemäß üblicher Praxis wird die für jeden Patienten geeignete Dosis je nach Verabreichungsmodus, Gewicht und Reaktion des Patienten vom Arzt bestimmt.

**[0077]** Die vorliegende Erfindung betrifft auch gemäß einem anderen Aspekt eine Methode zur Behandlung der oben aufgeführten Pathologien, die die Verabreichung einer wirksamen Dosis einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines dieser pharmazeutisch unbedenklichen Salze, eines Solvats oder eines Hydrats der Verbindung umfaßt.

### Patentansprüche

#### 1. Verbindung der Formel (I)



(I)

worin

m für 0, 1, 2 oder 3 steht;

n für 0, 1, 2 oder 3 steht;

X für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO- oder SO<sub>2</sub>-Gruppe steht;

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe stehen oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Gruppe bilden, worin p für eine solche ganze Zahl von 1 bis 5 steht, daß n + p für eine ganze Zahl von 2 bis 5 steht;

R<sub>3</sub> für ein Wasserstoff- oder Fluoratom oder eine Hydroxy- oder Methylgruppe steht;

R<sub>4</sub> für eine Gruppe der allgemeinen Formel CHR<sub>5</sub>CONHR<sub>6</sub> steht, worin

R<sub>5</sub> für ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe steht und

R<sub>6</sub> für ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl – oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl -C<sub>1-6</sub>-alkylengruppe steht;

Y für

eine Gruppe  $Y_1$ , insbesondere ausgewählt unter Phenyl, Pyridinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Thiazolyl, Naphthyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl, Chinazolinyl, Chinoxalanyl, Naphthyridinyl, Cinnolinyl, Benzofuranyl, Dihydrobenzofuranyl, Benzothienyl, Dihydrobenzothienyl, Indolyl, Isoindolyl, Indolinyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzisothiazolyl, Benzotriazolyl, Benzoxadiazolyl und Benzothiadiazolyl, steht; wobei die Gruppe  $Y_1$  gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten  $Y_2$ , die gleich oder voneinander verschieden sind, oder durch eine Gruppe  $Y_3$  substituiert ist;

$Y_2$  für ein Halogenatom oder eine Cyano-, Nitro-,  $C_{1-8}$ -Alkyl-,  $C_{1-8}$ -Alkoxy-,  $C_{1-8}$ -Thioalkyl-,  $C_{1-8}$ -Fluoralkyl-,  $C_{1-8}$ -Fluoralkoxy-,  $C_{1-8}$ -Fluorthioalkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyloxy-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-8}$ -alkylen-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-8}$ -alkyloxy-, Hydroxy-,  $NR_7R_8$ -,  $NHCOR_7$ -,  $NHSO_2R_7$ -,  $COR_7$ -,  $CO_2R_7$ -,  $CONR_7R_8$ -,  $SO_2R_7$ -,  $SO_2NR_7R_8$ -, -O- ( $C_{1-3}$ -Alkylen)-O-, Phenyloxy-, Phenylthio-, Phenyl- $C_1$ - $C_8$ -alkylen-, Phenyl- $C_1$ - $C_8$ -alkyloxy- oder Phenyl- $C_1$ - $C_8$ -alkylthiogruppe steht;

$Y_3$  für eine insbesondere unter Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl oder Pyridazinyl ausgewählte Gruppe steht;

wobei die Gruppe(n)  $Y_3$  durch eine oder mehrere Gruppen  $Y_2$ , die gleich oder voneinander verschieden sind, substituiert sein kann bzw. können;

$R_7$  und  $R_8$  unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe stehen oder mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidin-, Pyrrolidin-, Piperidin-, Morpholin-, Thiomorpholin-, Azepin- oder Piperazinring bilden, der gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder Benzylgruppe substituiert ist; in Basen-, Säureadditionssalz-, Hydrat- oder Solvatform.

## 2. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

Y für

eine Gruppe  $Y_1$ , insbesondere ausgewählt unter Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Thiazolyl, Naphthyl, Chinolinyl, Isochinolinyl und Benzoxazolyl, steht; wobei die Gruppe  $Y_1$  gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten  $Y_2$ , die gleich oder voneinander verschieden sind, oder durch eine Gruppe  $Y_3$  substituiert ist;

$Y_2$  für ein Halogenatom oder eine Cyano-,  $C_{1-8}$ -Alkyl-,  $C_{1-8}$ -Alkoxy-,  $C_{1-8}$ -Fluoralkyl-,  $C_{1-8}$ -Fluoralkoxy-, Phenyloxy- oder Phenyl- $C_1$ - $C_8$ -alkylengruppe steht;

$Y_3$  für eine Phenylgruppe steht; wobei  $Y_3$  durch eine oder mehrere Gruppen  $Y_2$ , die gleich oder voneinander verschieden sind, substituiert sein kann;

in Basen-, Säureadditionssalz-, Hydrat- oder Solvatform.

## 3. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß

Y für

eine Gruppe  $Y_1$ , insbesondere ausgewählt unter Phenyl oder Naphthyl, steht; wobei die Gruppe  $Y_1$  gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten  $Y_2$ , die gleich oder voneinander verschieden sind, oder durch eine Gruppe  $Y_3$  substituiert ist;

$Y_2$  für ein Halogenatom oder eine Cyano-,  $C_{1-8}$ -Alkyl-,  $C_{1-8}$ -Alkoxy-,  $C_{1-8}$ -Fluoralkyl-,  $C_{1-8}$ -Fluoralkoxy-, Phenyloxy- oder Phenyl- $C_1$ - $C_8$ -alkylengruppe steht;

$Y_3$  für eine Phenylgruppe steht; wobei  $Y_3$  durch eine oder mehrere Gruppen  $Y_2$ , die gleich oder voneinander verschieden sind, substituiert sein kann;

in Basen-, Säureadditionssalz-, Hydrat- oder Solvatform.

## 4. Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß

m für 0, 1, 2 oder 3 steht;

n für 0, 1, 2 oder 3 steht;

$R_1$  und  $R_2$  unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe stehen oder gemeinsam eine  $-(CH_2)_p$ -Gruppe bilden, worin p für eine solche ganze Zahl von 1 bis 5 steht, daß n + p für eine ganze Zahl von 2 bis 5 steht;

mit der Maßgabe, daß m + n > 1, wenn  $R_1$  und  $R_2$  unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe stehen;

in Basen-, Säureadditionssalz-, Hydrat- oder Solvatform.

## 5. Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß

m für 0, 1, 2 oder 3 steht und/oder

n für 0, 1, 2 oder 3 steht und/oder

$R_1$  und  $R_2$  gemeinsam eine  $-(CH_2)_p$ -Gruppe bilden, worin p für eine solche ganze Zahl von 1 bis 4 steht, daß n + p gleich 4 ist;

in Basen-, Säureadditionssalz-, Hydrat- oder Solvatform.

## 6. Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß X für ein

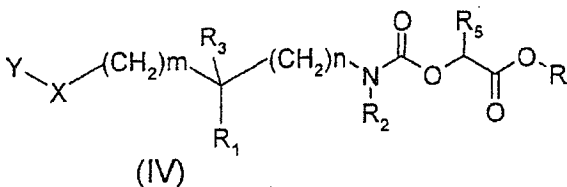
Sauerstoffatom steht;  
in Basen-, Säureadditionssalz-, Hydrat- oder Solvatform.

7. Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_3$  für ein Wasserstoffatom steht;  
in Basen-, Säureadditionssalz-, Hydrat- oder Solvatform.

8. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, ausgewählt unter den folgenden Verbindungen:

- {2-[(4-Chlorphenyl)oxy]ethyl}carbaminsäure-2-(methylamino)-2-oxoethylester;
- {2-[(4-Cyanophenyl)oxy]ethyl}carbaminsäure-2-amino-2-oxoethylester;
- [4-(1-Naphthalinyloxy)butyl]carbaminsäure-2-amino-2-oxoethylester;
- 4-[(4'-Fluor-4-biphenyl)oxy]-1-piperidincarbonsäure-2-(methylamino)-2-oxoethylester;
- 4-[[4-(4-Bromphenyl)oxy]methyl]-1-piperidincarbonsäure-2-(methylamino)-2-oxoethylester;
- 4-[[4'-(4-Trifluormethyl)-4-biphenyl]oxy]methyl]-1-piperidincarbonsäure-2-(methylamino)-2-oxoethylester;
- 4-[(1-Naphthalinyloxy)methyl]-1-piperidincarbonsäure-2-amino-2-oxoethylester;
- 4-[(7-Chinolinyloxy)methyl]-1-piperidincarbonsäure-2-amino-2-oxoethylester;
- 4-{2-[(4-Bromphenyl)oxy]ethyl}-1-piperidincarbonsäure-2-(methylamino)-2-oxoethylester;
- 4-{2-[(4'-Chlor-4-biphenyl)oxy]ethyl}-1-piperidincarbonsäure-2-(methylamino)-2-oxoethylester;
- 4-[2-(7-Isocholinyloxy)ethyl]-1-piperidincarbonsäure-2-amino-2-oxoethylester;
- 3-[(1-Naphthalinyloxy)methyl]-1-pyrrolidincarbonsäure-2-amino-2-oxoethylester.

9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 8, bei dem man eine Verbindung der Formel (IV)



worin Y, X,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ , m und n die in einem der Ansprüche 1 bis 8 angegebene Bedeutung besitzen und R für eine Methyl- oder Ethylgruppe steht, durch Aminolyse mit einem Amin der Formel  $R_6NH_2$ , worin  $R_6$  die in Formel (I) nach Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt, umwandelt.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 8 in pharmazeutisch unbedenklicher Basen-, Salz-, Hydrat- oder Solvatform und gegebenenfalls einen oder mehrere pharmazeutisch unbedenkliche Trägerstoffe.

11. Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 8 in pharmazeutisch unbedenklicher Basen-, Salz-, Hydrat- oder Solvatform zur Verwendung als Arzneimittel.

12. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 8 in pharmazeutisch unbedenklicher Basen-, Salz-, Hydrat- oder Solvatform zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention oder Behandlung einer Pathologie, an der endogene Cannabinoide und/oder andere durch das Enzym FAAH metabolisierte Substanzen beteiligt sind.

13. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 8 in pharmazeutisch unbedenklicher Basen-, Salz-, Hydrat- oder Solvatform zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention oder Behandlung von akuten oder chronischen Schmerzen, Schwindel, Erbrechen, Übelkeit, Eßstörungen, neurologischen und psychiatrischen Pathologien, akuten und chronischen neurodegenerativen Erkrankungen, Epilepsie, Schlafstörungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Nierenischämie, Krebs, Störungen des Immunsystems, allergischen Erkrankungen, parasitären, viralen oder bakteriellen Infektionserkrankungen, entzündlichen Erkrankungen, Osteoporose, Augenleiden, Lungenleiden, Magen-Darm-Erkrankungen oder Harninkontinenz.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen